

흰쥐 대뇌피질의 뇌파에 대한 diazepam 및 flumazenil의 약력학적 상호작용

이 만 기*

경북대학교 의과대학 약리학교실

Pharmacodynamic Interactions of Diazepam and Flumazenil on Cortical Eeg in Rats

Maan Gee LEE*

Department of Pharmacology, School of Medicine, Kyungpook National University,
2-101 Dong-In-Dong, Taegu 700-422, Korea

(Received August 29, 1999; accepted September 31, 1999)

Abstract—Diazepam, a benzodiazepine (BDZ) agonist, produces sedation and flumazenil, a BDZ antagonist, blocks these actions. The aim of this study was to examine the effects of BDZs on cortical electroencephalogram (EEG) in rats. The recording electrodes were implanted over the frontal and parietal cortices bilaterally, and the reference and ground electrodes over cerebellum under ketamine anesthesia. To assess the effects of diazepam and flumazenil, rats were injected with diazepam (1 mg/kg, i.p.) and/or flumazenil (1 mg/kg, i.p.), and the EEG was recorded before and after drugs. Normal awake had theta peak in the spectrum and low amplitude waves, while normal sleep showed large amplitude of slow waves. The powers of delta, theta and alpha bands were increased during sleep compared with during awake. Diazepam reduced the mobility of the rat and induced sleep with intermittent fast spindles and large amplitude of slow activity, and it produced broad peak over betaL band and increased the power of gamma band, which were different from EEG patterns in normal sleep. Saline injection awakened rats and abolished fast spindles for a short period about 2-5 min from EEG pattern during diazepam-induced sleep. Flumazenil blocked both diazepam-induced sleep and decreased the slow activities of delta, theta, alpha and betaL, but not of gamma activity for about 10 min or more. This study may indicate that decrease in power of betaL and betaH bands can be used as the measure of central action of benzodiazepines, and that the EEG parameters of benzodiazepines have to be measured without control over the behavioral state by experimenter.

Keywords □ benzodiazepine, diazepam, flumazenil, electroencephalogram (EEG), awake, sleep, spectrum analysis, GABA receptor

중추신경계 약물의 약력학적 약동학적 관계를 알아보기 위해서 중추신경계 약물의 약효를 객관적으로 평가 할 수 있는 방법이 필수적이다(Dingemans 등, 1988). 이 중에서 benzodiazepine계의 중추성 효과의 객관적 평가에 뇌파 효과를 관찰하는 방법이 많이 연구되고 있다(Koopmans 등, 1988; Greenblatt 등, 1989; Breimer 등, 1990; Danhof 및 Mandema 1992). 특히 benzodiazepine 효현제에 의한 뇌파효과는 주로 베타 및 시그마 대역 주파수의 활동의 증가로써 나타나고, 이들 뇌파 효과를 평가하므로써 benzodiazepine의 내인성 작용 및 GABA-benzodiazepine 수

용체의 친화성에 따른 중추성 효과의 상관성을 생체내에서 추정하였다(Mandema 등, 1992).

Benzodiazepine 효현제는 중추신경계의 GABA성 신경전달에 영향을 주어 특징적인 뇌파 효과를 나타낼 뿐만 아니라 수면과 같은 행동효과를 동반한다. 실제 약물을 투여하지 않을 때에도 행동 상태 의존적 뇌파 변화가 초래되어서 수면시는 델타 및 세타 파들의 상당한 증가가 동반되고 각성시는 이들 파의 감소가 있으며 베타파의 상대적 증가가 동반되고, 수면 상태에서 외부 자극을 가하여 깨울 때 뇌파는 각성시의 뇌파 양상으로 돌아온다(Lancel 등, 1994; 박성우 등, 1996). 마찬가지로 benzodiazepine 효현제에 의하여 야기된 수면 상태에서 특징적 뇌파 양상이 외부 자

*To whom correspondence should be addressed.

극을 가하게 되면 각성 상태로 유도됨과 동시에 뇌파 양상이 변화하게 된다(박성우 등, 1996). 그러므로 benzodiazepine과 같은 중추신경계 약물의 효과를 평가하려고 할 때 각성 상태를 통제하는 문제를 고려하는 것이 중요하다.

실제 연구에서 행동 상태 또는 각성 상태를 일정하게 하기 위하여 지속적인 어떤 단순 작업을 부과 하거나 지속적으로 움직이는 벨트 위를 천천히 걷게 하는 등의 조작을 가한다. 그러나 이러한 행동의 통제는 약물의 중추신경계 작용의 결과로 나타난 행동상태를 변화시키므로써 약물의 뇌파 효과의 평가를 더 어렵게 하는 것 같다. 한편 많은 연구자들은 11-30 Hz의 파의 변동을 benzodiazepine의 중추신경계 작용을 반영하는 뇌파 효과로 암시적으로 인정하여 이들 약물의 중추성 효과를 평가하는데 이용(Danhof 및 Mandema, 1992; Friedman 등, 1992; Tuk 등, 1999)하여 왔으나 행동과 뇌파의 상호작용을 고려하여 이 뇌파 인자의 유용성을 명백하게 평가하지 않았다.

