

일산화탄소에 중독된 마우스의 행동반응에 미치는 Caffeine 및 Aminophylline의 영향

이화여자대학교 의과대학 소아과학교실

김 경 희

= Abstract =

The Effects of Caffeine and Aminophylline on CO Poisoning Induced Activity of Mouse

Gyoung Hee Kim

Department of Pediatrics, College of Medicine, Ewha Womans University

Carbon monoxide impairs oxygen transport to tissue when combined with hemoglobin in blood, leading to hypoxic damage of the organs, especially in central nervous system.

Methylxanthine such as Caffeine and Theophylline have been used for apnea of preterm baby and hypoxic ischemic encephalopathy.

The purpose of this study was to see the effects of Caffeine and Aminophylline on activity disturbance of hypoxic damage induced by carbon monoxide poisoning.

The results poisoning :

1) The effects of carbon monoxide intoxication on activity response : Compare to the activity of control group of 588, 589, 501, 525, 378 at 10, 20, 30, 40 and 50 min, CO poisoning group showed 92, 39, 42, 36, 27 and 25, respectively.

2) The effects of Caffeine on CO poisoning induced activity disturbance : With Caffeine administration, the activity at 10 min was 87, similar to control group, but increases to 210, 255, 233, 278 at 20, 30, 40 and 50 min, respectively.

3) The effects of Aminophylline on CO poisoning induced activity disturbance. With Aminophylline administration the activity was significantly increased to 77, 208, 169, 142, 187, 162 at 10 to 50 min., respectively, compare to CO poisoning group.

서 론

일산화탄소 중독은 가스 자체의 독성에 의한 손상이라기보다는 저산소증에 의해 나타난다는 것이 알려져 있고¹⁾ 그 작용 기전은 대기중의 일

산화탄소가 폐포를 통하여 혈액내에 흡수되면 적혈구내의 혈색소와의 친화력이 산소에 비하여 210배나 높기 때문에 작은 농도로도 혈색소와 쉽게 결합하여 일산화 헤모글로빈(HbCO)를 형성하므로 헤모글로빈에 의한 산소 운반을 방해하거나

HbCO가 산소 해모글로빈(HbO₂)의 산소 해리도를 저해시킨다. 이와 같은 일산화탄소의 작용에 의해 모든 장기가 다 영향을 받게 되나 특히 일차적인 손상부위는 산소 소모가 높은 중추신경계로서 단 시간의 일산화탄소 중독에 의한 저산소증에 의해서도 비가역적인 뇌손상을 유발하여 뇌의 기능이상을 초래할 수 있다²⁾³⁾⁴⁾. 일산화 탄소 중독증상의 정도는 가스의 농도와 노출시간에 따라 다르나 대체로 호흡곤란, 구토, 심계항진과 아울러 보행실조 및 운동실조를 일으키고 심한 경우에는 혼수상태에서 사망에 까지 이르게 된다⁵⁾⁶⁾.

Caffeine은 강한 중추 흥분작용을 일으키는 methylxanthine계 약물로서 중추의 모든 부위를 흥분시킬 수 있다. 소량의 caffeine은 대뇌를 흥분시켜 각성 작용을 나타내며 대량은 연수의 자율신경중추를 흥분시키고 중독량을 투여하면 경련이 유발된다고⁷⁾하며 또한 설치류에서는 자발운동이 증가된다고 한다⁸⁾⁹⁾.

Caffeine은 뇌의 cAMP phosphodiesterase에 의한 cAMP의 파괴를 억제하여 작용을 나타내거나¹⁰⁾, catecholamine을 유리시켜 receptor-adenylate cyclase complex를 흥분시켜 cAMP함량을 증가시키거나¹¹⁾, 억제제로 작용하는 뇌의 adenosine수용체에 경쟁적 억제제로 작용하거나¹²⁾ 또는 세포내 칼슘의 이용율을 증가시킴으로써 작용을 나타낸다고 한다¹³⁾.

