

B-FENİLETİLAMİNİN SIÇAN DAVRANIŞLARI ÜZERİNE AKUT VE KRONİK ETKİSİ

Dr. Nur BANOĞLU xx
Dr. Hasan GACAR xxx
Dr. Yüksel KESİM xxxx

ÖZET :

Endojen bir amin olan feniletilaminin kesin fonksiyonu henüz tam olarak bilinmemekle birlikte mani ve şizofrenide idrardaki miktarı artarken endojen depresyonda azaldığı bildirilerek, depresyon tedavisinde ilaç olarak kullanılabileceği üzerinde durulmaktadır. Çalışmamızda, buradan hareketle B-feniletilaminin sıçan davranışları üzerine akut ve kronik etkileri incelenmiştir. Ağırlıkları 214-308 gram arasında değişen sıçanlarda 14 gün süreyle 100 mg/kg/gün dozunda B-feniletilamin periton içine verildiğinde ilk bir saat süresince yürüme, koklama, yalanma gibi spontan davranışlarda kontrole oranla önemli derecede artış görülürken, geri yürüme, baş sallama, ön ayaklarla yerinde sayma ve daire çizme gibi normalde pek görülmemeyen davranışlar ortaya çıkmış, hareketlilik ve reaktivitenin arttığı, yükselme taranma gibi spontan davranışlarda azalma olduğu görülmüştür. Uygulama süresince yedi ve 14. günlerde yapılan kontrollerde başta yerinde sayma ve kafa sallama olmak üzere bazı etkilere tolerans geliştiği belirlenmiştir. Dışardan verildiğinde sıçan davranışlarını değiştirebilen feniletilaminin endojen değişimlerinin ruhsal durum ve davranışlarda etkili olabileceği ve tedavi amacı ile kullanıldığında görülebilecek istenmeyen etkilerin giderek azalıp daha az problem oluşturabileceği kanısına varılmıştır.

GİRİŞ :

İnsan beyninde ve memeli sinir dokusunda varlığı saptanan ve endojen bir amin olduğu sanılan feniletilamin (PEA) düzeyinin bazı psişik hastalıklarda rolü

x: VIII. Türk Farmakoloji Kongresinde sunulmuştur. 31 Ekim-2 Kasım, 1986, Antalya

xx: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Yard Doçenti.

xxx: 9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Profesörü.

xxxx: 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Doçenti.

olduğu ileri sürülmektedir. Yapılan araştırmalar mani ve özellikle paranoid form olmak üzere şizofrenide idrardaki miktarının arttığını, buna karşılık endojen depresyonda azaldığını göstermiştir (3,13,16,17,22). Benzer kimyasal yapıya sahip amfetaminin yüksek dozları ile "amfetamin psikozu" denen şizofreniform bir tablonun oluşması bir grup araştırmacıyı feniletilaminin psikiyatrik hastalıklardaki rolünü araştırmaya iterken, diğer bir grubu da eksiklikle seyreden depresyon gibi hastalıklarda ilaç olarak tedavi etkinliğini araştırmaya yöneltmektedir.

Beta-feniletilaminin davranış üzerine etkileri gözlemlendiğinde, özellikle rodentlerde yapılan araştırmalar bazı davranış kalıplarını bozduğunu göstermektedir (2,4,11). Aynı zamanda noradrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik sistemleri etkileyerek ekstrapiramidal sisteme ait olanlar başta olmak üzere, tedavi açısından istenmeyen bazı yan etkiler oluşturduğu görülmektedir(9,11,14,15).

Çalışmamızda bu ön bilgilerden hareketle B-feniletilaminin sıçan davranışlarına akut ve kronik etkilerini incelemenin yanı sıra tedavide kullanıldığında istenmeyen bazı etkilerine tolerans gelişebilmesi olasılığı araştırılmaya çalışılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM :

Çalışmamızda ağırlıkları 214-308 (247 ± 25) gram arasında değişen 17 erkek 11 dişi toplam 28 sıçan kullanılmıştır. Tartılıp rasgele seçilerek iki gruba ayrılmış, birinci grup 12 erkek 5 dişi toplam 17, ikinci grup 6 erkek 5 dişi toplam 11 sıçandan oluşturulmuştur. Her iki grup erkek ve dişiler olmak üzere ayrılarak dört grup halinde kafeslere yerleştirilmiştir.

