전신 마취중의 R-R 간격 Power Spectrum의 변화양상 (실시간 분석 및 감시장치)

경상대학교 의과대학 마취과학교실, 자연과학대학 통계학과*

서울대학교 의과대학 마취과학교실**

정 영 균 · 김 도 형 · 김 수 택* · 함 병 문**

=Abstract=

Changes in Power Spectum of R-R Interval Variability during General Anesthesia (Real Time Analysis and Monitoring)

Young Kyun Chung, M.D., **Do Hyoung Kim**, M.D., **Soo Taek Kim***, and **Byung Moon Ham**, M.D.**

Department of Anesthesiology, College of Medicine,

*Department of Statistics, College of Natural Sciemce, Gyeong Sang National University, Chinju, Korea**

*Department of Anesthesiology, College of Medicine, Seouel National University, Seoul, Korea***

In general, anesthetic depth is evaluated by experience of anesthesiologist based on the changes of blood pressure and pulse rate. So it is difficult to guarantee the accuracy in evaluation of anesthetic depth. The efforts to develop the objective index for evaluation of anesthetic depth were continued but there was few progression in this area. In recent EEG, evoked potential and low esophageal pressure are tested as monitoring tools of anesthetic depth.

Heart rate variabilty provides much information of autonomic activity of cardiovascular system and almost all anesthetics depress the autonomic activity. Novel monitoring system which can simply and exactly analyze the autonomic activity of cardiovascular system will provide important information for evaluation of anesthetic depth. In this aspect, development of real time R-R interval variability analysis system and evaluation of its efficacy for evaluation of anesthetic depth were performed.

Newly developed real time R-R interval variability analysis system works by simple adaptation to EKG monitor, displays the color power spectrum every 30 seconds for at least 4 hours. So users can easily understand the whole trends during anesthesia and check the changes of short duration. And for the cutting expenditure of memory of personal computer this system is programmed to discard the calculated data of power spectrum after display on screen and saves only R-R interal of heart rate for off-line analysis.

At first, function of real time R-R interval variability analysis system was tested with EKG simulator. Our system was well functioned in getting the signals from EKG, analyzing, displaying and saving the data.

In animal experiment the changes in power of high frequency band associated with the changes of end tidal concentration of halothane ($p<0.05$). And during intravenous infusion of propofol the changes of infusion amount induced the changes in power spectrum of each frequency band.

After animal experiment clinical application was tried. During induction of N_2O-O_2-enflurane anesthesia and recovery, power of each frequency band was decreased and increased in trend. Endotracheal intubation and skin incision induced high peak of power of each frequency band.

Standard score of power and trend curve using 3RSSH was used for the analysis of trend of power change and provide meaningful information of R-R interval variability.

Key Words : R-R interval variability, Power spectral analysis, Anesthetic depth, Halothane, Ethrane, Propofol.

서 론

근대적 의미의 마취가 행해진 이래 마취심도를 객관적으로 표현하려는 노력은 끊임 없이 계속되어 왔다. 1943년 Gillespie[1]가 발표한 ether 마취하에서의 마취심도별 임상증상과 반사기능의 평가는 객관적이고 구체적이지만 다양한 마취제의 사용, 근이완제의 도입, 특수마취의 시도등으로 일반적인 적용이 불가능하게 되었다. 한편 1957년 Woodbridge[2]는 감각, 운동, 의식, 그리고 반사작용을 마취의 4가지 구성요소라고 하고 이들의 적절한 정도의 차단이 이상적 마취라고 하였다. 또 각각의 구성요소들이 자극에 반응하는 정도를 강한 반응, 적절한 반응, 약한 반응으로 나누어 생각하고 적절한 반응이 나타나는 정도가 적절한 마취심도라고 표현하였다. 이는 자극과 반응의 관계를 마취심도에 적용한 개념으로 반응에 따라 최소한의 마취심도를 유지함으로써 인체에 해를 극소화할 수 있다는 점에서 정당한 접근 방식이라할 수 있으며 오늘날까지 실제 임상마취에서 적용되고 있다. 즉 자극에 대한 반응의 변화를 마취과의사의 감각과 여러가지 감시장치를 통해 감지, 판단하고 이를 마취심도의 지표로 사용하고 있다. 그러나 반응을 평가하는데 있어 근이완제의 사용은 근육운동의 관찰 특히 호흡운동의 관찰을 무의미하게 만들었으며 정량적이라고 할 수 있는 혈압과 맥박수을 평가하는데 있어서도 마취과의사의 주관이 강하게 작용된다는 단점이 있다. 따라서 최근까지 마취심도의 평가에 있어서 객관적이고 정량적인 지표를 얻기위한 시도는 계속되고 있다. 마취는 궁극적으로 뇌신경계통에 작용하여 발생하는 현상이므로 뇌파 및 유발전위등을 여러가지 다양한 방법으로 측정분석하여 마취심도를 표현하려는 시도가 계속되고 있으며[3-6] 뇌간에서 발생된 자극에 의해 유발되는 식도압의 변화를 마취심도의 척도로 사용하려는 시도도 진행중이다[7,8]. 이외에도 혈중의 catecholamine의 농도 변화를 직접 측정하는 신경내분비학적 접근방법이나 마취제의 혈중 농도를 직접 측정함으로써 마취심도의 지표로 사용하는 방법들이 있을 수 있으나 아직까지는 일반적으로 적용하기에 여러가지 문제점을 안고 있다.

한편 마취심도를 파악하는데 흔히 쓰이는 혈압과 맥박수는 순환계 반사작용의 활동성 및 자극에 대한 반응을 판정하는데 중요한 정보를 제공는 것 중의 하나이다. 특히 맥박의 R-R 간격변화의 분석방법은 여러가지가 알려져 있으며 이를 통해 심혈관계 조절기전에 관한 다양한 정보를 얻을 수 있다[9-13]. R-R 간격은 주기적 변화를 보이는데, 1733년 Hales[14]는 호흡주기와 관계된 변화를 보고하였던 바 있고 1876년 Mayer는 0.1-0.15 Hz의 frequency를 갖는, 즉 분당 6-9회 변하는 변화를 관찰 보고 하였다. 또 1939년 Burton[15]은 0.04-0.08 Hz의 frequency를 갖는 즉 분당 2-5회의 변화를 보고하였다. 이러한 변화의 존재는 후에 여러 사람들에 의해 확인 되었고[16,17] middle frequency(0.10-0.15 Hz)를 갖는 변화는 압수용체 반사와 관계가 있으며[18], low frequency (0.04-0.08 Hz)를 갖는 변화는 체온조절에 의한 변화[15,19]와 renin-angiotensin 계의 활동성과 관계가 있다고 보고한 바 있다[20-23]. High frequency의 변화는 호흡주기와 일치하는데 이 변화는 부교감신경이 주로 관여하며[22,24,25] middle frequency 이하 low frequency의 변화는 교감신경 및 부교감신경이 함께 관여하는 것으로 알려져 있다[26,27].

전신마취제는 자율신경계의 거의 전 단계에 걸쳐 영향을 미친다는 증거가 발견되고 있으며[28] 특히 압수용체 반사의 활동성 저하에 관한 연구는 활발히 진행되었다. 즉 halothane[29-33], enflurane[34,35], isoflurane[36,37], thiopental sodium[37], morphine[38], midazolam[39], diazepam[38,39], propofol[40]등 거의 모든 전신 마취제에서 압수용체 반사의 활동성의 저하를 보인다고 보고하고 있다. 또 마취 회복과 함께 저하되었던 압수용체 반사의 활동성도 정상으로 돌아온다고 보고하고 있으며[11,12], 정 등은[13] enflurane 마취로부터의 회복시에 R-R 간격변화를 측정하여 power spectral analysis(이하 PSA)를 시행한 결과, 마취 회복전에는 middle frequency의 변화가 극히 미미하였지만 마취 회복과 함께 그 변화폭이 증가한다는 보고를 한 바 있다. 따라서 마취심도를 파악하는데 있어 맥박수나 혈압의 변화만으로 자율신경계의 활동성 및 반응의

정도를 파악하는 것 보다는 R-R 간격변화를 함께 분석한다면 보다 정확한 판단을 내릴 수 있을 것으로 기대된다.

이제까지 R-R 간격변화를 분석하는 방법에는 여러 가지가 소개되어 있으나[9-13] 그중 PSA는 주기성을 갖는 변화양상을 frequency별로 분리 표현함과 동시에 변화의 폭을 정량적으로 일목요연하게 보여줄 수 있는 유용한 방법이다[13,44]. 따라서 일찍부터 computer를 이용한 R-R 간격변화의 PSA가 소개되었지만 대부분 단기간의 데이터를 사후 처리하는 방법으로 실제 임상적용이 용이하지 않았으며 더우기 R-R간격의 장기간 변화 양상을 관찰한다거나 실시간분석을 시도함으로써 환자의 감시장치로써 개발된 바는 없는 실정이다.

이에 본 연구에서는 자율신경계의 활동성을 나타내는 R-R 간격을 장기간 지속적이고 정량적으로 분석 표현할 수 있는 감시 장치를 개발한 후, 동물실험과 임상실험을 통해 마취유도시 전신마취제의 호기말 농도의 변화가 R-R 간격변화에 미치는 영향, 마취유도시의 R-R 간격변화의 변화 양상, 마취 유지시 외부의 강한 자극을 주었을 때의 R-R 간격변화의 변화 양상 그리고 마취 회복시의 R-R 간격변화의 변화 양상을 확인하여 마취심도 및 회복의 지표로 삼고자 한다.

연구 대상 및 방법

본 연구는 R-R 간격변화 실시간분석 감시장치의 개발 및 검증, 동물실험, 그리고 임상적용의 세부분으로 나누었다.

1) R-R 간격변화의 실시간분석 감시장치

Borland C^{++}(ver 2.0, Borland International, USA)를 사용하여 program을 작성하였다. Datascope (Datascope Co, USA)로 받아들인 환자의 심전도 analog 신호(diagnostic EKG output, 0.05 Hz~120 Hz bandwidth)는 Datascope의 analog 출력 단자를 통해 A/D 변환기(PCL718, Taiwan)로 보내져 digital 신호로 바뀌어진다. 이때 sampling frequency는 1 KHz로 하였고 수신시 interrupt 데이터 전송방법을 사용하여 computer의 운행효율을 높였다. IBM486 compatible computer에 받아들여진 심전도 신호는 8-20 Hz의 bandpass filter를 통과한 후 R-파 검출 알고리즘으로 넘어가 R-R 간격이 측정된다. 이때 R-파의 검출방식은 윤등[45]의 방법을 사용하였다. 우선 8-20 Hz bandpass fiter를 거친 심전도 신호의 임의의 점에서 발생하는 QRS-파를 가변 역치 방식[46]으로 검출하고 그중 절대값이 최대인 점을 R-파로 정하였다. 측정된 R-R 간격은 한편으로는 그 값이 저장되고 다른 한편으로는 R-R 간격들이 1차 보간(1st order interpolation) 된 후 20 Hz로 subsampling 된다. 20 Hz의 high 빈도로 subsampling한 이유는 보간왜곡을 극소화하기 위한 것이다. Subsampling된 값은 1 Hz의 lowpass filter를 거친 후 8 Hz로 다시 subsampling한 다음 smoothed PSA방법(Fig. 1)을

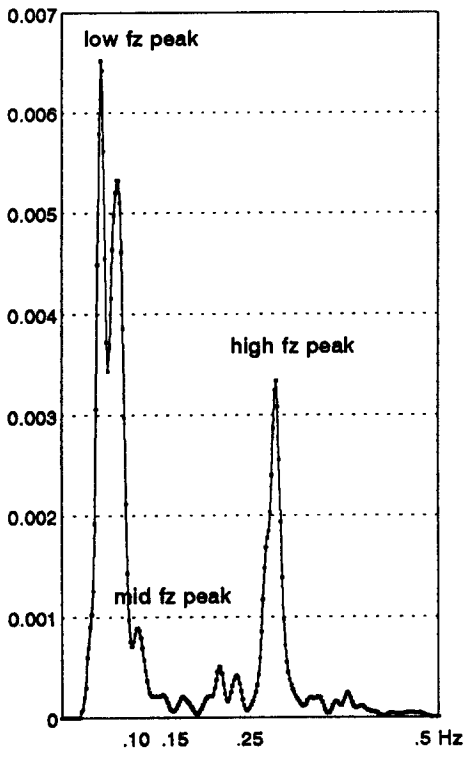

Fig. 1. Power spectrum of R-R interval by smoothed power spectral analysis.

