

뇌조직 Catecholamine 함량변동에 미치는 Ketamine 및 Morphine의 영향*

계명대학교 의과대학 약리학교실

김 수 경

= Abstract =

Effects of Ketamine and Morphine on the Changes of Brain Catecholamine Concentration in Mice

Soo Kyung Kim, MD

*Department of Pharmacology, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea*

There are many reports that ketamine-induced analgesia is prevented by narcotic receptor antagonist, naloxone. Neurochemically, ketamine has been shown to interact with opioid receptor and may increase neuronal activity in the monoaminergic systems in the manner similar to morphine. However, other evidence indicates that ketamine has negligible affinity for specific opioid receptors and its analgesic effects.

In the light of these conflicting findings, the purpose of the present study was to compare changes of brain concentration of catecholamine(norepinephrine and dopamine) in response to naloxone, clonidine, yohimbine and prazosin in single ketamine(20mg/kg) or morphine(10mg/kg) and chronic ketamine(AM:10 PM:5, twice in a day, 20mg/kg for 10days) or morphine(AM:10 PM:5, twice in a day, 10mg/kg for 10days) treatment in mice.

The results obtained are summarized as follows:

1. The concentration of NE was decreased significantly in 30 min. and that of dopamine was decreased significantly in 30, 60 and 120 min. by a single ketamine treatment.

The concentrations of NE and dopamine were not affected by chronic ketamine treatment.

2. The concentration of NE was decreased significantly in 30 min. and that of dopamine was decreased significantly in 30 min. and 60 min. by a single morphine treatment.

The concentration of dopamine was decreased significantly by chronic morphine treatment.

3. The concentrations of NE and dopamine were not affected by administrations of naloxone or clonidine, but those of NE and dopamine were decreased significantly by yohimbine in chronic ketamine treated group.

4. The concentration of NE was not affected by naloxone or clonidine or yohimbine or prazosin, but that of dopamine was increased by naloxone or clonidine and not affected by yohimbine or prazosin in chronic morphine treated group.

* 이 논문은 1989년도 계명대학교 응용연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌음.

서 론

재료 및 방법

Ketamine [2-(o-chlorophenyl)-2-(methylamino) cyclohexanone]은 널리 쓰이는 마취 약물중 하나이며 다른 약물과 달리 ketamine 마취후에 mood change, hallucination, confusion등을 일으킬 수 있기 때문에 해리성 마취제²¹⁾라고 한다. 그런데 이 ketamine이 마취효과외에도 진통효과²¹⁾ 및 motor activity에도 영향³⁰⁾을 준다고 한다. 이 중 진통효과는 opiate receptor와 관련된다고 하며 narcotic antagonist인 naloxone에 길항되었다고 하는 보고¹⁴⁻¹⁶⁾들이 있으며, 이에 상반된 보고들⁷⁻¹⁰⁾도 있다.

한편, 진통작용은 중추신경내 catecholamine 대사와 관계있으며¹¹⁻¹³⁾ 특히 opioid들이 중추신경내 catecholamine neurone과 관련된다는 보고는 Vogt¹⁴⁾의 첫 보고이래 다수^{12,15-17)} 있으며, Maynert와 Klingman¹⁷⁾은 morphine은 1회 투여시는 brain의 catecholamine함량이 감소되지만, 장기 투여하면 증가된다고 하여 morphine의 내성 발현과 뇌내 catecholamine 함량 변동과 관련이 있음을 시사하였다. 그러나 morphine의 진통작용과 뇌내 catecholamine함량 변동과 관련성 여부외에도 기타 monoaminergic system과의 중요성에 대한 보고도 다수¹⁸⁻²⁰⁾ 있다. Ketamine도 말초²¹⁾ 및 중추²²⁾에서 교감신경흥분작용이 있으며 중추에서의 교감신경흥분은 baroreceptor흥분을 억제하므로써 일어난다고 하였으며 그 흥분이 extra-neuronal uptake를 억제하는지²³⁾ neuronal uptake를 억제하는지²⁴⁾에 대해서는 논란²⁵⁾이 되고 있다. Morphine등의 opioid가 반복 투여로 그의 진통작용에 내성이 생기는 것은 주지의 사실²⁶⁾이며 ketamine에 의해서도 cataleptic response에 대해 내성이 생긴다는 보고^{27,28)}가 있으며 Hynes와 Berkowitz²⁹⁾는 mouse의 locomotor activity에 대해 morphine과 ketamine이 교차내성이 유발됨을 보고 하였다.

그러하여 저자는 ketamine과 morphine의 뇌내 catecholamine함량 변동에 대한 작용 및 연관성을 관찰하고자 1회 투여후 및 10일간 장기 투여후 약물의존성이 유발된 mouse에서 뇌내 NE및 dopamine 함량 변동을 관찰하여 다음과 같은 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

실험동물은 일정한 사료로 2주일이상 동일 장소에서 사육한 20g내외의 마우스를 암수 구별없이 사용하였으며 실험군은 1군을 10마리로 하여 다음과 같이 구분하였다.

