

Ketamine의 腦 Norepinephrine 含量과 血漿 Corticosterone 值 變動에 미치는 Reserpine 과 Cocaine 의 影響

高麗大學校 醫科大學 藥理學教室

金 洋 淑 · 金 學 烈 · 千 然 淑

= Abstract =

Influences of Reserpine and Cocaine on the Changes of Brain Norepinephrine Content and Plasma Corticosterone Level induced by Ketamine

Yang Sook Kim, Hak Ryul Kim and Yun Sook Cheon

Department of Pharmacology, College of Medicine, Korea University

The influences of reserpine and cocaine on the changes of brain and cardiac norepinephrine (NE) contents and plasma corticosterone level induced by ketamine in mice were studied.

The results obtained were summarized as follow:

- 1) Various doses (5 mg, 10 mg, 20 mg and 40 mg/kg) of ketamine gradually increased the plasma corticosterone levels in 30 minutes, especially 20 mg/kg and 40 mg/kg dose treatments markedly increased the levels.
- 2) Brain and cardiac NE contents were decreased in 30 minutes and 60 minutes after ketamine treatment.
- 3) The plasma corticosterone level induced by ketamine was decreased by reserpine pretreatment (36 hr.) but not affected by cocaine pretreatment (15 min.).
- 4) Brain and cardiac NE contents induced by ketamine were decreased by reserpine pretreatment, but increased by cocaine pretreatment.

緒 論

Phencyclidine derivatives인 ketamine은 dissociative anesthetic agent로서 사람과 몇 종류의 實驗動物에서 마취하는 동안에 血壓을上昇시키고 heart rate와 cardiac output를增加시키며 (McCarthy et al., 1965; Domino et al., 1965; Chen et al., 1965; Corsen and Domino, 1966; Virtue et al., 1966; Oyama et al., 1970; Tweed et al., 1972; Baraka et al., 1973; Miletich et al., 1973; Adams et al., 1977), hallucination을 招來하는 것으로 알려졌다 (Knox et al., 1970; Winters and Ferrer-Allado,

1972; Lilburn et al., 1977).

이와같은 ketamine의 作用機轉에 對하여는 아직도 分明하지 않으나 여러 學者들이 몇가지로 說明하고 있다. 즉, Ketamine은 中樞의 交感神經系를 刺戟함으로써 sympathetic efferent discharge를增加시키거나 (Virtue et al., 1967; Dowdy and Kaya, 1968; Kreuscher and Gauch, 1969; Traber and Wilson, 1969; Wong and Jenkins, 1974; Ivankovich et al., 1974; Schwartz and Horwitz, 1975), 末梢의 交感神經末梢를 刺戟하여 組織의 nerve terminal로부터 catecholamine의 遊離를增加시켜서 (Bovill et al., 1971; Montel et al., 1973; Urthaler et al., 1976) 또는 遊離된 catecholamine의 神經組織으로부터의 재

흡수를 抑制시킴으로서 (Miletich et al., 1973; Nedergaard et al., 1973), 그리고 pituitary-adrenal system을 活性化시킴으로서 (Fahringer et al., 1974; Clarke et al., 1974), 또는 腦中の monoamine의 합성에 影響을 끼침으로서 (Sung et al., 1973) 그와 같은 作用을 招來케 하는 것 같다고 하였으며 이와같은 작용양상은 實驗動物種類에 따라서 다르게 나타난다고 하였다 (Redgate and Eleftherious, 1975).

本 實驗에서는 ketamine이 白鼠의 全腦와 心臟組織中の norepinephrine(NE)含量과 血漿 corticosterone值 變動에 미치는 影響을 觀察하고 그 機轉을 밝히기 위한 일환으로 reserpine 및 cocaine을 前處置하고 ketamine의 效果에 미치는 影響을 比較觀察하였다.

實驗材料 및 方法

本 實驗의 材料는 一定한 飼料로 一週日 以上 同一場所에서 飼育한 體重 20 g 内外의 健康한 雄性 mouse를 使用하였다. 實驗에 使用된 mouse 群은 다음과 같이 區分하였다.

① 對照群(saline을 藥物投與量과 同量投與하였다.)

