뇌파 지표 변화를 이용한 마취제 효과의 정량적 측정

권치헌[1], 유병욱[1], 이지현[2], 김희수[2], 김희찬[3*]

1. 서울대학교 공과대학 대학원 협동과정 바이오엔지니어링전공

2. 서울대학교 의과대학 마취통증의학교실

3. 서울대학교 의과대학 의공학교실 및 서울대학교 의학연구원 의용생체공학연구소

Quantitative Measurement of the Opioid Effect using Electroencephalographic Parameters Change

C. H. Kwon[1], B.W.Yoo[1], J. H. Lee[2], H. S. Kim[2], H. C. Kim[3*]

1. Interdisciplinary Program, Bioengineering Major, Graduate School, Seoul National University

2. Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, Seoul National University

3. Department of Biomedical Engineering, College of Medicine and Institute of Medical & Biological Engineering, Medical Research Center, Seoul National University

*hckim@snu.ac.kr

Abstract

This study was aimed to investigate the quantitative parameters for the effect of the opioid analgesics which are administered to a patient during the operation. In order to evaluate the previously proposed electroencephalographic (EEG) parameters such as ApEn, CUP and SEF, one channel EEG signal of a patient was acquired when varying the doses of the opioid analgesic. Each parameter was calculated in different doses of the opioid analgesic and their variation trends were analyzed. The results show that monitoring the variation trends of those parameters has the feasibility to measure the effect of the opioid quantitatively.

연구 배경

수술 중 마취를 하는 방법에는 크게 흡입 마취와 정맥 마취로 구분할 수 있으며 이 중 정맥 마취는 진정제와 진통제가 동시에 사용된다. 이러한 마취제를 환자에게 과다 투여할 경우, 호흡 장애 및 심박수와 혈압 저하 등을 초래하므로 환자의 상태에 따라 적정량의 마취제를 투여 해야 한다[1]. 환자에게 충분한 마취 효과를 가져오는 최소한의 마취제 투여량을 결정하기 위해서는 마취 효과의 정량적인 측정이 필요하다. 흡입 마취의 경우 진정과 진통의 효과를 동시에 가진 한 가지 약물로 마취를 시도하여 각각의 효과를 조절할 수 없다는 단점이 있으며, 정맥 마취 시에는 진정제와 진통제를 개별적으로 투여하여 필요에 따라 각각의 농도를 다르게 하여 조절하는 것이 가능하다. 그리고 이러한 마취 방식은 환자의 상태에 따라 선택적 혹은 혼합적으로 사용된다. 따라서, 효율적인 마취를 위해서는 진정제와 진통제 각각에 대해 얼마나 환자에게 영향을 주고 있는 지 측정해야 한다.

현재 수술 중에 사용되는 마취제 중 진정제의 효과를 나타내는 지표로 뇌파의 주파수와 위상을 이용하여 환자의 의식 상태를 추측하는

BIS (Bispectral Index)가 일반적으로 사용되고 있다[2]. 또한, 진통제 효과를 측정하기 위해서 ApEn (Approximate Entropy), CUP (Canonical Univariate Parameter), SEF (Spectral Edge Frequency)와 등과 같은 다양한 뇌파 지표들이 제안되고 있으나 실제 수술 시에는 사용되지 못하고 있다[3]. 본 연구는 실제 수술 시 사용 가능한 정량적인 진통 효과 지표 개발을 위한 예비 연구로서, 수술 시 일정 농도의 흡입 마취제를 투여하는 동시에 진통제의 투여량을 변화시키면서 뇌파의 ApEn, CUP, SEF 지표의 변화 정도를 관찰하여 지표들의 사용 가능성을 검증하고자 하였다.

연구 방법

ApEn은 시스템의 혼란도를 측정하는 지표로 진통제 투여량이 늘어날수록 뇌파의 형태가 규칙적으로 변하는 현상을 이용하여 이를 정량화한 것이다[4]. 따라서, ApEn은 진통제의 효과에 반비례하는 지표로 예측할 수 있다.

CUP와 SEF는 진통제 투여량이 늘어날수록 뇌파의 주파수 대역이 낮아지는 현상을 지표화한 것이다[5]. CUP는 다음과 같이 계산된다[6].

$$CUP = \sum_{i=1}^{10} \gamma_i log b_i \qquad (식\ 1)$$

식 1에서 b는 뇌파의 0.5Hz~30Hz 주파수 스펙트럼을 10개의 bin으로 나누어 표현한 것이며 r은 마취 정도에 비례하여 증가하는 뇌파의 저주파 대역에 가중치를 부여하는 상수이다. 따라서, CUP는 진통제의 효과에 비례하는 지표로 예측할 수 있다.

또한, SEF의 계산은 다음의 수식에 의해 이루어진다[6].

$$SEF = 0.95 * \sum_{f=0.5}^{30} spectrum(f) \qquad (식\ 2)$$

식 2에서 f는 주파수를 의미하고, spectrum은 해당 주파수 스펙트럼의 크기를 의미한다. 뇌파의 주파수 대역이 진통제 효과에 의해 고주파에서 저주파 쪽으로 변화하면, 전체 파워의 95%에 해당하는 경계 주파수가 감소하게 된다. 따라서, SEF는 진통제의 효과에 반비례하는 지표로 예측할 수 있다.

