

## Yohimbine과 Atipamezole이 Xylazine-Ketamine 병용 마취건의 뇌파에 미치는 영향

장환수 · 장광호<sup>1</sup> · 이만기\* · 장인호

경북대학교 수의과대학

\*경북대학교 의과대학

### Effects of Yohimbine and Atipamezole in Dogs Anesthetized with Xylazine-Ketamine Combination on EEG

Hwan-soo Jang, Kwang-ho Jang, Maan-gee Lee\* and In-ho Jang

College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University

\*Department of Pharmacology, School of Medicine, Kyungpook National University

**Abstract :** We investigated the effects of yohimbine and atipamezole in dogs anesthetized with xylazine-ketamine combination on electroencephalography(EEG). Experiment groups were divided into three according to antagonists. Saline (1 ml) was used as an antagonist in group C, yohimbine (0.1 mg/kg) in group Y and atipamezole (50 ug/kg) in group A. Each group consisted of 5 dogs. Glycopyrrolate was injected 15 minutes prior to xylazine injection. Xylazine (1.1 mg/kg, IM) and ketamine (10 mg/kg, IV) were injected with the interval of 10 minutes. After 15 minutes, antagonists were administered intravenously. For EEG measurements, a recording electrode was positioned at Cz, which was applied to International 10-20 system. Heart rates, body temperature, respiratory rates, arterial blood pressure, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, electrolytes analysis(Na, K, Cl), and behavioral changes were also measured. Results were recorded at every 4 stages(S1: before xylazine injection, S2: 10 minutes after xylazine injection, S3: 15 minutes after ketamine injection, S4: prior to the dog showing head-up movement after antagonist injection). All results were compared with those of S1. In the power bands(Band1; 1-2.5 Hz, Band2; 2.5-4.5 Hz, Band3; 4-8 Hz, Band4; 8-13 Hz, Band5; 13-20 Hz, Band6; 20-30 Hz, Band7; 30-50 Hz, Band8; 1-50 Hz), the changes of band 1, 2, 3 and 4 were not significant in all groups. In group C, band 7 at S2, band 5, 6 and 7 at S3 and band 8 at S2 were significantly decreased(p<0.05). In group Y, band 7 at S2 and 5, 6 and 7 at S3 were significantly decreased(p<0.05). In group A, band 5, 6 and 7 at S2, S3 and S4, and band 8 at S4 were significantly decreased(p<0.05). In group A, the band power of band 5, 6 and 7 at S4 were still significantly decreased state in spite of dogs showing head-up movement and this finding was different from those of group C and Y. Temperatures, heart rates and respiratory rates were gradually decreased after xylazine and ketamine administration. Temperatures were not antagonized in spite of antagonist injection in all groups. Heart rates were increased after antagonist injection in group Y and A. Respiratory rates were increased after antagonist injection in all groups. In group C, systolic arterial pressure(SAP), diastolic arterial pressure(DAP) and mean arterial pressure(MAP) at S3, and SAP and MAP at S4 were significantly decreased(p<0.05). In group Y, SAP at S3 and DAP and MAP at S4 were significantly decreased(p<0.05). In group A, SAP, DAP and MAP at S2, SAP at S3 were significantly decreased(p<0.05), but significant changes did not occur at S4. In blood gas analysis, only, PaCO<sub>2</sub> at S4 in group Y was significantly decreased(p<0.05). Changes of electrolytes were not significant, except value of Cl<sup>-</sup> at S3 in group A. Mean head-up time (the time dogs showing head-up movement after antagonist injection, minutes) was 38.23±6.46 in group C, 2.54±0.93 in group Y and 2.12±1.32 in group A. Mean sternal recumbent time (the time dogs showing sternal recumbency after antagonist injection, minutes) was 45.93±10.27 in group C, 11.91±7.19 in group Y and 9.88±3.38 in group A. Mean walking time (minutes) was 53.49±9.21 in group C, 22.10±11.10 in group Y and 18.48±4.39 in group A. In group Y, all dogs showed excitation and muscle rigidity in emergence. In group A, two dogs were also showed excitation and muscle rigidity, but were weaker than those of group Y.

**Key words :** yohimbine, atipamezole, xylazine, ketamine, EEG, dog

### 서 론

수의학에서 xylazine은  $\alpha_2$ -adrenoceptor 작용약으로, 뇌에서  $\alpha_2$ - adrenoceptor를 자극하고 norepinephrine의 분비를 차단 하여<sup>24</sup> 많은 종에서 우수한 진정, 진통, 근육이완작용을 발휘

하고<sup>8,34</sup>, 진료나 진단을 위한 환측 보정에 단독으로도 흔히 사용되는 약제이다<sup>26</sup>. 1962년 독일에서 고혈압 치료제로 처음 합성되었으나, 동물에서 강력한 진정작용을 나타내어 처음에는 유럽에서 소와 다른 반추수를 대상으로 진정제로 사용되었으며<sup>34</sup>, 이후 개, 고양이를 대상으로 한 소동물 임상에서도 경험적으로 흔히 사용되어 왔다. 현재 미국에서는 개, 고양이, 사슴, 엘크에서의 사용이 인정되고 있다<sup>26</sup>. Xylazine의 진통효과는 개나 고양이에서 약 15-30분으로 비교적 단

<sup>1</sup>Corresponding author.

E-mail : khojang@knu.ac.kr

기간이며, 진정효과는 1-2시간 정도 지속된다<sup>26</sup>. 비교적 안전한 약제이긴 하지만, 구토, 유연, 뇨량 증가, 고혈당증, 부정맥, 서맥 등의 부작용도 있어<sup>6,20,26</sup>, 적용에 많은 주의를 요한다. 그 외 대형견에서는 탐기증이나 부교감신경작용성 위장관 무력증과 가스 축적을 유발해 급성 복부 확장을 일으키기도 하며, 위식도 괄약근 압력 감소와 위 역류를 일으키기도 한다<sup>26</sup>. 이 때문에 보다 높은 안전성 확보와 부작용 감소, 진정과 마취 효과 증대를 위해 다른 약제와 병용에 관한 연구가 많이 이루어지고 있다.<sup>1,3,4,15,37</sup>

Ketamine과 병용이 그러한 경우이며, ketamine에 의해 유발되는 근강직, 간헐적인 진전과 각성기 흥분증상을 xylazine이 완화시켜 주는 것으로 보고되어왔다<sup>12,21,22,34</sup>. 마취제와 병용은 1970년대 초반 미국과 유럽에서부터 시작되었으며<sup>5,15,43</sup>, 그 가운데 xylazine-ketamine 병용이 고양이, 개, 돼지, 소와 말에서 흔히 사용되고 있다<sup>12</sup>. Xylazine과 ketamine 병용 소동물 전신마취는 단독사용에 의한 부작용을 상호 보완하고 보다 확실한 진통 및 근 이완 효과를 제공하며, 마취 깊이와 시간 조절이 다소 용이해 흔히 사용되고 있는 주사 마취법이다<sup>4,12,16,35</sup>. 하지만 이들 약제의 병용 또한 다른 주사 마취의 경우와 같이 마취제 추가 적용에 의한 마취 회복 지연과 이로 인한 환축 상태와 보호자의 불만, 그리고 약제 과용량 또는 축적으로 인한 마취 사고 발생 위험성이 높아 이들 약제에 대한 길항제와 그 효과에 대한 연구가 활발히 이루어져 왔다<sup>8,12,29,34</sup>. Xylazine 길항제로는 4-aminopyridine<sup>16,29,41</sup>, idazoxan<sup>42</sup>, tolazolin<sup>13,16</sup>, doxapram<sup>30</sup>, yohimbine<sup>13,16,29,30,33,41</sup>, atipamezole<sup>9,11,24,28,39</sup> 등이 있으며 이들의 효력에 대한 연구가 여러 축종을 대상으로 광범위하게 이루어져 왔다.

Yohimbine은 현재까지 흔히 사용하는  $\alpha_2$ -adrenoceptor 길항제로 주로  $\alpha_2$ -adrenergic 수용체에 작용하여 빠른 각성효과를 나타내며, 여러 야생동물과 가축에서 xylazine 단독, 또는 xylazine-ketamine 병용 마취에 대한 길항제로 사용되고 있다<sup>34</sup>. Yohimbine은 모든  $\alpha_2$ -adrenergic receptor subtype에 결합능이 있고,  $\alpha_1$ -adrenergic 수용체보다  $\alpha_2$ -adrenergic 수용체에 약 60배 가량 친화성이 높다. 비교적 최근에 개발된 약제인 atipamezole [MPV-1248, 4-(2-ethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)imidazole]은 강력하고 선택적인 합성  $\alpha_2$ -adrenoceptor 길항제로 처음에는 개의 medetomidine 길항제로 개발되었으며, 현재는 여러 축종을 대상으로 길항 효과에 대한 연구가 계속 진행 중이다<sup>24,39</sup>. Atipamezole은 yohimbine 보다  $\alpha_2$ -adrenoceptor에 더 선택적이며  $\alpha_1:\alpha_2$  선택성이 200-300배 정도이다. Yohimbine과 비교할 때  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ -와  $\alpha_{2C}$ -adrenergic 수용체에는 비슷한 친화성을 보이나,  $\alpha_{2D}$ -adrenergic 수용체에는 yohimbine보다 약 100배 높은 친화성을 나타낸다<sup>31</sup>. 이러한 여러 길항제의 주 적용 목적은 마취 심도를 완화시켜 마취 위험성을 줄이고, 각성기를 단축시키는 데 있다. 효율적인 길항제를 선택하고 최적의 적용 시기를 결정하기 위해서는 마취 심도의 평가와 길항제 적용 후의 각성기에 대한 평가가 필요하다.