② Ketamine 投與群

a. Ketamine 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg/kg 投與群

b. Ketamine 20 mg/kg 投與群

③ Reserpine(2 mg/kg) 및 Cocaine(5 mg/kg) 前處置群

위 藥物의 前處置는 reserpine은 ketamine 投與하기 36時間 前에, cocaine은 15分前에 各各 投與하였으며, 위 藥物들은 모두 腹腔內 注射하였다.

1) 血漿 corticosterone 值 測定

mouse 頸部를 切斷하고 oxalate병에 採血한 後 3,000 r.p.m으로 遠心分離하여 얻은 血漿 0.5 ml를 使用하여 Zenker-Bernstein 方法(1958)에 따라서 Aminco-Bowman spectrophotofluorometer를 利用하여 測定하였다.

2) 組織內 NE 含量 測定

mouse 頸部를 切斷하고 充分히 瀉血시킨 後 즉시 切開하여 腦 및 心臟을 各各 摘出하여 0.4 N의 perchloric acid 5 ml로 homogenize한 後 4°C에서 30,000 g로 10分間 遠心沈澱하여 얻은 上清液을 使用하여 Anton-Sayre 方法(1962)에 따라서 Aminco-Bowman spectro-

photofluorometer로 測定하였다.

※ 本 實驗에 使用된 藥物로는 Ketamine HCl(Ketalar: 유한양행製), Reserpine(아주약품공업주식회사製), Cocaine(백수의약품주식회사製) 등이었다.

結 果

1) 血漿 Corticosterone 值

① 對照群: 投與할 藥物과 같은 量의 生理食鹽水를 mouse 腹腔內 注射한 後 15, 30, 60 및 90分에 各各 測定한 血漿 corticosterone 値는 47.50 ± 2.50 , 22.13 ± 0.72 , 27.13 ± 2.36 및 $27.01 \pm 2.78 \mu\text{g/dl}$ 로써 正常群($21.08 \pm 1.74 \mu\text{g/dl}$)에 比하여 15分에는 125.3% 增加하였다(Fig. 2).

② Ketamine 投與群:

a. Ketamine 5 mg, 10 mg, 20 mg, 및 40 mg/kg를 mouse 腹腔內 各各 注射한 後 30分에 測定한 血漿 corticosterone 値는 24.75 ± 1.05 , 37.38 ± 2.04 , 62.50 ± 4.87 및 $60.63 \pm 4.49 \mu\text{g/dl}$ 로써 對照群에서 30分에 測定한 血漿 corticosterone 値에 比하여 10 mg, 20 mg 및 40 mg/kg가 各各 68.9%, 182.4%, 및 174.0% 增加하여 統計學的으로 有意성이 있었다(Fig. 1).

b. Ketamine 20 mg/kg를 mouse 腹腔內 注射한 後 15, 30, 60 및 90分에 各各 測定한 血漿 corticosterone 値는 49.67 ± 0.33 , 62.50 ± 4.87 , 27.00 ± 3.33 및 $27.15 \pm 3.10 \mu\text{g/dl}$ 로써 對照群의 血漿 corticosterone 値에 比하여 ketamine 投與後 30分에 測定한 血漿 corticosterone 値는 182.4%가 增加하여 統計學的으로 有意性

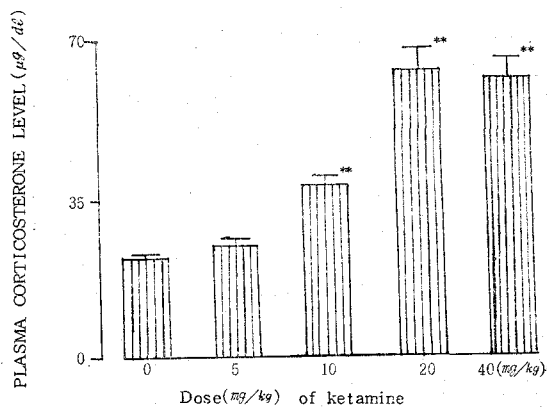


Fig. 1. The effect of various doses of ketamine on the plasma corticosterone level in mice
** means $p < 0.001$

