

수중 중추성 약물이 Barbiturates 및 Non-barbiturate 의 수면효과에 미치는 영향

이화여자대학교 의과대학 약리학교실

許 塚·蔡 卿 淑·金 惠 聖

=Abstract=

The Influence of Various Drugs Acting on the Central Nervous System on Sleeping Time of Barbiturates and Non-barbiturate

Sook Huh, Kyoung Sook Chai and Hei Sung Kim

Department of Pharmacology, College of Medicine, Ewha Womans University

The effects of 5 different drugs (amphetamine, caffeine, serotonin, sod. salicylate and pentazocine) on the duration of action of two barbiturates (thiopental and pentobarbital) and an intravenous anesthetic (propanidid) were determined in rats. Duration of action was determined by the time elapsing between loss and return of the righting reflexes. All drugs were injected intraperitoneally except propanidid which was administered by the intravenous route.

Preliminary experiments indicated that at a dose of 40 mg/kg either of the two barbiturates or propanidid produced loss of the righting reflexes without death. At this dose, however, the duration of action of propanidid was extremely short. However, this dose was selected for subsequent studies.

1. At the dose employed amphetamine shortened the sleeping time of three compounds.
2. Caffeine and theophylline shortened the sleeping time of thiopental and prolonged the duration of action of pentobarbital.
3. Serotonin had no effect on duration of action of the barbiturates but prolonged the sleeping time produced by propanidid.
4. Sod. salicylate significantly prolonged the sleeping time of the barbiturates whereas pentazocine exhibited this effect only in relation to thiopental.

I. 서 론

Adolph von Bayer 가 1864 년에 barbituric acid 를 합성한 이래, 약 2,000 개의 유도체가 합성되었으며, 현재 수면 및 기타 목적으로 사용되고 있는 barbiturate 의 수는 100 여개에 달하고 있다. Barbiturate 는 thiobarbiturate 와 oxybarbiturate 로 분류하며, 양자 상호간에 약리 작용의 차이가 있으나, 이들이 가지는 수면 작용은 많은 연구자들에 의하여 중추 신경계에 작용하는 약물을 연구하는 데 있어서, 중요한 지표로 이용되

고 있다. 한편, non-barbiturate 계 약물의 개발도 팔복할만하여 propanidid, ethinamate 등 소위 속효성 수면제 및 전신 마취제도 동일한 목적으로 동물실험에 이용되고 있다. 이중 propanidid[propyl-4-(N, N-diethyl-carbamoylmethoxy)-3-methoxyphenylacetate, eponol]는 eugenol 의 유도체이며, 체내에서 신속히 파괴되므로 작용 지속 시간이 짧고, 임상에 있어서는 정맥내 마취제로서 단시간의 마취를 요할 때나, 또는 기초 마취제로서 근육 이완제와 병용한다.

Amphetamine 의 중추신경 흥분작용에 대해서는 1935

년에 Prinzmetal and Bloomberg²⁰⁾가 처음으로 소개하였으려, 그 후 여러 연구자들이 피로 억제, 호흡운동 흥분작용 등에 관하여 발표한 바 있다(Alles)^{1, 2)}.

G. Idstein^{3, 9)}은 사람에게 있어서 300 mg의 caffeine을 투여한 결과 수면 시작 시간을 연장함과 동시에 각성 효과를 얻었다고 하였다. Monrae¹⁸⁾도 caffeine은 수면 시작 시간을 연장시킬 뿐 아니라, 수면 자체도 차단하는 경향이 있다고 하였다. 강¹⁴⁾ 등의 보고에 의하면 caffeine을 주사한 흰쥐에 있어서는 기어오르기 운동이 증가한다고 하였다.

Biogenic amine의 일종인 serotonin역시 중추신경에 대하여 중요한 역할을 하는 약물이며, Salmoiraghi²²⁾는 생쥐와 흰쥐에 serotonin 20 mg/kg을 주사하면 hexobarbital의 수면시간이 수배로 연장하였다고 보고하였고, Brodie⁴⁾, Shore²³⁾등도 그들과 동일한 보고를 하였으며, 이는 serotonin에 의하여 hexobarbital의 중추신경에 대한 감수성이 항진되기 때문이라고 하였다.

