



소아 환자에서 자율신경계 활성화도 변화를 이용한 통각 감시 장치에 기반한 수술 중 진통

임병건

고려대학교 의과대학 마취통증의학교실

Nociception monitoring tools using autonomic tone changes for intraoperative analgesic guidance in pediatric patients

Byung Gun Lim

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Received September 30, 2019

Accepted September 30, 2019

Nociception monitoring devices using changes in autonomic nervous system activity have been developed in numerous ways. Although there have been few studies conducted on children, compared to the relatively higher number of studies on adults, most of the nociception monitors in children, as in adults, appear to be more useful than the standard clinical practice that uses hemodynamic parameters in the evaluation and treatment of intraoperative nociception (pain) during general anesthesia. Particularly, when monitoring the surgical pleth index (SPI) in anesthetized children, the application of a new target range of SPI values (≤ 40) to the SPI monitoring criteria seems to be necessary for providing a more proper intraoperative analgesia. The analgesia nociception index (ANI) shows promising results in anesthetized adults, and recently, positive results along with cardiorespiratory coherence have been reported in pediatric patients. Newborn infant parasympathetic evaluation (NIPE) could be useful for providing adequate analgesia in newborns, infants, and children under 2 years of age in anesthetized or awake states. In cases of skin conductance and pupillometry, further studies are needed. Understanding the pros, cons, and limitations of these nociception monitoring tools will provide more effective and safe intraoperative analgesia to pediatric patients undergoing general anesthesia, and it may also help to plan and conduct promising research on the use of perioperative nociception monitoring in pediatric patients in the future.

Keywords: Analgesia; Anesthesia, general; Autonomic nervous system; Children; Monitoring, intraoperative; Nociception test; Pain measurement.

Corresponding author

Byung Gun Lim, M.D., Ph.D.
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea
Tel: 82-2-2626-3231
Fax: 82-2-2626-1438
E-mail: bglim9205@korea.ac.kr
ORCID
<https://orcid.org/0000-0002-3302-1831>

서 론

전신마취하에 수술 중 발생하는 통각을 적절히 감지하고 적절한 진통을 수행하는 것은 어려우며, 수술 중 제공한 진통의 수준은 수술 후 통증 정도 및 합병증 발생과도 직결되므로 매우 중요하다. 특히 소아 환자에서 더욱 중요한데, 성인에 비해 주술기에 의사 소통이 어려울 뿐만 아니라 수술 후 각성 및 회복 양상이 성인과 다르며, 제한된 통증 평가 척도로 인해 수술 후 통증 정도를 예측하기 더욱 어렵기 때문이다. 따라서 이러한 소아 환자에서 수술 중 객관적인 통각 감시 및 평가를 통해 적절한 진통 제공이 가능하다면 수술 후 통증 조절이 더욱 용이해지고 합병증 예방에도 도움이 될 수 있을 것이다.

또한, 부위마취 시술은 성인에서는 각성 상태에서 수행이 가능하고 그 성공 여부에 대한 평가가 가능한데 반해 소아에서는 각성 상태에서 시술을 수행하기가 매우 어려워서 전신마취 중 수행하는 경우가 많다. 이러한 경우 부위진통의 성공에 대한 평가는 더욱 어려워지는데, 이때 부위진통을 위해 투여한 국소마취제의 효과를 적절히 평가할 수 있는 통각 감시 장치(nociception monitoring device)가 존재한다면, 그러한 감시 장치의 수치 변화를 부위진통 전후로 비교, 관찰하거나 부위진통 수행 후 수술이 진행되는 동안 감시함으로써 부위진통의 효과에 대한 적절한 평가 및 성공 여부 감별이 가능할 수 있다. 이러한 관점에서 볼 때 수술 중 통각 감시(intraoperative nociception monitoring)는 소아 환자의 주술기 통증 관리에 있어 매우 유용할 수 있다.

지난 20여 년 동안 여러 통각 감시 장치들이 개발되어 왔는데 이러한 장치들은 객관적인 통각 평가 수행에 유용한 생리적 지표들(physiologic markers)을 이용하며, 그 중 특히 자율신경계(autonomic nervous system) 활성도의 변화를 측정하여 통각 정도를 평가하는 방식이 가장 보편화되어 있다[1]. 각 장치들이 어떠한 자율신경계 대리 표지자(surrogate marker)를 사용하는지에 따라 장치의 기본 작동 원리 및 특성이 결정되는데, 해당 자율신경계 표지자(pulse wave amplitude and pulse beat interval, heart rate variability, skin sweating and pupillary changes) 별로 분류하여 각 분류에 속하는 세부 감시 장치(surgical pelth index, analgesia nociception index, heart rate variability, skin conductance, or pupillometry)에 대해 현재까지 보고된 소아 환자 관련 연구 결과들을 고찰함으로써—비록 성인 대상의 연구에 비해 그 수가 적을지라도[2]—전신마취를 받는 소아 환자의 수술 중 진통에 있어서 이러한 감시 장치들의 효용성, 신뢰성 및 제한점 등에 대해서 알아보고자 한다. 이를 통해 소아에게 적용 가능한 통각 감시 장치들의 특성을 잘 이해하는 것이 전신마취하에 수술을 받는 소아 환자에게 보다 효과적이고 안전한 주술기 진통을 제공하는 데에 도움을 줄 수 있

을 것이다.

문헌 검색 전략 및 결과

주요 국제 및 대한민국 데이터베이스(PubMed, Embase, Cochrane, Web of Science, Scopus, KoreaMed)에서 문헌 검색을 수행하였는데, 마취하에 수술을 받는 소아 환자에서 통각 또는 통증을 평가, 조절하기 위해 통각 감시 장치 및 지표를 사용했던 1990년 이후에 출판된 체계적 고찰, 메타 분석, 임상 지침, 일반 종설(narrative review) 및 임상 시험을 포함한 논문들을 대상으로 하였다. MeSH (medical subject headings) 용어 및 자연어(free text terms)를 사용한 문자열로 구성된 검색식을 사용하여 각각의 데이터베이스를 검색하였다(Analgesia; Anesthesia, general; Autonomic nervous system; Children; Monitoring, intraoperative; Nociception test; Pain measurement 등의 검색어 사용). 초기 전자 검색 결과 확인된 연구들의 서지 내용을 평가하였고 추가적으로 구글 학술 검색(Google scholar)을 이용한 수동 검색을 수행하였다. 여기서 식별된 논문들은 분석에 포함시키기 위해 개별적으로 평가되었다.