Birinci gruba 14 gün süreyle günde bir kez 0.1 ml. suda çözülen 100 mg/kg B-feniletilamin, ikinci gruba aynı miktar serum fizyolojik periton içi yolu ile verilmiş, bir, yedi ve 14. günler enjeksiyonu takiben davranış gözlemine başlanmıştır.

Gözlemler üç yanı cam olan 1x1x0.5 m boyutlu gözlem kutusunda yapılmıştır. Kutunun tabanı 16 eşit kareye bölünmüş, deneğin geçtiği her bir kare yürüme miktarı saptanırken bir birim olarak değerlendirilmiştir.

Gözlem günlerinde hayvanlar tartılıp, rektal ısı ölçüldükten sonra 30 dakikalık bir alıştırmaya periyodu için değerlendirme kutusuna bırakılmış, daha sonra enjeksiyonları takibeden 0-10, 30-40 ve 60-70 dakikalar arasındaki onar dakikalık periyotlar halinde birbirinden bağımsız iki gözlemci tarafından davranışlar değerlendirilmiştir. Bulunan değerlerin ortalaması alınmıştır.

İncelenen davranış parametreleri şunlardır (7,13):

Hareketsiz kalış süresi (dakika olarak), öne yürüme (normal yürüyerek veya koşarak geçtiği kare sayısı), geri yürüme (geçtiği kare sayısı), yükselme, taranma,

koklama, yalanma, kafa sallama (başını ağdan sola veya soldan sağa sallama), yerinde sayma (ön ayakları ile yürür gibi durduğu yerde hareket etme), daire çizme (ön ayaklarının hareketi ile kendi etrafında dönme), zıplama (iki veya dört ayak üzerinde), gayta sayısı.

Verilerin istatistiki analizi student t testi ile yapılmıştır(21). Önce her PEA uygulama verisi aynı gün ve saatteki kontrol grubu verileri ile, daha sonra birinci gün bel li saatteki PEA grubu verileri 7 ve 14. gün aynı saatteki PEA grubu verileri ile karşılaştırılmıştır.

BULGULAR :

Bulgularımız Feniletilaminin birinci gün oluşturduğu akut etkiler ve yedi ve 14. günlerde oluşan kronik etkiler olmak üzere iki farklı açıdan incelenip değerlendirilmiştir.

Bulgularımıza göre PEA sıçanda hareketliliği artırmakta, hareketsiz kalma süresini azaltmaktadır. Birinci günlük uygulamayı takibeden 10 dakika içinde önemli bir etki göstermemesine karşılık, yedinci ve 14. günler bu etki injeksiyonu takiben hemen meydana çıkmakta ve gözlem süresince aynı önemde sürmektedir ($P<0.001$). Uygulama kronikleştikçe etki daha çabuk başlamakta, şiddetli seyretmekte fakat daha kısa sürmektedir.

Hareketliliğin artışı ileri yürüme sayısındaki artmadan da anlaşılabilir. Uygulamayı takibeden ilk 10 dakikadaki artış önemsizken 30. dakikadaki gözlemde önemli olmakta ve giderek önemi artmaktadır ($P<0.05,0.02$). Yedi ve 14. günler injeksiyonu takiben hemen önemli (0.05) artışlar olurken, 60-70 . dakikalar arasında yürüme sayısı kontrol düzeyine inmektedir.

PEA uygulamasını takiben hemen ilk gün ve peryotta normalde görülmeyen geriye doğru yürüme davranışı ortaya çıkmıştır. İlk gün 60-70. dakikalar arası bu davranış artarak sürerken yedi ve 14. günlerde bu peryotta hiç görülmemesi bir tolerans gelişimini düşündürülebilir.

Koklama sayısı ilk uygulamayı takiben hemen artmış ($p<0.05$), ilerleyen gözlem peryotlarında artış çok önemli derecelere ulaşmış ($P<0.001$). son gözlem peryodunda da önemini korumuştur($P<0.02$). Yedi ve 14. günler bu artış injeksiyonu takiben hemen çok önemli düzeye çıkmış ($P<0.001$) fakat 14. günün son gözlem peryodunda kontrole yakın dereceye inmiştir.

