

정상혈압환자와 고혈압환자의 마취전후의 근사엔트로피의 비교

한양대학교 의과대학 소아과학교실, 마취과학교실*
염명걸, 김희수*

Approximate Entropy of hypertension: Effect of Anesthesia

M.K. Yum, M.D., H.S. Kim, M.D.*

Department of Anesthesiology and Department of Pediatrics*, College of Medicine,
Hanyang University, Kuri, Korea

Abstract

Background: Recently, measure of heart rate variability and the nonlinear "complexity" of heart rate dynamics have been used as indicators of cardiovascular health. Several investigators have demonstrated that heart rate variability decreased in aging, congestive heart failure and coronary heart disease. Because hypertensive patients showed alternation of cardiovascular homeostasis, we designed this study to evaluate the effect of anesthesia in hypertensive patients with approximate entropy (ApEn).

Methods: With informed consent, eighteen normotensive patients and eighteen hypertensive patients were given no premedication. ECG data were collected from 10 minutes before induction to 15 minutes after induction. Collected ECG data were stored into computer binary files. We calculated ApEn from the collected ECG data.

Results: Before induction, ApEn of hypertensive patients was significantly lower than normotensive patients ($p < 0.05$). During induction and maintain of anesthesia, there was no difference of ApEn between two groups. During induction and maintain of anesthesia, in normotensive group, ApEn was significantly lower than that of preinduction ($p < 0.05$). And ApEn during maintain of anesthesia was lower than that of induction ($p < 0.05$). During maintain of anesthesia, in hypertensive group, ApEn was significantly lower than that of preinduction ($p < 0.05$).

Conclusions: Before induction, ApEn of hypertensive patients is significantly lower than normotensive patients. As anesthesia was deepened, ApEn of two groups were decreased.

Because the baroreflex of hypertensive patients is already decreased, decreasing of ApEn of hypertensive patients during anesthesia is less than that of normotensive patients.

서 론

고혈압은 마취과 의사가 가장 흔하게 접하게 되는 전신질환중의 하나일 것이다. 더우기 선택적 수술을 받기 전 환자 자신이 고혈압환자임을 인지하여 조절하는 경우는 그다지 많지 않을 뿐 아니라 인지하였다 하더라도 약물로 잘 조절되지 않는 경우도 흔하게 보게 된다. 이런 고혈압환자에서는 심혈관계 항상성을 부분적으로 잃어버리거나, 최소한 정상혈압인 사람과는 다른 혈압의 범위에서 유지된다. 또한 이런 고혈압환자는 기관내삽관이나 자세변동등의 스트레스에 대한 반응이 정상혈압환자에 비해 더 과장되어 나타나게 됨은 이미 알려진 사실이다.

최근 비선형 혼돈 이론 (nonlinear chaotic theory) 은 심박수변이도의 혼돈성을 증명하였고 이 혼돈의 정량적 지표들과 심혈관계의 건강한 조절상태와 밀접한 관계가 있다는 보고들이 대두되기 시작하였다. 근사엔트로피는 그 중의 하나로 특히 심박수변이도의 불규칙성을 정량화시킴으로써 건강상태와 심혈관계의 질병상태를 감별할 수 있는 새로운 통계적 지표로 알려져 있다¹⁾. 뿐 만아니라 근사엔트로피는 심박동역동의 비선형성과 무작위성을 나타내 줌으로써 심박수조절기전에 대한 새로운 통찰력을 제시하고 있다. 따라서 본 연구에서는 조절되지 않은 고혈압환자에서 마취전과 기관내삽관과 마취유지에 따른 심혈관계의 변화를 근사엔트로피를 이용하여 정상혈압환자의 심혈관계의 변화와 서로 비교함으로써 고혈압환자의 심혈관계 조절상태를 알아보려 하였다.

정상혈압환자와 고혈압환자의 마취전후의 근사엔트로피의 비교

다.

대상 및 방법

연구대상은 기관내삽관하에 전신마취가 계획된 환자 중 심혈관계, 호흡기계, 당뇨병이나 신장질환이 없는 미국 마취과학회 전신상태 분류 기준상(ASA) 1 또는 2에 속하는 환자로 본 연구의 취지를 설명하여 동의서를 받은 정상혈압환자 18명과 조절되지 않은 고혈압환자 18명을 대상으로 하였다. 본 연구에서 고혈압은 입원 후 병실에서 수은혈압계를 사용하여 안정된 상태에서 이틀이상 검사시 최소한 하루에 2번의 혈압측정시 수축기혈압이 140mmHg 이상, 이완기혈압이 90mmHg 이상인 경우라고 하였다.