Salicylates 등 해열 진통제 역시 수면제와의 상호관계가 깊은 약물이며, Coldwell et al⁶⁾의 보고에 의하면 흰쥐에 있어서는 중추 신경에 대한 직접적인 작용에 의하여 pentobarbital의 수면시간이 연장된다고 하였다.

비 마약성 진통제인 pentazocine역시 흰쥐 체중 kg당 2.5 mg을 투여하면 진정작용이 나타난다고 하였다¹³⁾.

이상과 같이, 중추신경에 작용하는 약물이 barbiturate와 non-barbiturate의 수면효과에 미치는 영향에 관한 연구 고찰은 적지 않으나, 이들 중추 신경성 약물 전처치에 의한 thiobarbiturate, oxybarbiturate 및 non-barbiturate의 수면 효과의 변동을 상호 비교 검토한 보고가 없으므로 저자는 흰쥐에게 수중의 중추 신경성 약물을 전처치하여 thiopental(thiobarbiturate), pentobarbital(oxybarbiturate) 및 propanidid(non-barbiturate)의 수면 지속 시간에 미치는 영향을 비교 검토하여 얻은 바 성적을 보고하는 바이다.

II. 실험동물 및 방법

실험 동물은 본 교실에서 사육한 체중 150~200 g의 건강한 흰쥐를 사용하였다.

Barbiturate 및 non-barbiturate에 의한 수면 시간 측정은 약물 주사 후에 동물이 정좌 반사를 소실하는 순간부터 시작하여, 각성하여 정좌 반사가 회복되는 시간까지를 측정하였다.

예비 실험은 흰쥐 5마리를 1군으로 하여 barbiturate는 흰쥐 체중 kg 당 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg을 각각 복강내에 주사하였으며, non-barbiturate인

propanidid는 같은 용량을 흰쥐 꼬리 정맥에 주사하여 용량 증감에 따르는 수면 지속 시간을 측정하였다.

본 실험에서는 10마리를 1군으로 하여 각군에게 amphetamine(20 mg/kg), caffeine(20 mg/kg), serotonin(15 mg/kg), sod. salicylate(100 mg/kg), pentazocine(1 mg/kg)을 각각 복강내에 주사한 10분 후에 thiopental(40 mg/kg), pentobarbital(40 mg/kg)을 복강내 주사하였으며, propanidid(40mg/kg)는 꼬리 정맥에 주사하여 수면 지속 시간을 측정하였다.

III. 실험성적

A. 예비실험

Thiopental, pentobarbital, propanidid의 수면 시간을 지표로 하기 위하여 본 실험에 앞서서 우선 용량에 따르는 barbiturate와 non-barbiturate의 수면 지속 시간을 측정하였다. 즉 흰쥐 5마리를 1군으로 하여 thiopental, pentobarbital, propanidid을 각각 흰쥐 체중 kg 당 10 mg과 20 mg을 복강내에 주사한 결과 propanidid 주사 동물에 있어서만 평균 0.17분과 0.2분간 수면이 지속되었을 뿐 thiopental과 pentobarbital 투여군에서는 수면 작용을 유발하지 못하였다.

양을 증가하여 흰쥐 체중 kg 당 30 mg씩을 주사한 군에 있어서는 전 군에서 수면 효과를 얻을 수 있었으나, 그 지속 시간은 thiopental은 1.7±0.01분, pentobarbital은 54.3±2.2, propanidid는 1.8±0.18분으로 너무 짧아서 본 실험의 지표로 사용하기에는 부적당하였다. 더욱 증량하여 흰쥐 체중 매 kg 당 50 mg을 투여한 군에 있어서는 pentobarbital 투여동물이 5시간 이상 수면을 지속하므로 다른 수면제와의 비교 검토가 어려워 역시 지표로 사용하기에는 적당하지 않았다. 그러나, 흰쥐 체중 매 kg 당 40 mg 투여군에 있어서는 전 군에서 주사 직후부터 정좌 반사를 소실하고 곧 수면에 들어갔으며, thiopental 투여군은 132.1±6.4,

