

# 마취에 의한 의식수준의 변화와 내인성 유발전위간의 상관성 분석에 관한 기초 연구

김 정환<sup>\*</sup>, 임 재중<sup>\*</sup>, 김 영재<sup>\*\*</sup>, 권 대성<sup>\*\*</sup>

인제대학교 보건대학 의용공학과 <sup>\*</sup>  
인제대학교 의과대학 마취과 <sup>\*\*</sup>

## An Analysis for the Relationship between the Level of Consciousness and LAEP during Anesthesia - Preliminary Study

Jung Hwan Kim<sup>\*</sup>, Jae Joong Im<sup>\*</sup>, Young Jae Kim<sup>\*\*</sup>, Dae Sung Kwon<sup>\*\*</sup>

Dept. of Biomedical Eng., College of Public Health, Inje University <sup>\*</sup>  
Dept. of Anesthesia, College of Medicine, Inje University <sup>\*\*</sup>

### 요 약

최근의 마취과학에 관한 연구에 있어서의 주된 경향은 마취심도 및 의식수준의 결정을 신경생리학적인 관점에서 분석하고자 하는 것이다. 즉, 마취와 의식에 관한 인간의 뇌가 가지고 있는 기능이나 약리학적인 반응을 대표할 수 있는 생체신호를 검출, 분석하여 정량화하고 이들을 이용하면 마취심도 및 의식수준과의 큰 상관관계를 얻을 수 있을 것이라 가정하는 것이다. 본 연구에서는 청각유발전위 (LAEP, Long latency Auditory Evoked Potential)를 검출하여 추출된 변수들과 마취제 투여량간의 변화에 따른 상관성을 분석하고자 하였다. 수술환자(17명)를 대상으로 실험을 실시하였으며 마취제로서는 Midazolam과 Diazepam을 인체로 투여하고 1 KHz와 2 KHz의 청각자극을 제시하였때 피검자로부터 발생하는 LAEP를 검출하였다. 검출된 LAEP로부터 추출된 N100과 P300의 진폭은 마취량의 증가에 따라서 감소함을 알 수 있었으며, 이러한 유의한 상관성을 보이는 진폭의 변화는 마취제의 투여에 따른 의식수준의 변화를 나타내는 지수(index)의 설정 및 알고리즘의 수립에 이용될 수 있을 것이다.

### 서 론

모든 생명체에서는 생체 항상성의 유지를 위한 여러 가지 생리적 현상들이 이루어지는 과정에서 나름대로의 특별한 의미를 가지고 있는 생체신호들이 계속 발생되고 있으며, 이들 신호를 검출하여 신경정신계통의 연구에 이용하고자 하는 움직임들이 많이 진행되고 있다. 그 중에서도 뇌기능에 대한 검사는 환자의 신경정신계통의 이상 유무에 대한 판단 및 심리적인 변화 상태의 추세를 보기 위한 중요한 척도의 하나로 널리 사용되고 있으며 이를 위한 검사들이 개발, 이용되어 왔다 [1-3].

최근의 마취심도 및 의식수준 연구에 있어서는 의식을 신경생리학적인 관점에서 정량화하고자 하는 많은 연구들이 진행되고 있다[4-7]. 즉, 인간의 뇌가 가지고 있는 기능을 대표할 수 있는 생리적인 지표를 검출, 분석하여 정량화 할 수 있다면, 그 결과는 마취심도 및 의식수준과 높은 상관관계를 보일 것이라는 가정을 할 수 있는 것이다. 특히, Schwender[8]는 마취심도 및 의식수준 검사의 추세에 관한 논문에서 기존의 방법은 생리적 측정치를 이용하는 방법으로 전환되어질 뿐만아니라, 생리적 신호들은 앞으로 인간의 성격, 흥미, 태도 등의 개인차를 측정하는데도 사용되어 질 것임을 강조하였다.

