

# $\alpha$ -아드레나린 수용체의 매개에 의한 병아리 수면에 대한 약리학적 고찰

부산대학교 의과대학 약리학교실

정성훈 · 손의동 · 송철수 · 흥기환

= Abstract =

## Pharmacological Evaluation of the Mechanism of $\alpha$ -Adrenoceptor-Mediating Sleep in Chickens

S.H. Jeong, U.D. Sohn, C.S. Song and K.W. Hong

*Department of Pharmacology, College of Medicine, Pusan National University*

It was aimed to study the effects of  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists on the sleeping time in one~two-day-old chickens. Furthermore, it was also evaluated whether  $\alpha_1$ -adrenoceptor agonist and antagonist might affect the sleeping in the chickens and discussed in relation with opiate receptor.

1) Guanabenz, clonidine, guanfacine and B-HT 933 decreased the latency of the loss of righting reflex in a dose-dependent manner, but B-HT 920 and oxymetazoline slightly prolonged it.

2)  $\alpha_2$ -Adrenoceptor agonists produced dose-related increase in sleeping time. The potency was guanabenz > clonidine > oxymetazoline  $\geq$  B-HT 933  $\geq$  B-HT 920 > guanfacine in this order.

3)  $\alpha_2$ -Adrenoceptor antagonists decreased guanabenz-induced sleeping time in a dose-dependent manner. The rank order of  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonists was yohimbine > rauwolscine > piperoxan  $\geq$  RX 781094.

4) Sleeping time caused by both ethanol and hexobarbital was not affected by yohimbine in chickens.

5) Methoxamine and phenylephrine showed little significant effect on the guanabenz-induced sleeping time. However, prazosin increased it. Paradoxically, corynanthine rather caused to decrease it.

These results suggest that the stimulation of central  $\alpha_2$ -adrenoceptor mediates sleeping, however it is remained uncertain in the role of central  $\alpha_1$ -adrenoceptor in chickens. In addition, the one~two-day-old chickens may be considered as a useful, inexpensive and simple experimental model to evaluate the *in vivo* pharmacological action of the  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist and antagonist related to sedation.

서      론

Clonidine 으로 고혈압을 치료하는 부작용으로 진정

작용이 심하게 나타나며 이는 중추  $\alpha_2$ -수용체를 흥분시킨 결과라고 알려지고 있다<sup>1)</sup>.

Delbarre 및 Schmitt<sup>2,3)</sup>는 clonidine 및 다른  $\alpha$ -수용체 효현제들에 의해 야기되는 수면은 yohimbine,

piperoxan 및 phentolamine 에 의해 봉쇄되거나 thymoxamine 및 phenoxybenzamine 에 의해서는 봉쇄되지 않는다고 보고하였다. 곧  $\alpha$ -수용체는  $\alpha_1$ - 및  $\alpha_2$ -로 분류되었으며<sup>4)</sup>,  $\alpha_2$ -수용체는 교감신경말단에 존재한다는 것이 토끼심장<sup>5)</sup>, 토끼 폐동맥<sup>6)</sup> 및 흰쥐 경관<sup>7)</sup>을 사용하여 입증되었다. 각종  $\alpha_1$ - 및  $\alpha_2$ -수용체 효현제 및 길항제를 사용하여 실험을 한 결과 병아리에서 clonidine 에 의한 수면작용은 중추  $\alpha_2$ -수용체의 흥분으로 야기된다는 보고들이 많으며<sup>8~12)</sup> 나아가서 clonidine 에 의한 수면은 중추  $\beta$ -수용체<sup>2)</sup>,  $H_1$ - 또는  $H_2$ -histamine 수용체<sup>12,13)</sup>, 5-hydroxytryptamine 수용체<sup>12,14)</sup>, dopamine 수용체<sup>12)</sup> 또는 muscarine 수용체<sup>12)</sup>와는 관계가 별로 없음도 보고되었다. 이점은 clonidine 에 의한 수면이 중추  $\alpha_2$ -수용체의 흥분으로 야기된다는 점을 더욱 뒷받침하여 주었다.  $\alpha_2$ -수용체 효현제의 작용과 opiate 수용체와의 상관관계에 대해서도 많은 연구가 행해졌다. Farsang 및 Kunos<sup>15)</sup>는 clonidine 에 의한 혈압감소를 opiate 수용체 길항제인 naloxone 이 길항한다고 하였고 Lin 등<sup>16)</sup>은 naloxone 이 clonidine 에 의해 야기된 진통 및 저체온을 봉쇄하는 작용이 있다고 하였다. 즉 중추신경계에서 clonidine 과 opiodergic component 가 상호작용을 하고 있음도 암시되었다.

