

중추신경 흥분제 및 Adenosine 이 마우스의 자발운동에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 약리학교실

곽 정 재 · 김 혜 영 · 김 원 준

=Abstract=

Effects of Adenosine and CNS Stimulants on Motor Activity in Mice

Jung Jae Kwaak, Hea Young Kim and Won Joon Kim

Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine, Seoul Korea

The behavioral pattern of an animal is influenced by endogenous and exogenous stimuli such as humoral secretion, neurohumoral transmitters, drugs, light and environmental change.

It has been known that adenosine is a normal constituent of brain, and has sedative or hypnotic effects and anticonvulsant effects, inhibiting the spontaneous firing of cells in the brain via membrane adenosine receptors. Recent studies suggest that the excitatory responses to xanthines in the CNS might be related to the competitive antagonism of xanthines to adenosine.

This study was undertaken to investigate the effects of adenosine and the CNS stimulants such as picrotoxin, strychnine and caffeine on the spontaneous activity of mice, and to examine the influence of adenosine on the seizures induced by large doses of CNS stimulants.

Subjects were 20~30 g adult mice, and the spontaneous activity was measured using the Selective Activity Meter after intraperitoneal injection of adenosine(10 mg/kg), caffeine(100 mg/kg), strychnine(0.2 mg/kg) or picrotoxin(0.5 mg/kg) with or without adenosine pretreatment. The seizures were induced with caffeine(200, 250 and 300 mg/kg), strychnine(1.25 and 1.5 mg/kg) or picrotoxin(10 and 15 mg/kg).

The results are summarized as follows:

- 1) The spontaneous activity in mice was significantly inhibited between 10 and 20 minutes after adenosine treatment.
- 2) Caffeine and picrotoxin increased the motor activity significantly while strychnine had no effect on the activity.
- 3) The ambulatory activity in the caffeine, strychnine and picrotoxin treated groups was significantly inhibited by adenosine pretreatment.
- 4) The seizures were observed with caffeine(200, 250 and 300 mg/kg), strychnine(1.25 and 1.5 mg/kg) or picrotoxin(10 and 15 mg/kg). The caffeine induced seizures were inhibited by adenosine pretreatment, but the strychnine or picrotoxin induced seizures were not affected.

* 본 연구의 일부는 1983년도 연세대학교 의과대학 약리학 교실 유한 연구비의 보조로 이루어졌음.

서 론

동물의 자발운동은 환경의 변화, 약물, 광선, 내분비, 신경체액성 전도물질등의 외적 및 내적 자극에 의하여 영향을 받는다. 중추신경 흥분제는 중추신경계의 활동기능을 항진시켜 둔화된 중추기능의 회복, 각성, 기분 양양 및 운동기능을 항진시키고 흥분이 극도에 달하던 경련을 유발한다. 중추신경 흥분제는 약물 종류에 따라 작용부위와 기전에 차이가 있으며 중추흥분은 중추신경계의 흥분성 전달기능 또는 흥분성 전달인자 유리를 항진시키거나 중추신경계의 억제성 전달기능 또는 억제성 전달인자 유리를 봉쇄시켜 결과적으로 중추의 흥분성 기능과 억제성 기능간의 균형이 깨어져 나타난다(Franz, 1980). Strychnine은 중추신경계를 전반적으로 흥분시키지만 주된 작용은 척수의 반사 흥분성을 항진시키며 그 작용기전은 억제성 전달인자인 glycine과 길항함으로써 척수의 접합후 억제를 저해시키는 데 있다(Curtis, 1963). Picrotoxin은 억제성 전달인자인 GABA와 길항하여 접합전 억제제의 저해로 흥분작용을 나타낸다(Mac Donald 및 Barker, 1978).

한편 xanthine 유도체에 의한 중추 흥분작용은 cyclic nucleotide phosphodiesterase를 억제시킴으로써 cyclic AMP가 축적되기 때문이라고 생각되어 왔으나(Ritchie, 1975) 행동변화를 일으키거나 또는 치료적 효과를 나타내는 xanthines의 농도로는 뇌에서의 phosphodiesterase 억제를 일으키지 못함이 관찰되었다(Daly, 1977). 또한 xanthines는 중추신경계에서의 adenosine 효과를 상경적으로 억제하며(Sattin 및 Rall, 1970), 이에 필요한 xanthines의 농도는 phosphodiesterase를 억제하는데 요구되는 것보다 상당히 낮기 때문에, 중추신경계에서의 xanthines의 효과는 주로 adenosine에 대한 길항작용에 의한다는 가설이 보다 널리 받아들여지게 되었다(Fredholm, 1980; Rall, 1980).

