

視床下部-腦下垂體-副腎系 調節에 대한 Monoamine 神經傳達物質의 역할에 관한 研究 (I)

—Monoamines과 Corticosteroid의 日週期變動에 대하여—

Roles of Monoamine Neurotransmitters in Regulation of Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis (HPA)

—I. About Circadian Rhythm of Monoamines and Corticosteroid—

서울大學校 醫科大學 藥理學教室

李 廷 秀 · 徐 維 憲 · 朴 贊 雄

서 론

여러 중추신경계 monoamine system이 시상하부의 신경내분비 기능의 조절에 관여하리라는 보고가 많으며 특히 ACTH의 분비는 시상하부에서 유리되는 corticotropin releasing factor (CRF)에 의해 주로 조절되고(Ganong, 1963; Weiner and Ganong, 1978) Extrahypothalamic CRF의 영향은 미미한 것으로 생각되고 있다(Witorsch and Brodich, 1972). 대체적으로 시상하부-뇌하수체-부신피질계의 조절기전은 크게 나누어 일주기변동의 조절기전과 stress에 의한 호르몬 분비 조절기전으로 나누어 생각하고 있다. 각종 신경전달물질 중 5-hydroxytryptamine (5-HT)이 ACTH분비에 중요한 역할을 하리라는 것은 오랫동안 생각되어 왔으나 5-HT의 작용이 흥분성 또는 억제성인지 모호한 상태이며(Martini and Ganong, 1976) 그외에 CRF 분비를 직접 자극 또는 억제하기 보다는 ACTH분비의 일주기 변동을 변경시켜서 ACTH분비를 조절한다는 보고도 있다(Kizer et al., 1976). 또한 ACTH분비에 대한 catecholamine(norepinephrine, dopamine)의 역할도 동물의 종류와 뇌실질 부위에 따라 다르고 기전도 모호한 상태이나 유리된 catecholamine이 CRF를 분비하는 신경단위 세포의 세포체나 수지상돌기(Ganong, 1977) 또는 α -adrenergic receptor에 작용하여 ACTH의 분비를 억제할 것으로 생각하는 경향이 많은

것 같다. 또한 시상하부-변연계 부위에서 이들 monoamine 함량의 부위별 차이와 일주기변동이 보고되고 있으며(Dorothy, 1972) 중추신경계 신경전달물질의 함량이나 작용에 영향을 주는 신경계 질환이나 약물의 투여로 함량의 일증변동치가 변경됨이 알려졌다(Dorothy, 1977).

이에 저자는 여러 monoamines의 steroid호르몬의 일주기변동에 대한 조절 기전을 알아보기 위한 실험의 일환으로써 백서 全腦 amines의 함량과 시상하부-뇌하수체-부신피질계의 말초 호르몬인 혈중 corticosterone함량의 일증변동치 또한 이들의 변동 양상을 비교 관찰하였다.

실험 재료 및 방법

1. 실험재료

180~250gm 사이의 male Sprague-Dawley rats를 의부와 차단된 실험실에서 매일 각각 12시간씩의 명암 상태(명주기: 오전 6시부터 오후 6시까지)를 유지하여 10일간 동조시킨 후 본실험을 하였다.

2. 실험방법

(1) 5-HT, Dopamine, Norepinephrine함량측정: 일정한 시간 간격으로 뇌를 적출하여 급격히 냉동시킨 다음 midsagittal section에 의해 반으로 나누어 각각 변형된 Curzon & Green방법(1970)에 의해 腦内の 5-HT 함량을, 변형된 Ansell & Beeson방법(1968)에 의해 dopamine과 norepinephrine함량을 spectrofluorometer(Perkin-Elmer Model 1000)로 측정하였다. 5-HT의 excitation은 360nm filter로 하였으며, 480nm에서 측정하였다. dopamine의 excitation은 320nm

* 본 연구는 1981년도 서울대학교 동창회 연구비(RC-81-2)의 보조로 이루어졌으며, 1982년도 서울대학교 병원 임상연구 보조로 일부 이루어진 것임.

filter로 하였으며 370nm에서 측정하였다. norepinephrine의 excitation은 385nm filter로 하였으며 485nm에서 측정하였다.