본 실험에서는 여러  $\alpha_2$ -수용체 효현제들을 부화 1~2일된 병아리에 주사하여 정좌반사가 소실될 때까지의 시간 및 수면시간을 관찰하고 나아가 수종의 길항제 투여로 길항유무를 관찰하여 guanabenz 유도 수면에 대하여  $\alpha_1$ - 및  $\alpha_2$ -수용체 및 opiate 수용체들이 어떻게 관여하는지를 검토하였다.

## 실험 방법

부화 1~2일이 된 미국산 Bab Cock 계 병아리 10마리를 한 군으로 하고 28~30°C 가 유지되는 아주 조용한 방에서 실험을 행하였다.  $\alpha_2$ -수용체 효현제들을 투여하면 음성활동이 감소되고 운동성이 저하되었으며 이어서 고개를 떨구고 정좌자세를 소실하였고 눈을 서서히 감으면서 수면을 취하였다. 이때 두 기간을 측정하였다. 첫째, 수면시간(sleeping time)은 정좌반사가 소실될 때를 수면의 시작으로 하고 자발적으로 정좌자세를 취하였을 때를 수면의 끝으로 하여 그 사이의 기간(분)으로 하였으며, 둘째, 잠복시간(latency)은 약물주사 후부터 정좌반사가 소실할 때까지 시간(초)으로 하여 계산하였다.  $\alpha_2$ -수용체 효현제로서는 guanabenz, clonidine, B-HT 920, B-HT 933, oxymetazo-

line 및 guanfacine 을 사용하였고 다른 수면제로서는 ethanol 및 hexobarbital 을 사용하였으며 약물은 흥분으로 근육주사하였다. 길항제는  $\alpha_2$ -수용체 길항제로서 RX 781094, yohimbine, rauwolscine 및 piperoxan 을 사용하였고  $\alpha_1$ -수용체 길항제로서 prazosin 및 corynanthine, 그리고 opiate 수용체 길항제로서는 nalorphine 을 사용하였다. 길항제는 효현제를 투여하기 15분전에 복강으로 주사하였고 대조군에는 같은 용량의 생리식염수를 주사하였다.

ED<sub>50</sub>min치는 각 효현제를 투여하여 수면시간 50분을 일으키는데 필요한 약물용량이고 ID<sub>50</sub>치는 guanabenz 유도 수면시간을 50%감소시키는데 필요한 각 길항약물의 용량으로 정하였다.

본 실험에 사용한 약물로서는 guanabenz(Wyeth), clonidine(東京化成), B-HT 920(Boehringer Ingelheim), B-HT 933(Boehringer Ingelheim), yohimbine(Sigma), piperoxan(May-Baker), corynanthine(Sigma), prazosin(Pfizer), RX 781094(Reckitt and Colman), rauwolscine(Roth), ethanol(Ishizu Pharmaceutical Co.), nalorphine(Janssen Pharmaceutica.), oxymetazoline(Schering), guanfacine(Sandoz), phenylephrine(Sigma), methoxamine(Burroughs Wellcome) 및 hexobarbital(Sigma)등이 사용되었다.