모든 데이터베이스 검색 결과 총 1,010개의 논문이 도출되었다(Fig. 1). 이 중 950개의 논문은 제목과 초록에서 명확하게 선정 기준을 충족하지 못했기 때문에 제외되었다. 나머지 60개의 논문에 대해서는 이 연구의 분석 대상 논문으로 관련성이 충분한지에 대해 판단하기 위해 전문(full-text)을 통해 면밀히 조사되었다. 그 결과 30개의 논문은 다음의 이유로 배제되었다: (1) 성인 환자를 포함하였거나, (2) 이 연구에 포함될 자격이 있는 종재를 포함하지 않은 경우(즉, 마취하에 수술을 받는 소아 환자에서 자율신경계 활성을 이용한 통각 감시 장치 및 지표를 사용한 통증 평가 관련 내용을 포함하지 않은 경우). 최종적으로 30개의 논문이 이 연구의 분석에 포함되었다(Fig. 1).

통각 평가를 위한 자율신경계 대리 표지자

수술 후 통증이 자율신경계 활성의 변화, 즉 교감신경계 활성을 증가시키고 수술 후 진통이 그 반응을 억제시키는데[3-5], 이와 유사하게 전신마취 중에도 수술적 자극으로 인해 발생한 통각은 스트레스 호르몬의 방출을 일으키고 이때 제공되는 진통의 수준에 따라 스트레스 호르몬의 방출 정도가 달라지게 된다[6,7]. 이는 통각 전달 경로와 자율신경계 경로 사이에 신경해부학적 중첩이 존재하기 때문이며[8], 이러한 이론적 근거 및 연구 결과들을 통해 통각이 자율신경계 활성의 변화를 일으킨다는 가정이 수립되었고, 객관적인 통각 평가를 위해 자율신경계 대리 표지자를 이용한 감시 장치들이 개발되어 왔다. 대표적인 자율신경계 대리 표지자로서 파생 심혈관 및 호흡 매개변수들

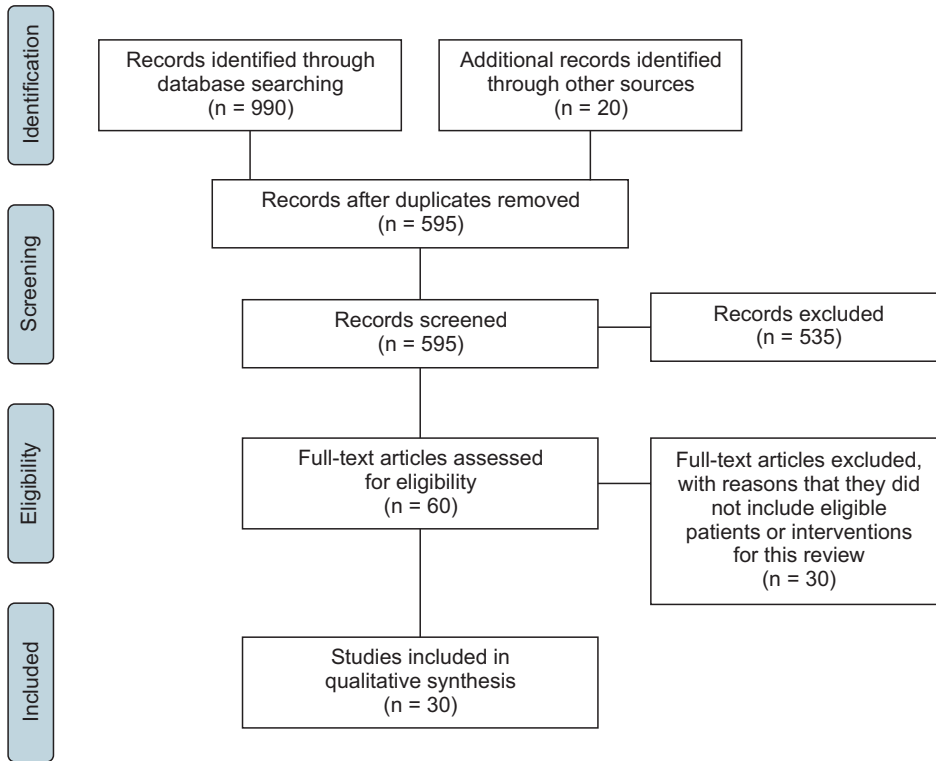


Fig. 1. Flow diagram for article search and inclusion criteria in the review.

(derived cardiovascular and respiratory parameters)이 있는데, 여기에는 맥파 진폭 및 맥박 간격(pulse wave amplitude and pulse beat interval), 심박변이도(heart rate variability) 등이 포함된다[1]. 또한, 피부 발한(skin sweating) 및 동공 변화(pupillary change)도 자율신경계 표지자로 통각 감시 장치에 이용된다[1].

다양한 통각 감시 장치 관련 연구들은 아직까지 주로 성인을 대상으로 진행되어 왔으나 최근 소아를 대상으로 진행된 연구 결과들이 보고되고 있는 추세이다. 전신마취를 받는 소아 환자에게 이러한 감시 장치에 기반하여 수술 중 진통을 적절히 제공하기 위해서는 기존 문헌 및 연구 결과를 분석함으로써 그 효용성 및 제한점에 대해 이해해야 하는데, 특히 성인과 비교하여 어떠한 차이점이 있는지 파악하는 것이 매우 중요하다. 따라서 이 연구의 분석에 포함된 30개의 소아 대상 연구들과 더불어 각 연구에서 사용된 통각 감시 장치를 성인 대상으로 적용하여 수행했던 대표적인 연구 결과들 또한 해당 부분에서 함께 인용하여 비교 분석하였다.