그래서 본 연구에서는 이 범위의 뇌파 변화가 benzodiazepine 수용체에 대한 작용의 결과인지 확인하고자 흰쥐에 benzodiazepine 효현제인 diazepam을 투여하여 수면과 특징적 뇌파 효과를 유발시킨 상태에서 길항제인 flumazenil을 투여하여 특징적 뇌파 효과가 차단되는지를 살펴보고 diazepam으로 수면을 야기한 상태 및 외부 감각 자극을 가하여 각성 되었을 때 각각의 뇌파 양상과 정상 수면 및 정상 각성 상태에서 각각의 뇌파 양상을 비교하여 어떤 차이가 있는지를 살펴보고 약물의 특이적 뇌파 효과 인자를 확인하고자 하였다.

실험방법

동물 및 수술

체중 300 g 내외의 수컷 흰쥐(Sprague-Dawley계)를 실험에 사용하였다. 동물은 스테인레스 스틸 장에 2-3 마리를 넣어 사육하였다. 전극을 설치하고 나서는 한 개 장에 한 마리를 넣었다. Ketamine(50 mg/kg)을 복강 주사하여 마취하고 정위고정기(stereotaxic instrument, David Kopf, Inc., USA)에 두개골의 정수리점(bregma)과 시웃점(lambda)을 잇는 선이 수평이 되고 좌우가 수평이 되게 동물을 고정하였다. 두피의 털을 깎아내고 lidocaine을 두피내 주입하여 국소마취 하였다. 두피를 절개하고 근육을 박리해낸 뒤 두개골에 전극을 설치하였다. 나사전극을 Paxinos 및 Watson(1982)의 해부도에 따라 중앙선에서부터 양측 전두골(frontal bone, AP 2.5 mm, L+2.5 mm)과 두정골(parietal bone, AP -2.5 mm, L+2.5 mm)에 설치하였다. 두정사이골(interparietal bone)에는 참조(reference)전극과 접지(ground)전극을 설치하였다. 치과용 아크릴릭으로 전극과 전극부속물을 두개골 상부에 고정하였다. 뇌파 기록 전

동물을 적어도 3일 이상동안 물과 음식을 자유롭게 먹을 수 있도록 하였다.

뇌파 기록

전두엽과 두정엽 피질의 전극에서 뇌파는 기준전극에 대하여 단극성으로 기록되었다. 동물 두개골에 고정된 전극핀과 회전장치(swivel)로부터 오는 단자 소켓을 꽂아 뇌파 신호가 생물전위앰프(Model 1700, A-M Systems, Inc., USA; CyberAmp380, Axon Instruments, Inc., USA)에 연결되게 하였다. 뇌파신호는 앰프에서 증폭(10,000배) 및 필터(0.1 Hz-60 Hz) 되어 나온 전기적 신호를 12 비트 해상도의 A/D 변환기(DigiData1200A, Axon Instruments, Inc., USA)의 아날로그 입력단으로 넣었다. 데이터 획득용 프로그램(Data acquisition program)을 사용하여 컴퓨터의 모니터상에 표시하고 뇌파 신호를 200 Hz 속도로 획득하여 컴퓨터의 하드디스크에 저장하였다.

플라스틱 상자(40 cm×50 cm×25 cm)에 동물을 넣고 자유롭게 움직일 수 있도록 하였다. diazepam을 투여하기 전에 흰쥐가 깨어있는 상태(awake state), 수면 상태(sleep state)에서 뇌파를 기록하였고, diazepam(1 mg/kg, i.p.)를 투여하고 야기된 수면 상태에 있을 때 flumazenil(1 mg/kg, i.p) 또는 생리식염수 0.3 ml를 복강주사 하였다. diazepam 투여 후 수면상태(diazepam-sleep state)에 있을 때 뇌파를 기록하고, flumazenil 주사 후 2, 5(flumazenil-awake state), 10, 20분에 뇌파를 기록하였다. 동물의 자세가 4발로 서 있으며 머리와 배가 바닥에 완전히 닿지 않았을 때 동물은 각성 상태에 있는 것으로 평가하였고, 동물의 머리와 배가 완전히 바닥에 닿아 있을 때 동물은 수면 상태에 있는 것으로 평가하였다.