## 실험 성적

### 1) 병아리 정좌반사 소실의 잠복시간에 미치는 영향

병아리에 각종  $\alpha_2$ -수용체 효현제들을 근육주사한 후 정좌반사가 소실될 때까지의 잠복시간(latency)은 Fig. 1에서 보는 바와 같다. Guanabenz(0.3~3 mg/kg) 및 clonidine(0.3~3 mg/kg)은 용량에 의존해서 유의성 있게 시간이 짧아졌고, B-HT 933(10~30 mg/kg) 및 guanfacine(100~300 mg/kg)은 비교적 높은 농도를 사용하였지만 용량의 증가에 의하여 평행하게 잠복시간이 감소되었다. 그러나 같은  $\alpha_2$ -수용체 효현제 중에서도 B-HT 920(10~30 mg/kg) 및 oxymetazoline(30~100 mg/kg)은 용량이 증가함에도 잠복시간이 경미하나마 연장되었다.

### 2) 병아리 수면시간에 미치는 효과

$\alpha_2$ -수용체 효현제들을 근육주사한 뒤 일정한 잠복사

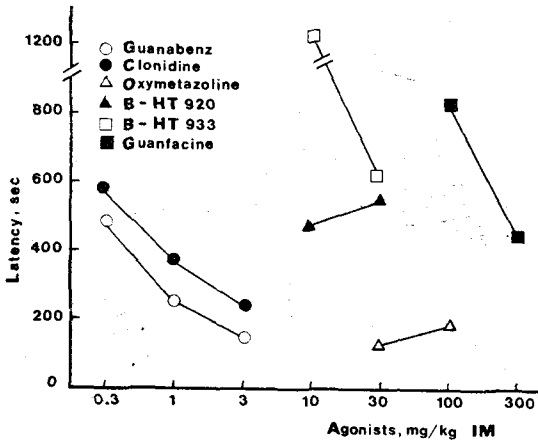


Fig. 1. Latency from the injection of agonists to the loss of righting reflex by  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists in chickens.

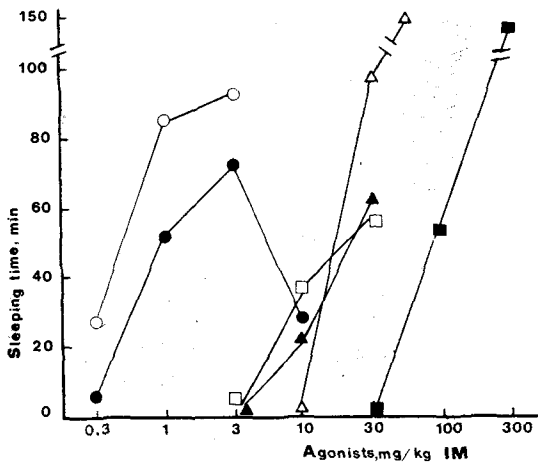


Fig. 2. Effects of several  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists on the sleeping time in the chickens.

○: guanabenz, ●: clonidine, ▲: B-HT 920, △: oxymetazoline, □: B-HT 933, ■: guanfacine.

간을 지나서 수면시간을 측정하였다. Fig. 2에서 보는 바와 같이 guanabenz, clonidine, oxymetazoline, B-HT 933, B-HT 920 및 guanfacine 을 주사하는 용량에 의존해서 수면시간이 증가하였다. 그러나 clonidine 10 mg/kg 이상을 주사하면 오히려 수면시간이 감소하였고, guanabenz 의 경우 10 mg/kg 이상의 고용량에서는 경련을 야기하여 수면시간 측정이 곤란하였다. 수면시간 50분을 유도하는데 필요로 하는 약물용량을 구하여 ED<sub>50min</sub>이라 하고 그 성적은 Fig. 2와 같고, 각 약물의 강도를 비교하면 guanabenz > clonidine > oxy-

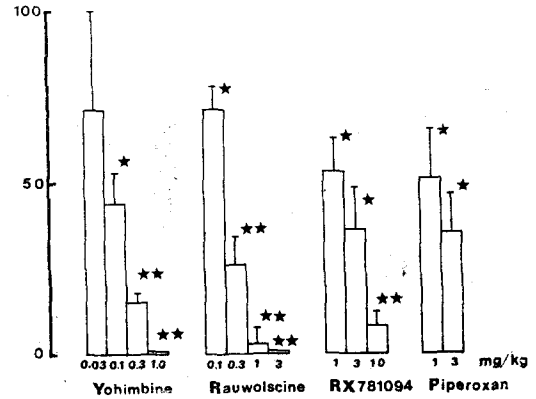


Fig. 3. Effect of several  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonists on the guanabenz (1.0 mg/kg)-induced sleeping time in chickens. ★,  $p < 0.05$ ; ★★,  $p < 0.01$ , Significantly different from control value.

metazoline  $\geq$  B-HT 933  $\geq$  B-HT 920 > guanfacine 의 순위였다.