마취 상태를 평가하는 방법으로는 마취 단계에 따른 환축

의 신체나 행동의 변화 관찰, 체온,<sup>1</sup> 심박수, 호흡 등과 같은 임상 소견 측정과 뇌전도 변화 분석 외에 여러 가지가 있으며, 특히 뇌전도는 여러 상황에서 뇌기능을 평가하는 우수한 방법으로 보고되고 있다<sup>21,23,24</sup>. 임상 소견을 통한 마취 상태 평가는 주관성을 완전히 배제시킬 수 없고, 확실한 변화가 나타나지 않을 경우 평가에 어려움이 있어 객관적인 기준을 얻기가 쉽지 않지만, 뇌전도의 정량적 분석은 외부자극이나 마취단계에 따른 변화를 정량화하여 나타내 줌으로써 객관적인 판단 기준을 제시하여 준다. 장 등<sup>46</sup>은 propofol 단독 마취에서 propofol 자체가 뇌에 미치는 영향을 뇌전도를 통해 평가하여 propofol 농도 변화에 따른 뇌전도의 변화를 분석하고 행동상의 변화로만 판단하기 어려운 마취 단계에 따른 뇌전도의 특징을 보고한 바 있다. 특히 특정 propofol 농도(0.5 mg/kg/min)에서 통증 자극에 대해 행동 변화 관찰에서 별다른 변화가 나타나지 않았지만 뇌파 분석에서 특정 주파수 영역대의 증가를 나타내어 실제 실험견이 통증 자극에 반응을 나타냄을 알 수 있었고, 이로서 수술에 적합하지 않은 농도임을 밝힌 바 있어, 마취단계 평가에 있어서 뇌전도는 민감한 척도로 활용할 수 있음을 보여주었다.

본 실험은  $\alpha_2$ -adrenoceptor 길항약으로 흔히 사용되고 있는 yohimbine과 비교적 최근에 개발된 atipamezole을 xylazine과 ketamine 병용 마취견에 적용하여 길항 효과를 비교하고자 하였다. 길항제 투여에 의한 신체 및 행동 변화, 혈액내 가스 분압 변화, 전해질 변화, 마취 회복 시간과 뇌전도에서 변화 양상을 살펴보고, 각각의 평가 기준, 특히 행동 변화만으로는 판단하기 어려운 마취 길항 정도를 뇌파상에서 특징적인 변화 지표를 찾음으로써, 이를 활용하여 xylazine과 ketamine 병용 마취견에서 길항제 사용에 의한 마취 회복 상태와 각각의 약제 사용에 따른 뇌파 변화를 알아보고자 하였다. 또한 이를 토대로 개에서는 아직 적용 용량이 정립되지 않은 yohimbine이나 atipamezole의 용량 적합성을 평가하고, 개에서 안전한 활용 여부를 살펴보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 실험 동물

평균 체중이  $3.59 \pm 0.88$  kg인 임상적으로 건강한 실험견 15두를 암수 구별없이 선발하여, 투여하는 길항제 종류에 따라 saline 투여군(이하 대조군), yohimbine 투여군(이하 Y 투여군), atipamezole 투여군(이하 A 투여군)으로 3개 실험군으로 나누었으며, 각각 실험군에 5두씩 배치하였다. 전 실험견은 최소 12시간 이상 절식시켰으며, 뇌파 전극과 동맥 혈압 측정을 위한 20 G catheter(Green I.V. Catheter®, 녹십자 의료공업)를 꽂을 머리부분, 양쪽 귀와 서혜부를 삭모하고, 머리와 양쪽 귀 부위에는 뇌파 전극을 꽂을 부위를 표시하였다. Glycopyrrolate(동국 글리코피롤레이트®, 동국제약) 0.02 mg/kg를 피하주사하고, 양와위로 보정한 다음, 오른쪽 서혜부에 lidocaine(염산 리도카인 2% 주사®, 광명제약) 1

ml/cm를 근육과 피하에 적당히 배분하여 주사하고, 약 5분간 대기하여 국소마취효과가 발현되고 난 후 피부를 약 3cm를 절개하고, 근육을 분리, 대퇴동맥을 노출시킨 후, 대퇴동맥에 catheter를 장착하고 헤파린 처리한 tube를 연결하여 동맥혈압을 측정하였다. 뇌전도 전극과 심전도 전극을 장착하고 기록을 시작하였다. 장착이 끝난 후 주변 전자파를 차단하기 위해 구리판과 구리망으로 만든 상자를 사용해 실험견을 shielding 시키고, 수술대는 38°C로 유지하였다. 빛과 소음에 의한 뇌파상의 변화를 막기 위해 빛과 소음 정도는 실험에 필요한 최소한으로 제한하였다.

Glycopyrrolate 투여 15분 후 xylazine(렘폰®, 바이엘 코리아) 1.1 mg/kg을 근육주사하고, 10분 후 ketamine(유한 케타라®, 유한양행) 10 mg/kg을 정맥주사하였다. Ketamine 투여 15분 후 길항제를 각각 정맥주사하였다. 대조군은 saline 1 ml를 주사하고, Y 투여군과 A 투여군은 yohimbine(Sigma Chemical Co., USA) 0.1 mg/kg과 atipamezole (Antisedan®, Orion Co., Finland) 50 µg/kg을 saline으로 희석하여 각각 1 ml 용량으로 만들어 투여하였다.

#### 측정항목

모든 기록은 xylazine 투여 전(S1), xylazine 투여 후 10분(S2), ketamine 투여 후 15분(S3), 길항제 투여 후 실험견이 머리를 들어 각성하기 직전 시간대(S4)로 나누어 실시하였으며, 각성이 이루어 지는 경우 모든 기록을 중단하고 행동 변화를 관찰하였다. 측정항목 기록순서는 기록시 조작에 의한 오류를 막기 위해 외부 영향에 가장 민감한 뇌파를 측정 한 후 비교적 외부 영향을 적게 받는 순서로 심박수와 동맥혈압, 체온과 호흡수 측정, 동맥혈 채취 순서로 실시하였다.

**1) 뇌파.** Stainless steel needle electrode를 이용하여, 기록 전극은 International 10-20 system을 응용하여 Cz(inion-뒤편) 머리 중앙의 돌출된 뼈와 nasion-앞이마 바로 밑 콧날 가운데 지점에 꽂았으며, 기준전극(reference electrode)과 접지전극(ground electrode)은 양쪽 귀에 꽂아 polygraph(Model 7P4K, Grass instrument Co., USA)를 통하여 측정하였고, 동시에 polygraph에서 전달되는 아날로그 신호를 A/D converting interface(Model MP100ACE, BIOPAC Systems, Inc., USA)를 통하여 200 Hz 속도로 디지털 변환하여 컴퓨터에 기록하였다.

**2) 심박수, 체온, 호흡수.** Polygraph(Model 7P3D, Grass instrument Co., USA)를 이용하여 기록하였다. 심전도는 lead-II로 50 mm/sec 속도로 기록하여 심박수를 관찰하였다. 체온은 전자 체온계로 직장내 체온을 측정하였다.

**3) 동맥 혈압.** 동맥 혈압은 대퇴동맥을 통해 측정하였으며, 생리식염수에 50 IU로 희석한 헤파린이 채워져 있는 tube를 catheter에 장착시켜 polygraph(Model 7P1, Grass instrument Co., USA)로 약 30초간 수축기 동맥혈압(Systolic Arterial Pressure, SAP), 이완기 동맥혈압(Diastolic Arterial Pressure, DAP)과 평균 동맥혈압(Mean Arterial Pressure, MAP)을 측정하였다.

**4) 혈액 가스 및 전해질 분석.** Catheter에 연결된 tube를 통해 동맥 혈액을 약 1.5 ml 채취하여 pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>와 Na, K, Cl을 혈액 가스 분석기(AVL compact 1 Blood Gas Analyzer, AVL Scientific Co., USA)와 전해질 분석기(Fuji DRI-CHEM 800, Fuji photo film Co., Ltd., Japan)로 분석하였다. 동맥혈은 채취 직후 얼음 속에 보관하여 1분 이내에 분석을 완료하였다.

**5) 행동 변화의 관찰.** 길항제 투여 직후부터 실험견이 머리를 들기까지 걸리는 평균 시간(Mean Head-Up Time, MHUT), 환측이 흉와 자세를 유지하기까지 걸리는 평균 시간(Mean Sternal recumbency Time, MST)과 걸을 수 있을 때까지 소요되는 평균시간(Mean Walking Time, MWT)을 측정하였다. MHUT는 실험견이 고개를 들 때까지이며, 눈을 뜨고 있지만 고개를 들지 못하는 경우, 또는 누운채로 머리를 앞 뒤로 흔드는 경우는 계속해서 뇌파와 시간을 측정하였다. MST는 실험견이 흉와 자세를 자발적으로 취하고 약 5초 이상 그 자세를 유지할 수 있을 때 까지이며, 실험견을 일으켜 세우는 등의 인위적인 조작을 가하지 않았다. MWT는 실험견이 자발적으로 일어설 수 있을 때 까지이며 엎드려서 앞으로 기어다니는 행동 등은 일어난 것으로 간주하지 않았다.