Methylxanthine 중에서 theophylline제제는 미숙아에서 인공호흡기를 제거시에 보조요법제로 많이 사용된다¹⁴⁾¹⁵⁾. 이 약물의 기관지 확장효과와¹⁶⁾¹⁷⁾ 18) 중추신경계의 자극¹⁹⁾⁻²²⁾ 이외에도 횡경막의 운동을 향상시키고²³⁾⁻²⁶⁾ 횡경막의 fatigue에 효과적인 개선을 가져 오는데 이 기전으로는 근육섬유의 수축에 대한 직접적인 작용²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾과 근육의 혈류량의 증가에 의해 fatigue를 방지하고³⁰⁾³¹⁾ 기질(substrates)의 방출 또한 역할을 담당한다고 한다³²⁾.

Methylxanthine에 속하는 이상의 2가지 약물 투여에 의한 행동변화는 적정용량까지는 운동력이 다 같이 상승하나 caffeine이 theophylline보다 2배 정도 강력하며 고용량에서는 용량 의존적으로 감소됨이 보고된바 있다³³⁾³⁴⁾.

본 연구는 신생아 영역에서 저산소증과 미숙아

에서 나타나는 무호흡 치료에 사용되는 caffeine과 aminophylline을 생쥐에 투여한 후 나타나는 행동변화를 관찰 연구 함으로써 치료시 환아에 야기될 수 있는 약물에 의한 행동변화에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

실험재료 및 방법

1. 실험동물 및 실험군

실험동물로는 1주일 이상 실험실 환경에 적응시킨 25~30g 정도의 신생 수컷 생쥐를 대조군, CO중독군, CO중독후 caffeine 투여군 및 CO중독후 aminophylline 투여군으로 나누어 오전 9시부터 오후 1시 사이에 실험을 진행하였다.

대조군은 sham-operation으로서 CO를 공급하지 않는 CO chamber(40cm×40cm×40cm)에 15분간 방치하였고 CO중독군은 CO gas(CO%, O₂ 20%, N₂ 79%)를 1500ppm으로 유지시킨 CO chamber 내에 15분간 노출시켰으며 CO중독후 caffeine 투여군 또는 aminophylline 투여군은 CO중독군과 동일하게 CO에 중독시킨 후 각각 caffeine(250mg/kg, ip) 또는 aminophylline(125mg/kg, ip)을 투여한 뒤 10분후에 자발운동을 측정하였다.

2. 자발운동 측정

각 실험군의 실험동물을 3마리씩 activity cage (Ugo basile, 7410)에 넣고 매 10분 간격으로 60분간의 자발운동 횟수를 activity meter로 측정하였다.

3. 통계학적 분석

실험자료는 평균±표준오차로 표시하였으며 통계학적 분석은 Student's t-test로 검정하여 p값이 0.05이하인 경우 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 일산화 탄소 중독이 행동반응에 미치는 영향

대조군의 activity는 10분에 588, 20분에 589, 30분에 501, 40분에 525, 50분에 378 및 60분에 389였으며 일산화 탄소 중독에 의해서는 92, 39, 42,

Table 1. 일산화탄소 중독과 이에 대한 caffeine 및 aminophylline의 영향

시간(min)	실험군			
	Control (21)	CO control 9)	CO Caffeine 9)	CO Aminophylline 9)
10	588 ± 16.2	92 ± 9.8	87 ± 2.1	77 ± 4.9
20	588 ± 16.1	39 ± 8.7	210 ± 19.7	208 ± 42.7
30	501 ± 18.2	42 ± 1.7	254 ± 36.1	169 ± 35.5
40	525 ± 21.5	36 ± 7.2	233 ± 15.2	142 ± 14.7
50	378 ± 20.2	27 ± 3.9	278 ± 20.7	187 ± 21.4
60	389 ± 20.8	25 ± 1.0	317 ± 33.2	162 ± 19.4

()안의 숫자는 실험동물의 수를 나타냄.
값은 평균 ± 표준오차를 나타냄.
단위는 회/10min으로 표시함.