### 3) $\alpha_2$ -수용체 길항약물의 효과

$\alpha_2$ -수용체 효현제 guanabenz 의 작용이 중추  $\alpha_2$ -수용체에 작용하여 야기된 것인가를 확인하기 위하여 yohimbine (0.03~1 mg/kg), rauwolscine (0.1~3 mg/kg), RX 781094 (1~10 mg/kg) 및 piperoxan (1~3 mg/kg) 등의  $\alpha_2$ -수용체 길항약물을 각각 15분전에 복강내 전치치하였다. Guanabenz 1 mg/kg 을 주사하였을 때 평균수면시간은  $85.9 \pm 12.5$ 분이었고, 이에 대한 각 길항약물의 길항효과는 백분율로서 나타내었고, 그 성적은 Fig. 3에서 보는 바와 같다. 이들 길항약물들은 양에 의존해서 guanabenz 에 의한 수면시간을 유의하게 단축시켰다. Yohimbine 1 mg/kg 을 주사하였을 때는 행동의 이상이 보이지 아니하였다. Guanabenz 의 수면을 50% 감소시키는 각 길항약물의 ID<sub>50</sub> 값은 yohimbine, rauwolscine, RX 781094 및 piperoxan 에서 각각 0.08, 0.19, 1.31 및 1.22 mg/kg 이고 guanabenz 유도 수면억제효과는 yohimbine > rauwolscine > piperoxan  $\geq$  RX 781094 순위였다.

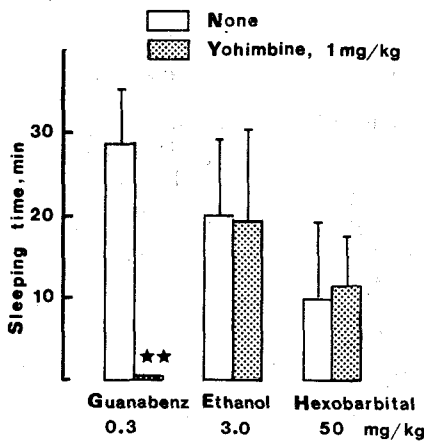
### 4) Ethanol 및 hexobarbital 유도수면에 미치는 yohimbine 의 효과

Yohimbine 의 수면억제효과가 비선택적인 것인가를 알아보기 위해서 ethanol 또는 hexobarbital 로 수면을 일으키고, 이것이 yohimbine 에 의해 방해되는지

**Table 1.** Effects of alpha-adrenergic agonists and its antagonists and opiate receptor antagonist on guanabenz-induced sleeping time in chickens

Pretreatment	Dose (mg/kg)	Sleeping time (%)
None	—	100
Methoxamine	3	90.5±21.6
	10	85.9±19.2
Phenylephrine	1	80.1±13.3
	3	64.6±10.5
Prazosin	1	91.9±16.4
	10	144.0±15.1*
Corynanthine	3	53.1±11.1*
	10	18.4± 3.1**
Nalorphine	10	59.4±14.6*

\*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $p < 0.01$ , Significantly different from control value.



**Fig. 4.** Effect of yohimbine on the ethanol- and hexobarbital-induced sleeping time in chickens. \*\*,  $p < 0.01$ , Significantly different from control value.

를 알아보았다. Ethanol(3.0 mg/kg) 및 hexobarbital (50 mg/kg)은 중추신경계를 억압함으로써 수면을 야기시키며 수면시간은 각각 19.9±9.9 및 10.4±8.8분이 었다. Fig. 4에서 보는 바와 같이 yohimbine 1 mg/kg 전처치로 guanabenz의 수면효과는 완전히 봉쇄되었으나 ethanol이나 hexobarbital에 의한 수면시간은 전혀 단축되지 아니하였다. 즉 yohimbine은 선택적으로  $\alpha_2$ -수용체를 봉쇄하여 효현제에 의한 수면시간을 봉쇄함을 알 수 있었다.