—Influences of Reserpine and Cocaine on the Changes of Brain Norepinephrine Content and plasma Corticosterone Level induced by Ketamine—

Table 1. Effects of cocaine and reserpine on the brain and cardiac NE contents and plasma corticosterone level induced by ketamine in mice

	NE content($\mu\text{g/g}$)		Plasma corticosterone [$\mu\text{g/dl}$]
	Brain	Heart	
Saline+Saline	0.405 \pm 0.032	0.905 \pm 0.062	27.33 \pm 1.59
Saline+Ketamine	0.286 \pm 0.018*	0.702 \pm 0.049*	60.88 \pm 3.50**
Reserpine+Ketamine	0.072 \pm 0.007**	0.393 \pm 0.021**	48.13 \pm 2.50**
Cocaine+Ketamine	0.277 \pm 0.048	0.761 \pm 0.875	71.25 \pm 4.59**
Reserpine+Saline	0.101 \pm 0.008**	0.429 \pm 0.013**	18.83 \pm 4.11
Cocaine+Saline	0.325 \pm 0.064	0.743 \pm 0.063	37.83 \pm 8.72

Cocaine(5mg/kg, IP) treated 15 min. and reserpine(2 mg/kg, IP)treated 36 hr. before ketamine(20mg/kg, IP) or saline administration, and samples were taken 30 min. after ketamine or saline administration.

** means $p < 0.001$, * means $p < 0.01$

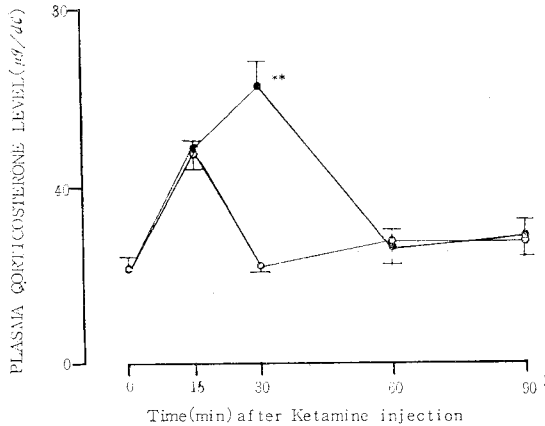


Fig. 2. Time course of the effects of ketamine (●—●: 20 mg/kg) on the plasma corticosterone level in mice(○—○: control) ** means $p < 0.001$

이 있었다(Fig. 2).

③ **Reserpine**(2 mg/kg) 및 **Cocaine**(5 mg/kg) 前處置群: Reserpine 은 36時間前에, cocaine 은 15分前에 各各 mouse 腹腔內 注射하고 ketamine 20 mg/kg 를 注射한 後 30分에 測定한 血漿 corticosterone 値는 48.13 \pm 2.50, 71.25 \pm 4.59 $\mu\text{g/dl}$ 로써 reserpine 및 cocaine 을 注射한 後 30分에 測定한 血漿 corticosterone 値 18.83 \pm 4.11, 37.83 \pm 8.72 $\mu\text{g/dl}$ 에 비해 各各 155.6%, 88.3% 增加하여 모두 統計學的으로 有意性이 있었고, ketamine 을 단독 投與한 後 30分에 測定한 血漿 corticosterone 値 60.08 \pm 3.50 $\mu\text{g/dl}$ 에 비하여는 reserpine 前處置群은 19.9% 減少하여 統計學的으로 有意性이 있었으나, cocaine 前處置群은 18.6% 增加

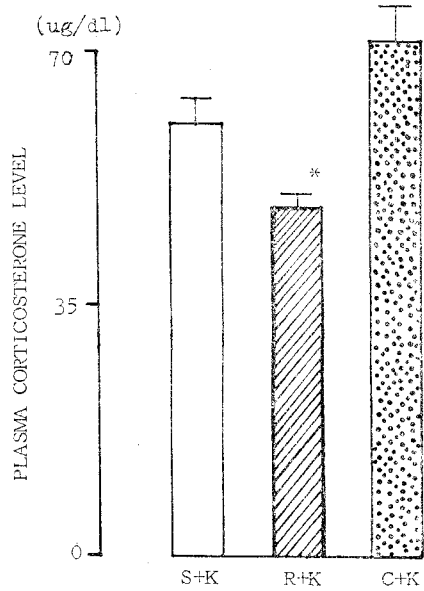


Fig. 3. Comparison of effects of reserpine(2 mg/kg, 36 hr. pretx.) and cocaine(5 mg/kg, 15 min. pretx.) on the plasma corticosterone level induced by ketamine(20 mg/kg) in mice

* means $p < 0.01$

(S: Saline, R: Reserpine, C: Cocaine)

하여 統計學的으로 有意性은 볼 수 없었다(Table 1, Fig. 3).