제 1 표 용량 증감에 따르는 barbiturate 및 non-barbiturate의 수면 지속 시간

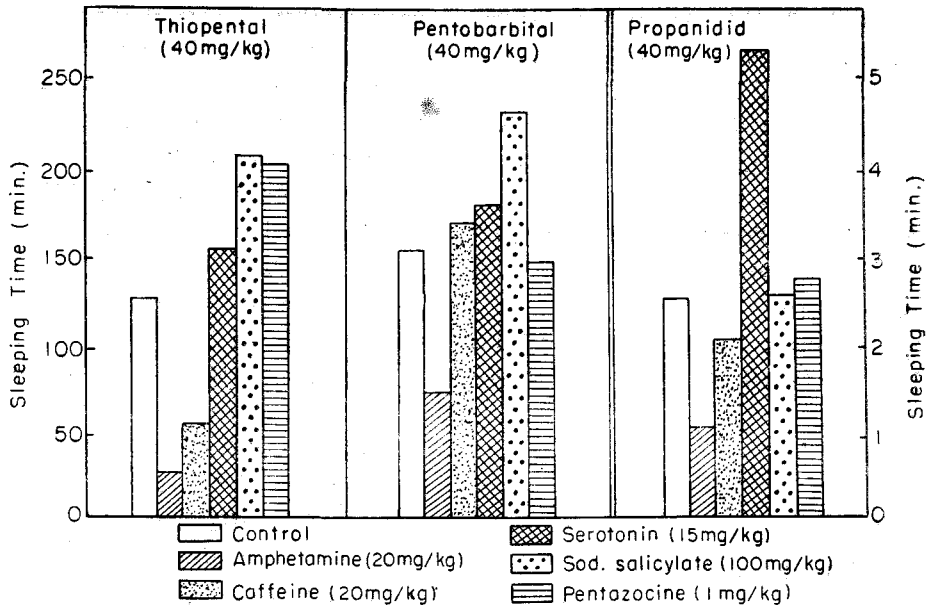
Dose (mg/kg)	No. of Animal	Sleeping Time(min.)		
		Thiopental	Pentobarbital	Propanidid
10	5	—	—	0.17±0.001
20	5	—	—	1.2±0.11
30	5	1.7±0.01	54.3±2.2	1.8±0.18
40	10	132.1±6.4	157.4±10.4	2.6±0.26
50	5	206.0±2.8	300분이상	4.8±0.18

Values are Mean±S.E.

제 2 표 Barbiturate와 non-barbiturate 수면 시간에 미치는 수중 중추신경 약물의 영향

Drugs	Dose (mg/kg)	No. of Animal	Sleeping Time (min)					
			Thiopental (40mg/kg)	% Increase	Pentobarbital (40mg/kg)	% Increase	Propanidid (40mg/kg)	% Increase
Control		10	132.1 ± 6.4		157.4 ± 10.4		2.6 ± 0.3	
Amphetamine	20	10	*27.3 ± 4.1	-88.6	*74.6 ± 3.7	-52.5	*1.1 ± 0.3	-57.7
Caffeine	20	10	*56.0 ± 4.0	-57.6	170.2 ± 13.2	+ 8.2	2.1 ± 0.3	-19.2
Serotonin	15	10	156.3 ± 15.3	+18.3	180.5 ± 3.1	+11.6	*5.4 ± 0.6	+107.9
Sod. salicylate	100	10	*208.3 ± 16.3	+57.7	*236.9 ± 2.4	+50.3	2.6 ± 0.6	+0
Pentazocine	1	10	*206.5 ± 13.2	+56.3	148.1 ± 19.2	- 5.8	2.8 ± 0.5	+7.7

Values are Mean ± S.E *p < 0.001



제 1 도 수중 중추 신경 약물 전처치에 의한 barbiturate 및 non-barbiturate 수면 시간 변동

pentobarbital 투여군은 157.4 ± 10.4 분, propanidid 투여군은 2.6 ± 0.3 분 동안 수면을 지속하였고, 이는 실험 지표로 사용하기에 충분한 시간이므로 본 실험에서는 흰쥐 체중 매 kg 당 40 mg 을 투여하였다.

