

Propofol이 개의 뇌파에 미치는 영향

장한수 · 장광호¹ · 채형규 · 권은주 · 김정은 · 강원모 · 이만기* · 장인호
경북대학교 수의과대학, 경북대학교 의과대학 약리학교실*

Effects of Propofol on Electroencephalogram in Dogs

Hwan-soo Jang, Kwang-ho Jang¹, Hyung-gyu Chae, Eun-ju Kwon, Jung-eun Kim,
Won-mo Kang, Maan-gee Lee* and In-ho Jang

College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University,

*Department of Pharmacology, School of Medicine, Kyungpook National University

Abstract : The aim of this study was to evaluate the effects of propofol on cortical electroencephalogram (EEG) in seven dogs. Propofol infusion was accomplished from low concentration to high concentration in series, and each concentration was infused for 20 minutes(M0:0, M0.5:0.5, M1.0:1.0, and M1.5:1.5 mg/kg/min of infusion rate). EEG was recorded via needle electrode placed at Cz, which was applied to International 10-20 system. Arterial blood pressure, blood gas analysis and ECG were also measured. Hemodynamics, PaCO₂, PaO₂, heart rate and respiratory rate were variable, but were not significant(p>0.05). The power spectra of EEG in every concentration was compared with those of control (M0). The powers at all frequencies at M1.0 and M1.5 were decreased. Especially, the powers of the frequencies over 20 Hz were significantly decreased(p<0.05). Powers at frequencies between 8 and 15 Hz at M0.5 were significantly increased(p<0.05) in response to the painful stimuli. It was inferred that they may reflect activity of the brain which is consciously processing the external stimuli. Like the power spectra, all the band powers of the EEG (δ 1-4, θ 4-8, α 8-13, β L 13-21, β H 21-30, γ 30-50, and total 1-50 Hz) were decreased in proportion to the increase of infusion rate at M1.0 and M1.5. Especially, decreases of β H and γ were significant(p<0.01). At M0.5, α band was significantly increased(p<0.05) among all the bands. Seizure activities which were coincide with occurrence of spike wave were shown in all dogs at M1.0 and M1.5.

Key words : propofol, dog, EEG, power spectra, power band

서 론

Hans Berger¹는 사람의 두피에서 전기적 활동(뇌파, electroencephalography, EEG)을 최초로 기록하였고, 일련의 실험을 통하여 뇌파의 임상의학에 있어서의 이용 가능성을 인식하게 하였다.

컴퓨터의 발달에 따라 EEG의 정량적 분석은 바퀴제, 화학 물질과 기타 뇌 기능에 영향을 미치는 요인에 대한 연구와 임상적 이해를 돕는데 상당한 발전을 가져왔다^{2,26,27}. 인의에서 정량화 EEG는 뇌종양 등과 같은 뇌질환의 평가 외에 정신분석, 학습 능력 결여 등의 평가, 약물 오·남용의 평가, 두개수상 환자의 평가와 다른 신경 이상에 대한 보조 진단 수단으로도 사

용되며^{4,7,8,15} 뇌에 영향을 미치는 대부분의 상황에 대한 비침습적 평가 수단으로 사용되고 있다^{11,20}. 특히, 약리학 분야에서는 사람 혹은 동물에서 기록한 뇌파의 정량적 분석을 통하여 (1) 동물 실험을 통하여 새로운 약물의 증추성 효과를 스크리닝 할 수 있다; (2) 약물 개발 초기 단계에서 특정 약물의 증추신경계 영향을 파악할 수 있다; (3) 이미 개발되어 임상에서 사용되고 있는 약물의 뇌파효과와 양상을 바탕으로 새로운 증추성 약물의 임상적 효과를 예측할 수 있다; (4) 특정 증추 작용약물의 약동학적 특성 (작용기간, 흡수 속도, 유용성 등)을 평가할 수 있다; (5) 뇌파의 감수성이 예민하므로 미량의 약물을 사용하여 효과를 관찰할 수 있고 약물에 따른 또는 약 형태에 따른 효력을 평가할 수 있다; (6) 항정신성 약물 이외의 호르몬이나 항히스타민, β -adrenergic antagonist의 증추성

¹Corresponding author.

부작용을 평가할 수 있다; (7) 사람의 인성 구조 및 정신과적 질환의 진단에 도움을 줄 수 있다²⁸. 개에서 EEG는 뇌종양, 간질 증상, 수두증 등과 같은 많은 뇌 질환의 평가에 있어 중요한 보조 진단 수단으로 사용된다^{5,6}.

마취학 분야에서는 마취시의 EEG 분석을 통한 환자의 움직임의 예측^{13,14,25}과 여러 EEG 분석 parameter를 사용하여 마취 깊이에 따른 EEG의 특징적 변화를 찾음으로서 마취 깊이를 평가하는데 주로 사용되고 있다^{9,12,18,23,26}. 다양한 종류의 전마취제를 사용하면 주 마취제에 의한 일반적인 마취양태와 임상 증상, 혈액학이 변화하게 되므로 이들만을 가지고는 마취의 적합성 여부를 판단하기는 어렵다^{18,23,25}. EEG의 정량적 분석은 개에서 마취시의 뇌 기능과 마취단계를 평가하는데 민감하고 비침습적인 방법으로 보여진다^{11,20}. 그러나, 진정제 사용에 따른 진정작용의 정도와 전신 마취시 마취단계에 따라 EEG의 형태(pattern)는 변화하지만, 그 형태와 변화 양상은 적용한 마취제에 따라 달라지므로, 여러 마취제에 대해 한 개의 표준적인 EEG 형태 또는 변화 양상으로 마취 또는 진정 정도를 평가하기란 어렵다^{9,13,20,26}. 따라서 본 실험에서는 propofol 자체가 뇌에 미치는 영향을 EEG를 통해 평가하여 propofol 농도 변화에 따른 EEG의 변화를 분석하고 마취심도에 대한 EEG의 특징을 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

