

진정제 투여에 의한 의식수준의 변화와 LAEP간의 상관성 분석

論 文

49D-6-7

An Analysis for the Relationship between the Level of Consciousness and LAEP caused by Sedative Injection

任 在 重*
(Jae-Joong Im)

Abstract - Even though it is not practical, yet there is a trend of the researches related to the anesthesia on the determination of depth of anesthesia and level of consciousness in the view point of neurophysiological aspects. That is, quantification of physiological signals which represent human brain function and pharmacological response could be used to find the level of consciousness based on the changes in physiological signals. This research was performed to analyze the relationship between parameters extracted from LAEP(long latency auditory evoked potential) and the amount of sedatives injected to the patients. Seventeen patients were participated for the experiment. Two different sedatives, midazolam and diazepam, were injected intramuscularly, and LAEPs caused by 1KHz and 2KHz auditory tone bust were obtained. It was found that amplitude of extracted parameters from LAEP, N100 and P300, were reduced as dose of sedatives were increased. Results of this study could be used for extracting more meaningful index and establishing algorithm for predicting changes of level of consciousness induced by sedatives.

Key Words : Level of Consciousness, Sedative Injection, LAEP, Midazolam, Diazepam

1. 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 정량화 하고자 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 뿐만 아니라, 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. Zhang[9] 등은 웨이블릿 변환을 사용하여 뇌파 파형의 유사성을 기초로 여섯 단계로 구분하고, 마취중의 움직임의 변화를 분석하였다. 그들은 20마리의 개에게 insoflurane을 투여하고 뇌파를 분석한 결과 92%의 정확도로 움직임을 검출할 수 있음을 보고하였다. 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[10]. 그 중에서 Huang[11] 등은 실험 개에게 propofol을 혈관 주입하고 마취심도를 측정하기 위하여 MLAEP(mid-latency auditory evoked potentials)를 검출, 분석한 결과 89.2%의 정확도로 구분 가능함을 발표하였다. 그러나, 이러한 연구들은 실험동물을 대상으로 한 연구이므로 임상에서의 유효성에 의문이 있을 수 있으며, 실제 수술에서의 생리신호의 측정에서는 여러 가지 문제점들이 발생할 수도 있으므로 수술 환자에 대한 데이터의 수집 및 분석이 필요하게 되었다.

* 正 會 員 : 全 北 大 電 子 情 報 工 學 部 助 教 授 · 工 博
接 受 日 字 : 2000年 5月 9日
最 終 完 了 : 2000年 5月 24日

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

2. LAEP의 측정 및 분석

유발전위는 주어진 자극이 감각기관과 그 경로를 따라서 대뇌피질까지 전달되는 과정에서 발생하는 전압 변화를 나타내는 생체신호이며, 크게 외인성(exogenous)과 내인성(endogenous)으로 나누어진다. 외인성 유발전위는 자극의 특성 자체가 감각 경로를 따라 나타나는 현상을 기록하는 것으로서 청각자극을 사용하는 경우에는 BAEP(brainstem auditory evoked potential), MLAEP, 40Hz response 등을 들 수 있는데, 이들은 주로 청력검사 등에 활용되고 있다. 그 중에서도 MLAEP는 자극 후 10-50msec 이내에 발생하는 파형들로서 다섯 개의 첨두치를 나타내며, 이를 위한 청각 자극원으로는 500Hz의 tone을 주로 사용한다. 반면에, 내인성 유발전위는 주어지는 자극에 반응하는 심리적인 현상을 나타내고 할 수 있으며, 이러한 내인성 유발전위에는 LAEP, CNV(contingent negative variation) 등이 있고, 생리심리학 분야에서 널리 사용되고 있다. 그 중에서도 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.

LAEP에서 중점적으로 관찰하는 부분으로는 N100과 P300이 있는데, N100은 자극에 의해 발생하는 첫 번째 첨두치로서 피검자의 집중력과는 무관하게 모든 정상적인 경우에는 항상 나타난다. 그러나, P300은 자극이 제시된 후 약 300msec 시점에서 발생하는 파형으로서 중추신경계의 변화를 관찰하고자 할 때 사용되며, 피검자의 심리적인 상태나 의식/각성 수준의 차이에 따라 그 진폭크기에 차이가 나타나게 되므로, LAEP를 검출하여 파형의 변화상태를 정량화 하면 진정 정도에 따른 의식수준의 변화를 나타내는 지수(index)를 설정하는데 중요한 정보를 얻을 수 있을 것이다.

