creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

석 사 학 위 논 문

Isoflurane 흡입마취 동안 아산화질소가 뇌 엔트로피에 미치는 영향

제주대학교 대학원

의 학 과

박 관 식

2006년 12월

Isoflurane 흡입마취 동안 아산화질소가 뇌 엔트로피에 미치는 영향

지도교수 : 박 종 국

박 관 식

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함

2006년 12월

박관식의 의학 석사학위 논문을 인준함

심사위원장 ___이 창 섭___ ㊞

위 원 ___정 영 배___ ㊞

위 원 ___박 종 국___ ㊞

제주대학교 대학원

2006년 12월

The Effect of Nitrous Oxide on Cerebral Entropy during Isoflurane Inhalational Anesthesia

Kwan-Sik Park

(Supervised by Professor Jong-Cook Park)

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF MASTER OF MEDICINE

December 2006

DEPARTMENT OF MEDICINE
GRADUATE SCHOOL
CHEJU NATIONAL UNIVERSITY

2006. 12

ABSTRACT

The bispectral index has a limitation to describe the exact depth of anesthesia during ketamine infusion or nitrous oxide inhalation. This study is intended to know the effect of nitrous oxide on cerebral entropy measured by entropy module (M-ENTROPY Module S/5®, Datex-Ohmeda division, Instrumentarium Corporation, Helsinki, Finland) during the stable anesthetic maintenance period with isoflurane inhalation.

Sixty unpremdicated ASA physical status Ⅰ-Ⅱ patients scheduled for elective lower abdominal surgery, age ranging 18-65 years, were randomly allocated into one of the three groups of twenty patients. During the stable anesthetic maintenance period after skin incision, baseline entropy (RE; response entropy, SE; state entropy) were recorded and averaged on a single frontal channel at 0.9% end-tidal isoflurane with medical air in oxygen (FiO_2 = 0.4) for 20 minutes. After this, medical air was used continuously (group C) or replaced by nitrous oxide at 40% (group L) or 60% (group H) with continuous hemodynamic variables and entropy values monitoring. Each of the variables was recorded and analyzed at intervals of 2.5 minutes for 20 minutes.

Averaged values (mean ± SD) of RE and SE during experimental period were lower in group H (29.2 ± 12.3, 28.5 ± 11.7) than group L (33.9 ± 7.3,

33.0 ± 7.3) and the averaged values were lower in group L than group C (46.6 ± 14.8, 45.5 ± 14.2). The percent reductions of group H (42.1 ± 14.2, 38.7 ± 16.5) were larger than group L (25.3 ± 15.1, 24.4 ± 14.9) and the percent reductions of group L were larger than group C.

The added nitrous oxide during anesthetic maintenance period with isoflurane decrease cerebral entropy and it may be dose-dependant.

Key Word : Entropy, Isoflurane, Nitrous oxide.

목 차

ABSTRACT ····· i
목 차 ····· iii
LIST OF TABLES ····· iv
LIST OF FIGURES ····· v

Ⅰ. 서 론 ····· 1

Ⅱ. 대상 및 방법 ····· 4

1. 대 상 ····· 4

2. 감시 장비 및 기록 방법 ····· 4

3. 마취 및 군별 처치 ····· 5

4. 기록 시점 및 자료 처리 ····· 6

5. 표본수 및 통계 분석 ····· 7

Ⅲ. 결 과 ····· 9

Ⅳ. 고 찰 ····· 11

Ⅴ. 참 고 문 헌 ····· 17

Ⅵ. 적 요 ····· 22

Ⅶ. TABLES ····· 24

Ⅷ. FIGURES ····· 27

LIST OF TABLES

Table 1. Demographic data ·····24

Table 2. Average values during experimental periods ·····25

Table 3. Percent reduction (%) from baseline ·····26

JEJU NATIONAL UNIVERSITY · SINCE 1952 · 제주대

LIST OF FIGURES

Figure 1. The changes of end-tidal isoflurane concentration during nitrous oxide inhalation in the three groups. ·····27

Figure 2. The changes of response entropy (RE) during nitrous oxide inhalation in the three groups. ·····28

Figure 3. The changes of state entropy (SE) during nitrous oxide inhalation in the three groups. ·····29

JEJU NATIONAL UNIVERSITY · SINCE 1952 · 제주대

Ⅰ. 서 론

마취란 단순히 의식이나 기억의 소실만을 의미하는 것이 아니라 진통, 근이완 및 안정적인 자율신경계 반응과 같은 여러 임상목표의 종합된 결과이다. 마취 깊이는 의식의 수준을 측정하여 평가할 수 있다. 수술 중 마취 깊이를 정확히 측정하는 것은 수술 중 각성, 회상 및 기억의 형성 등으로 인한 정신적 상해를 방지하며 투여 약제의 용량을 적정화하여 부작용을 줄이고 빠른 각성을 유도하여 환자의 안정적 수술과 마취의 효율성을 높이고자 하는 것이다.

마취 깊이를 측정하기 위한 여러 방법들이 소개되어왔다. 임상적 상황을 종합하여 판단하는 방법은 자극에 대한 반사적인 움직임, 혈압과 맥박의 변화, 땀이나 눈물의 형성과 같은 자율신경계 반응 등으로 판단하는 것이다. 또한 뇌파나 신경계의 반응을 전기적으로 감시하는 방법은 여러 방법이 사용되어 왔으나 최근에는 청각유발전위(auditory evoked potential, AEP), 이중분광지수(bispectral index, BIS) 및 뇌 엔트로피와 같은 정량적 측정 방법이 사용되고 있다.

BIS는 뇌파분석에 위상각(phase coupling)개념을 적용하여 마취 수준별로 상관성이 높은 지표들에 가중치를 주어 산출한 수치이다 (Rampil 1998). 여러 약제에 대해 마취 깊이를 측정할 때 일관된 상관성을 보여 많이 사용되고 있다.