실험견의 준비

임상적으로 건강한 체중 3.49 ± 0.81 kg의 잡종견 7마리를 암수 구별없이 사용하였다. 하루의 시간대에 따른 뇌파의 변수를 배제하기 위해 매일 같은 시간에 한 마리씩 실험을 실시하였다. 실험견의 머리 부분, 양쪽 귀와 서혜부를 삭모하고, 머리와 양쪽 귀 부위에 뇌파 전극을 꽂을 부위를 표시하였다. Atropine (0.05 mg/kg, SC)을 투여한 15분 후에 propofol (Pofol[®], 200 mg/20 ml, 동국제약) 5 mg/kg을 정맥 주사하여 마취를 유도하고, 양와위로 보정한다음, 오른쪽 서혜부에 2% lidocaine (1 ml/cm)을 주사하고 절개한 후 대퇴동맥에 catheter를 장착하여 동맥혈압을 측정하였다. EEG 전극과 ECG 전극을 장착하고 기록을 시작하였으며 산소 마스크를 통하여 산소(100 ml/kg/min)를 공급하였다. 장착이 끝난 후 구리판과 구리망으로 만든 상자를 사용해 실

험견을 shielding시켰다. 체온 유지를 위해 수술대는 38°C로 유지하였다.

Propofol은 0, 0.5, 1.0, 1.5 mg/kg/min의 네가지 농도(이하 M0, M0.5, M1.0, M1.5)로 나누어 각각 20분씩 저농도에서 고농도로 연속 주입하였다. Control 농도인 M0는 실험견 준비시에 주입한 propofol 마취에서 환축이 깨어나 움직임이 있을 때까지로 하였다.

측정 항목

마취 깊이의 평가 : 농도대에 따른 마취의 깊이를 평가하기 위해 M0를 제외한 농도대에서 palpebral reflex, tail clamping, toe web clamping을 실시하여 그 반응을 관찰하였다. 행동검사는 동맥혈 채취 이후에 실시하였다.

심박수와 혈압 : 심전도와 동맥혈압을 polygraph (GRASS, Model 7P3)를 이용하여 기록하였다. 심전도 (ECG)는 제 II 유도를 이용해 25 mm/sec의 속도로 기록하여 심박수를 관찰하였다. 동맥 혈압은 대퇴동맥을 통해 측정하였으며, 생리식염수로 50 IU로 희석시킨 heparin이 채워져 있는 tube를 catheter에 연결시켜 측정하였다.

체온과 호흡수 : 직장내 체온과 호흡수 측정은 뇌파 기록이 끝난 직후 실시하였다.

혈액 가스 분석 : Catheter에 연결한 tube를 통해 동맥혈액 약 0.5 ml를 채취하여 PaCO₂, PaO₂를 혈액가스분석기(AVL Compact I Blood Gas Analyzer)로 분석하였다. 각 농도대에서 혈액 채취는 뇌파, 동맥혈압, 심전도, 체온, 호흡수의 측정 이후에 실시하였다.

뇌파 : 기록에 사용한 전극은 stainless steel needle electrode이며, 기록전극(recording electrode)은 인의의 International 10-20 system을 응용하여 Cz(inion-뒷머리 중앙의 돌출된 뼈-과 nasion-앞이마 바로 및 콧날 가운데 지점)에 꽂았으며, 기준전극(reference electrode)과 접지전극(ground electrode)은 양쪽 귀에 꽂아 polygraph를 통하여 측정하고, 동시에 polygraph에서 나오는 아날로그 신호를 A/D converting interface (BIOPAC Systems, Inc. Model MP100A-CE)를 통하여 200 Hz 속도로 디지털 변환하여 각 농도별로 20분간 컴퓨터에 기록하였다(Fig 1, 2).

자료분석

뇌파분석 : 실험견이 눈을 뜨거나, 특별한 자극없이 스스로 움직임이 있을 때까지 측정하여 움직임이 있

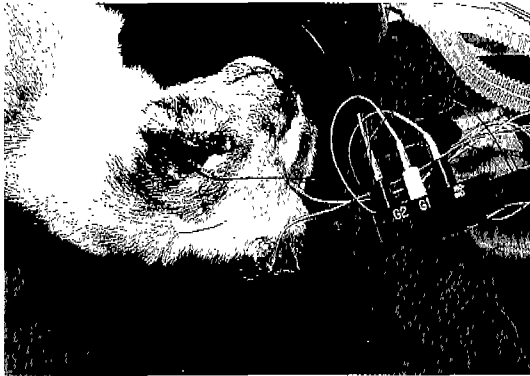


Fig 1. A dog anesthetised with propofol. It is installed EEG electrodes and oxygen mask.

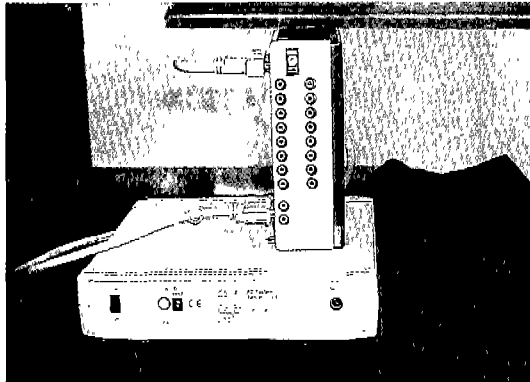


Fig 2. An A/D converter. This installment convert analogue signal into digital signal.

기 직전까지의 1분간을 control로 하여 뇌파분석에 사용하였으며, 각각의 propofol 농도에서 뇌파는 20분 동안의 마지막 1분간을 분석에 사용하였다. 이들 1분의 기록을 data로 하고, data를 10초 간격의 6개의 segment로 나누고, segment를 2초 간격으로 중첩시켜서 9개의 2 epochs로 나누어 Fast Fourier transform으로 각 주파수별로 진폭 스펙트럼 (amplitude spectrum)으로 변환하고, 여기서 power spectrum으로 변환하여 한 개의 segment에 대한 분석이 이루어진다. 이 식을 반복하여 한 농도대의 1분간 power spectrum을 획득하였다. 각각의 실험견은 자기자신의 control을 가지게 된다. 뇌파 분석에 사용한 band별 주파수 범위는 δ 1-4, θ 4-8, α 8-13, β L 13-21, β H 21-30, γ 30-50, total 1-50 Hz이다.