맥파 진폭 및 맥박 간격(PULSE WAVE AMPLITUDE AND PULSE BEAT INTERVAL)을 이용한 통각 감시 장치

Surgical pleth index (SPI)

Surgical plethysmographic index 또는 surgical stress index라고도 불리는 SPI는 맥파 산소 측정기에 나타나는 광용적 맥파(photoplethysmography)의 파형 및 심박동 분석을 통해 마취 중 통각을 평가하는데 사용되는 간편하고 비침습적인 감시 도구이다. SPI는 광용적맥파에서 측정 가능한 맥파 광용적맥파 진폭(pulse photoplethysmographic amplitude, PPGA) 및 심박동 간격(heart beat interval, HBI)을 사용하여 다음과 같이 계산된다[9]:

$$SPI = 100 - (0.67 \times PPGA + 0.33 \times HBI) \quad (1)$$

SPI 값의 측정 범위는 0 (스트레스[통각] 없음)에서 100 (최대 스트레스 수준)까지이며, 이전 연구들에서 대개 20-50의 SPI 범위가 전신마취하 수술 중 적절한 진통 상태를 의미하는 SPI 수치 범위로서 통용되었다[10-13]. 또한, 적절한 진통을 유지하기 위한 다른 기준으로 SPI 값을 50 미만으로 유지하고 한 번에 10을 초과하는 SPI 값의 빠른 증가를 피해야 한다고 권고되고 있다[14].

성인에서 적절한 통각의 감시/평가 및 진통제 투여의 도구로서 SPI의 효용성은 여러 연구들을 통해 입증되어 왔는데 [10-13,15], 특히 전신마취하 수술 중 기존의 혈액학 변수에 기반한 진통에 비해 SPI 유도 진통(SPI-guided analgesia)이 여러 임상적인 장점을 제공하였다는 연구 결과들이 제시되었다 [10,12,13,16,17]. 그와 대조적으로 다양한 임상 상황 및 교란 인자에 따른 제한점들도 보고되어 왔는데 [18-23], 그 교란 인자 중 하나로 연령을 들 수 있고, 특히 소아 환자를 대상으로 한 연구 결과에서 제시된 제한점에 대해 주목할 필요가 있다 [19,24,25].

소아에서의 SPI 관련 연구는 비록 아직까지 그 수가 제한적이지만, 소아에서 수술 중 발생하는 통각을 적절히 평가하여 적절한 진통을 수행함으로써 수술 후 통증 및 합병증 발생을 줄이기 위한 노력은 비교적 다양한 형태의 연구로 진행되었고 그 결과 또한 다양하게 보고되었다 [19,24-26]. Harju 등 [26]은 서혜부 탈장 수술을 받는 24개월 미만의 소아를 대상으로 마취 유도 후 수술 시작 전 초음파 유도 하에 엉덩살굴 및 엉덩아랫배 신경(ilioinguinal and iliohypogastric nerve) 부위에 식염수 또는 ropivacaine을 주입한 두 군에서 수술 중 SPI의 변화를 관찰하였다. 그 결과 기관내삽관 후 두 군에서 모두 SPI의 증가가 관찰된 반면, 외과적 절개 시 SPI의 증가는 식염수 주입 군에서만 관찰되었고, 임상적으로 명확하게 불충분한 항통각(antinociception) 시점에 SPI의 증가가 관찰되었으며, 통각에 대한 SPI의 반응성이 국소마취제 주입군에서 둔화되었다고 보고함으로써 소아에서 SPI 통각 감시가 유용할 수 있음을 제시하였으나 그 반응성이 다소 작고 현저한 개인 간 편차(변이)가 존재하는 제한점이 있음도 보고하였다. 하지만 더욱 중요한 것은, 이 연구 이외에 다른 여러 연구 결과에서 소아에서는 SPI의 신뢰도가 성인에 비해 적고 성인과 다른 SPI 수치 기준으로 수술 중 진통을 수행해야 한다는 결론을 제시한 점이다. 그 주요한 이유로 Park 등 [19]은 소아의 심혈관 구조와 기능—특히, 혈관의 신전성(distensibility)—이 성인과 다르기 때문이며, 이로 인해 소아에서 실제 통각 수준이 SPI 값에 반영되지 않고 SPI 값이 더 낮은 경향을 보인다고 하였다. 즉, 혈관 구조에 대한 초음파 검사에서 청소년과 비교하여 어린이의 혈관벽 스트레스가 낮고 신전성이 높았으며 [27], 기저 카테콜아민 농도(basal catecholamine concentration) 및 안정 시 근육 교감신경 활성화도(resting muscle sympathetic nerve activity)도 성인에 비해 소아에서 더 낮다 [28]. 이러한 특징으로 인해 교감신경 활성화 시 발생하는 혈관 평활근의 자극 및 혈관 수축력 변화가 소아에서 더 작을 수 있다. SPI 값은 HBI와 PPGA의 두 가지 요인에 의해 결정되는데 이 중 PPGA는 혈관벽의 신전성과 혈관내 맥압(intravascular pulse pressure)에 의존하며 [29], HBI에 비해 SPI 값에 두 배 더 큰 영향을 미친다(계산식 1 참조). 소아는 성인에 비해 혈관 수축

력이 작고 혈관 신전성이 높기 때문에 통각 발생으로 인한 교감신경 활성화 시 PPGA가 성인에서만 현저히 감소할 가능성이 적으며, 이는 SPI 값의 과소 평가(underestimation)로 귀결될 수 있다.