2) 組織內 norepinephrine 含量

(1) 腦內 norepinephrine(NE)含量

① 對照群: 投與할 藥物과 같은 量의 生理食鹽水를

mouse 腹腔內 注射한 後 15, 30, 60 및 90分에 各各 測定한 腦內 NE 含量은 0.401 ± 0.022 , 0.473 ± 0.039 , 0.448 ± 0.031 및 $0.397 \pm 0.021 \mu\text{g/g}$ 로써 正常群($0.425 \pm 0.012 \mu\text{g/g}$)에 比하여 別差를 볼 수 없었다(Fig. 4).

②Ketamine 20 mg/kg 投與群 : Ketamine을 mouse 腹腔內 注射한 後 15, 30, 60 및 90分에 各各 測定한 腦內 NE 含量은 0.257 ± 0.013 , 0.282 ± 0.014 , 0.391 ± 0.020 및 $0.378 \pm 0.043 \mu\text{g/g}$ 로써 對照群에 比하여 15, 30分後의 測定値는 各各 36.0%, 40.4% 減少하여 統計學的으로 有意性이 있었다(Fig. 4).

③Reserpine(2 mg/kg) 및 Cocaine(5 mg/kg) 前處置群 : Reserpine은 36時間前에, cocaine은 15分前에 各各 mouse 腹腔內 注射하고 ketamine 20 mg/kg를 注射한 後 30分에 測定한 腦內 NE 含量은 0.072 ± 0.007 , $0.277 \pm 0.048 \mu\text{g/g}$ 로써 reserpine 및 cocaine을 注射한 後 30分에 測定한 腦內 NE 含量 0.101 ± 0.008 , $0.325 \pm 0.064 \mu\text{g/g}$ 에 比하여는 別差를 볼 수 없었고, ketamine을 단독 投與한 後 30分에 測定한 腦內 NE 含量 $0.286 \pm 0.018 \mu\text{g/g}$ 에 比하여는 reserpine 前處置群이 74.8% 減少하여 統計學的으로 有意性이 있었다(Table 1, Fig. 5-(a)).

(2) 心臟內 norepinephrine 含量

① 對照群 : 投與한 藥物과 같은 量의 生理食鹽水를 mouse 腹腔內 注射한 後 15, 30, 60 및 90分에 各各

測定한 心臟內 NE 含量은 0.885 ± 0.043 , 0.905 ± 0.065 , 0.897 ± 0.062 및 $0.836 \pm 0.089 \mu\text{g/g}$ 로써 正常群($0.907 \pm 0.054 \mu\text{g/g}$)에 比하여 別差를 볼 수 없었다(Fig. 4).

②Ketamine 20 mg/kg 投與群 : Ketamine을 mouse 腹腔內 注射한 後 15, 30, 60 및 90分에 各各 測定한 心臟內 NE 含量은 0.706 ± 0.033 , 0.818 ± 0.087 , 0.889 ± 0.092 및 $0.861 \pm 0.078 \mu\text{g/g}$ 로써 對照群에 比하여 15分後의 測定値는 20.2% 減少하여 統計學的으로 有意性이 있었다(Fig. 4).