열역학 분야에서 시스템의 불규칙성, 예측 불가능성 및 복잡성 등을 나타내는

방법으로 엔트로피를 사용하였다. 뇌파는 카오스적인 성질이 있고 그 발생이 비선형적이므로 엔트로피에 기초한 분석이 마취 깊이를 반영한다는 개념에서 뇌 엔트로피가 개발되었다 (Viertio-Oja et al. 2004). 뇌파의 엔트로피 처리 방식이 의식의 변화를 예측하는데 BIS와 AEP보다 더 민감하다 (Muncaster, Sleigh, and Williams 2003). 또한 BIS보다 뇌 엔트로피가 propofol의 효과처 농도와 더 높은 상관관계가 있고 구두명령에 대한 반응이나 의식 소실을 예측하는데 더 유용하다 (Iannuzzi et al. 2005).

균형 전신마취의 보조제로서 자주 사용되는 아산화질소는 치과나 산과에서 진통을 위한 목적으로 사용된다. 그러나 물리적 특성 때문에 대기압에서 아산화질소 만으로는 마취를 달성할 수 없다. 따라서 흡입마취제나 정맥마취제와 같은 주마취제의 보조제로 사용되며 투여되는 주마취제의 농도를 줄여 약제의 독성과 부작용을 줄여주는 역할을 한다. 70%의 아산화질소를 사용하면 피질 뇌파의 진폭은 감소시키지만 BIS 값은 변화가 없거나 약간 증가한다 (Clapcich et al. 2004). 또한 단독 투여된 70% 이하의 아산화질소 농도에서 구두 명령에 대해 반응 소실이 나타났지만 BIS는 변하지 않았다 (Barr et al. 1999). 이러한 사실들은 BIS가 아산화질소에 의한 반응소실을 판단하기에 민감한 감시 장치가 아니라는 것을 보여주는 연구들이다. 따라서 아산화질소를 사용하는 경우에는 마취 깊이에 대한 더 정확한 정보를 제공하는 방법이 요구된다.

따라서 본 연구는 동일한 호기말 농도의 isoflurane 흡입마취 동안 각각 40%와 60% 호기말농도의 아산화질소가 뇌 엔트로피에 미치는 영향에 대하여 알아

보고자 시행하였으며 이를 통해 아산화질소 병용 흡입마취 동안 마취 깊이 측정의 정확성을 높이는 방법으로서 엔트로피의 유용성을 알아보고자 계획하였다.

JEJU NATIONAL UNIVERSITY
제주대
SINCE 1952

Ⅱ. 대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 병원 윤리위원회의 심의를 받았고 참여한 환자에게 서면 동의를 얻었다. 혈역학적 변화가 심하지 않는 3시간 이내의 정규수술로 수술부위가 하복부이며 미국 마취과학회 신체등급 분류 Ⅰ-Ⅱ에 속한 18-65세 환자 60 명을 대상으로 하였다. 뇌수술을 받았거나 뇌질환 또는 정신질환의 과거력이 있는 경우 그리고 항경련제나 알코올과 같은 다른 약제의 남용 또는 중독이 의심되는 경우에는 대상에서 제외하였다.

2. 감시 장비 및 기록 방법

전투약을 하지 않은 상태에서 환자가 수술실에 들어오면 상기도 검사를 한 후 심전도, 비침습적 자동혈압계 및 맥박산소 계측기를 설치하여 환자의 활력증후를 감시하였다. 이마를 알코올 솜으로 깨끗이 닦은 후 감지전극(sensor electrode)의 1번을 이마 정중앙, 3번을 왼쪽 눈 외안각 옆에, 그리고 2번을 그 사이에 위치시켜 제조사에서 제공한 사용법에 따라 붙이고 엄지로 가볍게 눌러 피부와 잘

부착 되도록 하였다. 엔트로피 모듈(M-ENTROPY Module S/5®, Datex-Ohmeda division, Instrumentarium Corporation, Helsinki, Finland)에 부착된 엔트로피 측정케이블을 감지기(sensor)에 연결하고 감지기 확인 버튼을 눌러 임피던스를 측정하여 기준치를 통과하면 측정을 시작하였다. 무작위로 20명씩 세 군으로 배정하였고 실험 기간 중 기화기와 유량계의 조정은 마취과 전문의가 하였다. 수축기와 이완기 혈압, 맥박수, 호기말 아산화질소 농도와 isoflurane 농도, 그리고 RE(response entropy, RE)와 SE(state entropy, SE)를 포함한 엔트로피와 같은 변수는 훈련된 마취과 간호사가 설정한 시점마다 모니터에 장치된 스냅샷(snapshot) 버튼을 눌러 자동으로 기록이 되도록 하였다.

3. 마취 및 군별 처치

아무런 자극을 주지 않고 5분 동안 안정된 상태에서 환자의 의식을 확인하고 100% 산소로 전산소화를 수행하였다. Thiopental sodium 5 mg/kg를 투여하여 구두 명령에 의한 완전한 의식소실을 확인하고 succinylcholine 1.5 mg/kg를 투여하여 근이완을 유도한 후에 기관내삽관을 하였다. 성공적인 삽관을 확인한 후 vecuronium 4 mg을 투여하여 근이완을 유지하였고 이후 외과적 이완을 위해 사연속 자극의 네 번째 반응이 나타나지 않도록 필요에 따라 2 mg씩을 추가로 투여하며 근이완을 유지하였다. 측정기간 동안 isoflurane 호기말 농도를 0.9%로 조정하여 마취를 유지하였고 환자의 혈압과 심박수가 기저치의 20%를 벗어

나면 환자의 자료를 대상에서 제외하였다. 정상 체온을 유지하며 산소와 의료용 공기를 각각 분당 2리터와 3리터로 조정하여 전체 유량이 분당 5리터가 되도록 하였으며 환기기는 호기말 이산화탄소 농도가 30-35 mmHg 사이가 되도록 일회호흡량과 분당 호흡수를 설정하였다.

