Thiopental 및 Ketamine에 의한 흰쥐 뇌파의 스펙트럼 분석

부산 한미병원 마취과 및 경북대학교 의과대학 약리학교실*

조 석 태 · 이 만 기* · 김 중 영*

= Abstract =

Spectrum Analysis of Rat EEG during Infusion of Thiopental and Ketamine

Suk Tae Cho, M.D., Mann Gee Lee, M.D.* and Choong Young Kim, M.D.*

Department of Anesthesiology, Han-Mi Hospital, Pusan

**Department of Pharmacology, School of Medicine, Kyungpook National University, Taegu, Korea*

The dose-related effects of intravenous infusion of thiopental and ketamine on the rat EEG were evaluated quantitatively by spectrum analysis of EEG recorded from the rat scalp.

The anesthetics were infused into jugular vein at various rates ranging from 0 to 8 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ body weight, and then bipolar EEG was recorded from the rat scalp and its spectrum were calculated by power spectrum analysis. The density of each bands (delta 1-3.25, theta 3.5-7.75, alpha 8-12.25, beta 1 13-17.75, beta 2 18-20.75, and beta 3 21-31.75 Hz) and total density were derived from the spectrums.

In visual inspection of conventional EEG, low doses of thiopental increased the amplitudes of spindles, but higher doses decreased the amplitude gradually to electrical silence with increase of infusion rates.

During infusion of higher doses of ketamine, two types of EEG were identified by the spectral patterns: The one was the cases in which increases of the power density over all frequency ranges were observed, and the other was those in which marked increases of density in specific frequency were observed.

In thiopental infusion, the densities of all bands were increased to peak at 1~2 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ and thereafter were decreased with higher rates of infusion. In ketamine infusion, the densities were increased when the infusion rate was increased.

These results suggest that, by the changing patterns of the band densities derived from spectrum analysis of EEG, not only the effect on EEG of thiopental or ketamine can be quantified but also their differences of mechanisms of action on brain be reflected.

Key Words: Thiopental, Ketamine, EEG, Spectrum analysis, Rat

서 론

Thiopental은 중추신경계를 전반적으로 억제한다

는 것은 주지의 사실이나 마취작용기전은 명확하지 않다. 지금까지 알려진 바로는 barbiturate 수용체에 결합에 의한 GABA 유사 작용이 진정수면효과와 관련이 있으나 마취효과와 관련은 확실하지 않다고 한

다¹⁾.

Ketamine은 대뇌 피질과 변연계(limbic system)에서 전기적 활동의 차이를 나타내어 해리성 마취약이라 불리어 진다^{2,3)}. 뇌 기능을 전반적으로 억압하는 흡입마취약들과 달리 ketamine은 시상 및 변연계의 활동을 증가시켜서 뇌파 변동을 일으킨다고 알려져 있다⁴⁾. 또한 ketamine은 excitatory amino acid (EAA)의 N-methyl-D-aspartate(NMDA) 수용체에 비경쟁적인 길항작용을 나타낸다고 알려져 있으며⁵⁻⁷⁾ 이러한 NMDA 수용체에 대한 길항효과가 ketamine의 마취작용과 관련이 있다⁸⁻¹⁰⁾고 한다.

Gibbs 등¹¹⁾이 일찌기 마취약이 뇌파에 미치는 영향을 관찰한 이래 Courtin 등¹²⁾은 마취의 단계에 따라서 뇌파 양상이 구별된다고 하였다.

뇌파는 마취동안 뇌의 기능을 직접 평가할 수 있는 비침습적 방법이나, 뇌파의 시각적 평가를 통하여 마취 깊이를 판단하는 것은 많은 훈련이 필요하며 복잡한 뇌파를 해석하는데 판독오차로 정확성이 결여되어 신뢰성이 떨어진다.