3. 실험방법

3.1 시스템 구성

본 연구는 마취제의 투여량을 변화 시켜가면서 LAEP를 검출, 분석함을 그 내용으로 하며 전체적인 시스템의 구성에 관한 블록 다이어그램이 그림 1에 나타나 있다.

청각자극기(auditory click tone stimulator, Grass model No. S10CTCMA)에서 설정된 자극은 rise/fall time이 5msec 이고, plateau time은 20msec인 일정한 tone burst형태로 1KHz와 2KHz를 8:2의 비율로 하고, 1.25회/sec(0.8Hz)의 주기와 95dB의 크기로 headphone(10H2S)을 통해 수술환자의 양쪽 귀에 들려주게 된다. Tone burst 발생비율의 조정은 마취정도가 진행됨에 따른 환자의 의식상태를 확인하기 위한

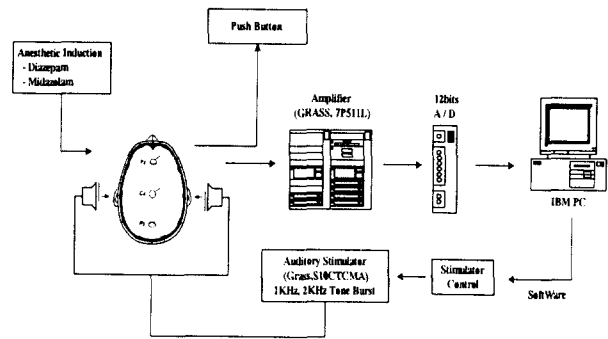


그림 1 전체적인 시스템 구성도

Fig. 1 Blockdiagram for the overall system setup

수단으로서 빈도가 높은 일정한 자극(1KHz)을 듣다가 낮은 빈도로 random하게 발생하는 자극(2KHz)을 들었을 때 이를 인식했다면 버튼을 누르게 된다. 환자가 이러한 반응을 보일 때 검출되는 신호가 50msec~500msec사이에서 나타나는 LAEP이며 이는 μV 단위의 미세한 신호이므로 증폭하고, 잡음을 제거하고 원하는 신호만을 얻기 위한 여파를 거치게 된다. 그 후 랜덤한 신호인 뇌파와 섞여있는 LAEP를 검출하기 위해 평균과정을 통하여 컴퓨터에 저장된다.

생체전기 신호의 검출은 항상 차동 증폭기를 통한 동상제거(CMR, common mode rejection)를 필요로 하며 본 실험에서는 Grass Amplifier(Model No. 7P511)를 사용하였다. 차동 증폭기의 출력은 LAEP 신호를 검출하기 위해 다시 여파의 과정을 거치게 되는데 LAEP는 1Hz~30Hz의 통과대역을 가지며 필터를 통과한 신호는 다시 100배로 증폭되도록 설정하였다.

3.2 약제 투여

약제의 투여는 수술을 받기 위하여 수술실에 들어온 환자들을 대상으로 마취과 전문의들에 의해 실시되었으며, 약제로서는 midazolam과 diazepam을 사용하였고 환자의 신체적 상태, 체중, 수술부위 및 시간 등을 고려한 후 주사량을 조절하였다. 이들 약제는 5분 간격으로 3단계에 걸쳐(phase_1, phase_2, phase_3) 정맥주사 하였으며, 용량은 1회 투여 시마다 midazolam은 0.01~0.02mg/Kg을 diazepam은 0.02~0.05mg/Kg을 주사하였다.