1. 대조군(Saline을 약물 투여량과 동량 투여하였다.)
2. Ketamine 투여군
 - a. Ketamine 20mg/kg 1회 투여군
 - b. Ketamine 20mg/kg 장기 투여군 (10일간 오전 10시 및 오후 5시에 1일 2회 투여하였다.)
 - ㄱ. Naloxone(1mg/kg) 투여군
 - ㄴ. Clonidine (200µg/kg) 투여군
 - ㄷ. Yohimbine (1mg/kg) 투여군
 - ㄹ. Prazosin (1mg/kg) 투여군
3. Morphine 투여군
 - a. Morphine 10mg/kg 1회 투여군
 - b. Morphine 10mg/kg 장기투여군 (10일간 오전 10시 및 오후 5시에 1일 2회 투여하였다.)
 - ㄱ. Naloxone (1mg/kg) 투여군
 - ㄴ. Clonidine (200µg/kg) 투여군
 - ㄷ. Yohimbine (1mg/kg) 투여군
 - ㄹ. Prazosin (1mg/kg) 투여군

위 약물들은 모두 복강내 주사하였으며, ㄱ~ㄹ약물은 단두하기 1시간전에 투여하였다.

* 뇌조직내 norepinephrine(NE) 및 dopamine 함량 측정

Mouse경부를 오후 1시 전후에 절단하고 충분히 실험시킨 후 즉시 절개하여 뇌를 적출하여 0.4N Perchloric acid로 100배 희석하여 ice-bath내에서 homogenize한 후 4℃ 25,000g로 10분간 원심침전하여 얻은 상층액 1ml를 4ml centrifuge tube에 옮겨 담고 50ul GSH (0.05M), 50ul EDTA(0.3M/L, pH7)과 30mg activated alumina와 함께 넣고 1분간 잘 섞는다. 그 후 Tris buffer (1M/L, pH8.6) 1.0ml를 넣고 15분간 3000r.p.m 원심 침전후 supernant를 제거한다. 1.0ml EDTA (3m M, pH7)를 넣어 alumina를 shaker에서 15분간 혼돈 후 10분간 3000r.p.m으로 원심 침전시킨다. 이 조작을 3번하여 catecholamine을 alumina에 흡착시켜 sample filtration을 거친 최종 상층액 100ul를 injec-

tor에 주입시킨다.

* 사용된 분석기기 및 분석조건

HPLC system : GILSON isocratic auto-analytic system

Column : ZORBAX ODS, 4.6mm i.d.×24cm

Mobile phase : 0.05M NaH₂PO₄/methanol=94/6 (v/v) with 0.5mM sodium octane sulfonate and 0.02mM EDTA and pH3.7 with perchloric acid

Flow rate : 1.2ml/min (Pressure:240-260 Bar)

Detector : GILSON 141 electrochemical detector
pot.:0.8V
sensitivity : 2nA/V
filter : 2sec

Injection sample volume : 100ul

Temperature : ambient

* 본 실험에 사용된 약물은 다음과 같다.

Ketamine (유한양행 주식회사)

Morphine (제일제약)

Naloxone (Sigma Chemical Company)

Clonidine (Sigma Chemical Company)

Yohimbine (Sigma Chemical Company)

Prazosin (Sigma Chemical Company)

결 과

A. 뇌내 NE함량 변동에 대한 실험

1. Ketamine 투여군

Ketamine 20mg/kg를 mouse복강내 1회 주사한 후 30, 60, 120 및 180분에 측정된 뇌내 NE함량은

59.13± 6.95, 62.30± 5.85, 66.27± 5.25 및 84.23± 6.95ng/g로서 대조군(82.29± 5.92ng/g)에 비하여 30분의 감소만이 통계학적으로 유의하였다. Ketamine 장기 투여군의 뇌내 NE함량은 94.04± 7.64 ng/g로써 단시간의 NE함량 감소에 비하여 볼때 증가되는 경향을 나타냈으나 통계학적으로 유의하지는 않았다(Table 1).

2. Morphine 투여군

Morphine 10mg/kg를 mouse 복강내 1회 주사한 후 30, 60, 120 및 180분에 측정된 뇌내 NE함량은 63.39± 6.21, 70.24± 6.98, 113.10± 25.94 및 90.48± 6.37ng/g로서 대조군에 비하여 30분의 감소는 통계학적으로 유의하였으나, morphine 장기투여군의 뇌내 NE함량은 81.54± 8.51ng/g로서 별 변화를 보이지 않았다(Table 1).

3. Ketamine 또는 morphine 장기 투여군에 수중 약물 투여군

a. Naloxone 투여군

Ketamine 장기 투여군에 최종 투여일 즉 10일째 단두하기 1시간전에 naloxone 1mg/kg를 투여한 후 측정된 뇌내 NE함량은 87.50± 11.92 ng/g로써 대조군(94.04± 7.64ng/g)과 naloxone 단독 투여군(80.64± 10.90ng/g)에 비하여 별 변화를 보이지 않았으며, morphine 장기 투여군의 최종 10일째 단두하기 1시간전에 naloxone 1 mg/kg를 투여한 후 측정된 뇌내 NE함량은 85.71 ± 10.26ng/g로서 대조군(81.54± 8.51ng/g)과 naloxone 단독 투여군에 비하여도 별 변화를 보이지 않았다(Table 2, 3, Fig 1).

b. Clonidine 투여군

Table 1. Changes of norepinephrine and dopamine concentration by ketamine and morphine treatment in mouse whole brain

Time after injection	Brain norepinephrine ng/g		Brain dopamine ng/g	
	Ketamine	Morphine	Ketamine	Morphine
0 min.	82.29± 5.92		650.0± 16.27	
30 min.	59.13± 6.95*	63.39± 6.21*	479.63± 70.66*	388.89± 35.0**
60 min.	62.30± 5.85	70.24± 6.98	416.67± 16.97**	442.36± 33.7**
120 min.	66.27± 5.25	113.10± 25.94	477.59± 56.04*	710.26± 46.84
180 min.	84.23± 6.95	90.48± 6.37	705.56± 84.31	745.14± 85.14
10 days	94.04± 7.64	81.54± 8.51	708.33± 78.09	529.89± 48.78*