③Reserpine(2 mg/kg) 및 Cocaine(5 mg/kg) 前處置群 : Reserpine은 36時間前에, cocaine은 15分前에 各各 mouse 腹腔內 注射하고 ketamine 20 mg/kg를 注射한 後 30分에 測定한 心臟內 NE 含量은 0.393 ± 0.021 , $0.761 \pm 0.075 \mu\text{g/g}$ 로써 reserpine 및 cocaine을 注射한 後 30分에 測定한 心臟內 NE 含量 0.429 ± 0.013 , $0.743 \pm 0.063 \mu\text{g/g}$ 에 比하여는 別差를 볼 수 없었고, ketamine을 단독 投與한 後 30分에 測定한 心臟內 NE 含量 $0.702 \pm 0.049 \mu\text{g/g}$ 에 比하여는 reserpine 前處置群이 44.0% 減少하여 統計學的으로 有意性이 있었다(Table 1, Fig. 5-(b)).

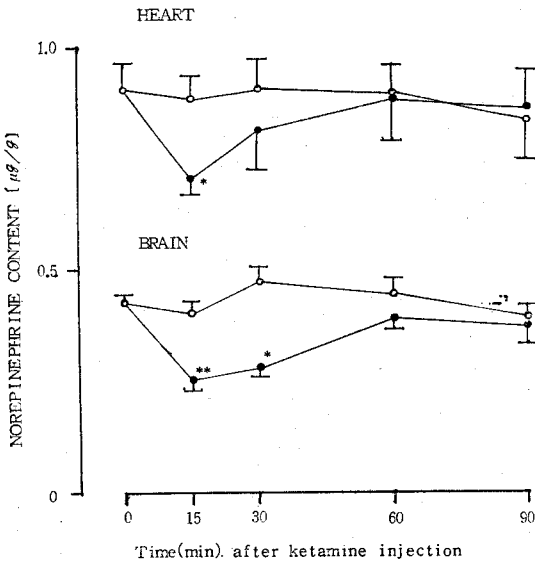


Fig. 4. Time course of the effects of ketamine (●-● : 20 mg/kg) on the tissue NE contents in mice (○-○ : control)
** means $p < 0.001$, * means $p < 0.01$

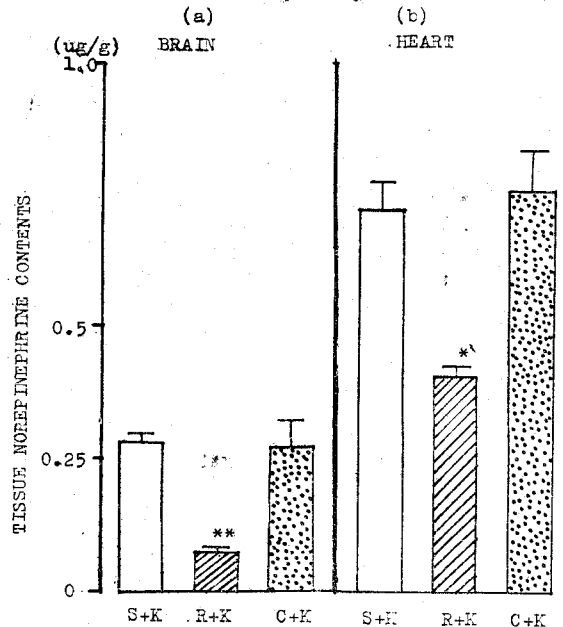


Fig. 5. Comparison of effects of reserpine(2 mg/kg, 36 hr. pretx.) and cocaine(5 mg/kg, 36 hr. pretx.) on the tissue NE contents induced by ketamine(2 mg/kg) in mice
** means $p < 0.001$, * means $p < 0.01$

考 察

Ketamine 은 short acting nonbarbiturate anesthetic agent로서 경맥注射時 血壓를上昇시키고 맥박을增加시키는 등 여러가지 순환기 계통의 흥분효과를 나타내며 함은 이미 알려진 사실이며 이와같은 효과는 交感神經系가 관여해서 招來되는 것이라고 여러學者들이 추측하고 있다.

Zsigmond等(1972)은 사람에서 ketamine으로 마취를 유도하는 동안 plasma 中の NE 量이 현저히上昇함을 觀察하였고(Baraka et al., 1973; Matsuki et al., 1974), Sung 等(1973)은 白鼠實驗에서 ketamine이 腦內 serotonin 含量은 약간增加시키나 NE 含量은減少시킨다고 보고하였다.