이러한 뇌기능에 관련된 연구 분야에서 사용하는 생체신호 중에서 가장 보편화된 것이 뇌파(EEG, Electroencephalograph) 및 유발전위(EP, Evoked Potential)이다. 뇌파는 의식 상태를 나타내는 각성수준(level of arousal) 및 뇌가 수행하는 인식기능(cognitive function)을 반영한다는 것은 이미 잘 알려진 사실이다. 또한, 유발전위는 각종 자극(청각, 시각, 촉각)이 주어졌을 때 이 자극이 감각기관으로부터 시작하여 대뇌피질(cerebral cortex)까지 이르는 감각경로를 따라서 변화하는 일련의 전위가 전달되는 과정에서 발생하는 외인성 유발전위(exogenic potential)와 자극이 주어진 일정시간 후에 자극의 특성을 인식하는 심리적인 과정에서 발생하는 내인성 유발전위(endogenic potential)로 구분되어 질 수 있다. 따라서 이들 전위의 변화에 대한 특성을 정량화하면 감각기관 및 신경전달 통로망에 대한 정보를 제공할 수 있게 되는 것이다[9].

본 연구는 마취에 의한 의식수준의 변화상태를 정량화 할 수 있는 생리적 지표로서의 생체신호를 검출하여 분석하고자 함을 그 목적으로 하였다. 이를 위한 생체신호로서는 내인성 청각유발전위(LAEP, Long-latency Auditory Evoked Potential)를 사용하였으며, 추출된 변수들과 마취제 투여량의 변화와의 상관성을 분석함으로써 피검자의 의식수준 상태에 대한 판단을 하고자 하였다.

실험 방법

뇌의 세포 단위에서 발생하는 전기적인 현상을 대뇌피질에서 검출하는 LAEP는 주어진 자극에 대한 심리적인 반응에 의해 나타나는 파형으로서 tone이 다른 청각 자극에 대한 환자의 인식능력을 가늠할 수 있는 척도로서 사용할 수 있다. 따라서, LAEP를 검출하여 파형의 변화상태를 정량화하면 마취에 따른 의식수준의 변화를 나타내는 지수(index)를 설정하는데 중요한 정보를 얻을 수 있을 것이다.

시스템의 구성

본 연구는 마취제의 투여량을 변화 시키가면서 LAEP를 검출, 분석함을 그 내용으로 하며 전체적인 시스템의 구성에 관한 block diagram이 그림 1에 나타나 있다.

청각자극기

청각자극기 (Auditory click tone Stimulator : Grass® Model No. S10CTCMA)에서 설정된 자극은 rise/fall time이 5 msec이고, plateau time은 20 msec인 일정한 tone burst형태로 1 KHz와 2 KHz를 8:2의 비율로 하고, 1.25회/sec (0.8 Hz)의 주기와 95 dB의 크기로 headphone(10H2S)을 통해 피검자의 양쪽 귀에 들려주게 된다. Tone burst의 발생비율의 조정은 마취정도가 진행됨에 따른 환자의 의식상태를 확인하기 위한 수단으로서 빈도가 높은 일정한 자극(1 KHz)을 듣다가 random하게 낮은 빈도로 발생하는 자극(2 KHz)을 들었을 때 이를 인식했다면 피검자가 push button을 누르게 된다. 피검자가 이러한 반응을 보일 때 검출되는 신호가 50 msec~500 msec 사이에서 나타나는 LAEP이며 이는 증폭, 여파 및 averaging을 통하여 컴퓨터에 저장된다.

증폭 및 여파

생체전기 신호의 검출은 항상 차동증폭기를 통한 동상제거 (CMR, Common Mode Rejection)를 필요로 하며 본 실험에서는 Grass® Amplifier(Model No. 7P511)를 사용하였다. 차동증폭기의 출력은 LAEP 신호를 검출하기 위해 다시 여파의 과정을 거치게 되는데 LAEP는 1 Hz~30 Hz의 통과대역을 가지며 여파된 신호는 다시 100배로 증폭되도록 설정하였다.

마취제 투여

마취제의 투여는 수술을 받기 위하여 수술실에 들어온 환자들을 대상으로 실시하였다. 환자의 신체적 상태 (ASA Definition), 체중, 수술부위 및 시간등을 고려한 후 주사량을 조절하였다. 마취제로서는 Midazolam(0.01~0.02 mg/Kg)과 Diazepam(0.02~0.05 mg/Kg)을 사용하였으며 5분 간격으로 3회에 걸쳐 정맥주사 하였다.