파워스펙트럼 분석

본 연구실에서 사용하던 방법을 사용하였다(Yun 및 Lee, 1999). 간단히 기술하자면 전두엽 및 두정엽 피질에서 기록된 뇌파의 30초 절편을 2초 에폭(epoch)으로 나누어 전기적 잡신호에 오염되지 않은 에폭을 fast Fourier transform 알고리즘을 사용하여 주파수 도메인에서 파워스펙트럼(power spectrum)을 계산하였고 로그값으로 변환하여 로그파워스펙트럼(log power spectrum)을 계산하였다. 한 절편에서 나온 에폭의 모든 로그파워스펙트럼을 평균한 것을 어떤 상태에서 개체의 "절대스펙트럼"으로 하였다. 각 동물에서 정상적인 각성 상태(awake state) 및 수면 상태(sleep state)에서 절대스펙트럼과 diazepam에 유도된 수면 상태(D-sleep) 및 flumazenil에 의한 각성 상태(DF-awake)에서 절대스펙트럼을 계산하였다. 뇌파의 주파수 대역(델타 1-4, 세타 4-8, 알파 8-13, 베타L 13-21, 베타H 21-30, 감마 30-50, 총 1-50 Hz)별로 나누어 각 대역별 파워를 산출하고, 이들 값들의 로그 값을 취하여 통계 분석에 사용하였다.

통계분석

각 약물에서 약물 처치 및 각 행동상태에서 기록된 스펙트럼간의 유의한 차이 및 대역별 파워의 차이를 검증하기 위하여 t-test를 사용하였고, p 값이 0.01 또는 0.05 미만인 경우 유의하다고 판정하였다.

실험결과

정상동물

정상 흰쥐를 기록 상자 안에 넣으면 10분 이내 걸어나거나 탐색하는 행동을 멈추었다. 그 후 눈을 뜨고 있다가 10-30분이 경과하면 눈을 감고 머리와 배를 바닥에 대고 잠이 들었다. 각성 상태(눈을 뜨고 있으며 머리와 가슴이 바닥에 닿지 않은 채 멈추어 있는 상태)에서 뇌파의 특징은 최대 진폭이 작고 1.25 Hz에 작은 봉우리를 가지고 6 Hz에서 완만한 봉우리를 보였다(Fig. 3A,E). 동물이 잠이 들어 수면 상태에서는 주기적으로 진폭이 크고 전반적으로 느린 파의 증가를 보였고(Fig. 1A), 각성 상태와 비교할 때 스펙트럼상 델타, 세타, 알파 범위의 파워가 유의하게 증가하였다(Fig. 3A, E).

Diazepam

Diazepam(1 mg/kg i.p.)을 투여하고 나서 5분 이내에 흰쥐는 꿈쩍하지 않고 머리가 완전히 바닥에 닿고 눈을 감고 있었다. 이와 동반하여 뇌파의 특징적이 양상으로 빠른 방추파들이 간헐적으로 나타났고(Fig. 1B), 스펙트럼상에서

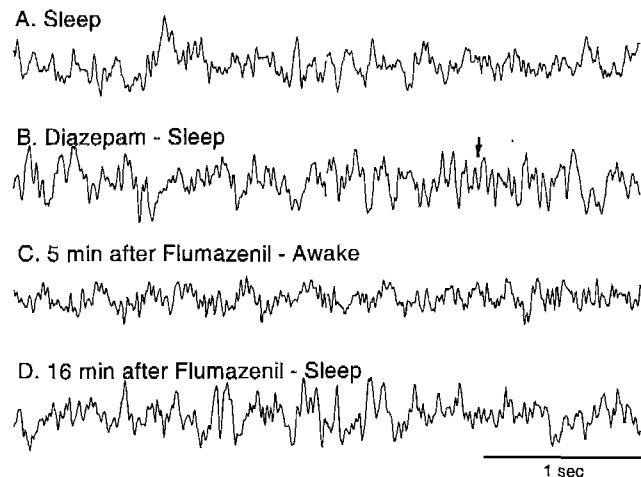


Fig. 1. Representative EEG recorded from the parietal cortex during various behavioral state. A. Large amplitude slow activity during normal sleep; B. Superimposed large amplitude slow activity and fast activity (arrow) during diazepam-induced sleep; C. Theta with fast activity during awake state which was reversed from diazepam-induced sleep by flumazenil; and D. Large amplitude slow activity and sleep reappeared 16 min after flumazenil.