#### 자료 분석

뇌파는 기록 단계에서 noise-free한 1분간을 분석에 이용하여, mean spectral power와 mean band power를 구하였다. 각 실험군의 xylazine 투여전을 control로 하여 각 기록대를 paired test로 비교하였으며, 따라서 각 실험견은 자기자신의 control을 가진다. 뇌파 분석에 이용한 band 별 주파수 범위는 8개 영역으로 나누어, band 1은 1-2.5, band 2는 2.5-4.5, band 3은 4.5-8, band 4는 8-13, band 5는 13-20, band 6은 20-30, band 7은 30-50, band 8은 1-50 Hz로 분석에 이용하였다.

뇌파 분석 이외 항목은 unpaired t-test 분석하였으며, 각 실험군의 xylazine 투여전과 비교하였다. 유의성은 p값 0.05 이하로 하였다.

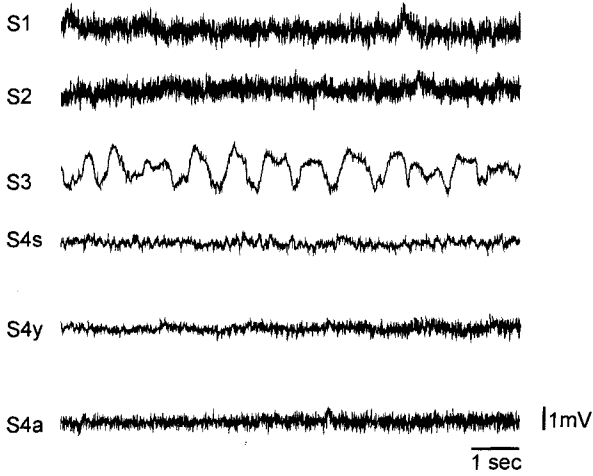
## 결 과

### 뇌파

**1) Raw EEG.** Fig 1은 각 기록시간의 대표적인 raw EEG이다. Xylazine 투여 10분 후인 S2에서는 진폭과 주파수의 특이한 변화를 관찰할 수 없었으나, ketamine 투여 15분 후인 S3에서는 진폭의 큰 증가와 함께 주파수의 감소를 관찰할 수 있었다. 길항제 투여 직후인 S4에서는 진폭은 작아졌으며, S3 보다 주파수가 증가하였지만, xylazine 투여 전인 S1의 주파수에는 미치지 못하였다. S4의 기록을 실험군 별로 비교했을 때, 진폭은 순간 큰 차이를 관찰할 수 없었으나, 주파수는 실험군에 따라 다르게 나타나, Y 투여군의 주파수는 대조군의 주파수 보다 컸으며, A 투여군의 주파수는

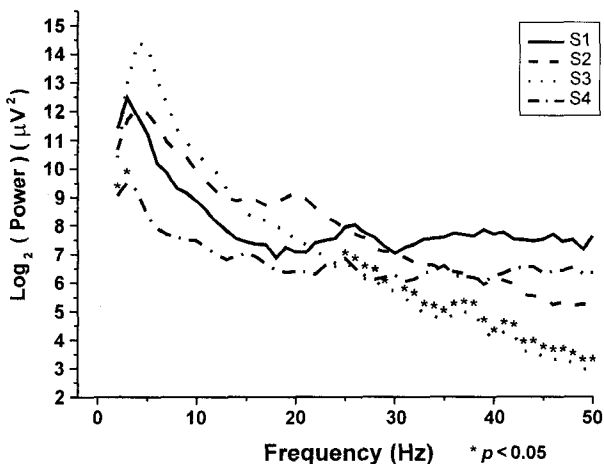
Y 투여군보다 큰 것을 관찰할 수 있었다.

**2) Mean power spectrum.** 전군에서 Ketamine 투여 후 약 10 Hz 이하 주파수 범위에서 xylazine 투여 후 보다 정도 차이는 있었지만 증가하였고, 약 10 Hz 이상 주파수 범위



**Fig 1.** Representative raw EEG obtained in each recording stages in dogs.

- S1 : before anesthesia
- S2 : 10 minutes after xylazine administration
- S3 : 15 minutes after ketamine administration
- S4s : right before dog showing head-up movement after saline administration as an antagonist
- S4y : right before dog showing head-up movement after yohimbine administration as an antagonist
- S4a : right before dog showing head-up movement after atipamezole administration as an antagonist

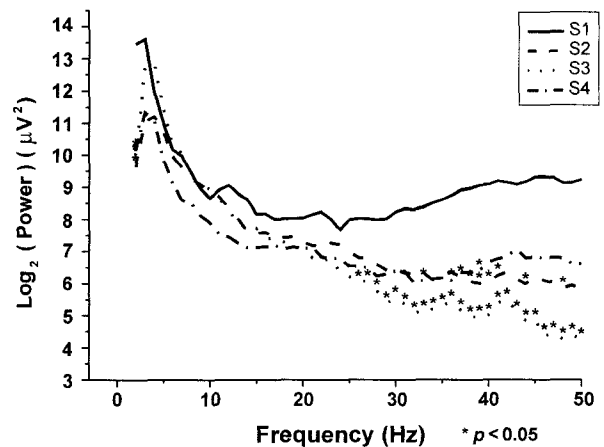


**Fig 2.** Mean power spectrum in the group treated with saline as an antagonist in dogs.

- S1 : before anesthesia
- S2 : 10 minutes after xylazine administration
- S3 : 15 minutes after ketamine administration
- S4 : right before dog showing head-up movement after saline administration for antagonist

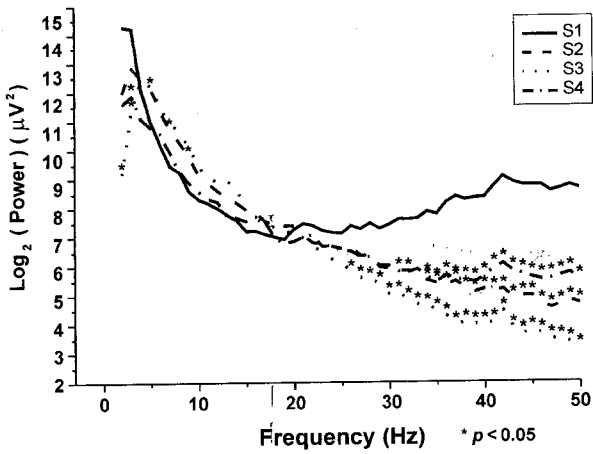
에서는 xylazine 투여 후 보다 감소하였다. Fig 2는 대조군의 mean power spectrum이다. Xylazine 투여 후인 S2에서는 특이적인 변화가 나타나지 않았으나, ketamine 투여 후인 S3에서는 약 25 Hz 이상에서부터 유의성 있는 감소가 나타났다( $p < 0.05$ ). Saline 투여 후 실험견이 머리를 들어 각성을 하기 직전 시간대인 S4에서는 약 5 Hz 이하에서 유의성 있는 감소가 나타났다( $p < 0.05$ ). Fig 3은 Y 투여군의 mean power spectrum이다. Xylazine 투여 후인 S2에서는 약 3 Hz 이하와 약 30 Hz 이상에서 부분적으로 유의성 있는 감소가 나타났다( $p < 0.05$ ). Ketamine 투여 후인 S3에서는 약 3 Hz 이하에서 부분적으로 유의성 있는 감소가 나타났으며, 약 25 Hz 이상에서는 전체적으로 유의성 있는 감소가 나타났다( $p < 0.05$ ). Yohimbine 투여 후 실험견이 머리를 들어 각성을 하기 직전 시간대인 S4에서는 약 3 Hz 이하와 약 30 Hz와 40 Hz 사이에서 부분적으로 유의성 있는 감소가 나타났다( $p < 0.05$ ). Fig 4는 A 투여군의 mean power spectrum이다. Xylazine 투여 후인 S2에서는 약 10 Hz 이하에서 부분적으로 유의성 있는 감소가 나타났으며( $p < 0.05$ ), 약 30 Hz 이상에서 전체적으로 유의성 있는 감소가 나타났다( $p < 0.05$ ). Ketamine 투여 후인 S3에서는 약 5 Hz 이하에서 부분적으로 유의성 있는 감소가 나타났으나( $p < 0.05$ ), 약 25 Hz 이상에서 전체적으로 유의성 있는 감소가 나타났다( $p < 0.05$ ). Atipamezole 투여 후 실험견이 머리를 들어 각성 하기 직전인 S4에서는 약 30 Hz 이상에서 전체적으로 유의성 있는 감소가 나타났다( $p < 0.05$ ).