B. 본 실험

Barbiturate와 non-barbiturate 의 수면 효과에 미치는 중추 신경 약물의 영향을 고찰코자 예비 실험에서 측정한 수면 지속 시간을 지표로 하여 본 실험에 착수하였다.

1. Analeptics 의 영향

a. Amphetamine 전처치군

Amphetamine(20 mg/kg)을 복강내에 주사한 10 분 후에 thiopental(40 mg/kg), pentobarbital(40 mg/kg), propanidid(40 mg/kg, i.v.)을 주사한 결과는 제 2 표와 제 1 도에 표시한 바와 같다.

즉 amphetamine 전처치군은 barbiturate 및 non-barbiturate 의 수면 시간을 현저하게 연장하였으며, 이는 통계학적으로 유의미의 차이가 있음이 인정되었다(p < 0.01)

b. Caffeine 전처치군

Caffeine(20 mg/kg)을 복강내에 주사한 10 분 후에, 역시 thiopental, pentobarbital, propanidid 를 소량의 용량 주사한 군에 있어서는 amphetamine 전처치군 과 달리,

제 3 표 Xanthine 유도체가 Thiobarbiturate 와 Oxybarbiturate 의 수면 시간에 미치는 영향

Hypnotics	Dose (mg/kg)	Control		Caffeine (20 mg/kg)		Theophylline (20 mg/kg)	
		No. of Animal	Sleeping Time (min)	No. of Animal	Sleeping Time (min)	No. of Animal	Sleeping Time (min)
Thiopental	40	10	132.1 ± 6.4	5	*56.0 ± 4.0	5	*75.5 ± 8.2
Pentobarbital	40	10	157.4 ± 10.4	5	170.2 ± 13.2	5	*300분 이상

Values are Mean ± S.E. * p < 0.001

thiopental 에 의한 수면 지속 시간은 현저하게 단축하였으나 (p < 0.001), oxybarbiturate 인 pentobarbital 의 수면 효과에는 아무런 영향도 미치지 못하였고 오히려 연장시킨 경향을 나타낸다. 한편 propanidid 의 수면 지속 효과는 약간 감소시키는 경향이 있으나 통계학적으로 인정될 만큼 현저하지 않았다.

이와같이, caffeine 은 thiobarbiturate 와 oxybarbiturate 에 대한 반응에 있어서 차이가 있음을 인정하고, xanthine 유도체에 대한 공통적인 차이인지를 구명하기 위하여 theophylline (20 mg/kg) 을 전처치하고, caffeine 과 동일한 방법으로 실험한 결과, 제 3 표와 제 2 도와 같은 성적을 얻었다. 즉, theophylline 전처치군에서도 caffeine 과 마찬가지로 thiopental 의 수면 지속 시간은 현저하게 단축시켰으나 oxybarbiturate 의 수면 시간은 300 분 이상 지속하였다.

Caffeine 은 amphetamine 과 동일 목적으로 사용되고 있는 각성제이나 대량을 투여했을 때는 thiobarbiturate

와 oxybarbiturate 에 대한 반응에는 차이가 있었다.

2. Biogenic Amine 의 영향

a. Serotonin

Biogenic amine 중 serotonin 은 진정작용을 가지고 있고, pentobarbital 의 수면 시간을 연장시키는 이미 나¹⁷⁾, Shore²³⁾ 의 보고에서 확인된 바 있으나, barbiturate 와 non-barbiturate 의 수면에 미치는 영향을 상호 비교 검토한 보고는 아직 없기 때문에, serotonin (15 mg/kg) 을 전처치한 후 thiobarbiturate, oxybarbiturate 및 propanidid 의 수면 지속 시간을 측정하였다. 그 결과, barbiturate 와 non-barbiturate 의 수면 시간을 연장시켰으며, 특히 non-barbiturate 인 propanidid 의 수면 시간은 대조군에 비하여 현저하게 (p < 0.001) 연장되었으며, 이는 통계학적으로 인정된다.