수술 시작 후 혈역학적으로 안정된 상태로 마취를 유지하면서 의료용 공기만 투여되는 20분 동안 수술 조작 이외에 아무런 자극을 가하지 않고 기록하여 20분 간의 평균치를 기저치로 설정하였다. 20분간의 기저치 측정이 끝난 후 대조군(control group, group C)은 의료용 공기로 지속 투여 하였고, L군(low group, group L)은 의료용 공기 대신 아산화질소를 40%(산소 : 아산화 질소 = 3 리터/분 : 2 리터/분)로, 그리고 H군(high group, group H)은 60%(산소 : 아산화질소 = 2 리터/분 : 3 리터/분)로 투여하여 실험기간 동안 모든 군에서 전체 유량이 분당 5 리터가 유지되도록 하였다.

4. 기록 시점 및 자료 처리

Isoflurane과 아산화질소의 뇌-폐포 평형을 확보하기 위해 호기말 아산화질소가 목표농도에 도달하거나 Eger 등이 (Eger and Bahlman 1971) 제시한 바와 같이 흡입농도와 호기말농도의 차이가 10% 이하인 시점을 기준으로 하여 2.5분 간격으로 20분간의 변화를 기록하였다. 실험기간 동안 목표농도에 도달하지 못

하거나, 돌발파억제비(burst suppression ratio, BSR)가 0% 이상 나타나는 경우 또는 혈역학 변수의 변화가 기저치의 20% 이상 변하는 경우에는 분석 자료에서 제외하였다. 실험 후 다시 산소 : 아산화질소를 2 리터/분 : 3 리터/분으로 마취를 유지하고 수술이 끝나면 모든 흡입마취제의 투여를 중단하고 산소를 분당 5 리터만 투여하였다. 근이완을 역전시킨 후 환자가 완전히 각성되면 기관내 튜브를 발관한 후 회복실에서 신경학적 이상 유무를 확인하고 일반병실로 보냈다.

실험기간 동안의 모든 측정치는 RS232 케이블과 연결된 노트북 컴퓨터에 실시간 자동으로 저장하였고 이를 데이터 분석 프로그램(S/5 Collect®, Datex-Ohmeda division, Instrumentarium, Corporation, Finland)을 이용하여 분석하였다

5. 표본수 및 통계 분석

예비연구 동안 C군과 L군에 각각 5명의 환자에서 SE를 측정하여 C군이 43.7 ± 13.2, 그리고 L군이 37.2 ± 7.5였다. 이것을 근거로 $\alpha = 0.05$와 $\beta = 0.2$로 가정할 때 단측검정을 통해 엔트로피 측정치에 15단위 변화를 발견하기 위한 표본수를 계산하였다.

통계적 검증은 SPSS 12.0으로 시행하였고 모든 결과는 평균 ± 표준편차로

표시하였다. L군과 H군 사이의 평균치비교는 Student's *t*-test로 비교하였으며, 세 군간의 독립성 검정은 정규 분포의 연속형자료에 대해서는 one-way ANOVA 검사와 Bonferroni 사후검정을 하였고 비정규분포의 연속형자료에 대해서는 Kruskal-Wallis 검사를 하였다. 비연속형 자료는 카이제곱 검정과 Fisher's exact test를 하였다. 시간경과에 따른 변화의 비교를 위해 repeated measures ANOVA 검사를 하였고 혈역학 변수들과 엔트로피와의 상관관계는 Spearman 상관계수를 사용하였다. P값이 0.05 이하인 경우를 의미 있는 것으로 간주하였다.

JEJU NATIONAL UNIVERSITY · SINCE 1952 · 제주대

Ⅲ. 결　과

인구학적 자료에 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다(Table 1). 60명 환자가 모두 연구에 포함되었으며 실험기간 중 BSR이 나타나거나 술 후 신경학적 변화나 합병증의 발생은 없었다. 혈역학 변수들과 엔트로피 사이에는 상관관계가 없었으며 남녀간 차이도 없었다.

세 군에서 호기말 isoflurane 농도의 20분간 기저치 평균은 C, L 및 H군에서 각각 0.875 ± 0.063%, 0.865 ± 0.056% 및 0.856 ± 0.055%으로 세 군간 차이가 없었다. 실험기간 중 L군과 H군의 평균 호기말 isoflurane 농도는 아산화질소 투여 전보다 L군은 10.6 ± 6.5%, H군은 9.1 ± 6.8% 상승하여 각각 0.95 ± 0.05%(L군), 0.93 ± 0.05%(H군) 였다(Fig. 1, Table 2).

실험기간 동안 각 변수들의 평균치를 비교할 때 RE와 SE값은 C군보다 L군과 H군에서 모두 통계적으로 유의하게 낮았고($P < 0.01$) L군보다 H군에서 더 낮았으나 통계적 의미는 없었다. 심박수가 C군에 비해 L군과 H군 모두에서 통계적으로 유의하게 감소하였으나($P < 0.01$) 혈압에서 세 군간 의미 있는 차이가 없었다(Table 2).

시간 경과에 따른 변화를 보면 C군에 비해 L군과 H군에서 기저치에 비해 RE와 SE가 거의 모든 측정기간 동안 의미 있게 감소하였다($P < 0.01$, Fig. 2, Fig.

3).

각 군별로 기저치 평균으로부터의 감소율을 비교한 결과 아산화질소를 투여하는 동안 RE와 SE의 감소율이 L군과 H군에서 의미 있게 컸으며 L군(25.3 ± 15.1, 24.4 ± 14.9)보다는 H군(42.1 ± 14.2, 38.7 ± 16.5)에서 감소율이 더 컸다($P < 0.01$)(Table 3).

CHEJU NATIONAL UNIVERSITY · SINCE 1952 · 제주대

Ⅳ. 고 찰

이 연구는 하복부 수술을 받는 환자에서 isoflurane으로 흡입마취 동안 아산화질소가 뇌 엔트로피에 미치는 영향을 알아보기 위해 실험기간 동안 평균치, 시간경과에 따른 변화양상 및 기저치로 부터의 감소율을 비교한 것이다. isoflurane 흡입마취 동안 추가된 아산화질소는 뇌 엔트로피를 감소시켰으며 40%로 투여한 군보다 60%로 투여한 군에서 감소율이 컸다.