통계 분석 : 뇌파분석 이외의 측정 항목의 경우 unpaired t-test를 이용하였고, 뇌파분석의 경우 paired

t-test를 이용해 통계처리하였으며, control과 마취농도대의 유의성 차이는 p값 0.05 이하로 하였다.

결 과

마취깊이

M0를 제외한 농도에서 palpebral reflex와 tail clamping, toeweb clamping시의 행동변화를 관찰하였다. Palpebral reflex의 경우 한 마리의 실험견을 제외하고는 M0.5에서 모두 나타났으며, M1.0과 M1.5에서는 반응이 소실되었다. Tail clamping에 의한 통증반응에서는 한 마리의 실험견이 M1.0까지 반응을 보였으며, 나머지는 M1.0부터 반응을 보이지 않았다. Toeweb clamping의 경우 M0.5까지만 반응이 나타났다.

동맥혈압

평균 동맥 혈압(mean arterial pressure, MAP)을 측정하였다(Fig 3). 농도 변화에 따라 측정 혈압 모두 감소하는 경향을 보인 실험견 2마리를 제외하고는 나머지 실험견 모두 처음과 비슷하게 거의 일정하게 유지되었으며, 농도대에 따른 변화에는 유의성이 나타나지 않았다($p>0.05$).

심박수, 체온, 호흡수

심박수는 propofol 주입 농도 변화에 따라서 다양하게 변화하였지만, 유의성은 나타나지 않았다(Fig 4). 농도에 따라 체온(Table 1)과 호흡수(Fig 5)는 모두 감소하는 경향을 보였다. 체온의 경우 전 농도대에서 유의성이 있었으며($p<0.01$), 대부분이 37°C 이상을 유지하였으며, 한 마리의 경우 36.1°C 까지 감소하였다. 호흡수의 경우 유의성은 나타나지 않았으며($p>0.05$), 대부분의 경우 정상적인 호흡수를 나타내었으나, 2마리의 경우 2회/분까지 호흡수가 감소하였다.

혈액 가스 분석

PaCO_2 (Table 2)와 PaO_2 (Table 3)는 propofol 주입 농도가 증가함에 따라 대체로 증가하는 경향을 보였다. Control과 마취농도대간의 비교에서, PaCO_2 의 경우 마취농도 증가에 따른 유의성있는 변화가 나타나지 않았다($p>0.05$). PaO_2 의 경우 control과 M0.5, M1.0 사이에서는 변화에 유의성이 나타났으나($p<0.01$), M1.5에서는 유의성이 나타나지 않았다.

뇌파분석

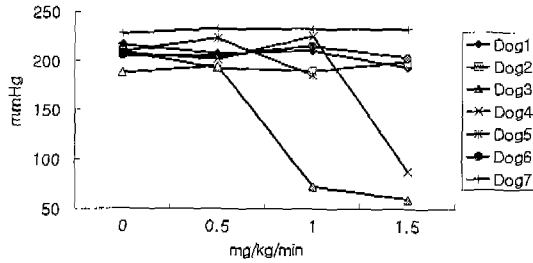


Fig 3. Changes of mean arterial pressure(MAP) in dogs treated with propofol from low to high concentration in series.

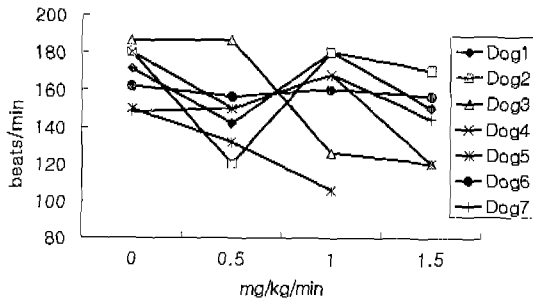


Fig 4. Changes of heart rate in dogs treated with propofol from low to high concentration in series.

Table 1. Changes of body temperature in dogs treated with propofol from low to high concentration in series

No. of dogs	Levels (mg/kg/min)			
	0	0.5	1.0	1.5
1	39.3°C	39.1°C	38.7°C	38.7°C
2	38.9°C	38.0°C	37.6°C	37.3°C
3	38.8°C	38.6°C	38.1°C	38.0°C
4	39.0°C	38.1°C	38.3°C	37.9°C
5	38.8°C	38.1°C	37.5°C	ND
6	39.5°C	38.4°C	38.0°C	37.6°C
7	38.9°C	37.2°C	36.4°C	36.1°C

ND = not detected

• **Raw EEG** : Fig 6은 각 농도대의 대표적인 raw EEG이다. M0.5에서는 대체로 주파수와 진폭이 증가하는 경향을 나타내었으며, 2마리에서는 주파수가 감소하였다. M1.0과 M1.5로 갈수록 진폭과 주파수는 점점 감소하였다.

• **Mean Power spectrum** : M0.5의 경우를 제외하고는 M1.5로 갈수록 전체적으로 power 값이 감소하였다. M0.5의 경우 약 25 Hz 이하에서는 control 보다

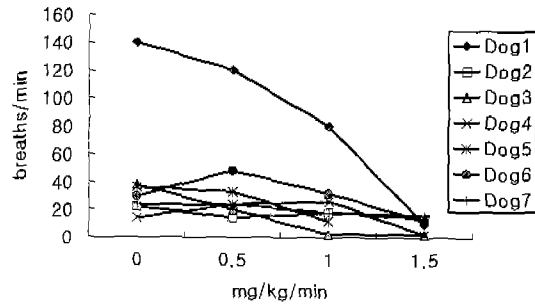


Fig 5. Changes of respiratory rate in dogs treated with propofol from low to high concentration in series.

