

## 측뇌실내 PCPA와 5,7-DHT 투여가 회귀 체온에 미치는 영향

이화여자대학교 의과대학 약리학교실, 약학대학 제약학과\*  
배 영 숙 · 박 혜 영\*

= Abstract =

### The Effects in Colonic Body Temperature in Rats Injected Intracerebrally with PCPA & 5,7-DHT

Young Sook Pae · Hea-Young Park\*

*Department of Pharmacology, School of Medicine, Department of industrial Pharmacy,  
School of Pharmacy,\* Ewha Womans University*

Simonic(1988) have investigated that hypothermic effect of cholinomimetics is mediated through an activation of muscarine cholinergic receptors. And also, Yamada(1987) injected tryptamine into the lateral cerebroventricle in mice and observed hypothermic through 5-HT<sub>1</sub> receptor.

We have previously reported that PCPA(a serotonin depletor), has reduced 5-HT contents gradually, but had a marked reduction in Ach contents in the cortex and hippocampus.

After injection of PCPA and 5,7-DHT, a serotonergic toxin into the cerebroventricle in rats, we observed the colonic body temperature and Ach contents of cerebral cortex.

The results of our study are as follows :

1) Ach contents in the cortex were decreased significantly on the 3rd day & 7th day after PCPA i.c.v. injection.

2) Ach contents in the cortex were not changed on the 3rd day & 7th day after 5,7-DHT i.c.v. injection.

3) Increase in colonic body temperature was markedly observed in rats on 3rd day & 7th day after received intracerebral PCPA injection. During handling with rectal probe insertion there is a small changes of colonic body temperature with time.

4) Increase in colonic body temperature was observed in rats on 3rd day after received intracerebral 5,7-DHT injection. During handling with rectal probe insertion there is a small changes of colonic body temperature with time.

So, we concluded that serotonin depletion could cause a decrease in Ach contents of the cortex and also increase in colonic body temperature via cholinergic system in the brain.

## 서 론

우리교실에서는 Parachlorophenylalanine(이하 PCPA) 소량을 흰쥐 측뇌실 내로 투여하여 3일, 7일에 대뇌와 해마에서 serotonin량이 서서히 감소하는 경향을 보았으며 오히려 Acetylcholine(이하 Ach)량이 현저히 감소됨을 관찰하고 대뇌 및 해마에서의 serotonin량의 감소가 Ach량에 커다란 영향을 미칠 수 있음을 알아내었다. Pfizer 연구진들이 PCPA가 tryptophan hydroxylase를 억압하는 물질로서 serotonin 생합성 억제에 사용한 이래 serotonin성 신경에 작용하여 serotonin 생성감소를 일으키며 이때 serotonin뿐만 아니라 다른 신경전달물질생성에도 관여함은 잘 알려진 사실이다. 즉 PCPA 투여시 serotonin과 noradrenaline(이하 NA) 그리고 dopamine 생성이 억제됨을 볼 수 있다.

5,7-Dihydroxytryptamine(이하 5,7-DHT)는 신경독으로 특히 선택적으로 serotonin성 신경만 파괴하는 물질로 알려졌다. 그리하여 주로 중추신경전달물질중 serotonin 감소만 일으키며 다른 전달물질에는 거의 영향이 없는것으로 간주하고 있다. Robinson<sup>1)</sup>이 serotonin성 신경세포가 해마 choline성 신경섬유에 tonic 억압성효과를 나타냄을 보고한 이래 Quirion등<sup>2)</sup>은 흰쥐 대뇌에 존재하는 choline성 신경말단에 5-HT<sub>2</sub> 수용체가 존재함을 보고하였다. 이는 serotonin 수용체가 Ach 유리조절에 중요한 역할을 한다는 것을 암시한다.

그리하여 serotonin 생성 억압물질인 PCPA와 더불어 serotonin 신경독인 5,7-DHT를 투여하여 Ach량을 측정해 보고자 하였으며 동시에 체온에는 어떠한 영향을 미치는지 알아보하고자 본 실험에 착수하였다.