이상적인 마취 깊이 측정 장비는 사용되는 약제의 종류에 상관없이 실제 마취 깊이와 일치하는 정확한 수치를 제공하여 환자에게 적절한 깊이의 마취, 각성과 회상의 소실을 보장해야 한다. BIS는 아산화질소, 아편양제제 및 케타민 같은 일부 약제를 사용하는 경우 의식의 수준과 다른 수치를 나타내므로 이러한 약제를 사용할 때에는 정확한 마취 깊이를 제공하지 못했다 (Barr et al. 1999; Hans et al. 2005; Puri 2001; Sebel et al. 1997).

마취 유도나 유지 동안 사용된 아산화질소가 뇌 엔트로피에 어떤 영향을 주는가에 대해서는 아직 의견이 일치하지 않는다. 외과적 자극이 없는 상태에서 마취 유도 동안 뇌 엔트로피 수치는 propofol를 사용한 경우에 감소한 반면, 아산화질소를 사용한 경우에는 변화가 없었다 (Anderson and Jakobsson 2004). sevoflurane으로 마취를 유지하는 동안 추가된 아산화질소의 엔트로피에 대한 효과는 동반된 흡입마취제의 농도에 따라 달랐다 (Soto et al. 2006). 즉, 흡입

마취제가 낮은 농도에서는 엔트로피가 증가한 반면에 높은 농도에서는 흡입마취제 양상이 우세하여 엔트로피가 감소한다고 보고하였으나 이는 아산화질소 단독의 효과라기 보다는 이차가스 효과에 의해서 추가로 증가된 흡입마취제 농도 때문이다. 따라서 본 연구에서는 아산화질소 투여 동안 호기말 isoflurane 농도가 L군과 H군 사이에 차이가 없도록 하여 아산화질소 농도만 차이가 나도록 하였다.

또한 Ropcke 등은 (Ropcke et al. 2001) 마취 깊이 측정의 최종목표로 중앙주파수(median power frequency, MPF)를 2.5 Hz로 유지하는데 필요한 흡입마취제와 아산화질소의 최소폐포농도(minimum alveolar concentration, MAC)에 대한 연구를 통해서 다음의 등식을 제시하였다:

$$\frac{[Isoflurane\ 농도]}{1.11} + \frac{[N_2O\ 농도]}{174} = 1 \qquad 등식\ (1)$$

여기서 [*Isoflurane* 농도]는 isoflurane의 호기말 농도, [N_2O 농도]는 아산화질소의 호기말 농도를 의미한다.

본 연구에서 투여한 40% 및 60% 아산화질소 농도를 0.9% isoflurane 농도와 투여하면 MAC은 등식 (1)에 의해서 각각 1.04(L군) 및 1.16(H군)이 되며 두 군 사이 아산화질소에 의한 MAC의 차이는 0.12가 예상되었다. 그러나 실제 투여된 농도로 계산하면 각각 1.073(L군)과 1.168(H군)으로 실제 두 군간 MAC 차이는 0.095이었으며 H군에서 isoflurane은 오히려 0.018 더 낮았지만 아산화질소는 0.113 더 높았다. 따라서 두 군간 엔트로피의 차이는 주로 아산화질소의 흡입 농도 차이에 의한 것이라고 할 수 있다.

아산화질소를 투여한 두 군 모두에서 투여기간 동안 느린 심박수를 보였으며 이는 아산화질소에 의한 교감신경의 긴장도 증가에 따른 압수용체 반사에 의해 일시적으로 감소할 수 있다고 생각된다. 그러나 수축기 및 이완기 혈압과 엔트로피 값 사이에 아무런 상관관계가 없었기 때문에 혈역학적 변화에 의한 엔트로피의 차이는 배제할 수 있다.

높은 농도로 투여되는 isoflurane은 돌발파 억제를 초래한다. 반면에 0.8 MAC의 농도에서는 침해성 전기자극에 의해 생긴 뇌파의 활성을 억제하지 못한다 (Barter et al. 2005). 따라서 isoflurane 투여 농도를 0.9%로 결정하였다. 이 농도는 투여된 아산화질소의 이차가스 효과 때문에 추가로 상승하게 되는 isoflurane이 돌발파억제를 초래할 정도로 높아지지 않으며 또한 농도가 너무 낮기 때문에 침해성 자극으로 발생하는 뇌파의 활성에 의한 간섭을 막기에 적절한 농도라고 생각되었기 때문이다.

50% 이하의 아산화질소는 치과나 여러 영역에서 주로 진통을 위해 많이 사용되지만 50%를 넘는 아산화질소 농도는 구역질과 구토를 일으킬 가능성이 많아서 잘 사용되지 않는다. 각성된 환자를 대상으로 한 연구에서 Rampil 등은 (Rampil et al. 1998) 50% 이하 농도의 아산화질소는 주로 진통효과와 약간의 인지능력장애와 관계가 있었으나 의식소실이 없었기 때문에 BIS의 감소가 없었다고 하였으며 50% 이상의 농도에서는 인지능력 장애나 최면효과가 있다고 하였다. 따라서 우리는 호기말 농도 50%를 기준으로 아산화질소의 엔트로피에 대

한 효과가 차이가 있을 것이라는 가정하에 40%와 60%로 나누어 아산화질소 투여농도를 결정하였다. 그러나 40% 농도에서 엔트로피는 감소하였으며 60%까지 일관성있게 용량증가에 따라 감소하여 아산화질소는 엔트로피에 대해 효과가 있는 것으로 보였다.