사용하여 power spectrum을계산하였다. 구해진 R-R 간격변화의 power spectrum을 화면에 펼쳐지도록 하였는데 이때 화면의 가로축은 시간을, 세로축은 frequency를 나타내며 30초마다의 power spectrum은 백색의 명암과 붉은색으로 한줄씩 펼쳐지도록 하였으며 실시간분석 감시시에는 4시간동안의 변화가 한 화면에, 추후 분석시에는 8시간동안의 변화가 한 화면에 표출되도록 하였다. 또 화면 하부에는 최근 90초간의 R-R 간격의 값과 새로 발생하는 R-R 값을 녹색과 붉은색의 선으로 한줄씩 펼쳐 보이도록 하였고 상부에는 30초간의 평균 맥박수를 펼쳐보이도록 하여 power spetrum 의 분석에 도움이 되도록 하였다. 또한 우측 하단에는 매 박동마다의 R-R 간격의 값을 msec단위로 표현하도록 하여 짧은 시간의 변동 상황과 장기간의 변화 양상을 일목요연하게 관찰할 수 있도록 꾸몄다(Fig.2). 이 program은 2분간의 R-R 간격을 PSA하여 한개씩의 power spectrum을 계산되도록 하였지만 매번 90초씩겹쳐서 R-R간격의 값을 취하게 함으로써 매 30초마다 1개의 power spectrum 이 계산되게 되므로 R-R 간격 변화의 변화 양상을 연속적으로 볼 수 있도록 하였으며 또 이렇게 함으로써 R-R 간격의 값을 2분간 검출하는 경계에서의 데이터가 왜곡되더라도 다음 sampling 구간에서 그 값이 반영되도록 하였다.

개발된 R-R 간격 실시간분석 감시장치를 심전도 simulator에 연결하여 기계적으로 발생하는 동성 부정맥(sinus arrhythmia) 신호의 R-R 간격을 측정, 분석, 표출 및 저장토록 하여 감시장치의 성능을 검증하였다.

2) 동물실험

한국산 잡견 8마리(체중 10-15 Kg)를 대상으로하였으며 마취전 금식 및 마취전투약은 실시하지 않았다. Thiopental sodium 20 mg/Kg를 정맥주사한 후 기관내 삽관을 시행하였으며 기관내 튜브를 인공 호흡기(Dameca A/S, Denmark)에 연결한 후 환기빈도는 분당 18회(0.3 Hz)로 일정하게 실시하였으며 일회 호흡량을 15 ml/Kg내외로 조절하여 호기말 이산화탄소 분압이 35-40 mmHg 범위내로 되도록 하였다. 이때 호기말 이산화탄소의 분압은 Multicap(Datex

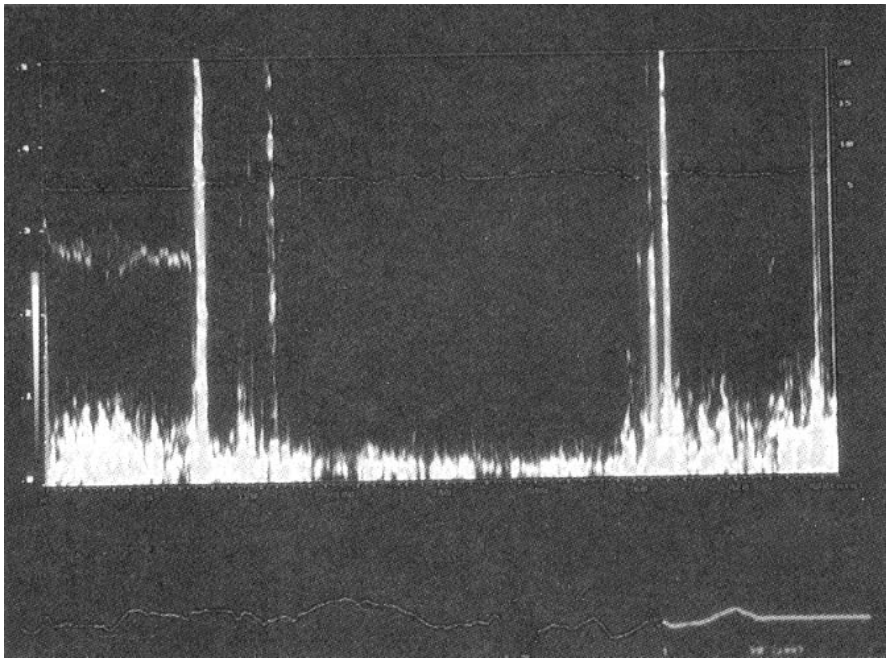

Fig. 2. Color power spectra of patient displayed on monitor screen.

Instrument Co., Finland)을 사용하여 감시하였으며 수시로 동맥혈 가스분석을 시행하여 호기말 이산화탄소 분압과 비교하였다. Hartmann씨용액 1000 ml에 vecuronium 10 mg을 혼합한 수액을 20 ml/Kg의 속도로 주입함으로써 vecuronium 이 0.2 mg/Kg/hr의 속도로 주입되도록 하여 근이완과 수액유지를 하였다. Blanketrol(Hyper-hypothermia system CSZ200, Subzero Products Co., USA)을 사용하여 체온을 38~39°C로 유지하였으며 온도계(LN2938/701, Datascope Co., USA)를 식도에 거치하여 체온을 감시하였다. 우측 대퇴동맥을 18 G catheter로 천자한 후 Datascope 2000과 연결하여 동맥압을 지속적으로 측정하였으며 lead II 심전도로 감시하였다. 또 R-R 간격변화 실시간분석 감시장치를 이용해 R-R 간격을 지속적으로 측정, 분석, 표출 및 저장토록 하였다.

N_2O 2 l/min, O_2 2 l/min, halothane을 기관내 튜브를 통하여 흡입시키면서 halothane의 호기말 농도를 Normac(Datex Instrument Co., Finland)으로 측정하였으며 halothane의 호기말 농도가 각각 2.0 vol %, 1.5 vol %, 1.0 vol %, 0.5 vol %, 0.2 vol %로 15분간 일정하게 유지되었을 때 개의 꼬리를 10초간 3번 지혈감자로 clamping 하였으며 clamping 전후의 체온, 맥박수, 수축-이완기 및 평균동맥압, 호기말 이산화탄소 분압, 최대흡입압, 일회호흡량을 5분간격으로 기록하고 정해진 halothane의 농도 흡입하에서의 R-R 간격변화의 변화 양상을 관찰하였다.

Halothane에 의한 R-R 간격변화의 변화 양상을 관찰한 후 halothane의 흡입을 중지하고 호기말 halothane 농도가 0.2 vol % 이하로 떨어진 것이 확인될 때까지 충분히 기다린 후 propofol을 사용한 정맥마취를 시행하였다. 정맥을 통하여 propofol을 20 mg/Kg/hr의 속도로 15분간, 10 mg/Kg/hr의 속도로 15분간, 2 mg/Kg/hr의 속도로 10분간 차례대로 주사한 후 propofol 주입을 중지하였으며 이후 20분동안 더 R-R 간격변화의 변화 양상을 관찰하였다.

3) 임상적용

수술이 예정된 환자중에 심혈관계의 이상이 없는 환자로써 ASA class I에 해당하는 환자 12명을 대상으로 하였다. 수술 하루전 환자를 방문하여 R-R 간격변화의 실시간분석 감시장치로 안정시의 lead II R-R 간격을 30분간이상 취하여 그 R-R 간격변화 양상을 그 환자의 정상 안정시의 R-R 간격변화로 하였다.

수술 당일 마취전처치는 하지 않았으며 환자가 수술실에 도착하면 환자를 안심시킨 후 환자에게 R-R 간격변화 실시간분석 감시장치를 거치하여 lead II R-R간격을 취하면서 mask를 통해 N_2O 2 l/min, O_2 2 l/min, ethrane 3.0 vol %를 20분간 흡입시켰다. 마취유도중 환자의 자발 호흡이 서서히 약해지면 인공호흡기를 사용하여 호흡빈도를 12회/min(0.2 Hz)로 고정하고, 일회호흡량을 10 ml/Kg 전후로 유지하여 호기말 이산화탄소 분압이 35-40 mmHg 범위내로 되도록 하였다. 또 수시로 동맥혈 가스분석을 시행하여 호기말 이산화탄소 분압과 비교하였다.

마취유도시의 R-R 간격변화 양상의 관찰이 완료되면 vecuronium 0.1 mg/kg를 정주하였다. 정주 5분후에 기관내 삽관을 시행하고 기관내 삽관 전후의 R-R 간격변화의 변화 양상을 관찰하였다. 기관내삽관 이후에는 근이완제를 사용하지 않았다.

마취유지는 고식적인 방법으로 시행하였으며 피부절개시점을 기록하여 피부절개 전후의 R-R 간격변화 양상을 관찰하였다.

수술을 완전히 마칠 때까지 enflurane 흡입을 지속시켰으며 환자가 회복실로 이송되면 enflurane 흡입을 중단하고 자발호흡이 살아난 후에 기관내 튜브를 제거하고 자발 호흡만으로 호흡을 유지토록 하였으며 회복기에 불필요한 자극을 주지 않도록 하였다. enflurane 흡입을 중단한 시점부터 환자가 의사의 지시에 의해 눈을 뜰때까지의 시간(eye opening time, 이하 EOT)을 기록하였고 enflurane 흡입 중단 후의 R-R 간격변화의 변화 양상을 관찰 하였다.

수술이 끝나 병실로 이송된 후 수술부위의 통증 이외의 특별한 자극이 없는 상태에서 R-R 간격변화의 실시간분석 감시장치를 거치하여 회복기의 R-R 간격변화 양상을 관찰하였다.

수술기간과 회복기간 전기간에 걸쳐 계속 R-R간격변화의 실시간분석 감시장치를 거치하여 R-R 간

격을 받아들였다. Datascope 2100A(Datascope Co, USA)를 통하여 5분간격으로 수축 동맥압을 측정 기록하였으며 Blanketrol을 사용하여 체온을 36.5°C 전후로 유지하였고 온도계를 식도에 거치하여 체온을 5분간격으로 기록하였다. 또 마스크를 사용한 흡입마취 유도시부터 기관내 튜브의 제거시까지 호기말 이산화탄소 및 enflurane의 농도를 Muticap(Datex Instrument Co., Finland)과 Normac(Datex Instrument Co., Finland)을 사용하여 측정 감시하였다.

4) 검사치의 추출과 분석

(1) 동물 실험

(A) Halothane 농도 변화에 따른 R-R 간격변화의 변화 양상

호기말 halothane 농도 0.2 vol %, 0.5 vol %, 1.0 vol %, 1.5 vol %, 2.0 vol %에서 강한 자극을 준 시점에서 5분전과 5분후의 10분간의 R-R 간격값을 30초마다 PSA하여 power spectrum을 얻었으며 구해진 power spectrum 20개를 각각 high frequency (0.15-0.50 Hz), middle frequency(0.10-0.15 Hz), low frequency(0.04-0.08 Hz) 영역으로 나누어 각 영역의 면적을 구하였다. 따라서 개체에서의 각 frequency별 영역의 값은 각각 20개가 구해지는데 이들의 평균값을 구하여 각 개체의 대표값으로 하여 이들의 평균을 구함으로써 각각의 농도에서의 각 frequency별 power 밀도를 구하여 이들의 변화와 호기말 halothane 농도의 변화와의 연관관계를 보았다. 자료의 분석은 통계 package MINITAB version 8.2를 이용하였고, 유의성의 검정은 ANOVA 를 사용하여 $p<0.05$를 유의 수준으로 하였다.

(B) Propofol 계속 정주시와 정주 중단후의 R-R 간격변화의 변화 양상

Propofol 정주 시작부터 40분간, 정주를 마친후 20분이상 동안의 R-R 간격값을 30초마다 PSA하여 얻은 power spectrum 을 각각 high frequency 영역, middle frequency 영역, low frequency 영역으로 나누어 각 영역의 면적을 구하고 각 frequency별 추세곡선을 그려 변화 양상을 해석하였다. 이때 실험기간 동안의 개체의 각 frequency 영역별, 시간별 power 밀도값은 개체간에 따른 차이를 제거하기 위하여 개체별로 표준화한 점수(standard score)를 사용하였으며 전 개체에 대한 각 frequency 영역별, 시간별 power 밀도의 평균값을 구하여 이들의 산점도를 그린 다음 다시 탐색적 자료분석 방법중 셋의 중위수, splitting과 hanning을 이용한 평활 기법을 사용하여 추세곡선을 그려 변화 양상을 해석하였다. 자료의 분석은 통계 package MINITAB version 8.2를 이용하였고, 평활은 셋의 중위수 계열을 두 번 splitting한 후 hanning하는 전 과정을 두번 반복(3RSSH twice)하였다. 또 구해진 추세곡선과 매 5분간 측정된 맥박수 및 수축기, 이완기, 중심 혈압과의 상관관계를 구하였다.