3.3 데이터 수집

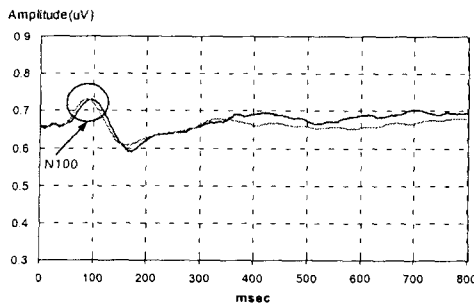
LAEP 데이터의 수집은 입원한 17명의 수술 예정 임상환자를 대상으로 생리적 검사를 병행하여 실시하였고 크게 세 단계로 나누어 실시하였다. 첫 번째 단계에서는 약제투입 전에 안정된 상태에서 LAEP를 검출하고, 두 번째 단계에서는 환자에게 약제를 인체 내로 주입하는 동안의 LAEP를 수집하였으며, 마지막 단계로서는 약제 투여 후 효과발현 시간 동안의 LAEP를 수집하였다.

우선 임상적으로 수술 중에 검출하는 생리신호인 MAP(mean arterial pressure), HR(heart rate), 그리고 SpO₂(peripheral oxygen saturation)을 측정 할 수 있도록 준비하였다. 그리고, 환자에게 실험내용에 대한 설명을 하였는데, headphone을 통하여 일정한 자극(1KHz)이 들어오다가 빈도

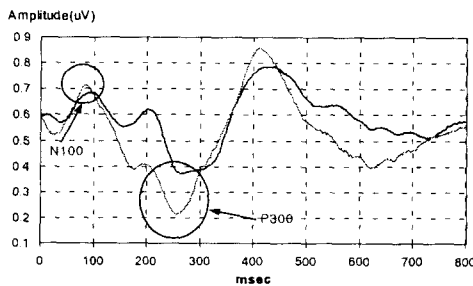
수가 낮은 다른 종류의 자극(2KHz)을 들었을 때 버튼을 누르도록 지시하였다. 그 후 LAEP의 검출을 위해 바늘전극(platinum subdermal electrode type E2)를 10/20 시스템을 기준으로 환자의 두피 중앙선 가운데인 Cz 부위에 삽입하였다. 이러한 과정을 통해 검출된 LAEP는 12-bit 아날로그-디지털 변환기(AX5412)를 통하여 500Hz의 샘플링 주기로 0.8sec 동안의 데이터를 5분간 수집하였다. 수집된 LAEP는 1KHz tone에 대하여는 200개의 file에 대한 평균을 수행하게 되고 2KHz tone에 대해서는 30개의 file에 대한 평균을 수행하고 분석을 위하여 컴퓨터에 저장하였다.

3.4 데이터 분석

검출된 MAP, HR, SpO₂ 값들을 통하여 진정상태인 환자가 정상적인 상태인가를 확인하고, 저장된 LAEP 데이터로부터 변수들을 추출하여 이들과 약제의 투여량의 상관관계를 찾고자 하였다. 그림 2는 1KHz의 frequent tone에 의해 발생된 유발전위 파형과 2KHz의 rare tone에 대한 유발전위 파형을 나타내고 있다. 그림에서 볼 수 있듯이 N100 파형은 두 가지 모두에서 잘 나타나고 있지만 frequent tone에 대해서는 P300 파형이 출현하지 않음을 알 수 있다. 즉, 데이터의 수집을 거쳐서 컴퓨터에 저장된 유발전위의 데이터로부터 N100과 P300 파형의 latency와 진폭을 변수로써 추출하는 프로그램을 구성하고, 각 실험 조건에서의 이들 변수들의 변화를 관찰하였다. 구해진 변수들의 평균치 및 표준편차를 토대로 통



(a) frequent tone(1kHz)



(b) rare tone(2kHz)

그림 2 Frequent tone(1KHz)과 rare tone(2KHz)에 따른 LAEP 파형의 비교

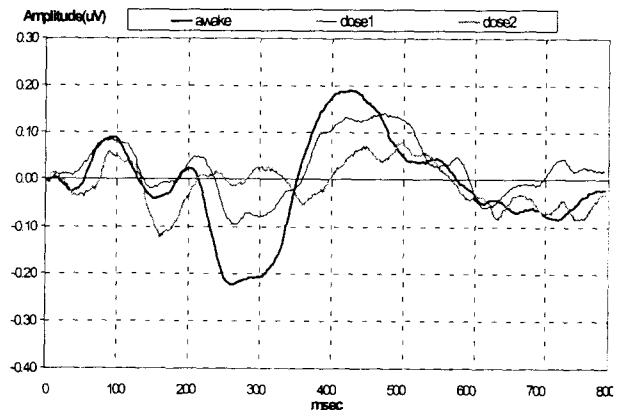
Fig. 2 Comparison of LAEP waveforms for 1KHz frequent tone and 2KHz rare tone