(2) **혈장 Corticosterone함량측정**: 일정한 시간 간격으로 일정량의 혈액을 heparinized tube에 채취한 다음 혈장을 분리하여 변형된 Mattingly방법(1962)에 의해 corticosterone함량을 spectrofluorometer로 측정하였다. corticosterone의 excitation은 464nm filter로 하였으며 525nm에서 측정하였다.

실험 결과

1. 혈장 Corticosterone함량변화

Corticosterone함량은 명주기 4시간짜인 오전 10시에 최저치(24.826 μ g/ml)를 보이고 점차 증가하여 명주기에서 벗어날 시각인 오후 6시에 최고치(38.815 μ g/100ml)에 이른 다음 감소하는 데 최고치와 최저치 사이에 유의한 차이가 있었으며($P < 0.01$) 변동범위는 65%이었다(Table 1, Fig. 1).

Table 1. Corticosterone measured in rat plasma at 4 hour intervals over a 24 hr period

| | Time of Day | g/100ml plasma & S.E.M |
|-----------|-------------|------------------------|
| Light on | 6 : 00 AM | 26.164 \pm 1.188 |
| 4 hr | 10 : 00 AM | 24.826 \pm 2.185 |
| 8 hr | 2 : 00 PM | 27.454 \pm 3.855 |
| Light off | 6 : 00 PM | 38.815 \pm 2.276 |
| 4 hr | 10 : 00 PM | 31.164 \pm 1.226 |
| 8 hr | 2 : 00 AM | 30.329 \pm 2.089 |

S.E.M.: Measured from 5 to 14 rats

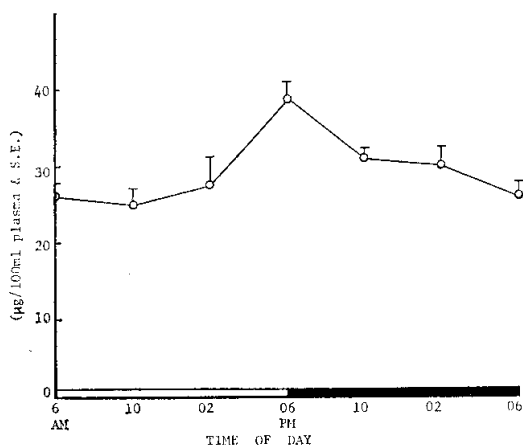


Fig. 1. The pattern of plasma corticosterone over a single 24 hr period in which the individual plotted values are means with S.E.M.

Table 2. 5-HT measured in whole rat brain at 2-hour intervals over a 24-hr period

| | Time of Day | μ g/gm brain S.E.M. |
|-----------|-------------|-------------------------|
| Light on | 6 : 00 AM | 0.3875 \pm 0.0159 |
| 2 hr | 8 : 00 | 0.3972 \pm 0.0216 |
| 4 | 10 : 00 | 0.3878 \pm 0.0050 |
| 6 | 12 : 00 | 0.4656 \pm 0.0227 |
| 8 | 2 : 00 PM | 0.4438 \pm 0.0138 |
| 10 | 4 : 00 | 0.4073 \pm 0.0264 |
| Light off | 6 : 00 | 0.4030 \pm 0.0067 |
| 2 | 8 : 00 | 0.3698 \pm 0.0163 |
| 4 | 10 : 00 | 0.4589 \pm 0.0117 |
| 6 | 12 : 00 | 0.4453 \pm 0.0108 |
| 8 | 2 : 00 AM | 0.4648 \pm 0.0175 |
| 10 | 4 : 00 | 0.4648 \pm 0.0269 |

S.E.M.: Measured from 5 to 14 rats

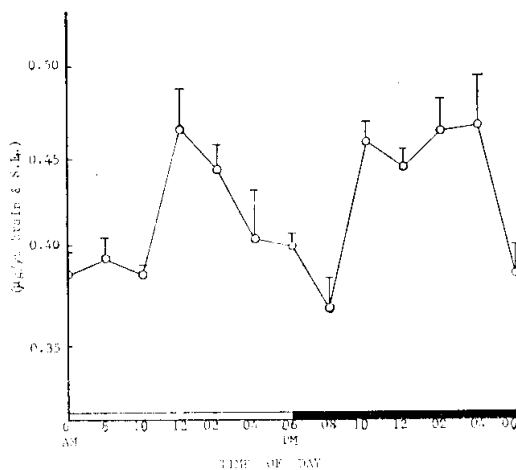


Fig. 2. The pattern of brain 5-HT over a single 24 hr period in which the individual plotted values are means with S.E.M.