## 실험동물 및 방법

실험동물은 1주일 이상 실험실환경에 적응시킨 200g 내외의 수컷 흰쥐(Sprague-Dawley계)를 사용하였다. 대조군 및 실험군은 guide cannula를 통해 생리식염수 및 PCPA, 5,7-DHT를 측뇌실(intracerebroventricular)로 주사하였다. 즉 흰쥐에 secobarbital sodium 30mg/kg을 복강내로 주사한뒤 stereotaxic

technique에 의해 guide cannula를(Lateral ventricle AP, +8.2mm; L, 1.5mm; DV, +1.2mm) 오른쪽 측실 내에 삽입시킨 후, hamilton syringe를 사용하여 30G cannula로 PCPA 3mg/kg, 5,7-DHT 50 mg/kg를 아주 천천히(1ul/min) 주사하였다. 주사 후 대조군과 실험군은 3일, 7일에 체온을 측정하고 단두하여 대뇌에서 Ach를 정량하였다.

### 1. Acetylcholine 정량법

#### 1) 대뇌적출

대조군과 실험군의 흰쥐를 단두 후 두개골을 제거하였다. 적출한 뇌를 얼음위에서 해부하여 Vogt와 Miller<sup>3)</sup>방법에 의거하여 interaural point에서 전방 2.0mm~5.0mm사이를 잘라낸 뇌절편에서 cortex area 3, 4, 17를 떼어내었다. 이를 acetylcholine 측정에 사용하였다.

#### 2) Acetylcholine의 추출

Ach 추출은 Maruyama등<sup>4)</sup>의 방법을 기초로 하였다. 즉 15% 1N-formic acid/acetone 4ml와 내부표준 물질 0.3mM butylcholine iodide 50ul 및 각 실험 재료를 넣고 냉각시키면서 20초간 균질화시켜 얼음속에 30분간 방치한 후, 0°C에서 17,000g로 20분간 원심분리한 상등액을 취하여 같은 양의 ether로 2회 세척하였다. Ether층은 버리고 질소기류중에서 잔액을 증발건조시켰다. 잔사에서 acetonitril 100ul, propionyl chloride 300ul를 넣고 60°C에서 40분간 방치하여 choline를 propionyl choline으로 ester화 시켰다. 질소 기류중에서 용매를 휘발시킨후 증류수 400ul를 넣어 용해시키고 potassium peroxide 20ul(KI 2g과 I<sub>2</sub> 1.8g을 증류수 10ul에 녹인 용액)를 넣어 혼화시켜 10분간 얼음속에 방치하여 4급 암모늄염으로 침전시킨후, 10,000g로 5분간 원심분리하여 얻은 침전을 Ach의 측정용 시료로 사용하였다.

#### 3) Acetylcholine의 정량

원심분리하여 얻은 침전물을 chromatography용 acetonitril 50ul에 용해시킨후 Amberlite IRA 400 10 mg을 넣어 파잉의 iodide를 제거하였다. 추출액 2 ul를 pyrolzer의 platinum ribbon에 넣고 interface temp; 150°C, lamp; 20°C/msec, pyrolysis interval; 500msec, final temp; 400°C에서 열분해시켰다. 열

분해에 의하여 dealkylation된 것을 gas chromatography에 도입하여 Ach를 정량하였다. 분석조건은 3 mm×2m glass column에 10% cabowax 20M+5% KOH(80-100 mesh, chromosorb WAW)를 충전한 것을 사용하였으며 flame ionization detector attenuation;  $3 \times 10^{-1}$  ANPS/MVV, colum temp; 95 °C, helium carrier gas; He, flow rate 30ml/min., injection port & detector temp; 200°C에서 측정하였다. Ach의 표준 검량곡선은 내부 표준물질 butyl-choline 0.3mM 50ul에 대하여 Ach 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 mM을 각각 50ml에 넣고 검체와 동일 처리하여 얻은 chromatogram에서 내부표준물질과 면적비에 의해 구한 값으로 최소자승법에 의하여 직선방정식을 얻은후, 이에 따라 검액에서의 Ach농도를 구하여 Ach nM/g tissue로 표시하였다.