계학적 유효검정을 실시하고 변수들의 전체적인 흐름 및 각 실험조건에 따라서 형성되어지는 변수들의 군(group)을 파악하고자 paired t-test를 실시하였다. 즉, 약제 투여량을 기준으로 하여 진정조건의 변화에 따른 LAEP 변수의 평균값이 변화하는 정도가 통계적으로 유의미한가를 판단하고자 하였다.

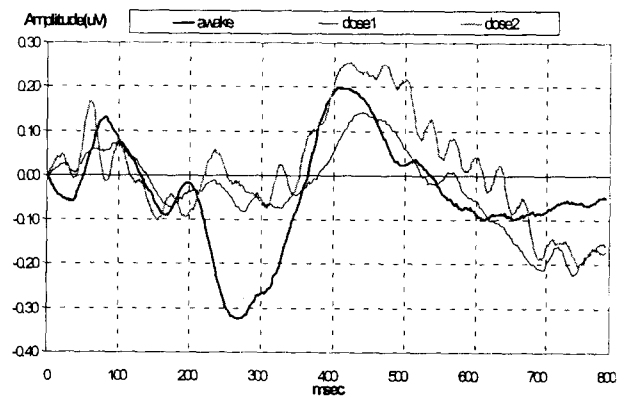
4. 결과 및 고찰

검출된 MAP, HR, SpO₂ 값들의 변화가 약제 투여 전 진정 상태 시, 약제 투여 중, 약제 효과 발현시간 동안 생리적 변수들에 대한 급격한 변화가 없었음을 통하여 환자가 실험 동안 정상적인 생리적 상태를 유지하고 있었음을 확인하였다.

수술 환자들을 대상으로 한 본 연구는 약제 투여량의 변화가 LAEP 파형의 대표적인 변수인 N100과 P300의 진폭의 변화에 영향을 미치는가를 알아보고자 수행하였으며, 각 실험조건의 변화에 따라서 검출된 LAEP의 전체적인 파형이 그림 3에 나타나 있다.



(a) midazolam



(b) diazepam

그림 3 약제 투여에 따른 LAEP의 변화

Fig. 3 Variations in averaged LAEP for each anesthetic

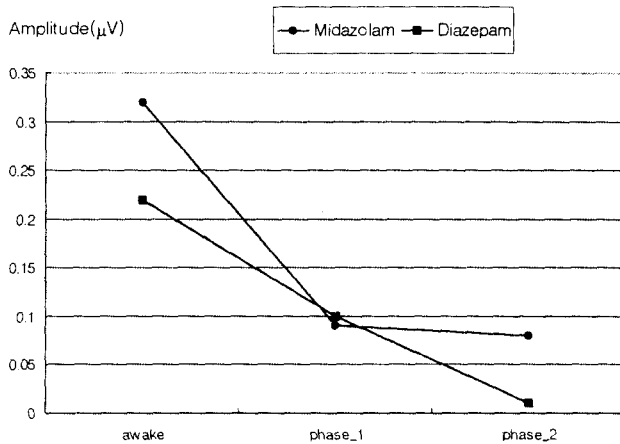


그림 4 각 실험 조건에서의 LAEP 진폭의 비교
 Fig. 4 Comparison of LAEP amplitude for each experimental condition