Yalanma sayısı ilk injeksiyonu takibeden 10 dakika süresince önemsiz derecede azalmış. diğer iki gözlem peryodunda ise önemli derecede artmıştır ($P<0.02,0.5$). Yedinci gün injeksiyonu takibeden azalma çok önemli derecelere ulaşmış ($P<0.011$), sonraki iki gözlem peryodundaki artış önemsiz kalmıştır. 14. gün nitel yönden aynı fakat nicel yönden önemsiz sonuçlar elde edilmiştir.

Yükselme sayısı sadece birinci gün ilk periyotta önemli derecede azalmış ($P<0.05$), diğer iki periyotta önemsiz derecede artmıştır. Kronik uygulamadaki değişikliklerin hiçbirisi önemli olmamıştır.

PEA taranma sayısını ilk gün enjeksiyonu takiben çok önemli derecede azaltmış ($P<0.001$) 30-40 dakikalarda etki daha az önemde devam etmiş ($P<0.05$), son periyotta fark önemsizleşmiştir. Kronik uygulamada sadece 7. gün 0-10 dakikalar içinde taranmada çok önemli bir azalma kaydedilmiş ($P<0.001$), daha sonraki etkiler istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur.

PEA normalde pek görülmeyen kafa sallama, ön ayakları ile yürür gibi yerinde sayma, gene ön ayakları ile kendi etrafında dönerek daire çizme ve sıçrama gibi davranışları ortaya çıkarmıştır. Kafa sallama ilk gün tüm periyotlarda çok önemli derecede artış göstermiş ($P<0.001$), Yedi ve 14. günün ilk iki periyodunda aynı önemde sürmüş, fakat 60-70 dakikalarda ilk güne oranla çok önemli azalma göstererek ($P<0.02, 0.01$) normale yakın değere düşmüştür.

Yerinde sayma aynı şekilde ilk gün gözlem süresince çok önemli derecelerde artış gösterirken ($P<0.001, 0.001, 0.05$) yedi ve 24. günün son periyotlarında ilk güne oranla önemli derecede azalmıştır ($P<0.05$).

Daire çizme ilk enjeksiyonu takibeden 30-40. dakikalar arasında çok önemli derecede artmış (0.001), daha sonraki gözlemlerde normale oranla artışlar göstermişse de istatistiki açıdan önemsiz bulunmuştur. Yedi ve 14. günlerin son gözlem süresinde ise sifıra inmiştir.

Sıçrama sayısı kontrole oranla biraz artmışsa da hiçbir zaman istatistiki açıdan önemli dereceye ulaşmamıştır.

Gayta sayısı birinci gün 0-10. dakikalar arasında önemli derecede azalmış ($P<0.05$), o günkü diğer gözlem sürelerinde PEA dan etkilenmemiştir. Bu durum yedinci gün de aynı şekilde görülmüş, 24. günün son gözlem periyodunda önceki günlerden farklı olarak çok önemli derecede bir azalma kaydedilmiştir ($P<0.001$).

PEA davranışları etkilemesinin-yanında tükrük salgısında artma, arka ayaklarda dışa dönme, piloereksiyon, kuyruk dikliği ve midriyazis oluşturmuştur.

Bulgularımız PEA'nın normal sıçanlarda davranışları değiştirebildiğini, kronik kullanımda bu etkilerin pek çoğuna tolerans gelişebileceğini göstermektedir. Sonuçlarımız feniletilaminin endojen düzey değişikliklerinin ruhal hastalıkların oluşumunda rolü olabileceği kanısını kuvvetlendirmektedir. Ayrıca, hareket artışı yapması, yalanmak, koklama gibi araştırıcılığı ve ilgiyi gösteren davranışları artırması, kafa sallama, yerinde sayma, daire çizme gibi yan etki olarak yorumlanabilecek davranışlara zamanla tolerans gelişmesi antidepresif tedavi açısından ümit verici olabileceği kanısını uyandırmaktadır.

Tablo-1: Bir, yedi ve ondördüncü gün PEA uygulama sonuçları standart hataları ve birinci güne oranla yedi ve ondördüncü günlerdeki uygulamaların istatistiksel analizi