데이터의 수집

데이터의 수집은 인제대학교 부속병원 백병원에 입원한 17명의 수술 예정 임상환자를 대상으로 생리적 검사를 병행하여 실시하였고 크게 세 단계로 나누어 실시 하였다. 첫 번째 단계에서는 마취 전에 안정된 상태에서 LAEP를 검출하고, 두 번째 단계에서는 환자에게 마취제를 인체 내로 주입하는 동안의 과정, 그리고 마지막 단계로서는 마취로 인해 의식을 잃는 동안의 데이터를 수집하였다.

LAEP의 검출을 위해 needle electrode(Platinum subdermal electrode Type E2)를 10/20 system을 기준으로 피검자의 Cz 부위에 삽입하였다. 우선 환자에게 실험내용에 대한 설명을 하였다. 즉, headphone을 통하여 일정한 자극(1 KHz)이 들어오다가 빈도수가 낮은 다른 종류의 자극(2 KHz)을 들었을 때 push button을 누르도록 지시하였다.

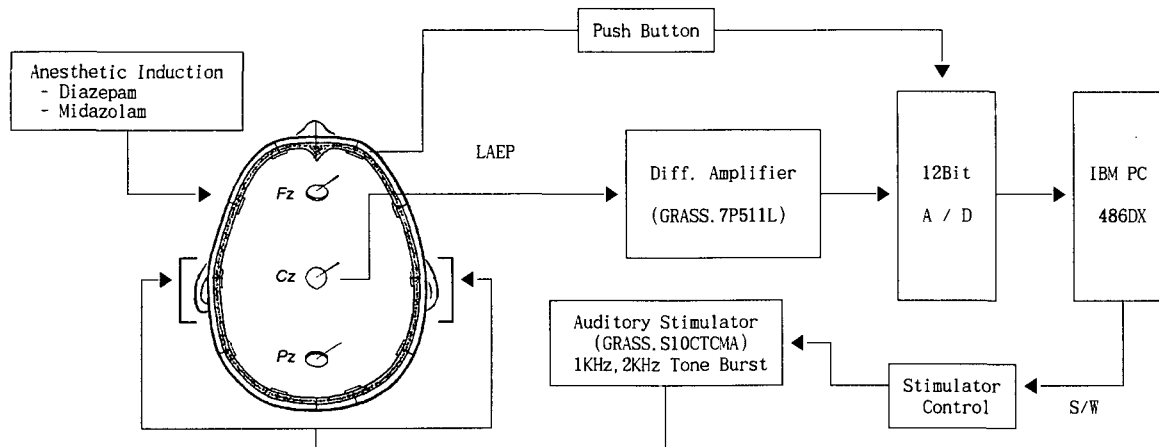


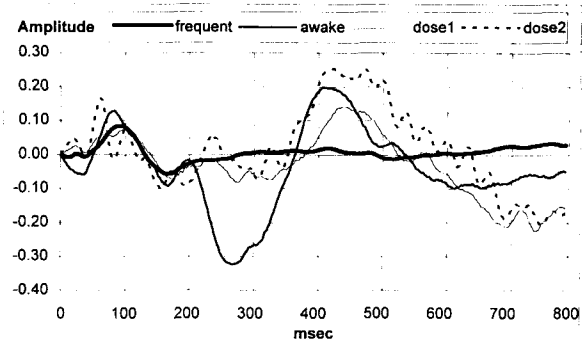
그림 1. 마취제의 투여 및 LAEP의 검출을 위한 시스템의 Block Diagram