**3) Mean power band :** Fig 5, 6, 7은 각 실험군의 mean power band를 나타낸 것이다. Fig 5는 대조군의 mean power spectrum이다. Band 5와 6은 ketamine 투여 후인 S3에서, band 7은 S2와 S3에서, band 8은 S2에서 유의

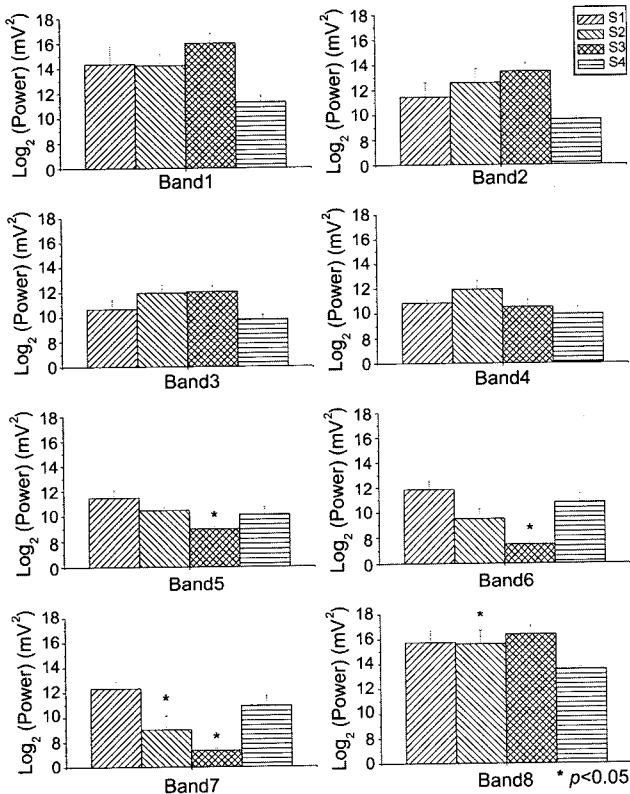


**Fig 3.** Mean power spectrum in the group treated with yohimbine as an antagonist in dogs.

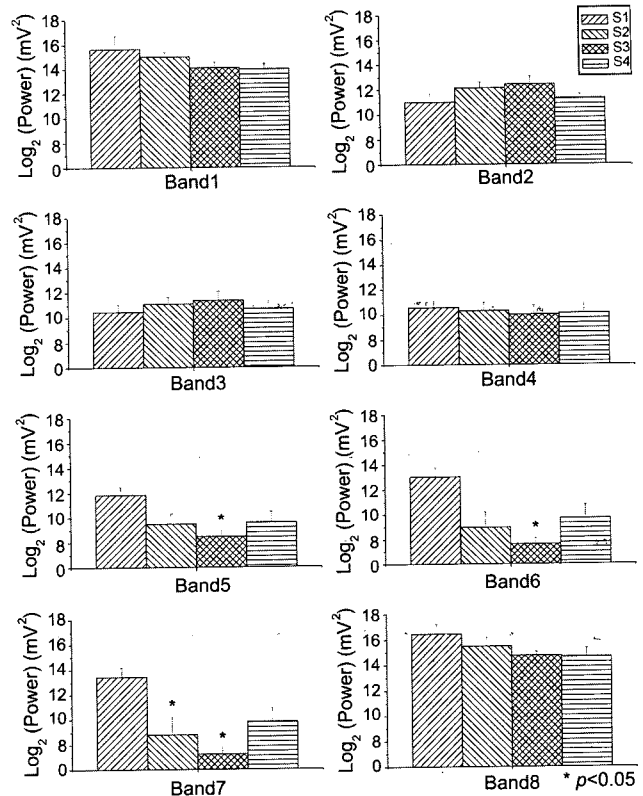
- S1 : before anesthesia
- S2 : 10 minutes after xylazine administration
- S3 : 15 minutes after ketamine administration
- S4 : right before dog showing head-up movement after yohimbine administration for antagonist



**Fig 4.** Mean power spectrum in the group treated with atipamezole as an antagonist in dogs.  
 S1 : before anesthesia  
 S2 : 10 minutes after xylazine administration  
 S3 : 15 minutes after ketamine administration  
 S4 : right before dog showing head-up movement after atipamezole administration for antagonist



**Fig 5.** Mean power band in the group treated with saline as an antagonist in dogs.  
 S1 : before anesthesia  
 S2 : 10 minutes after xylazine administration  
 S3 : 15 minutes after ketamine administratio.  
 S4 : right before dog showing head-up movement after saline administration



**Fig 6.** Mean power band in the group treated with yohimbine as an antagonist in dogs.  
 S1 : before anesthesia  
 S2 : 10 minutes after xylazine administration  
 S3 : 15 minutes after ketamine administration  
 S4 : right before dog showing head-up movement after yohimbine administration as an antagonist

성 있는 감소가 나타났다( $p < 0.05$ ). Fig 6은 Y 투여군의 mean power spectrum이다. Band 5와 6은 ketamine 투여후인 S3에서, band 7은 S2와 S3에서 유의성있는 감소가 나타났다( $p < 0.05$ ). Fig 7은 A 투여군의 mean power spectrum이다. Band 5, 6, 7은 S2, 3, 4에서, band 8은 길항제 투여후인 S4에서 유의성있는 감소가 나타났다( $p < 0.05$ ).

**체온, 심박수, 호흡의 변화**

체온은 마취제 투여와 함께 전군에서 감소하였으며, S2는 A 투여군에서 유의성있는 감소가 나타났고, S3과 S4에서는 실험군 모두 유의성있는 감소가 나타났다( $p < 0.05$ ).

심박수는 ketamine 투여후인 S3까지 전군에서 유의성있게 감소하였으나( $p < 0.05$ ), 길항제 투여 후에는 전군에서 유의성있는 변화가 나타나지 않았으며, Y 투여군과 A 투여군은 나타나지 않았다. 전체 실험군 15마리 중 5마리에서 부정맥이 발생하였다.

호흡수는 S3까지 전체적으로 감소하는 경향을 나타냈다. Xylazine 투여 후 전군에서 유의성있게 감소하였으며( $p < 0.05$ ), A 투여군을 제외하고 S3에서 유의성있는 감소를 나타

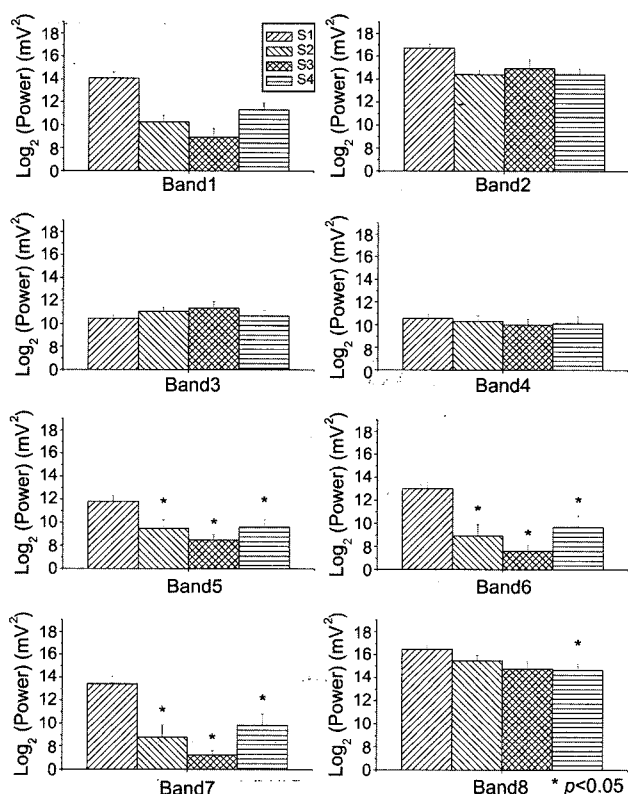


Fig 7. Mean power band in the group treated with atipamezole as an antagonist in dogs.

- S1 : before anesthesia
- S2 : 10 minutes after xylazine administration
- S3 : 15 minutes after ketamine administration
- S4 : right before dog showing head-up movement after atipamezole administration as an antagonist

내었다( $p < 0.05$ ). S4에서는 전군 유의성있는 변화가 나타나지 않았으나, xylazine 투여 전에 비해 호흡수가 증가한 것을 관찰할 수 있었다(Table 1).

**혈압의 변화**

혈압은 실험 기간이 경과함에 따라 전군에서 전체적으로 감소하였다(Table 2). A 투여군은 S2에서 SAP, DAP, MAP 모두 유의성 있게 감소하였으며( $p < 0.05$ ), S3에서 SAP가 유의성 있게 감소하였으나( $p < 0.05$ ), S4에서는 SAP, DAP, MAP 모두 유의성 있는 변화가 나타나지 않았다. 대조군은 S3에서 SAP, DAP, MAP 모두 유의성 있게 감소하였으며( $p < 0.05$ ), S4에서 SAP와 MAP가 유의성 있는 감소를 보였다( $p < 0.05$ ). Y 투여군은 S3에서 SAP가 유의성 있게 감소하였으며( $p < 0.05$ ), S4에서 DAP와 MAP가 유의성 있게 감소하였다( $p < 0.05$ ).

**혈액 가스 및 전해질 분석**

혈액 가스는 각 실험군에서 다양하게 변화하였으나, 변화는 일정한 유형을 관찰할 수 없었다. Xylazine 투여 후 전군에서 PaCO<sub>2</sub>가 감소하였으나 유의성은 없었다. Y 투여군이 S4에서 PaCO<sub>2</sub>만 유의성 있게 감소하였고( $p < 0.05$ ), 나머지는 유의성 있는 변화가 나타나지 않았다(Table 3). 전해질은 각 실험군에서 다양하게 변화하였으나, 변화는 일정한 유형을 관찰할 수 없었다. A 투여군의 ketamine 투여 후인 S3에서 Cl<sup>-</sup>의 유의성 있는 증가( $p < 0.05$ )외에는 유의성 있는 변화가 나타나지 않았다(Table 4).