이처럼 통각 발생 시 소아의 혈관 반응의 독특한 특성으로 인해 성인에 비해 PPGA의 감소가 적다는 가설은 기존의 몇몇 연구들의 SPI 관련 데이터들의 비교를 통해서도 유추가 가능하다. 즉, 마취 유도 시 fentanyl 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 투여한 후 기관내삽관(통증 자극)을 수행했을 때 SPI, heart rate (HR), PPGA 등의 변화를 각각 성인 및 소아를 대상으로 관찰한 두 연구의 결과를 보면 [30,31], 기관내삽관 후 SPI 값의 변화량(증가량)이 상대적으로 성인의 연구 [30]에서 더 컸던 반면, HR의 변화량은 비슷하였다. 따라서 PPGA의 변화량, 즉 PPGA의 감소량은 성인에서 더 컸을 것으로 유추할 수 있다. 실제로 소아의 연구 [31]에서 보고된 PPGA의 변화량의 중앙값(-0.51)은 매우 작았다. 이를 종합하여 통각 발생 시 성인과 소아에서 광용적맥파 변화가 어떤 식으로 나타나며, 그 차이점은 무엇인지, 그로 인해 SPI값은 어떻게 변화하는 지에 대해 비교하여 도식화해 보았다(Fig. 2). Fig. 2에서 곡선아래면적(area under the curve)은 말초혈류량(peripheral perfusion)을 의미하며, 이는 SPI 값과 역의 상관관계를 가진다. 다음은 두 연구 [30,31]의 자료에 기반하여 Fig. 2를 도식화한 과정에 대한 부가적인 설명이다. 성인을 대상으로 한 Mustola 등 [30]의 연구에서 기관내삽관 이전 $\text{HBI} = \text{PPGA} = \alpha$ 라고 가정하면, 이 때 SPI가 44.2였으므로 $44.2 = 100 - \alpha$, 따라서 $\alpha = 55.8$, 여기서 기관내삽관 이후 SPI 61.5로 17.3만큼 증가, HR 82.3으로 9.1만큼 증가(삽관 이전 HR 73.2)했으므로 삽관 이후 HBI (α')가 약 49.6으로 감소하였다. 즉, 삽관 이후 $\text{SPI } 61.5 = 100 - (0.33 \times 49.6 + 0.67 \times \beta)$ (여기서 β 는 삽관 이후 PPGA임). 따라서 $\beta = (38.5 - 16.4)/0.67 = 33.0$. 즉, 삽관 이후 PPGA가 $55.8 - 33.0 = 22.8$ 만큼 감소했음을 알 수 있다(Fig. 2A). 반면 소아를 대상으로 한 Kallio 등 [31]의 연구에서 위와 같은 방식으로 기관내삽관 이전 $\text{HBI} = \text{PPGA} = \gamma$ 라고 가정하면, 기관내삽관 이전 SPI 39.2 = $100 - \gamma$, 따라서 $\gamma = 60.8$, 여기서 기관내삽관 이후 SPI 53.6으로 증가(Mustola 등 [30]의 연구에서보다 적게 증가), HR 84.2로 증가(삽관 이전 HR 72.9)했으므로 삽관 이후 HBI (γ')가 약 52.6으로 감소하였다. 즉, 삽관 이후 $\text{SPI } 53.6 = 100 - (0.33 \times 52.6 + 0.67 \times \delta)$ (여기서 δ 는 삽관 이후 PPGA임). 따라서 $\delta = (46.4 - 17.4)/0.67 = 43.3$. 즉, 삽관 이후 PPGA가 $60.8 - 43.3 = 17.5$ 만큼 감소했음을 알 수 있다(Fig. 2B). 요약하면, 성인에 비해 소아에서 기관내삽관 이후 SPI값이 덜 증가하였는데(증가량 17.3 vs. 13.7), 이는 소아에서 PPGA의 감소량이 더 적었기 때문(감소량 33.9 vs. 17.5)으로 판단된다(반면 HR의 증가량은 유사; 9.1 vs. 9.6).

요약해 보면, Park 등 [19]은 전신마취하에 편도 절제술을 받

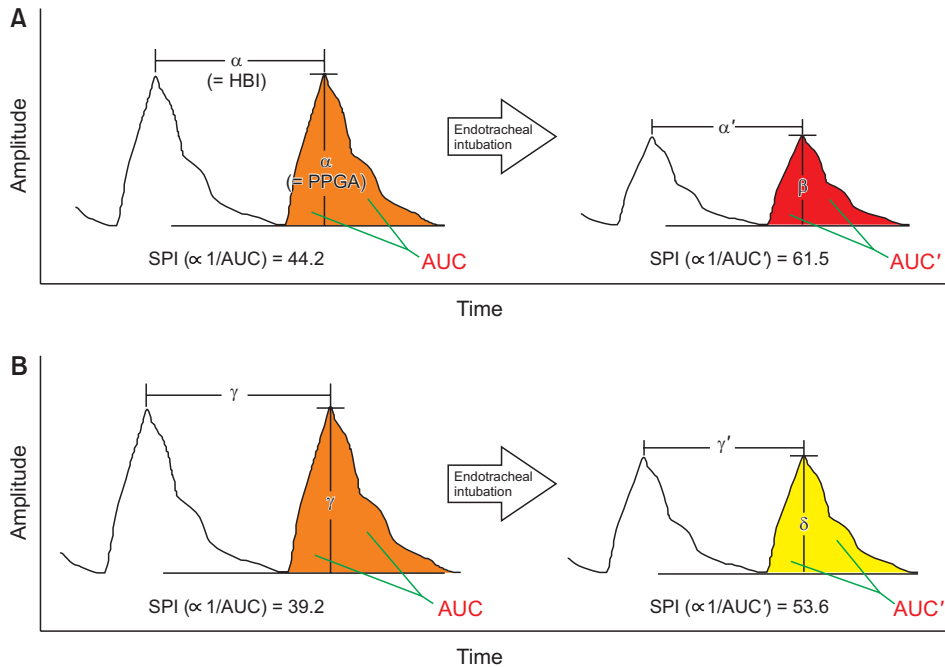


Fig. 2. Comparison of photoplethysmographic (PPG) responses between adults and children for nociception during anesthesia. The schematic diagram shows the difference between adults and children on the change of the PPG signal during endotracheal intubation at anesthesia induction. The changes (decrease) of the photoplethysmographic amplitude (PPGA) and area under the curve (AUC) are smaller in children, and the resulting changes (increase) of the surgical pleth index (SPI) values are also smaller in children (refer $SPI \propto 1/AUC$). That is, this difference in PPG responses for nociception may cause a difference in SPI values between adults and children. (A) PPG waveforms in adults. With an assumption that heartbeat interval (HBI) equals to PPGA ($HBI = PPGA = \alpha$) and the data of SPI and heart rate in the reference (Mustola et al. Anesthesiol Res Pract 2010; 2010: 810721 [30]), the following equations can be established and thus the values of the variables can be assumed: $\alpha' = \alpha - 6.2 = 55.8 - 6.2 = 49.6$; $\beta = \alpha - 22.8 = 55.8 - 22.8 = 33.0$. (B) PPG waveforms in children. With an assumption that HBI equals to PPGA ($HBI = PPGA = \gamma$) and the data of SPI and heart rate in the reference (Kallio et al. Br J Anaesth 2008; 101: 383-9 [31]), the following equations can be established and thus the values of the variables can be assumed: $\gamma' = \gamma - 8.2 = 60.8 - 8.2 = 52.6$; $\delta = \gamma - 17.5 = 60.8 - 17.5 = 43.3$. This figure is newly drawn based on the data of the two studies [30,31] that reported changes in SPI, heart rate, and PPGA during endotracheal intubation.