Adenosine은 뇌의 정상 구성성분으로서(Pull 및 Mcilwain, 1973; Hollins 및 Stone, 1980), 구심성 흥분성 접합입력을 차단함으로써 뇌세포들의 자연발생적 흥분을 억제하며(Edstrom 및 Phillis, 1976), 기전은 확실치 않으나 olfactory cortex, hippocampus, 기타 다른 뇌부위에서 흥분성 접합후 전위의 진폭을 감소시킨다고 한다(Dunwiddie 및 Hoffer, 1980; Schubert 및 Mitzdorf, 1979; Scholfield, 1978; Kuroda 및 Kobayashi, 1975; Okadda 및 Ozawa, 1980). Adenosine은 세포막 adenosine 수용체에 작용하여 세포활동에 영향

을 준다고 추정한다(Huang 및 Daly, 1974). Adenosine수용체에는 A₁ 및 A₂의 두개가 있음이 주장되고 있으며 xanthines는 A₁수용체에 대한 상경적 길항제임이 밝혀졌다(Londos 등, 1980; Bruns 등, 1980; Williams 및 Risley, 1980).

Adenosine의 역할에 대하여 뇌조직의 전기 생리학적 및 생화학적 연구는 많으나 행동에 미치는 adenosine과 adenosine 유도체들의 영향에 관해서는 추구된 바 적다. 따라서 본 실험에서는 adenosine과 중추신경 흥분제인 picrotoxin, strychnine 및 caffeine이 마우스의 자발운동에 미치는 영향을 검색하였으며 아울러 대량의 중추신경흥분제 투여시 나타나는 경련 발작에 미치는 adenosine의 영향을 추구코자 하였다.

실험재료 및 방법

1) 실험재료

실험동물로는 체중 20~30 g 내외의 생쥐를 사용하였으며 동물실에서 일정조건하에서 1주일이상 사육하였고 한번 실험에 사용한 동물을 다시 사용하지 않았다.

2) 실험방법

(1) 자발운동 실험

자발운동은 가로 47 cm, 세로 25.5 cm, 높이 13 cm의 plastic 상자에 생쥐를 5마리씩 넣어 Selective Activity Meter(Columbus Instrument Co.)로 측정하였다. 동작의 원리는 6개의 무선주파 전장 감지장치가 plastic 뚜껑 감광판 밑에 있어 이 자체가 공명회로의 한 부분을 이루고 있으며 동물이 전장안으로 들어오면 공명회로 전압이 변화되어 이것이 숫자로 표시된다.

Selective Activity Meter는 상자 바닥에서 평행 또는 수직운동 전부를 측정하게 되어있다.

자발운동 측정은 주야간 행동변화의 영향을 줄이기 위해 동일시간에 광선을 차단한 방에서 실시하였고 동물을 환경에 30분간 적응시킨후 약물을 투여하였으며 자발운동회수는 측정최후로 표시하였다.

실험군은 다음과 같이 나누었다.

Adenosine 및 중추신경 흥분제 단독 투여 실험군 : 생리적 식염수, adenosine(10 mg/kg), caffeine(100 mg/kg), strychnine(0.2 mg/kg) 또는 picrotoxin(0.5 mg/kg)을 복강내로 투여한 다음 자발운동을 측정하였다.

Adenosine 전처치후 중추신경 흥분제 투여 실험군 : Adenosine(10 mg/kg) 투여 30분후 caffeine(100 mg/

kg), strychnine(0.2 mg/kg) 또는 picrotoxin(0.5 mg/kg)을 복강내 주사하고 10, 20, 30, 60, 90 및 120 분에 자발운동을 측정하였다.