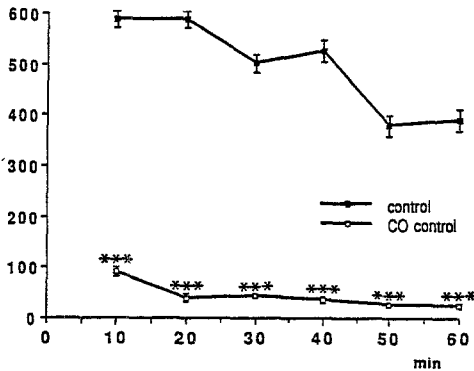


그림 1. 일산화탄소 중독이 행동반응에 미치는 영향
각 군의 값은 평균 ± 표준오차로 표시하였음.
***P < 0.001(대조군과의 비교) 값의 단위는
회/10min으로 나타냄.

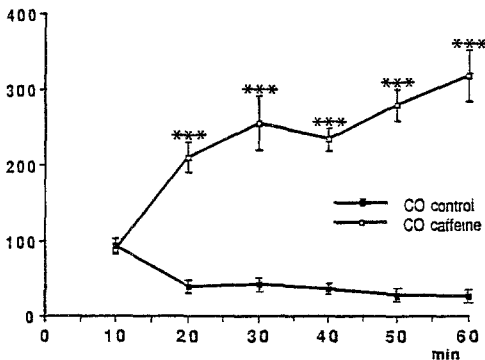


그림 2. 일산화탄소 중독에 의해 억제된 행동반응에
대한 Caffeine의 영향.
그림의 설명은 그림 1과 동일함.

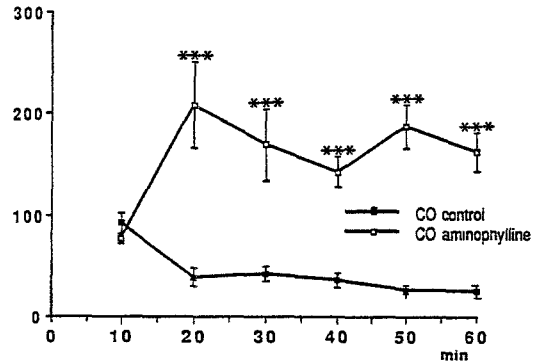


그림 3. 일산화탄소 중독에 의해 억제된 행동반응에
대한 Aminophylline의 영향.
그림의 설명은 그림 1과 동일함.

36, 27 및 25로 전기간 모두 유의있게 감소되었다
(표 1, 그림1).

2. 일산화탄소에 중독에 의한 행동반응 억제에
대한 Caffeine의 영향

Caffeine 투여에 의해 10분에는 activity가 87로
일산화 탄소 중독군과 별다른 차이가 없었으나 20
분에는 39에서 210으로, 30분에는 42에서 255로,
40분에는 36에서 233으로 50분에는 27에서 278로
60분에 24에서 317로 유의있게 증가되었다(표 1,
그림2).

3. 일산화탄소 중독에 의한 행동반응 억제에
대한 Aminopylline의 영향

Aminopylline 투여에 의해 activity가 10분에 77
이였으며 20분에 208, 30분에 169, 40분에 142, 50
분에 187 및 60분에 162로 일산화 탄소 중독전에

비해 행동반응이 유의있게 증가하였다(표 1, 그림 3).

고 찰

뇌는 체내에서 가장 산소 소모율이 높은 장기의 하나로서 혈중 O₂농도의 변화에 민감한 영향을 받는다. 따라서 산소공급이 저하되면 뇌 에너지 대사장애에 의해 ATP, creatine phosphate의 함량이 감소되고 ionic gradient가 손상되면 세포손상 및 자가분해가 나타나 뇌세포의 기능에 심한, 비가역적 손상을 초래하게 된다³⁵⁾. 따라서 이번 실험에서는 저산소증의 model로서 생쥐에 일산화탄소 중독을 야기시킨 후 신생아 미숙아의 무호흡 치료에 사용되는 caffeine과 aminopylline을 투여하여 그 효과를 알아보았다.