### 5) $\alpha_1$ -수용체 효현제 및 길항제와 opiate 수용체 길항제의 효과

Guanabenz(1.0 mg/kg) 유도 수면에 미치는  $\alpha_1$ -수용체 효현제 및 길항제와 opiate 수용체 길항제의 효과를 비교 검토하였다(Table 1).

$\alpha_1$ -수용체 효현제인 methoxamine(3~10 mg/kg), phenylephrine(1~3 mg/kg) 및  $\alpha_1$ -수용체 길항제인 prazosin(1 mg/kg)을 전처치 하였을때 guanabenz 유도 수면시간은 별 영향을 받지 아니하였다. 그러나 고용량의 prazosin(10 mg/kg)은 오히려 guanabenz 유도 수면시간을 증가시켰다. 반면에  $\alpha_1$ -수용체 길항제이고 yohimbine의 diastereoisomer인 corynanthine은 수면시간을 현저히 감소시켰다. 한편 nalorphine도 guanabenz의 수면시간을 감소시켰다.

### 고 찰

본 실험에서 guanabenz, clonidine, B-HT 920, B-HT 933 및 guanfacine은 양에 의존해서 병아리에 수면을 야기시켰으며 이는 중추  $\alpha_2$ -수용체에 매개에 의한 결과인 것 같다. 왜냐하면, 1)  $\alpha_2$ -수용체 길항제인 yohimbine, rauwolscine, RX 781094 및 piperoxan에 의해 양에 의존해서 guanabenz의 수면시간이 단축되었고, 2)  $\alpha_2$ -수용체 길항작용이 없는 prazosin<sup>16)</sup>은 guanabenz 유도 수면시간을 감소시키지 못하고 오히려 증가시켰기 때문이다. Prazosin은  $\alpha_1$ -수용체 길항제로서<sup>17,18)</sup> 단독으로 투여하는 수면을 야기시키지 않으나 hexobarbital로 수면을 야기시킨 새앙쥐의 수면시간을 연장시킨 점등<sup>13)</sup>은 본 실험 결과와도 일치한다. 즉 중추  $\alpha_1$ -수용체는 생리적으로 불면, 각성을 유지하는 역할을 함을 알 수 있다.

본 실험에서 methoxamine 및 phenylephrine이 guanabenz 유도 수면시간을 유의한 정도는 아니나 단축시킨 점도 이를 뒷받침하고 있다. Clonidine에 의한 수면시간은 용량에 의존해서 증가하나 고용량(10 mg/kg)에서는 오히려 감소되었으며 최대수면시간도 guanabenz, guanfacine 및 oxymetazoline의 그것보다 짧았다. 이러한 결과는 아마도 clonidine이  $\alpha_2$ -수용체를 흥분시켜 수면을 야기하나 고용량에서는  $\alpha_1$ -수용체를 흥분시켜 각성을 유발하는 성질도 가지고 있는 것으로 풀이된다<sup>19)</sup>.

Anden 등<sup>20)</sup>은  $\alpha$ -methylparatyrosine을 처치한 척추원쥐(spinal rat)의 후지쿨근반사에 대하여 clonidine

은 항진시키고 이는 yohimbine, piperoxan 에 의하여 부분적으로 길항되거나 phenoxybenzamine 에 의하여는 완전히 길항되는 점으로 보아 clonidine 은 postsynaptic  $\alpha$ -수용체도 흥분시킨다고 하였고 이와같은 것은 Lupina 등<sup>21)</sup>에 의하여도 지적되었다. 더우기  $\alpha_1$ -수용체 길항제인 prazosin(10 mg/kg)을 전처치 했을때 clonidine 에 의한 수면시간이 현저히 증가됨<sup>19)</sup>은 이를 잘 뒷받침하고 있다.