(2) 경련발작에 대한 실험

경련발작에 대한 실험은 adenosine 전처치군과 비 처치군으로 나누어 실시하였다. 비 처치군은 caffeine 200, 250 및 300 mg/kg, strychnine 1.25 및 1.5 mg/kg 또는 picrotoxin 10 및 15 mg/kg 을 복강내 투여하여 경련을 유발여부를 관찰하고, adenosine 전처치군은 adenosine(10 mg/kg)을 30분 전에 복강내에 투여한 다음 상기와 같이 중추신경 흥분제를 투여하여 경련발작, 회복 및 사망시간을 관찰하였다.

실험 성적

1) 자발운동 실험

(1) Adenosine 및 중추신경 흥분제 단독 투여 실험

Adenosine 단독 투여시에는 대조군에 비하여 초기 즉 10~20분에 현저한 운동 저하를 볼 수 있었으나 그

후로는 120분까지 별 차이가 없었다(Table 1, Fig. 1).

Caffeine 투여시에는 대조군에 비하여 30~60분에 현저한 자발운동의 항진을 관찰할 수 있었다(Table 1, Fig. 1).

Strychnine 투여에서는 대조군에 비하여 90~120분에서 자발운동이 약간 항진되는 경향을 나타냈고(Table 1, Fig. 2) picrotoxin 투여로는 90~120분에 현저한 자발운동의 항진을 관찰할 수 있었다(Table 1, Fig. 3).

(2) Adenosine 전처치후 중추신경 흥분제 투여실험

Adenosine 전처치후 caffeine 투여시에는 caffeine 단독투여에 비하여 유의있는 자발운동의 억제를 볼 수 있었다(Fig. 1).

Adenosine 전처치후 strychnine 또는 picrotoxin 을 투여하므로 각각 단독 투여에 비하여 현저한 자발운동의 저하를 나타내었고 특히 strychnine 처치로는 30분 이후에 더욱 현저한 운동저하를 관찰할 수 있었다(Fig. 2).

2) 경련발작에 대한 실험

Caffeine 을 200 mg/kg 투여시 50%에서 경련발작을

Table 1. Effects of CNS stimulants with or without adenosine pretreatment on spontaneous motor activity of mice

Pretreatment	Cumulative Counts of motor activity by 5 mice					
	10	20	30	60	90	120(min)
NONE						
Saline	487.1±47.42	757.9±62.00	975.0± 75.76	1,456.9±119.59	1,710.4±123.47	1,878.2±107.05
Caffeine (100 mg/kg)	380.0±52.94	792.8±84.70	1,196.6±114.96	2,230.8±207.48**	2,988.2±320.51***	3,516.8±407.86***
Strychnine (0.2 mg/kg)	355.3±46.56	658.0±80.71	869.3±107.04	1,262.8±186.42	1,570.1±196.64	1,944.1±231.71
Picrotoxin (0.5 mg/kg)	319.0±54.59	574.0±96.51	867.2± 61.00	1,435.2± 33.22	1,908.6± 71.44	2,244.2±110.15**
A DENOSINE(10 mg/kg)						
Adenosine alone	273.7±53.87*	491.7±55.69*	716.9±102.60	1,049.3±164.61	1,455.1±201.33	1,777.1±227.15
Caffeine (100 mg/kg)	212.0±28.37#	432.8±71.56*	713.0± 63.88**	1,487.6±126.29*	2,157.0±269.80	2,659.2±342.34*
Strychnine (0.2 mg/kg)	107.7±25.75##	175.7±42.75###	232.8± 43.50***	339.5± 58.15**	403.7± 54.73###	515.5± 78.39###
Picrotoxin (0.5 mg/kg)	256.4±87.59	416.6±83.29	614.0± 67.97**	885.0±162.49*	1,101.0±183.46**	1,301.6±209.12**

Values are mean±S.E.