이번 실험에서 일산화탄소에 중독된 생쥐는 대조군에 비해 locomotor activity가 상당히 감소되었는데 이러한 감소는 시간의 경과에 따라 증가되어 60분째에 가장 심한 감소를 나타내었다.

일산화 탄소 중독을 일으키는 동안에 음식물과 물의 섭취가 감소되며³⁶⁾⁻³⁸⁾ wheel running 및 sand hauling³⁹⁾, treadmill running⁴⁰⁾ 및 swimming⁴¹⁾과 같은 종족특유의 행동(species-specific behaviour)이 억제된다고 한다. 또한 Shuttle box avoidance test⁴¹⁾나 temporal discrimination test⁴²⁾에서 학습능력(learned-behaviour)에 장애를 일으켜 행동반응의 횟수가 감소하거나 반응에 불응하는 기간이 길어지게 된다고 한다. 따라서 이번 실험에서 나타난 일산화탄소에 중독된 마우스의 행동 감소는 저산소증에 의해 중추신경계에 장애를 초래하여 나타난 결과라고 생각된다.

또한 이번 실험에서 CO 중독후 시간이 경과할수록 행동반응이 더욱 억제된 것은 저산소증 혹은 뇌경색증에 의한 독작용은 저산소 상태에서 나타나지만 저산소 상태이후 reperfusion시기에 즉, ischemic area에 다시 산소가 공급될 때 생성된 oxygen free radical에 의해 더욱 독작용이 심해진다는 보고⁴³⁾로서 설명되어질 수 있다고 하겠다.

일산화탄소 중독후 caffeine 혹은 aminopylline을 투여한 군에서 일산화탄소 중독에 의해 억제되었던 행동반응이 상당히 많이 회복되었으며 이러한

효과는 두약물 모두, 투여후 약 20분후 부터 나타나기 시작하여 activity를 측정하는 60분간 지속적으로 증가되었는데 이러한 효과는 caffeine투여군에서 더욱 현저하였다.

Snyder등⁴⁴⁾은 흰쥐에 methylxanthines를 투여하면 20~40분후에 운동성이 최고에달한다는 보고를 하였으며 원숭이를 이용한 실험⁴⁵⁾에서 caffeine은 Fixed interval(FI)과 continuous avoidance(CA) test에서 반응성을 증가시킨다고 하며 중추신경 흥분제인 aminopylline투여시와는 달리 shut-down은 소량에서도 physical activity(PA)를 약간 증가시킨다고 한다. 또한 caffeine은 중추신경을 흥분하여 각성 작용을 나타내기도 하고 locomotor activity를 증가시킨다고 한다⁴⁶⁾⁻⁴⁹⁾. 따라서 caffeine은 서론에서 언급한 작용기전 즉 뇌의 cAMP phosphodiesterase 억제, catecholamine 유리, adenosine 수용체 봉쇄 및 세포내 칼슘 이용을 증가 등에 의해 행동반응을 증가시킬 것으로 생각된다. 또한 일산화 탄소 중독증 등의 저산소 상태에서는 뇌조직의 포도당 이용율이 떨어지게 되는데³⁵⁾ caffeine투여에 의해 여러 뇌 부위에서 포도당 이용율을 증가시킨다⁵⁰⁾고 하며 성인에서는 caffeine이 뇌혈류량을 감소시키나 미숙 선생아에서는 오히려 뇌혈류를 증가시킨다고⁵¹⁾하므로 이러한 효과들에 의해 뇌의 저산소 상태를 호전시키는 것도 caffeine에 의한 행동반응 증가에 한 기전으로 작용할 수 있을 것이라 생각된다.