아산화질소의 투여가 BIS와는 달리 엔트로피를 감소시켰는데 이에 대한 이유는 몇 가지로 생각해 볼 수 있다. 첫째, 알고리즘의 차이 때문이다. BIS는 다양한 약제별로 수 천명의 건강한 자원자들에게서 얻은 각종 뇌파관련 변수들의 자료를 토대로 진정수준에 따라 각 변수들의 상관성을 비교하여 진정 수준의 단계마다 상관관계가 가장 높은 변수에 가중치를 주어 알고리즘에 반영한다. 따라서 낮은 마취 심도에서는 주파수 기반 분석(frequency domain analysis), 외과적 마취 심도에서는 이중분광분석(bispectral analysis), 그리고 깊은 마취 심도에서는 시간 기반 분석(time domain analysis)과 같이 마취 단계별로 각각 다른 분석방법을 적용한다 (Rampil 1998). 반면에 엔트로피는 모든 진정수준에 동일한 알고리즘을 적용하여 BIS와 같은 얕은 진정 동안에 나타나는 높은 베타 활성과 같은 특징이 없으며 마취약제 농도의 증가에 따라서 엔트로피는 일정한 양상으로 감소한다 (Ellerkmann et al. 2004). 또한 뇌파에 대한 아산화질소의 특징이 BIS 자료에 부족하다면 알고리즘에 의해 발견할 수 없을 것이다. 둘째로 아산화질소는 반복적인 침해성 자극에 대한 뇌파반응을 억제시킨다. 이는 피질하 부위의 뇌간이나 척수부위에서 아산화질소가 상행성 침해전달을 강력하게 막기 때문이다 (Leduc et al. 2006). 따라서 피질 신경원의 활성을 저하시켜 전체 신경원 활동성의 규칙성 및 일시적인 공간적 관계의 총합을 정량화해서 나타내는

엔트로피의 감소를 초래한다. 이러한 효과는 아산화질소가 enkephalin과 같은 물질의 분비를 초래하여 내인성 아편양체계에 작용하기 때문이다 (Finck, Samaniego, and Ngai 1995). 또한 대뇌피질 활성을 억제시킨다고 알려진 γ-aminobutyric acid (GABA) 수용체를 약하게 강화시키기도 하지만 일차적으로 N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 수용체에 작용하여 NMDA에 의해 유발된 전류를 강하게 억제하기 때문이다 (Mennerick et al. 1998; Yamakura and Harris 2000).

균형마취 중 아산화질소에 아편양제제를 추가하는 것이 약 상호 상승작용에 좋은 조합은 아니다. 기억상실과 술 중 조건은 약간 증가시킬 수 있으나 아산화질소가 아편양제제나 진정-최면제에 의해서 이미 발생한 효과에 대해 상승적이지 않고 술 후 구역 및 구토와 같은 부작용의 빈도를 증가시킬 수 있다, 또한 아편양제제는 마취 깊이와 일치하지 않는 BIS 수치를 보여 (Sebel et al. 1997) 뇌 엔트로피 측정에 영향을 주리라 예상되었다. 따라서 뇌파 효과에 대한 간섭을 줄이고자 아편양제제를 사용하지 않았다.

본 연구의 제한점은 연구대상자의 범위가 넓다는 것이다. 소아의 엔트로피 특성에 관한 연구를 보면 대뇌 신경원 및 연결과정이 아직 덜 발달된 1세 이하의 영아에서 엔트로피 기저치 및 흡입마취제에 대한 반응도가 낮았다 (Davidson et al. 2005). 본 연구 결과 RE와 SE 감소율이 L군과 H군 모두에서 큰 표준편차를 보였는데 그 이유는 개인별 뇌 활성도의 차이가 크다는 것을 의미한다. 뿐만 아니라 생리적 나이가 증가함에 따라 뇌파발생과 관련된 신경원의 절대수와 반

응성의 감소가 원인이라고 생각된다. 따라서 뇌 엔트로피가 연령대별로 차이가 있을 것이라고 생각할 수 있으며 향후 이에 대한 추가연구가 필요하리라 생각된다.

결론적으로 isoflurane 흡입마취 동안 아산화질소는 뇌 엔트로피를 감소시켰으며 이는 어느 정도 용량의존적이었다. 향후 다른 약제의 병용 효과, 연령대별 차이 및 용량에 따른 반응 정도에 대한 추가 연구가 필요하리라 생각된다.

JEJU NATIONAL UNIVERSITY · SINCE 1952 · 제주대

V. 참 고 문 헌

Anderson, R. E., and J. G. Jakobsson. 2004. Entropy of EEG during anaesthetic induction: a comparative study with propofol or nitrous oxide as sole agent. *Br J Anaesth* 92 (2):167-70.

Barr, G., J. G. Jakobsson, A. Owall, and R. E. Anderson. 1999. Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as an adjunct to i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth* 82 (6):827-30.

Barter, L., C. L. Dominguez, E. Carstens, and J. F. Antognini. 2005. The effect of isoflurane and halothane on electroencephalographic activation elicited by repetitive noxious c-fiber stimulation. *Neurosci Lett* 382 (3):242-7.

Clapcich, A. J., R. G. Emerson, D. P. Roye, Jr., H. Xie, E. J. Gallo, K. C. Dowling, B. Ramnath, and E. J. Heyer. 2004. The effects of propofol, small-dose isoflurane, and nitrous oxide on cortical somatosensory evoked potential and bispectral index monitoring in adolescents undergoing spinal fusion. *Anesth Analg* 99 (5):1334-40; table of

contents.

Davidson, A. J., G. H. Huang, C. S. Rebmann, and C. Ellery. 2005. Performance of entropy and Bispectral Index as measures of anaesthesia effect in children of different ages. *Br J Anaesth* 95 (5):674-9.

Eger, E. I., 2nd, and S. H. Bahlman. 1971. Is the end-tidal anesthetic partial pressure an accurate measure of the arterial anesthetic partial pressure? *Anesthesiology* 35 (3):301-3.

Ellerkmann, R. K., V. M. Liermann, T. M. Alves, I. Wenningmann, S. Kreuer, W. Wilhelm, H. Roepcke, A. Hoeft, and J. Bruhn. 2004. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 101 (6):1275-82.