Corynanthine 은 yohimbine 및 rauwolscine 과 광학이성체이나<sup>22)</sup>  $\alpha_1$ -수용체 길항약물로 알려져 있다<sup>23)</sup>. 같은  $\alpha_1$ -수용체 길항제인 prazosin 과는 대조적으로 corynanthine 은 오히려 용량에 의존해서 guanabenz 유도 수면시간을 현저히 단축시켰음은 흥미있는 사실이다.

Weitzell 등<sup>24)</sup>은 토끼 폐동맥실험에서 corynanthine 은 선택적으로 시냅스후  $\alpha$ -수용체를 봉쇄한다고 발표한 이후 Shepperson 등<sup>25)</sup>은 마취된 개에서 ansa subclavia 를 전기자극해서 야기된 빈맥이 clonidine 에 의해 억제되고 이를 corynanthine 이 역전(reverse) 시키는 것으로 보아 yohimbine 이 rauwolscine 보다는 약하지만  $\alpha_2$ -수용체 봉쇄작용을 가지고 있다고 발표하였고 이는 본 실험결과와도 일치하는 바이다. 흰쥐의 뇌조직을 이용한 특수결합(specific binding) 실험에서 Timmermans 등<sup>11)</sup>의 보고를 보아서는 확실히 corynanthine 은 prazosin 과는 다른 binding site(결합 장소)를 가진다는 것을 암시하고 있고 앞으로 병아리 대뇌피질에서 [<sup>3</sup>H]-prazosin 및 [<sup>3</sup>H]-corynanthine 을 사용하여 이를 규명하면 흥미있는 결과가 기대된다.

한편 opiate 수용체 길항제인 nalorphine(10 mg/kg)은 guanabenz 유도수면시간을 현저히 단축시켰으므로 opiate 수용체가  $\alpha_2$ -수용체에 직접 또는 간접으로 관여한다는 것이 시사되었다. Farsang 및 Kunos<sup>15)</sup>는 흰쥐에 clonidine 을 정맥주사하여 일으킨 저혈압이 naloxone(2 mg/kg) 전처치에 의하여 역전되는 것을 관찰하였으나 binding 실험에서 고농도의 clonidine( $10^{-4}$  M)도 [<sup>3</sup>H]-naloxone 을 치환시키지 못함을 관찰하여 naloxone 과 clonidine 이 동일 수용체에서 상호작용을 하고 있다는 점을 보고하였다.

이후 Kunos 등<sup>25)</sup>과 Pettibone 및 Mueller<sup>26)</sup>는 clonidine 주사시 뇌하수체에서  $\beta$ -endorphin 의 유리가 증가함을 관찰하여 중추  $\alpha_2$ -수용체가 흥분하면 내인성 opiate 가 유리되어  $\alpha_2$ -수용체 효현제들의 수면작용을 간접적으로 매개한다고 하였으나<sup>27)</sup> 이 실험결과로서 opiate 수용체가 어떻게 수면기전에 관여하였는지는 추

측하기 어렵다.

이상으로 보아 guanabenz, clonidine, guanfacine, B-HT 920 및 B-HT 933등은 중추  $\alpha_2$ -수용체를 흥분시켜서 병아리에 수면을 야기시키고 이는  $\alpha_2$ -수용체 길항약물로서 봉쇄되는 점으로 보아 수면은 중추  $\alpha_2$ -수용체의 흥분의 매개로 야기되고 중추  $\alpha_1$ -수용체는 오히려 각성을 매개하는 것으로 사료된다. 그리고  $\alpha_2$ -수용체 효현제 및 길항제의 성질을 규명하는 동물모델로서 부화 1~2일의 병아리가 크게 유용할 것으로 시사되는 바이다.

## 요 약

Clonidine 으로 고혈압을 치료시 부작용으로 진정작용이 심하게 나타나며 이는 clonidine 이 중추  $\alpha_2$ -수용체를 흥분시켜서 일으킨 결과임이 보고되었다. 본 실험에서는 부화 1~2일이 된 병아리에  $\alpha_2$ -수용체 효현제들을 주사하여 정좌반사가 소실될 때까지의 시간 및 수면시간을 관찰하였으며, 그리고 guanabenz 유도 수면에 대한  $\alpha_1$ - 및  $\alpha_2$ -수용체 길항제 및 opiate 수용체 길항제가 어떻게 관여하는지를 검토하고 다음과 같이 요약하였다.