또한 이번실험에서 caffeine의 효과가 aminopylline의 거의 두배정도로 강력하게 나타났는데 이는 caffeine리 theophylline보다 중추에 미치는 효과가 크다는 보고⁵²⁾ 및 caffeine의 작용이 theophylline보다 두배 정도 강하다는 보고³³⁾³⁴⁾와 일치되는 소견이다.

이상의 결과로 볼때 일산화 탄소 중독은 행동반응의 억제를 나타내었으며 이러한 억제 반응은 caffeine 및 aminopylline과 같은 methylxanthines의 투여에 의해 호전되었으므로 이들 약물은 일산화탄소 중독에 의한 저산소증 및 신생아에서의 무호흡증에서 치료적인 작용을 나타낼 수 있으리라 생각이 되나 이번 실험결과만으로는 그 작용기전에 대한 추구가 어려우므로 앞으로 뇌내의 신경전달물질, 뇌에너지 대사 및 기타 생화학적 실험을

통해 기전에 대한 연구가 뒤따라져야 할 것이라
생각된다.

References

- 1) MacMillan V : *A comparison of the effects of carbon monoxide intoxication and low-oxygen gas mixtures on cerebral biogenic amine metabolism.* *Brain Research* 1987 : 408 : 40-46
- 2) Kyoung-Ja Choi and Soo-Kyung Bae : *Effect of carbon of carbon monoxide-induced hypoxia on synaptosomal uptake and release of dopamine in rat striatum.* *Yonsei Medical Journal* 1988 : 29(2) : 129-138
- 3) Myron D, Ginsberg, Ronald E, Myers : *Experimental carbon monoxide encephalopathy in the primate : I. Physiological and metabolic aspects.* *Arch Neurol* 1974 : 30 : 202-208
- 4) Myron D, Ginsberg, Ronald E, Myers : *Experimental carbon monoxide encephalopathy in the primate : II. clinical aspects, neuropathology and physiological correlation.* *Arch Neurol* 1974 : 30 : 209-216
- 5) 박충서 : CO중독의 후유증. *대한의학협회지* 1968 : 119(11) : 22-26
- 6) 최일생 : 일산화탄소중독의 신경성 후유증에 관한 연구. *대한의학협회지* 1982 : 23(4) : 34-346
- 7) Ritchie JM : *Central nervous stimulants II. The xanthines.* In Goodman LS and Gilman A eds. *The pharmacological basis of therapeutics. The MacMillan company, New York, 5th ed.* 1975 : pp367-378
- 8) Snyder SH, Katims JJ, Annau Z, Bruns RF, Daly JW : *Adenosine receptors and behavioral actions of methylxanthines.* *Proc Natl Acad Sci* 78 : 3260-3264, 1981
- 9) Estler CJ : *Failure of phenoxybenzamine and pimizide to diminish changes in oxygen consumption and body temperature produced by caffeine.* *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1979 : 239 : 326-330
- 10) Cheung WY : *Properties of cyclic-3', 5' nucleotide phosphodiesterase from rat brain.* *Biochemistry* 1967 : 6 : 1079-1087
- 11) Berkowitz BA, Tarver JH & Spector S : *Release of norepinephrine in the central nervous system by theophylline and caffeine.* *Eur J Pharmacol* 1970 : 10 : 64-71