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001(difference between control group and non-pretreatment groups)

p<0.05, ## p<0.01, ### p<0.001(difference between non-pretreatment group and adenosine-pretreatment groups)

+ p<0.05, ++ p<0.01, +++ p<0.001(difference between adenosine and adenosine-pretreatment groups)

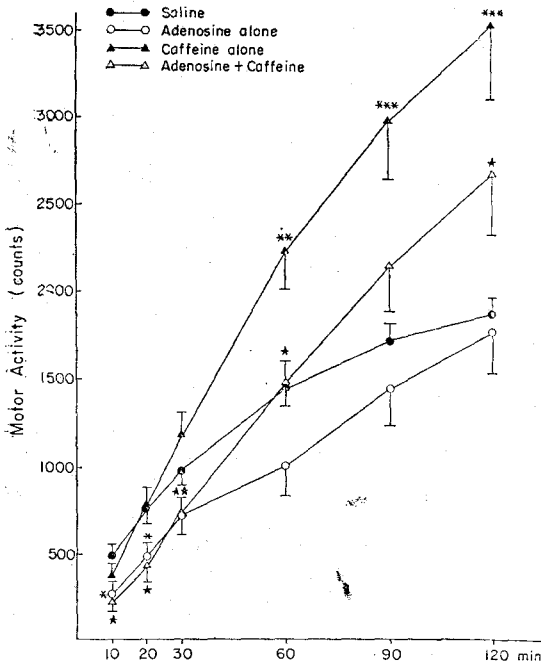


Fig. 1. Spontaneous motor activity of mice after caffeine 100 mg/kg i.p. with or without adenosine pretreatment.

Motor activity is expressed as cumulative counts. Vertical bars indicate S.E. of means.

★ $p < 0.05$, ★★ $p < 0.01$ (difference between caffeine alone and adenosine-pretreatment)
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (difference between control and caffeine alone)

일으켰으나 adenosine 전처치로 경련발작을 전혀 볼 수 없었다. 용량을 증가하여 250, 300 mg/kg 투여시 전례에서 경련발작을 일으켰으며 adenosine 전처치로도 caffeine 250 mg/kg 또는 300 mg/kg 투여에 의해 각각 83% 및 100%의 경련발작을 관찰할 수 있었으나 adenosine 전처치로 경련발작의 발현시간과 생존시간이 현저히 연장되었다 (Table 2, 3).

Strychnine 은 1.25 mg/kg 투여로 83%의 경련발작을 보였고 1.5 mg/kg 투여시 78%의 경련발작을 관찰할 수 있었다. Adenosine 전처치는 strychnine 에 의한 경련발작의 발현시간이나 생존시간에 별 영향을 주지 않았고 오히려 전례에서 경련발작을 일으켰다 (Table 2, 3).

Picrotoxin 10 또는 15 mg/kg 투여시에서도 adenosine 전처치와 상관없이 모두 100%의 경련발작을 나타내었다 (Table 2, 3).

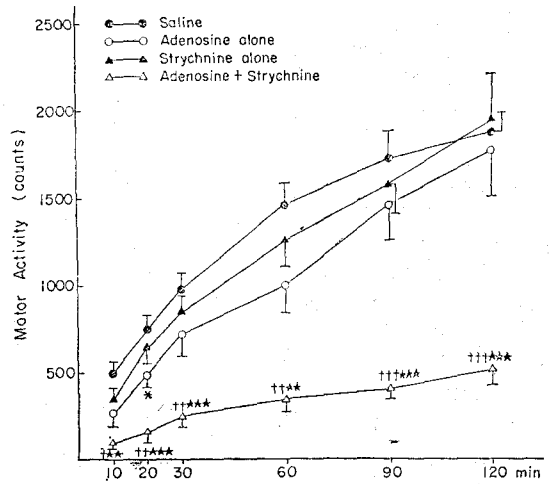


Fig. 2. Spontaneous motor activity of mice after strychnine 0.2 mg/kg i.p. with or without adenosine pretreatment.

Motor activity is expressed as cumulative counts. Vertical bars indicate S.E. of means.