10-20 Hz 범위에서 봉우리가 생겼다(Fig. 3B, F). 정상 수면상태와 비교할 때 10-20 Hz 범위의 파워의 증가 경향과

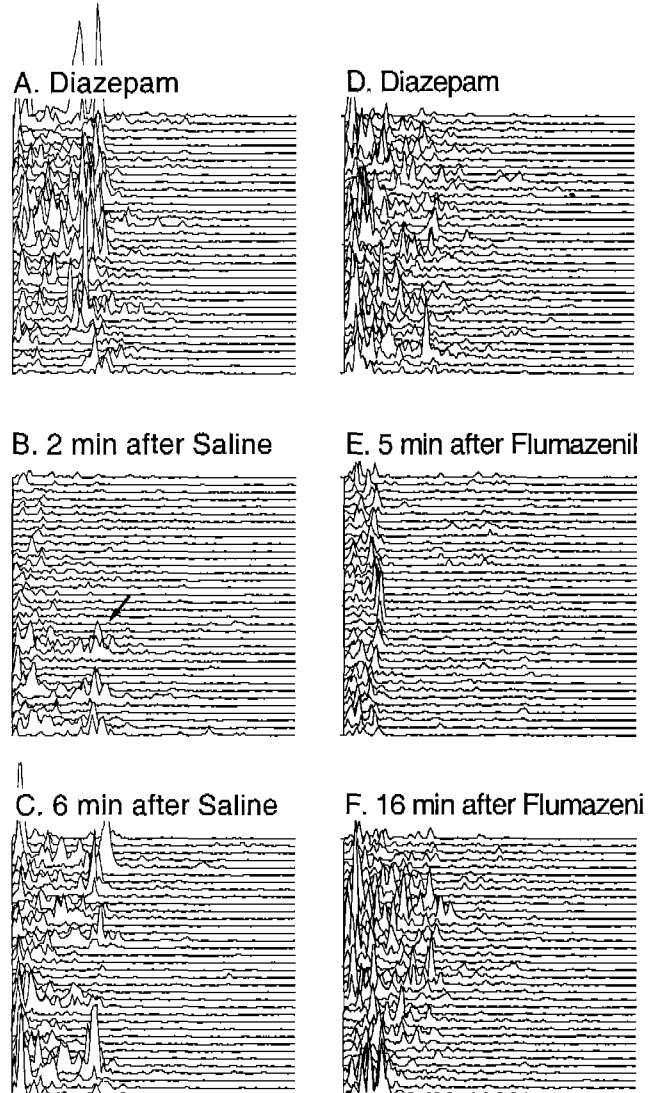


Fig. 2. One example of array of EEG power spectra recorded at the parietal cortex during diazepam-induced sleep (A-C). A. Array of EEG power spectra during diazepam-induced sleep; B. Saline injection induced a transient period of awakening and the spectral pattern similar to normal awake, although the spectral pattern resumed the pattern of diazepam-induced sleep within 5 min. The arrow indicates the appearance of the beta peak. C. Six min after saline injection. Note the reappearance of the spectral pattern of diazepam-induced sleep. Another example of array of EEG power spectra recorded at the parietal cortex during diazepam-induced sleep in one animal (D-F). D. Array of EEG power during diazepam-induced sleep; E. Flumazenil induced the spectral pattern similar to normal awake, which lasted for more than 10 min; F. Sixteen min after flumazenil administration. The spectral pattern recovered to that of diazepam-induced sleep.

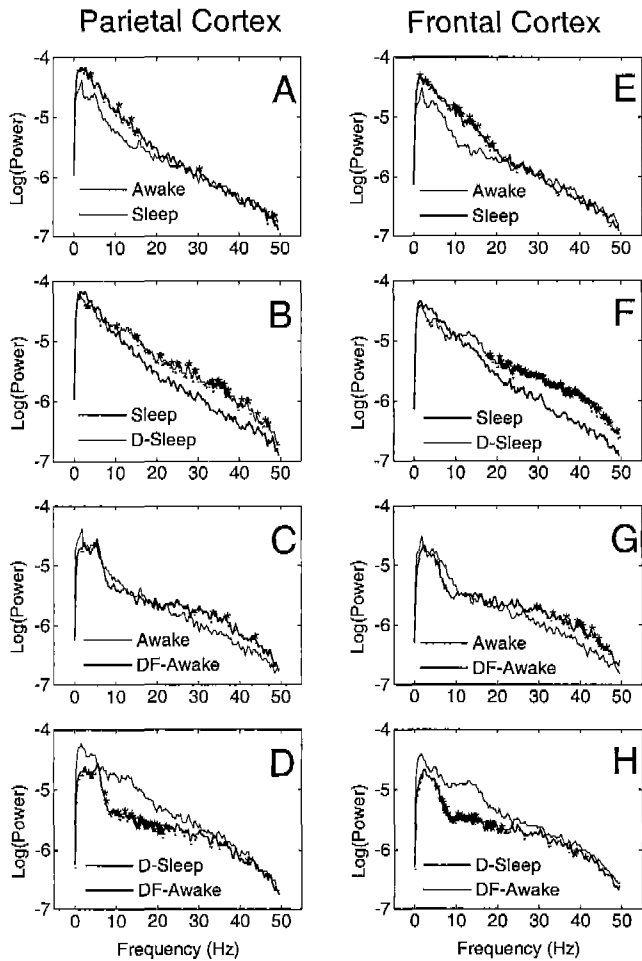


Fig. 3. Comparison of the EEG power spectra averaged over all animals (each group was composed of 4 animals) during between different behavioral states. A, E. Normal awake (Awake) vs. normal sleep (Sleep); B, F. Normal sleep vs. diazepam-induced sleep (D-Sleep); C, G. Normal awake vs. flumazenil awakening from diazepam-induced sleep (DF-Awake); and D, H. Diazepam-induced sleep vs. flumazenil awakening. The significant difference was indicated with period (., $p < 0.05$) and asterisk (*, $p < 0.01$).