* : p<0.05, ** : p<0.01

Table 2. Influences of naloxone, clonidine, yohimbine and prazosin on the changes of brain norepinephrine and dopamine concentration in ketamine or morphine dependent mice

Treatment	Brain norepinephrine (ng/g)	Brain dopamine (ng/g)
Ketamine	94.04 ± 7.64	708.33 ± 78.09
Ketamine + Naloxone	87.50 ± 11.92	670.83 ± 82.23
Ketamine + Clonidine	119.84 ± 14.78	831.48 ± 12.96
Ketamine + Yohimbine	61.11 ± 6.20**	412.96 ± 46.74**
Ketamine + Prazosin	93.25 ± 5.25	612.96 ± 60.63
Morphine	81.54 ± 8.51	529.89 ± 48.78
Morphine + Naloxone	85.71 ± 10.26	746.30 ± 66.07**
Morphine + Clonidine	93.45 ± 1.24	653.70 ± 27.41**
Morphine + Yohimbine	82.74 ± 6.81	487.49 ± 25.77
Morphine + Prazosin	79.76 ± 7.52	486.11 ± 41.11

** : p<0.01

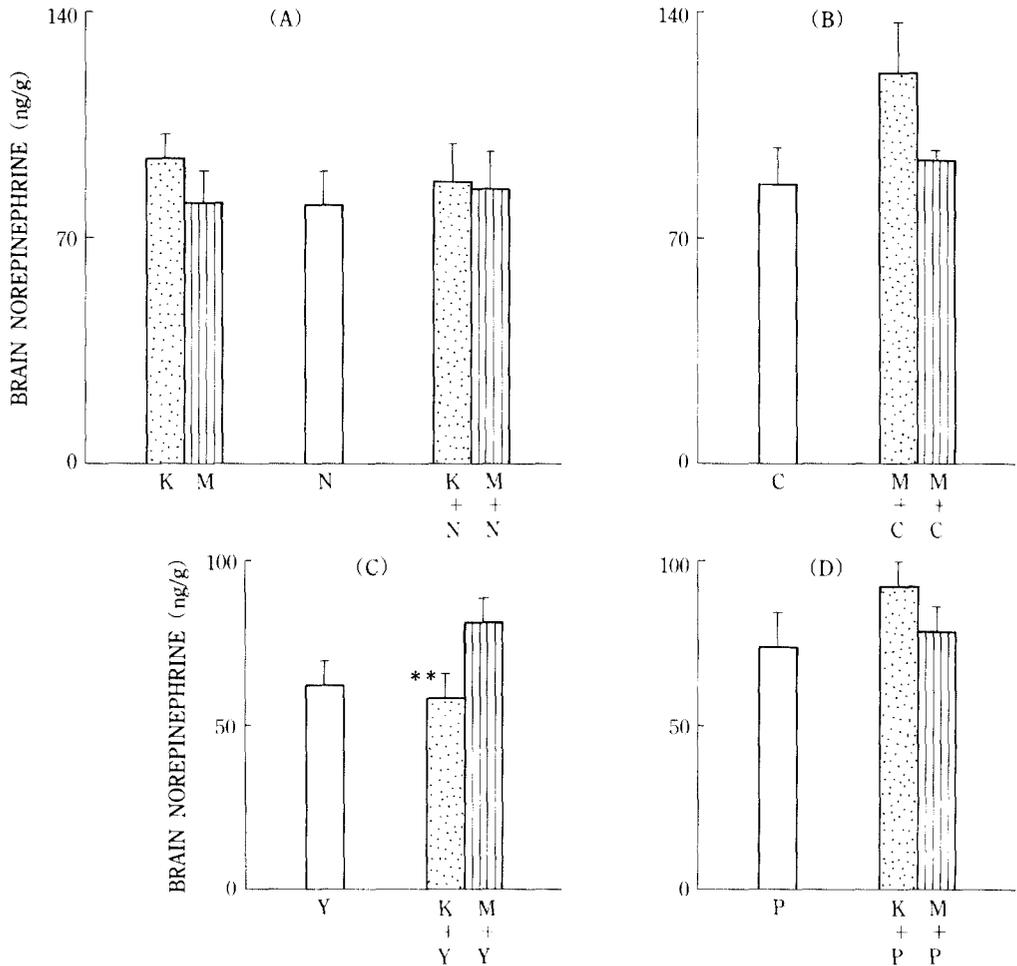


Fig 1. Influences on naloxone (A), clonidine (B), yohimbine (C), and prazosin (D) on the brain norepinephrine concentration in ketamine ([stippled]) or morphine ([vertical lines])-dependent mice.