### 2. Colonic body temperature 측정

대조군(생리식염수 투여군)과 PCPA 및 5,7-DHT 투여군으로 나누고 각각 약물투여 후 3일, 7일에 thermister probe를 직장내로 삽입하여 체온을 1시간동안 15분 간격으로 5번 측정하였다. 즉 모든 실험은 10:00~12:00에 이루어졌으며 실험실 온도는  $20 \pm 3^\circ\text{C}$ 를 유지하였다. 체온측정은 YSI-402 thermister probe를 직장내로 8cm까지 삽입하여 20초동안 놓아둔 후 YSI-402 telethermometer(Yellow Springs Instruments, Yellow Springs OH)로 측정 기록하였다.

### 3. 실험성적 분석

측정된 각 물질의 수치는 평균±표준오차로 표시하였으며 실험군과 대조군의 통계학적 분석은 Ach 측정결과는 Student's t-test로 검정하여 P값이 0.05 이하인 경우에 유의성있는 것으로 판정하였다.

Table 1. The effects of PCPA & 5,7,-DHT I.C.V. injection on the clonic body temperature of rat

	3rd day	7th day
Control	37.60±0.17(6)	37.49±0.13(7)
PCPA	38.37±0.12(5)*	38.46±0.13(6)*
5,7-DHT	38.21±0.22(7)*	37.78±0.15(7)

Numbers in parentheses denote the number of animals.

Values are mean±S.E. expressed as °C

\*p<0.05 vs Control by unpaired Student's t-test.

체온 측정은 Student's t-test로 초기체온을 비교하였으며 시간에 따른 체온의 변화 양상은 Krauth<sup>5)</sup>의 방법에 의해 통계적으로 분석하였으며 p<0.05일때 통계적으로 의의가 있다고 생각하였다. 본 실험에 사용된 HPLC 시약 및 약물은 Sigma Chemical Co.에서 구입하였다.

## 결 과

### 1. Ach량의 변화

#### 1) PCPA투여 후 대뇌에서의 Ach량

대뇌에서 대조군( $3.93 \pm 0.64$ )에 비해 PCPA투여 후 3일군( $1.15 \pm 0.06$ )에서 현저히 감소됨을 나타내고, PCPA 투여후 7일군( $1.06 \pm 0.13$ )에서도 현저히 감소하여(p<0.05) 3일군과 비슷한 치를 나타내었다(Table 2).

대조군( $5.26 \pm 0.76$ )에 비해 5,7-DHT 투여후 3일군( $5.36 \pm 2.06$ )과 7일군( $7.56 \pm 2.44$ )에서 증가하는 경향을 보이거나 통계적 의의는 없었다(Table 2).

### 2. Colonic body temperature의 변화

#### 1) PCPA 투여 후 Body temperature 변동

대조군( $37.60 \pm 0.17^\circ\text{C}$ )에 비해 PCPA 투여후 3일군에서( $38.37 \pm 0.12^\circ\text{C}$ )로 체온이 상승함을 보였으며 투여후 7일군에서( $38.46 \pm 0.13^\circ\text{C}$ )로 대조군( $37.49 \pm 0.13^\circ\text{C}$ )에 비해 역시 상승함을 보였으며(Table 1, Fig. 1), 체온 상승이 지속되는 경향을 나타내었다. 1시간동안 15분 간격으로 체온 측정시 체온이 점차 상승함을 보이며 이는 대조군과 비슷한 양상을 나타내었다(Fig. 1).

#### 2) 5,7-DHT 투여후 Body temperature 변동

대조군( $37.60 \pm 0.17^\circ\text{C}$ )에 비해 5,7-DHT 투여후

Table 2. The effect of PCPA and 5,7-DHT I.C.V. injection on the contents of Ach in the cortex of rat brain

	PCPA	5,7-DHT
Control	3.93±0.64(12)	5.26±0.76(12)
3 days	1.15±0.06(21)*	5.36±2.06(21)
7 days	1.06±0.13(14)*	7.56±2.44(14)

Numbers in parentheses denote the number of animals.