더불어 20 Hz 보다 더 빠른 주파수 범위의 파워도 유의하게 증가하였다(Fig. 3B,F).

Flumazenil/생리식염수

정상 수면 또는 diazepam 유발 수면 중에 약한 소음(컴퓨터 조작용)으로 잠을 깨지 않았으나, 주사침으로 찌르는 경우에는 잠시동안 눈을 뜨고 머리를 들었다. 외부 자극에 의하여 깨 상태에서 뇌파는 각성상태에서 뇌파와 유사하였다(Fig. 2B). Diazepam 유발 수면중에 생리식염수를 복강내 주사한 경우와 flumazenil을 주사한 경우를 비교할 경우 생리식염수 주사에 의해 잠을 깨었으나 2분 전후에 다시 수면상태로 들어갔고 뇌파양상도 수면의 특징적인 양상으로 복귀하였다(Fig. 2A,B,C). 그렇지만 flumazenil 주사

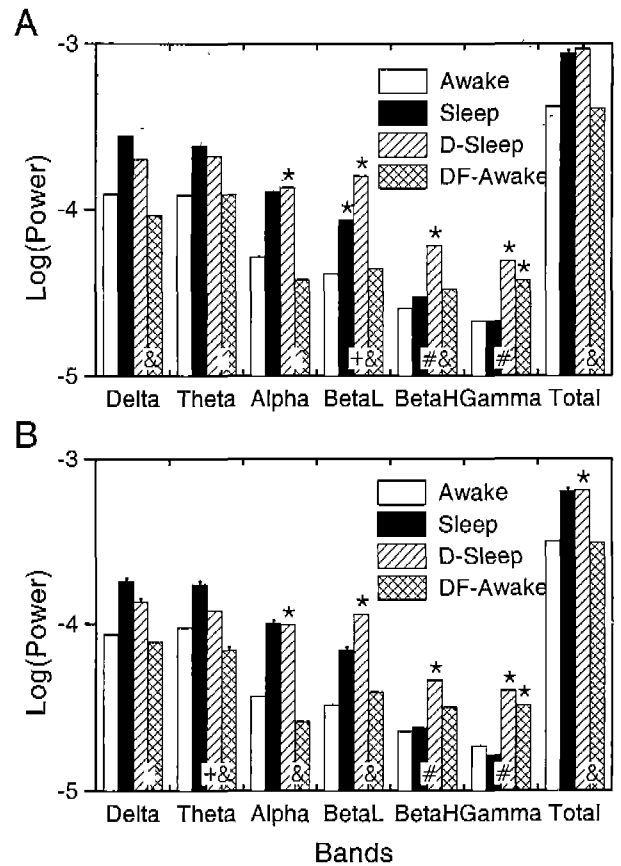


Fig. 4. Comparison of the EEG power bands in the parietal cortex (A) and in the frontal cortex (B) averaged over all animals (each group was composed of 4 animals) during among different behavioral states: normal awake (Awake), normal sleep (Sleep), diazepam-induced sleep (D-Sleep), and flumazenil awakening from diazepam-induced sleep (DF-Awake). The significant difference when compared with Awake was indicated with \cdot ($p < 0.05$) and asterisk * ($p < 0.01$) above the columns. The significant difference between Sleep and D-Sleep was indicated with plus + ($p < 0.05$) and # ($p < 0.01$). The significant difference between D-Sleep and DF-Awake was indicated with ^ ($p < 0.05$) and & ($p < 0.01$).

에 의해 잠을 깨었고 10분 이상이 지난 후에 다시 수면상태의 뇌파 양상을 보였다(Fig. 2D,E,F). 이는 약물에 의한 작용의 결과로 diazepam에 의한 수면 효과가 차단되었음을 보인 것으로 생각된다. Flumazenil 투여로 동물은 각성상태가 되었을 때 뇌파는 깨어 있을 때와 유사하지만 스펙트럼 양상에서 감마 대역의 빠른 주파수 범위의 파워의 유의한 차이를 보였다(Fig. 3C,G).