수술 중 흡입 마취제로는 Desflurane을 사용하였고, 투여량을 6vol%로 일정하게 유지하였다. 진통제로는 마약류 진통제인 Sufentanil을 사용하였고, 1명의 환자에게 투여하는 진통제의 농도를 순차적으로 감소시키며(0.5, 0.3, 0.1μg/kg/hr), 동시에 환자의 1채널 뇌파를 측정하였다 (IRB승인번호: H-1105-118-364, 임상연구등록번호: KCT0000522). 뇌파의 측정은 Biopac社의 MP100 모델을 사용하였으며, 이마와 귀 후면에 위치한 전극을 GND와 REF로 사용하였고, EEG 10-20 system의 P4 위치에 부착된 전극에서 뇌파를 측정하였다. 측정된 뇌파 신호 중 전기 메스 사용으로 인해 신호가 포화된 구간은 제외하였다. 이 외의 뇌파 구간을 투여한 진통제의 투여량 별로 분리한 뒤, 각각 100초에 해당하는 구간에서 ApEn, CUP와 SEF를 계산하였다. 상기 지표들의 계산은 MATLAB 프로그램을 통해 구현되었다.

연구 결과

그림 1에서와 같이 세 가지 지표에서 모두 공통적으로 마취 과정 초기에 0.5μg/kg/hr 진통제가 투여되었을 때 예측했던 결과와 일치하는 방향으로의 확연한 수치 변화가 관찰 되었다. 진통제 투여 전 대비 ApEn과 SEF는 각각 1.3718배, 1.1636배 감소하였고, CUP는 2.7535배 증가하였다. 하지만 그 이후의 진통제 투입량을 0.3μg/kg/hr, 0.1μg/kg/hr으로 감소시키는 경우에 대해서는 의미 있는 지표 수치 변화가 발생하지 않았다.

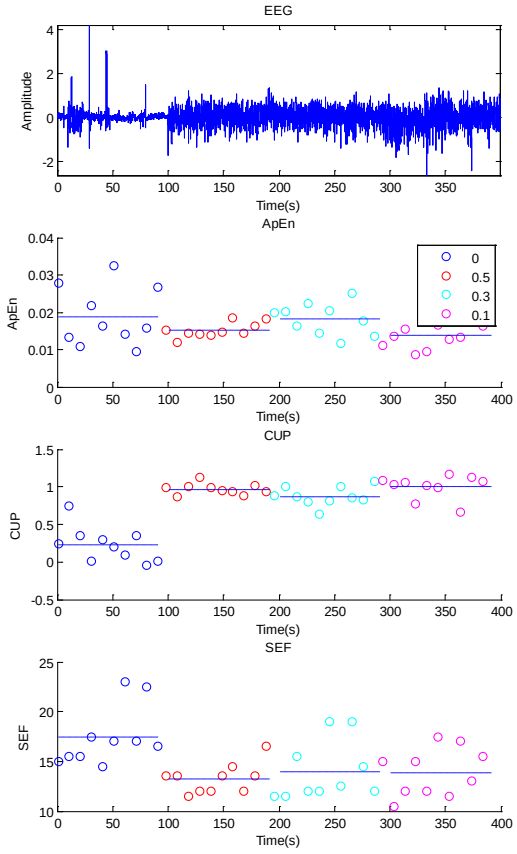

그림 1. 진통제 투입량 변화에 따른 뇌파 및 뇌파 지표의 변화(파란선: 해당 구간의 평균값)

결론 및 고찰

마취 초기에 0.5μg/kg/hr의 진통제 투여 시 세 가지 뇌파 지표가 예측대로 변화하였다. 그 이후의 투여량 변화에 대해서 측정치가 다른 결과를 보인 원인으로는 초기에 투여된 진통제의 투여량이 상대적으로 높아 투여량을 줄여도 초기 효과로 인해 뇌파의 변화가 미비했을 가능성이 있다. 향후 추가적인 데이터 획득 및 분석을 통해 제안된 뇌파 지표들을 정량적인 진통 효과 측정에 사용될 수 있을 것이라고 기대한다.

참고 문헌

[1] S. K. Niemegeers CJ, Van Bever WF, and Janssen PA, "Sufentanil, a very potent and extremely safe intravenous morphine-like compound in mice, rats and dogs.," *Arzneimittelforschung,* pp. pp1551-6, 1976.

[2] J. W. Johansen, "Update on Bispectral Index monitoring," *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology,* vol. 20, pp. 81-99, 2006.

[3] G. J. Noh, K. M. Kim, Y. B. Jeong, S. W. Jeong, H. S. Yoon, S. M. Jeong, S. H. Kang, O. Linares, and S. E. Kern, "Electroencephalographic approximate entropy changes in healthy volunteers during remifentanil infusion," *Anesthesiology,* vol. 104, pp. 921-32, May 2006.

[4] 김보성,이상익,최성욱,신혜원,임혜자,이혜원,장성호,윤석민, "Propofol 마취 시 근이완제의 투여가 Entropy에 미치는 영향," *Korean J Anesthesiol,* vol. 56, pp. 381-6, 2009 Apr.

[5] K. M. Gregg, J. R. Varvel, and S. L. Shafer, "Application of semilinear canonical correlation to the measurement of opioid drug effect," *J Pharmacokinet Biopharm,* vol. 20, pp. 611-35, Dec 1992.

[6] K. M. G. Pedro L. Gambus, Steven L. Shafer, "Validation of the Alfentanil Canonical Unuvariate Parameter as a Measure of Opioid Effect on the Electroencephalogram," *Anesthesiology,* vol. 83, pp. 747-756, 1995.