Table 2. Changes of PaCO₂ in dogs treated with propofol from low to high concentration in series

No. of dogs	Levels (mg/kg/min)			
	0	0.5	1.0	1.5
1	53.7*	40.9	32.5	66
2	40.8	40.3	33.1	52.3
3	37.9	45.4	66.8	100.5
4	30.3	16.5	31.0	30.7
5	36.5	44.6	80.2	ND
6	24.0	29.3	29.1	52.2
7	38.1	48.3	65.3	49.1

ND = not detected

* = mmHg

Table 3. Changes of PaO₂ in dogs treated with propofol from low to high concentration in series

No. of dogs	Levels (mg/kg/min)			
	0	0.5	1.0	1.5
1	69*	231.7	206.3	311
2	86.3	278.1	182.0	173.1
3	88.6	261.1	238.6	43.5
4	153.9	189.6	221.3	212.4
5	103.9	271.7	325.1	ND
6	120.7	229.5	224.8	268.4
7	285.4	219.2	280.5	250.8

ND = not detected

* = mmHg

power 값이 증가하였으며, 특히 약 8-15 Hz 사이에서 유의한 증가가 나타났나(p<0.05). M1.0과 M1.5에서는 약 20 Hz 이상에서 유의한 감소가 나타났나(p<0.05, 0.01). M1.5의 power 값은 약 10 Hz 이상에서는 대체로 유의성있게 감소하였으며, M1.0과는 달리 약 5 Hz

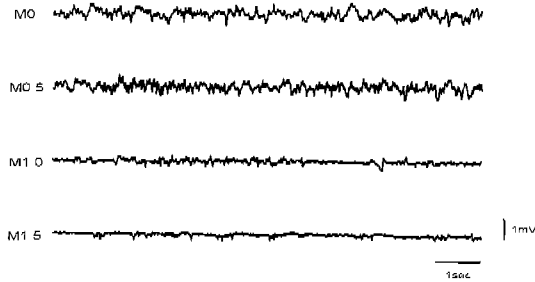


Fig 6. Representative EEG recorded under the various levels of propofol anesthesia in dogs. Propofol infusion was accomplished from low to high concentration in series, and each concentration was infused for 20 minutes(M0 : 0, M0.5 : 0.5, M1.0 : 1.0, and M1.5 : 1.5 mg/kg/min).

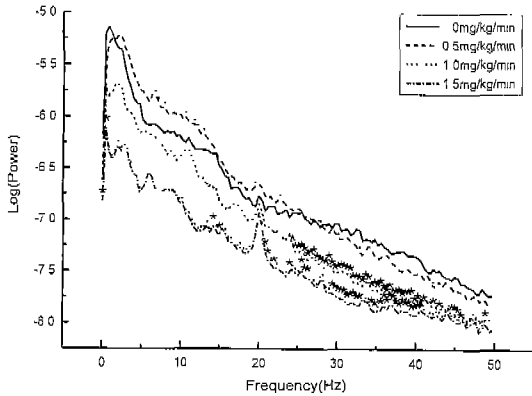


Fig 7. Mean power spectrum according to the various levels of propofol anesthesia in dogs. Propofol infusion was accomplished from low to high concentration in series, and each concentration was infused for 20 minutes. * $p < 0.05$ and * $p < 0.01$, compared with control concentration(0 mg/kg/min).

대 이하에서도 유의성있게 감소하였다($p < 0.05$ - 0.01)(Fig 7).

• **Mean Power band** : Band별 분석에서, M0.5의 경우 γ 를 제외하고는 모든 band power가 증가하였으며, 특히 α 의 증가는 유의성이 있었다($p < 0.05$). M1.0과 M1.5에서는 전체적으로 band power가 감소하였으며, M1.5으로 갈수록 더 감소하였으며, 이들 중에서 βH 와 γ 의 감소는 유의성이 있었다($p < 0.01$). M1.5의 경우 M1.0과는 달리 δ 와 βL 의 유의성있는 감소가 있었다($p < 0.05$)(Fig 8).

• **통증자극에 대한 EEG의 변화** : M0.5의 8-15 Hz 사이의 유의한 증가가 외부 자극에 대한 인식과 관련이 있는 것으로 생각되어, tail clamping으로 통증자극

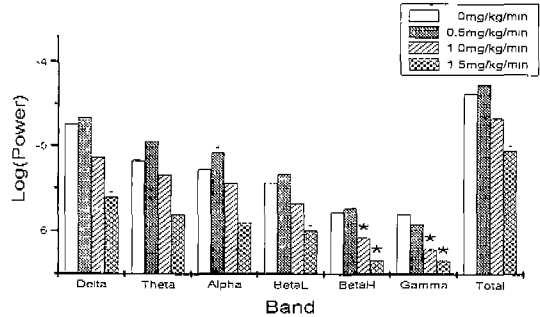


Fig 8. Mean power band according to the various levels of propofol anesthesia in dogs. Propofol infusion was accomplished from low to high concentration in series, and each concentration was infused for 20 minutes. * $p < 0.05$ and * $p < 0.01$, compared with control concentration(0 mg/kg/min).

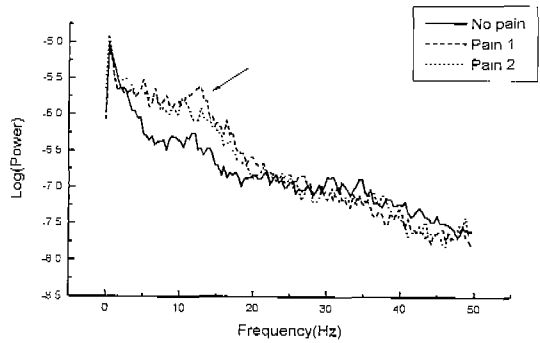


Fig 9. Changes of EEG in response to pain stimuli under the propofol anesthesia (0.5 mg/kg/min) in dogs(→ : increased powers by pain stimuli).