1)  $\alpha_2$ -수용체 효현제중 guanabenz, clonidine, guanfacine 및 B-HT 933은 용량에 의존해서 정좌반사소실까지의 잠복시간을 감소시켰다. 그러나 B-HT 920 및 oxymetazoline 은 잠복시간을 경미하게 연장시켰다.

2)  $\alpha_2$ -수용체 효현제들은 용량에 비례해서 수면시간을 증가시켰고 이들의 강도는 guanabenz > clonidine > oxymetazoline  $\geq$  B-HT 933  $\geq$  B-HT 920 > guanfacine 의 순위이었다.

3)  $\alpha_2$ -수용체 길항제들은 양에 비례해서 guanabenz 유도 수면시간을 감소시켰으며 이들의 강도는 yohimbine > rauwolscine > piperoxan  $\geq$  RX 781094의 순위이었다.

4) Ethanol 및 hexobarbital 유도 수면은 yohimbine 에 의해 봉쇄되지 아니하였다.

5) Guanabenz 유도 수면시간에 대해서  $\alpha_1$ -수용체 효현제인 methoxamine 및 phenylephrine 은 영향이 없었으나,  $\alpha_1$ -수용체 길항제인 prazosin 은 증가시켰다. 그러나 corynanthine 은 반대로 수면시간을 현저히 감소시켰다. 이상의 결과로 보아 중추  $\alpha_2$ -수용체의 흥분으로 병아리의 수면이 야기되고, 중추  $\alpha_1$ -수용체의 역할에 대하여는 명백하지 않으나  $\alpha_2$ -수용체 효현제 및 길항제의 성질을 규명하는 동물모델로서 부화 1~2일의 병아리가 크게 유용할 것으로 시사되는 바이다.