마취에 의한 의식수준의 변화와 내인성 유발전위간의 상관성 분석에 관한 기초 연구

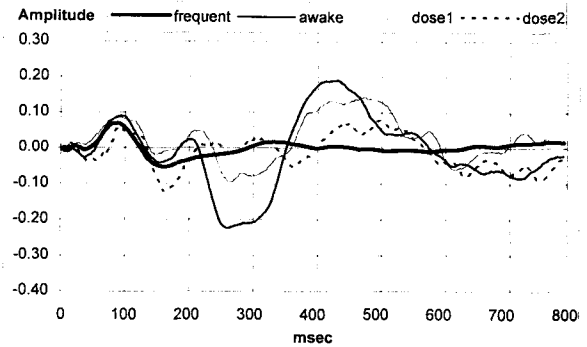
이러한 과정을 통해 검출된 LAEP는 12-bit A/D Converter를 통하여 500 Hz의 샘플링 주기로 0.8 sec 동안의 데이터를 5분간 수집하였다. 수집된 LAEP는 1 KHz tone에 대하여는 200개의 file에 대한 평균을 수행하게 되고 2 KHz tone에 대해서는 30개의 file에 대한 평균을 수행하고 offline process를 위하여 컴퓨터에 저장하였다.

데이터의 분석

저장된 LAEP데이터로 부터 변수들을 추출하여 이들과 마취제의 투여량과의 상관관계를 찾고자 하였다. 즉, 데이터의 수집을 거쳐서 컴퓨터에 저장된 유발전위의 데이터 file들은 변수 추출 프로그램을 통하여 N100 및 P300 파형의 latency와 진폭을 찾아내는데 이용되었다. 구해진 변수들의 평균치 및 표준편차를 토대로 통계학적 유효검정을 실시하고 변수들의 전체적인 흐름 및 각 실험조건에 따라서 형성되어지는 변수들의 군(group)을 파악하고자 paired t-test를 실시하였다. 즉, 마취제 투여량을 기준으로 하여 마취조건의 변화에 따른 LAEP변수의 평균값이 변화하는 정도가 통계적으로 유의한가를 판단하고자 하였다.



(a) Midazolam



(b) Diazepam

그림 2. 마취제 투여량의 변화에 따른 LAEP의 전체적인 평균파형 (a) Midazolam (b) Diazepam

결 과 및 토 의

수술환자들을 대상으로 한 본 연구는 마취제 투여량의 변화가 LAEP 파형의 대표적인 변수인 N100과 P300의 진폭의 변화에 영향을 미치는가를 알아보고자 수행하였으며, 각 실험조건의 변화에 따라서 검출된 LAEP파형의 전체적인 파형이 그림 2에 나타나 있다. 그림에서 볼 수 있듯이 frequent tone에 대한 파형에서는 P300이 나타나지 않고, 마취제의 투여량을 높여 갈수록 N100과 P300의 진폭이 감소해 감을 알 수 있었다.

또한, 각 마취조건에서의 LAEP 변수들의 진폭의 변화에 대한 평균값들과 paired t-test의 결과가 표 1에 요약되어 있다. N100과 P300의 진폭의 변화 중 D1과 D2는 마취제를 투여하지 않은 상태(awake)에서의 진폭과 마취제를 투여했을 때 (dose1 과 dose2)의 진폭의 차이를 의미하며 D3는 마취량의 차이에 따른 진폭의 변화를 나타낸다.

표 1에 나타나 있듯이 Midazolam의 경우는 dose1 투여시에는 N100과 P300이 모두 0.05 significant level에서 중요한 변화를 보이고 있으나 dose2에서는 P300만이 차이를 보이고 있다. 이는 dose1의 투여량만으로 환자가 이미 어느정도의 sedation상태에 들어갔으므로 dose2에서는 큰 변화를 보이지 않는 것으로 해석될 수 있을 것이다. 실제로 Midazolam의 경우에는 dose2에서 환자가 frequent tone의 자극을 인식하지 못하여서 push button을 누르는 횟수가 현저히 감소 하였음을 확인할 수 있었다.