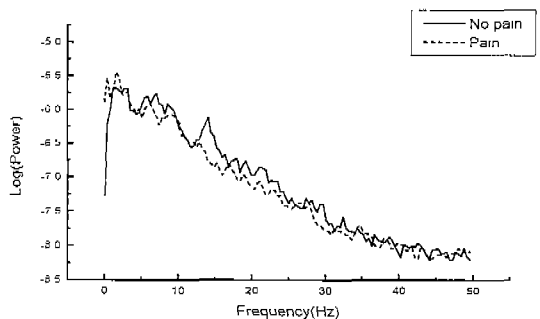


Fig 10. Changes of EEG in response to pain stimuli under the propofol anesthesia (1.0 mg/kg/min) in dogs.

을 주고 그 때의 뇌파를 관찰하였다. 통증자극시 M0.5에서 약 8-15 Hz에서 power가 증가하였다(Fig 9). M1.0(Fig 10)과 M1.5(Fig 11)에서는 변화가 관찰되지 않았다.

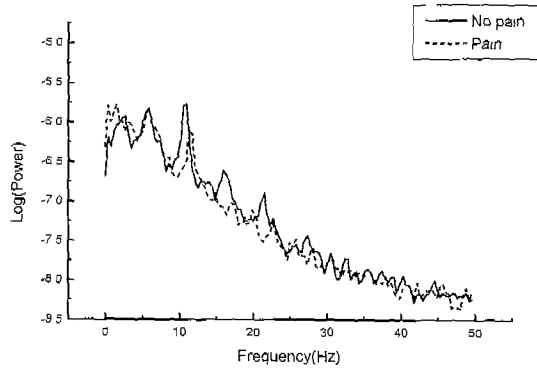


Fig 11. Changes of EEG in response to pain stimuli under the propofol anesthesia (1.5 mg/kg/min) in dogs.

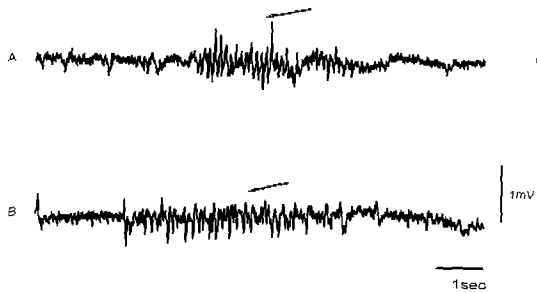


Fig 12. EEG in dogs when seizure activity was occurred under propofol anesthesia. A, Spike wave in dogs treated with propofol alone. B, Spike wave in dogs treated with propofol and pancuronium bromide(→ : spike wave).

· **진전의 발생** : 모든 실험견에서 M1.0부터 또는 M1.5부터 진전이 발생하였고, 이것은 EEG 상에서 spike wave의 발생과 일치하였다. 진전은 앞다리나 뒷다리 한 혼드는 정도가 약한 진전에서부터 앞다리와 뒷다리 모두 또는 머리까지 혼드는 정도가 강한 진전까지 실험견마다 다양하게 나타났다. 진전의 주기와 시간은 실험견마다 다양하여, 5-13초 간격으로, 3-12초 동안 발생하였다. 두부의 진전으로 인해 전극이 흔들려서 발생한 artifact인지를 확인하기 위해 실험견의 진전 발생시 그 주기와 시간을 관찰한 후, pancuronium bromide(0.04 mg/kg, I.V, Panslan inj., 4 mg/2 ml, Reyon)를 주사하여 근육을 이완시켜 진전을 멈추게하고, 그 이후의 뇌파를 기록, 관찰하였다. 진전 발생시의 뇌파와 같이 spike wave를 관찰할 수 있었다(Fig 12). 진전 발생시 기록한 mean power spectrum 상에서는 약 7-12 Hz 사이의 power 값 증가를 관찰하였다.

고 찰

Caton³은 1875년 토끼의 대뇌피질에서 자발적인 전위의 변동과, 감각 자극에 반응하여 나타나는 전위의 변동을 최초로 기록하였다. Caton은 이들 전위의 변동이 산소 결핍증 및 마취 등에 영향을 받으며 동물이 죽은 후에는 없어지는 것을 관찰하고, 이러한 전위의 변동은 생체에서 생기는 것임을 확인하였다. 또한 자극에 반응하여 나타나는 전위의 변동은 대뇌피질의 국소 부위에서 일어나는 뇌 활동을 기술하는데 있어 중요하다고 지적하였다.

Berger가 chloroform이 뇌파에 미치는 영향을 관찰하여 뇌파와 마취의 깊이를 연관시킨 이래, 뇌파는 마취시 환자의 움직임을 예측하는데 관해 주로 연구되고 있다²⁶. 특히 근이완제를 주사받은 환자는 EEG를 통한 마취단계의 평가가 필요할 수 있다¹³. EEG는 현재까지 마취시의 뇌 기능을 평가하는데 민감하고, 또한 비침습적인 유일한 방법으로 보여지며^{11,20}, 뇌파의 파형은 진정과 전신마취의 정도에 따라서 변화한다⁹. 사용하는 진정제나 마취약물 이외 다른 전처치 약물 혹은 외과적 조작, 주변 환경, 다른 생리적 변화에 따른 이차적 영향에 의해서도 뇌파는 다양하게 변화하므로 진정의 정도나 마취의 깊이를 뇌파상에서 하나의 특이적인 변화만을 통해서 평가하기란 어렵다^{9,13,20,26}. 본 실험의 경우, propofol이 개의 뇌파에 미치는 영향을 평가하기 위해서, atropine 이외의 전처치 약물을 사용하지 않고 propofol 단독 마취를 실시하였다.