** : P<0.01

Ketamine 장기 투여군에 clonidine 200ug/kg를 최종 10일째 단두하기 1시간전에 투여하고 측정된 뇌내 NE함량은 $119.84 \pm 14.78 \text{ ng/g}$ 로서 대조군($85.72 \pm 10.12 \text{ ng/g}$)과 clonidine 단독 투여군에 비하여 별 변화를 보이지 않았으며, morphine 장기 투여군에 clonidine 200ug/kg를 투여한 후 측정된 뇌내 NE함량은 $93.45 \pm 1.24 \text{ ng/g}$ 로서 대조군($81.54 \pm 8.51 \text{ ng/g}$)과 clonidine 단독 투여군에 비하여도 별 변화를 보이지 않았다 (Table 2, 3, Fig 1).

c. Yohimbine 투여군

Ketamine 장기 투여군에 yohimbine 1mg/kg를 최종 10일째 단두하기 1시간전에 투여하고 측정된 뇌내 NE함량은 $61.11 \pm 6.20 \text{ ng/g}$ 로서 대조군에 비하여 유의한 감소를 나타내었으나, yohimbine 단독 투여군에 비하여는 별 변화를 보이지 않았다. Morphine 장기 투여군에 yohimbine 1mg/kg를 투여후 측정된 뇌내 NE함량은 $82.74 \pm 6.81 \text{ ng/g}$ 로서 대조군과 yohimbine 단독 투여군에 비하여 별 변화를 보이지 않았다 (Table 2, 3, Fig 1).

d. Prazosin 투여군

Ketamine 장기 투여군에 prazosin 1mg/kg를 최종 10일째 단두하기 1시간전에 투여하고 측정된 뇌내 NE함량은 $93.25 \pm 5.25 \text{ ng/g}$ 로서 대조군과 prazosin 단독 투여군에 비하여 별 변화를 보이지 않았으며, morphine 장기 투여군에 prazosin 1mg/kg를 투여후 측정된 뇌내 NE함량은 $79.76 \pm 7.52 \text{ ng/g}$ 로서 대조군 및 prazosin 단독 투여군에 비하여 별 변화를 보이지 않았다 (Table 2, 3, Fig 1).

B. 뇌내 Dopamine 함량 변동에 관한 실험

1. Ketamine 투여군

Ketamine 20mg/kg를 mouse복강내 1회 주사한 후 30, 60, 120 및 180분에 측정된 뇌내 dopamine 함량은 479.63 ± 70.66 , 416.67 ± 16.97 , 477.59 ± 56.04 및 $705.56 \pm 84.31 \text{ ng/g}$ 로서 대조군($650.0 \pm 16.27 \text{ ng/g}$)에 비하여 30, 60 및 120분의 감소는 통계학적으로 유의하였으며 ketamine 장기 투여군의 뇌내 dopamine 함량은 $708.33 \pm 78.09 \text{ ng/g}$ 로서 대조군에 비하여 통계학적으로 유의한 변화는 볼 수 없었다 (Table 1).

2. Morphine 투여군

Morphine 10mg/kg를 mouse복강내 1회 주사한

후 30, 60, 120 및 180분에 측정된 뇌내 dopamine 함량은 388.89 ± 35.0 , 442.36 ± 33.7 , 710.26 ± 46.84 및 $745.14 \pm 85.14 \text{ ng/g}$ 로서 대조군에 비하여 30 및 60분의 감소만이 통계학적으로 유의하였다. Morphine 장기 투여군의 뇌내 dopamine 함량은 $529.89 \pm 48.78 \text{ ng/g}$ 로서 대조군에 비하여 유의한 감소를 나타내었다 (Table 1).

3. Ketamine 또는 morphine 장기 투여군에 수중 약물 투여군

a. Naloxone 투여군

Ketamine 장기 투여군에 최종 투여일 즉 10일째 단두하기 1시간전에 naloxone 1mg/kg를 투여한 후 측정된 뇌내 dopamine 함량은 $670.83 \pm 82.23 \text{ ng/g}$ 로서 대조군($708.33 \pm 78.09 \text{ ng/g}$) 및 naloxone 단독 투여군($555.56 \pm 72.93 \text{ ng/g}$)에 비하여 별 변화를 보이지 않았으며, morphine 장기 투여군의 최종 10일째 단두하기 1시간전에 naloxone 1mg/kg를 투여한 후 측정된 뇌내 dopamine 함량은 $746.30 \pm 66.07 \text{ ng/g}$ 로서 대조군($529.89 \pm 48.78 \text{ ng/g}$)에 비하여 유의한 증가를 나타내었으나, naloxone 단독 투여군에 비하여는 유의한 변화를 볼 수 없었다 (Table 2, 3, Fig 2).

b. Clonidine 투여군

Ketamine 장기 투여군에 clonidine 200ug/kg를 최종 10일째 단두하기 1시간전에 투여하고 측정된 뇌내 dopamine 함량은 $831.48 \pm 12.96 \text{ ng/g}$ 로서 대조군 및 clonidine 단독 투여군에 비하여 별 변화를 볼 수 없었으나, morphine 장기 투여군에 clonidine 200ug/kg를 투여한 후 측정된 뇌내 dopamine 함량은 $653.70 \pm 27.41 \text{ ng/g}$ 로서 대조군에 비하여 유의한 증가를 나타내었으나 clonidine 단독 투여군에 비하여는 별 변화를 볼 수 없었다 (Table 2, 3, Fig 2).

c. Yohimbine 투여군

Ketamine 장기 투여군에 yohimbine 1mg/kg를 최종 10일째 단두하기 1시간전에 투여하고 측정된 뇌내 dopamine 함량은 $412.96 \pm 46.74 \text{ ng/g}$ 로서 대조군에 비하여 유의한 감소를 나타내었으나 yohimbine 단독 투여군에 비하여는 별 변화를 볼 수 없었다. Morphine 장기 투여군에 yohimbine 1mg/kg를 투여후 측정된 뇌내 dopamine 함량은 $487.49 \pm 25.77 \text{ ng/g}$ 로서 대조군과 yohimbine 단독 투여군에 비하여 별 변화를 보이지 않았다 (Table 2, 3, Fig 2).