표 1. 마취제 투여량의 변화에 대한 LAEP 진폭 변화의 평균값

Anesthetic Agent	Condition	LAEP Amplitude	
		N100	P300
Midazolam	D1	0.068 ± 0.073*	0.275 ± 0.105**
	D2	0.200 ± 0.235	0.375 ± 0.165*
	D3	0.192 ± 0.247	0.065 ± 0.071
Diazepam	D1	0.039 ± 0.035**	0.167 ± 0.218*
	D2	0.060 ± 0.0385**	0.231 ± 0.262*
	D3	0.071 ± 0.059**	0.104 ± 0.094**

D1 : Awake시와 Dose1 투여시의 LAEP 진폭 차이의 평균값

D2 : Awake시와 Dose2 투여시의 LAEP 진폭 차이의 평균값

D3 : Dose1 투여시와 Dose2 투여시의 LAEP 진폭 차이의 평균값

\* p < 0.05

\*\* p < 0.01

그에 반하여 Diazepam의 경우에는 dose1과 dose2의 경우가 모두 0.01 significant level에서 진폭의 차이에 대한 유의성을 보이고 있다. 즉, 실험조건에서 주어진 마취량으로는 완전 sedation이 되지는 않았으나 그 양의 증가에 따른 의식 수준의 변화가 N100과 P300진폭의 변화로 나타나고 있음을 알 수 있는 것이다.

또한, dose3의 투여에 대해서는 이미 환자가 sedation된 상태에서 push button을 전혀 누르지 못했으므로 파형의 검출이 불가능하였다. 이러한 유의한 상관성을 보이는 진폭의 변화는 마취에 의한 의식수준의 상태가 LAEP변수의 정량화로 가능할 수 있음을 나타낸다고 볼 수 있는 것이다.

## 결론

현재 마취에 대한 환자들의 의식수준 결정방법에 있어서의 장단점을 고려해 볼 때 외부적인 요인에 의하여 가장 영향을 적게 받는 생리적인 신호를 검출하고, 이를 통하여 마취심도 및 의식수준을 나타낼 수 있는 알고리즘을 얻을 수 있다면 보다 간편, 신속, 정확하고 신뢰성 있는 마취심도 및 의식수준의 측정이 가능해 질 것이다. 즉, 본 연구의 결과는 현재까지 정립되어 있지 않은 여러 마취제에 따른 임상 환자의 적정 마취심도를 생체신호를 기반으로 하여 해석하고, 나아가서 적정 마취제의 투여로 과도한 마취량을 피하고 생리학적으로 인체의 유해 성분을 최소로 줄이는데 유용하게 사용될 것이다.

## 참고 문헌

- [1] K.H. Chiappa, Evoked Potentials in Clinical Medicine. New York, New York : RavenPress, 1985.
- [2] N.R. Carson, Physiology of Behavior. Needham, Massachusetts : Allyn and Bacon, 1991.
- [3] D.E. Hendrickson, A Model for Intelligence. : The Biological Basis of Intelligence, Part II. Measurement. Berlin : Springer-Verlag, 1982.
- [4] The P3a wave of the auditory event-related potential reveals registration of pitch change during sufentanil anesthesia for cardiac surgery. Gilles Plourde, M.D., M. Sc., Denise Joffe, M.D., Anesthesiology, vol.78(3), Mar 1993.
- [5] Changes in amplitude and latency of the P300 component of the auditory evoked potential with sedative and anaesthetic concentrations of nitrous. British Journal of Anaesthesia, 1991; 67: 524-531.
- [6] A. Gevins, "Cerebral Hemisphere Asymmetry: Method, Theory and Application-Brain Potential Evidence for Lateralization of Higher Cognitive Functions," Praeger Press, 1983.
- [7] Electrodiagnosis in Diseases of nerve and muscle : Principles and practice, F.A. DAVIS. JUN KIMURA, 1992.

[8] "Auditory Evoked Potentials and Explicit and Implicit Memory in Patients Undergoing Cardiac Surgery." D. Schwender, M.D., A. Kaiser, M.D., S. Klasing, K. Peter, M.D., Anesthesiology, vol.80(3), Mar 1994.

[9] P.F. Anthony, R. Durrett, J.L. Pulec and J.L. Hartstone, " A New Parameter in Brain Stem Evoked Response: Component Wave Areas," Laryngoscope, vol.89, pp. 1569-1578, 1979.