그렇지만 Clark 및 Rosner¹³⁾은 일상적인 감시에서 뇌파를 이용하는데 필요한 사항을 재검토하여 다음과 같은 조건을 제시하였다. 우선 복잡한 뇌파를 알기 쉬운 단순한 형태로 바꿔줘야 하며, 쉽게 이해될 수 있는 형태로 표현해야 하며, 편리하고 경제적인 방법이 제공되어야 한다고 하였다. 이를 위하여 컴퓨터를 사용한 분석방법이 많이 고안되었다. 그중에서 스펙트럼 분석법이 가장 좋은 방법임을 Levy등¹⁴⁾은 시사하였다.

이러한 방법을 thiopental 마취에 적용하여 연속적이고 정량적인 정보를 얻을 수 있었다고 보고하였다^{15,16)}. 그리고 thiopental은 수면을 일으키는 양에서 진폭이 큰 느린 파가 많아지고 가끔씩 burst suppression을 나타내며 고농도에서 전기적 정지를 나타냈다고 하였다¹³⁾.

Domino 그룹^{2,3)}은 ketamine의 뇌파에 미치는 영향을 관찰하여 시상-신피질(thalamo-cortex)에서는 delta파를 야기하고 해마(hippocampus)에서는 theta파를 일으킴을 발견하였다. 이러한 발견을 피질에 대해서는 억제와 변연계에 대해서는 흥분을 야기한 결과로 설명하였다. 이와는 달리 Kayama 및 Iwam¹⁷⁾은 해마뿐 아니라 신피질에서도 비동기화(desynch-

ronization)를 관찰하여 양쪽 영역 모두에서 흥분을 일으킨다고 보고하였다.

본 연구는 작용기전이 다른 thiopental 및 ketamine 투여시 나타나는 뇌파의 특성을 보다 정확하게 분석하기 위하여 스펙트럼 분석법을 적용하여 관찰된 뇌파의 각 밴드별 변동 양상을 검토하였다.

대상 및 방법

1) 동 물

체중이 약 300 g 내외 흰쥐(Sprague-Dawley)를 암수 구별없이 사용하였다. ether 마취하에서 기관지를 절개하고, 내경 1.3 mm관을 삽입하였다. 첫번째 100 g 체중당 0.15 mg pancuronium을 피하 혹은 복강내 주사하고, 호흡을 유지하기 위하여 기관지관을 호흡기(Ugo Basile 21025 Comerio-Varese, Italy)에 연결하여 인공호흡(호흡빈도 40회/분, 일회 호흡량 4 ml/회)을 실시하였다. 1시간 정도 마취에서 깨도록 두었다가 뇌파를 기록하였다. 이후 매 30분마다 pancuronium를 체중 100 g 당 0.1 mg 씩 피하주사하였다.

흰쥐에 thiopental 및 ketamine을 주입펌프(Syringe Infusion Pump 22, Harvard Apparatus, South Natick, Mass., USA)로 정맥주사하였다. 분당 주입 속도가 30 μ l/min를 초과하지 않도록 하였으며 투여량의 표시는 체중 g당 분당 주입량 μ g/min로 표시하였다.

2) 뇌파 기록

두피의 일정 부위에 두개의 stainless steel 침전극을 꽂고(한 전극은 눈 가장자리의 뒤쪽 끝을 지나선과 정중선이 마주치는 곳에 꽂고, 그 전극에서 뒤로 1 cm 떨어진 정중선에 다른 전극을 꽂았다) 쌍극도출선(bipolar lead)을 low-level D.C. preamplifier에 접속하여 폴리그래프(Grass Model 79E, Grass Instrument, Quincy, Mass, USA)를 통하여 뇌파를 기록하고, 동시에 폴리그래프에서 나오는 신호를 A/D converter를 통하여 128Hz 속도도 디지털 변환하여 4초간 512 데이터(epoch) 씩 컴퓨터에 입력하였다(Fig. 1).