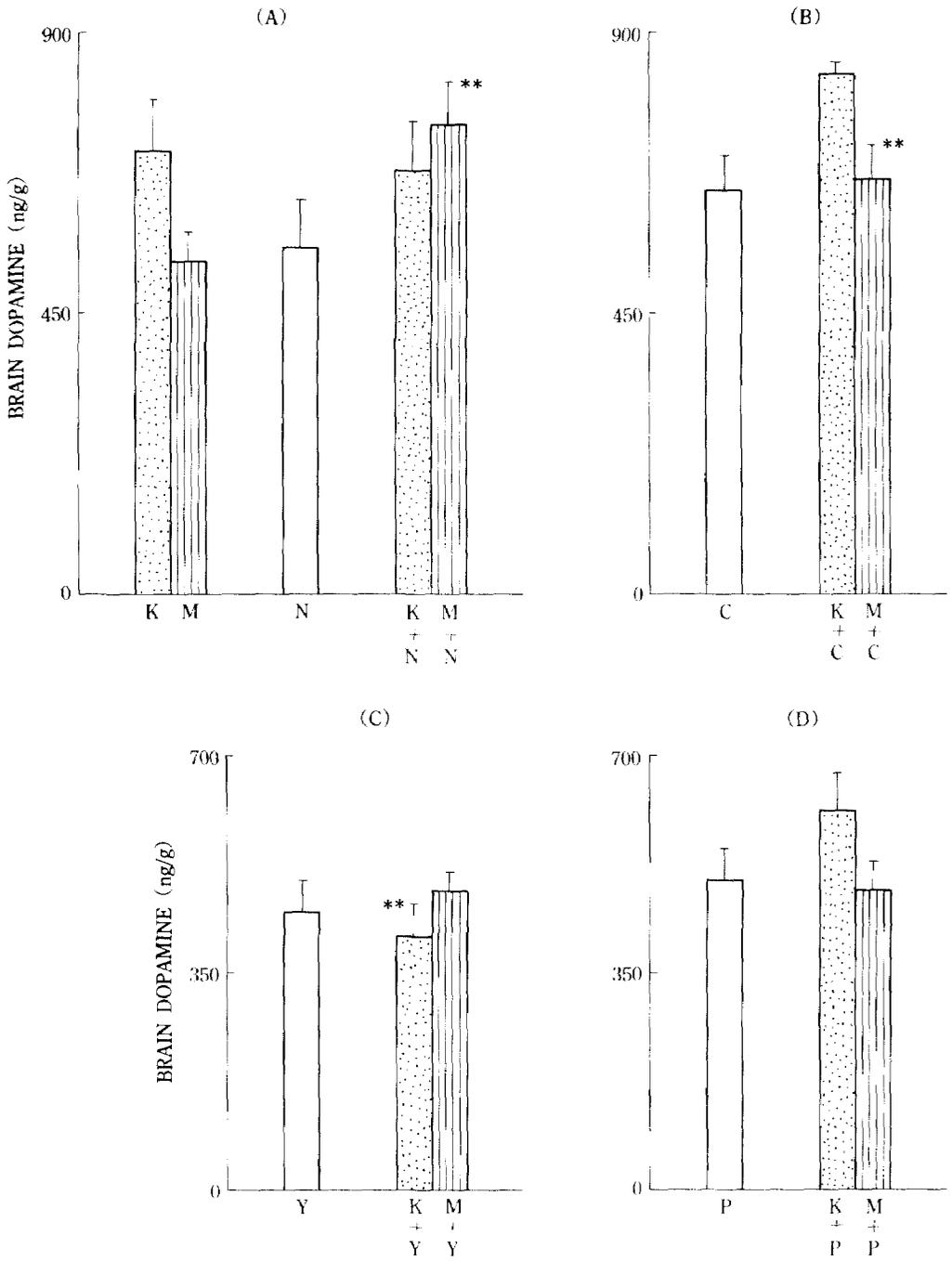


Fig 2. Influences of naloxone (A), clonidine (B), yohimbine (C), and prazosin (D) on the brain dopamine concentration in ketamine (▨) or morphine (▧)-dependent mice.

** : p < 0.01

Table 3. Effects of drugs on norepinephrine and dopamine concentration in mouse whole brain

	Control	Ketamine	Morphine	Naloxone	Clonidine	Yohimbine	Prazosin
Brain NE (ng/g)	82.29± 5.92	62.30± 5.85	70.24± 6.98	80.64± 10.90	85.72± 10.12	63.69± 7.39	75.0± 7.81
Brain dopamine (ng/g)	650.0± 16.27	416.67± 16.97**	443.36± 33.7 **	555.56± 72.93	650.0± 51.32	454.17± 46.58**	503.7± 50.21*

* : p<0.05, ** : p<0.01

d. Prazosin 투여군

Ketamine 장기 투여군에 prazosin 1mg/kg을 최종 10일째 단두하기 1시간전에 투여하고 측정된 뇌내 dopamine 함량은 612.96± 60.63ng/g로서 대조군과 prazosin 단두 투여군에 비하여 별 변화를 보이지 않았다. Morphine 장기 투여군에 prazosin 1mg/kg를 투여후 측정된 뇌내 dopamine 함량은 486.11± 41.11ng/g로서 대조군 및 prazosin 단두 투여군에 비하여 별 변화를 보이지 않았다(Table 2, 3, Fig. 2).