각성 및 수면; 정상 및 benzodiazepine(Fig. 4)

각 상태에서 스펙트럼 양상을 비교할 때 정상동물의 각성 상태와 비교하여 수면 상태에서 낮은 주파수 범위의 델타, 쉐타 알파, 베타L 대역의 파워가 유의하게 증가하였다(Fig. 4). diazepam 유도 수면과 여기에 flumazenil을 투여

하여 야기된 각성 상태를 비교하면 델타, 세타, 알파, 베타 L 대역의 파워에 유의한 차이를 보였고, 베타H 대역의 파워도 두정엽 피질에서 유의한 차이를 보였다.

정상 수면과 diazepam 유도 수면의 스펙트럼상의 차이가 관찰되었다. 특히 베타L, 베타H, 감마 대역에서 유의한 차이를 보였다. 정상 각성 상태와 flumazenil 유도 각성 상태 사이에 스펙트럼상 차이가 관찰되었다. 특히 감마 대역의 파워의 유의한 차이가 관찰되었다. diazepam에 의해 유도된 수면에서 flumazenil이 각성 상태로 이끌어 뇌파 스펙트럼 양상을 정상동물의 각성 상태와 유사하게 만들지만 diazepam에 의한 빠른 파(특히 감마 대역)의 증가는 정상으로 돌리지 못하였다.

고 찰

최근 중추신경계 작용 약물의 중추성 효과의 재판적 평가를 위하여 정량적 뇌파 측정법이 많이 이용되고 있다. 특히 benzodiazepine의 약력학적-약동학적 연구가 최근에 많이 수행되고 있으며 이들 약물의 뇌파 인자는 보통 베타 범위의 파들의 변화가 이용되고 있다(Mandema 등, 1991; Mandema 등, 1992; Friedmann 등, 1992; Hovinga 등, 1992). 또한 benzodiazepine의 뇌파 효과와 시험관내에서 약물의 수용체 결합력 및 내인성 효능과 상관성에 관한 연구는 뇌파 효과가 benzodiazepine의 GABA-benzodiazepine 수용체에 작용을 반영한다는 것을 제안하였다. benzodiazepine 효현제의 뇌파 효과와 약물의 혈중 농도는 밀접한 상관관계를 보이므로 중추신경계 작용 약물의 약동학적 변수를 추정하는데 연속성, 객관성, 감수성 등의 이상적 요소를 많이 제공한다(Koopmans 등, 1988; Greenblatt 등, 1989; Breimer, 등, 1990). 그렇지만 중추신경계 작용 약물은 뇌파 효과를 일으킴과 동시에 행동 상태의 변화를 초래하기 때문에 본 연구에서 약물의 뇌파 효과와 행동 상태와 상호 작용을 비교 검토하여 benzodiazepine에 의한 뇌파 효과중 GABA-benzodiazepine 수용체에 작용으로 인한 특이적 변화를 연구하고자 하였다.

각성 및 수면 등의 행동상태에 따른 뇌파 변화

약물은 중추신경계에 작용하여 행동 효과와 뇌파 효과를 모두 나타낸다. 또한 행동 상태의 변화는 뇌파 양상을 변화시킨다. 한편 diazepam에 의해 야기된 수면시 뇌파 양상은 외부에서 강한 자극을 주어 각성시키게 되면 각성시 뇌파 양상에 유사하게 된다(박성우 등, 1996). 이러한 사실은 diazepam이 중추신경계의 신경활동에 영향을 주어 수면을 유도한 결과로 뇌파 양상이 변화된 것으로 생각 되므로, 이 변화는 외부 자극에 의해 각성이 야기되면 약물이 중추신경계에 존재하고 있음에도 불구하고 뇌파 또한 변화될 수 있음을 말한다. 그러므로 약물에 의한 뇌파 효과는 약

물 자체의 신경활동에 대한 영향 뿐 아니라 그 신경활동에 따라 부차적으로 수반되는 행동 상태와 밀접한 관련성이 있음을 시사한다.

Diazepam에 의해 유도된 수면과 뇌파 양상

Diazepam은 동물을 수면 상태로 유도하였고 이 상태에서 뇌파는 정상 수면시의 뇌파와 비교할 때 베타L과 그보다 빠른 파의 증가를 보였다. 정상 수면과 benzodiazepine으로 유도된 수면은 질적인 차이가 있다고 알려져 있다(Uchida 등, 1996; Tan 등, 1998). 비록 본 연구의 결과가 중추신경활동에 어떤 차이가 있는지를 설명할 수는 없지만 두가지 수면 상태에서 뇌파 양상의 차이는 중추신경계의 신경활동의 차이를 반영한다고 볼 수 있다. 정상 각성 상태와 비교할 때 diazepam에 의하여 야기된 뇌파 양상은 거의 모든 범위의 뇌파의 파워의 증가를 야기하였는 반면 정상 수면시 뇌파 양상은 주로 베타L 및 그보다 느린 파의 파워의 증가를 야기하였다. 이 결과는 diazepam에 의한 뇌파 효과는 diazepam으로 유도된 수면 상태에서 뇌파 변화와 수면상태와 관련 없는 뇌파 변화를 구별해 준다고 생각된다. 중추신경계 신경활동의 결과로 나타나는 뇌파 활동이 단순한 선형적 특성을 가진다고 보기 어려운 지라도 수면이라는 행동 상태의 특징적인 뇌파 변화를 제거한다면 베타L과 그보다 빠른 파들의 변화가 약물의 수면 상태의 유발의 결과가 아닌 diazepam의 뇌파 효과로 가정할 수 있다.