(2) 임상적용

A. 정상 안정시의 R-R 간격변화의 양상

수술전일 심야에 받아들인 R-R 간격값을 PSA하여 정상 안정시의 R-R 간격변화의 시간별 power spectrum을 구하고 각 frequency 영역별, 시간별 power 밀도의 변화를 구하였다. 각 frequency 영역별, 시간별 power 밀도를 표준화하고 평균값을 구한 다음 곡선을 평활하는 과정은 propofol 마취시의 분석과 동일한 방법으로 추세 곡선을 구하여 변화 양상을 해석하였다.

B. Ethrane 마취 유도시의 R-R 간격변화의 변화 양상

마취유도시의 R-R 간격변화의 시간별 power spectrum을 구하고 각 frequency 영역별, 시간별 power 밀도의 변화를 구하였다. 이때 enflurane의 흡입 농도는 3.0 vol %로 일정하게 유지하였으며 흡입 시작부터 20분간의 각 frequency 영역별, 시간별 power 밀도를 표준화하고 평균값을 구한다음 곡선을 평활하는 과정은 propofol 마취시의 분석과 동일한 방법으로 추세 곡선을 구하여 변화 양상을 해석하였다. 또 구해진 추세곡선과 매 5분간 측정된 맥박수 및 수축기혈압과의 상관관계를 구하였다.

B. enflurane 마취유지시 기관내 삽관이 R-R 간격

변화의 변화 양상에 미치는 영향

기관내 삽관전 5분부터 삽관후 10분까지 15분간의 R-R 간격변화의 power spectrum을 구하고 각 frequency 영역별, 시간별 power 밀도의 변화를 구하였다. 기관내 삽관전후의 시간별, frequency 영역별 power 밀도를 표준화하고 평균값을 구한다음 곡선을 평활하는 과정은 propofol 마취시의 분석과 동일한 방법으로 추세 곡선을 구하여 변화 양상을 해석하였다. 또 구해진 추세곡선과 매 5분간 측정된 맥박수 및 수축기혈압과의 상관관계를 구하였다.

C. Ethrane 마취유지시 피부 절개가 R-R 간격변화의 변화 양상에 미치는 영향

피부 절개전 5분부터 절개후 10분까지 15분간의 R-R 간격변화의 power spectrum을 구하고 각 frequency 영역별, 시간별 power 밀도의 변화를 구하였다. 피부 절개 전후의 시간별, 각 frequency 영역별 power 밀도를 표준화하고 평균값을 구한다음 곡선을 평활하는 과정은 propofol 마취시의 분석과 동일한 방법으로 추세 곡선을 구하여 변화 양상을 해석하였다. 또 구해진 추세곡선과 매 5분간 측정된 맥박수 및 수축기혈압과의 상관관계를 구하였다.

D. 마취회복시의 R-R 간격변화의 변화 양상

Ethrane의 흡입을 중단한 전후의 R-R 간격변화의 power spectrum을 구하고 각 frequency 영역별, 시간별 power 밀도의 변화를 구하였다. Ehtrane 흡입의 중단 시점부터 시간별, frequency 영역별 power 밀도를 표준화하고 평균값을 구한다음 곡선을 평활하는 과정은 propofol 마취시의 분석과 동일한 방법으로 추세 곡선을 구하여 변화 양상을 해석하였다. 또 ethrane의 흡입중단으로 부터 의사의 지시에 의해 눈을 뜨는 시간의 평균값을 구하여 변화양상과의 관계를 관찰하였다.

연구 결과

1) R-R 간격 변화 실시간분석 감시장치의 검증

R-R 간격변화 실시간분석 감시장치는 simulator에서 기계적으로 발생되는 동성 부정맥의 신호를 잘 받아들여 0.14 Hz, 0.32 Hz의 단일백선 두줄만을 잘 펼쳐보이고 있으며 R-R 간격의 저장도 충실히 수행하였다(Fig. 3).

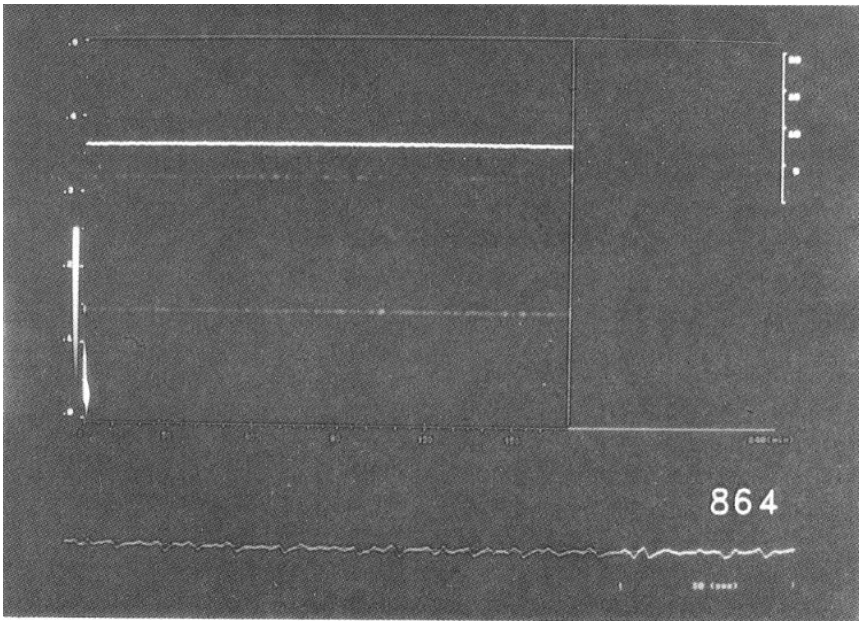

Fig. 3. Color power spectra of EKG simulator displayed on monitor screen

2) 동물 실험

강한 자극을 준 전후 10분간에서 halothane 농도 변화에 따른 R-R 간격변화의 변화 양상은 halothane의 농도가 0.2 vol %, 0.5 vol %, 1.0 vol %, 1.5 vol %, 그리고 2.0 vol %로 증가함에 따라 high frequency 영역의 power 밀도는 각각$(224.16\pm23.225)\cdot10^{-6}$ sec^2 / Hz, $(174.49\pm15.216)\cdot10^{-6}$ sec^2 / Hz, $(169.60\pm17.327)\cdot10^{-6}$ sec^2 / Hz, $(99.22\pm8.994)\cdot10^{-6}$ sec^2 / Hz, $(82.74\pm8.527)\cdot10^{-6}$ sec^2 / Hz로 의미있는 감소를 보였으나($p<0.05$) middle frequency 영역, low frequency 영역의 power 밀도의변화는 의미 있는 변화를 보이지 않았다(Fig 4).

Propofol의 정주시 40분간과 정주 중단후 20분간의 R-R 간격변화의 low frequency 영역, middle frequency 영역, high frequency 영역에서의 power

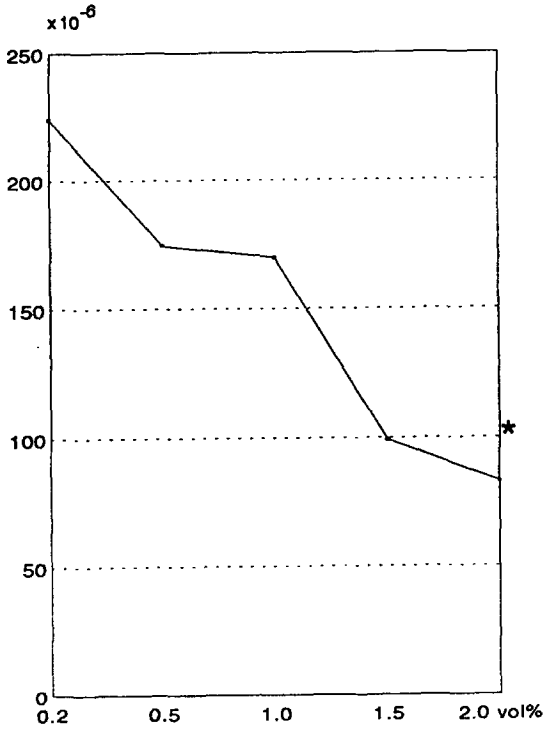

Fig. 4. Changes in power of high frequency band according to changes of end-tidal halothane concentration (* : $p<0.05$)

밀도 변화 양상은 3가지 frequency 영역에서 propofol의 주입 속도가 달라지는 시점인 15분과 30분에서 그리고 주입이 중단된 시점인 40분에서 power 밀도의 변화 양상이 바뀌며 주입속도가 2 mg/Kg/hr인 경우에는 power 밀도가 적어 주로 자기 frequency 영역의 평균치 보다 표준편차 (이하 SD) 의 약 2배 만큼 적은 부위에 분포하였다.

Low frequency 영역의 power 밀도의 변화 양상은 다른 frequency영역에 비해 전체적으로 변화의 폭(±2SD)이 좁으나 propofol의 주입속도가 20 mg/Kg/hr인 경우와 15 mg/Kg/hr인 경우간에는 변화의 폭이 거의 같으며 주입속도가 2 mg/Kg/hr의 경우는 주입기간중 변화의 폭이 좁다(-1SD~-2SD). Propofol의 주입속도가 20 mg/Kg/hr인 경우에는 평균치 이상의 power 밀도분포를 보이다가 주입속도가 15 mg/Kg/hr인 경우에는 20 mg/Kg/hr 속도에서 보다 평균치 양쪽에 고루 분포하게 되며 주입속도가 2 mg/Kg/hr인 경우에는 전적으로 평균치 이하 (-1SD ~-2SD)에 분포한다. Propofol의 정주 중단후의 power 밀도의 변화는 초기 5분간에는 평균치 이하에 분포하던 것이 시간이 지나면서 power 밀도의 분포가 평균치 양쪽에 고루 퍼지며 변화폭도 점차 증가한다(Fig. 5-A).

Middle frequency 영역의 power 밀도의 변화양상은 변화의 폭이 세 frequency 영역의 중간(-2SD~3SD) 정도이며 주입속도가15 mg/Kg/hr, 2 mg/Kg/hr로 줄어들면서 변화의 폭도 1.5SD~-0.8SD, 0~-2SD로 감소한다. Middle frequency 영역의 power 밀도 역시 20 mg/Kg/hr의 경우에는 주로 평균치 위에 분포하다가 주입속도가 15 mg/Kg/hr로 줄어들면서 분포는 평균치 양편으로 고루게 퍼지며 주입속도가 2 mg/Kg/hr되면 평균치 이하에 분포하게된다. Propofol의 정주 중단후의 middlle frequency 영역의 power 밀도의 변화 역시 초기 5분간에는 평균치 이하에 분포하던 것이 시간이 지나면서 power 밀도의 분포가 평균치 양쪽에 고루 퍼지며 변화폭도 점차 증가한다(Fig. 5-B).

High frequency 영역의 power 밀도의 변화 양상은 다른 frequency 영역에 비해 전체적으로 변화의

폭 (3.5SD ~ -1.5SD) 이 넓으나 propofol의 주입속도가 15 mg/Kg/hr인 경우에는 변화의 폭이 좁아지고 (1SD~1.5SD) 주입속도가 2 mg/Kg/hr의 경우에는 폭이 -0.7SD~-1.7SD로 좁아진다. Propofol의 주입속도가 20 mg/Kg/hr인 경우에는 평균치 이상의 강한 power 밀도 분포를 보이다가 주입속도가 15 mg/Kg/hr인 경우에는 20 mg/Kg/hr 속도에서 보다 평균치 양쪽에 고루 분포하게 되며 주입속도가 2 mg/Kg/hr인 경우에는 전적으로 평균치 이하에 분포한다. Propofol의 정주 중단후의 power 밀도의 변화는 초기 5분간에는 평균치 이하에 분포하며 시간이 지나도 power 밀도의 분포가 평균치 아래쪽에 퍼져 있다. 변화폭은 주입속도 15 mg/Kg/hr 때와 거의 비슷해진다(Fig. 5-C). 각 frequency 영역에서의 power 밀도의 변화와 수축기, 이완기, 중심혈압 및 맥박수의 변화간에는 뚜렷한 상관관계를 보이지 않았다.

3) 임상적용

대상 환자의 구성은 Table 1.과 같다. 남자가 9명, 여자가 3명이였으며 진단별로는 중이염이 9례, 하악골절 1례, 정계 정맥류(varicocele) 1례, 망막박리 1례였다. 연령은 20세 이하 2명(18세, 19세), 30세 이하 3명, 40세 이하 2명, 50세 이하 2명으로 구성되어 있다.