뇌파 분석: 온라인(on-line)에서 fast Fourier

transform(FFT) 알고리즘¹⁸⁾을 이용하여 10개의 epoch의 스펙트럼을 평균한 것을 디스켓에 저장하였다. 오프라인(off-line)에서 약물 주입 개시전 10개의 스펙트럼을 평균한 스펙트럼을 대조 스펙트럼으로 하였다. 약물의 각 주입량에서 뇌파의 특성을 나타내는 스펙트럼은 30분 동안 일정한 농도의 약물을 주입하는 동안에 저장된 스펙트럼의 마지막 10개를 평균하여 계산하였다. 각 주입량에서 스펙트럼의 크기는 대조 스펙트럼의 총 밀도(total density)를 1로 하였을 때의 비로 표시하였다. 그리고 Herrmann¹⁹⁾이 구분한 방법(Hz)·delta 1~3.25, theta 3.5~7.75, alpha 8~12.5, beta 1 13~17.75, beta 2 18~20.75, beta 3 21~31.75...에 따라 밴드를 구분하여 각각 밴드에서 스펙트럼의 밀도를 계산하였다(Fig. 2).

Fig. 1. Acquisition diagram of EEG waves.

Fig. 2. Analysis diagram of EEG waves.

성 적

Fig. 3은 현행의 방법으로 뇌파를 기록한 것이다. thiopental 2 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ 이하로 주입시 약 8 Hz의 방추파(spindle)가 주로 나타났으며 주입 속도를 그 이상으로 증가 시킬때 점차 방추파는 사라지고 느리고 낮은 파들이 나타났다. 4 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ 이상의 속도에서는 거의 전기적인 활동이 없어졌다.

Fig. 4는 스펙트럼 분석에 의한 뇌파의 스펙트럼을 표시한 것이다. 고정된 상태에서 정상清醒의 스펙트럼은 대략 6 Hz 부근에 정점을 나타냈다. 1~4 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ 주입시 delta 및 theta, beta 파의 밀도가 증가하였다. 4 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ 이상 주입시 6 Hz 파 근처의 밀도가 조금 남고 그외 주파수의 파들의 거의 없어졌다.

Fig. 5는 ketamine 주입시 현행의 방법으로 뇌파를 기록한 것이다. ketamine을 2 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ 이상 주입시 뇌파는 정상清醒에서 뇌파 보다 진폭이 현저히 커지면서 느린 파들이 나타나기 시작하였다. 용량을 더 증가시켜 4 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ 이상을 주입할때 극파(spike)를 동반한 느리고 진폭이 큰 파들이 관찰되었다.

Fig. 6은 이러한 뇌파를 분석하여 스펙트럼으로 표시하였을때의 것으로 두가지 형태로 구분할 수 있었

Fig. 3. The representative EEG during thiopental infusion.

Fig. 4. Mean power density spectra of the EEG at various infusion rate of thiopental: 0, 1-2, 2-3, 3-4 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ body weight. The ordinate gives the power density relative to control total density as 1, and the abscissa gives the frequency of the EEG components.

Fig. 5. The two different EEG recordings by ketamine, which was apparently differentiated by their power spectrum from other type. (A) Left panel. Irregular rhythm, and (B) Right panel. Regular rhythm of spikes in high infusion rates of ketamine.

다. Fig. 6A와 같이 모든 주파수의 파들의 밀도가 전반적으로 증가하는 형태와 Fig. 6B처럼 특정 주파수의 파들의 밀도가 현저히 증가하는 형태를 관찰하였다. 이를 스펙트럼의 형태와 현행의 방법으로 기록된 뇌파를 비교검토해 보면 스펙트럼이 Fig. 6A 같이 나타나는 경우 현행의 뇌파에서는 불규칙적인 극파가 발생한 것을 볼 수 있으며(Fig. 5A) 본 실험에 사용한 흰쥐 7마리중에서 3마리에서 관찰되었다. Fig. 6B 같이 나타나는 경우는 현행의 방법으로 기록된 뇌파에서는 규칙적인 극파 발생을 보였으며(Fig. 5A) 사용한 7마리중 4마리에서 관찰되었다.