Values are mean±SE expressed as n mole/g tissue.

\*p<0.05 by unpaired Student's t-test.

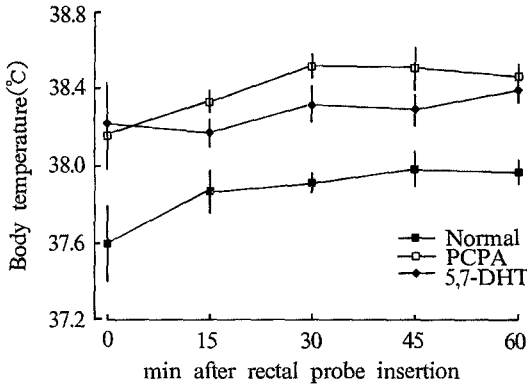


Fig. 1. Changes in colonic body temperature in rat on 3rd day after intracerebroventricular injection with PCPA and 5,7-DHT. 5,7-DHT : 5,7-dihydroxytryptamine, PCPA : parachlorophenylalanine, \* $p < 0.05$  (Difference from control).

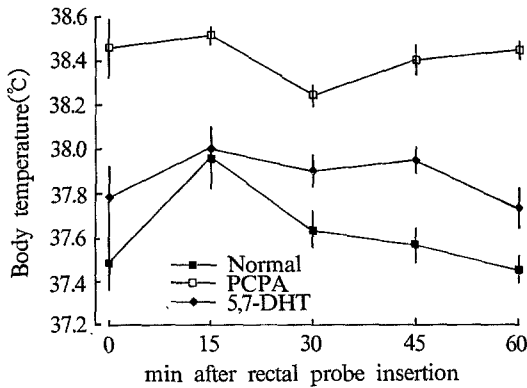


Fig. 2. Changes in colonic body temperature in rat on 7th day after intracerebroventricular injection with PCPA and 5,7-DHT. Legends are the same as the Fig. 1.

3일군에서 ( $38.21 \pm 0.22^\circ\text{C}$ )도 체온이 상승함을 보였으며 (Table 1, Fig. 2), 투여후 7일군에서 ( $37.78 \pm 0.15^\circ\text{C}$ )로 대조군 ( $37.78 \pm 0.13^\circ\text{C}$ )과 비슷한 치를 나타내었다 (Fig. 2).

1시간 동안 15분 간격으로 체온 측정시 처음 15분후 체온이 약간 상승하였으나 곧 하강하여 원상태로 돌아옴으로써 handling stress에 대해 둔화됨을 나타내었다.

## 고 안

인간의 기억기능은 choline 효능 신경계가 특이

적인 역할을 하여 특히 신경전달 물질에 대한 choline 효능 신경계 시냅스 후막 수용체의 감수성이 중요하다.

Pearson등<sup>6)</sup>과 Peri등<sup>7)</sup>도 Choline성 신경의 retrograde변성과 함께 noradrenaline성 및 adrenaline성 신경세포도 retrograde 변성이 음을 시사하였으며, 이와 더불어 serotonin성 신경세포에는 일차적인 대뇌변화에 맞추어 retrograde변성이 음을 보고하였다. Robinson<sup>1)</sup>은 serotonin성 신경세포가 해마 choline성 신경섬유에 tonic억압성 효과를 나타낸다고 보고하고, choline성 신경말단에 serotonin 수용체가 특별히 존재함을 알 수 있으며 이를 조절하는 serotonin 수용체가 ketanserin이나 methysergide에 예민하게 반응하지 않으므로 5-HT<sub>2</sub> type이 아니고 5-HT<sub>1B</sub>로 생각된다.