2. 5-HT 함량변화

명주기에 들어서서 4시간까지는 뚜렷한 함량의 변화를 보이지 않다가 오전 12시에 명주기중 최고치(0.466 μ g/gm)를 나타내고 감소하여 암주기에 들어선후 2시간짜인 오후 8시에는 최저치(0.370 μ g/gm)에 이른다음 증가하여 오전 2시부터 4시 사이에 암주기 최고치(0.468 μ g/gm)을 나타내는데 최고치와 최저치간에는 유의한 차이가 있었으며($P < 0.01$) 변동범위는 27%이었다(Table 2, Fig. 2).

3. Dopamine함량변화

명주기에 들어선 시각인 오전 6시에 최저치(0.530

μg/gm)를 보이고 점차 증가하여 오전 10시에 명주기 최고치(0.577μg/gm)를 이루고 감소한다. 오후 2시부터는 다시 증가하여 명주기에서 벗어날 시각인 오후 6시에 최고치(0.590μg/gm)를 이룬다음 점차 감소하는데 최고치와 최저치간에 유의한 차이는 없었고 변동범위는 11%이었다(Table 3, Fig. 3).

Table 3. Dopamine measured in whole rat brain at 4-hour intervals over a 24-hr period

| | Time of Day | μg/gm brain & S.E.M. |
|-----------|-------------|----------------------|
| Light on | 6 : 00 AM | 0.5297±0.0212 |
| 4 hr | 10 : 00 AM | 0.5768±0.0323 |
| 8 hr | 2 : 00 PM | 0.5416±0.0130 |
| Light off | 6 : 00 PM | 0.5898±0.0353 |
| 4 hr | 10 : 00 PM | 0.5431±0.0372 |
| 8 hr | 2 : 00 AM | 0.5464±0.0389 |

S.E.M.: Measured from 5 to 14 rats

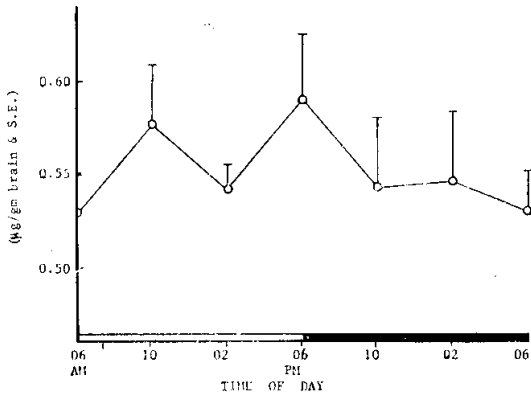


Fig. 3. The pattern of brain dopamine over a single 24hr period in which the individual plotted values are means with S.E.M.

Table 4. Norepinephrine measured in whole rat brain at 4-hour intervals over a 24-hr period

| | Time of Day | μg/gm brain & S.E.M. |
|-----------|-------------|----------------------|
| Light on | 6 : 00 AM | 0.5123±0.0262 |
| 4 hr | 10 : 00 AM | 0.5335±0.0154 |
| 8 hr | 2 : 00 PM | 0.5164±0.0252 |
| Light off | 6 : 00 PM | 0.5765±0.0287 |
| 4 hr | 10 : 00 PM | 0.4940±0.0252 |
| 8 hr | 2 : 00 AM | 0.5379±0.0430 |

S.E.M.; Measured from 5 to 14 rats

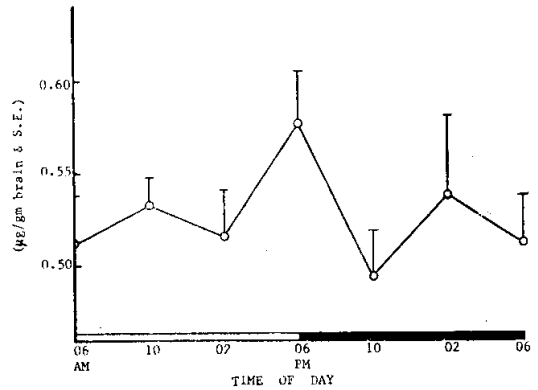


Fig. 4. The pattern of brain norepinephrine over a single 24hr period in which the individual plotted values are means with S.E.M.