는 소아 환자에서 혈액학 변수에 기반한 진통에 비해 SPI 유도 진통(SPI-guided analgesia)군에서 수술 중 fentanyl 투여량이 적었으나 수술 후 통증 점수, 각성 흥분(emergence agitation) 점수 및 구조 fentanyl 투여량이 더욱 높았다고 보고하였고, 소아에서의 SPI 값은 독특한 심혈관 구조 및 생리로 인해 통각-항통각 균형을 정확하게 반영할 가능성이 적으므로 소아를 대상으로 전신마취하 수술 중 적절한 진통 수행을 위한 목표 SPI 범위의 재설정 또는 소아에게 맞는 새로운 공식의 개발이 필요하다고 결론지었다.

또한, Ledowski 등[24]도 SPI 관련 연구들에서 가장 흔하게 사용되어 온 SPI 절단값(cut-off value; 50)이 회복실에서 급성 통증의 존재 유무를 예측하기 위한 임상적으로 적합한 민감성이나 특이성을 가지지 못했다고 보고함으로써 소아에서 중등도 및 중증의 수술 후 통증을 피하기 위한 수술 중 진통을 제공하기 위해서는 기존의 SPI 목표 범위보다 더 낮은 40 이하로 조절하는 것이 더욱 적절할 수 있음을 시사하였다. 즉, 소아에서는 성인과 다른 SPI 수치 기준으로 수술 중 진통을 수행해야 함을 재확인하

였다.

또한, Song 등[25]은 전신마취하 두개골 핀 고정(cranial pinning)을 받는 2-12세의 소아 환자에게 세 가지의 다른 속도 (0.2, 0.5, 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$)로 수펜타닐(sufentanil)을 주입하면서 두개골 핀 고정 동안의 SPI 변화를 측정, 비교한 결과, 군들 간 유의한 차이가 없었다고 보고함으로써 SPI가 소아에서 통각 및 진통 수준을 감시하기에 충분히 민감하지 않을 수 있음을 시사하였다.

전신마취하 수술 중 혈액학 변수(혈압 및 심박수)를 기준으로 한 통상적인 진통과 SPI 유도 진통(SPI-guided analgesia) 간의 효용성 및 안전성을 조사한 6개의 무작위대조연구(randomized controlled trial)를 대상으로 한 메타분석을 이용한 체계적 고찰 연구 결과, SPI 유도 진통이 수술 중 아편유사제의 요구량을 감소시키고 발관 시간을 단축시켰으며, 수술 후 통증의 정도 및 수술기 합병증의 빈도에는 차이가 없었다[32]. 이를 근거로 이 연구는 다양한 임상 상황에서 전신마취하 수술 중 적절한 진통을 위해 SPI를 이용한 통각 감시 및 진통제 투여가 더욱 유용하다고

제시하였다. 하지만 이 연구에 포함된 무작위대조연구 수가 적은 편이며, 그중 하나의 연구만이 소아를 대상으로 한 연구인 점 [19], 그리고 앞에서 언급한 소아 대상의 SPI 관련 다른 연구 결과들[24-26]을 고려할 때, 수술 중 진통에 대한 SPI의 효용성, 특히 소아에서의 효용성에 대한 해석은 신중해야 하며, 이를 위해서 추가적인 연구들이 필요하다.

심박변이도(HEART RATE VARIABILITY)를 이용한 통각 감시 장치

Heart rate variability (HRV)

HRV는 연속적인 심장 박동 사이의 간격(interval)에 대한 시간 및 주파수 분석에서의 변화 정도(변이도)를 의미하며, 이는 자율 신경계의 활성 상태 및 균형 정도, 즉 교감 및 부교감 신경계 사이의 상호 작용을 반영해 주는 지표이다. HRV 감시 장치는 표준 심전도상 정상 RR 간격의 표준 편차(시간 도메인 분석) 또는 고주파(high frequency, HF), 저주파(low frequency, LF), 초저주파(very low frequency, VLF) 파워 및 LF/HF 비율(주파수 도메인[파워 스펙트럼 밀도] 분석) 등의 HRV 매개변수들을 비침습적으로 쉽고 빠르게 계산, 측정해 준다[33,34]. LF/HF 비율은 교감 및 부교감 신경계 사이의 전반적인 균형을 정량화한 수치로, 높을 경우 교감신경 활성의 증가 또는 부교감신경 활성의 여체를 의미한다.

HRV는 깨어 있는 환자와 진정 및 마취 상태의 환자 모두에서 측정 가능하다[35-37], SPI와 유사하게 여러 생리적 또는 심리적 조건들—연령(일반적으로 연령이 증가하면서 감소) [38], 약물[39], 심리적 문제[40], 동반 질환[41,42], 진정 및 마취 심도 [43,44], 외과적 자극[45] 등—에 의해 영향을 받을 수 있다. 이 중 외과적 자극과 같은 유해자극(noxious stimuli)의 강도와 그에 상응한 HRV를 마취 상태의 성인 환자에서 측정하여 그 상관관계를 조사한 임상 연구들은 HRV가 객관적인 통각 평가 도구로써 사용이 가능할 것이라는 결론을 제시하였다[46,47]. 반면, 마취되지 않은 성인 환자에서의 연구들은 상충하는 결과를 보였다[48,49].

또한, 각성 상태의 조산아(preterm infants), 신생아(newborn infants), 영아 및 소아에서 급성 통증의 평가에 있어 기존에 정립된 통증의 행동 지표와 HRV의 상관성을 조사하였는데 HRV가 대개 통증에 잘 반응하였으나[50-52], 영아에서의 연구 결과들은 일치하지 않았다[53]. 한편, 마취 상태의 어린 소아들에서 통각 정도를 측정할 수 있는 도구는 HRV를 포함하는 생리적 지표들(통각 감시 장치)이 유일하다고 할 수 있으나, 아직 까지 보고된 연구 결과는 여러 가지 요인들에 영향을 받기 쉬운 HRV의 특성상 제한점을 가진다[54,55].

따라서 이러한 HRV의 교란 인자들을 가능한 보정함으로써 HRV의 변화가 통각(또는 통증)의 강도에 잘 상응하도록 하기 위해 여러 실시간 알고리즘(real-time algorithms) 및 이를 사용한 지수가 개발되어 왔는데, analgesia nociception index, cardiorespiratory coherence, newborn infant parasympathetic evaluation (NIPE) 등이 포함된다.