정상 안정시의 R-R 간격변화의 frequency별 변화 양상은 low, middle 및 high frequency 영역에서 공통으로 전반 30분간은 주로 평균 보다 낮은 분포를 보이다가 후반 30분간은 주로 평균 보다 높은 분포를 보이는 듯하지만 그 변화의 중간에 작은 변화들이 불규칙하게 섞여 있으며 전반 30분간에는 변화의 폭이 크던 것이 후반 30분간에는 변화의 폭이 줄어드는 형태를 보여 전체적인 변화 양상이 일정한 양상을 보인다고 표현하기 어렵다(Fig. 6).

enflurane 마취 유도시의 각 frequency 영역별 power 밀도의 변화 양상은 다음과 같다.

Low frequency 영역의 power 밀도(Fig. 7-A)는 마취제 흡입이 시작된 후 전반적인 감소 추세를 보이면서 11분만에 power 밀도가 최하점에 이르렀으며 이후 전반적인 증가 추세를 보였다. 감소 추세중 2분 30초간(5 point), 증가 추세중에 2분간(4 point) 에서 증가나 감소를 보이는 봉우리부분과 골짜기부분이 보였다. 전체적인 변화의 폭은 3가지 frequency 영역에서 비슷하였다(±2 SD).

Middle frequency 영역의 power 밀도(Fig. 7-B)

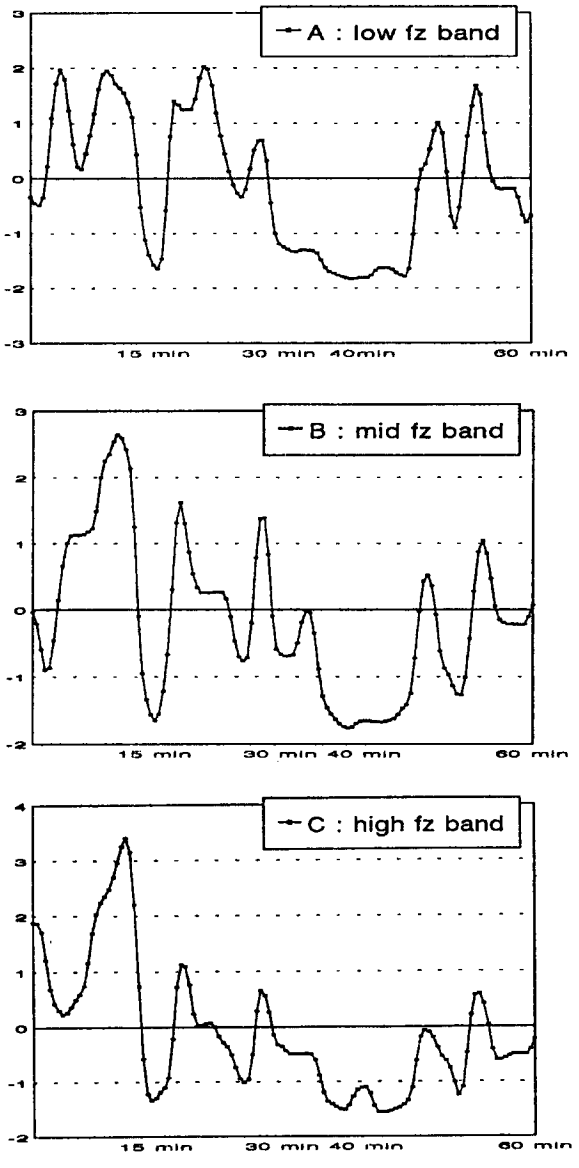

Fig. 5. Changes of power during propofol infusion. A : low frequency band, B : middle frequency band, C : high frequency band.

는 마취제 흡입이 시작된 후 전반적인 감소 추세를 보이면서 11분만에 power 밀도가 최하점에 이르렀으며 이후 전반적인 증가 추세를 보였다. 감소 추세중 3분 30초간(7 point), 증가 추세중에 2분간(4 point)에서 증가나 감소를 보이는 봉우리부분과 골짜기 부분이 보였다.

High frequency 영역의 power 밀도(Fig. 7-C)는 마취제 흡입이 시작된 후 2분 30초간 감소를 보이다 다음 2분 30초간은 증가하고 5분후에 전기간중 가장 큰 power 밀도를 나타낸 후 감소하기 시작하여 11분만에 power 밀도가 최하점에 이르렀다. 이후 전반적인 증가 추세를 보였으며 증가 추세중 2분간(4 point) 에서 감소를 보이는 골짜기 부분이 보였다.

마취 유도시의 각 frequency 영역별 power 밀도의 변화 양상과 수축기 혈압 맥박수 및 맥박수의 변화간에는 뚜렷한 상관관계를 보이지 않았다.

기관내 삽관시 각 frequency 영역별 power 밀도의 변화 양상은 다음과 같다.

Low frequency 영역의 power 밀도(Fig. 8-A)는 기관내 삽관시 급격히 증가한 후 즉시 감소하는 양상을 보이고 있다. 변화의 폭은 2SD~-1.5SD 정도였다.

Middle frequency 영역의 power 밀도(Fig. 8-B)도 기관내 삽관시 급격히 증가한 후 즉시 감소하는 양상을 보이고 있다. 변화의 폭은 2SD~-1.5SD 정도였다.

Table 1. 대상 환자의 구성

	성별	나이	진단명
환 자 1	남자	18세	중이염
2	남자	21세	중이염
3	남자	24세	하악골절
4	남자	25세	정계정맥류
5	남자	25세	중이염
6	남자	32세	중이염
7	남자	32세	중이염
8	남자	37세	중이염
9	남자	45세	망막박리
10	여자	19세	중이염
11	여자	32세	중이염
12	여자	44세	중이염

High frequency 영역의 power 밀도(Fig. 8-C)도 기관내 삽관시 급격히 증가한 후 즉시 감소하는 양상을 보이고 있다. 변화의 폭은 2.3SD~-1.3SD 정도로 세 frequency 영역이 비슷한 변화폭을 보였다. 마취 유도시의 각 frequency 영역별 power 밀도의 변화와 수축기 혈압, 맥박수의 변화간에 뚜렷한 상관관계를 보이지 않았다.

피부 절개시 각 frequency 영역별 power 밀도의

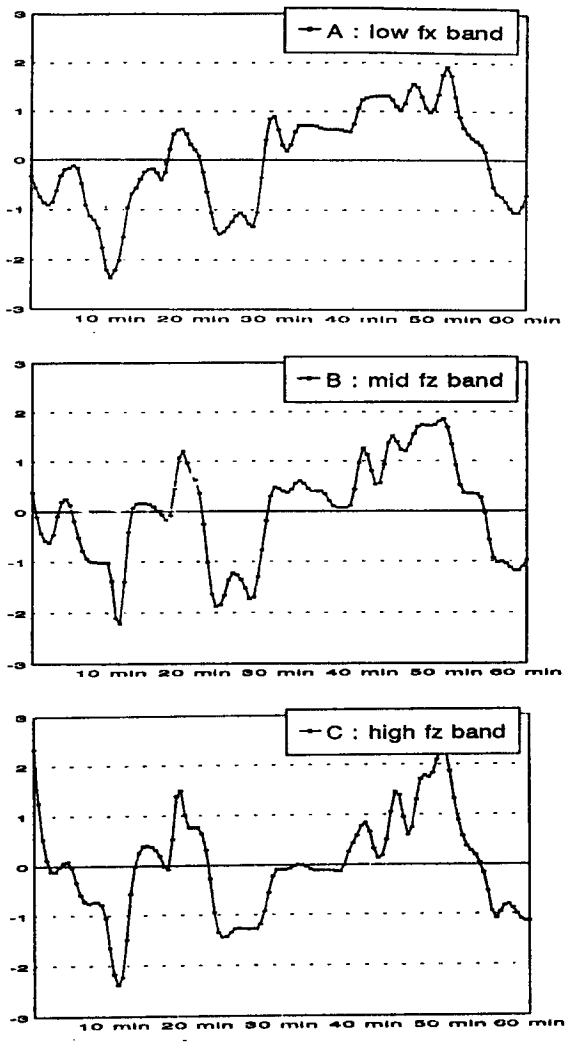

Fig. 6. Changes in power during normal resting state. A : low frequency band, B : middle frequency band, C : high frequency band.

변화 양상은 다음과 같다.

Low frequency 영역의 power 밀도(Fig. 9-A)는 기관내 삽관시 급격히 증가한 후 즉시 감소하는 양상을 보이고 있다. 변화의 폭은 2.2SD~-1.3SD 정도였다.

Middle frequency 영역의 power 밀도(Fig. 9-B)도 피부절개시 급격히 증가한 후 즉시 감소하는 양상을 보이고 있다. 변화의 폭은 2SD~-1.3SD 정도였다.

High frequency 영역의 power 밀도(Fig. 9-C)도 기관내 삽관시 급격히 증가한 후 즉시 감소하는 양상을 보이고 있다. 변화의 폭은 1.8SD~-1.3SD 정도로 세 frequency 영역중에서 가장작은 변화 폭을 보였다.

피부 절개시의 각 frequency 영역별 power 밀도의 변화와 수축기 혈압, 맥박수의 변화간에 상관관계를 보이지 않았다.

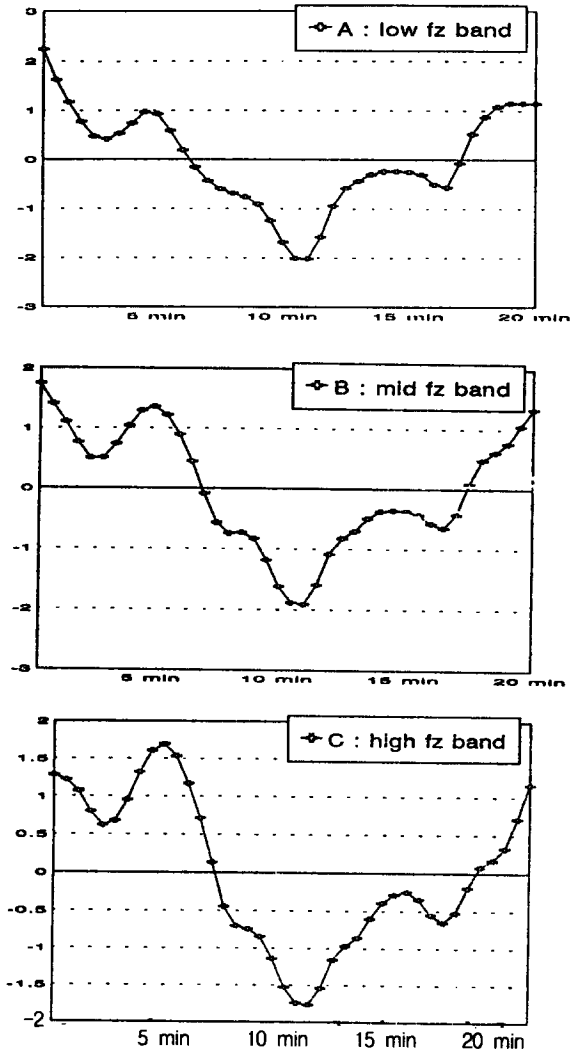

Fig. 7. Changes in power during induction of anesthesia. A : low frequency band, B : middle frequnecy band, C : high frequency band.

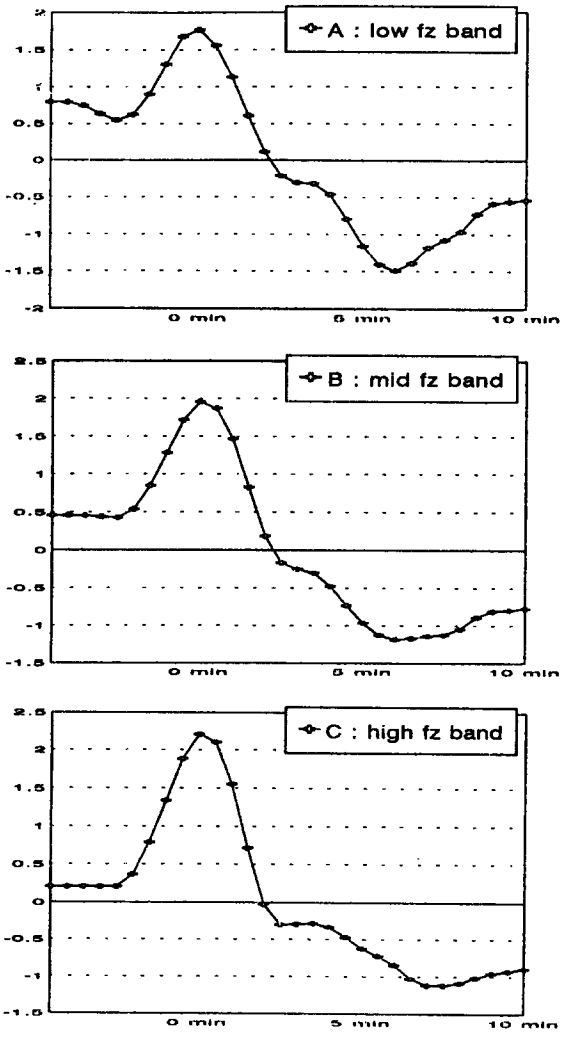

Fig. 8. Changes in power during endotracheal intubation. A : low frequency band, B : middle frequency band, C : high frequency band.