모든 환자는 8시간의 금식을 하고 전처치없이 수술장에 도착후 수술대위에 양와위로 누운 상태에서 환자감시장치 (SpaceLabs 90603A, USA)의 심전도를 부착하고 검사 전 10분간 안정을 취한 후 10분간 심박동검사를 실시하였다. 이후 펜토탈소디움을 5mg/kg을 투여하고 안검반사가 없어짐을 확인 후 베쿠로니움을 0.1mg/kg을 투여하면서 조절호흡을 시행하였다. 이 때 일회호흡량은 10ml/kg로 분당 호흡수는 12회로 고정하고 50% 산소 50% 아산화질소 2 vol% 엔푸루렌으로 마취 유지하였다. 신경근자극기로 근이완이 충분히 이루어졌음을 확인한 후 기관내삽관을 시행하였다. 이후 같은 양의 일회호흡량과 분당 호흡수를 유지시키고 같은 농도의 산소, 아산화질소, 엔푸루렌으로 마취유지하면서 환자에게 자극이나 자세의 변동없이 15분간 심박동검사를 시행하였다. 심박동자료는 디지털 입력단자를 통해 IBM (CPU: intel 80486DX-4, 100Hz) 컴퓨터와 연결하였다. 심박동 자료는 500 Hz로 수신토록 하였다. 이렇게 수집한 자료를 마취전, 마취유도, 마취중의 4 구간등 모두 6구간으로 나누어 근사엔트로피를 구하였다. Pincus등²⁾이 제시한 방법으로 근사엔트로피를 계산하였으며, 다음과 같은 연산방법을 이용하였다. 심박수 N개의 자료점 $u(1), u(2), \dots, u(N)$ 이 있다고 가정하자. 근사엔트로피(m, r, N)를 계산하기 위해 2개의 입력 매개변수인 m 과 r 을 고정한다. 여기서 m 은 매립차원, r 상태공간을 $1/r$ 등분으로 나타내는 변수, N 은 전체 자료수를 나타낸다. 근사엔트로피를 정의하기 위해 먼저 $\{u(i)\}$ 로부터 $x(i) = [u(i), \dots, u(i+m-1)]$ 로 정의되는 $x(i)$ 벡터를 만든다. 이 벡터는 i 번째 점에서 시작되는 m 개의 연속적인 u 값을 나타낸다. $x(i)$ 와 $x(j)$ 사이거리를 나타내는 $d[x(i), x(j)]$ 는 각 스칼라 성분에서 존재하는 최대 거리로 정의된다. $x(1), x(2), \dots, x(N-m+1)$ 을 사용하여 각 i 에 대해 $C_{jm}(r)$ 은 $d[x(i), x(j)]/r$ 이 되는 $x(j)$ 의 수 / $(N-m+1)$ 가 되며, 이 때 $i \leq (N - m + 1)$ 이다. 근사엔트로피는 관용오차 r 내에 m 차원의 기준 벡터의 어떤 형태가 반복되는 빈도 또는 규칙성의 확률이 된다. 또 $\phi_m(r)$ 은 $\ln C_{jm}(r)$ 의 평균값으로 정의하며, 여기서 \ln 은 자연대수이다.

근사엔트로피는 다음과 같이 정의된다.

$$ApEn(m, r, N) = \phi_m(r) - \phi_{m+1}(r)$$

즉, 근사엔트로피는 m 개의 관찰점 동안의 어떤 형태가 다음 $m+1$ 개의 관찰점 동안에도 계속 유사하게 남을 가능성을 로그로 표시한 것이다. 규칙성의 가능성이 클수록 근사엔트로피는 작으며, 반대로 불규칙의 가능성이 클수록 근사엔트로피는 크다. 대개 근사엔트로피 계산에 사용되는 N 값은 100에서 5000사이이다. 또 m 값은 1, 2, 또는 3을 일반적으로 선택할 수 있다. 여기서는 데이터의 갯수(N)은 500 포인트로 이론적인 배경과 임상적인 적용을 고려해 볼때 $m=2, r=0.2 \times$ 표준편차가 엔트로피의 통계학적 신뢰도를 주는데 적합하므로 이번 연구에서 이것을 이용하여 분석하였다.