고 찰

Ketamine [2-(o-chlorophenyl)-2-(methylamino) cyclohexanone]은 해리성 마취제¹⁾이다. Ketamine은 마취작용외에 진통효과²⁾가 있다고 하며 이는 중추 신경계의 endogenous opiate neuronal pathway를 경유한다는 설³⁻⁶⁾이 있으며, 이러한 확설과 관련되어 ketamine과 morphine에 의한 analgesic action, catalepsy, 내성유발성등 상호관계에 대한 보고들이 다수 있다^{2,3,27-29)}. ³H-naloxone을 이용하여 ketamine이 opiate receptor를 binding하는 정도를 측정하여 ketamine이 ³H-naloxone의 opiate receptor binding을 displace 시키므로서 opiate receptor에 대한 agonist 작용을 보고하였다⁷⁾. 그러나 ketamine과 morphine의 진통작용에 대한 기전은 서로 무관하다는 보고⁷⁻¹⁰⁾도 있으며 Pekoe와 Smith¹¹⁾는 ketamine의 진통작용이 naloxone보다 phenoxybenzamine에 더 길항되는 것으로 보아 ketamine의 진통작용이 opiate receptor의 agonist effect외에 다른 neuronal system이 관여될 수 있음을 시사하였다. 그러나 이미 여러 진통약물의 진통효과와 중추 catecholamine neurone과의 관련여부에 대해서는 많은 연구¹²⁻¹⁷⁾가 되어 있으며, 특히 morphine의 anti-nociceptive activity와 brain catecholamine의 관계에 대해서 Vogt¹⁴⁾의 첫보고 이래

많은 보고^{12,15-17)}이 있다. Catecholamine을 선택적으로 degeneration시키는 6-hydroxydopamine을 투여하면 morphine의 진통작용이 억제³⁰⁻³²⁾되며, α -methyl-p-tyrosine을 투여하여 뇌내 catecholamine을 감소시키면 morphine의 진통작용이 길항³³⁾된다고 하였다. 그러나 오히려 진통작용이 potentiation³⁴⁾되거나 별 변화가 없다는 보고³⁵⁾도 있으며 Paalzow와 Paalzow¹⁵⁾는 이러한 실험을 뇌의 각 부분별로 시행하여 telencephalic cortex에서 가장 유의한 변화가 일어났으며, 뇌내 주요 amine중 NE보다는 dopamine의 함량변동이 morphine의 진통효과와 더욱 관련이 깊으며 이러한 amine의 변동은 synthesis의 증가보다는 turnover가 증가되기 때문이라고 보고하였다. Ketamine이 plasma catecholamine을 증가시키고, 이로 인해 심혈관계에 영향을 줄 수 있다는 보고¹⁴⁾가 있는데 Traber와 Wilson³⁶⁾은 이러한 심혈관계의 영향에 중추의 sympathetic stimulation이 관여된다고도 하였다. 그러나 이러한 교감신경계 흥분작용이 extraneuronal uptake 억제²¹⁾에 의하는지, neuronal uptake 억제²⁴⁾에 의하는지 또는 둘다²⁵⁾ 관여되는지에 대해서도 불명이다.

본 실험에서는 ketamine과 morphine의 뇌내 catecholamine 함량 변동에 대한 연관성을 알아 보고자 두 약물을 단기 및 장기투여(10일간 오전 10시 및 오후 5시, 1일 2회, ketamine은 20mg/kg, morphine은 10mg/kg 복강내 주사)하여 뇌 조직내 NE과 dopamine 함량을 측정하였으며, 장기 투여군에 morphine의 길항약물인 naloxone과 morphine의 금단증상발현을 억제하며, 그 자체로서 진통작용을 갖고 있는 α_2 -adrenergic receptor agonist인 clonidine과 소량에서는 α_2 -adrenergic receptor를 억제하고 대량에서는 α_1 -adrenergic receptor를 차단하는 yohimbine 및 prazosin을 투여하여 뇌내 catecholamine(NE, dopamine) 함량을 측정하였다. 본 실험결과 ketamine 1회 투여후 전체 뇌내 NE 함량은 30분에는 감소를 보이다가 점차