각 약물을 주입량에 따라 관찰된 스펙트럼의 각 밴드별 밀도를 관찰하면 Fig. 5와 같다. 밴드의 각각의 밀도가 thiopental 주입시 1~2 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ 주입시 모든 밴드의 밀도가 최대가 되었고 그 이상의 속도로 주입시 점차 감소하여 4 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ 이상에서는 거의 없어졌다.

Ketamine의 경우에는 주입속도에 의존적으로 증가하였다. 이중 delta, theta, alpha, beta 2, total은 3~4 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ 로 주입시 최대 밀도를 보였고, beta 1 및 beta 3는 2~3 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ 로 주입할때 최대를 나타냈다.

고 찰

현행의 방법으로 기록된 뇌파는 약물을 주입하지 않을 때는 진폭이 작고 빠른 파들도 구성되어 있었다. Thiopental 2 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ 이하로 주입시 약 8 Hz의 방추파가 주로 낮은 파들이 나타났다. 3.57 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ 주입시 방추파가 상당히 줄었다(Fig. 3). 그 이상에서는 거의 전기적인 활동이 없어졌다. 이러한 결과는 사람의 뇌파에 미치는 barbiturate의 영향에 관해서 기술¹³⁾과 유사하다.

Ketamine 마취시 초기에는 뇌파의 비동기화를 보

Fig. 6. The compressed spectral arrays related to (A) irregular (right panel) and (B) regular (left panel) rhythm of spikes trains in fig. 5.

였고, 진폭이 큰 2~4 Hz 느린 파와 빠른 파가 중첩되어 나타났다가 약물의 투여량이 더욱 증가하면 급파 활동이 현저하게 증가하였다(Fig. 5). 이러한 결과는 Miyasaka 및 Domino³⁾, Kayama 및 Iwama¹⁷⁾에서와 유사하다. 본 실험의 두피에서 기록된 뇌파에서도 적은 양의 ketamine 주입시는 진폭이 큰 느린파와 빠른 파가 중첩되어 나타나는 비동기화를 관찰하였다. 이는 Kayama 및 Iwama¹⁷⁾가 관찰한 것과는 달리 두가지 형태의 뇌파를 구분할 수 있었다. 실험방법 상 차이로 우리는 Green 및 Arduino²⁰⁾의 부위별 해리를 관찰할수 없었으나 대신에 뇌파의 두 가지 형태를 관찰하게 되었다고 생각한다.

Fig. 7. Relative density according to the various infusion rates of thiopental or ketamine in respect to frequency bands (A) in thiopental and (B) in ketamine infusion. (C) Total density.

본 실험에서는 ketamine에 의하여 극파가 발생함을 관찰하였다. 이는 비경쟁적인 NMDA 길항제에 의해서 간질성 전기적 활동성이 억제된다고 보고한 것²¹⁾과 상반되는 결과이다. 본 교실에서는 enflurane 마취시의 뇌파에서 극파가 나타남을 관찰하였다²²⁾. 이 극파와 ketamine에 의해 야기된 극파는 그 모양이 유사하였다. 또 enflurane 마취시 뇌파의 간질성 spike는 항콜린성 약물인 scopolamine에 의해 현저히 감소되었다고 보고²³⁾하였다. 이러한 사실이 ketamine이 NMDA 길항제로 작용하는 것 이외에 enflurane에서와 유사하게 콜린성 작용으로 간질성 극파를 일으킬 수 있을 것으로 추측할 수 있다.