## REFERENCES

- 1) Van Zwieten, P.A.: *Antihypertensive drugs with a central action. Prog. Pharmacol.*, 1:1, 1975.
- 2) Delbarre, B. and Schmitt, H.: *Sedative effects of  $\alpha$ -sympathomimetic drugs and their antagonism by adrenergic and cholinergic blocking drugs. Eur. J. Pharmacol.*, 13:356, 1976.
- 3) Delbarre, B. and Schmitt, H.: *A further attempt to characterize sedative receptors activated by clonidine in chickens and mice. Eur. J. Pharmacol.*, 22:355, 1973.
- 4) Starke, K. and Langer, S.Z.: *A note on terminology for presynaptic receptors. In Presynaptic Receptors: Advances in the Biosciences. Vol. 18, ed. by Langer, S.Z., Starke, K. and Dubocovich, M.L., pp.1, Pergamon Press, Oxford, 1979.*
- 5) Starke, K.: *Alpha sympathomimetic inhibition of adrenergic and cholinergic transmission in the rabbit heart. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 274:18, 1972.
- 6) Starke, K., Endo, T. and Tamba, H.D.: *Relative pre- and postsynaptic potencies of  $\alpha$ -adrenoceptor agonists in the rabbit pulmonary artery. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 291:55, 1975.
- 7) Drew, G.M.: *Pharmacological characterization of the presynaptic  $\alpha$ -adrenoceptor in the rat vas deferens. Eur. J. Pharmacol.*, 42:123, 1977.
- 8) Roach, A.G., Lefevre-Borg, F. and Cavero, I.: *Evidence favoring a similarity between rat cardiac presynaptic  $\alpha$ -adrenoceptors and those mediating sleep in chicks. In Proceedings of the seventh International Congress of Pharmacology, Paris, Abstract, 1407, 1978a.*
- 9) Roach, A.G., Lefere-Borg, F., Gomeni, R., et al.: *Pharmacological evidence favoring a similarity between alpha-adrenoceptors mediating sleep in chicks and cardiac presynaptic alpha-2 receptors in rats. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 222:680, 1982.
- 10) Drew, G.M., Gower, A.J. and Marriott, A.S.:  *$\alpha_2$ -Adrenoceptors mediate clonidine-induced sedation in the rat. Br. J. Pharmacol.*, 67:133, 1979.
- 11) Timmermans, P.B.M.W.M., Schoop, A.M.C., Kwa, H.Y., et al.: *Characterization of  $\alpha$ -adrenoceptors participating in the central sedative and hypotensive effect of clonidine using yohimbine, rauwolscine and corynanthine. Eur. J. Pharmacol.*, 70:7, 1981.
- 12) Hsu, W.H.: *Xylazine-induced depression and its antagonism by alpha-adrenergic blocking agents. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 218:188, 1981.
- 13) Vogt, M.: *Histamine  $H_2$ -receptors in the brain and sleep produced by clonidine. Br. J. Pharmacol.*, 61:441, 1977.
- 14) Holman, R.B., Schillito, E.E. and Vogt, M.: *Sleep produced by clonidine [2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride]. Br. J. Pharmacol.*, 43:685, 1971.
- 15) Farsang, G. and Kunos, G.: *Naloxone reverses the antihypertensive effect of clonidine. Br. J. Pharmacol.*, 67:161, 1979.
- 16) Lin, M.T., Chandra, C.A. and Tsay, L.B.: *Serotonergic mechanism of beta-endorphin and clonidine-induced analgesia in rats. Pharmacology*, 20:323, 1980.
- 17) Doxey, J.C., Smith, C.F.C. and Walker, J.M.: *Selectivity of blocking agents for pre- and postsynaptic  $\alpha$ -adrenoceptors. Br. J. Pharmacol.*, 60:91, 1977.
- 18) Roach, A.G., Lefevre-Borg, F. and Cavero, I.: *Effects of prazosin and phentolamine on cardiac presynaptic  $\alpha$ -adrenoceptors in the cat, dog and rat. Clin. Exp. Hypertension*, 1:87, 1978b.
- 19) Roach, A.G., Doxey, J.C., Strachan, D.A., et al.: *Sleeping times evoked by alpha adrenoceptor agonists in two-day-old chicks: An experimental model to evaluate full and partial agonists at central alpha-2-adrenoceptors. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 227:421, 1983.

- 20) Anden, N., Grabowska, M. and Strombom, U.: *Different alpha-adrenoceptors in the central nervous system mediating biochemical and functional effects of clonidine and receptor blocking agents*, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 292:43, 1976.
- 21) Lupina, I.Z., Przegalinski, E., Sloniec, M., et al.: *Clonidine-induced locomotor hyperactivity in rats*. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 297:227, 1977.
- 22) Shepperson, N.B., Duval, N., Massingham, R., et al.: *Pre- and postsynaptic alpha-adrenoceptor selectivity studies with yohimbine and its two diastereoisomers rauwolscine and corynanthine in the anesthetized dog*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 219:540, 1981.
- 23) Starke, K., Borowski, E. and Endo, T.: *Differential blockade of presynaptic alpha-adrenoceptors by yohimbine*. *Eur. J. Pharmacol.*, 34: 385, 1975b.
- 24) Weitzell, R., Tanaka, T. and Starke, K.: *Pre- and postsynaptic effects of yohimbine stereoisomers on noradrenergic transmission in the pulmonary artery of the rabbit*. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 308:127, 1979.
- 25) Kunos, G., Farsang, C. and Ramirez-Gonzalez, M.D.:  *$\beta$ -Endorphin: Possible involvement in the antihypertensive effect of central alpha-adrenoceptor activation*. *Science*, 211:82, 1981.
- 26) Pettibone, D.J. and Mueller, G.P.: *alpha-Adrenergic stimulation by clonidine increases plasma concentration of immunoreactive beta-endorphin in rats*. *Endocrinol.*, 109:789, 1981.
- 27) Ruskoaho, H. and Karppanen, H.: *Xylazine-induced sedation in chickens is inhibited by opiate receptor antagonists*. *Eur. J. Pharmacol.*, 100:91, 1984.