- 12) Bruns RG, Daly JW & Snyder SH : *Adenosine receptors in brain membranes : binding of 3H-N6-cyclohesyladenosine and 3H-1, 3-diethyl-8-phenylxanthine.* *Proc Natn Acad Sci USA* 1980 : 77 : 5547-5555
- 13) Ritchie JM : *Central nervous system stimulants. II The xanthines.* In the *pharmacological basis of Therapeutics.* ed Goodman LS & Gillman AL New York : Macmillan Co, 1970
- 14) Harris MC : Baumgart S, Rooklin AR, Fox WW : *Successful extubation of infants with respiratory distress syndrome using aminopylline.* *J Pediatr* 1983 : 103 : 303-305
- 15) Viscardi RM, Faix RG, Nicks JJ, Grasela TH : *Efficacy of theophylline.* *J Pediatr* 1985 : 107(3) : 469-472
- 16) Mitenho PA, Oyilvie R1 : *Rational intravenous doses of theophylline.* *N Engl J Med* 1973 : 289 : 600-603
- 17) Nassit EG, Wainberger M, Thompson R, Humley W : *The value of maintenance theophylline in steroid-dependent asthma.* *N Engl J Med* 1981 : 304 : 71-75
- 18) Weinberger MM, Bronsky EA : *Evaluation of oral bronchodilator therapy in asthmatic children.* *J Pediatr* 1974 : 84 : 421-427
- 19) Dowell AR, Heyman A, Sicker HO, Tripathy K : *Effect of aminophylline on respiratory-center sensitivity in cheyne-stokes respiration and in pulmonary emphysema.* *N Eng J Med* 1965 : 273 : 1447-1453
- 20) Eldridge FL, Milthorn DE, Waldrop TG, Kiley JP : *Mechanism of respiratory effects of methylxanthines.* *Respir Physiol* 1983 : 53 : 239-261
- 21) Galdson M, Geller J : *Effects of aminopylline and diamox alone and together on respiration and acid-base balance and on respiratory response to carbon dioxide in pulmonary emphysema.* *Am J Med* 1957 : 23 : 183-196
- 22) Gerhardt I, McCarthy J, Bancalari E : *Effects of aminopylline on respiratory center activity and metabolic rate in premature infants with idiopathic apnea.* *Pediatrics* 1979 : 63 : 537-542
- 23) Aubier M, De Droyer A, Sampson M, Macklem PT, Roussos C : *Aminopylline improves diaphragmatic contractility.* *N Eng J Med* 1981 : 305 : 249-252
- 24) Dimarco AF, Nochomovitz M, Dimarco MS, Altose MD, Kelson SG : *Comparative effect of aminopyll-*