Analgesia nociception index (ANI)

ANI (MetroDoloris Medical Systems, France)는 HRV의 주파수 도메인 분석에서 고주파수 조정(0.15-0.4 Hz)과 함께 심전도 및 호흡수를 결합시켜 부교감신경 활성도를 0 (최대 통증)-100 (통증 없음)의 수치 범위로 나타낸다(SPI와 반대). 기존의 연구들은 ANI ≥ 50 을 적절한 진통 상태로 간주하였고 30 미만일 경우 통각 자극으로 인해 자율신경계 반응성이 나타난 것으로 예측하였다[56,57].

ANI의 수술 중 통각 감시 및 진통에 있어서의 효용성은 성인 대상의 연구들을 통해 잘 입증되어 왔으며[56,58,59], 최근 소아 대상의 연구들도 다른 혈액학 변수들에 비해 ANI가 수술 중 외과적 자극을 감지하는데 더욱 예민하고 통증 조절에 유용하다는 결과들을 보고하였다[60-62].

ANI가 수술 중 통증 뿐만 아니라 수술 후 통증, 즉 깨어 있는 환자에서 통증의 정도를 잘 반영한다는 결과들이 제시되어 있는 점을 고려할 때 다른 통각 감시 장치들에 비해서 장점을 가진다고 볼 수 있지만[63,64], 그 반대의 결과를 보고한 연구들도 여전히 존재한다[57,65]. 이는 HRV와 통증 강도 사이의 상관 관계에 있어서 깨어 있는 환자에서의 그 신뢰성에 대해 아직 논쟁의 여지가 있는 것과 유사하다[48,49].

Cardiorespiratory coherence

Cardiorespiratory coherence는 전신마취 중 심박수와 호흡 사이의 선형 결합 강도를 분석함으로써 자율신경계 활성도를 측정하고 이를 통해 통각의 정도를 0 (낮은 코히런스, 강한 통각)-1 (높은 코히런스, 통각 없음)의 범주로 평가하는 비침습적 통각 감시 장치로서 real-time cardiorespiratory coherence, cardiorespiratory coherence algorithm 또는 wavelet transform cardiorespiratory coherence algorithm 등을 포함한다. 현재까지 보고된 cardiorespiratory coherence의 효용성 평가 연구는 매우 적지만, 모두 소아를 대상으로 수행되었고 전신마취를 받는 소아 환자에서 통각 및 항통각을 감지하고 움직임 발견하는데 있어 혈액학 변수들에 비해 더욱 예민하고 우월했다고 보고한 점은 주목할 만하다[66-68].

Newborn infant parasympathetic evaluation (NIPE)

ANI는 2세 이상의 어린이와 성인의 HRV 분석을 위해 개발되었다. 신생아 및 영아(2세 미만)는 자율 신경계의 미성숙과 높은 기저 심박수로 인해 더 낮은 심박변이도를 가지므로 HRV 분석에 대한 수정된 접근법을 필요로 한다. ANI의 수정된 형태의 통각 감시 장치인 NIPE (MetroDoloris Medical Systems) 지수는 신생아(미숙아 포함) 및 2세 미만의 영아에게 사용하기 위해 개발되었다[69]. NIPE의 기본 원리는 HRV 분석을 사용하여 자율 신경계의 부교감 신경 활동을 실시간으로 분석하는 것이다. 0.15 Hz를 초과하는 HRV 신호가 고역 필터(high pass filter)를 거쳐 부교감 신경계 활성을 나타내는 데이터의 자동화된 HRV 분석을 가능하게 하고 생리적 호흡 동성 부정맥(respiratory sinus arrhythmia)을 나타내 준다[69]. 이 자동화된 분석은 NIPE 지수로 수치화되는데, NIPE 지수의 범위는 0-100으로 상대적 부교감 활성을 반영하며 수치가 클수록 높은 부교감 활성 수준을 의미한다. 마취된 영아 및 신생아에서 대개 NIPE 지수가 50 미만일 때 스트레스 또는 통증의 존재, 불충분한 진통 상태를 시사한다[70].

NIPE는 마취된 영아 및 신생아에서 통각 발생 시 수치가 감소하고 통각 소실 및 진통제 투여 시 수치가 증가함으로써 통각-항통각의 균형을 잘 반영해 준다[70,71]. 또한, Valencia-Ramos 등[72]은 NIPE 감시가 소아중환자실의 의식이 있는 영아들에서 기관지염에 대한 분무 치료(nebulization) 동안 편안함(comfort) 정도의 변화를 잘 반영해 주었음을 보고하였고 깨어있는 영아를 위한 안락 감시 시스템(comfort monitoring system)으로 사용할 것을 제시하였다. 따라서 깨어 있는 영아 및 신생아에서 NIPE가 심리적 안정 또는 불편감 및 스트레스 등 심리적 상태를 반영해 줄 수 있다. 이를 종합할 때—아직 그 근거가 부족할지라도—마취 또는 깨어 있는 상태의 2세 미만의 영아 및 신생아에서 통각 및 진통, 또는 불편함 및 편안함 등의 감시에서 NIPE의 효용성이 다른 통각 감시 장치에 비해 클 수 있을 것이라고 기대하며 향후 추가적인 연구가 필요하다.

단, Cremillieux 등[73]이 신생아 중환자실에서 미숙아를 대상으로 통증이 있는 시술 동안 NIPE 지수를 평가한 결과 급성 통증을 신뢰할 만하게 반영하지 못했다고 보고하였으므로 이 결과도 주시해야 한다.

피부 발한(SKIN SWEATING)을 이용한 통각 감시 장치

Skin conductance algosimeter (SCA)

피부 전도(skin conductance)는 교감 신경계의 활성 변화에

반영된 스트레스 증가를 측정한다. 피부 교감 신경이 활성화되면 손바닥과 발바닥 땀샘에 땀이 채워지고 땀이 피부에 도달할 때 피부 저항이 감소하고 피부 전도가 증가한 후 땀이 재흡수 되면 다시 피부 전도가 감소한다. 자극에 의해 피부 신경이 활성화될 때 원심성 피부 신경 파열(efferent skin nerve bursts)의 진폭과 횡수가 모두 증가한다. 따라서 SCA 측정상 피부 전도 변동 횡수(number of skin conductance fluctuations, NSCF)와 피부 전도 변동 진폭(amplitude of skin conductance fluctuations)의 증가는 피부 및 땀샘 부분을 통해 교감 신경계의 활성 증가가 나타난 것으로 해석될 수 있다[74,75].