gözlenen davranış	gözlem süresi	1. gün	7. gün	14. gün
hareketsiz	0-10'	3.05±3.05	0.82±1.4 ^{xx}	0.18±0.5 ^{xxxx}
kalış süresi	30-40'	1.23±2.4	1.42±2.3	0 ^x
	60-70'	3.67±2.8	5.42±1.7 ^x	4.90±2.2
ileri yürüme	10-10'	23.35±19.2	7.71±8.8 ^{xxx}	26.27±24.6
	30-40'	26.82±43.9	18.14±39.3	18.0±24.3
	60-70'	12.82±13.4	6.64±7.2	3.81±2.1 ^{xx}
geri yürüme	0-10'	1.11±3.1	1.0±2.8	1.0±2.5
	30-40'	0.70±2.4	4.28±9.5	1.81±3.4
	60-70'	2.64±7.4	0	0
yükselme	0-10'	1.58±2.5	0.64±1.5	2.18±3.5
	30-40'	4.41±15.4	0.57±1.5	0.18±0.3
	60-70'	3.0±6.8	1.21±1.5	2.54±3.4
taranma	0-10'	1.58±4.1	0	0
	30-40'	1.29±2.8	1.07±2.9	0
	60-70'	3.88±4.3	4.07±4.2	3.63±3.6
koklama	0-10'	38.64±36.7	62.07±35.7	93.09±12.1 ^{xxxx}
	30-40'	63.76±45.3	80.28±40.2	104.54±9.8 ^{xxxx}
	60-70'	32.82±37.3	18.64±10.7	16.54±9.6
yalanma	0-10'	6.29±10.3	3.07±5.9	3.27±5.4
	30-40'	46.76±46.2	8.71±13.0 ^{xxxx}	17.27±34.2
	60-70'	26.17±31.1	19.07±17.2	21.81±21.4
kafa sallamak	0-10'	63.52±86.5	75.0±11.1	86.36±11.4
	30-40'	73.23±43.1	84.28±33.7	100.72±6.9
	60-70'	35.35±45.3	4.5±15.4 ^{xx}	3.72±4.2 ^{xxx}
yerinde	0-10'	27.29±30.5	23.64±19.9	36.72±30.7
sayma	30-40'	60.35±45.8	50.07±46.7	47.81±42.3
	60-70'	20.41±38.3	2.14±7.7	0.36±0.8 ^x
Daire çizme	0-10'	0	3.57±10.4	0
	30-40'	35.29±45.9	17.21±35.3	13.27±28.8
	60-70'	12.41±33.0	0	0
sıçrama	0-10'	0.29±0.9	0.42±0.9	1.0±1.4
	30-40'	0	0.07±0.2	0.54±0.6 ^{xx}
	60-70'	0.17±0.5	0	0
gayta	0-10'	0.82±1.4	00.96±0.8	1.27±1.0
	30-40'	0.41±0.8	0.28±0.7	0.63±0.9
	60-70'	0.05±0.2	0.07±0.2	0
vücut ağırlığı	0-10'	247.18±25.3	243.7±37.7	246.8±25.6

Not: Birinci günün 0-10 dakikalar arasındaki bulgular yedi ve 14. günün aynı dakikalarındakilerle, 30-40 dakikalar ve 60-70 dakikalardaki bulgular da yedi ve 14. günün aynı dakikalarındakilerle karşılaştırıldı.

xxxx: $p < 0.001$, xxx: $p < 0.01$, xx: $p < 0.02$, x: $p < 0.05$

TARTIŞMA :

Çalışmamız B-feniletilaminin sıçan davranışlarını değiştirdiğini göstermiştir. Jacksonun değişik çalışmaları' Moja ve arkadaşlarının çalışmaları da bizi desteklemektedir(10,11,15).

Jackson intraperitoneal PEA enjeksiyonun sıçanda bifazik bir lokomotor aktivite artışı yaptığını bildirerek, enjeksiyonu takiben 5-15 dakikalar içinde görülen birinci fazın dopamin ve noradrenalin sentez yolları ile ilgili indirekt bir etki, ikinci fazın ise PEA'nın bazı metabolitlerinin dopamin reseptörlerini etkilemesine bağlı direkt bir etki olduğunu söylemektedir(1 ,11). Antelman ve arkadaşlarının bulguları da bunu desteklemektedir(1).

Moja ve arkadaşları 4-64 mg/kg arasında dozlarda B-feniletilamin uygulanan sıçanlarda stereotipik davranışları ve lokomotor aktivite artışı kaydetmişlerdir(15).

Yapı ve etkileri bakımından amfetamine benzetilerek "endojen amfetamin" olarak nitelenen feniletilaminin deneysel psikoz yaratmak için kullanılabileceği bildirilmekte, mani ve paranoid şizofrenide idrardaki miktarı artarken, endojen depresyonda azaldığı rapor edilmektedir(4,5,14,16,17).