3. Analgesics 의 영향

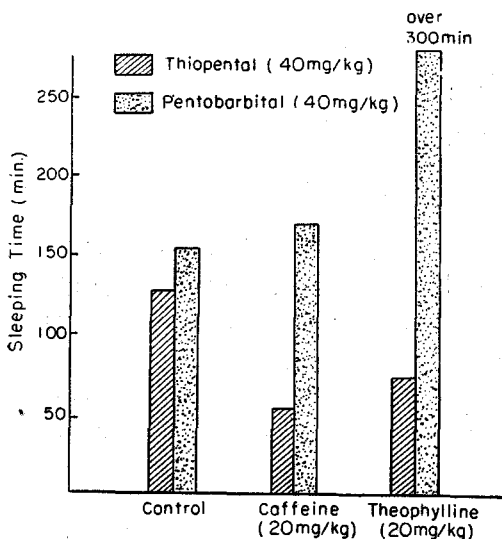
진통제는 중추 신경계에 있어서 중요한 위치를 차지하고 있으므로, barbiturate 및 non-barbiturate 의 수면 시간에 미치는 진통제의 영향을 고찰코자 다음과 같은 실험을 하였다. 그러나, narcotic analgesic 인 morphine 과 barbiturate 와의 상호 관계에 대해서는 이미 여러 연구자에 의하여 규명된 바 있으므로, 저자는 해열성 진통제인 sod. salicylate (100 mg/kg) 와 비마약성 합성 진통제인 pentazocine (1 mg/kg) 을 전처치하였다.

a. Sod. salicylate 전처치군

Sod. salicylate 전처치 동물에서는 대조군에 비하여 barbiturate 의 수면 시간이 현저하게 연장되었으나 (p < 0.001), propanidid 의 수면 효과에는 영향을 미치지 못하였다.

b. Pentazocine 전처치군

Pentazocine 전처치군에 있어서 thiobarbiturate 의 수면 시간만을 현저하게 (p < 0.001) 연장시켰을 뿐 oxybarbiturate 와 propanidid 의 수면 효과는 대조군과 비교하여 대차 없었다.



제 2 도 Xanthine 유도체가 thiobarbiturate 와 oxybarbiturate 의 수면 지속시간에 미치는 영향.

IV. II. 찰

Barbiturate 및 non-barbiturate 의 수면 시간을 지표로 이용하는데 있어서 최적용량을 결정하는 것이 가장 중

요하다고 사료되기 때문에, 저자는 본 실험에 앞서서 barbiturate 및 non-barbiturate의 용량 변동에 따르는 수면 시간을 측정하였다.

Barbiturate와 non-barbiturate는 흰쥐 체중 매 kg 당 30 mg 투여한 군에서도 수면 효과는 나타나지만 각 군간의 수면 시간 차이가 적심하였고, 50 mg/kg 투여군은 수면 시간이 너무 길기 때문에, 역시 지표로 이용하기에 난점이 있었다. 그러나 40 mg/kg 투여군에서는 thiopental과 pentobarbital의 수면 시간에 차이가 없었고, 수면 지속 시간이 지표로 이용하기에 적합하므로 가장 타당성 있는 용량임을 확인하였다. 이들 두 barbiturate의 수면 지속 시간은 50^{10} 의 보고치와 근사하였다.

한편, propanidid의 수면 시간은 barbiturate의 수면 시간에 비하여 현저하게 짧았으나, 수면 후 후유증 없이 각성하기 때문에 역시 수면 시간을 지표로 이용하는 데 편리하였다.