4. Norepinephrine함량변화

여러 peak(오전 10시 : 0.534, 오후 6시 : 0.577, 오전 2시 : 0.538μg/gm)중에서 명주기에서 벗어날 시각인 오후 6시에 가장 높은 값을 보이고 오후 10시에 최저치(0.494μg/gm)를 나타내는데 최고치와 최저치간에는 유의한 차이가 없었고 변동범위는 16%이었다(Table 4, Fig. 4).

5. 혈장 Corticosterone함량에 대한 全腦 Amines 함량변화의 비교

혈장 corticosterone함량의 일주기 변동과 全腦 norepinephrine, dopamine함량사이에는 뚜렷한 관계가 관찰되지 않았으나 5-HT와는 Fig. 5에서의 같이 대체적으로 역상관의 관계를 보임을 알 수 있었다(Fig. 5)

고찰

ACTH의 분비는 시상하부에서 분비되는 corticotro-

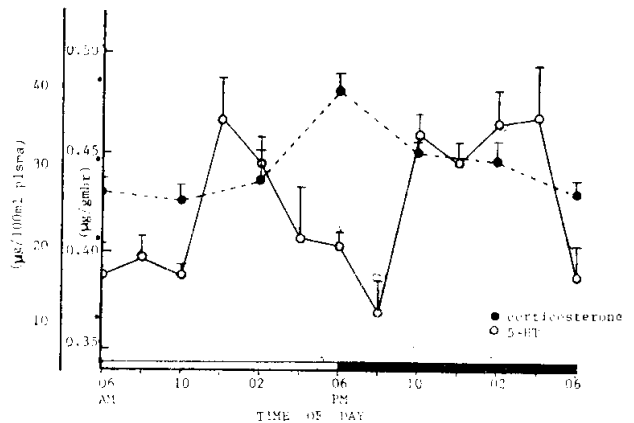


Fig. 5. The circadian variations of brain 5-HT and plasma corticosterone levels.

pin releasing factor (CRF)에 의해 일차적으로 조절되는데 CRF를 분비하는 세포나 CRF자체의 정확한 성질에 대해서는 아직도 모르고 있는 상태에서 직접 CRF분비를 측정하기는 곤란하므로 ACTH와 glucocorticoid의 혈장 농도, glucocorticoid의 부신 venous output를 측정하여 간접적으로 알아내고 있다. CRF분비에 신경전달물질이 관여하리라는 것은 이미 알려졌는데 W.F. Ganong (1980)은 CRF에 대한 신경전달물질의 가능한 작용부위로써 첫째 전달물질이 분해되거나 수체혈류로 분비되어 뇌하수체에 직접 작용한다는 것과 둘째 axoaxonic신경근연접 연결에 의해 정중돌기의 CRF를 분비하는 신경단위세포 말단에 작용하리라는 것이고 셋째는 axosomatic 또는 axodendritic신경근연접 연결에 의해 시상하부의 좀 더 배측에 있는 CRF를 분비하는 신경단위세포의 세포체나 수지상돌기에 작용할 것으로 보고 있는데 그외에 신경근연접보다는 paracrine을 증세해서 신경전달물질이 CRF 신경단위세포에 작용하는 것으로 다시 말해서 전달물질이 CRF를 분비하는 신경단위세포의 부근에 유리되어 신경근연접에 작용함이 없이 뇌 세포의체액을 통해서 신경단위세포에 확산되리라는 가능성을 제시하고 있다. 이런 가운데 5-HT, dopamine, norepinephrine이 시상하부에서 신경전달물질의 하나라는 주장이 많이 나오고 있으며 대체적으로 steroid호르몬의 일주기변동의 조절과 stress에 의한 호르몬의 조절기전으로 나누어서 생각하고 있으나 아직도 정확한 기전에 대해서는 모르고 있다. 혈장 corticosteroid함량의 일주기 변동은 인간 및 하급동물에서 이미 밝혀졌는데, 혈장 corticosteroid 농도가 모든 상태에서 특히 동시에 측정할 경우 혈장 ACTH를 반영한다는 점에는 혈장 ACTH와 cortisol의 episodic release, 그리고 자기 다른 반감기와 ACTH분비와 부신계반응사이의 시간적 차이를 생각해야 되며 일정량 또는 처음의 ACTH양에 따라 부신계반응이 변화할 뿐만 아니라 ACTH에 대한 부신계 반응의 일주기변동도 알려져 있어 이에 대한 고려가 있어야 한다 (Dorothy, 1977). 동물과 사람에서 혈장 ACTH양의 일주기변동이 adrenalectomized subjects에서 함량의 변동은 있으나 뚜렷한 것으로 봐서 혈장 ACTH 함량은 부신 corticosteroids의 feedback조절을 받지 않을 것으로 여겨진다. 백서에서 시상하부 CRF함량의 일주기 변동이 혈장corticosteroid함량의 변동과 일치함이 알려졌다 (Hiroshige and Sato, 1970). 한편 부신corticosteroid함량의 변동을 조절하는데 suprachiasmatic nucleus는 주요한 신경부위로써 중뇌 raphe nuclei와 망막-시상하부로부터 구성성신경을 받는다(Moore