모든 자료의 통계분석은 SAS 프로그램을 이용하였고, 정상혈압환자군과 고혈압환자군사이의 평균, 분산, 근사엔트로피값의 차이 및 시간에 따른 차이등의 검정은 일반 선형모델로 하였다. 그리고 각 시간에 따른 근사엔트로피의 검증은 Bonferroni 교정을 한 t test를 이용하였고, p 값이 0.05이하인 경우를 통계적인 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

1. 연구대상

정상혈압환자 18명과 고혈압환자 18명의 나이, 체중, 신장의 평균은 두 군간에 차이가 없었다(Table 1). 마취 전 평균 심박동수는 두 군에서 차이가 없었다. 고혈압환자의 마취 전의 평균수축기혈압과 평균이완기혈압은 정상혈압환자의 평균수축기혈압과 평균이완기혈압에 비해 높았다($p < 0.05$) (Table 2).

2. 마취전, 유도, 유지에 따른 근사엔트로피의 비교 분석
마취 전의 고혈압환자군의 근사엔트로피의 값이 정상혈압환자군에 비해 작았다($p < 0.05$). 그러나 마취유도시와 마취중에는 두 군사이의 근사엔트로피값의 차이는 없었다. 정상혈압환자의 경우 마취 전과 마취유도시에, 마취전과 마취중의 비교에서 근사엔트로피값의 감소가 있었고($p < 0.05$), 마취유도와 마취중의 비교에서도 근사엔트로피의 감소를 보였다($p < 0.05$). 고혈압환자의 경우 마취 전과 마취중의 비교에서 근사엔트로피값이 감소하였다($p < 0.05$) (Table 3).

고 찰

모든 생체의 지표는 어떠한 변이를 표현한다. 혈압이나 심박동 등의 심혈관계의 변수는 그것들의 변이도가 갖는 생리적인 중요성으로 인해 다른 많은 변수들과 구분된다. 이러한 혈압과 심박동변이에 대한 연구는 신경심혈관계의 조절에 대한 이해를 증진시켰다. 동맥압반사는 자율신경계를 통해 이루어지는데 이는 단순한 되먹이기전이 아니며 상황에 따라 동맥압반사의 해석은 중추신경계에 의해 달라질 수

있다. 이 전의 연구에서 노화, 울혈성심부전증, 관상동맥질환자³⁾ 등에서 동결절리듬동안 박동 대 박동의 심박동변이의 감소가 있음이 알려졌다. 따라서 고혈압 환자의 경우에서도 심혈관계를 관장하는 자율신경계나 다른 조절기관의 부조화로 정상혈압환자와는 다른 형태의 동맥압반사와 다른 심박동변이를 보이리라 가정할 수 있다. 또한 중추신경계나 자율신경계의 변화를 야기시킬 수 있는 상황, 예를 들면 전신마취등으로 심혈관계 조절기능은 달라질 수 있다는 예측도 가능하다. 이미 전신마취에 따르는 심혈관계의 변화는 잘 알려져 있어 아산화질소나 엔푸루렌등은 심박동수를 증가시키고, 압박사반응을 감소시키고, 흡입마취제는 자율신경계활성을 변화시킨다는 보고가 있다⁴⁾. 그러므로 고혈압환자의 경우 혈압조절을 위한 여러 시스템의 변화로 인해 아마도 전신마취나 혹은 안정기동안에도 심혈관계나 중추신경계의 반응이 정상혈압환자와 다르리라 생각된다. 이런 차이를 정량화하고 가시화할 수 있는 많은 방법들이 고안되어왔는데 최근에는 인체의 신체조절을 위한 변수의 변화가 비선형입에 근거하여 혼돈이론을 도입하기 시작하였다. 이런 혼돈이론을 인체의 심혈관계의 동역학에 이용하여 많이 사용되는 것이 근사엔트로피라 할 수 있다. 심박수변이도의 근사엔트로피는 심박동변이의 박동대 박동의 역학에 대한 정보를 제공하여 전체 심박동수의 불규칙성을 나타내기도 하지만 이것이 계산된 알고리즘에 기초하면 어떤 일정한 패턴이 반복될 확률을 나타내기도 한다. 본 연구에서처럼 $m=2$ 일 때 정상혈압환자보다 고혈압환자에서 이 확률이 낮다는 뜻은 두 개의 심박동수가 어떠한 범위($\pm r$)내 있음을 알았을 때 그 다음 세번째 심박동수의 방향(증가 또는 감소) 뿐만 아니라 그 증감의 크기를 비교적 예측하기가 쉽다는 것이다. 이는 고혈압환자에서는 심박동을 발생시킨 과정이 무작위(심박수변화 방향의 불확실성)이고 비선형일 가능성이 정상혈압환자보다 작다는 것을 의미한다. 즉 고혈압환자의 심박동은 불확실하지 않으며 복잡하지 않고 비교적 규칙적이고 일정하다는 의미이다. 심혈관계는 중추신경계와는 다르게 심박동수, 혈압 등에 되먹이사슬이 관여하여 항상성이 유지되어야 하는 기관이다. 따라서 고혈압환자에서 심박동변이가 덜 복잡하고, 덜 무작위적이고 더 규칙적이라는 사실은 안정된 평형을 유지하는 항상성의 측면에서 볼 때 좋을 것으로 생각될 수도 있다. 그러나 심혈관계가 자율성을 유지하기 위해선 항상성과 되먹이기전에서도 불규칙성과 복잡성은 존재해야한다. 심박수의 항상성을 유지시키기 위해서는 심박수를 발생시키는 동결절과 이를 조절하는 자율신경계, 중추신경계, 호흡계 그리고 내분비계 등의 외부적 자극이 있어야하고 이들 상호간의 결합 즉 다양하고 복잡한 상호작용과 강한 되먹이기전이 존재해야 한다. 따라서 이러한 복잡한 작용에서 발생