Maura와 Reiteri<sup>8)</sup>은 흰쥐에 ibotenic acid를 basal forebrain으로 투여시 ascending cholinergic neuron이 파괴되고 denervated cortex에서 5-HT<sub>1</sub> 수용체가 현저히 감소됨을 보고한바 있다. 그리하여 이 결과는 choline성 신경말단에 5-HT<sub>1</sub> 수용체가 존재한다고 볼 수 있다. In vitro 실험에서 5-HT<sub>1</sub> 수용체가 Ach유리를 조절할 수 있다는 것이 확인된 바 있다.

Cox등<sup>9)</sup>은 흰쥐 preoptic hypothalamus에 tryptamine을 직접 주사하여 고체온을 야기시킨 바 있었다. Yamada등<sup>10)</sup>은 tryptamine을 마우스 측뇌실내로 투여하여 저체온을 일으켰으며 이 작용은 5-HT<sub>1</sub> 수용체에 직접 작용하기 때문이라고 기전을 밝힌바 있다. 그리고 이는 Cox등<sup>9)</sup>의 결과와 상반되며 그리하여 species difference가 있는 것으로 풀이 하였다. 본 실험에서 serotonin 함량을 서서히 감소시키는 PCPA와 5,7-DHT 투여로 고체온을 야기시켰으며 이는 Yamada등<sup>10)</sup>의 결과에서 처럼 5-HT<sub>1</sub> 수용체에 작용하는 5-HT의 감소로 고체온이 발생할 수 있다고 생각된다. 또 Goodwin등<sup>11)</sup>은 선택적으로 5-HT<sub>1</sub> 수용체 효현제인 8-OH-DPAT를 사용하여 마우스에서 저체온을 일으켰으며 5,7-DHT를 측뇌실내 전처치 한 경우 8-OH-DPAT에 의한 저체온이 나타나지 않음을 관찰한 바 있다. 그리하여 본 실험에서의 고체온 발생과 결과가 일치된다고 생각된다.

체온조절에는 뇌내 dopamine system이 매우 중

요한 역할을 하며 dopamine agonist인 apomorphine이 토끼에만 고체온을 야기시키며 마우스와 흰쥐에서는 저체온을 일으켜 species difference를 확인 시킨바 있다.

Sweatman과 Jell<sup>12)</sup>, Cox등<sup>13)</sup>은 저체온을 야기시키는 dopamine 수용체는 preoptic hypothalamus의 medial nucleus에 위치하며 이를 D4 subtype으로 나눈바 있다. 그러나 그 이후 1990년 Vasse등<sup>14)</sup>은 D1 수용체에 작용하는 SK & F 38393을 사용하여 마우스에서 고체온을 야기시켰으며 특히 acutely reserpinized mouse에서 고체온을 야기시켰다. 이러한 실험 결과들에 비추어 5-HT와 Ach이 흰쥐에서 저체온을 야기시킬 수 있다고 생각되며 이의 감소는 고체온 유발의 원인이 될 수 있다고 생각된다. 이는 dopamine의 함량 변동과도 관계가 있으므로 앞으로 더 연구해야할 과제로 생각된다.

PCPA와 5,7-DHT 투여군에서 대조군의 Ach 함량치가 다른 측정하는 Ach이 매우 불안정한 물질이므로 시차에 의해 나타난 결과이며 이들 성격에 대한 통계적 분석시 현저한 차이가 없으므로 이의 수치보다는 경향으로 해석하였으나 앞으로 더 많은 예수와 같은 시간대에 해박야될 문제로 생각된다.