본 실험에서는 복잡한 뇌파를 단순화하여 해석하기 쉬운 변수로 나타내는 방법을 적용하였다. 최근 컴퓨터의 발달로 복잡한 수학적 방법이 뇌파 분석에 응용되므로써 뇌파를 여러가지 방법으로 표현하여 한눈에 뇌파의 변화를 알기쉽게 해주고 있다. 본 실험에서는 시간 변역(time domain)을 주파수 변역(frequency domain)으로 변환 시키는 FFT 알고리즘을 이용한 스펙트럼 분석을 통하여 뇌파를 주파수와 진폭의 관계로 표시하였다. 이와같은 방법을 적용하므로써 ketamine을 주입할때 환취의 뇌파의 스펙트럼 양상은 두가지 형태로 구별할 수 한가지 형태는 스펙트럼상에서 전 주파수 밴드에서 밀도가 균일하게 상승하는 것(제 1형)이고, 다른 하나는 특정 주파수대의 밀도가 현저하게 상승하는 경우(제 2형)이다. 제 1형에 해당되는 환취의 뇌파는 불규칙적인 극파발생을 보이고, 제 2형에 해당되는 경우의 뇌파는 규칙적인 극파 발생의 특징을 보였다. 이런 차이가 어떻게 생겼는지에 대해서 현재로는 설명할 수 없다. 그러나 ketamine 마취에서 관찰된 전기적인 변화의 특징과 관련이 될 것으로 추측할 수 있겠다. Ketamine은 뇌의 부위에 따라서 전기적인 활동이 현저히 차이가 나는 흥미있는 현상을 보고하였다^{2,3)}. 그들은 대뇌 피질과 변연계에서 관찰된 뇌파의 양상이 서로 달랐음을 관찰하였고, 이러한 전기적인 활동성의 '해리'는 ketamine이 대뇌에는 억제효과를 보이는 반면 해마에는 흥분 효과를 나타내는 것으로 설명하였다. 그후 이러한 뇌의 부위에 따른 작용은 상반된 효과가 아니라 부위별 작용의 disorganization에 의한 것으로 설명하였다¹⁷⁾. 이러한 보고들로 미루어 개체간 뇌파 스펙트럼의 차이는 뇌파의

대뇌 피질과 변연계의 전기적인 활동성의 disorganization의 정도의 차이가 개체간에 조금씩 다르게 나타날수 있다고 추측해 볼 수 있겠다. 이러한 경우는 흡입마취약이나 barbiturate등과 같은 뇌기능을 전반적으로 억제 한다고 알려진 것들과 달리 ketamine은 excitatory amino acid(EAA)의 NMDA 수용체에 비경쟁적 길항작용을 갖는 것^{5~7,24)}과도 연관지을 수도 있을 것이다.

스펙트럼 분석을 하여 약물 및 용량에 따른 뇌파의 스펙트럼을 관찰하였다(Fig. 4). 정상 흰쥐의 스펙트럼은 대략 6 Hz 부근에 정점을 나타냈다. Thiopental 1~4 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ 주입시 delta 및 theta, beta 파 밀도의 증가가 있었으며 그 이상 용량에서는 거의 완전히 전기적 활동성이 억제되었다. 이는 halothane에서 관찰된 뇌파 스펙트럼의 변화²⁵⁾와 유사하다. 이들 두 약물은 중추신경계에 대하여 전반적인 억제 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다.

Thiopental 투여시에 delta 및 theta, alpha, beta 1, beta 2, beta 3, total 밴드의 밀도가 1~2 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ 주입시 최대가 되었고 그 이상의 속도로 주입시 점차 감소하여 4 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ 이상에서는 거의 없어졌다. Ketamine 투여시는 각 밴드가 주입량에 따라 용량-의존적으로 증가하였다. 이중 delta, theta, alpha, beta 2, total은 3~4 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ 로 주입시 최대 밀도를 보였고, beta 1 및 beta 3는 2~3 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ 로 주입할때 최대를 나타냈다. 이들 두가지 약물에 의하여 나타난 뇌파의 스펙트럼이 현저히 다르므로 이 두 약물의 작용기전이 차이가 있음을 반영한다고 설명할 수 있다.