★ $p < 0.05$, ★★ $p < 0.01$, ★★★ $p < 0.001$ (difference between strychnine alone and adenosine-pretreatment)
 + $p < 0.05$, ++ $p < 0.01$, +++ $p < 0.001$ (difference between adenosine alone and adenosine pretreatment)

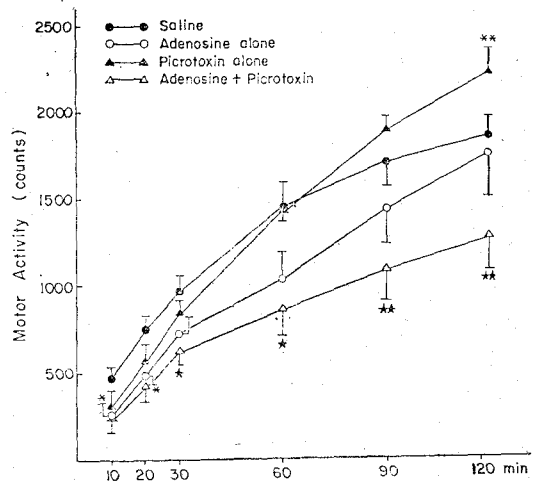


Fig. 3. Spontaneous motor activity of mice after picrotoxin 0.5 mg/kg i.p. with or without adenosine pretreatment.

Motor activity is expressed as cumulative counts. Vertical bars indicate S.E. of means.

★ $p < 0.05$, ★★ $p < 0.01$ (difference between picrotoxin alone and adenosine-pretreatment)

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (difference between control and picrotoxin alone)

Table 2. Effects of adenosine on convulsion and mortality rate induced by chemical convulsants

Pretreatment	Group	dose (mg/kg)	No. of Mice	Convulsion		Death	
				No.	(%)	No.	(%)
None	Caffeine	200	6	3	(50)	2	(33)
		250	6	6	(100)	6	(100)
		300	6	6	(100)	6	(100)
	Strychnine	1.25	6	5	(83)	4	(67)
		1.50	9	7	(78)	5	(56)
	Picrotoxin	10	9	9	(100)	8	(89)
		15	6	6	(100)	6	(100)
	Adenosine (10 mg/kg)	Caffeine	200	6	0	(0)	0
250			6	5	(83)	5	(83)
300			6	6	(100)	6	(100)
Strychnine		1.25	6	6	(100)	2	(33)
		1.50	6	6	(100)	6	(100)
Picrotoxin		10	9	9	(100)	9	(100)
		15	6	6	(100)	6	(100)

All drugs were administered intraperitoneally.

Table 3. Effect of adenosine on the onset of convulsion induced by chemical convulsants and their survival time

Pretreatment	Group	dose (mg/kg)	Convulsion onset(sec)	Survival time(sec)
None	Caffeine	200	170±28.9	2,893±107.5
		250	123±12.3	56± 8.6
		300	130± 8.8	95± 11.0
	Strychnine	1.25	300±20.7	450± 25.6
		1.50	351±48.4	391±142.0
	Picrotoxin	10	468±22.6	545±143.6
		15	439±19.6	449± 88.6
	Adenosine (10 mg/kg)	Caffeine	200	—
250			149±27.7	784±531.9
300			170±18.0	4±3±289.5
Strychnine		1.25	363±37.6	265±155.0
		1.50	252±29.6	169±77.2
Picrotoxin		10	424±34.1	420±54.7
		15	348±68.9	258±74.2

Values are means±S.E.

All drugs were administered intraperitoneally.

고 찰

일반적으로 동물의 자발운동에는 대뇌피질의 운동영역, 보조운동영역, 체성감각영역, 대상구, 두정엽, 후부분이 관여하고 피질하 구조로 기저핵, 뇌간, 망상체, 시상 및 시상하부가 관여한다. Adenosine은 뇌의 정상구성성분으로서 어떤 조건하에서는 뇌절편 표본을 이용하여 유리실험이 시도되고 있다(Pull 및 Mcilwain, 1973; Hollins 및 Stone, 1980). Adenosine 및 그 유도체들은 비교적 미약한 항경련 효과를 보이는 농도에서도 강한 진정작용을 나타내기 때문에 임상적으로 항경련제로는 사용되지 못하고 있다(Dunwiddie 및 Worth, 1982). Dunwiddie 및 Hoffer(1980)는 쥐의 Hippocampus에서 adenosine이 흥분성 접합후 전위의 진폭을 감소시킴을 관찰하였고 adenosine은 중추신경계에서 신경전달물질이라기 보다는 신경조절인자 역할을 한다고 하였다.