본 실험 결과 PCPA 투여와 5,7-DHT 투여는 대뇌 Ach량 변동에 다른 결과를 나타냈다. 즉 PCPA 투여로는 Ach량이 상당히 감소하는데 비해 5,7-DHT 투여는 별 변동을 나타내지 않았다. 이는 serotonin depletor인 PCPA와 serotonin성 신경독인 5,7-DHT가 Ach 함량 및 체온 변동에 서로 약간 다른 양상을 보임으로서 뇌내 다른 여러가지 신경전달 함량 변동에 차이가 있을 것으로 보고 앞으로 더 연구 되어 될 과제로 생각된다. 또 PCPA투여 후 3일에 고체온을 나타냈으며 rectal probe 삽입으로 handling stress에 비해 체온상승이 1시간 동안 나타난 것에 비해 7일에도 고체온을 보였으나 반복적으로 handling 함으로써 handling stress에 의한 체온상승이 둔화되는 경향을 보였다. 흰쥐에 5,7-DHT 투여 후 3일에는 고체온을 보였으나 7일에는 떨어졌고, PCPA에서와 마찬가지로 반복적으로 handling시 handling stress에 의한 체온상승이 둔화됨을 나타내었다. Myers<sup>15)</sup>가 체온조절에 choline성 기전이 매우 중요한 역할을 한다는 보고 이래 흰쥐에 choline 유사물질을 측뇌실내 혹은 전신적으로 투

여하여 저체온을 유발시킴으로써 이를 확인한 바 있다<sup>16)17)</sup>. 그러나 Avery<sup>18)</sup>는 이와는 상반된 보고를 하였다. Simonic등<sup>19)</sup>은 choline 유사물질을 hypothalamus에 직접 주사함으로써 저체온을 야기시키고 이는 중추 muscarine 수용체를 경유한다고 보고하였다. 그러므로 본 실험에서 PCPA 투여로 나타나는 고체온은 Ach의 감소로 중추 muscarine 수용체가 작용하지 못함으로써 저체온을 일으키지 못하고 다른 pathway, 즉 D1 dopamine 수용체를 경유할 수도 있다고 생각되나 앞으로 더 연구해야할 과제로 생각된다. 또 serotonin depletor인 PCPA와 serotonin성 신경독인 5,7-DHT도 그 작용이 다르며 이는 다른 여러가지 신경전달물질에 대한 영향이 서로 다름으로써 올 수 있는 결과로 생각된다.

## 결 론

Serotonin 합성 억압제인 PCPA와 Serotonin 신경독인 5,7-DHT를 흰쥐 측뇌실로 투여하여 대뇌의 Ach량과 체온에 미치는 영향을 관찰한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 흰쥐에 PCPA 투여후 대뇌 Ach량은 3일군, 7일군에서 대조군에 비해 현저히 감소됨을 나타내었다.

2) 흰쥐에 5,7-DHT 투여후 대뇌 Ach량은 3일군, 7일군에서 대조군에 비해 약간 상승하는 경향이 있으나 의의는 없었다.

3) 흰쥐에 PCPA 투여후 3일, 7일에 고체온을 나타내었으며 15분 간격으로 체온측정시 3일 군에서 handling stress에 의해 체온이 상승됨을 나타내었다. 그러나 7일군은 약간 둔화됨을 보였다.

4) 흰쥐에 5,7-DHT 투여후 3일에 고체온을 나타냈으며 7일에는 대조군 치와 비슷하였다. 15분 간격으로 체온 측정시 3일 군에서 handling stress로 인해 체온이 점차 상승되는 경향을 보였으나 7일군에서는 둔화되는 경향이였다.

그리하여 이러한 결과를 미루어 볼때 뇌내 serotonin을 감소시키는 약물, 즉 PCPA와, 5,7-DHT를 측뇌실내 투여하면, 그 기전에 따라 뇌내 Ach량 및 체온에 다른 영향을 미친다고 볼 수 있으며 이는 serotonin 뿐만 아니라 다른 중추신경 전달물질도 관여함을 시사한다고 볼 수 있다.