그림 3에서 볼 수 있듯이 N100과 P300의 latency에는 큰 변화가 없었으며, midazolam과 diazepam의 경우에서 동일하게 awake 시와 비교하였을 때 약제의 투여량을 높여 갈수록 P300의 진폭이 감소해 감을 나타내고 있으며, N100에서는 P300에 비하여 큰 변화를 보이지 않고 있음을 알 수 있다. 이는 N100 파형은 환자들의 의식수준을 나타내기는 하지만 오히려 자극 자체가 청각기관을 통과하면서 나타나는 외인성(exogenous) 신호에 더 가까움을 의미한다 할 수 있을 것이다. 반면에 P300은 환자의 의식 수준을 반영함으로써 진정상태가 깊어짐에 따라서 자극을 인지하는 능력도 감소함을 나타낸다 할 수 있으며, 그림 4에 두 가지의 약제에 대한 각 실험 조건에서의 P300 진폭 변화가 나타나 있다. 그리고, midazolam은 수용성 imidazobenzodiazepine으로 근주, 정주에 의한 전 처치, 진정작용, 균형마취나 전 정맥마취시의 마취유도나 무의식의 유지 등에 널리 사용되는 약제이고[12], benzodiazepam 계통 약제에 비해 용량-반응 곡선이 가파르므로[13] 그 약물 동태학에 따르면 다른 benzodiazepam들에 비해서는 보다 적은 용량으로도 진정의 효과가 나타남을 알 수 있다. 즉, 그림 4에 나타나 있듯이 midazolam을 투여했을 때 awake에서 phase_1으로의 진행에서 P300 진폭의 변화가 diazepam보다 큰 폭으로 변화하고, phase_2까지 그 마취상태가 계속 유지되고 있음을 볼 수 있다.

각 진정조건에서의 LAEP 변수들의 진폭의 변화에 대한 평균값, 표준편차들과 paired t-test의 결과가 표 1에 요약되어 있다. N100과 P300의 진폭의 변화 중 diff_1과 diff_2는 각각 마취제를 투여하지 않은 상태(awake)와 약제를 투여했을 때(phase_1과 phase_2)의 진폭의 차이를 의미하며 diff_3은 phase_1과 phase_2에서의 LAEP 진폭의 차이를 나타낸다. 표에 나타나 있듯이 midazolam의 경우 awake와 phase_1 사이의 LAEP의 진폭의 차이인 diff_1에 있어서 N100에서는 0.05, P300에서는 0.01 유의수준에서 유의미한 변화를 보이고 있으나 diff_2에서는 P300만이 차이를 보이고 있다. 이는 phase_1

표 1 약제 투여량의 변화에 대한 LAEP 진폭 변화의 평균값
 Table 1 Averaged LAEP amplitude variations caused by different amount of anesthetics

Anesthetic agent	Condition	LAEP Amplitude	
		N100	P300
Midazolam	diff_1	0.068 ± 0.073*	0.275 ± 0.105**
	diff_2	0.200 ± 0.235	0.375 ± 0.165*
	diff_3	0.192 ± 0.247	0.065 ± 0.071
Diazepam	diff_1	0.039 ± 0.035**	0.167 ± 0.218*
	diff_2	0.060 ± 0.039**	0.231 ± 0.262*
	diff_3	0.071 ± 0.059**	0.104 ± 0.094**

diff_1 : awake와 phase_1 에서의 LAEP 진폭 차이의 평균값
 diff_2 : awake와 phase_2 에서의 LAEP 진폭 차이의 평균값
 diff_3 : phase_1과 phase_2 에서의 LAEP 진폭 차이의 평균값

* p < 0.05
 ** p < 0.01

에서 환자가 이미 어느 정도의 진정상태에 들어갔으므로 phase_2에서는 큰 변화를 보이지 않는 것으로 해석될 수 있을 것이다. 실제로 midazolam의 경우에는 phase_2에서 환자가 frequent tone의 자극을 인식하지 못하여서 버튼을 누르는 횟수가 현저히 감소하였음을 확인할 수 있었다. 그에 반하여 diazepam의 경우에는 diff_1과 diff_2의 경우 모두에서 진폭의 차이에 대한 유의성을 보이고 있다. 즉, 실험조건에서 주어진 약제량으로는 완전 진정이 되지는 않았으나 그 양의 증가에 따른 의식 수준의 변화가 N100과 P300진폭의 변화로 나타나고 있음을 알 수 있는 것이다. 또한, phase_3에서는 이미 환자가 진정된 상태에서 버튼을 전혀 누르지 못했으므로 파형의 검출이 불가능하였다. 이러한 유의한 상관성을 보이는 진폭의 변화는 진정제에 의한 의식수준의 상태가 LAEP 변수의 정량화로 가능할 수 있음을 나타낸다고 볼 수 있는 것이다.