Adenosine과 같은 purines와 benzodiazepines계 약물은 다같이 진정, 수면, 항경련, 및 체온 강하작용을 가진다. 전기 생리학적으로 benzodiazepines는 adenosine의 재흡수를 억제하여 adenosine의 효과를 증강시키며, benzodiazepines의 항우울 효과는 직접 세포의 adenosine 농도 증가를 나타낸다(Phill, 1979; Clanachan 및 Marshall, 1980; Skolnick 등, 1979). 또한 adenosine의 분해산물인 inosine 및 hypoxanthine과 같은 purines는 benzodiazepine 수용체에 대한 내인성 ligands이라고 추측하고 있다(Marangos 등 1979 a). 그러나 이들 두 계통의 물질들간의 제한된 상호공통작용의 가능성은 배제하지 못하더라도, 그들 작용은 근본적으로 독립적이라고 한다(Dunwiddie 및 Worth, 1982).

Fredholm(1980), Rall(1980)등은 중추신경계에서의 xanthine의 효과는 주로 adenosine에 대한 길항작용에 의한다고 하였다. 본 연구의 성적에서도 adenosine투여로 생쥐의 자발운동이 의의있는 감소를 보였으며 caffeine으로 인한 자발운동을 현저하게 억압시킴을 볼 수 있었다. Theophylline과 adenosine은 뇌내에서 동일한 수용체에 대하여 경쟁하므로 adenosine은 xanthine과용시에 특별히 유용할 것이라고 추론되었으나 theophylline의 독작용은 내인성 adenosine에 대한 길항작용과 무관하다고 주장되고 있다(Dunwiddie 및 Worth, 1982).

근래의 보고들에 의하면 Nucleus accumbens에 투

사되는 도파민성 신경이 원위에서의 자발운동에 관여한다고 하며(Anden 및 Jackson, 1975; Costall 등, 1976; Jackson 등, 1975; Pijnenburg 등, 1976; Pijnenburg 및 Rossum, 1973) 이들 도파민성 신경은 ventral tegmental area에서 기시하고(Dahlström 및 Fuxe, 1965) 억제성으로 작용하는 GABA 접합성 입력을 가진 것으로 보인다고 하였다(Fuxe 등, 1975; Stevens 등, 1974; Wolf 등, 1978). Mogenson 및 Manchanda(1979)등은 ventral tegmental area에 GABA 길항제인 picrotoxin을 투여했을 때에는 쥐의 자발운동의 증가를 관찰하였으나 glycine 길항제인 strychnine을 투여했을 시에는 자발운동에 영향이 없었다고 하였다. 본 실험에서도 picrotoxin 투여시에는 90~120분에 현저한 자발운동의 항진을 관찰할 수 있었으나 strychnine 투여시에는 유의한 변화는 없었다. Adenosine 전처치시에는 picrotoxin 및 strychnine 단독 투여시에 비하여 각각 현저한 자발운동의 감소를 나타내었다.

Adenosine은 실험상으로 발작성 활동을 억제한다고 하며(Dunwiddie, 1980), Maitre 등(1974)은 생쥐에서 청각유발성 발작에 대한 항경련 효과가 있다고 보고하였다. 본 실험에서도 caffeine에 의한 경련발작의 감소, 경련발작 발현시간의 지연 또는 생존시간의 연장을 관찰할 수 있었다. 그러나 strychnine 및 picrotoxin에 의한 경련발작은 adenosine의 영향을 받지 않았다.

이상의 결과로 adenosine은 소량의 중추신경 흥분제 투여로 인한 자발운동을 억압하나 대량투여로 인한 경련발작은 caffeine 경련만 억제함으로 보아 adenosine은 xanthine의 중추작용에 밀접한 관련성이 있음을 확인할 수 있다.

결 론

Adenosine 및 수증 중추신경 흥분제가 마우스의 자발운동에 미치는 영향을 activity meter로 검색하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Adenosine은 투여 10~20분후에 현저한 자발운동의 감소를 보였다.
2. Caffeine 및 picrotoxin은 현저한 마우스의 자발운동의 항진을 일으켰으나 strychnine은 자발운동에 별 변동을 주지 않았다.
3. Adenosine 전처치는 caffeine, strychnine 및 picrotoxin으로 항진된 운동을 현저히 감소시켰다.
4. Caffeine에 의한 경련발작은 adenosine 전처치로 억제되었으나 strychnine 또는 picrotoxin 경련발작에 아무런 영향을 주지 못하였다.