Amphetamine과 caffeine은 중추 신경 흥분제로서 쌍벽을 이루고 있고, 가장 널리 이용되는 각성제이며, 이들이 barbiturate의 증독제로서 사용되고 있음은 이미 성서(成書)^{6,10,11}에 기록되어 있으며, 이외에도 Kornetsky et al¹⁶은 amphetamine의 수면 방지 작용에 관하여 상세하게 보고한 바 있고, Rechtschaffen et al²¹은 10명의 지원자에게 10 mg, 15 mg의 d-amphetamine을 투여한 바, REM 수면(rapid eye movement, paradoxical, fast sleep)의 시작 시간을 지연시켰다고 보고하였다. Lee¹⁷ 역시 흰쥐에 있어서 amphetamine은 pentobarbital의 수면 효과를 현저하게 감소시켰다고 보고하였다.

본 실험에 있어서도 barbiturate와 non-barbiturate 투여군을 막론하고, 수면 지속 시간이 현저하게 단축된 것은 이미 소개한 여러 연구자들의 보고와 일치한 바가 있다.

그러나, 대량의 caffeine(20 mg/kg) 전처치군에 있어서는 thiobarbiturate로 인한 수면 지속 시간만을 단축시키고, oxybarbiturate 투여군에 있어서는 오히려 수면 시간이 연장되었으므로 sympathetic stimulants인 amphetamine과는 그 화학적 구조성분이 다르기 때문인지, 또는 xanthine 유도체의 특이성에 기인하였는지의 여부를 규명코자 theophylline(20 mg/kg)을 전처치하고, caffeine과 동일한 실험을 하였다. 그 결과 역시 thiopental의 수면 시간은 단축하였으나, pentobarbital 수면 시간은 caffeine에 비하여 더욱 연장되었다. 이는 역시 대량의 xanthine 유도체와 pentobarbital 상호간에 특수

성이 내포되어 있는 것으로 사료되며, 앞으로의 연구 과제라고 생각된다.

Serotonin이 pentobarbital의 수면 시간을 연장시키는 이미 보고된 바 있으며, 본 교실에서 시행한 미발표 성적을 통하여서도 증명할 수 있었다. 즉 serotonin(5 mg/kg) 단독 투여군에 있어서는 수면 작용이 일어나지 않았으나, pentobarbital과 병용한 군에서는 수면 효과를 얻었다. 그러나, thiobarbiturate와 oxybarbiturate간의 대차는 인정하지 못하였다. Serotonin은 propanidid의 수면시간을 현저하게 연장시켰다($p < 0.001$).

Finlayson⁷과 Wynand²⁴의 연구 보고에 의하면 propanidid와 thiopental간의 수면 시간의 차이는 체내에서의 대사 속도에 차가 있기 때문이라고 하였으며, 본 실험에 있어서 serotonin이 propanidid의 수면 효과를 현저하게 증강시킨 결과도 동일한 기전에 의거하는지의 여부는 앞으로 더욱 연구 고찰할 문제라고 생각된다.

Sod. salicylate는 해열성 진통제로 체온 하강과 진통의 목적으로 사용되는 한편, 중추 신경계에 작용하는 약물들과의 상호 관계에 있어서 약리학적으로 여러 가지 흥미있는 약물이다. 특히, 중추 신경 억제 약물과는 상형적으로 작용하기 때문에 임상에서는 codeine 또는 phenacetin 등과 병용하여 소기의 효과를 얻고 있다. 본 실험에 있어서도, sod. salicylate는 barbiturate의 수면 시간을 현저하게($p < 0.001$) 연장시켰음은 Coldwell⁵의 보고와 일치하며, 이는 양자의 작용 부위가 동일하기 때문이 아닌가 생각된다. 그러나 propanidid의 수면 효과에는 영향을 미치지 못하였다.

이는 barbiturate와 propanidid는 작용 부위가 다르기 때문이 아닌가 생각된다.