SCA 지수는 다른 통각 감시 장치들과 달리 순환계 변화, 심장 활성 또는 혈관 활성 약물 및 신경근 차단에 의해 영향을 받지 않으므로 통증 및 유해한 자극에 더욱 민감하고 특수하게 연관되어 있다[76]. SCA 지수는 몇 초 내로 빠르게 반응하며 현재 사용 가능한 다른 감시 장치들보다 통증을 평가하는 데 있어 적용 대상 및 범위가 넓고 지속적이고 객관적인 감시가 가능하며 민감도 및 특이도 또한 높다.

SCA는 특히 소아를 대상으로 그 효용성과 관련된 연구가 많이 진행되어 왔으며, 통증 및 통각 반응을 평가하는 데 있어 유용한 것으로 알려져 있다. 조산아의 경우, SCA는 채혈 시 발 뒤꿈치 스틱(heel stick)의 통증, 촉각 자극의 스트레스와 높은 데시벨 레벨의 소리 자극 등의 평가에 있어 행동 상태 관찰(behavioral-state observations)보다 더 민감하고 특이적으로 감시가 가능하다[77-79]. 건강한 신생아와 기계호흡을 받는 어린이에서도 SCA 감시상 피부 전도 변동 횡수(NSCF) 증가가 통증 및 불편감(discomfort) 발생과 잘 상응하였다[80,81].

성인 대상으로 전신마취와 관련하여 SCA의 효용성을 평가한 여러 연구들은 SCA 지수가 기관내삽관, 강직자극(tetanic stimulation) 등의 통각 자극에 의해 증가하고 진통제 주입에 의해 감소하는 양상을 보여 수술기 스트레스를 감시하는데 유용하다고 평가하였다[82,83]. 수술 후 통증 관련하여서는 몇몇 연구 결과 SCA 지수가 회복실에서 평가한 숫자평가척도(numeric rating scale)와 잘 상응함을 보고하였다[84,85].

SCA가 전신마취를 받는 소아를 대상으로 진행된 연구는 매우 적은데, Sabourdin 등[61]은 전신마취를 받는 소아에서 다른 주입 속도의 remifentanyl에 대해 SCA의 반응이 ANI의 반응보다 덜 민감했다고 보고하였다. 따라서 SCA가 가진 여러 가지 장점에도 불구하고 아직 소아에서 전신마취 중 진통의 효용성에 대한 근거가 매우 부족한 상태이므로 추후 많은 연구가 필요하다.

동공 변화(PUPILLARY CHANGE)를 이용한 통각 감시 장치

Pupillometry

동공측정법(pupillometry)은 통각 자극에 의해 유발된 동공 반사확장(pupillary reflex dilatation)의 평가에 기초한다. 동공측정법은 비침습적 모니터링 기법으로, 적외선 카메라로 동적 동공 직경(dynamic pupillary diameter)의 측정이 가능하다. 동공 직경은 통각 자극에 반응하여 증가하게 된다.

Propofol이나 휘발성 흡입마취제로 마취된 환자에서 동공 확장의 정도는 수술 중 가해지는 자극의 강도와 연관된다. 소아에서 통각 자극에 의한 동공반사확장은 케타민 정맥 주사로 얻어진 깊은 진정(deep sedation)에서도 유지되었으며, 그 정도는 자극의 강도에 좌우되었다[86]. 따라서 동공측정법은 케타민을 사용하여 마취된 소아에서 유용한 통각 감시 장치로 사용될 수 있다. 또한, 다른 연구 결과 전신마취를 받는 어린이 및 청소년을 대상으로 마취 중 가해진 자극이 동공 확장을 일으키고 마약성 진통제를 투여하거나 마취(최면) 깊이를 깊게 하면 동공 직경이 감소하는 양상을 보여 동공측정법이 소아에서 전신마취 중 유용한 통각 감시 장치로 사용될 수 있음을 시사하였다[87-89]. 하지만 심한 불안[90]이나 약물[91,92] 등이 동공 크기나 반사에 영향을 미칠 수 있는 제한점도 존재한다는 사실을 염두에 두어야 한다.

전신마취 중 수행한 부위진통의 효과 평가(성공 여부 감별) 및 아편유사제 소모량의 최적화(OPTIMIZATION OF OPIOID CONSUMPTION)

소아에서의 부위진통(마취)은 일반적으로 전신마취 유도 후, 피부 절개 전에 수행되어 수술적 스트레스 반응을 줄이고 수술 중 정맥내 아편유사제 투여를 제한한다. 소아에서 부위진통의 적절성은 전통적으로 유해 자극에 노출된 후 발생하는 혈액학 변수들의 변화를 감시함으로써 평가되었다. 부적절한 부위진통은 종종 외과적 절개 후 1-2분 내에 심박수가 기저치로부터 약 10-20% 이상 증가하는 경우로 정의한다[93,94]. 그러나 부위진통의 효과를 평가하기 위해 이러한 혈액학적 매개변수를 사용하는 것은 표준화되지 않았으며 부정확한 것으로 나타났다[95-98]. 따라서 수술 중 통각-항통각 균형을 감시하는데 그 효용성이 검증되어 온 통각 감시 장치들을 이용하여 부위진통의 효과를 판정함으로써 더욱 빠르고 정확한 평가를 수행하고 정맥내 아편유사제 사용을 최소화하고자 하는 시도들이 진행되어 왔다.