마취 회복시 마취과 의사의 명령에 의해 눈을 뜰 수 있게되는 시간은 ethrane 흡입후 29±4.7분이였으며 각 frequency 영역별 power 밀도의 변화 양상은 다음과 같다.

Low frequency 영역의 power 밀도(Fig. 10-A)는 초기 약 15분간 변화의 폭이 크지만 대부분의 power 밀도가 평균치 이하에 분포하는 구간, 변화의 폭이 이전보다 좁으며 변화주기가 짧으면서 대부분의 power 밀도가 평균치 이하에 분포하는 약 20분간의 구간, 변화의 폭이나 변화주기는 이전의 20분과 비슷하면서 power 밀도가 주로 평균치 이상에 분포하는 약 20분의 구간 그리고 변화의 폭이 좁으면서 대부분의 power 밀도가 평균치 이하에 분포하는 마지막 구간으로 이루어져 있다.

Middle frequency 영역의 power 밀도(Fig. 10-B)도 역시 초기 약 15분간 변화의 폭이 크지만 대부분

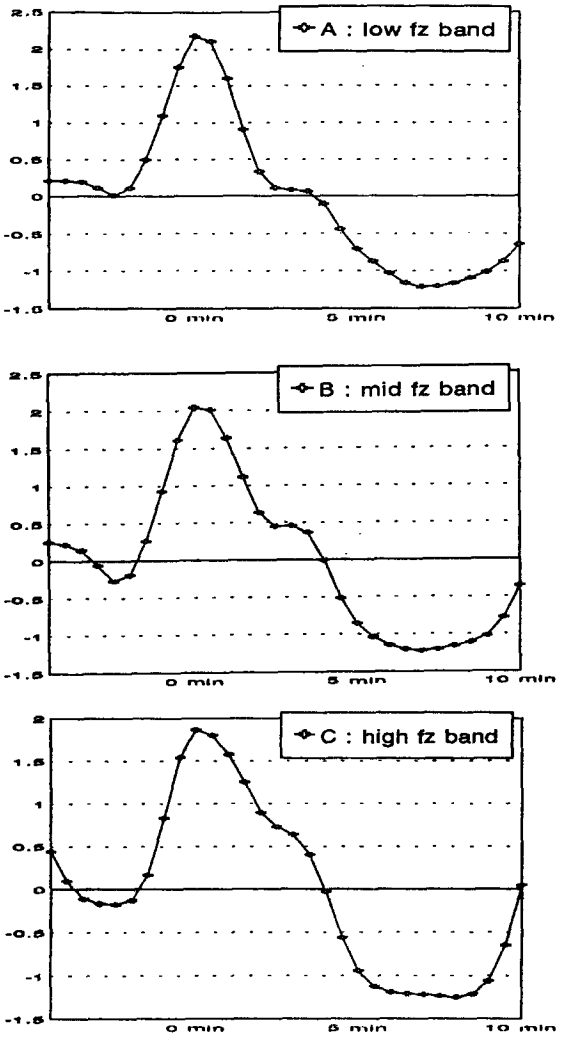

Fig. 9. Changes in power during skin incision. A : low frequency band, B : middle frequency band, C : high frequency band.

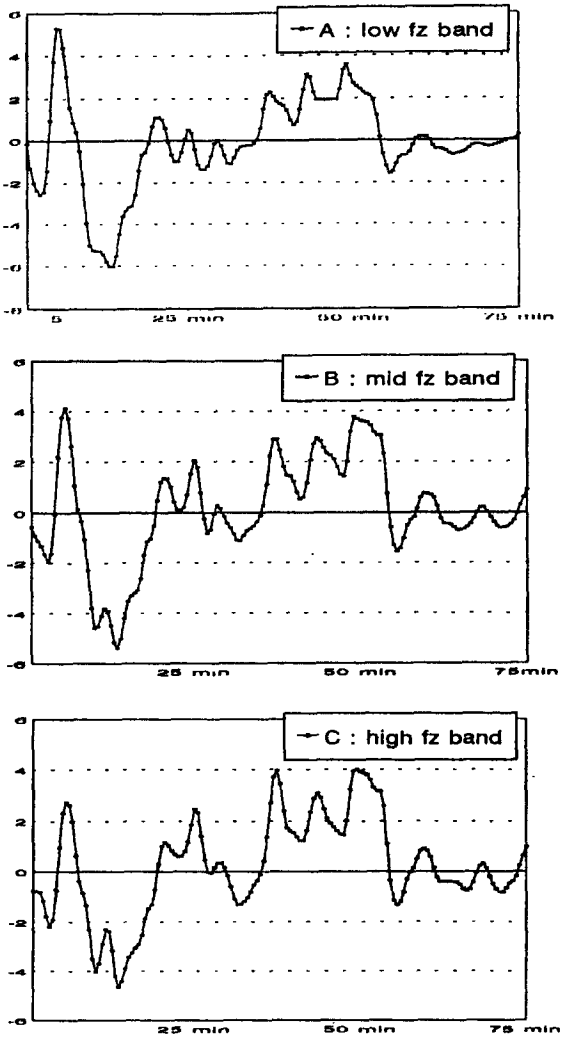

Fig. 10. Changes in power during recovery from anesthesia. A : low frequency band, B : middle frequency band, C : high frequency band.

의 power 밀도가 평균치 이하에 분포하는 구간, 변화의 폭이 이전보다 좁으며 변화주기가 짧으면서 power 밀도가 low frequency 영역에 비해 평균치의 양쪽에 보다 고루 분포하는 약 20분간의 구간, 변화의 폭이나 변화주기는 이전의 20분과 비슷하면서 power 밀도가 주로 평균치 이상에 분포하는 약 20분의 구간 그리고 변화의 폭이 좁으면서 대부분의 power 밀도가 평균치 이하에 분포하는 마지막 구간으로 이루어져 있으나 마지막 구간에서 변화의 폭이 low frequency 영역의 변화의 폭보다 넓다.

High frequency 영역의 power 밀도(Fig. 10-C)도 역시 초기 약 15분간 변화의 폭이 크지만 대부분의 power 밀도가 평균치 이하에 분포하는 구간, 변화의 폭이 이전보다 좁으며 변화주기가 짧으면서 power 밀도가 평균치의 양쪽에 어느 frequency 영역보다 고루 분포하는 약 20분간의 구간, 변화의 폭이나 변화주기는 이전의 20분과 비슷하면서 power 밀도가 주로 평균치 이상에 분포하는 약 20분의 구간 그리고 변화의 폭이 좁으면서 대부분의 power 밀도가 평균치 이하에 분포하는 마지막 구간으로 이루어져 있다.

정상 안정시 16분 30초, 마취 유도시 20분, 기관내 삽관시 15분, 피부 절개시 15분, 마취 회복시 100분 동안의 각 frequency 영역별 power 밀도의 변화 양상은 정상 안정시, 마취 유도시, 기관내 삽관시의 low frequency 영역의 power 밀도는 평균치 위쪽에 분포하며 이후 피부 절개, 마취 회복시의 power 밀도는 주로 평균치 아래에 분포한다.

Low frequency 영역의 power 밀도(Fig. 11-A)의 변화폭은 마취 유도시, 기관내 삽관시, 피부 절개시 및 마취 회복시의 초기 75분간 정도에서 큰 폭을 나타내고 있다. 그러나 정상 안정시나 마취 회복시의 후반 25분간은 변화의 폭이 좁고 정상 안정시에는 power 밀도가 주로 평균치 위에, 마취 회복시의 후반에는 power 밀도가 주로 평균치 밑에 분포한다. 정상 안정시, 마취 유도시, 기관내 삽관시의 middle frequency 영역도 power 밀도는 평균치 위쪽에 분포하며 이후 피부 절개, 마취 회복시의 power 밀도는 주로 평균치 아래에 분포한다.

Middle frequency 영역의 power 밀도의 변화폭(Fig. 11-B)은 마취 유도시, 기관내 삽관시, 피부 절개시 및 마취 회복시의 초기 75분간정도에서 큰 폭을 나타내고 있다. 그러나 정상 안정시나 마취 회복시의 후반 25분간은 변화의 폭이 좁으나 low frequency 영역의 power 밀도의 변화폭에 비해서는 넓으며 middle frequency 영역의 power 밀도 역시 정상 안정시에는 power 밀도가 주로 평균치 위에, 마취 회복시의 후반에는 power 밀도가 주로 평균치

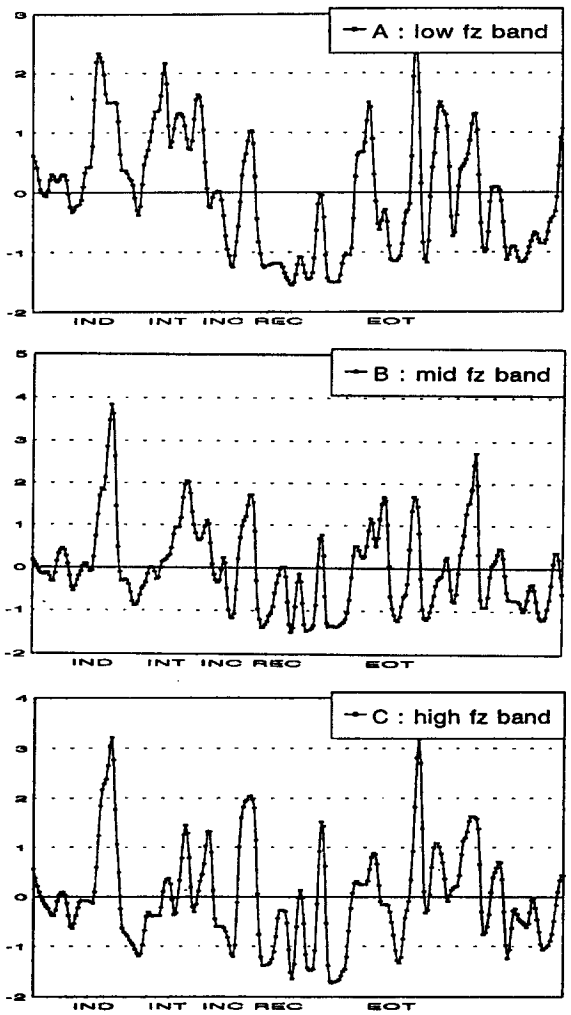

Fig. 11. Relative changes in power. A : low frequency band, B : middle frequency band, C : high frequency band, RES : resting state, IND : induction, INT : intubation, INC : skin incision, REC : recovery, EOT : eye opening time.

밑에 분포한다. High frequency 영역의 power 밀도 (Fig. 11-C) 역시 middle frequency 영역와 비슷한 양상을 보인다.

고 찰

마취를 시행함에 있어 적절한 마취심도를 유지하는 일은 필수적이지만 실제로 마취중에 마취심도를 정확히 파악하기는 힘들다. 일반적으로 최소량의 마취제를 사용하면서 환자의 의식, 근육운동, 감각, 반사운동을 소실시킬 수 있다면 적절한 마취심도라고 할 수 있을 것이다. 그러나 근이완제의 사용은 환자의 움직임을 불가능하게 하여 환자의 자극에 대한 반응을 나타내는 대부분의 정보를 차단함으로써 적절한 시기에 대처하지 못하는 경우가 흔하다. 또한 아편양제재를 비롯한 정맥마취제의 사용이 증가하고 각종 혈관작용 약제를 함께 사용함으로써 임상 증상들의 발현이 방해받거나 왜곡되게 된다. 따라서 수술중의 일들을 기억하는 사례들이 증가하는 추세이며 보고자에 따라서는 그 빈도가 1-4%까지 된다고 한다[47,48]. 뿐만아니라 최근에는 외래마취가 성행하면서 전신 마취후 수술 당일로 귀가하므로 고식적인 회복실의 퇴실기준을 사용하기에는 무리가 따르며 따라서 보다 엄격하고 안전역이 넓은 회복지표가 필요하게 되었다. 이러한 추세는 깊은 마취심도 보다는 얕은 마취심도를 보다 세밀하고 정량적으로 표현할 수 있는 지표의 개발의 필요성을 높이고 있다.