5. 결 론

현재 진정제에 대한 환자들의 의식수준 결정방법에 있어서의 장단점을 고려해 볼 때, 외부적인 요인에 의하여 가장 영향을 적게 받는 생리신호를 검출하고, 이를 통하여 진정 정도 및 의식수준을 나타낼 수 있는 알고리즘을 얻을 수 있다면 보다 간편, 신속, 정확하고 신뢰성 있는 진정 정도 및 의식수준의 측정이 가능해 질 것이다. 본 연구는 다양한 약제를 사용할 때의 임상 환자의 의식수준의 상태를 생리신호를 기반으로 하여 해석하고자 수행하였으며, 본 연구의 결과를 토대로 과다한 약제량을 피하고 생리학적으로 인체에 유해한 성분을 최소화 하기 위한 향후 연구에 근거자료로서 유용하게 사용될 수 있을 것이다. 이를 위해서는 다양한 약제의 종류 및 반응에 대한 고려가 필수적으로 병행되어야 할 것이며,

마취심도의 정량화라기 보다는 임상외가 진정 정도를 판단할 수 있는 도구로서 활용될 수 있는 의료기의 개발에 초점을 두어야 할 것이다.

참 고 문 헌

- [1] K.H. Chiappa, Evoked Potentials in Clinical Medicine, New York, NY, Raven Press, 1985.
- [2] N.R. Carson, Physiology of Behavior, Needham, MS, 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] G. Plourde, D. Joffe, "The P3a wave of the auditory event-related potential reveals registration of pitch change during sufentanil anesthesia for cardiac surgery," Anesthesiology, vol. 78, no. 3, pp. 498-509, 1993.
- [5] C. Madler, I. Keller, D. Schwender, and E. Poppel, "Sensory information processing during general anesthesia : effect of isoflurane on auditory evoked neuronal oscillations," British J Anesthesia, vol. 66, pp. 81-87, 1991.
- [6] A. Gevins, Cerebral hemisphere asymmetry : method, theory and application - brain potential evidence for lateralization of higher cognitive functions, Praeger Press, 1983.
- [7] R. Spehlmann, Evoked potential primer, Butterworth Publisher, 1985.
- [8] D. Schwender, A. Kaiser, S. Klasing, and K. Peter, "Auditory evoked potentials and explicit and implicit memory in patients undergoing cardiac surgery," Anesthesiology, vol. 80, no. 3, pp. 493-501, 1994.
- [9] X.S. Zhang and R.J. Roy, "Predicting movement during anaesthesia by complexity analysis of electroencephalograms," Med Biol Eng Comput, vol. 37, no. 3, pp. 327-334, 1999.
- [10] P.F. Anthony, R. Durrett, J.L. Pulec, and J.L. Hartstone, "A new parameter in brainstem evoked response : component wave areas," Laryngoscope, vol. 89, pp. 1569-1578, 1979.
- [11] J.W. Hang, Y.Y. Lu, A. Nayak, and R.J. Roy, "Depth of anesthesia estimation and control," IEEE Trans on Biomedical Eng, vol. 46, no. 1, pp.71-79, 1999.
- [12] J.G. Reves, R.J. Fragen, H.R. Vinik, D.J. Greenblatt, "Midazolam: pharmacology and uses. Anesthesiology," vol. 62, pp.310-24, 1985
- [13] P.F. White, "Use of midazolam infusion during regional blockade. In: H.R. Vinik, ed. Midazolam infusion for anesthesia and intensive care," Princeton, NJ: Excerpta Medica; pp. 21-25, 1989.

저 자 소 개



임 재 중 (任 在 重)

1958년 8월 15일생. 1983년 건국대 전자공학과 졸업, 1988년 Texas A&M 대학 의용공학과 졸업(석사), 1991년 동 대학 의용공학과 졸업(공학박), 1992년~1998년 인제대 의용공학과 조교수, 1998년~현재 전북대

공대 전자정보공학부 조교수

Tel : 0652-270-4064, Fax : 0652-270-4064

E-mail : jjim@moak.chonbuk.ac.kr