참 고 문 헌

- Aden, N.E. and Jackson, D.M.: *Locomotor activity stimulation in rats produced by dopamine in the nucleus accumbens: Potentiation by caffeine.* *J. Pharm. Pharmacol.*, 27:666-670, 1975.
- Bruns, R.F., Daly, J.W. and Snyder, S.H.: *Adenosine receptors in brain membranes: Binding of N⁶-cyclohexyl(3H) adenosine and 1,3, diethyl-8-[3H] phenylxanthine.* *Proc. Natl. Ac ad.Sci. U.S.A.*, 77: 5547-5551, 1980.
- Costall, B., Naylor, R.J., Marsden, C.D. and Pycocck, C.J.: *Serotonergic modulation of the dopamine response from nucleus accumbens.* *Commun J. Pharm. Pharmacol.*, 28:523-526, 1976.
- Clanachan, A.S. and Marshall, R.J.: *Potentiation of the effects of adenosine on isolated cardiac and smooth muscle by diazepam.* *Br. J. Pharmacol.*, 71:459-466, 1980.
- Curtis, D.R.: *The pharmacology of central and peripheral inhibition.* *Pharmacol. Rev.*, 15: 333-364, 1963.
- Dahlström, A. and Fuxe, K.: *Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons.* *Acta Physiol. Scand.*, 62 Suppl. 232:1-55, 1965.
- Daly, J.W.: *Cyclic nucleotides in the nervous system.* Plenum Press, New York, 1977.
- Dunwiddie, T.V.: *Endogenously released adenosine regulates excitability in the in vitro hippocampus.* *Epilepsia*, 21:541-548, 1980.
- Dunwiddie, T.V. and Hoffer, B.J.: *Adenine nucleotides and synaptic transmission in the in vitro rat hippocampus.* *Br. J. Pharmacol.*, 69:59-68, 1980.
- Dunwiddie, T.V. and Worth, T.: *Sedative and anti-convulsant effects of adenosine analogs in mouse and rat.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 220:70-76, 1982.
- Edstrom, J.P. and Phillis, J.W.: *The effects of AMP on the potential of rat cerebral cortical neurons.*, *Can J. Physiol. Pharmacol.*, 54:787-790, 1976.
- Franz, D.N.: *Central nervous system stimulants.* In the *Pharmacological Basis of Therapeutics.* ed. by A.G. Gilam, L. Goodman, A. Gilman, pp. 585-591, Macmillan, New York, 1980.
- Fredholm, B.B.: *Are methylxanthine effects due to antagonism of endogenous adenosine?* *Trends Pharmacol. Sci.*, 1:129-132, 1980.
- Fuxe, K., Hokfelt, T.J., Ljungdahl, A., Agnati, L., Johansson, O. and Perez, de la Mora M.: *Evidence for an inhibitory gabergeric control of the meso-limbic dopamine neurons: Possibility of improving treatment of schizophrenia by combined treatment with neuroleptics and gabergeric drugs.* *Med. Biol.*, 53:177-183, 1975.
- Hollins, C. and Stone, T.W.: *Characteristics of the release of adenosine from slices of rat cerebral cortex.* *J. Physiol(Lond.)* 303:73-82, 1980.
- Huang, M. and Daly, J.W.: *Adenosine-elicited accumulation of cyclic AMP in brain slices: Potentiation by agents which inhibit uptake of adenosine.* *Life Sci.* 14:489-503, 1974.
- Jackson, D.M., Anden, N. and Dahlstrom, A.: *A functional effect of dopamine in the nucleus accumbens and in some other dopamine rich parts of the rat brain.* *Psychopharmacologia* 45:139-149, 1975.
- Kuroda, Y. and Kobayashi, K.: *Effects of adenosine and adenine nucleotides on the postsynaptic potential and on the formation of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate from radioactive adenosine triphosphate in guinea pig olfactory cortex slices.* *Proc. Jpn Acad.*, 51:495-500, 1975.
- Londos, C., Cooper, D.M.F. and Wolff, J.: *Subclasses of external adenosine receptors.* *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 77:2551-2554, 1980.
- MacDonald, R.L. and Barker, J.L.: *Specific antagonism GABA-mediated postsynaptic inhibition in cultured mammalian spinal cord neurons: A common mode of convulsant action.* *Neuro-*