and Eichler, 1972). 백서의 혈장 corticosterone 함량의 최고치는 light가 꺼질 시각의 전후 2시간 이내에 나타난다고 알려져 있는데(McCarthy et al., 1960; Rees et al., 1971) 본실험에서도 light가 꺼질 시각에 최고치를 이루었다. 또한 全腦 5-HT함량은 활동시(오전 2시부터 4시)와 수면중(오전 12시)에 높은 값을 나타냈는데 L.E. Rcheving(1968)등은 정상 수면중에 최고치를 보였으며 median raphe system에서 유리된 5-HT는 수면의 유발과 유지에 관여하는데 정상 뇌의 5-HT활성도가 가장 클 때 뇌내 5-HT함량이 가장 높음을 알아냈다(Jouvet, 1967; Koella and Czicman, 1966). 뇌간의 특정부위에서 유리된 5-HT는 가벼운 수면을 가져오는데 정상 동물의 뇌내 5-HT함량은 자성시의 자발성 활동력에 반비례한다(Sudak and Maas, 1964). ACTH 분비에 대한 5-HT의 영향은 대부분 간접적인 증거에 의해 결론을 얻어내고 있으며 이런 결과도 복잡한 상태에 있는데 5-HT의 영향은 첫번째 가설로써 시상하부 부위에서 유리된 5-HT가 CRF분비를 자극하여 나타난다는 것이고(Plonk et al., 1974; Cabagnini, 1975; Chambers and Brown, 1976) 두번째는 유리된 5-HT이 CRF분비를 억제하여 ACTH분비를 감소 또는 차단 시키는 것으로 생각하고 있으며(Vanloon, 1973; Pavel et al., 1977) 세번째의 가능성은 5-HT이 CRF분비를 직접 자극 또는 억제하기 보다는 ACTH분비를 조절한다는 것으로(Kizer et al., 1976), 이에 Serotonergic neurons이 변연계나(Scapagnini et al., 1971; Ulrich et al., 1975) suprachiasmatic nuclei를 경유해서(Szafarczyk et al., 1980) ACTH분비의 주기성변동에 영향을 줄 수 있다고 생각하고 있다. 반면 norepinephrine의 여러 peak는 다양한 주기성변동의 함을 나타내며 norepinephrine의 함량과 활성도의 관계는 5-HT와는 달리 반대 현상으로 나타나리라 생각되는데(Koella and Czicman, 1966; Jouvet, 1967) 유리된 norepinephrine은 깊은 수면을 일으키는데 작용할 것으로 여겨진다. 또한 stress나 기타 중추교감신경계 활성도가 커진 상태에서 adrenocorticoid와 catecholamines 분비사이에 연관이 있음을 알아냈다(Sheving et al., 1968). Dopamine은 norepinephrine의 전구물질이지만 대부분의 뇌내 dopamine이 norepinephrine생성에 관여되지 않는다는 것이 밝혀졌으며(Gordon et al., 1966; Hornykiewicz, 1966) ultradian 양상을 어느정도 나타내리라 보고 있는데 dopamine 함량의 최고치는 명주기 중간에 그리고 두번째 최고치는 암주기의 중간에 나온다(Simon and George, 1975). 본 실험에서 catecholamines함량은 수면에서 깨어날