Robertson 등²¹과 Keegan과 Greene 등¹⁰은 propofol 유지마취실험에서 0.4 mg/kg/min의 농도를 사용하였고, Nolan과 Reid 등¹⁷은 0.4 mg/kg/min에서 0.6 mg/kg/min을 조절해가며 실험을 실시한 바 있다. 이상의 실험들의 경우 전 마취제를 사용한 것도 있으며, 가벼운 마취단계(light anesthesia plane)가 얻어졌다고 하였다. 본 실험에서 propofol의 주입 농도는 마취 단계의 차이를 두기 위해 예비 실험을 통해서 얻은 진정, 통증 자극에 반응이 없는 마취기와 심마취기 단계가 이루어지는 0, 0.5, 1.0, 1.5 mg/kg/min으로 설정하였고, 저농도에서 고농도로 각각의 농도를 20분간 연속적으로 주입하였다.

지용성인 propofol은 작용 발현이 빠르고 신속한 체내분포와 대사로 인해 배설이 빠르고 회복도 신속한 약제이다^{5,10}. 이전의 실험에서 propofol 마취 용량의 반복적인 주입회수와 마취회복시간과는 연관성이 없으며 축적효과는 없다고 밝힌 바 있다¹⁴. 따라서 연속

주입으로 인한 체내 축적현상이 발생할 확률이 낮다고 판단하고, 각각의 농도대의 주입시간을 20분간으로 설정함으로써 주입 약물 농도는 혈중에서 충분히 평형에 도달하였을 것으로 판단된다. 또 뇌파에 영향을 미치는 요소는 주로 약제의 뇌내 혈중 농도이므로 연속주입으로 인한 오차는 최소화되었다고 할 수 있으며, 각각의 농도대의 특징을 표현하는데 큰 영향은 미치지 않는 것으로 추정된다. 저산소증으로 인한 뇌파의 변조를 막기 위해 산소를 공급하였으며, 측정 시간의 상이에 따른 생리적 변화로 인해 발생할 수 있는 뇌파의 변수를 최소한으로 줄이기 위해 하루에 한 마리만을 같은 시간대에 실험하였으며, 빛과 소음에 대한 노출은 최소화하였다. 외과적 조작시의 통증을 최소한으로 줄이기 위해 절개부위에 국소마취제를 투여하였다.

뇌파의 변화를 통한 마취단계의 비교는 임상 증상을 통한 비교보다 더욱 정확하다고 한다^{18,23,25}. 하지만, 언급한 바 있듯이 여러 조건에 의해 뇌파는 변화하고^{9,26}, 이 때문에 하나의 객관화된 지표나 변화된 뇌파의 파형만을 가지고 마취단계를 평가하기란 어렵다. 그래서 본 실험의 경우 마취단계와 뇌파와의 연관성을 찾기위해 M0.5 농도부터 통증자극에 대한 행동 변화를 관찰하여 마취단계를 평가하고, 이 때의 특징적인 뇌파를 관찰하였으며, M1.0 농도 이상에서 통증자극에 대한 반응이 소실되어 마취가 되었다고 판단하였으며, 설정한 농도대에 따라서 마취단계의 변화가 있다고 판단하였다.

Propofol은 평균 동맥압, 심박수 및 호흡수를 감소시키나 거의 일정하게 유지시켰으며, 유의성있는 변화를 일으키지 않는다고 하였다. 그리고 PaCO₂의 경우 propofol 주입 시간에 따라 지속적으로 증가하였으며, 그 원인을 호흡수의 감소보다는 일호흡 용적의 감소 때문으로 추정하였다¹⁰. 본 실험의 경우 평균 동맥압, 심박수 및 호흡수의 변화에 유의성이 나타나지 않았다. PaCO₂의 경우 계속적인 증가를 보였으나, 유의성은 나타나지 않았으며, 이는 전의 실험과 같이 호흡수의 감소보다는 일호흡용적의 감소에 기인하는 것으로 보인다.

사람에서 저농도의 propofol 사용은 뇌파의 진폭과 주파수를 증가시키고, 고농도의 propofol을 주입할수록 점차적으로 진폭이 좁아지고, 주파수가 느려진다고 하였고, 마취심도변화에 따른 EEG의 변화는 propofol의 뇌 혈관에 대한 직접적인 작용보다는 마취에 따른 뇌신경조직 활동의 감소에 기인하는 것으로 보여진다

고 하였다²⁴. 박과 이²⁶는 halothane 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%를 적용한 랫트(Sprague-Dawley)에서의 실험에서 농도가 증가할수록 점차 느린 주파수의 진폭이 큰 파들이 많아지다가, 2.5% 농도에서는 뇌파의 진폭이 아주 작아진다고 보고하였다. 그리고, 1.0% halothane을 흡입시킬 때 쥐에 따라서 뇌파의 진폭 뿐만 아니라 주파수 또한 증가하는 것을 관찰하고, 이를 마취의 흥분기에 기인하는 것으로 추정한 바 있다. Propofol 주입 농도를 0, 0.5, 1.0, 1.5 mg/kg/min으로 저농도에서 고농도로 각각 20분간 연속주입한 본 실험의 경우 0.5 mg/kg/min에서는 대부분의 실험견이 진폭과 주파수의 증가를 보였으나, 1.5 mg/kg/min으로 점점 고농도로 갈수록 진폭과 주파수가 감소함을 보였다. 전신 마취와 관련한 뇌파의 진폭 감소는 이전의 연구²²에서와 같이 뇌 대사율의 감소와 관련이 있는 것으로 생각된다. 0.5 mg/kg/min의 경우 통증자극시에 움직임을 보여, 마취 흥분기에 있다고 판단되며, 이로 인해 뇌파의 진폭과 주파수의 증가가 나타났다고 생각되며, 주파수의 감소를 보이는 실험견의 경우 개체차에 의한 마취정도의 차이로 인한 것으로 생각된다.