**행동변화의 관찰**

길항제 투여 후 실험견이 머리를 들 때까지 시간(MHUT)

Table 1. Values of temperature(T), heart rates(P) and respiratory rates(R) obtained in each recording stages in dogs(Mean ± SD)

Group	Variables	Recording stages			
		S1	S2	S3	S4
C	T	39.06 ± 0.63	38.72 ± 1.46	37.58 ± 1.09*	36.8 ± 0.7*
	P	134 ± 27.71	94.8 ± 17.18*	98.8 ± 9.86*	98.8 ± 12.54
	R	17.6 ± 1.67	10.4 ± 2.97*	12.8 ± 2.28*	18.8 ± 5.59
Y	T	39.06 ± 0.33	38.52 ± 0.55	37.32 ± 0.35*	37.22 ± 0.41*
	P	184 ± 8.94	110 ± 22.36*	104 ± 11.4*	224 ± 65.42
	R	15.8 ± 1.48	11.2 ± 3.42*	11.8 ± 1.48*	17.2 ± 3.35
A	T	38.52 ± 0.34	38.06 ± 0.53*	38.08 ± 0.5*	37.96 ± 0.58*
	P	161.6 ± 18.24	120 ± 33.91*	114 ± 16.73*	170 ± 37.42
	R	18.8 ± 5.93	11.4 ± 0.89*	12 ± 2.45	20 ± 4.9

Group C : the group treated with saline, control group  
 Group Y : the group treated with yohimbine as an antagonist  
 Group A : the group treated with atipamezole as an antagonist  
 S1 : before anesthesia, S2 : 10 minutes after xylazine administration  
 S3 : 15 minutes after ketamine administration  
 S4 : right before dog showing head-up movement after antagonist administration  
 T : Temperature(°C), P : Heart rates(beats/min), R : Respiratory rates (breaths/ min)  
 \* p < 0.05 compared with control(S1)

**Table 2.** Values of arterial blood pressures obtained in each recording stages in dogs(Mean  $\pm$  SD, mmHg)

Groups	Variables	Recording stages			
		S1	S2	S3	S4
C	SAP	240.6 $\pm$ 6.84	206 $\pm$ 58.46	198.8 $\pm$ 31.48*	184.4 $\pm$ 26.49*
	DAP	193.6 $\pm$ 14.31	160.6 $\pm$ 52.43	149 $\pm$ 30.7*	127 $\pm$ 28.64
	MAP	217.4 $\pm$ 10.24	183.6 $\pm$ 55.17	169.6 $\pm$ 27.27*	156 $\pm$ 26.67*
Y	SAP	241 $\pm$ 4.18	242 $\pm$ 10.37	216.2 $\pm$ 15.5*	225.6 $\pm$ 16.41
	DAP	194.2 $\pm$ 9.8	195.6 $\pm$ 13.39	172.2 $\pm$ 22.57	170.6 $\pm$ 18.89*
	MAP	217.8 $\pm$ 6.42	219 $\pm$ 11.16	194.4 $\pm$ 18.69	195 $\pm$ 14.11*
A	SAP	243.4 $\pm$ 4.77	226.2 $\pm$ 3.56*	214 $\pm$ 22.75*	225 $\pm$ 19.03
	DAP	206.8 $\pm$ 3.9	180.4 $\pm$ 21.64*	173.6 $\pm$ 29.91	181 $\pm$ 25.59
	MAP	225.2 $\pm$ 1.64	203.6 $\pm$ 12.14*	196 $\pm$ 27.27	203.2 $\pm$ 21.72

S1 : before anesthesia, S2 : 10 minutes after xylazine administration  
 S3 : 15 minutes after ketamine administration  
 S4 : right before dog showing head-up movement after antagonist administration  
 SAP : Systolic Arterial Pressure, DAP : Diastolic Arterial Pressure  
 MAP : Mean Arterial Pressure  
 \*p < 0.05 compared with control(S1)

**Table 3.** Values of blood gas analysis obtained in each recording stages in dogs(Mean  $\pm$  SD, mmHg)

Groups	Variables	Recording stages			
		S1	S2	S3	S4
C	PaCO <sub>2</sub>	31.6 $\pm$ 4.4	26.47 $\pm$ 9.35	34.07 $\pm$ 5.84	34.7 $\pm$ 1.74
	PaO <sub>2</sub>	142.78 $\pm$ 24.46	147.6 $\pm$ 22.65	148.47 $\pm$ 30.03	140.07 $\pm$ 31.87
Y	PaCO <sub>2</sub>	35.58 $\pm$ 2.73	32.85 $\pm$ 5.52	33.35 $\pm$ 6.14	31.2 $\pm$ 1.46*
	PaO <sub>2</sub>	136.64 $\pm$ 18.75	129.53 $\pm$ 16.3	142.9 $\pm$ 16.2	146.32 $\pm$ 7.12
A	PaCO <sub>2</sub>	30.52 $\pm$ 5.23	30.18 $\pm$ 4.4	29.28 $\pm$ 5.03	30.14 $\pm$ 4.26
	PaO <sub>2</sub>	113.38 $\pm$ 13.9	105.38 $\pm$ 37.81	109.83 $\pm$ 20.25	132.98 $\pm$ 20

S1 : before anesthesia, S2 : 10 minutes after xylazine administration  
 S3 : 15 minutes after ketamine administration  
 S4 : right before dog showing head-up movement after antagonist administration  
 \*p < 0.05 compared with control(S1)

**Table 3.** Values of blood gas analysis obtained in each recording stages in dogs(Mean  $\pm$  SD, mmHg)

Groups	Variables	Recording stages			
		S1	S2	S3	S4
C	PaCO <sub>2</sub>	31.6 $\pm$ 4.4	26.47 $\pm$ 9.35	34.07 $\pm$ 5.84	34.7 $\pm$ 1.74
	PaO <sub>2</sub>	142.78 $\pm$ 24.46	147.6 $\pm$ 22.65	148.47 $\pm$ 30.03	140.07 $\pm$ 31.87
Y	PaCO <sub>2</sub>	35.58 $\pm$ 2.73	32.85 $\pm$ 5.52	33.35 $\pm$ 6.14	31.2 $\pm$ 1.46*
	PaO <sub>2</sub>	136.64 $\pm$ 18.75	129.53 $\pm$ 16.3	142.9 $\pm$ 16.2	146.32 $\pm$ 7.12
A	PaCO <sub>2</sub>	30.52 $\pm$ 5.23	30.18 $\pm$ 4.4	29.28 $\pm$ 5.03	30.14 $\pm$ 4.26
	PaO <sub>2</sub>	113.38 $\pm$ 13.9	105.38 $\pm$ 37.81	109.83 $\pm$ 20.25	132.98 $\pm$ 20

S1 : before anesthesia, S2 : 10 minutes after xylazine administration  
 S3 : 15 minutes after ketamine administration  
 S4 : right before dog showing head-up movement after antagonist administration  
 \*p < 0.05 compared with control(S1)

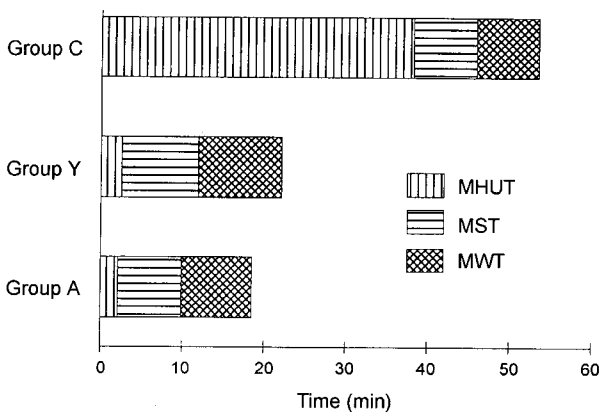
은 대조군은 38.23 $\pm$ 6.46분, Y 투여군은 2.54 $\pm$ 0.93분, A 투여군은 2.12 $\pm$ 1.32분이었으며, 자발적으로 흉외위 자세를

유지하는데 걸리는 시간(MST)은 대조군은 45.93 $\pm$ 10.27분, Y 투여군은 11.91 $\pm$ 7.19분, A 투여군은 9.88 $\pm$ 3.38분이었다.

**Table 4.** Values of electrolyte analysis obtained in each recording stages in dogs(Mean ± SD, mEq/L)

Groups	Variables	Recording stages			
		S1	S2	S3	S4
C	Na	140±11.34	143.6±6.67	145.25±3.86	141.25±15.78
	K	3.58±0.49	3.35±0.64	3.05±0.07	3±0.55
	Cl	109.8±3.83	111.6±4.34	112.2±1.64	125±21.06
Y	Na	147.6±2.6	148.4±1.52	148.2±1.92	147.8±2.39
	K	4.08±0.54	3.78±0.54	3.78±0.53	4.14±0.65
	Cl	106.4±2.7	107.8±2.17	109±2.73	109.6±4.45
A	Na	141.2±2.28	142.6±3.05	143.2±1.64	143.4±2.07
	K	3.98±0.43	3.72±0.41	3.44±0.23	3.76±0.61
	Cl	106.2±3.49	106.6±4.83	109.8±1.48*	110±5.7

S1 : before anesthesia, S2 : 10 minutes after xylazine administration  
 S3 : 15 minutes after ketamine administration  
 S4 : right before dog showing head-up movement after antagonist administration  
 \*p < 0.05 compared with control(S1)



**Fig 8.** Time to recovery after antagonists administration in each group.  
 MHUT : Mean Head-Up Time  
 MST : Mean Sternal recumbency Time  
 MWT : Mean Walking Time

실험견이 자발적으로 보행하는데 걸리는 시간(MWT)은 대조군은 53.49±9.21분, Y 투여군은 22.10±11.10분, A 투여군은 18.48±4.39분이었다(Fig 8). Y 투여군과 A 투여군의 행동 변화 시간이 매우 짧아진 것을 관찰할 수 있었다. Y 투여군은 모든 실험견이 각성시 심한 흥분증상이나 근강직을 나타냈으며, A 투여군은 실험견 2마리가 Y 투여군보다 정도는 약하지만 흥분증상이나 근강직을 나타내었다. 대조군에서는 흥분증상이나 근강직을 관찰할 수 없었다.