때에 최고치를 이루고 두번째 최고치는 dopamine의 경우 수면중에 나타났고, norepinephrine은 각성중에 나타났다. 한편 ACTH분비에 대한 catecholamine의 역할도 동물의 종류와 뇌부위에 따라 다르고(Wilcox et al., 1975) 기전도 모호한 상태이나 catecholamine이 CRF를 분비하는 신경 단위세포나 α -adrenergic 수용체에 작용하여 ACTH분비를 억제할 것으로 생각하는 경향이 많은 것 같다(Cheung and Weiner, 1976; Ganong, 1977a, b). 본실험에서 혈장 corticosterone함량의 최고치가 全腦 dopamine과 norepinephrine함량의 최고치와 일치하나 이들이 각기 여러 개의 peak를 보이고 있고 최고치와 최저치간에 유의한 차이가 검정되지 못하고 있으며 혈장 corticosterone과 catecholamine의 일주기변동 curve간에는 유의한 관계를 보이고 있지 않으나 최고치와 최저치간에 유의한 차이를 보인 5-HT 함량과 corticosterone함량의 일주기변동 curve 상에는 2시간의 시간 간격을 가지고 일정한 역관계를 나타내고 있다. 그러나 상기한 이들 amine의 CRF의 일증변동에 대한 보다 정확한 역할을 설명하기 위해서는 시상하부에서 amine함량의 일주기변동에 대한 관찰이 필요하고 나아가 全腦 각 amine함량에 영향을 주는 약물을 통한 실험이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

백서를 외부와 차단된 실험실에서 매일 각각 12시간씩의 명암상태를 유지하여 10일간 동조시킨 후 全腦 amines의 함량과 시상하부-뇌하수체-부신피질계의 말초 호르몬인 혈장 corticosterone함량의 일증변동치를 관찰하였으며 또한 이들의 변동 양상을 비교 관찰하였다.

1. 혈장 corticosterone함량은 오후 6시에 최고치(38.815 μ g/100ml)를 보이고 점차 감소하여 오전 10시에 최저치(24.826 μ g/100ml)를 나타냈는데 이들간에는 ($P < 0.01$) 유의한 차이를 보였다.

2. 全腦 5-HT함량은 명주기(오전 12시)와 암주기(오전 2시부터 4시사이)에 각각 0.466, 0.468 μ g/gm으로 두개의 최고치를 보이고 오후 8시에 최저치(0.370 μ g/gm)를 나타내는데 이들간에 ($P < 0.01$) 유의한 차이가 있었다.

3. 全腦 dopamine함량은 명주기에서 벗어날 때까지 두개의 최고치(오후 6시에 0.590, 오전 10시에 0.577 μ g/gm)를 보이고 오전 6시에 최저치(0.530 μ g/gm)를 나타내는데 이들간에 유의한 차이는 없었다.

4. 全腦 norepinephrine함량은 여러 peak(오전 10

시 : 0.534, 오후 6시 : 0.577, 오전 2시 : 0.538 μ g/gm)를 보이고 오후 10시에 최저치(0.494 μ g/gm)를 나타내는데 이들간에 유의한 차이는 없었다.

5. 혈장 corticosterone함량과 全腦 dopamine과 norepinephrine 사이에는 유의한 관계를 보이고 있지 않으나 5-HT함량과는 대체적으로 역의 관계가 있었다.

이상의 결과로 미루어볼 때 全腦 monoamines 특히 5-HT함량과 혈장corticosterone함량의 일주기변동사이에는 대체로 역의 관계가 있었으나 이것의 기전을 확실하게 하기 위하여는 시상하부에서의 각 amines의 일주기변동과 이들 amine함량에 영향을 주는 약물 처치 후의 관찰이 더 필요할 것으로 생각된다.

—ABSTRACT—

Roles of Monoamines Neurotransmitters in Regulation of Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis

I. About Circadian Rhythm of Monoamines and Corticosteroid

Jeung Soo Lee, Yoo Hun Suh and Chan Woong Park

Department of Pharmacology, College of Medicine, Seoul National University

It has been known for many years that several putative neurotransmitters have been involved both in the control of circadian rhythmicity and stress induced stimulation of hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) system.

Most has been learned about the roles of dopamine (DA), norepinephrine(NE), and serotonin(5-HT) on secretion of this pituitary hormone. Despite extensive work on the influence of hypothalamic neurotransmitters on secretion of this hormone in the last 15 years, it is still uncertain which transmitters and which pathways play important regulatory roles, but some evidence indicates that a variety of different transmitters would be involved.