본 연구에서 thiopental 및 ketamine 투여량에 따라 스펙트럼 분석을 이용하여 나타낸 밴드별 밀도, 즉, 뇌파 특성이 용량에 따라 다른 양상으로 변화하므로 이들 정맥마취약의 효과를 평가할때 스펙트럼 분석을 사용할 수 있을것으로 생각한다. 그러나 본 연구의 결과는 엄격한 실험환경의 통제하에서 뇌파의 관찰 및 분석을 행하였으므로 실제 통제가 잘 되지 않는 환경에서 이들 정맥마취약에 의한 마취시에 뇌파 분석을 적용할수 있는지는 앞으로 더 검토할 필요가 있다. 또한 이들 정맥마취약에 의한 마취유도시 의식소실의 시점을 평가하기 위하여 뇌파의 스펙트럼 분석법을 적용해 보는것도 앞으로 해야할 일이라고 생각한다.

요 약

참 고 문 헌

원래 뇌파를 기록하여 thiopental 및 ketamine 투여시에 뇌파의 특징을 용량과 관련시켜 연구하였다.

쥐에게 thiopental 및 ketamine을 0.8 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ 속도로 투여하였다. 쥐의 머리 피부에 stainless steel 전극을 꽂아 뇌파를 기록하고 스펙트럼 분석을 시행하여 각 투여량에서 뇌파의 스펙트럼을 구하였다. 또한, 이 스펙트럼으로 부터 각 밴드별(delta 1 ~ 3.25-Hz, theta 3.5~7.75, alpha 8~12.75, beta 1 13~17.75, beta 2 18~20.75, and beta 3 21~31.75 Hz) 밀도 및 total 밀도를 계산하였다.

현행의 방법으로 기록된 뇌파기록상에서 thiopental 용량 증가에 따라 처음에는 진폭이 큰 방추파가 나타났고 3 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ 이상 주입시 뇌파가 거의 없는 기간이 지속되었으며 간혹 방추파가 나타났다. ketamine 주입시 처음에는 진폭이 큰 느린파에 빠른 파들이 중첩되어 나타났고 양을 증가 시킬때 극파 활동이 증가되었다.

Ketamine 주입량이 증가함에 따라 스펙트럼의 양상이 두가지 형태로 구별되었다. 한가지 형태는 스펙트럼에서 전 주파수 밴드에서 밀도가 균일하게 상승하는 것(제 1형)이고, 다른 하나는 특정 주파수대의 밀도가 현저하게 상승하는 경우(제 2형)이다. 제 1형에 해당되는 원주의 뇌파는 불규칙적인 극파 발생을 보이며 제 2형에 해당되는 뇌파는 규칙적으로 발생하는 극파의 특징을 보였다.

각 밴드별 밀도는 thiopental 주입량이 1~2 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ 로 주입시 모든 밴드의 밀도가 최고를 나타냈고 그 이상으로 양이 증가함에 따라 점차 감소하여 4~5 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{g}$ 주입시에 밀도가 거의 줄어졌다. 반면 ketamine 주입시에 용량-의존적으로 전기적 활동성이 증가하였다.

이상과 같이 스펙트럼 분석을 이용하여 유도한 밴드의 밀도를 관찰함으로써 thiopental 및 ketamine 와 같은 정맥마취약의 효과의 정도를 판정할 수 있는 가능성을 제시하며 또한 두가지 정맥마취약의 서로 다른 작용기전의 차이도 반영할 수 있다고 본다.