Finck, A. D., E. Samaniego, and S. H. Ngai. 1995. Nitrous oxide selectively releases Met5-enkephalin and Met5-enkephalin-Arg6-Phe7 into canine third ventricular cerebrospinal fluid. *Anesth Analg* 80 (4):664-70.

Hans, P., P. Y. Dewandre, J. F. Brichant, and V. Bonhomme. 2005. Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 94 (3):336-40.

Iannuzzi, M., E. Iannuzzi, F. Rossi, L. Berrino, and M. Chiefari. 2005. Relationship between Bispectral Index, electroencephalographic state entropy and effect-site EC50 for propofol at different clinical endpoints. *Br J Anaesth* 94 (4):492-5.

Leduc, M. L., R. Atherley, S. L. Jinks, and J. F. Antognini. 2006. Nitrous oxide depresses electroencephalographic responses to repetitive noxious stimulation in the rat. *Br J Anaesth* 96 (2):216-21.

Mennerick, S., V. Jevtovic-Todorovic, S. M. Todorovic, W. Shen, J. W. Olney, and C. F. Zorumski. 1998. Effect of nitrous oxide on excitatory and inhibitory synaptic transmission in hippocampal cultures. *J Neurosci* 18 (23):9716-26.

Muncaster, A. R., J. W. Sleigh, and M. Williams. 2003. Changes in consciousness, conceptual memory, and quantitative electroencephalographical measures during recovery from

sevoflurane- and remifentanil-based anesthesia. *Anesth Analg* 96 (3):720-5, table of contents.

Puri, G. D. 2001. Paradoxical changes in bispectral index during nitrous oxide administration. *Br J Anaesth* 86 (1):141-2.

Rampil, I. J. 1998. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 89 (4):980-1002.

Rampil, I. J., J. S. Kim, R. Lenhardt, C. Negishi, and D. I. Sessler. 1998. Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 89 (3):671-7.

Ropcke, H., S. Wirz, T. Bouillon, J. Bruhn, and A. Hoeft. 2001. Pharmacodynamic interaction of nitrous oxide with sevoflurane, desflurane, isoflurane and enflurane in surgical patients: measurements by effects on EEG median power frequency. *Eur J Anaesthesiol* 18 (7):440-9.

Sebel, P. S., E. Lang, I. J. Rampil, P. F. White, R. Cork, M. Jopling, N. T. Smith, P. S. Glass, and P. Manberg. 1997. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic

effect. *Anesth Analg* 84 (4):891-9.

Soto, R. G., R. A. Smith, A. L. Zaccaria, and R. V. Miguel. 2006. The effect of addition of nitrous oxide to a sevoflurane anesthetic on BIS, PSI, and entropy. *J Clin Monit Comput* 20 (3):145-50.

Viertio-Oja, H., V. Maja, M. Sarkela, P. Talja, N. Tenkanen, H. Tolvanen-Laakso, M. Paloheimo, A. Vakkuri, A. Yli-Hankala, and P. Merilainen. 2004. Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand* 48 (2):154-61.

Yamakura, T., and R. A. Harris. 2000. Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligand-gated ion channels. Comparison with isoflurane and ethanol. *Anesthesiology* 93 (4):1095-101.

Ⅵ. 적 요

마취 깊이 측정을 위해 사용되는 이중분광지수(bispectral index, BIS)는 아산화질소나 케타민 사용시 마취 깊이와 다른 결과를 보여 그 사용에 제한이 있다. 본 연구는 일정한 농도의 isoflurane으로 흡입마취 동안 아산화질소가 뇌 엔트로피에 미치는 영향을 측정하고자 시행하였다. 이를 통해 뇌 엔트로피가 아산화질소 병용 흡입마취 동안 마취 깊이를 정확하게 반영하는 가를 알아보고자 하였다.

정규수술을 받는 ASA 신체분류 등급 Ⅰ-Ⅱ에 해당되는 18세에서 65세 사이 성인 60명을 대상으로 하였다. 엔트로피 모듈(M-ENTROPY Module S/5®, Datex-Ohmeda division, Instrumentarium Corporation, Helsinki, Finland)에 부착된 측정케이블의 감지기를 통해 RE(response entropy)와 SE(state entropy)를 측정하였다. 미리 순서대로 의미를 설정한 시점마다 모니터에 동반된 버튼을 눌러 자동으로 기록이 되도록 하였다. Thiopental sodium과 succinylcholine을 투여하여 마취 유도 후 vecuronium으로 근이완을 유지하였다. 0.9% isoflurane 및 산소: 의료용 공기 2:3 L/min으로 마취 유지 중 무작위로 20명씩 세 군으로 배정하여 C군은 산소: 의료용 공기를 2:3 L/min, L군은 산소: 이산화질소를 3:2 L/min, H군은 산소: 이산화질소를 2:3 L/min로 투여하여 전체 가스유량 5 L/min을 유지하였다. 혈압, 심박수 및 엔트로피 변화를 2.5분마다 20분간 기록하였고 실험이 끝나면 산소: 아산화질소를 2:3 L/min으로 투여하면서 마취를 유지하였다.

측정된 RE와 SE는 C군에서 46.6 ± 14.8 와 45.5 ± 14.2로 L군의 33.9 ± 7.3와 33.0 ± 7.3, 그리고 H군의 29.2 ± 12.3와 28.5 ± 11.7였고 C군보다 L군과 H군이 통계적으로 유의하게 더 낮았으며 L군보다 H군이 더 낮았다(P <0.01). L군과 H군의 뇌 엔트로피가 기저치보다 모든 측정기간 동안 유의하게 감소하였고 RE와 SE의 감소율은 L군에서 25.3 ± 15.1, 24.4 ± 14.9, H군에서 42.1 ± 14.2, 38.7 ± 16.5로 통계적으로 유의한 차이가 있었다(P <0.01). 결과적으로 isoflurane으로 흡입마취 동안 추가된 아산화질소는 뇌 엔트로피를 용량의존적으로 감소시켰다.