이러한 관점에서 여러 사람들에 의해 마취심도를 보다 객관적으로 표현하거나 수술중의 각성상태 유무를 표현하는 지표를 찾으려는 노력이 진행되고 있다. 마취제는 궁극적으로 중추신경계에 작용하는 약물이라는 점에 착안하여 뇌파를 직접 관찰하거나 PSA하여 마취심도에 따른 특정한 frequency 성분 변화를 관찰하는 방법[4]과 유발전위의 특정 파형의 변화를 관찰하려는 시도들이 진행되고 있다[5,6]. 또한 하부식도근은 평활근으로 근이완제의 영향을 받지않고 수축운동이 뇌간내에서 발생하는 자극에 의해 발생한다는 점에 착안하여 이를 이용하여 마취 심도를 표현하려는 시도도 진행중이다[7,8,49]. 또한 낮은 마취심도에서 동공의 빛반사 정도로 마취심도를 판단하려는 시도도 있었다[50]. 그러나 이들 대부분은 새로운 장비의 사용을 전제로 하며 처리하는 인체의 신호들이 전기적 잡음에 민감하다거나 수술 부위에 따라서는 적용이 불가능한 단점들이 있으며, 수술중 각성여부의 분석은 기억이라는 현상을 어떻게 정의하느냐에 따라 크게 차이가 날 수 있는 단점이 있다. 또 자율신경계 특히 심혈관계의 감시를 전제로 한다는 한계점들이 있다. 이에 비용이 적게 들면서 대부분의 수술에 적용이 가능하며 심혈관계를 비롯한 자율신경계의 활동성 정도를 보다 더 자세하게 표현할 수 있는 방법의 개발이 필요하다고 본다.

마취중의 자율신경계 활동성의 중요성은 마취제의 역가를 표현하는데서도 강조되고 있다. 마취제의 역가를 나타내는 지표로써 1965년 Eger 등[51]이 주장한 최소폐포농도(minimal alveolar concentration, 이하 MAC)의 개념은 흡입마취제의 역가를 나타내는 지표로써 일반적으로 적용되고 있다. 그러나 MAC을 결정하는데 있어서 강한 자극에 대한 반응의 판정기준을 근육의 움직임으로 정함으로써 실제 마취제 사용시 간접적인 지표는 될 수 있으나 마취심도를 직접 결정하는데는 충분한 도움을 주지 못하고 있다. 이에 자율신경계의 반응을 평가함으로써 MAC의 미흡한 점을 보완하려는 일환으로 자극에 대한 심혈관계의 반응이 차단되는 농도를 관찰하는 MAC-BAR 개념이 창안되었고[52] 또 Glass 등[53](1993)은 정맥마취제의 마취효과에 대한 역가로 Cp50-BAR, 즉 강한 자극을 주었을 때 50%의 대상에서 움직이지 않거나 자율신경계의 반응이 없게되는 최소한의 혈중농도를 유지하는 용량의 개념을 도입하고 있다. 다시 말하면 약제의 마취효과를 평가할 때는 근육의 움직임 보다 자율신경계의 활동성의 억제나 차단효과가 더 중요한 관심사로 여겨지게 되었다. 마취과의사는 환자의 자율신경계 활동성의 평가를 위해 혈압과 맥박수의 변화나 발한, 눈물 흘림, 환자의 움직임이나 동공의 크기등을 경험적으로 판단하여 마취심도의 깊고 낮음에 대처하는 것이 보통이다. 이중 혈압과 맥박수는 마취제의 농도 변화에 따른 증감이 민감하여 마취심도의 추정에 가장 중요한 정보를 제공한다. 따라서

혈압 및 맥박수를 분석함에 있어 고식적인 방법만으로 그치지 않고 또 다른 관점에서 분석을 시도한다면 자율신경계의 활동성의 평가에 보다 다양한 정보를 얻을 수 있을 것이다.

동맥혈압을 PSA 하면 심혈관계 계수에 대한 많은 정보를 얻을 수 있다고 알려져 있고[25], 함 및 최[54]의 연구에서도 동맥혈압의 PSA를 시행한 결과 심혈관계에 대한 믿을만한 정보를 얻을 수 있다고 하였으나 동맥 혈압의 파형 분석을 위해서는 동맥의 천자가 꼭 필요하므로 침습적 이라는 단점이 있을 뿐아니라 이의 분석을 위해 개인용 computer를 사용할 경우 너무 많은 memory 용량을 차지하므로 실시간에서 분석하기 힘들고 지속적 분석을 하기에는 더우기 한계가 있다. 따라서 이를 일반적인 감시 방법으로 사용하기에는 실용적이지 못하다. 이에 비해 R-R 간격변화의 분석은 비침습적이면서도 동맥 파형의 PSA에서 만큼의 믿을만한 심혈관계 정보를 얻을 수 있을 뿐 아니라 개인용 computer에 A/D 변화기만 갖춘다면 기존의 기본적인 감시장비인 심전도 감시장치만으로 R-R 간격을 측정할 수 있으므로 이를 분석하는 방법을 첨가하여 마취중 기본적인 감시장치로 또는 그외의 경우에도 자율신경계의 지속적인 감시장치로 채택하기에 가장 적합하고 생각된다.

R-R 간격변화를 정량적으로 분석하는 방법으로는 R-R 간격을 측정한 후 R-R 간격의 값 중에서 전후의 간격값의 차이가 50 ms보다 큰 갯수를 단위시간당 표현하는 BB50 index[10], 5분간의 R-R 간격 평균값의 표준 편차로 표현되는 SDANN index[11], 5분간의 R-R 간격의 표준편차의 평균값으로 표현되는 SD index[9,12,13], 측정된 R-R 간격 전부의 표준 편차로 표현되는 global SD index, R-R 간격 변화의 approximate entropy[56]등이 소개되어 있으나 PSA를 통한 R-R 간격의 분석이 가장 총체적이고 정확한 방법으로 알려져 있다[13,44].

또 R-R간격값을 분석하기 위한 표현 방식도 여러가지가 알려져 있다. 간단한 방법으로 R-R 간격값을 일일이 시간에 따른 막대 크기의 변화로 그려 그 변화 양상을 볼 수 있게 하는 histogram과 비직선적인 system의 역동관계를 분석하는 수단으로 알려진 phase space 방식도 있다. Phase space 방식은 시간에 따라 변하는 각각의 독립 변수의 값을 추적하는데 쓰이는 방법으로 R-R 간격을 X과 Y축이 시간인 도면에 펼치게 되면 그 system의 전개양상을 잘 설명할 수 있다고 한다[56]. R-R 간격변화를 PSA 하여 그 값들을 관찰하는 방법으로 power 밀도의 frequency 영역별 값을 별도로 계산하여 그값을 시간축에 펼쳐 보이는 방법[57]이나, 시간과 frequency축에 power 밀도를 펼쳐보이는 삼차원 표현 방식등을 생각할 수 있다. 그러나 이러한 표현 방식들은 R-R 간격변화를 단편적으로 표현함으로써 보다 많은 정보를 얻을 수 없었고 R-R 간격 sampling 기간중 경계 영역의 정보가 소실되기도 하고 삼차원 표현 방식의 속성상 장기간의 변화를 한 화면에서 관찰하는 것이 용이하지 않아 환자 감시 장치로써 개발되는 데는 한계가 있었다. 본 연구에서 사용한 R-R 간격변화의 실시간분석 감시장치는 이러한 단점들을 보완하여 우선 2분간의 sampling 기간을 90초씩 겹치게 함으로써 경계 영역의 정보가 왜곡되더라도 다음의 sampling 기간에는 그 값이 왜곡되지 않도록 하였고 PSA에 의해 구해진 값들을 색선으로 표시함으로써 장기간의 변화를 펼쳐 보일 수 있게 하였다. 계산된 데이터 중에 R-R 간격만을 2진수로 저장하고 보다 자세한 수학적 분석이 필요한 경우 후에 다시 그 값을 PSA하고 감시장치에 펼쳐 보이면서 power spectrum의 전체 데이터를 저장하는 방식을 채택하여 데이터 저장에 대한 부담을 덜었다. 이 장치는 개인용 computer 를 심전도 감시장치에 연결만 하면 되므로 사용이 간편하고 경제적이며 30초간씩 4시간의 power spectrum의 전개를 한 화면에 펼쳐보일 수 있으므로 일반적인 수술에 적용하기에 적합하다. 다만 심전도 신호를 받아들일 때 발생하는 일반적인 잡음 즉 근잡음, 60 Hz 잡음, 전극의 움직임에 의한 잡음, 호흡에 의한 기저선의 변화등을 제거하고 심전도의 원래 속성을 보존하기 위해 8-20 Hz의 bandpass filter를 사용하였기 때문에 거의 백색 잡음에 가까운 전기 소작기 잡음의 제거에는 실패하여 전기소작기 사용시 잡음 발생후 2분간의 데이터는 믿을 수 없다는 단점이 있다.

순간적으로 일어나는 심박동과 동맥혈압 및 다른 혈역학적 계수등은 심박동과 박동 사이의 변화에 기초를 두고 증감된다. 이 R-R 간격변화는 Hales[14]에 의해 이미 18세기부터 관찰된 바 있다. R-R 간격 변화를 PSA하면 low frequency 영역(0.04-0.08 Hz), middle frequency 영역(0.1-0.15 Hz), high frequency 영역(0.15 Hz이상)의 3영역에서 peak를 나타낸다[58,59]. Low frequency 영역의 peak는 교감 신경계와 부교감 신경계 그리고 renin-angiotensin 계의 활동성을 나타내며[60] middle frequency 영역의 peak는 부교감 신경계의 활동성을 나타낸다[22,27]. 또 high frequency 영역의 peak는 부교감 신경계의 활동성에 의한 호흡운동에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다[16,17,24,26,27,59]. 이러한 peak들은 자율신경계의 상태에 따라 다양하게 변하게 된다. 급격한 부교감 신경의 활동성의 증가는 high frequency 영역의 power 밀도를 증가시킬 것이며 주기성이 강하게 되면 좁은 영역에 power 밀도가 집중하게 된다. 또 급격한 교감신경계의 활동성 증가는 low frequency 영역의 power 밀도를 증가시키고 주기성이 강해지면 좁은 영역에 power 밀도가 집중하게된다. 따라서 power spectrum의 양상은 대상의 자율신경계의 상태를 반영한다. 예를 들면 노화(aging)에 따라 자율신경계의 활동성이 전반적으로 감소하므로 power spectrum은 연령이 증가할 수록 전영역에 걸쳐 power 밀도의 저하로 표현된다[61-65]. R-R 간격변화의 분석은 약제의 자율신경계에 대한 반응의 평가[66,67], 마취심도 측정[68-72], 여러가지 질병상태에서의 자율신경계의 활동성 평가[73-76]등에 유용하게 쓰인다. 그러나 대부분 frequency별 power 밀도의 변화를 관찰하는데 그쳐 전반적인 커다란 흐름을 파악하는데는 소홀한 점이 있었다.