Power spectrum 분석을 통한 대조군과 마취농도대간의 뇌파의 주파수와 진폭의 관계 비교에서는 M0.5의 경우 power 값의 증가를 보였으며, M1.0과 M1.5에서는 power 값이 점차로 감소하는 경향을 보였다. 통증 자극시 특정 주파수대(약 8-15 Hz사이)가 더욱 증가하였고, 이는 마취의 깊이와 깊은 관련이 있다고 생각된다. Traast 등²⁵은 사람에서 propofol 마취시 β 의 활동 증가는 최면의 단계에서 진정의 단계로 넘어가는 지표가 될 수 있다고 생각하였다. 본 실험에서는 진정 단계인 M0.5의 경우 β power와 α power가 증가하였으나, 마취단계인 M1.0에서는 β H power와 γ power의 유의성있는 감소가 나타나 β 와 γ 의 활동 감소가 마취단계 평가에 있어서 가치가 있다고 생각된다.

Propofol은 항경련효과(anticonvulsant)와 간질 유발효과를 다 같이 가지고 있는 약제로서, 때때로 개에서도 도입시에 간질 유사 증상(seizure-like symptoms)을 유발하기도 한다. 따라서 간질의 병력을 가지고 있거나 간질증상을 보이는 환축에 있어서는 그 사용에 주의할 요한다. 이에 반해 몇몇 임상가들은 간질 환축이나 간질발생의 위험이 높은 환축에 있어서 thiopental 보다 더 적당하다고 주장하기도 한다¹⁹. Robertson 등²¹은 Greyhound와 Greyhound가 아닌 종류에서 propofol(0.4 mg/kg/min)을 60분간 주입하여 마취시와 마

취후의 심혈관계의 변화를 관찰하는 실험에서 실험견의 약 50%(Greyhound 6마리 중 3마리, Greyhound가 아닌 7마리 중 3마리)가 마취 도입시에 또는 주입후 약 10분 이내에 근 진전을 나타내었다고 보고하였으며, Keegan과 Greene 등¹⁰은 개에서 propofol을 통한 2시간 동안의 유지마취시 심혈관계에 미치는 영향을 보는 실험에서, 6마리의 실험견 모두가 근 진전 현상은 보이지 않았다고 하였다. 본 실험의 경우 모든 실험견에서 M1.0부터 또는 M1.5에서 진전이 발생하였고, 이는 뇌파에서 spike wave의 발생과 일치함을 관찰하였다. 진전으로 인한 두부의 흔들림으로 EEG electrode가 흔들려서 발생한 noise의 여부를 판단하기 위해 중추신경계로의 이행이 적은 근이완제인 pancuronium bromide를 투여하여 진전을 멈추게 한 후, EEG를 측정하였으며, 발생 시간의 차이는 있었으나 똑같이 spike wave가 발생함을 관찰할 수 있었으며, artifact가 아닌 것으로 판단하였다. Schwartz 등²²에 의하면 pancuronium bromide의 투여가 뇌파에 영향을 미쳐 등전위파의 발생 시간을 길어지게 한다고 하였지만, 본 실험의 경우 spike wave의 발생 여부를 알아보기 위한 투여였으므로 등전위파의 발생과는 무관하며, 이로 인하여 실험결과에 미치는 영향은 없다고 할 수 있으며, pancuronium 투여 전과 후에도 등전위파의 발생은 나타나지 않았다. 본 실험의 경우 Robertson 등²¹이 실험에 적용한 propofol 농도와 비슷한 M0.5에서는 진전이 나타나지 않았으며, 진전의 발생 시간대 또한 짧은 차이가 난다고 볼 수 있다. 본 실험의 경우 propofol 주입이 농도별로 20분씩 연속적으로 이루어져 정확하게 propofol의 간질 유발 농도를 명시하기 어렵지만 propofol이 간질 유사 증상을 유발함은 확실하다 할 수 있겠다. 이 결과로 볼 때 Keegan과 Greene 등¹⁰의 주장과는 달리 MRI 등의 진단 영상 촬영과정시에는 진전 발생 우려로 인해 적용에는 신중을 기해야 할 것으로 생각된다.

본 실험은 spectral edge frequency(SEF)²⁰, MPF²⁶, delta ratio¹⁴ 및 correlation dimension(D2)¹²과 같은 단일 변수를 이용한 마취 심도와 연관성에 대한 분석이 이루어지지 않았으며, 또한 일정 조건하에 실험을 실시하였다는 것과 실제 임상에서 propofol 단독으로 유지마취가 흔히 이루어지지 않는다는 점에서 적용이 어려운 점이 있지만, mean power spectrum과 mean power band를 propofol이 개의 뇌파에 미치는 영향과 마취 심도와 연관성에 대한 평가 기준으로 적용할 수 있다고 판단된다.

결론

Propofol 농도 변화가 개의 뇌파에 미치는 영향을 EEG를 이용해 분석하고, 마취 심도에 대한 EEG의 특징을 기술할 수 있는지 조사한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Propofol의 주입 농도에 따라 호흡수, 심박수, 동맥혈압, PaCO₂는 유의성 있는 변화가 나타나지 않았으나, 체온의 경우 농도 증가에 따라 유의성이 있는 감소를 보였으며(P<0.05), PaO₂의 경우 M1.0까지 유의성 있는 증가를 보였다(p<0.01).

2. M0.5을 제외하고는 propofol 주입 농도 변화에 따라 전체적으로 power 값이 감소하였으며, M1.0과 M1.5의 약 20 Hz 이상에서의 감소는 유의성이 있었다(p<0.05, 0.01). M0.5의 약 8-15 Hz 사이의 power의 증가는 유의성이 있었으며(p<0.05), 통증자극에 반응하여 더욱 증가하는 것으로 보아 외부자극의 인식과 관련이 있는 것으로 추정된다.

3. M0.5을 제외한 M1.0과 M1.5의 전체 band power가 주입농도의 증가에 따라 감소하였으며, 특히 β H와 γ 의 감소는 유의성이 있었고(p<0.01), M1.5의 경우에는 δ 와 β L의 유의성있는 감소가 나타났다(P<0.05). M0.5에서는 γ 를 제외하고는 모든 band power의 증가가 있었으며, α 의 증가는 유의성이 있었다(P<0.05).