Bulgularımız tüm bu yayınları desteklemektedir. Genellikle bizimki gibi sıçanlarda yapılan bu tür çalışmaları Shannon köpeklerde deneyerek ven içine verildiğinde PEA ve N-metil homoloğunun tek dozu ile önemli fizyolojik etkiler oluşturabildiğini ve plazma düzeyinin memeli sinir sisteminde aşikâr etkilerin oluşumu için önemli olduğunu vurgulamaktadır(18).

Depresyonluların idrarında yapılan çalışmalar özellikle endojen depresyonda miktarının azaldığını göstermiş ve etyolojide bu eksikliğin rolü olabileceğini düşündürmüştür(8). İlaç olarak ikame amacı ile uygulandığında bazı istenmeyen etkilerin zamanla azaldığı bulgularımızdan anlaşılmaktadır. Tolerans gelişen etkilere baktığımızda bunların daha çok Duorish ile Sloviter ve arkadaşlarının "serotonin behavyoral sendromu" diye adlandırdıkları belirtiler olduğunu görmekteyiz. Söz konusu araştırmacılar B-feniletilaminin sıçanlarda oluşturduğu ön ayaklarla yerinde sayma, ayakların dışa dönmesi, geri geri yürüme ve kafa sallama davranışlarının p-klorofenilalanin, 5-hidroksitriptamin reseptör blokerleri metiserjid ve mianserin veya intraventriküler 5-7-dihidroksitriptamin uygulanması ile tamamen bloke edilebilmesinden hareketle söz konusu davranışların oluşumunda serotoninjik sistemin rolünün önemini bildirmektedirler(6,19,20). Duorish ayrıca serotonin antagonistlerinin adı geçen sendromu önlemesine karşılık hiper aktivite ve hiperreaktivite gibi diğer davranış cevaplarını kuvvetlendirdiğini bildirmektedir(6). Bulgularımız bu davranışlara toleras gelişmediğini göstermektedir.

Çalışmamız feniletilaminin sıçanlarda davranış kalıplarını değiştirebileceği, endojen düzey değişikliklerinin ruhsal durum ve bazı hastalıkların oluşumunda

rolü olabileceği kanısını vermektedir. Ayrıca bazı davranışlardaki etkisine karşı kronik uygulamada tolerans gelişmesi antidepresif tedavi açısından istikbal vadebileceği ümidini uyandırmaktadır. Yapılacak ileri düzeyde çalışmaların konuya kesinlik getireceğine inanıyoruz.

SUMMARY :

ACUTE AND CHRONIC EFFECT OF B-PHENYLETHYLAMINE ON RAT BEHAVIOURS

Although the exact function of phenylethylamine, an endogenous amine, is not now known, it has been proposed that it could be used in the treatment of depression as a drug, since it has been reported that the urinary excretion of the drug is increased in endogenous depression. On the basis of this knowledge, acute and chronic effects of B-PEA on rat behaviours have been investigated in this study. When the rats weighing from 214 to 308 g. are peritonally administered B-PEA doses of 100 mg/kg/day for 14 days, it has been observed that, during the first hour, there is a significant increase in spontaneous behaviours such as locomotion, forward walking, sniffing, licking, compared to control group, that the normally observed behaviours such as backward walking, headweaving, forepaw padding and circling have appeared, that motion and reactivity are increased, and there has been a decrease in spontaneous behaviours such as rearing and grooming.

In the seventh and 14th days during application, it has been detected that tolerance to some effects such as headweaving, has developed.

It was concluded that when exogenously given, PEA capable of altering the rat behaviours could be effective in psychic status and behaviours and that when used for the purposes of treatment, the probable harmful effects would progressively decrease, with the problems lessening.

KAYNAKLAR :

- 1- Antelman, S.M., Edwards, D.J., Lin. M.: Phenylethylamine Evidence for a direct, postsynaptic dopamine-receptor stimulating action. *Brain Res.* 127: 317-322, 1977.
- 2- Banoğlu, N., Gacar, H: Feniletilaminin sıçan davranışlarına etkisi, XXI. Psikiyatri ve nörolojik bilimler kongresinde sunulmuştur, Mersin, 1985, XXI. Ulusal Psikiyatri ve nörolojik bilimler kongresi Bilimsel Çalışmaları, Ed.: M. Ünal mimeray Ofset, İstanbul, 1986: 275-279
- 3- Borison, R.L., Mosnoaim, A.D., Sabelli, H.G.: Brain 2-phenylethylamine as a major mediator for the central actions of amphetamine and methylphenidate, *Life Sci.* 17: 1331-1344, 1975.