**고 찰**

α<sub>2</sub>-adrenoceptor 작용약인 xylazine의 부작용은 구토, 유연, 뇨량 증가, 고혈당증, 부정맥, 서맥 등이 있으며<sup>6,20,26</sup>, 구토는

고양이에서 약 90%, 개에서 약 30%가 발생해 고양이에서 더 흔하다<sup>6</sup>. 심혈관계에 다양한 영향을 미쳐 투여 후 초기 혈관수축작용으로 약 5-10분간 일시적 고혈압이 발생한 후 심박출량 저하와 혈압 감소가 장기간 지속된다. 이 영향은 용량을 줄이고 정맥내 주사보다는 근육주사함으로써 줄일 수 있다<sup>26</sup>. Xylazine은 확실한 심장 부정맥을 유발하며 이는 vagal tone의 증가 때문으로 보여진다. 이를 막기 위해 소동물 임상에서는 현재 계속 논란은 되고 있지만 항콜린성 약물을 같이 투여하고 있는 추세이다. 임상 용량으로도 호흡수 감소를 일으키며, 특히 고용량 또는 다른 중추신경 억제제와 병용에서 확실한 호흡 억제가 나타난다<sup>26</sup>. Xylazine 1.1 mg/kg 을 근육 주사한 본 실험에서는 전체 실험견 15두 중에서 3두가 구토를 일으켰으며, 부정맥은 5두가 발생하였다. 구토는 절식으로 인해 발생이 줄어든 것으로 생각된다. 부정맥은 ketamine 투여 전 소실된 경우가 1마리, ketamine 투여 직후에 소실된 경우가 3두이고, ketamine 투여 약 10분 후 소실된 경우가 1두 있었다. 동맥 혈압은 xylazine, ketamine 투여 후 점차적으로 감소하였다. Y 투여군에서 xylazine 투여 후 유의성은 없었으나, 대조군보다 혈압이 다소 증가하였으며, 이는 xylazine에 의한 초기 혈관수축작용으로 보여지며, ketamine 투여 후 감소하였다. 이전 연구에서 medetomidine 길항제로 atipamezole을 투여한 결과 투여 직후 일시적이지만 유의성 있는 혈압 감소가 나타난 후, 곧 증가하였으며, 이와같은 일시적인 혈압 감소가 임상에 미치는 영향은 불명확하다고 하였다<sup>39</sup>. 혈압의 변화는 길항제 투여 후 대조군은 ketamine 투여 전보다 더 감소하였으며, SAP와 MAP는 유의성 있는 감소를 보였다(p<0.05). Y 투여군은 yohimbine 투여 후 SAP와 MAP가 ketamine 투여 후 보다는 증가하였으나, xylazine 투여 전 수치에는 미치지 못하였으며, MAP 변화는 유의성이 있었다(p<0.05). DAP는 SAP, MAP와 달리 유의성 있게 감소하였다(p<0.05). 본 실험의 방법과 결과



로 미루어 볼 때 yohimbine이 초기 이완기 혈압 감소에 영향을 미치는 것으로 추측된다. A 투여군은 atipamezole 투여 후 모든 동맥 혈압 수치가 증가하였으나, xylazine 투여 전 수치에는 미치지 못하였으며, 유의성은 나타나지 않았다.

Xylazine과 medetomidine의 단독 투여 또는 이들과 ketamine 병용 마취에서 체온, 심박수와 호흡수는 감소하며, 이는  $\alpha_2$ -adrenoceptor 길항제 투여 후 회복된다고 하였다<sup>16,22,35,39</sup>. 길항제 용량에 따라 다르지만, 체온 회복에는 일정시간이 걸리며, 약제 투여 전 상태로 회복하려면 장시간이 소요된다. 심박수와 호흡수는 길항제 투여 후 약 1-2분 내에 증가하기 시작하며, 10여분 내에 약제 투여전 수치 또는 그 이상으로 빠르게 회복된다는 보고가 있다<sup>35</sup>. 본 실험에서는 체온, 심박수와 호흡수는 길항제 투여 전까지 전군에서 계속하여 감소하였다. 체온은 길항제 투여 후에도 전체 실험군에서 감소하여 길항되지 않은 것을 관찰할 수 있었다. 이는 각성제 투여 후 실험견이 머리를 들어 각성을 하기 직전까지 체온을 측정하였으며, yohimbine과 atipamezole 투여 후 각성하는 시간이 모두  $2.54 \pm 0.93$ 분 미만인 것을 고려하면 특이할 만한 사항이 아닌 것으로 추론된다. 심박수는 대조군에서는 saline 투여 후 각성 시간이  $38.23 \pm 6.46$ 분이었으며, 심박수가  $134 \pm 27.71$ 회/분에서  $98.8 \pm 12.54$ 회/분으로 감소한 것으로 나타나 약제 투여전 상태로 회복되지 않았음을 추정할 수 있었다. Y 투여군과 A 투여군은 길항제 투여 후  $184 \pm 8.94$ 회/분에서  $224 \pm 65.42$ 회/분,  $161.6 \pm 18.24$ 회/분에서  $170 \pm 37.42$ 회/분으로 각각 증가하여, xylazine 투여 전 수치보다 증가하였다. Y 투여군 수치가 대조군보다 더 크게 증가하였으며, 이는 결과에 언급한 행동 변화 관찰에서 기술한 각성기 흥분 증상이나 근강직 증상과 상관이 있거나, 두 실험군 간의 길항제 용량 차이에 기인한 것으로 추측된다. 호흡수는 길항제 투여 후 전군에서 xylazine 투여 전 수치보다 증가하였다.

임상적으로 권장하는 용량의 xylazine을 투여하면  $\text{PaCO}_2$ ,  $\text{PaO}_2$ 는 변화가 거의 없으나, xylazine과 ketamine을 혼합하여 정맥 주사하면 정맥혈  $\text{PO}_2$ 의 어느 정도 감소와 함께 명확한 혈액학 변화가 나타나며, 이로 인해 xylazine-ketamine 병용 마취는 심근질환 환축에는 사용을 금한다 하였다<sup>22</sup>. 본 실험에서 xylazine 투여 후  $\text{PaCO}_2$ 가 전 실험군에서 유의성은 없었지만 감소하였으며, Y 투여군에서 yohimbine 투여 후  $\text{PaCO}_2$ 가 유의성 있는 감소를 보였다. 이는 호흡수의 증가와 관련있다고 생각된다.

행동 평가에 의할 때 yohimbine과 atipamezole은 xylazine-ketamine 병용 마취에 대해 확실한 길항 효과를 보인다고 판단된다. 그러나, 실험견이 머리를 들어 각성한 후 보행할 수 있을 때까지 시간은 대조군이 15.26분, Y 투여군이 17.56분, A 투여군이 16.36분으로 나타나 대조군이 각성하기까지 시간은 많이 걸리지만, 각성 후 행동 변화는 다른 길항제 투여보다 빠른 것을 알 수 있었다. Atipamezole은 yohimbine보다 각성 기간을 좀 더 단축할 수 있었으며, 이전의 보고<sup>38</sup>로 미루어 atipamezole을 일정량 증량하면 각성 시간을 좀

더 단축할 수 있다고 생각된다. Yohimbine을 투여한 Y 실험군은 각성기에 전 실험견이 심한 흥분 증상과 근강직을 나타내었으며, 이는 이전 보고에서도 다수 언급된 바 있다<sup>8,21,29</sup>. 고용량의 yohimbine 투여는 쥐에서 호흡마비를 일으키기도 한다<sup>16</sup>. 이러한 부작용이 yohimbine 자체 독성으로 인한 것인지 xylazine 길항으로 인한 ketamine 약효 증강 때문인지는 알 수 없으나, yohimbine 용량 증가를 통한 각성기 단축에는 많은 주의를 요할 것으로 생각된다. Yohimbine은  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists를 길항할 뿐만 아니라 다른 중추신경 억제제에 대해서도 길항하고, ketamine에 관해서는 불특정적으로 길항하나, 근강직을 길항하지는 못한다고 하였다<sup>2,10,12,33,40</sup>.

Atipamezole을 투여한 A 투여군에서도 2도가 yohimbine보다 정도는 약하지만 각성기 흥분 증상과 근강직을 보였다. Yohimbine 보다는 atipamezole이 xylazine과 ketamine 양자의 약효, 특히 근강직 현상을 좀 더 효과적으로 길항하는 것으로 생각되며, xylazine-ketamine 병용 마취견에서 atipamezole과 yohimbine 용량을 본 실험 용량보다 증감시켜 각성기간과 각성기 흥분 증상, 근강직을 이상적으로 조정할 수 있는지에 대한 연구가 필요하다고 생각한다.