The purposes of the present study are to determine that the circadian rhythmicity of the levels of monoamines(NE, DA, 5-HT) in whole brain and that of plasma corticosterone levels are present and

further more to assess correlations between the circadian rhythmicity of the levels of these monoamines and that of plasma corticosterone levels in rats. Rats maintained on a 12-hr photoperiod 0600 to 1800 (CST) followed by 12 hr of darkness.

The results are summarized as follow:

1. The mean levels of the plasma corticosterone (expressed as $\mu\text{g}/100\text{ml}$ plasma) showed a peak level at 6:00 PM(38.815) and lowest level at 10:00 AM(24.826). The difference between highest level and lowest level is statistically significant ($P < 0.01$).
2. The mean levels of 5-HT in whole brain (expressed as $\mu\text{g}/\text{g}$ of brain) showed two peaks at 12:00 AM and at 4:00 AM(0.466, 0.468 respectively), and lowest level at 8:00 PM(0.370). The difference between the highest level and lowest level is statistically significant ($P < 0.01$).
3. The brain DA levels showed two peaks at 6:00 PM and at 10:00 AM(0.590, 0.577 respectively), reaching the lowest level at 6:00 AM(0.530). The difference between the highest level and lowest level is not statistically significant.
4. The brain NE levels revealed multiple peaks those are not significantly different.
5. No definite correlation between the circadian rhythmicity of brain DA and NE levels and that of plasma corticosterone levels was observed, but there may be reverse relationship between 5-HT system and plasma corticosterone.

REFERENCES

Ansell, G.B. and Beeson, M.E.: *A rapid and sensitive procedure for the combined assay of noradrenaline, dopamine, and serotonin in a single brain sample. Analytical Biochem.*, **23**:196-206, 1968.

Cabagnini, F., Panerai, A.E., Valentini, F., Bulgheroni, P. and Pinto, M.: *Inhibition of ACTH response to oral and intravenous metyrapone by antiserotonergic treatment in man. J. Clin. Endocrinol. Metabolism*, **41**:143-148, 1975.

Chambers, J.W. and Brown, G.M.: *Neurotransmitter Regulation of growth hormone and ACTH in the rhesus monkey: Effects of Biogenic Amines. Endoc-*

rinol., **98**:420-428, 1976.

Cheung, C.Y. and Weiner, R.I.: *Supersensitivity of anterior pituitary dopamine receptors involved in the inhibition of prolactin secretion following destruction of the medial basal hypothalamus. Endocrinol.*, **99**:914-916, 1976.

Curzon, G. and Green, A.R.: *Rapid method for the determination of 5-HT and 5-HIAA in small regions of rat brain. British. J. of Pharmacol. Short Communications.* 653-655, 1970.

Dorothy, T.K.: *Regulation of circadian periodicity of plasma ACTH levels. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **297**:561-566, 1977.

Dorothy, T.K.: *Neurotransmitter regulation of ACTH release. Mount Sinai J. of Med.*, 302-314, 1972.

Ganong, W.F.: *The central nervous system and the Synthesis and release of adrenocorticotrophic hormone. Advances in Neuroendocrinol.*, 92-149, 1963.

Ganong, W.F.: *Neurotransmitters and pituitary function: Regulation of ACTH secretion. Fed. proc.*, **39**:2923-2930, 1980.

Ganong, W.F.: *Neurotransmitters involved in ACTH secretion: Catecholamines. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **297**:509-517, 1977a.

Ganong, W.F.: *The renin-angiotensin system and the central nervous system. Fed. pro.*, **36**:1771-1775, 1977b.

Gordon, R., Speector, S., Sjoerdsma, A. and Udenfriends, S.: *Increased synthesis of norepinephrine and epinephrine in the intact rat during exercise and exposure to cold. J. P.E.T.*, **153**:440-447, 1966.

Hiroshige, T. and Sato, T.: *Postnatal development of circadian rhythm of corticotropin releasing activity in the rat hypothalamus. Endocrinol. Jpn.*, **17**:1-6, 1970.

Hornykiewicz, O.: *Dopamine (3-Hydroxytyramine) and brain function. Pharmacol. Rev.*, **18**:925-964, 1966.