4. 전 실험견에서 spike wave의 발생과 일치하는 진전이 M1.0부터 또는 M1.5에서 발생하였다.

5. Propofol 주입 농도변화에 따른 EEG의 특징으로 α band가 대부분을 차지하는 약 8-15 Hz 사이에서 유의한 증가(p<0.05)가 있었다. 이 부분은 통증자극시 증가하는 것으로 보아 외부자극의 인식과 관련이 있는 것으로 추정되며, 마취 깊이를 평가하는데 가치가 있다고 생각된다. β H와 γ 의 유의성있는 감소(p<0.01)와 δ 와 β L의 유의성있는 감소(p<0.05)도 마취 깊이를 평가하는데 가치가 있다고 생각된다.

참고문헌

- Berger H. Uber das Elektrenkephalogramm des Menschen. Arch. Psychiatr. Nervenkr 1929; 87: 527-570.
- Bufalari A, Short CE, Giannoni C, Pedrick TP, Hardie RJ, Flanders JA. Evaluation of selected cardiopulmonary and cerebral responses during medetomidine, propofol, and halothane anesthesia for laparo-

- scopy in dogs. *Am J Vet Res* 1997; 58: 1443-1450.
3. Caton R. The electrical currents of the brain. *British Med J* 1875; 2: 278.
 4. Doberzak TM, Shanzer S, Senie RT, Kandall SR. Neonatal neurologic and electro-encephalographic effects of intrauterine cocaine exposure. *The Journal of Pediatrics* 1988; 113: 354-358.
 5. Dodman NH, Bronson R, Gliatto J. Tail chasing in a Bull Terrier. *JAVMA* 1993; 202: 758-760.
 6. Dodman NH, Miczek KA, Knowles K, Thalhammer JG, Shuster L. Phenobarbital-responsive episodic dyscontrol(rage) in dogs. *JAVMA* 1992; 201: 1580-1583.
 7. Fisch BJ. The diagnostic value of the EEG. In: *Spehlmann's EEG primer*, 2nd ed. New York: Elsevier. 1991: 276-278.
 8. John ER, Prichep LS, Fridman J, Easton P. Neuro-metrics: Computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. *Science* 1988; 239: 162-169.
 9. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K. Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 1998; 88: 642-650.
 10. Keegan RD, Greene SA. Cardiovascular effects of a continuous two-hour propofol infusion in dogs. *Veterinary Surgery* 1993; 22: 537-543.
 11. Keegan RD, Greene SA, Moore MP, Gallagher LV. Antagonism by flumazenil of midazolam-induced changes in quantitative electroencephalographic data from isoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 1993; 54: 761-765.
 12. Lee MG, Park EJ, Choi JM, Yoon MH. Electroencephalographic correlation dimension changes with depth of halothane. *Korean J Physiol Pharmacol* 1999; 3: 491-499.
 13. Leslie K, Sessler DI, Smith WD, Larson MD, Ozaki M, Blanchard D, Crankshaw DP. Prediction of movement during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 84: 52-63.
 14. Long CW, Shah NK, Loughlin C, Spydell J, Bedford RF. A comparison of EEG determinants of near-awakening from isoflurane and fentanyl anesthesia. *Anesth Analg* 1989; 69: 169-173.
 15. Moore MP, Greene SA, Keegan RD, Gallagher L, Gavin PR, Kraft SL, Deltaan C, Klappenbach K. Quantitative electroencephalography in dogs anesthetized with 2.0% end-tidal concentration of isoflurane anesthesia. *Am J Vet Res* 1991; 52: 551-560.
 16. Morgan DWT, Legge K. Clinical evaluation of propofol as an intravenous anaesthetic agent in cats and dogs. *Veterinary Record* 1989; 124: 31-33.
 17. Nolan A, Reid J. Pharmacokinetics of propofol administered by infusion in dogs undergoing surgery. *British Journal of Anesthesia* 1993; 70: 546-551.
 18. Otto K, Short CE. Electroencephalographic power spectrum analysis as a monitor of anesthetic depth in horses. *Veterinary Surgery* 1991; 20: 362-371.
 19. Plumb DC, Pharm D. Propofol. In: *Veterinary Drug Handbook*, 3rd ed. Ames: Iowa state university press. 1999: 545-547.
 20. Rampil II, Matteo RS. Changes in EEG spectral edge frequency correlate with the hemodynamic response to laryngoscopy and intubation. *Anesthesiology* 1987; 67: 139-142.
 21. Robertson SA, Johnston S, Bccmsterboer J. Cardio-pulmonary, anesthetic, and postanesthetic effect of intravenous infusions of propofol in Greyhounds and non-Greyhounds. *Am J Vet Res* 1992; 53: 1027-1032.
 22. Schwartz AE, Navcdo AT, Berman MF. Pancuronium increases the duration of electroencephalogram burst suppression in dogs anesthetized with isoflurane. *Anesthesiology* 1992; 77: 686-690.
 23. Sebel PS, Lang E, Rampil II, White PF, Cork R, Jopling M, Smith NT, Glass PSA, Manberg P. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 1997; 84: 891-899.
 24. Short CE, Bufalari A. Propofol anesthesia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999; 29: 763-764.
 25. Traast HS, Kalkman CJ. Electroencephalographic characteristics of emergence from propofol/sufentanil total intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 1995; 81: 366-371.
 26. 박성근, 이만기. 흰쥐 뇌파에 미치는 Halothane 마취 효과의 정량적 분석. *경대의대지* 1991; 32: 159-167.
 27. 이만기. 흰쥐 대뇌피질의 뇌파에 대한 diazepam 및 flumazenil의 약력학적 상호작용. *한국 응용약물학회지* 1999; 7: 242-248.
 28. 임선희, 권지숙, 김기민, 박상진, 박진숙, 정성훈, 이만기. 중추성 약물의 뇌파 효과의 정량화를 위한 스펙트럼 분석에 필요한 기본적 조건의 검토. *한국 응용약물학회지* 2000; 8: 63-72.