현재 마취학에서 뇌파는 마취시 정량 분석을 통한 환자 움직임 예측<sup>18,19,36</sup>과 여러 분석 척도를 사용하여 마취 깊이에 따른 특징적 변화를 찾아 마취 깊이를 평가하는데 주로 사용되고 있다<sup>14,17,25,32</sup>. 그러나 이러한 뇌파도 여러 종류 전마취제를 사용하게 되면 주마취제에 의한 일반적인 마취양태와 임상 증상, 혈액학 등이 변하게 되어 이들만을 가지고는 마취 적합성 여부를 판단하기 어렵다<sup>25,32,36</sup>. 사용하는 약물에 따라 뇌파 형태와 변화 양상이 달라지므로, 여러 마취제에 대해 한 개의 표준적인 뇌파 형태 또는 변화 양상으로 마취 또는 진정 정도를 평가하기란 어렵기 때문에 각각 사용 약제에 대한 다른 기준을 필요로 한다<sup>14,18,27,44</sup>. 본 실험은 glycopyrrolate, xylazine, ketamine 등 여러 약물을 사용하였으나, 흔히 임상에 사용하는 약물을 병용하여 길항제의 영향을 알아보고자 하여 부득이 여러 약물을 사용하였으며, glycopyrrolate는 혈액뇌 장벽 통과가 어려워 뇌파에는 큰 영향을 미치지 않았을 것으로 생각된다. 이<sup>45</sup>는 diazepam과 flumazenil 상호작용이 흰쥐 대뇌피질 뇌파에 미치는 영향에 대한 실험에서 diazepam이 약 20 Hz 이상 주파수 범위에서 power를 유의하게 증가시켰다고 하였으나, 같은 진정효과를 지녔다고 할 수 있는 xylazine은 약 20 Hz 이상 주파수의 power가 감소하였으며, 부분적으로는 유의성을 나타내어( $p < 0.05$ ), 같은 효과를 지녔으나 다른 결과를 보였다. Hatch 등<sup>10</sup>은 고양이에게 ketamine을 투여 후 4-aminopyridine과 yohimbine을 투여, 길항 효과를 평가하는 실험에서, ketamine 투여 후 뇌파에서 많은 저진폭 극파를 가진 고진폭 느린 파가 특징인 전형적인 'ketamine complex'를 관찰하였으며, 길항제 투여 후 저진폭 속파가 급속하게 증가하고, 이런 변화는 환축 각성이 가까워지면서 더욱 증가하였다고 하였다. 환축 각성 후에도 ketamine 마취에서 관찰한 극파를 가진 고진폭 서파가 부분적으로 나타났다고 하였다. Xylazine

과 ketamine을 병용한 본 실험에서도 ketamine 투여 후 ketamine complex를 관찰하였으며, xylazine 투여 후 뇌파 변화가 크지 않아, ketamine 투여에 의한 뇌파 변화가 두드러지게 나타난 것으로 생각된다. 길항제 투여 후 변화는 약제는 다르지만 동일한 결과를 관찰하였으며, 환축 각성 후의 뇌파는 관찰하지 않았다. 전 실험군에서 길항제 투여 후 유의적인 변화는 아니지만 xylazine 투여 전 power 값으로 회복하지 않는 것을 알 수 있다. 이는 길항제 투여 후 실험견 각성이 완전한 중추신경계 회복에 의한 것이 아님을 보여준다. A 투여군에서 atipamezole 투여 후 약 20 Hz 이하에서 대조군과 거의 일치하는 값을 보여, 이들 범위 power 값 증가가 특이적임을 보여 주었다. Band power는 대조군의 saline 투여 후 정상 각성과 비교할 때, Y 투여군에서 yohimbine 투여 후 대조군과 동일하게 모든 band에서 유의성이 없었으나, A 투여군에서는 길항제 투여 후에도 band 5, 6, 7, 8에서 유의적인 감소를 보여( $p < 0.05$ ), atipamezole 이 실험견이 머리를 들어 각성을 하기 전 시간대에서 이들 영역의 길항에는 효과적이지 못하다고 생각된다. 이와 같은 결과를 각성기 행동 평가와 연관하여 분석하면, band 5, 6, 7의 유의적인 감소 상태는 각성기 근강직이나 흥분 증상 발생과 관계있는 것으로 생각되며, Y 투여군에 비해 근강직이나 흥분 증상 빈도와 정도가 현저하게 낮은 A 투여군은 xylazine 투여에 의해 감소되는 약 20 Hz 이상 주파수 범위가 포함되는 비교적 높은 주파수 영역인 band 5, 6, 7이 늦게 길항되고, 이들 영역의 억제제가 환축 각성에서 부작용 발생 억제와 관련이 있을 것으로 생각되며, 이에 대한 연구가 필요하다고 생각된다. Xylazine-ketamine 병용 마취견에서 yohimbine 투여 후 실험견이 머리를 들어 각성하기 직전 뇌파는 xylazine-ketamine 투여에 의해 유의성있게 감소하였던 band 5, 6, 7에서 power 값 증가와 유의성 소실이 특징적이었다. Atipamezole의 투여는 같은 기록 시간대에서 band 5, 6, 7의 power가 계속해서 유의성있는 감소를 나타내, 환축 각성과 관련된 특징적 뇌파 변화를 찾을 수 없었다. 뇌파의 변화가 중추신경활동에 어떤 차이가 있는지는 설명할 수 없으나, 두 약제 투여가 중추 신경계에 다른 신경활동을 유발함을 짐작할 수 있었다. 뇌파 변화만으로 두 약제 용량 적합성을 평가하기 어려우나, 임상 증상과 각성기 행동을 같이 비교하였을 때, atipamezole 50  $\mu$ g/kg 정맥 투여가 yohimbine 0.1 mg/kg 정맥 투여보다 xylazine-ketamine 병용 마취견 각성에 효과적이며, yohimbine 0.1 mg/kg 정맥 투여는 xylazine-ketamine 병용 마취견 각성시 심한 근강직과 흥분 증상을 유발하는 바, 앞으로 연구를 통한 용량의 가감이 필요하다 생각된다.

## 결론

### 뇌파 변화

Mean band power는 대조군에서는 S2에서 band 7, 8의 유의적인 감소( $p < 0.05$ )와 S3에서 band 5, 6, 7의 유의적인

감소( $p < 0.05$ )가 나타났다. Y 투여군에서는 S2에서 band 7의 유의적인 감소( $p < 0.05$ )와 S3에서 band 5, 6, 7의 유의적인 감소( $p < 0.05$ )가 나타났다. A 투여군에서는 S 2, 3, 4에서 band 5, 6, 7의 유의적인 감소( $p < 0.05$ )와 S 4에서 band 8의 유의적인 감소( $p < 0.05$ )가 나타났다.

### 체온, 심박수, 호흡수 변화

체온은 전군에서 기록시간대 변화에 따라 지속적으로 감소하였다. 대조군은 S3과 S4에서 유의성이 있었다( $p < 0.05$ ). Y 투여군은 S3과 S4에서, A 투여군은 S2, 3, 4에서 유의성이 있었다( $p < 0.05$ ).

심박수는 대조군에서는 S2, S3에서 유의적인 감소를 보였고( $p < 0.05$ ), S4는  $98.8 \pm 12.54$  회/분으로 유의성은 없었지만 xylazine 투여 전인  $134 \pm 27.71$  회/분에 훨씬 미치지 못함을 알 수 있다. Y 투여군에서는 S2, S3에서 유의적인 감소를 보였고( $p < 0.05$ ), S4에서 심박수는  $224 \pm 65.42$  회/분으로 xylazine 투여 전인  $184 \pm 8.94$  회/분을 훨씬 초과하였다. A 투여군에서는 S2, S3에서 유의적인 감소를 보였고( $p < 0.05$ ), S4에서 심박수는  $170 \pm 37.42$  회/분으로 xylazine 투여 전인  $161.6 \pm 18.24$  회/분을 초과하였다.

호흡수는 대조군과 Y 투여군은 S2, 3에서 유의적인 감소를 보였고( $p < 0.05$ ), S4에서는 유의적이진 않지만 xylazine 투여 전 수치를 초과하였다. A 투여군은 S2에서 유의적인 감소를 보였고( $p < 0.05$ ), S4에서는 xylazine 투여 전 수치를 초과하였지만, 유의성은 없었다.

### 혈압 변화

대조군은 S3에서 SAP, DAP, MAP 모두 유의성 있는 감소( $p < 0.05$ )와 S4에서 SAP와 MAP의 유의적인 감소( $p < 0.05$ )가 나타났다. Y 투여군은 S3에서 SAP의 유의적인 감소( $p < 0.05$ )와 S4에서 DAP와 MAP의 유의적인 감소( $p < 0.05$ )가 나타났다. A 투여군은 S2에서 SAP, DAP, MAP의 유의적인 감소( $p < 0.05$ )와 S3에서 SAP의 유의적인 감소( $p < 0.05$ )가 나타났으나, S4에서 SAP, DAP, MAP는 유의적인 변화가 나타나지 않았다.

### 혈액 기스와 전해질 분석

혈액 가스 분석에서 xylazine 투여 후 전 실험군에서 PaCO<sub>2</sub>가 감소하였으나 유의적이진 않았다. Y 투여군만이 S4에서 PaCO<sub>2</sub>가 유의성 있게 감소하였고( $p < 0.05$ ), 그 외 변화는 유의적이지 않았다.

전해질 분석은 A 투여군의 S3에서 Cl<sup>-</sup>의 유의성 있는 증가( $p < 0.05$ ) 외에는 유의성 있는 변화가 나타나지 않았다.

### 행동 변화 관찰

길항제 투여 후 실험견이 머리를 들 때까지 시간(MHUT)은 대조군이  $38.23 \pm 6.46$ 분, Y 투여군이  $2.54 \pm 0.93$ 분, A 투여군이  $2.12 \pm 1.32$ 분으로 나타났다.