정상치로 되었으며, 장기투여군에서 뇌내 NE 함량은 약간 증가되었으나 대조군에 비하여 유의하지는 않았다. Morphine 1회 투여시 30분 후에는 감소하였으나 1시간 및 2시간후에는 증가되는 경향을 보였으며 장기 투여군에서 뇌내 NE함량은 감소되어 유의한 변화를 볼 수 없었다(Table 1). Dopamine 함량은 ketamine 1회 투여후 30, 60, 120분에서 유의한 감소를 보이고, 장기 투여시에는 별 변화를 보이지 않았으며 morphine 1회 투여후 30분 및 60분에서 유의한 감소를 보이다가 2시간후에는 회복되었다. Morphine 장기 투여군에서는 유의한 dopamine함량의 감소를 나타내었다(Table 1). 이렇듯 뇌내 catecholamine함량 변동은 NE보다는 dopamine에서 더 유의한 변화를 보이므로써 Paalzow와 Paalzow 그리고 Glisson^{15,37)} 등의 결과와 일치한 성적을 얻었다. 즉 morphine장기 투여군의 dopamine함량의 감소는 naloxone 및 clonidine에 의해서 억제되었으며, yohimbine 및 prazosin에 의해서는 별 변화를 볼 수 없었다. 그러나 뇌내 NE함량은 naloxone, clonidine, yohimbine 및 prazosin에 의하여 별 변동이 없었다. Clonidine의 진통효과기전은 morphine의 진통작용과 교차내성을 보이거나 morphine과는 달리 naloxone에 의하여는 영향을 받지않으며 yohimbine에 의하여 억제³⁸⁾되므로써 α_2 -adrenergic system의 작용으로 추측된다. Ketamine 장기 투여군의 NE 및 dopamine함량은 naloxone, prazosin에 의해서는 별 변화를 보이지 않았으며 clonidine에 의하여는 약간 증가를 보이고 yohimbine에 의하여는 유의한 감소를 보였다. 이는 Schmitt³⁹⁾ 등이 yohimbine에 의해서 xylazine의 진통효과가 차단되었다는 보고도 있지만 본 실험결과로 볼 때 yohimbine에 의해서 유리가 증가된 결과 뇌조직내에는 catecholamine감소가 현저하게 나타난 것으로 사료된다.

본 실험결과 ketamine에 의한 뇌내 NE 및 dopamine함량변동에 대한 기전을 opiate receptor와 관련짓기는 어려우며, 더구나 다른 neuronal system을 배제할 수는 없지만 α_2 -adrenergic receptor와 관련이 있는 것으로 추측된다.

요 약

Ketamine 및 morphine 1회 투여 및 장기 투여시 뇌내 NE, dopamine함량 변동에 미치는 영향을 관찰하고, 이들 작용의 관계기전을 규명코자 opioid re-

ceptor 차단제인 naloxone, morphine금단증상치료제인 clonidine과 yohimbine 및 prazosin을 투여하여 뇌내 NE 및 dopamine 함량변동을 실험 관찰하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

Ketamine 20mg/kg를 1회 투여후 뇌내 NE함량은 30분에 유의한 감소를 보였고 뇌내 dopamine함량은 30, 60 및 120분에 유의한 감소를 보였다. 장기 투여군에서는 모두 별 변화가 없었다.

Morphine 10mg/kg를 1회 투여후 뇌내 NE함량은 30분에서 유의한 감소를 보였고 뇌내 dopamine함량은 30 및 60분에서 유의한 감소를 나타내었다. 장기 투여군에서는 dopamine의 함량만이 유의하게 억제되었다.

Ketamine 장기투여군에 naloxone, clonidine 및 prazosin 투여로 뇌내 NE 및 dopamine은 별 변화가 없었으나 yohimbine에 의해서는 유의한 감소를 나타내었다.

Morphine 장기 투여군에서는 naloxone, clonidine, yohimbine 및 prazosin에 의해서 뇌내 NE함량은 별 영향을 받지 않았으나, 뇌내 dopamine 함량은 naloxone 및 clonidine에 의하여는 증가되었고, yohimbine 및 prazosin에 의하여는 영향을 받지 않았다.

이상의 ketamine 및 morphine의 뇌내 NE 및 dopamine함량의 변동에 대한 실험연구결과로 보아 뇌내 catecholamine변동은 NE보다는 dopamine함량변동이 현저하였으며, ketamine의 뇌내 catecholamine함량변동 작용을 opiate receptor와 관련짓기는 어려우나 α_2 -adrenergic action이 일부 관여되리라 추측된다.

참 고 문 헌

1. Garfield JM, Frances MC, Garfield B, et al: A comparison of psychologic responses to ketamine and thiopental-nitrous oxide-halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1972; 36: 329-338.
2. Bovill JG, Clarke R, Dundee JW, et al: Effects of premedicants and supplements on ketamine anaesthesia. *Br J Anaesth* 1972; 43: 600.
3. Myslobodsky M, Ackermann RF, Mansour R, et al: Ketamine-induced rotation and its interaction with naloxone in rats. *Brain Res* 1979; 172: 191-195.
4. De Simoni MG, Dal Toso G, Giglio R, et al: The effect of ketamine on the dopamine system, indu-