- line on diaphragm and cardiac contractility. *Am Rev Respir Dis* 1985 : 132 : 800-805
- 25) Howell S, Fitzgerald RS, Roussos CH : Effects of aminopylline, isoproterenol and neostigmine on hypercapnic depression of diaphragmatic contractility. *Am Rev Respir Dis* 1985 : 132 : 241-247
 - 26) Sigrist S, Thomas D, Howell S, Roussos Ch : The effect of aminopylline on inspiratory muscle contractility. *Am Rev Respir Dis* 1982 : 126 : 46-50
 - 27) Auier M, Murciano D, Viires N, Lecoëguic Y, Patiente R : Diaphragmatic contractility enhanced by aminophylline ; role of extracellular calcium. *J Appl Physiol* 1983 : 54 : 460-464
 - 28) Esau SA : Theophylline prevents the depolarization of skeletal muscle membrane by hypoxic, hypercapnic acidosis. *Am Rev Respir Dis* 137 : 385(abstr), 1988
 - 29) Viires N, Aubier M, Murciano D, Marty C, Patiente R : Effects of theophylline on isolated diaphragmatic fibers. *Am Rev Respir Dis* 1986 : 133 : 1060-1064
 - 30) Maacklem PT, Roussos C : Respiratory muscle fatigue ; a cause of respiratory failure ? *Clin Sci Mol Med* 1977 : 53 : 419-422
 - 31) Jones DA, Howell S, Roussos C, Edwards RHT : Low frequency fatigue in isolated skeletal muscles and the effects of methylxanthines. *Clin Sci* 1982 : 63 : 161-167
 - 32) Supinski G, Dimarco A, Ketai L, Hussein F, Altose M : Reversibility of diaphragm fatigue by mechanical hyperperfusion. *Am Rev Respir Dis* 1988 : 138 : 604-609
 - 33) Thithapandha A, Maling HM, Gillette JR : Effects of Caffeine and theophylline on activity of rats in relation to brain xanthine concentrations. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972 : 139 : 582
 - 34) McKim WA : The effects of caffeine, theophylline and acetaminophen on operant responding of the mouse. *Psychopharmacology* 1980 : 68 : 135-138
 - 35) Meyer FB, Sundt TM, Yanagihara T, Anderson RE : Focal cerebral ischemia ; Pathophysilogic mechanisms and rationale for future avenues of treatment. *Mayo Clin Proc* 1987 : 62 : 35-55
 - 36) Annau Z : The comparative effects of hypoxic and carbon monoxide hypoxia on behavior. In *Behavioral Toxicology*, ed Weiss B, Latis VG, 1975 : pp105-26 New York, Plenum
 - 37) Koob GF, Annau Z, Rubin RJ, Montgomery MR : Effect of hypoxia and carbon monoxide on food intake, water intake, and body weight in two strains of rats. *Life Sci* 1974 : 14 : 1511-1520
 - 38) Stupfel M, Bouley G : Physiological and biochemical effects on rats and mice exposed to small concentrations of carbon monoxide for long periods. *Ann NY Acad Sci* 1970 : 174 : 342-368
 - 39) Malorny G : Survey of the effect of carbon monoxide on man. *Staub Reinhalt Luft(Engl ed.)* 1972 : 32 : 1-15
 - 40) Plevova J, Frantik E : The influence of various saturation rates on motor performance of rats exposed to carbon monoxide. *Act Nerv Super* 1974 : 16 : 101-102
 - 41) Teichner WH : An exploration of some behavioral techniques for toxicity testing. *J Psychol* 1967 : 65 : 69-90
 - 42) Johnson BL, Anger WK, Setzer JV, Xintaras C : The application of a computer-controlled time discrimination performance to problems in behavioral toxicology. In *Behavioral Toxicology*, et. B Weiss, VG Lataid, 1976 : pp129-153, New York : Plenum.
 - 43) McCord JM : Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *New Engl J Med* 1985 : 312 : 159-163
 - 44) Snyder SH, Katins JJ, Annas Z, Bruns RF, Daly JW : Adenosine receptors and behavioral action of methylxanthines. *Proc Natl Acad Sci* 1981 : 78 : 3260-3264
 - 45) Davis TRA, Kensler CJ : Comparison of behavioral effects of nicotine, D-amphetamine, caffeine and dimethyltetrahydrocannabinol in squirrel monkeys. *Psychopharmacologia(Berl)* 1973 : 32 : 51-65
 - 46) Rall TW : Central nervous system stimulants ; the xanthines. in : *The pharmacological basis of therapeutics*. 6th edition. eds. AG Gilman, LS Goodman, A Gilman(MacMillan. New York) 1980 : p592
 - 47) Loke WH, Meliska CJ : Effects of caffeine and nicotine on open-field exploration. *Psychol Rep* 1984 : 55 : 447
 - 48) Thithapandha A, Maling HM, Gillette JR : Effects of caffeine and theophylline on activity of rats in relation to brain xanthines concentrations. *Proc Soc Biol Med* 1972 : 139 : 582
 - 49) Waldeck B : Effects of caffeine on locomotor activity

- and central catecholamine mechanisms : a study with special reference to drug interaction. Acta Pharmacol Toxicol 1975 : 36(Suppl, IV) : 1*
- 50) Schroder H, Boyet S, Nehlig A : *Effects of caffeine and doxapram perfusion of local cerebral glucose utilization in conscious rats. Europ J Pharmacol 1989 : 167 : 245-254*
- 51) Saliba E, Autret E, Gold F, Pourcelot L, Laugier J : *Caffeine and cerebral blood flow velocity in pre-term infants. Dev Pharmacol Ther 1989 : 13 : 134-138*
- 52) Carney JM : *Effects of caffeine, theophylline and theobromine on scheduled controlled responding in rats. Br J Pharmac 1982 : 75 : 451-454*