- 1) Trevor AJ, Way WL. Sedative-hypnotics. In, BG Katzung ed. Basic and Clinical Pharmacology, 4ed., Appleton & Lange, 1989; 264-277.
- 2) Corssen G, Miyasaka M, Domino EF. Changing concepts in pain control during surgery: dissociative anesthesia with CI-581, a progress report. Anesth Analg 1968; 46: 746-759.
- 3) Miyasaka M, Domino EF. Neuronal mechanisms of ketamine-induced anesthesia. Int J Neuropharmacol 1968; 7: 557-573.
- 4) White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine its pharmacology and therapeutic uses. Anesthesiology 1982; 56: 119-136.
- 5) Davies J, Watkins JC. Effects of magnesium ions on the responses of spinal neurons to excitatory amino acids and acetylcholine. Brain Res 1977; 130: 364-368.
- 6) McLennan H, Lodge D. The antagonism of amino acid-induced excitation of spinal neurons in the cat. Brain Res 1979; 169: 83-90.
- 7) Watkins JC, Evans RH. Excitatory amino acid transmitters. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1981; 21: 165-204.
- 8) Anis NA, Berry SC, Burton NR, et al. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurons by N-methyl-D-aspartate. Br J Pharmacol 1983; 79: 565-575.
- 9) Martin D, Lodge D. Ketamine acts as a non-competitive N-methyl-D-aspartate antagonist on frog spinal cord in vitro. Neuropharmacology 1985; 24: 999-1003.
- 10) Thomson AM, West DC, Lodge D. An N-methyl-aspartate receptor-mediated synapse in rat cerebral cortex: a site of action of ketamine? Nature 1985; 313: 479-481.
- 11) Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. Arch Int Med 1937; 60: 154-166.
- 12) Courtin RF, Bickfor RG, Faulconer A Jr. The classification and significance of electroencephalographic patterns produced by nitrous oxide-ether anesthesia during surgical operations. Proc Mayo Clin 1950; 25: 197-208.

- 13) Clark DL, Rosner BS. *Neurophysiologic effects of general anesthetics*. *Anesthesiology* 1973; 38: 564-582.
- 14) Levy WJ, Shapiro HM, Maruchak G, et al. *Automated EEG processing for intraoperative monitoring: a comparison of techniques*. *Anesthesiology* 1980; 53: 223-236.
- 15) Hudson RJ, Stanski DR, Saidman IJ, et al. *A model for studying the depth of anesthesia and acute tolerance to thiopental*. *Anesthesiology* 1983; 59: 301-308.
- 16) Stanski DR, Hudson RJ, Homer TD, et al. *Pharmacodynamic modelling of thiopental anesthesia*. *J Pharmacokinet Biopharm* 1984; 123: 233-240.
- 17) Kayama Y, Iwama K. *The EEG, evoked potentials, and single-unit activity during ketamine anesthesia in cats*. *Anesthesiology* 1972; 36: 316-328.
- 18) Brigham EO. *The Fast Fourier Transform*. Prentice-Hall Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, USA. 1974.
- 19) Herrmann WM. *Development and critical evaluation of an objective procedure for the electroencephalographic classification of psychotropic drugs*. In, Herrmann WM ed., *EEG in Drug Research*, Gustav Fischer, Stuttgart, Germany, 1982; 249-351.
- 20) Green JD, Arduini AA. *Hippocampal electrical activity in arousal*. *J Neurophysiol* 1954; 17: 533-557.
- 21) Ormandy GC, Jope RS, Snead III OC. *Anticonvulsant actions of MK-801 on the lithium-pilocarpine model of status epilepticus in rats*. *Exp Neurol* 1989; 106: 172-180.
- 22) 이만기, 백운이, 김병권 등. 원취 뇌파의 spectrum analysis에 의한 enflurane 마취 효과의 평가. 대한마취과학회지 1992; 25: 648-655.
- 23) Moorthy SS, Reddy RV, Paradise RR, et al. *Reduction of enflurane-induced spiking activity by scopolamine*. *Anesth Analg* 1980; 59: 417-423.
- 24) Yamamura T, Harada K, Okamura A, et al. *Is the site of action of ketamine anesthesia the N-methyl-D-aspartate receptor?* *Anesthesiology* 1990; 72: 704-710.
- 25) 박성근, 이만기. 원취 뇌파에 미치는 halothane 마취 효과의 정량적 분석. 경북의대지 1991; 32: 159-167.