자율신경계의 활동성은 외부의 자극에 의해 수시로 변화한다. 동맥혈의 이산화탄소의 분압[77], 근육의 수축[78], 체온[19], 혈당 및 insulin[79-82]등의 변화는 실험중 대상의 자율신경계의 활동성을 변화시킬 수 있는 요인으로 작용한다. 따라서 본 연구에서는 동맥혈 이산화탄소의 분압, 체온을 정상 수준으로 유지하였으며 동물실험의 경우 마취전 금식을 시키지 않았다. 근육의 운동을 막고 조절 호흡을 실시하기 위해 근이완제를 사용하였는데 근이완제 및 근이완제의 역전을 목적으로 사용하는 stigmine이나 atropine은 모두 자율신경계에 직접 영향을 주는 약제들이다. 그러나 vecuronium으로 미주신경 자극을 차단하기 위해서는 통상용량의 60배 이상을 사용 [83]하여야 할 정도로 신경-근전달에만 선택적으로 작용하는 약제이므로 0.2 mg/Kg/hr의 용량으로는 자율신경계에 커다란 영향을 미치지 않을 것으로 판단되며 임상적용의 경우 근이완제의 사용을 기관내 삽관시에만 한정하여 마취 회복시 근이완제 역전을 위한 stigmine과 atropine을 피할 수 있도록 하였다. 동물실험에서 일정한 halothane 호기말 농도에서 꼬리를 clamping하는 강한 자극을 준 것은 마취심도의 측정에 있어서 마취제에 의한 자율신경계의 저하만이 의미있는 것이 아니라 일정한 자극에 대한 반응의 저하도 의미가 있으므로 일정한 농도에서의 power 밀도와 자극에 대한 반응으로써의 power 밀도의 변화를 함께 취급하는 것이 마취심도를 평가하는 감시장비의 기능을 검증하는데 적합하다고 생각된다. 마취제의 농도 변화에 따른 R-R 간격변화의 저하를 관찰하는 연구[68-72]에서는 흡입마취제의 농도로 MAC 을 사용하여 표현하는 것이 일반적인 방법이다. 이는 여러 종류의 흡입 마취제간의 비교 연구일 경우 공통의 단위를 사용함으로써 마취제간의 차이를 비교할 수 있는 이점이 있고 별도의 연구 결과 일지라도 같은 척도에서 자율신경계에 대한 효과를 비교할 수 있다는 점에서 좋은 방법이다. 그러나 본 연구에서는 N_2O를 함께 사용하는 마취 방법을 사용하였기 때문에 주마취제의 MAC이 감소하고 이에 따라 같은 역가의 마취제를 사용한다는 의미는 희석되었다. 특히 N_2O는 중추신경계를 자극하는 성질이 있어 R-R 간격변화의 양상을 왜곡하므로[72] 개체내에서의 비교는 가능하지만 주마취제를 단독으로 사용한 다른 연구와의 비교가 무의미하며 N_2O사용을 감안하여 MAC을 환산하여 사용한다고 하여도 자율신경계에 대한 영향 평가를 주목적으로 하는 연구에서는 그 의미가 반감된다. 따라서 본 연구에서는 주마취제의 흡입 농도나 호기말 농도를 표시함에 있어 vol%를 사용하였다. R-R 간격변화 실시간분석 감시장치를 임상적용

함에 있어 주로 중이염 환자를 대상으로 한 것은 비교적 전신상태가 양호한 젊은 환자가 많으며 수술중 자극의 종류가 비교적 간단하여 마취 유지시 급격한 심혈관계의 변화가 일어나지 않으므로 감시장치의 기능을 평가하는데는 좋은 대상이기 때문이다. 또 이 감시장치는 비침습적이며 적용이 간편하다는 것이 특징이고 본 연구의 목적이 감시장치의 개발 및 그 임상적용 가능성의 확인이므로 침습적인 방법으로 지속적인 혈압의 측정을 하는 일은 피하였으며 근이완제 사용을 제한한 것이외에는 마취심도의 유지나 회복의 방법, 감시장치의 적용여부는 평상시의 기준으로 판단하였다.

R-R 간격변화의 PSA에서 power spectrum의 값을 해석하는 방법은 이제까지 주로 주로 단시간의 R-R간격을 추출하여 한두개의 power spectrum을 구한후 high frequency 영역(0.15Hz 이상)과 low frequency 영역(0.15Hz 이하)으로 나누거나 본 연구에서와 같이 세개의 영역으로 나누어 그 영역의 power 밀도의 증감을 관찰하거나 전영역의 power 밀도에 대한 각 frequency 영역의 power 밀도의 비로 표현하는 것이 일반적인 방법이다. 본 연구에서도 halothane의 흡입농도 변화에 따른 R-R 간격변화의 양상을 표현하는데 이 방법을 사용하였다. 그러나 이 방법은 환자의 자율신경계의 변화추세를 관찰하기 위한 분석방법으로는 적합하지 않다. 본 연구에서 보는 바와 같이 일정한 조건하에서 R-R 간격변화를 PSA한 후 각 frequency 영역으로 나눔으로써 데이터 형태를 단순화 하더라도 일정한 값으로 나타나지 않고 항상 기복을 보이고 있다. 이러한 변화는 그 의미가 있건 없건 단순히 일정기간의 산술 평균만으로 나타내기에는 여러가지 무리가 따른다. 특히 일정수의 개체군에 대한 대표치를 표현하기에는 더욱 한계가 있다. 또 환자 상태를 감시하는데 있어 어느 한 시점의 절대치를 중시하는 것 보다 이전 상태와의 비교치가 중요하며, 일정 기간동안의 상대치가 중요한 의미를 가지므로 본 연구에서는 R-R 간격변화를 PSA하여 얻어진 power spectrum을 frequency별로 구분하여 단순화한 값을 표준화한 점수로 환산하고 그 값의 변화추세를 곡선화하는 3RSSH 방법을 택함으로써 전체적인 변화추세를 한눈에 파악할 수 있는 방법을 택하였다. 이 방법은 절대치를 제시하지는 않으나 power spectrum의 frequency 영역별 절대값은 사실 아무 의미도 없으므로 본 연구에서와 같이 단순화하고 곡선화하여 해석하여도 무방하며 특히 일정수의 개체군을 대상으로 대표적 변화추세를 해석하는 데에는 좋은 방법이라고 판단된다. 본 연구에서는 그 추세곡선을 해석함에 있어서 몇가지 관점을 중시하였다. 첫째, 곡선의 전반적인 증감 추세를 보았는데 이는 일정한 조건의 변화에 의한 R-R 간격변화의 변화폭, 즉 자율신경계의 활동성 증감으로 해석하는데 무리가 없을 것으로 본다. 실제 임상 적용에서 마취 유도시, 기관내 삽관시, 및 피부 절개시에 이러한 봉우리가 잘 표현되어 있다. 다만 주된 변화에 의해 발생된 봉우리 및 골짜기 이외에도 작은 봉우리나 골짜기가 발생하게 되는데 이들의 의미를 해석하기 위해서는 좀더 표준화된 실험이 필요할 것으로 생각된다. 둘째, 곡선의 변화폭을 관찰하였는데 이는 같은 spectrum의 다른 frequency 영역의 power 밀도를 비교하는데 좋은 지표이다. 각 frequency 영역의 값은 각각 다른 평균값과 표준편차를 가지므로 직접 변화의 폭을 비교할 수 없다. 따라서 표준화된 값으로 표현한 추세곡선에서 변화의 폭을 비교하는 것이 바람직하다. frequency 영역별 변화폭의 비교는 일정한 조건에서의 부교감신경과 교감신경의 활성도를 비교하는데 유용하다고 보며 본 연구의 결과에 대해서는 추후 조건을 보다 세분하여 다른 지표와 비교함으로써 변화의 의미를 부여할 수 있을 것이다. 세째, 영점을 기준으로 상하부의 분포를 보았다. 영점에 대해 한 쪽으로 점들이 몰려있다면 짧은 시간의 변화에 의한 급격한 power 밀도의 증감을 나타내는 것으로 기관내 삽관시나 피부절개시 power 밀도의 변화에서 관찰 할 수 있는 현상이며 변화의 폭이 크지만 점들의 분포가 일정하면 장시간의 변화를 나타내는 것으로 마취유도시의 power 밀도의 추세곡선에서 이러한 변화를 관찰 할 수 있다. 또 여러가지 변화가 혼재된 값들의 추세곡선에서는 분포의 치우침으로 치우친 기간 동안의 변화내용을 유추할 수도 있는데 전체 power 밀도를 합

께 그린 Fig. 11에서 잘 관찰할 수 있다. 즉 정상 안정시의 power 밀도는 그 변화의 폭은 적고 주로 영점의 상부에 위치하지만 회복기의 power 밀도는 변화의 폭은 크지만 주로 영점의 하부에 위치하면서 서서히 위쪽으로 분포가 이동하는 것이 관찰된다. 그러나 마취제의 흡입을 중단한 후 100분이 지나도 역시 전반적으로 영점아래에 power 밀도가 위치하는 군이 산재해 있음을 관찰 할 수 있다. 이는 마취과의사의 지시에 의해 눈을 뜨는 시간이 29±4.7분이었다는 것을 생각하면 시사하는 바가 크다. 즉 고식적인 회복의 지표로써는 자율신경계의 활동성 회복을 보장하지 못한다고 볼 수 있다. 본 연구에서는 정상안정시에 최소 30분, 회복시 최소 100분간만 감시장치를 사용하였으므로 정상 안정시를 대표할 수 있는 지표나 안전한 회복 지표를 제시하기는 어려우나 장시간의 변화를 관찰 한다면 정상 안정시나 회복시의 규칙적 양상을 파악할 수도 있다고 판단된다. 뿐만아니라 frequency 영역을 보다 세분하여 본 연구에서 사용한 일련의 분석 방법을 사용한다면 power spectrum을 보다 더 명료하게 분석할 수도 있다고 본다.

혈압이나 맥박의 변화와 frequency 영역별 power 밀도간에 뚜렷한 상관관계가 없는 것으로 나타난 것은 우선 지속적인 혈압측정을 하지 않아 5분마다의 검사치만으로 비교함으로써 양쪽 변화를 충실하게 반영하지 못하였으며 frequency 영역별 power 밀도는 일정한 값을 유지하는 예가 거의 없으며 일단 변화가 발생하면 그 폭이 너무 크기 때문일 수도 있고 또 생체내의 변화를 반영하는데 있어서 반응 속도 및 반응 방법이 상이할 수 있기 때문으로 해석할 수도 있으나 보다 세분되고 정성화된 실험을 통해 이를 확인 할 수 있을 것이다.

결 론

마취시 R-R 간격변화의 PSA는 맥박을 분석하여 환자의 자율신경계의 활동성을 평가하는 방법이다. 본 연구에서는 사용이 간편한 R-R 간격변화 실시간 분석 감시장치를 고안하여 30초 간격으로 장기간 지속적으로 변화의 감시가 가능하게 하여 짧은 시간의 변화뿐 아니라 장기간의 변화 추세를 한눈에 관찰할 수 있도록 하였으며 한국산견을 대상으로 R-R 간격변화를 PSA하고 이를 인체에 적용하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

실험견에서

1) halothane의 흡입농도가 증가함에 따라 high frequency 영역의 power 밀도는 감소하였다.

2) propofol 주입속도의 변화시점에서 각 frequency 영역의 power 밀도의 변화 양상이 변하였다.

임상적용에서

1) 3 vol % enflurane의 흡입시 흡입후 11분까지 각 frequency 영역의 power 밀도는 감소양상이 지속되었으며 그후 다시 증가하는 양상을 보였다.

2) 기관내 삽관시 2분 30초에 걸쳐서 각 frequency 영역의 power 밀도가 급격히 증가한 후 1분 30초간에 걸쳐서 감소하는 변화양상을 보였다.

3) 피부절개시 2분 30초간에 걸쳐서 각 frequency 영역의 power 밀도가 급격히 증가한 후 4분간에 걸쳐서 감소하는 변화양상을 보였다.

4) 마취회복시 각 frequency 영역의 변화폭은 감소하고 power 밀도는 점차 증가하는 양상을 보였으나 환자가 의사의 지시에 의해 눈을 뜨는 시점(29±4.7분) 에서도 정상 안정시의 변화양상을 나타내지 못하였다.

본 연구를 통하여 새로 개발한 R-R 실시간분석 감시장치는 수술중에 자율신경계의 변화를 즉시 반영할 수 있으며 사용이 간편한 감시장치라고 판단되며 추후 분석시 frequency별 power 밀도의 분석에 있어서 표준화와 추세곡선을 사용하면 자료의 통합, 분석 및 표시가 용이함을 알았으며 특히 마취회복시의 자율신경계의 활동성 회복에 대한 보다 안전역 넓은 지표로 사용할 수 있다는 것을 확인하였다.