Pentazocine은 benzomorphine nucleus에서 유도된 narcotic antagonist이며 진통제로서 사용되고 있으나, 그 약리작용에 관하여서는 연구 도상에 있다. He¹³는 사람에게 있어서도 동물에서와 마찬가지로 진정 및 진통 작용이 현저하다고 보고한 바 있다. 또한 pentobarbital은 morphine의 진통 작용을 증강시킨다고 김¹⁵은 보고하였다. 그러나, Hong¹²은 개구리와 토끼에서 oil의 전처치에 의하여 thiopental의 수면 시간이 단축됨은 thiopental이 oil에 신속하게 deposit되기 때문이라고 하였다. 본 실험에 있어서 pentazocine이 thiopental의 수면 효과를 현저하게 증강시켰으나, pentobarbital의 수면 시간에는 영향을 없었다. 이는 여러 narcotic antagonist간의 공통된 작용인지의 여부를 증명하기 위하여서는 phenazocine과의 비교 관찰이 필요하다고 생각된다.

이상의 여러 연구 결과를 종합하여 보면 대조군에 있어서는 thiobarbiturate와 oxybarbiturate의 수면시간에는 차이를 인정하지 않았으며, non-barbiturate인 propanidid의 수면시간은 barbiturate에 비하여 극히 짧았다. 본 실험을 통하여 중추 신경에 작용하는 약물중 비교적 대량의 caffeine(20 mg/kg)과 pentazocine을 전처치한 실험군에 있어서는 thiobarbiturate와 oxybarbiturate에 관한 반응에 차이가 있음을 알았으나, 그 정확한 기전에 대하여서는 본 실험으로서 규명할 수가 없었으며 연구할 문제라고 사료되는 바이다.

V. 결 론

Barbiturate의 수면 효과에 미치는 중추 신경계 약물의 영향을 검토하기 위하여 예비 실험으로 용량 증감에 따르는 수면 시간을 측정하였고, 또한 지표로 사용할수 있는 최적량을 결정한 후 본 실험을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 흰쥐에 있어서 thiopental, pentobarbital, propanidid를 부강내와 정맥내에 주사하면 용량 증가에 따라 수면 시간이 연장되었고, 특히 thiopental(40 mg/kg) 투여군은 132.1±6.4분, 동량의 pentobarbital 투여군은 157.4±10.4분, propanidid 투여군은 2.6±0.2분 동안 수면이 초래되었다.

2. 각성제인 amphetamine(20 mg/kg)과 caffeine(20 mg/kg) 전처치 동물은 barbiturate 및 non-barbiturate의 수면시간을 단축시키며, 특히 amphetamine 전처치군은 대조군과 비교하여 현저하게 단축되었다. Xanthine 유도체에 있어서는 caffeine(20 mg/kg) 및 theophylline(20 mg/kg)에 의하여 thiopental의 수면 시간이 현저하게 단축되었고, pentobarbital(40 mg/kg)의 수면 시간은 반대로 연장되어 특히 theophylline 전처치 동물에서는 5시간 이상 수면 효과가 지속되었다.

3. Serotonin(15 mg/kg) 전처치 동물은 barbiturate 및 non-barbiturate의 수면 효과를 증강시키는 경향이 있으며, propanidid의 수면 시간은 현저하게 연장되었다.

4. 진통제인 sod. salicylate(100 mg/kg)와 pentazocine(1 mg/kg)은 barbiturate 및 non-barbiturate의 수면 시간을 연장시키며, 특히 sod. salicylate 전처치 동물은 barbiturate의 수면 시간을, pentazocine은 thiobarbiturate의 수면 효과를 현저하게 연장하였다.