- 4- Borison, R.L., Havdala, H.S., Diamond, B.I.: Chronic phenylethylamine stereotypy in rats: A new animal model for schizophrenia? *Life Sci.* 1: 117-122, 1977.
- 5- Borison, R.L., Diamond, B.I.: A new animal model for schizophrenia: Interactions with adrenergic mechanisms, *Biol. Psychiat.* 13: 217-225, 1978.
- 6- Dourish, C.T.: Behavioural effects of acute and chronic B-Phenylethylamine administration in the rat: Evidence for the involvement of 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology*, 20: 1067-1072, 1981.
- 7- Dourish, C.: A pharmacological analysis of the hyperactivity syndrome induced by B-phenylethylamine in the mouse, *Br. J. Pharmac.* 77: 129-139, 1982.
- 8- Fischer, E., Spatz, H., Heller, B., Regigiani, H.: Phenethylamine content of human urine and rat brain, its alterations in pathological conditions and after drug administration. *Experientia (Basel)* 28: 307-308, 1972.
- 9- Goude, A.J., Buckland, C.: Serotonin receptor blockade potentiates behavioural effects of beta-phenylethylamine, *Neuropharmacology*, 21: 1267-1273, 1982.
- 10- Jackson, D.M.: The effect of B-phenethylamine upon spontaneous motor activity in mice: A dual effect on locomotor activity, *J. Pharm. Pharmac.* 24: 383-389, 1972.
- 11- Jackson, D.M.: The involvement of noradrenergic systems in the locomotor activity stimulation in mice produced by B-phenethylamine, *J. Pharm. Pharmac.* 26: 651-654, 1974.
- 12- Lees, A.J., Fernando J.C.R., Curzon, G.: Serotonergic involvement in behavioural responses to amphetamine at high dosage, *Neuropharmacology*, 18: 153-158, 1979.
- 13- Linnoila, M., Karoum, F., Cutler, N.R., Potter, W.Z.: Temporal association between depression-dependent dyskinesias and high urinary phenylethylamine output, *Biol. Psychiat.* 18: 513-516, 1983.
- 14- Mogilnicka, E., Braestrup, C.: Noradrenergic influence on the stereotyped behaviour induced by amphetamine, phenethylamine and apomorphine, *J. Pharm. Pharmac.* 28: 253-255, 1976.
- 15- Moja, A.E., Stoff, D.M., Gillin, J.C., Wyatt, R.J.: Dose-response effects of B-phenylethylamine on stereotyped behaviour in pargyline-pretreated rats, *Biol. Psychiat.* 11: 731-742, 1976.
- 16- Potkin, S.G., Karoum, F., Chuang, L.T., Cannon-Spoor, H.E., Philips, I., Wyatt, R.J.: Phenylethylamine in paranoid chronic schizophrenia, *Science*, 206:470-471, 1979.

- 17- Paulos, M.A., Tessel, R.E.: Excretion of B-phenylethylamine is elevated in humans after profound stress, *Science*, 215: 1127-1129, 1982.
- 18- Shannon, H.E., Cone, J.E., Yousefnejad, D.: Physiologic effects and plasma kinetics of B-phenylethylamine and its N-methyl homolog in the dog, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 223: 190-196, 1982.
- 19- Sloviter, S.R., Drust, E.G., Connor, J.D.: Specificity of a rat behavioral model for serotonin receptor activation, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 206: 339-347, 1978.
- 20- Sloviter, R.S., Connor, J.D., Drust, E.G.: Serotonergic properties of B-phenylethylamine in rats, *Neuropharmacology*, 19: 1071-1074, 1980.
- 21- Sümbüloğlu, K.: İstatistik, Çağ Matbaası, Ankara, 1978, p: 121.
- 22- Wyatt, R.J., Gillin, J.C., Stoff, M.D., et. al: B-phenylethylamine (PEA) and the neuropsychiatric disturbances, in neuroregulators and psychiatric disorders' Ed. Usdin, E., Hamburg, D.A., Barchas, S.M. New York, Oxford University press, 1977. p:731-45.