본 연구를 통해 흡입마취 동안 아산화질소를 사용할 때 뇌 엔트로피가 마취 깊이를 반영하는 것을 확인할 수 있었다.

핵심어 : 아산화질소, isoflurane, 엔트로피

Table 1. Demographic data

Group	C (n = 20)	L (n = 20)	H (n = 20)
Sex (M / F)	7 / 13	12 / 8	11 / 9
Age (years)	40.3 ± 9.8	49.6 ± 14.4	47.7 ± 16.9
Height (cm)	160.7 ± 8.7	164.4 ± 9.1	162.4 ± 9.2
Weight (kg)	58.1 ± 7	63.4 ± 11.4	62.1 ± 10.0
ASA PS (Ⅰ/Ⅱ)	12 / 8	7 / 13	7 / 13

Values are mean ± SD. ASA PS: American Society of Anesthesiologists Physical Status, Group C: medical air, Group L: nitrous oxide 40%, Group H: nitrous oxide 60%.

Table 2. Average values during experimental periods

Group	C (n = 20)	L (n = 20)	H (n = 20)
Et−N_2O (%)	0	37.8 ± 0.9†	57.5 ± 1.5†‡
RE	46.6 ± 14.8	33.9 ± 7.3†	29.2 ± 12.3†
SE	45.5 ± 1.42	33.0 ± 7.3†	28.5 ± 11.7†
Et−Iso (vol%)	0.89 ± 0.03	1.0 ± 0.05†	0.93 ± 0.05†
SBP (mmHg)	128.4 ± 10.4	126.6 ± 11.5	123.8 ± 10.7
DBP (mmHg)	76.6 ± 11.2	75.5 ± 15.3	71.5 ± 12.8
PR (bpm)	76.9 ± 11.0	68.0 ± 15.3*	69.9 ± 11.4*

Values are mean ± SD. Each values are average values during experimental period for 20 min. Et: end tidal, N_2O: nitrous oxide, RE: response entropy, SE: state entropy, Iso: isoflurane, SBP & DBP: systolic & diastolic blood pressure, PR: pulse rate. *: $P < 0.05$ compared with group C. †: $P < 0.01$ compared with group C. ‡: $P < 0.01$ compared with group L.

Table 3. Percent reduction (%) from baseline

Group	C (n = 20)	L (n = 20)	H (n = 20)
RE	5.3 ± 22.9	25.3 ± 15.1*	42.1 ± 14.2*†
SE	6.4 ± 24.0	24.4 ± 14.9*	38.7 ± 16.5*†
Et-Iso	-1.8 ± 5.9	-11 ± 6.5*	-9.1 ± 6.8*
SBP	0.6 ± 6.1	11.6 ± 8.1	11.2 ± 11
DBP	3.7 ± 7.1	12.5 ± 9.2	13.8 ± 11
PR	4.4 ± 10.3	3.5 ± 8.3	9.5 ± 6.7

Values are mean ± SD. Each value is percent reduction of average values during experimental periods compared with baseline. RE: response entropy, SE: state entropy, Et: end tidal, Iso: isoflurane, SBP & DBP: systolic & diastolic blood pressure, PR: pulse rate. *: $P < 0.05$ compared with group C. †: $P < 0.05$ compared with group L.

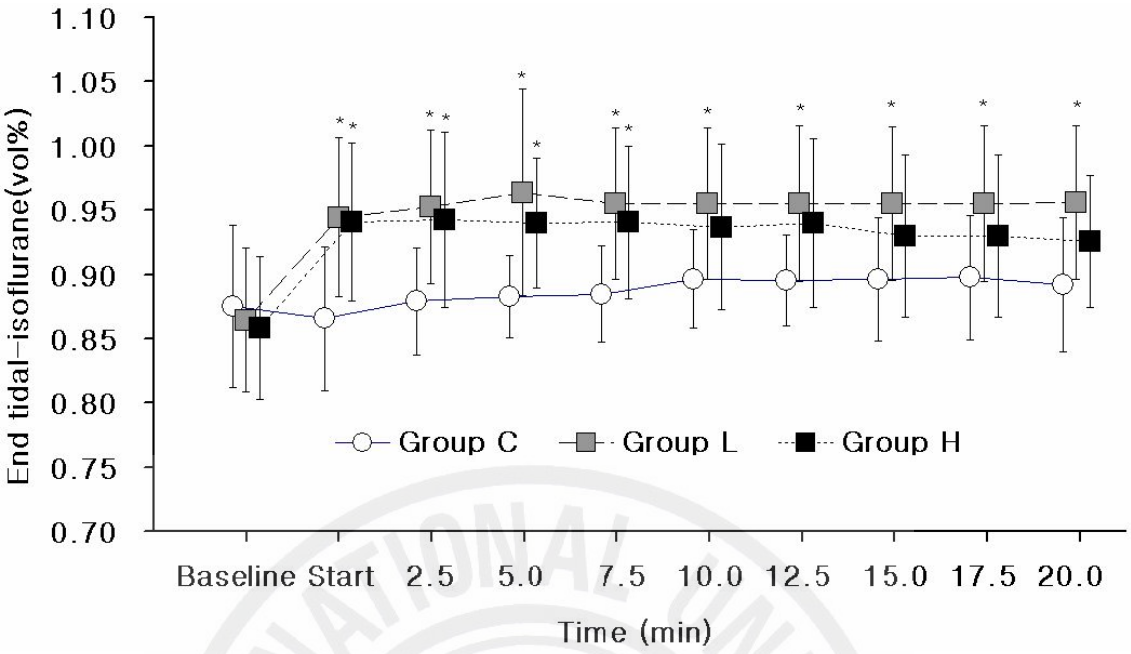

Fig. 1. The changes of end-tidal isoflurane concentration during nitrous oxide inhalation in the three groups. Values are mean ± SD. Group C: medical air, Group L: nitrous oxide 40%, Group H: nitrous oxide 60%, Baseline: averaged baseline values for 20 minutes before nitrous oxide inhalation, Start: start point of record after reached at desired end-tidal nitrous oxide. *: $P < 0.05$ compared with group C. There were no statistically significant differences between group L and group H.