참 고 문 헌

1. Gillespie NA. *The sign of anesthesia. Anesth Analg. 1943; 22: 275-82.*

2. Woodbridge PD. *Changing concepts concerning depths of anesthesia. Anesthesiology. 1957; 18: 536-50.*
3. Sloan T, Robinson D, Angell D. *Isoflurane does not related amplitude of somatosensory evoked potentials in the monkey. Anesthesiology. 1993; 79: S529.*
4. Levy WJ. *Power spectrum correlates of changes in consciousness during anesthetic induction with enflurane. Anesthesiology. 1986; 64: 688-93.*
5. Jessop J, Griffiths DE, Furness P, Jones JG, Sapsford DJ. *Changes in amplitude and latency of the P300 component of the auditory evoked potential with sedative and anesthetic concentrations of nitrous oxide. Br J Anaesth. 1991; 67: 524-31.*
6. Plourde G, Joffee D, Villemure C, Trahan M. *The P3a waves of the auditory event-related potential reveals registration of pitch change during sufentanil anesthesia for cardiac surgery. Anesthesiology. 1993; 78: 498-509.*
7. 김 종성, 함 병문, 김 광우. Halothane 마취시 하부식도 수축변화에 관한 연구. 대한마취과학회지. 1993; 26: 10-21.
8. 조 명원, 김 종성, 곽 일룡. 엔흐루란 마취심도 지표에 관한 연구. 대한마취과학회지. 1994; 27: 712-22.
9. Opmeer HJM. *The information content of successive R-R interval times in the ECG. Preliminary results using factor analysis and frequency analysis. Ergonomics. 1973; 16: 105-12.*
10. Ewing DJ, Neilson JMM, Travis P. *New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hours electrocardiograms. Br Heart J. 1984; 52: 396-402.*
11. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT. *Heart rate variability: A variable predicting mortality following acute myocardial infarction. J Coll Cardiol. 1984; 3: 2-7.*
12. Magid NM, Martin GJ, Kehoe RF. *Diminished heart rate variability in sudden cardiac death. Circulation. 1985; 72: 4-8.*
13. Myers GA, Martin GJ, *Magid NM. Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death: Comparison to other methods. IEEE Transaction on Biomedical Engineering. 1986; BME-33(12): 1149-56.*
14. Hales S. *Haemastatics. In: Statical Essays. London: Innings and Manby, vol. II, 1733.*
15. Burton AC. *The range and variability of the blood flow in the human fingers and vasomotor regulation of body temperature. Am J Physiol. 1939; 127: 437-53.*
16. Andrep GV, *Pascuel W, Rosser R. Respiratory variations of the heart rate. Proc R Soc Lond B Biol. 1936; 119: 1191-230.*
17. Angeolone A, *Coulter NA. Respiratory and sinus arrhythmia: a frequency dependent phenomena. J Appl Physiol. 1964; 19: 479-82.*
18. Hyndman BW, Kitney RI, Sayers BM. *Spontaneous rhythms in physiologic control system. Nature Lond. 1971; 233: 339-41.*
19. Ebert TJ, Stowe DF, Barney JA, Kalbfleisch JH, Smith JJ. *Summated circulatory responses of thermal baroreflexes in humans. Am J Physiol. 1982; 52: 184-9.*
20. Sayers BM. *Analysis of heart rate variability. Ergonomics. 1973; 16: 17-32.*
21. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. *Power spectral analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. Science. 1981; 213: 220-2.*
22. Akselrod S, Eliash S, Oz O. *Hemodynamic regulation in SHR: investigation by spectral analysis. Am J Physiol. 1987; 253: H176-83.*
23. de Boer RW, Kareemaker JM, Strackee J. *Relationships between short term blood pressure fluctuations and heart rate variability in resting subjects I: a spectral analysis approach. Medical and biological engineering & computing. 1985; 23: 352-58.*
24. Dornhorst AC, Howar P, Leathart GL. *Respiratory variations in blood pressure. Circulation. 1952; 6: 553-8.*
25. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S. *Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and consciou dog. Circ Res. 1986; 59: 178-93.*
26. Akselrod S, Gordon D, Jeffrey B. *Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. Am J Physiol. 1985; 249: H867-75.*
27. Arai Y, Saul JP, Albrecht P. *Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. Am J Physiol. 1989; 256: H132-41.*
28. Schmeling WT, Bosnjak ZJ, Kampine JP. *Anesthesia and autonomic nervous system. Seminars in Anesthesia. 1990; 9: 223-31.*
29. Duke PC, Fownes D, Gade JG. *Halothane depresses baroreflex control of heart rate in man. Anesthesiology. 1977; 46: 184-7.*
30. Seagard JL, Hopp FA, Donnegan JH. *Halothane and the carotid sinus reflex: Evidence for multiple sites of action. Anesthesiology. 1982; 57: 191-202.*
31. Seagard JL, Hopp FA, Bosnjak ZJ, et al. *Extent and mechanism of halothane sensitization of the carotid sinus baroreceptors. Anesthesiology. 1983; 58: 432-7.*
32. Ebert TJ, Kotrly KJ, Vucins EJ, et al. *Halothane anesthesia attenuates cardiopulmonary baroreflex control of peripheral resistance in humans. Anesthesiology. 1985; 63: 668-74.*
33. Sessler DI, Olofsson CI, Rubinstein EH, Beebe JJ. *The thermoregulatory threshold in humans during halothane anesthesia. Anesthesiology. 1988; 68:*

836-42.

34. Morton M, Duke PC, Ong B. *Baroreflex control of heart rate in man awake and during enflurane and enflurane-nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology. 1980; 52: 221-3.*
35. Washington DE, Sessler DI, McGuire J, Hynson J, Schroeder M, *Moayeri. Painful stimulation minimally increases the thermoregulatory threshold for vasoconstriction during enflurane anesthesia in humans. Anesthesiology. 1992; 77: 286-90.*
36. Kotrly KJ, Ebert TJ, Vucins E. *Baroreceptor reflex control of heart rate during isoflurane anesthesia in humans. Anesthesiology. 1984; 60: 173-9.*
37. Ebret TJ, Kanitz DD, Kampine JP. *Inhibition of sympathetic neural outflow during thiopental anesthesia in human. Anesth Analg. 1990; 71: 319-26.*
38. Kotrly KJ, Ebert TJ, Vucins E, Vucin EJ, Roerig DL, Kampine JP. *Baroreceptor reflex control of heart rate during morphine sulfate, diazepam, N_2O-O_2 anesthesia in human. Anesthesiology. 1884; 61: 558-63.*
39. Marty J, Gauzit R, Lefevre P. *Effects of diazepam and midazolam on baroreceptor control of heart rate and on sympathetic activity in humans. Anesth Analg. 1986; 65: 113-9.*
40. Cullen PM, Turtle M, Prys-Robert C. *Effect of propofol on barorecepter activity in humans. Anesth Analg. 1987; 66: 1115-20.*
41. Carter JA, Clark NS, Prys-Robert C. *Restoration of barorecepter control of heart rate during recovery from anesthesia. Br J Anaesth. 1986; 58: 415-21.*
42. Bernards C, Marrone B, Priano L. *Effect of anesthetic induction agents on baroreceptor function. Anesthesiology. 1985; 63: A31.*
43. 정영균, 이헌근, 최윤. 마취 회복시 R-R 간격변화의 power spectrum의 변화에 관한 연구 : preliminary report. 대한마취과학회지. 1992; 25: 928-34.
44. Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, Bryg RJ, Boden WE. *Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects. Am J Cardiol. 1989; 63: 1117-20.*
45. 윤형로, 최경훈, 이명호, 박규태. 마이크로 콤퓨터를 이용한 실시간 ECG 자동진단 알고리즘. 의공학회지, 1985; 6: 105-14.
46. Coleman JD, Bolton MP. *Microprocessor detection of electrocardiogram R-waves. Journal of Medical Engineering & Technology. 1979; 3: 235-41.*
47. Lui WHD, Throp TAS, Graham SG, Aitkenhead AR. *Incidence of awareness with recall during general anestjesia. Anesthesia 1991; 46: 435-7.*
48. Ghoneim MM, Block RI. *Learning and consciousness during general anesthesia. Anesthesiology. 1992; 76: 279-305.*
49. Evans JM, Davies WL. *Lower esophageal contractility: A new monitor of anesthesia. Lancet. 1984; 26; 1151-3.*
50. Belani KG, Sessler DI, Larson MD, Lopez MA. *The pupillary light reflex: Effect of anesthetics and hypothermia. Anesthesiology. 1993; 79: 23-7.*
51. Eger EI II, Saidman LJ, Brandstater B. *Minimum alveolar anesthetic concentration: A standard anesthetic potency. Anesthesiology. 1965; 26: 756-763.*
52. Roizen FM, Horrigan RW, Fragen BM. *Anesthetic depths blocking adrenergic stress and cardiovascular responses to incision: MAC-BAR. Anesthesiology. 1981; 54: 390-8.*
53. Glass PSA, Doherty MD, Jacob JR, Goodman D, Smith R. *Plasma concentration of fentanyl with 70% nitrous oxide to prevent movement at skin incision. Anesthesiology. 1993; 78: 842-7.*
54. 함병문, 최윤. Halothane마취시 요골 동맥압 파형의 변화. 대한마취과학회지. 1991; 24: 151-62.
55. Fleisher LA, Pincus SM, Rosenbaum DS. *Approximate entropy of heart rate as a correlate of postoperative ventricular dysfunction. Anesthesiology. 1993; 78; 683-92.*
56. Goldberger AL, Rigney DR, West BJ. *Chaos and fractals in human physiology. Scientific American. 1990(Feb); 35-41.*
57. 최윤, 이헌근, 정영균. R-R 간격변화의 on-line power spectral analysis (PSA)를 위한 program의 개발. 대한마취과학회지. 1992; 25: 870-78.
58. Kitney RI. *Entrainment of the human R-R interval by thermal stimuli. J Physiol Lond. 1975; 252: 87-8.*
59. Finley JP, Nugent ST, Hellenbrabd W, Dagillis M. *Sinus arrhythmia in children with atrial septal defect: an analysis of heart rate variability before and after surgical repair. Br Heart J. 1989; 61: 280-4.*
60. Akselrod S, Lishner M, Oz O. *Spectral analysis of fluctuations in heart rate: An objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. Nephron. 1987; 45: 202-6.*
61. Homer TD, Stanski DR. *The effect of increasing age on thiopental disposition and anesthetic requirement. Anesthesiology. 1985; 62: 714-24.*
62. Maddens M, Lipsitz LA, Wei JI, Pluchino FC, Mark P. *Impaired heart rate responses to cough and deep breathing in elderly patients with unexplained syncope. Am J Cardiology. 1987; 60: 1368-72.*
63. Shannon DC, Carley DW, Benson H. *Aging of modulation of heart rate. Am J Physiol. 1987; 253: 22-9.*
64. Lipsitz LA, Goldberger AL. *Loss of complexity and aging : Potential application of fractals and chaos theory to senescence. JAMA. 1992; 267: 1806-9.*
65. de Meersman RE. *Heart rate variability and aerobic fitness. Am Heart J. 1993; 125: 725-31.*

66. Jaffe RS, Fung DL, Behrman KH. *Phenylephrine induced bradycardia does not correlate with changes in heart rate variability. Anesthesiology. 1991; 75: S144*
67. Latson TW, Salwar P, Ashmore TH. *Correlation between measurement of heart rate variability and other standard autonomic tests. Anesthesiology. 1993; 79: S1240.*
68. Pfeipfer BL, Semaker HL, Porges SW. *Respiratory arrhythmia: An index of anesthetic depth. Anesth Analg. 1988; 67: S170.*
69. Komatsu T, Kimura T, Sato K, Nishiwaki K, Shimada Y. *Isoflurane decreases fractal dimensionality of heart rate variability. Anesthesiology. 1993; 79: S1243.*
70. Landry DP, Bennett FM, Orio NE. *Analysis of heart rate dynamics as a measure of autonomic tone in patient undergoing epidural or spinal anesthesia. Anesthesiology. 1993; 79: S1246.*
71. Maslana ES, Watt RC, Gale AA, Kanemoto AC, Malan PT, Dinardo JA. *A correlation of anesthetic depth and heart rate spectral analysis during sevoflurane anesthesia. Anesthesiology. 1993; 79: S1242.*
72. Muzi M, Ebert TJ. *Can the amount of the heart rate variability be used as a monitor of anesthetic depth ? Anesthesiology. 1993; 79: S1241.*
73. Manica G, Ferrari A, Gregorini L. *Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. Circulation research. 1983; 53: 96-104.*
74. Beattie WS, Buckley DN. *Frequency domain measurement of heart rate period and posto-pertative ischemia. Anesthesiology. 1993; 79: A1249.*
75. Schubert A, Palazzolo JA, Brum JM. *Heart rate variability and emergence hypertension in patient undergoing intracranial neurosurgery. Anesthesiology. 1993; 79: S1249.*
76. Yodlovski EH, Sridharan VC, Pruett JK, Introna RPS, Crumrine RS. *Heart rate variability in spinal cord injury patients. Anesthesiology. 1993; 79: S1247*
77. Cohen MI. *Discharge pattern of brain stem respiratory neurons in relation to carbon dioxide tension. J Neurophysiol. 1968; 31: 142-65.*
78. McWilliam PN, Yang T, Chen LX. *Changes in the baroreceptor reflex at the start of muscle contraction in the decerebrate cat. J Physiol. 1991; 436: 549-58.*
79. Bergman RN, Miller RE. *Direct enhancement of insulin secretion by vagal stimulation of the isolated pancreas. Am J Physiol. 1973; 225: 481-6.*
80. Ciccarelli LL, Ford CM, Tsueda K. *Autonomic neuropathy in a diabetic patient with renal failure. Anesthesiology. 1986; 64: 283-7.*
81. Eckberg DL, Harkins SW, Fritsch JM. *Baroreflex control of plasma norepinephrine and heart period in healthy subjects and diabetic patients. The Journal of Clinical Investigation. 1986; 78: 366-74.*
82. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang R. *Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. Anesthesiology. 1989; 70: 591-7.*
83. Durant NS, Marshall IG, Savage DS, Nelson DJ, Sleigh T, Carlyle IC. *The neuromuscular and autonomic blocking activities of pancuronium, Org NC 45, and other pancuronium analogues, in cat. J Pharm Pharmacol. 1979; 31: 831-6.*