또한 ketamine은 rat hypothalamic NE 含量을減少시키고 plasma corticosterone 値를增加시켰으며(Nistico et al., 1978), 사람에서도 plasma cortisol과 blood sugar를 비슷한 양상으로增加시켰다(Clarke et al., 1974).

이와같은 현상은 hypothalamic-pituitary adrenal axis가 神經性으로 조절되며, hypothalamus에서의 ACTH 分泌를 조절하는데 있어서 monoamine이 관여한다는 사실과 관계되는 것 같다(Müller et al., 1977; Scapagnini and Preziosi, 1973).

本實驗에서는 ketamine이 mouse의 腦組織과 心臟組織內 NE 含量, 그리고 血漿 corticosterone 値에對한 效果를 實驗觀察하고 아울러 catecholamine depletor인 reserpine과 NE의 神經組織으로부터의 재흡수를抑制하는 cocaine의 前處置로써 이들 效果에 미치는 影響을 測定하여 各各 比較 觀察하였다.

正常 mouse에 ketamine 5 mg, 10 mg, 20 mg 및 40 mg/kg를 各各 投與한 後 30분에 測定한 血漿 corticosterone 値는 藥物의 投與量 增加에 따라서 점차적으로上昇하며 20 mg/kg와 40 mg/kg를 投與한 實驗群에서는 顯著하게 增加하였다. 다음에 正常 mouse에 ketamine 20 mg/kg를 投與한 後 15, 30, 60 및 90분에 血漿 corticosterone 値와 腦組織 및 心臟組織內 NE 含量을 測定한 바 藥物 投與後 30분에 血漿 corticosterone 値는 가장 현저히 增加하였다가 60分後에는 正常으로 돌아왔으며 腦組織 및 心臟組織內 NE 含量은 藥物 投與後 15분에 가장 현저하였고, 30분에도 腦組織內 NE 含量은 有意性있게 減少하였다. 故로 血漿 corticosterone 値와 腦組織 및 心臟組織內 NE 含量에 가장

有意性있게 變化를 招來케 하는 ketamine의 量과 時間을 택해서 reserpine 2 mg/kg를 36時間前에, cocaine 5 mg/kg를 15分前에 各各 處置한 mouse에 ketamine 20 mg/kg를 投與한 後 30분에 血漿 corticosterone 値와 腦組織 및 心臟組織內 NE 含量을 測定한 結果 reserpine은 腦組織 및 心臟組織內 NE 含量과 血漿 corticosterone 値를 현저히 減少시켰으며 ketamine에 依해서 增加된 血漿 corticosterone 値도 減少시켰으나, reserpine을 前處置하고 ketamine을 投與한 實驗群은 reserpine 단독 投與한 實驗群에 比하여는 血漿 corticosterone 値가 增加되었다.

Cocaine은 腦組織 및 心臟組織內 NE 含量이나 ketamine에 依한 이들의 作用에 別 影響을 끼치지 않았다. 그러나 cocaine을 前處置하고 ketamine을 投與한 實驗群은 cocaine 단독 投與한 實驗群에 比하여 血漿 corticosterone 値가 增加되었다.

이와같은 實驗結果는 ketamine이 組織中の norepinephrine을 遊離시키고 동시에 재흡수를抑制하며 腦中 특히 hypothalamus에 있어서의 NE의 減少가 ACTH의 分泌를 촉진(Ganong and Lorenzen, 1967; Van Loon et al., 1971)시킴으로서 血漿 corticosterone 値가上昇한다고도 생각되며, 일면 ketamine이 pituitary adrenal activation에도 관여하는 것으로 思料된다.

要 約

Ketamine이 白鼠의 全腦와 心臟組織中の NE 含量과 血漿 corticosterone 値 變動에 미치는 影響을 觀察하고 아울러 reserpine 및 cocaine을 前處置하고 ketamine의 效果에 미치는 影響을 比較 檢討하고 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) 正常 mouse에 ketamine 5 mg, 10 mg, 20 mg 및 40 mg/kg를 各各 投與한 後 30분에 測定한 血漿 corticosterone 値는 藥物의 投與量 增加에 따라서 점차적으로上昇되며, 20 mg/kg와 40 mg/kg에서는 더욱 顯著하였다.