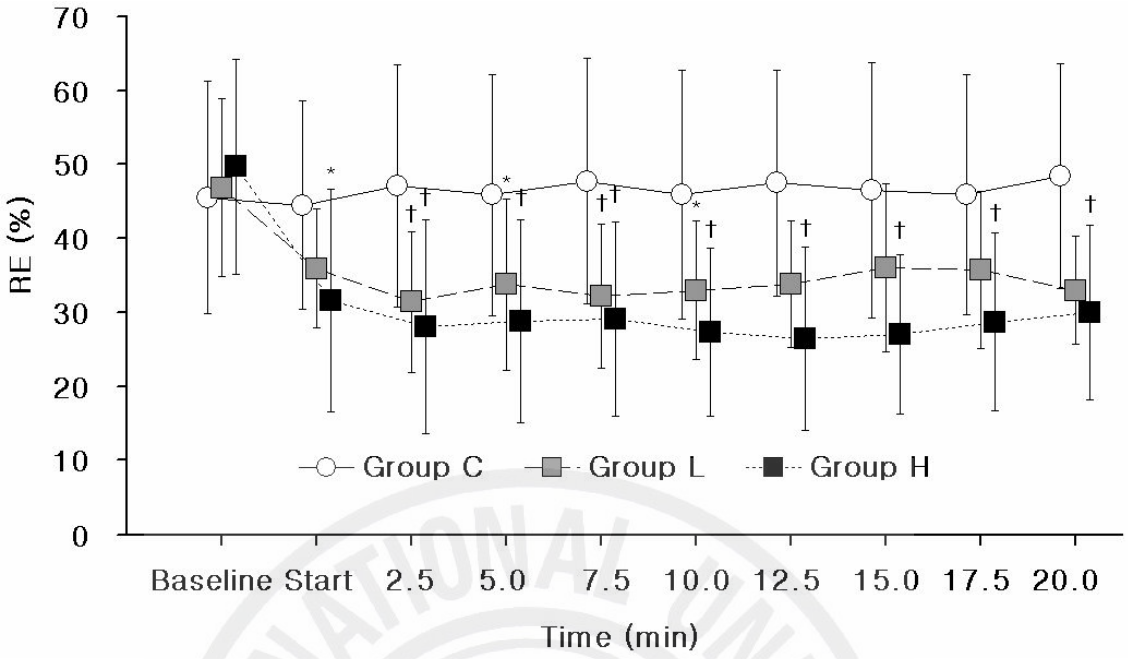

Fig. 2. The changes of response entropy (RE) during nitrous oxide inhalation in the three groups. Values are mean ± SD. Group C: medical air, Group L: nitrous oxide 40%, Group H: nitrous oxide 60%, Baseline: averaged baseline values for 20 minutes before nitrous oxide inhalation, Start: recording start point after reached at desired end-tidal nitrous oxide %. *: $P < 0.05$ compared with group C, †: $P < 0.01$ compared with group C.

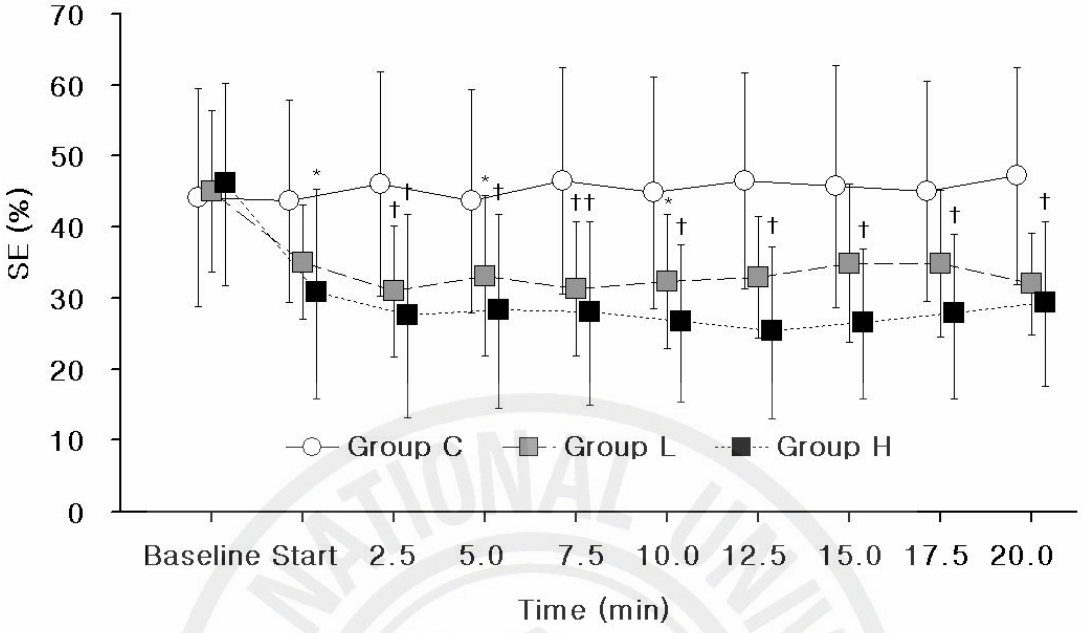

Fig. 3. The changes of state entropy (SE) during nitrous oxide inhalation in the three groups. Values are mean ± SD. Group C: medical air, Group L: nitrous oxide 40%, Group H: nitrous oxide 60%, Base: averaged baseline values for 20 minutes before nitrous oxide inhalation, start: recording start point after reached at desired end-tidal nitrous oxide %. *: $P < 0.05$ compared with group C, †: $P < 0.01$ compared with group C.