자발적으로 흉와 자세를 유지하는데 걸리는 시간(MST)은

대조군이 45.93±10.27분, Y 투여군이 11.91±7.19분, A 투여군이 9.88±3.38분으로 나타났다.

실험견이 자발적으로 보행하는데 걸리는 시간(MWT)은 대조군이 53.49±9.21분, Y 투여군이 22.10±11.10분, A 투여군이 18.48±4.39분으로 나타났다.

Y 투여군은 전 실험견이 각성시 심한 흥분증상이나 근강직을 나타냈으며, A 투여군은 실험견 2마리가 Y 투여군 보다 정도는 약하지만 흥분증상이나 근강직을 나타내었다. S 투여군에서는 흥분증상이나 근강직을 관찰할 수 없었다.

## 참 고 문 헌

- Adetunji A, Pascoe PJ, McDonell WN, Honey FD. Retrospective evaluation of xylazine/halothane anesthesia in 125 cattle. *Can Vet J* 1984; 25: 342-346.
- Booth NH. CNS stimulants. In: Booth NH, McDonald LE. ed. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 6th ed. Iowa : Iowa state university press. 1988; 402-403.
- Breese CE, Dodman NH. Xylazine-ketamine-oxymorphone; an injectable anesthetic combination in swine. *JAVMA* 1984; 184: 182-183.
- Byagagaire SD, Mbiuki SM. Duration of analgesia in sheep under xylazine/ketamine anesthesia. *Vet Rec* 1984; 114: 15-16.
- Clark KW, Hall LW. Xylazine - a new sedative for horses and cattle. *Vet Rec* 1969; 85: 512-517.
- Cullen LK. Xylazine and medetomidine in small animals: these drugs should be used carefully. *Aust Vet J* 1999; 77: 722-723.
- Davis LE. Xylazine. *JAVMA* 1980; 176: 454-455.
- Douglas PC. Sloth bear immobilization with a ketamine-xylazine combination: Reversal with yohimbine. *JAVMA* 1986; 189: 1050-1051.
- Ewing KK, Mobammed HO, Scarlett JM, Short CE. Reduction of isoflurane anesthetic requirement by medetomidine and its restoration by atipamezole in dogs. *Am J Vet Res* 1993; 54: 294-299.
- Hatch RC, Booth NH, Kitzman JV, Wallner BM, Clark JD. Antagonism of ketamine anesthesia in cats by 4-aminopyridine and yohimbine. *Am J Vet Res* 1983; 44: 417-423.
- Hayashi K, Nishimura R, Yamaki A, Kim HY, Matsunaga S, Sasaki N, Takeuchi A. Antagonistic effects of atipamezole on medetomidine-midazolam induced sedation in dogs. *J Vet Med Sci* 1994; 56: 1009-1011.
- Hsu WH, Bellin SI, Dellmann HD, Hanson CE. Xylazine-ketamine-induced anesthesia in rats and its antagonism by yohimbine. *JAVMA* 1986; 189: 1040-1043.
- Hsu WH, Schaffer DD, Hanson CE. Effects of tolazolin and yohimbine on xylazine-induced central nerve system depression, bradycardia, and tachypnea in sheep. *JAVMA* 1987; 190: 423-426.
- Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998; 88: 642-650.
- Kerr DD, Jones EW, Holbert D, Huggins K. Comparison of the effects of xylazine and acetylpromazine maleate in the horse. *Am J Vet Res* 1972; 33: 777-784.
- Komulainen A, Olson ME. Antagonism of ketamine-xylazine anesthesia in rats by administration of yohimbine, tolazoline, or 4-aminopyridine. *Am J Vet Res* 1991; 52: 585-588.
- Lee MG, Park EJ, Choi JM, Yoon MH. Electroencephalographic correlation dimension changes with depth of halothane. *Korean J Physiol Pharmacol* 1999; 3: 491-499.
- Leslie K, Sessler DI, Smith WD, Larson MD, Ozaki M, Blanchard D, Crankshaw DP. Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 84: 52-63.
- Long CW, Shah NK, Loughlin C, Spydell J, Bedford RF. A comparison of EEG determinants of near-awakening from isoflurane and fentanyl anesthesia. *Anesth Analg* 1989; 69: 169-173.
- McCashin FB, Gabel AA. Evaluation of xylazine as a sedative and preanesthetic agent in horses. *Am J Vet Res* 1975; 36: 1421-1429.
- Moens Y, Fargetton X. A comparative study of medetomidine/ketamine and xylazine/ketamine anaesthesia in dogs. *Vet Rec* 1990; 127: 567-571.
- Moens Y. The veterinary experience. *Bailliere's Clinical Anaesthesiology* 2000; 14: 293-304.
- Moore MP, Greene SA, Keegan RD, Gallagher L, Gavin PR, Kraft SL, Deltaan C, Klappenbach K. Quantitative electroencephalography in dogs anesthetized with 2.0% end-tidal concentration of isoflurane anesthesia. *Am J Vet Res* 1991; 52: 551-560.
- Nishimura R, Kim HY, Matsunaga S, Hayashi K, Tamura H, Sasaki N, Takeuchi A. Cardiopulmonary effects of medetomidine-midazolam and medetomidine-midazolam-atipamezole in laboratory pigs. *J Vet Med Sci* 1994; 56: 359-363.
- Otto K, Short CE. Electroencephalographic power spectrum analysis as a monitor of anesthetic depth in horses. *Veterinary Surgery* 1991; 20: 362-371.
- Paddleford RR, Harvey RC. Alpha2 agonists and antagonists. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999; 29: 737-745.
- Rampil IJ, Matteo RS. Changes in EEG spectral edge frequency correlate with the hemodynamic response to laryngoscopy and intubation. *Anesthesiology* 1987; 67: 139-142.
- Ranheim B, Soli NE, Ryeng KA, Arnemo JM, Horsberg TE. Pharmacokinetics of medetomidine and atipamezole in dairy calves: an agonist-antagonist interaction. *J Vet Pharmacol Therap* 1998; 21: 428-432.
- Renecker LA, Olsen CD. Use of yohimbine and 4-aminopyridine to antagonize xylazine-induced immobilization in North American Cervidae. *JAVMA* 1985; 187: 1199-1201.
- Riebold TW, Kaneps AJ, Schmotzer WB. Reversal of xylazine-induced sedation in llamas, using doxapram or 4-aminopyridine and yohimbine. *JAVMA* 1986; 189: 1059-1061.
- Schwartz DD, Clark TP. Selectivity of atipamezole, yohimbine and tolazoline for alpha-2 adrenergic receptor subtypes: Implications for clinical reversal of alpha-2 adrenergic receptor mediated sedation in sheep. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 1998; 21: 342-347.

32. Sebel PS, Lang E, Rampil JJ, White PF, Cork R, Jopling M, Smith NT, Glass PSA, Manberg P. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 1997; 84: 891-899.
33. Stewart MC, English AW. The reversal of xylazine/ketamine immobilization of fallow deer with yohimbine. *Australian Veterinary Journal* 1990; 67: 315-317.
34. Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: *Veterinary anesthesia*, 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1996: 194-198.
35. Tiwari SK, Kumar A, Vainio O. Reversal of sedative and clinicophysiological effects of epidural xylazine and detomidine with atipamezole and yohimbine in buffaloes (*Bubalus bubalis*). *Vet Rec* 1998; 143: 529-532.
36. Traast HS, Kalkman CJ. Electroencephalographic characteristics of emergence from propofol/sufentanil total intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 1995; 81: 366-371.
37. Trim CM, Giloy. Cardiopulmonary effects of a xylazine and ketamine combination in pigs. *Res Vet Sci* 1985; 38: 30-34.
38. Vaha-vahe AT. The clinical effectiveness of atipamezole as a medetomidine antagonist in the dog. *J Vet Pharmacol Therap* 1990; 13: 198-205.
39. Vainio O. Reversal of medetomidine - induced cardiovascular and respiratory changes with atipamezole in dogs. *Vet Rec* 1990; 127: 447-450.
40. Verstegen J, Fargetton X, Zanker S, Donnay I, Ectors F. Antagonistic activities of atipamezole, 4-aminopyridine and yohimbine against medetomidine/ketamine-induced anaesthesia in cats. *Vet Rec* 1991; 128: 57-60.
41. Wallner BM, Hatch RC, Booth NH, Kitzman JV, Clark JD, Brown J. Complete immobility produced in dogs by xylazine-atropine; Antagonism by 4-aminopyridine and yohimbine. *Am J Vet Res* 1982; 43: 2259-2265.
42. Waterman AE, Nolan A, Livingston A. Influence of idazoxan on the respiratory blood gas changes induced by  $\alpha 2$ -adrenoceptor agonist drugs in conscious sheep. *Vet Rec* 1987; 121: 105-107.
43. Yate S. Clinical use of xylazine. A new drug for old problems. *Vet Med Small Anim Clin* 1973; 68: 483-486.
44. 박성근, 이만기. 흰쥐 뇌파에 미치는 halothane 마취 효과의 정량적 분석. *경대의대지* 1991; 32: 159-167.
45. 이만기. 흰쥐 대뇌피질의 뇌파에 대한 diazepam 및 flumazenil의 약력학적 상호작용. *한국응용약물학회지* 1999; 7: 242-248.
46. 장환수, 장광호, 채형규, 권은주, 김정은, 강원모, 이만기, 장인호. Propofol이 개의 뇌파에 미치는 영향. *한국임상수의학회지* 2000; 17: 359-367.