## References

- 1) Robinson SE : *Effect of specific serotonergic lesions on cholinergic neurons in the hippocampus, cortex and striatum.* *Life Sci* 1983 : 32 : 345-353
- 2) Quirion R, Richard J and Dam TV : *Evidence for the existence of serotonin type-2 receptors on cholinergic terminals in rat cortex.* *Brain Res* 1985 : 333 : 345-349
- 3) Vogt BA and Miller MW : *Cortical connections between rat cingulate cortex and visual, motor and postsubicular cortices.* *J Com Neurol* 1983 : 216 : 192-210
- 4) Maruyama Y, Kusaka M, Moris G, Horikawa A and Hasegawa Y : *Simple method for the determination of choline and acetylcholine by pyrolysis gas chromatography.* *J Chromatography* 1979 : 164 : 121
- 5) Krauth J : *Nonparametric analysis of response curves.* *J Neurosci Methods* 1980 : 2 : 239
- 6) Pearson RCA, Sofroniew MV, Cuello AC, Powell TPS, Eckenstein F, Esiri MM and Wilcock GK : *Persistence of cholinergic neurones in the basal nucleus in the brain with senile dementia of the Alzheimer type demonstrated by immunohistochemical staining for choline acetyltransferase.* *Brain Res* 1983 : 289 : 370-374
- 7) Perry RH, Candy JM, Perry EK, Irvine D, Blessed G, Fairbairn AFC and Tomlinson BE : *Extensive loss of choline acetyltransferase activity is not reflected by neuronal loss in the nucleus of Maynert in Alzheimers disease.* *Neurosci Lett* 1982 : 33 : 311-315
- 8) Maura G and Raiteri M : *Cholinergic terminals in rat hippocampus possess 5-HT<sub>1B</sub> receptors mediating inhibition of acetylcholine release.* *Eur J Pharmacol* 1986 : 129 : 333-337
- 9) Cox B, Lee TF, Martin D : *Different hypothalamic receptors mediate 5-hydroxytryptamine- and tryptamine-induced core temperature changes in the rat.* *Br J Pharmacol* 1981 : 72 : 477-482
- 10) Yamada J, Wakita H, Sugimoto Y and Horisaka K : *Hypothermia induced in mice by intracerebroventricular injection of tyryptamine : involvement of 5-HT<sub>1</sub> receptor.* *Eur J Pharmacol* 1987 : 139 : 117-119
- 11) Goodwin GM, De Souza RJ and Green AR : *The pharmacology of the hypothermic response in mice to 8-hydroxy-15/-2-(di-n-propylamino)-tetralin (8-OH-DPAT).* *Neuropharmacol* 1985 : 24 : 1187
- 12) Sweatman P and Jell RM : *Dopamine and histamine sensitivity of rostral hypothalamic neurones in the cat : possible involvement in thermoregulation.* *Brain Res* 1977 : 127 : 173-178
- 13) Cox B, Kervin R and Lee TF : *Dopamine receptors in the central thermoregulatory pathways of the rat.* *J Physiol(London)* 1978 : 282 : 471-483
- 14) Vasse M, Chagraoui A, Henry JP and Protais P : *The rise of body temperature induced by the stimulation of dopamine D1 receptors is increased in acutely reserpinized mice.* *Eur J Pharmacol* 1990 : 181 : 23-33
- 15) Myers RD : *Temperature regulation.* In : *Handbook of Drug and Chemical Stimulation of the Brain.* pp237-301, Van Nostrand Reinhold Company, New York, 1974
- 16) Cox B and TF Lee : *Effects of atropine and prazosin on hypothermia induced by apomorphine or oxotremorine in rats.* *Brit J Pharmacol* 1977 : 61 : 509-510
- 17) Simonic A, Roganovic J and Atanackovic D : *The role of muscarinic and nicotinic receptors in central cholinergic hypothermia in rats.* *Iugoslav Physiol Pharmacol Acta* 1985 : 21(suppl.3) : 353-354
- 18) Avery DD : *Thermoregulatory effects of intrahypothalamic injections of adrenergic and cholinergic substances at different environmental temperature.* *J Physiol Lond* 1972 : 220 : 257-266
- 19) Simonic A, Dordevic R and Golubovic V : *Influence of various cholinergic and anticholinergic drug on rectal temperature in rats.* *Arch Int Pharmacodyn* 1988 : 294 : 273-282