2) ketamine은 投與後 30分 및 60분에 全腦와 心臟組織中の NE 含量을 減少시켰다.

3) ketamine에 依한 血漿 corticosterone 値는 reserpine 36時間 前處置로 減少되는 傾向을 보였고, cocaine 15分 前處置로는 別 變化를 볼 수 없었다.

4) ketamine에 依한 全腦와 心臟組織中の NE 含量은 reserpine 前處置로 減少되는 傾向을 보였고, cocaine 前處置로는 增加되는 傾向을 보였다.

參 考 文 獻

- 1) Adams, H.R., J.L. Parker and B.P. Mathew: *The influence of ketamine on inotropic and chronotropic responsiveness of heart muscle. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 201:171-183, 1977.
- 2) Anton, A.H. and D.F. Sayre: *A study of the factors affecting the aluminum oxide trihydroxyindole procedure for the analysis of catecholamine. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 138:360-375, 1962.
- 3) Baraka, A., T. Harrison, T. Kachachi: *Catecholamine levels after ketamine anesthesia in man. Anesth. Analg.* 52:198-200, 1973.
- 4) Bovill, J.G., R.S.J. Clarke, E.A. Davis and J. W. Dundee: *Some cardiovascular effects of ketamine in man. Br. J. of Pharmacol.* 41:411-412, 1971.
- 5) Chen, G., C.R. Ensor, B. Bohner: *An investigation of the sympathomimetic properties of phencyclidine by comparison with cocaine and desoxyephedrine. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 149:71-78, 1965.
- 6) Clarke, R.S.J., I.M. Bali, M. Issac, J.W. Dundee and B. Sheridan: *Plasma cortisol and blood sugar following minor surgery under intravenous anaesthetics. Anaesthesia* 29:545-550, 1974.
- 7) Corssen, G., E.F. Domino: *Dissociative anesthesia; further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative C1-581. Anesth. Analg.* 45:29-40, 1966.
- 8) Domino, E.F., P. Chodoff and G. Corssen: *Pharmacological effects of C1-581, a new dissociative anesthetic in man. Clin. Pharmacol. Ther.* 6:279-290, 1965.
- 9) Dowdy, E.G. and K. Kaya: *Studies of the mechanism of cardiovascular responses to C1-581. Anesthesiology* 29:931-943, 1968.
- 10) Fahringer, E.E., E.L. Foley, E.S. Redgate: *Pituitary-adrenal response to ketamine and the inhibition of the response by catecholaminergic blockade. Neuroendocrinology* 14:151, 1974.
- 11) Ganong, W.F. and L.C. Lorenzen: *Brain neurohumors and endocrine function. Neuroendocrinology* 2:583, 1967.
- 12) Ivankovich, A.D., D.J. Miletich, C. Reimann, R.F. Albrecht and B. Zahed: *Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats. Anesth. Analg.* 53:924-933, 1974.
- 13) Knox, J.W.D., J.G. Bovill, R.S.J. Clarke and J.W. Dundee: *Clinical studies of induction agent. XXXVI; Ketamine. Br. J. Anaesth.* 42:875, 1970.
- 14) Kreuscher H. and H. Gauch: *Analytical circulation studies with ketamine application in men, in Kreuscher, H.: Anesthesiology and resuscitation, 40; Ketamine. New York: Springer-Verlag, 52-57, 1969.*
- 15) Lilburn, J.K., J.W. Dundee and S.G. Nair: *Attenuation of psychic sequelae from ketamine. Br. J. Clin. Pharmacol.* 4:641, 1977.
- 16) Matsuki, A., E.K. Zsigmond, R.C. Kelsch and S.P. Kothary: *The effect of pancuronium bromide on plasma norepinephrine concentrations during ketamine induction. Canad. Anaesth. Soc. J.* 21:315-320, 1974.
- 17) McCarthy, D.A., G. Chen, D.H. Kaump and C. Ensor: *General anesthetic and other properties of 2-(O-chlorophenyl)-2-methylamino cyclohexane HCl (C1-581). J. New Drugs* 5:21-33, 1965.
- 18) Miletich, D.J., A.D. Ivankovic, R.F. Albrecht, B. Zahed and A.A. Ilahi: *The effect of ketamine on catecholamine metabolism in the isolated perfused rat heart. Anesthesiology* 39:271-277, 1973.
- 19) Montel, H., K. Starke, B.D. Gorlitz and H.J. Schumann: *Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung des ketamins auf periphere sympathische Nerven. Anaesthesist* 22:111, 1973.
- 20) Muller, E.E., G. Nistico and U. Scapagnini: *Neurotransmitters and anterior pituitary. New York: Academic Press, 1977.*
- 21) Nedergaard, O.A.: *Cocaine-like effect of ketamine on vascular adrenergic neurones. Eur. J.*