Jouvet, M.: *Neurophysiology of the states of sleep. Physiol. Rev.*, **47**:117-177, 1967.

Kizer, J.S., Palkovits, M., Kopin, I.J., Saavedra, J.M. and Brownstein, M.J.: *Lack of effect of various endocrine manipulations on tryptophan hydroxylase activity of individual nuclei of the hypo-*

- thalamus, limbic system and midbrain of the rat. Endocrinol.*, 98:743-747, 1976.
- Koella, W. and Czicman, J.: *Mechanisms of the EEG synchronizing action of serotonin. Am. J. Physiol.*, 211:926-934, 1966.
- McCarthy, J.L., Corley, R.C. and Zarrow, M.X.: *Diurnal rhythm in plasma corticosterone and lack of diurnal rhythm in plasma compound F-like material in the rat. P.S.E.B.M.*, 104:787-789, 1960.
- Martini, L. and Ganong, W.F.: *Functional ability of the rat hypothalamus in vitro. Frontiers in Neuroendocrinol.*, 4:202-205, 1976.
- Mattingly, D.: *A simple fluorimetric method for the estimation of free 11-hydroxycorticoids in human plasma. J. Clin. Pathol.*, 15:374-379, 1962.
- Moore, R.Y. and Eichler, V.B.: *Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. Brain Res.*, 42:201-206, 1972.
- Pavel, S., Cristoveanu, A., Goldstein, R. and Calb, M.: *Inhibition of release of corticotropin releasing hormone in cats by extremely small amounts of vasotocin injected into the third ventricle of the brain, evidence for the involvement of 5-TH containing Neurons. Endocrinol.*, 101:672-678, 1977.
- Plonk, J.W., Bivans, C.H. and Feldman, J.M.: *Inhibition of hypoglycemia-induced cortisol secretion by the serotonin antagonist cyprohepatadine. J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 38:836-840, 1974.
- Rees, L.H., Cook, D.M., Kendall, J.W., Allen, C.F., Kramer, R.M., Ratcliffe, J.G. and Knight, R.A.: *A Radioimmunoassay for rat plasma ACTH. Endocrinol.*, 89:254-261, 1971.
- Scapagnini, U., Moberg, G.P., Vanloon, G.R., Degroot, J. and Ganong, W.F.: *Relation of brain 5-hydroxytryptamine content to the diurnal variation in plasma corticosterone in the rat. Neuroendocrinol.*, 7:90-96, 1971.
- Scheving, L.E., Harrison, W.H., Gordon, P. and Pauly, J.E.: *Daily fluctuation (circadian and ultradian) in biogenic amines of the rat brain. Am. J. Physiol.*, 214:166-173, 1968.
- Simon, M.L. and George, R.: *Diurnal variations in plasma corticosterone and growth hormone as correlated with regional variations in norepinephrine, dopamine and serotonin content of rat brain. Neuroendocrinol.*, 17:125-138, 1975.
- Sudak, H.S. and Maas, J.W.: *Behavioral-Neurochemical correlation in reactive and nonreactive strains of rats. Science*, 146:418-420, 1964.
- Szafarczyk, A., Alonso, G., Ixart, G., Malaval, F., Nouguiersoule, J. and Assenmacher, I.: *Serotonergic system and circadian rhythms of ACTH and corticosterone in rats. Am. J. Physiol.*, 239:E482-E489, 1980.
- Ulrich, R., Yuwiler, A. and Geller, E.: *Effects of hydrocortisone on biogenic amine levels in the hypothalamus. Neuroendocrinol.*, 19:259-268, 1975.
- Vanloon, G.R.: *Brain catecholamines and ACTH secretion. Frontiers in Neuroendocrinolog.* p.209-247, 1973.
- Weiner, R.I. and Ganong, W.F.: *Role of Brain monoamines and histamine in regulation of anterior pituitary secretion. Physiol. Rev.*, 58:905-976, 1978.
- Wilcox, C.S., Aminoff, M.J., Millar, J.G., Keenan, J. and Kremer, M.: *Circulating levels of corticotropin and cortisol after infusions of L-DOPA, dopamine and noradrenaline in man. Clin. Endocrinol.*, 4:191-198, 1975.
- Witorsch, I.J. and Brodish, A.: *Evidence for acute ACTH release by extrahypothalamic mechanisms. Endocrinol.*, 90:1160-1167, 1972.