- logy, 28:325-330, 1978.
- Maitre, M., Ciesielski, L., Lehmann, A., Kempf E. and Mandel, P.: *Protective effect of adenosine and nicotinamide against audiogenic seizure. Biochem. Pharmacol.*, 23:2807-2816, 1974.
- Marangos, P.J., Paul, S.M., Goodwin, F.K. and Skolnick, P.: *Minireview: Putative endogenous ligands for the benzodiazepine receptor. Life Sci.*, 25:1093-1102, 1979a.
- Mogenson, G.J., Wu, M. and Manchanda, S.K.: *Locomotor activity initiated by microinfusions of picrotoxin into the ventral tegmental area. Brain Research*, 161:311-319, 1979b.
- Okada, Y. and Ozawa, S.: *Inhibitory action of adenosine on synaptic transmission in the hippocampus of the guinea pig in vitro. Eur. J. Pharmacol.*, 68:483-492, 1980.
- Phillis, J.W.: *Diazepam potentiation of purinergic depression of central neurons. Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 57:432-435, 1979.
- Pijnenburg, A.J.J., Honig, W.M.M., Van der Heyden, J.A.M. and van Rossum, J.M.: *Effects of chemical stimulation of the mesolimbic dopamine system upon locomotor activity. Eur. J. Pharmacol.*, 35:45-58, 1976.
- Pijnenburg, A.J.J. and van Rossum, J.M.: *Stimulation of locomotor activity following injection of dopamine into the nucleus accumbens. J. Pharm. Pharmacol.*, 25:1003-1005, 1973.
- Pull, I. and McIlwain, H.: *Output of (¹⁴C) adenosine nucleotides and their derivatives from cerebral tissues: Tetrodotoxin-resistant and calcium ion-requiring components. Biochem. J.* 136:893-901, 1973.
- Rall, T.W.: *Central nervous system stimulants: The xanthines. In The Pharmacological Basis of Therapeutics. ed. by A.G. Gilman, L. Goodman, A. Gilman, pp. 592-607, Macmillan, New York, 1980.*
- Ritchie, J.M.: *Central nervous system stimulants: The xanthines. In The Pharmacological Basis of Therapeutics. ed. by L.S. Goodman and A. Gilman, pp. 367-378, Macmillan, London, 1975.*
- Sattin, A. and Rall, T.W.: *The effect of adenosine and adenine nucleotides on the cyclic adenosine 3',5'-phosphate content of guinea pig cerebral cortex slices. Mol. Pharmacol.*, 6:13-23, 1970.
- Scholfield, C.N.: *Depression of evoked potentials in brain slices. Mol. Pharmacol.*, 6:13-23, 1970.
- Schubert, P. and Mitzdorf, U.: *Analysis and quantitative evaluation of the depressive effect of adenosine on evoked potentials in hippocampal slices. Brain Research* 172:186-190, 1979.
- Skolnick, P., Paul, S.M. and Marangos, P.J.: *Brain benzodiazepine levels following intravenous administration of (3H) diazepam: Relationship to the potentiation of purinergic depression of central nervous system neurons. Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 57:1040-1042, 1979.
- Stevens, J., Wilson, K. and Foote, W.: *GABA blockade, dopamine and schizophrenia: experimental studies in the cat. Psychopharmacologia*, 39:105-119, 1974.
- Vapaalo, H., Onken, D., Neuvonen, D., Neuvonen, P.J. and Westermann, E.: *Stereospecificity in some central and circulatory effects of phenylisopropyladenosine(PIA). Arzneimittel-Forsch* 25:407-410, 1975.
- Williams, M. and Risley, E.A.: *Biochemical characterization of putative central purinergic receptors by using 2-chloro(3H) adenosine, a stable analog of adenosine. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 77:6892-6896, 1980.
- Wolf, P., Olpe, H.R., Avrieth, D. and Haas, H.L.: *GABA ergic inhibition of neurons in the ventral tegmental area. Experientia(Basel)* 34:73-74, 1978.