Flumazenil에 의해 유도된 각성 상태와 뇌파 양상

Flumazenil은 benzodiazepine 수용체에 결합하여 diazepam의 작용을 차단하는 길항제이다(Haefely, 1988). flumazenil은 diazepam에 의하여 야기된 뇌파 변화중 감마 대역을 제외한 모든 범위의 파들을 감소시켰으며 동시에 각성 상태를 유도하였다. 이는 단순한 감각 자극(여기서 주사침 자극)에 의해 유도된 각성 상태보다 더 오래 지속되므로 약물에 의해 diazepam 작용이 차단됨으로써 일어나는 효과의 결과라고 생각된다. 정상 각성 상태와 비교할 때 flumazenil에 의한 각성시 뇌파 양상은 감마 대역의 파워에서만 차이를 보였다. 따라서 flumazenil에 의해 유도된 각성 상태는 완전한 정상 각성 상태와는 차이가 있다. diazepam의 뇌파 효과에 대한 다른 연구들은 주로 30Hz 이하의 파들의 변화를 보았기 때문에 길항제인 flumazenil이 diazepam에 의해 증가된 모든 뇌파가 차단된다(Polc 등, 1981; Gath 등, 1984; Klotz 등, 1985)고 하였으나 본 연구에서 관찰된 diazepam에 의한 감마 대역의 파의 증가는 flumazenil에 의해 억제되지 않은 것으로 이 감마 대역의 파의 증가는 GABA-benzodiazepine 수용체의 작용으로 보기 어렵다고 생각된다. 그리고 길항제에 의한 야기된 뇌파 변화중 앞에서 제시한 diazepam의 수면 상태의 유도의 결과가 아닌 뇌파 변화인 베타L, 베타H 대역의 파워의 감소

가 flumazenil이 GABA-benzodiazepine 수용체를 통한 diazepam의 작용을 차단(Moehler 및 Richards, 1981) 하기 때문으로 생각되므로 베타L, 베타H 대역의 변화, 즉 12-30 Hz 범위의 진폭이나 파워의 변화가 benzodiazepine에 의한 특이적 뇌파 효과이라고 제시하고자 한다. 그러므로 diazepam의 뇌파 효과로 이 범위의 변화를 사용하는 것은 타당하다고 생각된다.

행동 상태 및 뇌파 효과의 관계

약물이 행동 상태를 변화시키고 뇌파 변화를 일으키지만 외부 감각 자극과 같은 다른 조작에 의해서 이들 행동 상태에 영향을 주고 따라서 뇌파 양상을 바꿀수 있다. diazepam에 의한 수면중 외부 자극으로 깨우게 되면 각성 시 뇌파와 유사하게 되었다가 동물이 다시 수면 상태가 되었고 diazepam의 특징적인 뇌파 양상을 나타냈었고, 역효현제를 사용한 실험에서 동물의 각성 수준을 낮춘 상태에서 실험할 경우 뇌파 효과가 크게 관찰된다(Ongini 등, 1983; Mandema, 1992)고 하였다. 그렇기 때문에 약물에 의한 뇌파 효과는 행동 상태에 수반되어 나타나고 서로 분리될 수 없는 관계를 갖기 때문에 benzodiazepine 등 중추신경계 작용 약물의 효과를 평가하는 앞으로의 연구에서 각성 상태를 일정하게 조절하는 것이 실제 중추성 효과를 올바르게 평가할 수 없게 하는 것이므로 오히려 약물에 의한 중추신경계 효과의 평가를 위해서는 행동 상태에 전혀 간섭을 주지 않도록 하는 편이 더욱 좋을 것으로 보인다.

감사의 말씀

저자는 분석 및 교정을 도와 주신 박진숙 선생님과 논문을 검토하여 주신 김순경 선생님께 감사드립니다. 본 연구는 1996년도 경북대학교 의학연구소 연구비의 지원으로 이루어졌습니다.

참고문헌

박성우, 박정숙, 김순경, 이만기. (1996). Diazepam에 의한 원위의 수면시 뇌파의 특징. *경북의대지* **37**, 211-219.