—Influences of Reserpine and Cocaine on the Changes of Braine Norepinephrine Content and Plasma Corticosterone Level induced by Ketamine—

- Pharmacol.* 23:153-161, 1973.
- 22) Nistico, G., N. Pisanti, D. Rotiroti, P. Preziosi, R. Cuocolo, G. Martino and G.M. Nistico: *Effects of althesin and ketamine on resting and stress stimulated adrenocortical activity in rats.* *Br. J. Anaesth.* 50:891-897, 1978.
- 23) Oyama, T., F. Matsumoto, T. Kudo: *Effects of ketamine on adrenocortical function in man.* *Anesth. Analg.* 49:670-700, 1970.
- 24) Redgate, E.S. and B.E. Eleftherious: *Augmented pituitary-adrenal responses to ketamine, an anaesthetic with aminergic and hallucinogenic activity in strains of mice and rabbits susceptible to audiogenic seizures.* *Gen. Pharmacol.* 6:87, 1975.
- 25) Scapagnini, U. and P. Preziosi: *Role of brain noradrenaline in the tonic regulation of hypothalamic hypophyseal adrenal axis.* in *Progress in Brain Research*, 39:171, 1973.
- 26) Schwartz, D.A. and L.D. Horwitz: *Effects of ketamine on left ventricular performance.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 194:410-414, 1975.
- 27) Sung, Y.F., E.L. Fredrickson and S.G. Holtzman: *Effects of intravenous anesthetics on brain monoamines in the rat.* *Anesthesiology* 39:478-487, 1973.
- 28) Traber, D.L. and R.D. Wilson: *Involvement of the sympathetic nervous system in pressor response to ketamine.* *Anesth. Analg.* (Cleveland 48:248-252), 1969.
- 29) Tweed, W.A., M. Minuck and D. Mymin: *Circulatory responses to ketamine anesthesia.* *Anesthesiology* 37:613-619, 1972.
- 30) Urthaler, F., A.A. Walker and T.N. James: *Comparison of the inotropic action of morphine and ketamine studied in canine muscle.* *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 72:142-149, 1976.
- 31) Van Loon, G.R., U. Scapagnini, R. Cohen, and W.F. Ganong: *Intraventricular administration of adrenergic drugs on the adrenal venous 17-hydroxycorticosteroid response to surgical stress in the dog.* *Neuroendocrinology* 8:257, 1971.
- 32) Virtue, R.W., J.M. Alanis, M. Mori, R.T. Lafargue, J.H.K. Vogel and D.R. Metcalf: *An anesthetic agent: 2-orthochlorophenyl, 2-methylamino cyclohexanone HCl(C1-581).* *Anesthesiology* 28:823-833, 1967.
- 33) Winters, W.D. and T. Ferrar-Allado: *The cataleptic state induced by ketamine: a review of the neuropharmacology of anesthesia.* *Neuropharmacology* 11:303, 1972.
- 34) Wong, D.H.W. and L.C. Jenkins: *An experimental study of the mechanism of action of ketamine on the central nervous system.* *Can. Anaesth. Soc. J.* 21:57-67, 1974.
- 35) Zenker, N. and D.E. Bernstein: *The estimation of small amounts of corticosterone in rat plasma.* *J. Biol. Chem.* 231:695-701, 1958.
- 36) Zsigmond, E.K., R.C. Kelsch, S.P. Kothary and L. Vadnay: *Free norepinephrine concentrations during induction of anesthesia with ketamine.* *Rev. Brasil. Anest.* 22:443-451, 1972.