- ction of tolerance and cross tolerance with morphine, in Kamenka JM, Domino EF, Geneste P (eds). *Phencyclidine and related Arcyclohexamines: Present Future Application*. Michigan, Ann Arbor, NPP Books, 1983, pp 485-493.
5. Finck AD, Nagi SH: Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. *Anesthesiology* 1982; 56: 291-297.
 6. Smith DJ, Pekoe GM, Martin LL, et al: The interaction of ketamine with the opiate receptor. *Life Sci* 1980; 26: 789-795.
 7. Fratta W, Casu M, Balestrieri A, et al: Failure of ketamine to interact with opiate receptor. *European J Pharamcol* 1980; 61: 389-391.
 8. Wiely JM, Downs DA: Lack of antagonism by naloxone of the analgesic and locomotor stimulant actions of ketamine. *Life Sci* 1982; 31: 1071-1075.
 9. Smith DJ, Perrott JM, Mansell AL, et al: Ketamine analgesia is not related to an opiate action in the periaqueductal gray region of the rat brain. *Pain* 1985; 21: 253-265.
 10. Pekoe GM, Smith DJ: The involvement of opiate and monoaminergic neuronal systems in the analgesic effect of ketamine. *Pain* 1982; 12: 57-73.
 11. Paalzow L: Studies on the relationship between the analgesic activity of salicylic acid and the brain catecholamines in mice. *Acta Pharmacol (Kbh.)* 1973; 32: 11-21.
 12. Paalzow L, Paalzow G: Studies on the relationship between morphine analgesia and the brain catecholamines in mice. *Acta Pharmacol(Kbh.)* 1971; 30: 104-114.
 13. Paalzow L: Analgesia produced by clonidine in mice and rats. *J Pharm Pharmacol* 1974; 26: 361-363.
 14. Vogt M: The concentration of sympathin in different parts of the central nervous system under normal conditions and after the administration of drugs. *J Physiol(Lond)* 1954; 123: 451-481.
 15. Paalzow G, Paalzow L: Morphine-induced inhibition of different pain responses in relation to the regional turnover of rat brain noradrenaline and dopamine. *Psychopharmacologia(Berl)* 1975; 45: 9-20.
 16. Arbilla S, Langer SZ: Morphine and beta-endorphine inhibit release of noradrenaline from rat striatum. *Nature(Lond.)* 1978; 271: 559-61.
 17. Maynert EW, Klingman GI: Tolerance to morphine. I. Effects on catecholamines in the brain and adrenal glands. *J Pharmacol Exp Thera* 1962; 135: 285-295.
 18. Görlitz BD, Frey HH: Central monoamines and antinociceptive drug action. *European J Pharmacol* 1972; 20: 171-180.
 19. Reinhole K, Bläsig J, Herz A: Changes in brain concentration of biogenic amines and the antinociceptive effect of morphine in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1973; 278: 69-80.
 20. Buxbaum DM, Yarbrough GG, Carter ME: Biogenic amines and narcotic effects. 1. Modification of morphine-induced analgesia and motor activity after alteration of cerebral amine level. *J Pharmacol Exp Thera* 1973; 185: 317-327.
 21. Takki S, Nikki P, Jäättelä A, et al: Ketamine and plasma catecholamines. *Br J Anesth* 1972; 44: 1318-1322.
 22. Dowdy EG, Kaya K: Studies of Mechanism of cardiovascular responses to Cl-581. *Anesthesiology* 1968; 29: 931-943.
 23. Lundy PM, Gowdey CW, Colhoun EH: Tracheal smooth muscle relaxant effect of ketamine. *Br J Anesth* 1974; 41: 333-336.
 24. Byrne AJ, Tomlinson, Healy TEJ: Ketamine and sympathetic mechanisms in cardiac and smooth muscle. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; 26: 479-484.
 25. Salt PJ, Barnes PK, Beswick FJ: Inhibition of neuronal and extraneuronal uptake of noradrenaline by ketamine in isolated perfused rat heart. *Br J Anaesth* 1979; 51: 835-838.
 26. Nakamura J, Winters WD: Attenuation of the morphine EEG continuum following a repeat dose within 16 days: Delayed tolerance in the rat. *Neuropharmacology* 1973; 12: 607-617.
 27. Cumming JF: The development of an acute tolerance to ketamine. *Anesth Analg* 1976; 55: 788-791.
 28. Douglas BG, Dagirmanjian R: The effect of magnesium deficiency on ketamine sleeping times in the rat. *Br J Anaesth* 1975; 47: 336-340.
 29. Hynes MD, Berkowitz BA: Nitrous oxide and ketamine produce an opiate-like locomotor response in mice. *Fed Proc* 1978; 37: 507.
 30. Ahyan IH: Effect of 6-hydroxydopamine on morphine analgesia. *Psychopharmacologia(Berl.)* 1972; 25: 183-188.
 31. Bhargava HN, Afifi AH, Way EL: Effect of chemi-

- cal sympathectomy on morphine antinociception and tolerance development in the rat. *Biochem Pharmacol* 1973; 22: 2769-2772.
32. Elchisak MA, Rosecrans JA: Effect of central catecholamine depletions by 6-hydroxydopamine on morphine antinociception in rats. *Res Chem Path Pharm* 1973; 6: 349-352.
33. Verri RA, Graeff FG, Corrado AP: Effect of reserpine analgesia. *Int J Neuropharmacol* 1968; 7: 283-292.
34. Major CT, Pleuvry BJ: Effects of α -methyl-p-tyrosine, p-chlorophenylalanine, 1- β (3,4-dihydroxyphenyl) alanine, 5-hydroxytryptophan and diethylthiocarbamate on the analgesic activity of morphine and methylamphetamine in the mouse. *Br J Pharmacol* 1971; 42: 512-521.
35. Fennessy MR, Lee JR: Comparison of the dose-response effects of morphine on brain amines, analgesia and activity in mice. *Br J Pharmacol* 1972; 45: 240-248.
36. Traber DL, Wilson RD: Involvement of the sympathetic nervous system in the pressor response to ketamine. *Anesth Analg Curr Res* 1969; 48: 248-252.
37. Gilsson SN, El-Etr AA, Bloor BC: The effect of ketamine upon norepinephrine and dopamine levels in rabbit brain parts. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1976; 295: 149-152.
38. Solomon RE, Gebhart GF: Intrathecal morphine and clonidine: Antinociceptive tolerance and cross-tolerance and effects on blood pressure. *J Pharmacol Exp Thera* 1988; 245: 444-454.
39. Schmitt H, Le Douarec J-C, Petillot N: Antagonism of the antinociceptive action of xylazine an α -sympathomimetic agent, by adrenoceptor and cholinergic blocking agents. *Neuropharmacology* 1974; 13: 295-303.