하는 심박수는 불규칙하고 복잡할 수 밖에 없다는 것이 알려져 있다. 따라서 심박수가 불규칙하지 않을 경우는 항상성을 유지하지 못하고 병적인 상태로 이행하기 쉽게 된다. 심각한 심부정맥이 발생했던 성인, 돌발영아사망증후군이 있을 뻔한 신생아¹²⁾ 등에서 심박동수와 불규칙성이 감소되었다는 임상적 보고들은 이것을 뒷받침하는 증거들이다. 고혈압환자에서 심박동수와 불규칙성의 감소는 바로 이런 복잡한 상호작용의 감소를 의미하고, 이것은 자기방어를 위한 자율성의 감소를 심혈관계 조절에 있어 정상혈압환자보다 내적인 혹은 외부적인 교란에 융통성이 적어서 경미한 자극에 대해 심혈관계의 손상을 받을 가능성이 많아 결국 이것은 고혈압환자에 있어 마취전후의 심혈관계의 합병증발생이 정상혈압환자에 비해 더 많은 요인으로 작용할 것으로 생각된다.

고혈압환자의 심박동수의 불규칙성이 감소하는 원인으로서는 스트레스에 대한 자율신경계의 반응의 의미있는 변화가 동결절 및 자율신경계 그리고 이를 조절하는 중추신경계에 불균형을 유발시켜 결국 심박동수를 조절에 관여하는 이들간의 상호작용 및 되먹이기전을 형성되지 못해 불규칙성의 감소를 가져온 것으로 생각된다. 이는 지금까지의 임상적 관찰과 순간적 통계적인 분석을 이용한 고혈압환자의 심혈관계의 변화와 일치하는 결과라 할 수 있다. 그러나 마취중에는 두 군간의 차이가 없었다. 이는 마취후에는 두 군의 심혈관계의 적응력이 비슷함을 의미하는데 연구대상이 되었던 환자들이 새롭게 진단된 경우가 많아 아마도 고혈압의 유병기간이 길지 않았거나 입원이나 수술을 앞둔 심리적 불안감으로 생긴 불안정성 고혈압환자이기 때문이 아닌가 생각된다. 또한 정상혈압환자의 경우에는 마취에 의해 압박사가 억제되어 마취전에 비해 근사엔트로피값이 감소하는데 비해 고혈압환자의 경우는 이미 압박사활성이 억제되어있는 상태에서 마취로 인해 더 이상의 압박사활성의 억제가 나타나지 않기 때문이라는 추측도 가능하다.