REFERENCES

1) Alles, G.A.: *The comparative physiological ac-*

tions of dl-β-phenylisopropylamines. I. Pressor effect and toxicity. J.P.E.T. 47, 339-54 (1933)

2) Alles, G.A. and Prinzmetal, M.: *The comparative physiological actions of dl-β-phenylisopropylamines. II. Bronchial effects. J.P.E.T. 48, 161-74(1933)*

3) Anderson, E.G., and Magee, D.F.: *A study of the mechanism of the effect of dietary fat in decreasing thiopental sleeping time. J.P.E.T. 117, 281-6(1956)*

4) Brodie, B.B., Shore, P.A., Silver, S.L. and Pulver, R.: *Potentiating action of chlorpromazine and reserpine. Nature 175, 1133-4(1955)*

5) Coldwell, B.B., and Solomonraj, G.: *The effect of barbiturates on salicylate metabolism in the rat. Clinical toxicology 1(4) 431-44(1968)*

6) Dipalma, J.R.: *Drill's pharmacology in medicine 3rd ed. p. 203(1965)*

7) Finlayson, P., Burnhein, R.B., and Boots UNA J.: *A comparison of propanidid (epontol) and thiopental anesthesia in ECT. Brit. J. Psychiat. 116, 79-83(1970)*

8) Goldstein, A.: *Warren, R. and Kaizer, S: Psychotropic effects of caffeine in man. I. Individual differences in sensitivity to caffeine induce wakefulness. J. P.E.T 149, 156-9 (1965)*

9) Goldstein, A., Kaizer, S. and Warren R.: *Psychotropic effects of caffeine in man. II. Alternness, psychomotor coordination and mood. J.P. E.T. 150, No. 1, 146-51(1965)*

10) Grollman, A., and Grollman, E.F.: *Pharmacology and therapeutics 7th ed. p.167(1970)*

11) Goodman, L.S., and Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics 4th ed. p. 116 (1970)*

12) Hong, S.S. and Cho, K.C.: *Some observations of the reduction of thiopental sleeping time induced by fat in frogs and rabbits. Arch. Int. Pharmacodyn. 18, No. 304, 249-57(1959)*

13) Hur, K.B. and Min, K.S.: *Clinical experiences of talwin, A new analgesic. J. of the Korean Medical Ass. 12, No. 1, 82-5(1969)*

- 14) Kang, H.S., Park, Y.S., Byun, M.H., Jun, Y.S. and Joo, K.B.: *Behavioural effect in rats of caffeine and amphetamine. J. of Ewha Medical Ass.* **3**, 11-19(1971)
- 15) Kim, H.S.: *Experimental studies concerning the effects of serotonin on the sense of pain. Part 2. Influence of the serotonin on the sense of pain. Part 2. Influence of the serotonin on the pseudopain sense reflex. J. The Korean Choong Ang Medical* **5**, No. 3, 119-233(1963)
- 16) Kornetsky, C., Mirsky, A.F., Kessler, E.K. and Dorff, J.E.: *The effect of dextro amphetamine on behavioural deficits produced by sleep loss in human. J.P.E.T.* **127**, 51-54(1959)
- 17) Lee, S.K. and Kim, H.S.: *Influences of the psychotropic drugs on the brain amine concentration (part 1). J. Pharmacology* **6**, No. 1, 15-22(1970)
- 18) Monrae, L.J.: *Psychological and physiological differences between good and poor sleep. J. Abnorm. Psychol.* **72**, 255-64(1967)
- 19) Oswald, I.: *Drugs and sleep. Pharmacological review* **20**, No. 4, 273-303(1968)
- 20) Prinzmetal, M. and Bloombery, W.: *The use of benzedrine for the treatment of narcolepsy. J. Am. Med. Ass.* **105**, 2051-4(1935)
- 21) Rechtschaffen, A., and Maron, L.: *The effects of amphetamine on the sleep cycle. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiology* **16**, 438-45(1964)
- 22) Salmoiraghi, G.G., Sollero, L. and Page, I.H.: *Blockade by brom-lysergicacid-diethylamide (BOL) of the potentiating action of serotonin and reserpine on hexobarbital hypnosis. J. P.E.T.* **117**, 166-8(1956)
- 23) Shore, P.A., Silver, S.L. and Brodie, B.B.: *Interaction of reserpine, serotonin and lysergic acid diethylamide in brain, Science* **122**, 284-5(1955)
- 24) Wynand, J.E. and Burfoot, M.F.: *A clinical study of propanidid(FBA 1420). Can. Anaesth. F.* **12**, 587-97(1965)