Breimer, L. T. M., Hennis, P. J., Burm, A. G. L., Danhof, M., Bovill, J. G., Spierdijk, J. and Vletter, A. A. (1990). Quantification of the EEG effect of midazolam by aperiodic analysis in volunteers. *Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling. Clin. Pharmacokin.* **18**, 245-253.

Danhof, M. and Mandema, J. W. (1992). Modelling of the pharmacokinetics and pharmacodynamic interactions of CNS active drugs. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* **30**, 516-519.

Dingemans, J., Danhof, M. and Breimer, D. D. (1988). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of CNS drug effects. An overview. *Pharmacol. Ther.* **38**, 1-52.

Friedman, H., Greenblatt, D. J., Peters, G. R., Metzler, C. M., Charlton, M. D., Harmatz, J. S., Antal, E. J., Sanborn, E. C. and Franconi, S. F. (1992). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral diazepam: effect of dose, plasma concentration, and time. *Clin. Pharmacol. Ther.* **52**, 139-150.

Gath, I., Weidenfeld, J., Collins, G. I. and Hadad, H. (1984). Electrophysiological aspects of benzodiazepine antagonists, Ro 15-1788 and Ro 15-3505. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **18**, 541-547.

Greenblatt, D. J., Ehrenberg, B. L., Gunderman, J., Locniskar, A., Scavone, J. M., Harmatz, J. S. and Shader, R. I. (1989). Pharmacokinetic and electroencephalographic study of intravenous diazepam, midazolam and placebo. *Clin. Pharmacol. Ther.* **45**, 356-365.

Haefely, W. (1988). The preclinical pharmacology of flumazenil. *Eur. J. Anesthesiol. Suppl.* **2**, 25-36.

Hovinga, S., Stijnen, A. M., Langemeijer, M. W. E., Mandema, J. W., van Bezooijen, C. F. A. and Danhof, M. (1992). Pharmacokinetic-EEG effect relationship of midazolam in aging BN/BiRij rats. *Br. J. Pharmacol.* **107**, 171-177.

Klotz, U., Ziegler, G., Ludwig, L. and Reimann, I. W. (1985). Pharmacodynamic interaction between midazolam and a specific benzodiazepine antagonist in humans. *J. Clin. Pharmacol.* **25**, 400-406.

Koopmans, R., Dingemans, J., Danhof, M., Horsten, G. P. M. and Van Bostel, C. J. (1988). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of midazolam effects on the human central nervous system. *Clin. Pharmacol. Ther.* **44**, 14-22.

Lancel, M., Crolein, T. A. M., Muller-Preuss, P. and Holsboer, F. (1994). Pregnenolone enhances EEG delta activity during non-rapid eye movement sleep in the rat, in contrast to midazolam. *Brain Res.* **646**, 85-94.

Mandema, J. W., Tukker, E. and Danhof, M. (1991). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the EEG effects of midazolam in individual rats: influence of rate and route of administration. *Br. J. Pharmacol.* **102**, 663-668.

Mandema, J. W., Kuck, M. T. and Danhof, M. (1992). Differences in intrinsic efficacy of benzodiazepines are reflected in their concentration-EEG effect relationship. *Br. J. Pharmacol.* **105**, 164-170.

Mandema, J. W., Tukker, E. and Danhof, M. (1992). In vivo characterization of the pharmacodynamic interaction of a benzodiazepine agonist and antagonist: midazolam and flumazenil. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **260**, 36-44.

Moehler, H. and Richards, J. G. (1981). Agonist and antagonist benzodiazepine receptor interaction in vitro. *Nature* **294**, 763-765.

Ongini, E., Barzachi, C. and Marzanatti, M. (1983). Intrinsic and antagonistic effects of beta-carboline FG 7142 on behavioral and EEG actions of benzodiazepines and pentobarbital in cats. *Eur. J. Pharmacol.* **95**, 125-129.

Paxinos, G. and Watson, C. (1982). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press., New York.

Polc, P., Laurent, J.-P., Scherschlicht, R. and Haefely, W. (1981). Electrophysiological studies on the specific benzo-

- diazepine-antagonist Ro 15-1788. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **316**, 317-325.
- Tan, X., Uchida, S., Matsuura, M., Nishihara, K., Iguchi, Y. and Kojima, T. (1998). Benzodiazepine effects on human sleep EEG spectra: a comparison of triazolam and flunitrazepam. *Life Sci.* **63**, 675-684.
- Tuk, B., van Oostenbruggen, M. F., Herben, V. M., Mandema, J. W. and Danhof, M. (1999). Characterization of the pharmacodynamic interaction between parent drug and active metabolite in vivo: midazolam and alpha-OH-midazolam. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **289**, 1067-1074.
- Uchida, S., Okudaira, N., Nishihara, K. and Iguchi, Y. (1996). Flunitrazepam effects on human sleep EEG spectra: differences in NREM, REM and individual responses. *Life Sci.* **58**, 199-205.