현재까지 근사엔트로피에 대한 보고는 Pincus등이 자궁내 태아 심박동수변이를 계산하여 정상태아, 태아곤란증이 의심되었으나 정상으로 분만되었던 경우, 실질적으로 태아곤란증이 있었던 경우등을 비교한 것이 유일한데 Pincus의 자료분석과 본 연구 결과 분석과는 약간의 차이가 있었다. 왜냐하면 본 연구는 심박동 자료 500개의 근사엔트로피를 구한 반면 Pincus등은 4초마다 평균한 심박동수(약 12회)를 1포인트로 하여 이를 1000개로 만든 전처치를 시행한 후 근사엔트로피값을 구하였으므로 근사엔트로피(m, r, N)계산에서의 매개변수인 N 값이 다르기 때문이다. 더우기 Pincus가 계산한 근사엔트로피는 4초 이내의 심박수를 평균했기 때문에 소위 단기간의 변이의 정보를 전혀 알 수 없다는 큰 단점을 가지고 있다.

정상혈압환자와 고혈압환자의 마취전후의 근사엔트로피의 비교

본 연구에서는 고혈압환자의 근사엔트로피는 정상혈압환자에 비해 자극이 없는 안정기에서 더 낮았고, 마취시에는 두 군간의 차이가 없었다. 이는 고혈압환자에서는 안정기동안 심박동이 정상혈압환자에 비해 보다 덜 복잡하고 더 규칙적이라는 것을 의미하며, 이것의 생리적 의미는 심박동을 안정스럽게 유지시키는 심박조절계와 그들간의 복잡한 상호관계가 달라진 것이다. 이는 결국 고혈압환자의 경우 자극에 대한 심박동의 변이가 덜 탄력적이므로 마취전후의 합병증이나 결과가 정상혈압환자에 비해 더 많을 수 있다는 사실과 일치하는 것이다.

이같은 결과로 고혈압환자의 근사엔트로피는 정상혈압환자에 비해 더 낮고 이는 마취라는 자극이나 생리적 변동에 대한 심혈관계의 반응이 예상되는 범위를 벗어나 더 큰 반응이 일어날 수 있으므로 마취과외사는 이런 환자를 대할 때 더 세심한 주의과 관찰이 필요하다는 결론을 얻었다.

참 고 문 헌

1. Pincus SM, Glasdstone IM, Ehrenkranz RA: A regularity statistic for medical data analysis. J Clin Monit 1991; 7: 335-45.
2. Pincus SM, Goldberger AL: Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? Am J Physiol 1994; 266: H1643-56.
3. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M: Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease: Its relation to angiographic severity. Circulation 1990; 81:1217-24.
4. Skinner JE, Pratt CM, Vybial T: A reduction in the correlation dimension of heartbeat intervals precedes imminent ventricular fibrillation in human subjects. Am Heart J 1993; 25: 731-43.
5. Pincus SM, Cummins TR, Haddad G: Heart rate control in normal and aborted SIDS infants. Am J Physiology 1993; 264: R638-46.

Table 1. Demographic data

	Normotensive group (n = 18)	Hypertensive group (n = 18)
Age(years)	44.2 ± 15.4	52.5 ± 14.5
Body Weight(kg)	60.0 ± 7.6	61.7 ± 8.4
Height(cm)	164.1 ± 6.6	160.0 ± 7.3

All values are means ± SD

Table 2. Heart Rate and Blood Pressure

	before Anesthesia	
	Normotensive group (n = 18)	Hypertensive group (n = 18)
HR(bpm)	72.3 ± 5.5	75.5 ± 6.7
SBP(mmHg)	124.6 ± 4.3	155.3 ± 5.2*
DBP(mmHg)	79.3 ± 5.8	95.7 ± 7.0*

All values are means SD. * : p<0.05 as compared with normotensive group, HR:heart rate, SBP:systolic blood pressure, DBP: distolic blood pressure

Table 3. Approximate Entropy Changes during Anesthesia

	Normotensive group (n = 18)	Hypertensive group (n = 18)
BI	0.98 ± 0.15	0.74 ± 0.28*
Induction	0.74 ± 0.11 [#]	0.61 ± 0.15
Maintain 1	0.50 ± 0.19 ^{***}	0.44 ± 0.25 [#]
Maintain 2	0.41 ± 0.19 ^{***}	0.41 ± 0.15 [#]
Maintain 3	0.40 ± 0.16 ^{***}	0.39 ± 0.22 [#]
Maintain 4	0.45 ± 0.19 ^{***}	0.42 ± 0.26 [#]

All values are means ± SD. BA; before anesthesia, * : p<0.05 as compared with normotensive group, # : p<0.05 as compared with before anesthesia,** : p<0.05 as compared with induction.