이와 관련된 연구로 앞에서 언급했듯이 Harju 등[26]은 서혜부 탈장 수술을 받는 소아를 대상으로 마취유도 후 수술 시작 전 초음파 유도 하에 엉덩살굴 및 엉덩아랫배 신경차단을 수행한 군에서 외과적 절개 시 SPI의 증가가 관찰되지 않고 통각에 대한 SPI의 반응성이 둔화되었다고 보고함으로써 소아에서 SPI 통각 감시가 부위진통의 성공 여부를 감별하는데 유용할 수 있음을 제시하였다. Song 등[99]은 전신마취하에 비뇨기과 수술을 받는 소아 환자에서 미추신경차단(caudal block)을 수행한 후 HRV 매개변수들의 일부가 의미 있게 변화한 것을 관찰하였고 이 변화가 교감신경 활성의 감소 및 심박수 예측성의 증가를 암시하며, 따라서 HRV 매개변수 분석이 성공적인 미추신경차단의 지표가 될 수 있음을 시사하였다. Migeon 등[93]은 비뇨기과 및 정형외과 수술을 받는 소아에서 sevoflurane 마취 유도 후 중심축 또는 말초신경차단술을 수행한 후 부위진통의 적절성을 평가하기 위해 동공반사확장 및 ANI 감시를 수행했는데 부위진통이 실패한 환아에서는 1분 내로 동공 직경이 유의하게 증가하고, ANI는 감소하는 결과를 보였다. 따라서 이 두 가지의 통각 감시 장치가 빠르고 정확하게 부위진통의 성공 여부를 감별하는데 도움이 될 것임을 시사하였다. 한편, Dundar 등[100]은 전신마취하에 유방 수술을 받는 성인에서 흉부 방척추차단(thoracic paravertebral block)을 수행한 후 수술 중 추가 진통을 위해 ANI 감시 소견을 기준(50-70으로 유지)으로 remifentanil 주입 속도를 조절한 결과, 혈액학 매개변수를 기준으로 투여한 대조군에 비해서 유의하게 remifentanil 소모량이 적었다고 보고하면서 ANI 감시가 수술 중 아편유사제 소모량의 최적화에 도움이 될 수 있다고 하였다.

이 연구 결과들을 종합적으로 고려하여 향후 소아를 대상으로 여러 임상 상황에서 다양한 부위진통과 통각 감시 장치를 사용한 추가적인 연구 진행이 필요할 것이다.

결론

자율신경계 활성화 변화를 이용한 통각 감시 장치는 다양하게 개발되어 왔으며, 각 감시 장치는 통각에 의해 변화하는 교감 및 부교감 신경 활성도를 평가하고 기존의 혈액학 매개변수에 비해 효용성이 크다는 공통점을 가짐과 동시에 어떠한 자율신경계 대리 표지자를 사용하는 지에 따라 기본 작동 원리 및 특성이 달라지고 다양한 임상 상황에서 그 유용성 또한 차이가 발생한다. 따라서 이러한 원리와 결과에 대한 통합적인 분석과 이해가 필요한데, 이 문헌 고찰 연구에서 여러 통각 감시 장치들의 효용성 및 제한점에 대해 전신마취를 받는 소아에서의 수술 중 진통 관련 내용을 중심으로 각성 상태, 수술 후 통증, 부위진통, 성인 및 어린 소아(신생아 또는 영아) 등의 세부 임상 상황과 관련한 내용까지 포함시켜 비교 분석하여 보았다.

대부분의 통각 감시 장치들과 관련하여 성인에 비해 아직까지 소아를 대상으로 수행한 연구들이 부족하지만, 성인에서와 마찬가지로 소아에서도 대부분의 통각 감시 장치들은 전신마취 동안 수술 중 통증의 평가 및 치료에 있어 혈액학 변수를 이용한 표준 임상 진료보다 더욱 유용한 것으로 보인다. 각 감시 장치 별 특성을 요약해 보면, 먼저 SPI의 경우 소아에서 신뢰도가 성인에 비해 적고 제한점을 가지므로 소아를 대상으로 전신마취하 수술 중 적절한 진통을 제공하기 위해서는 보다 낮은 목표 수치 범위(40 이하로 유지)를 적용하거나 새로운 공식의 개발이 필요해 보인다. ANI는 마취 상태의 성인에서 유망한 결과를 보여주었고, 최근 소아에서도 cardiorespiratory coherence와 함께 긍정적인 결과들이 보고되고 있으며, 특히 NIPE는 마취 또는 깨어 있는 상태의 2세 미만의 영아 및 신생아에서 적절한 진통을 제공하는데 유용할 것으로 기대된다. SCA는 깨어 있거나 진정된 신생아 및 어린 소아의 스트레스를 평가하는 데 가장 적합할 수 있지만, 아직 소아에서 전신마취 중 진통의 효용성에 대한 근거가 매우 부족한 상태이다. 동공측정법은 성인에서와 같이 마취 상태의 소아에서도 신뢰할 만한 결과를 보였으나 여러 요인들에 의해 측정이 부정확해지거나 복잡해질 수 있는 단점이 있다. 수술 후 통증 정도를 ANI가 다른 장치들에 비해 비교적 잘 반영한다는 보고들이 있지만, 여전히 부정적인 결과도 존재한다. 전신마취 중 수행한 부위진통의 효과 평가에는 SPI, ANI, 동공측정법 등이 유용할 수 있으며, 또한 이러한 상황에서 ANI는 아편유사제 소모량의 최적화를 가능하게 하였다.

위에서 요약한 통각 감시 장치들의 장단점 및 제한점들을 이해하고 임상에 적용한다면 전신마취를 받는 소아 환자에게 더욱 효과적이고 안전한 수술 중 진통을 제공할 수 있을 것이며, 향후 소아를 대상으로 주술기 통각 감시와 관련한 유망한 연구를 계획하고 수행하는 데에도 도움이 될 수 있을 것이다.

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Cowen R, Stasiowska MK, Laycock H, Bantel C. Assessing pain objectively: the use of physiological markers. *Anaesthesia* 2015; 70: 828-47.
2. Jiao Y, He B, Tong X, Xia R, Zhang C, Shi X. Intraoperative monitoring of nociception for opioid administration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Anestesiologica* 2019; 85: 522-30.

3. Tsuji H, Shirasaka C, Asoh T, Uchida I. Effects of epidural administration of local anaesthetics or morphine on postoperative nitrogen loss and catabolic hormones. *Br J Surg* 1987; 74: 421-5.
4. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 1989; 63: 189-95.
5. Wasylak TJ, Abbott FV, English MJ, Jeans ME. Reduction of postoperative morbidity following patient-controlled morphine. *Can J Anaesth* 1990; 37: 726-31.
6. Furuya K, Shimizu R, Hirabayashi Y, Ishii R, Fukuda H. Stress hormone responses to major intra-abdominal surgery during and immediately after sevoflurane-nitrous oxide anaesthesia in elderly patients. *Can J Anaesth* 1993; 40: 435-9.
7. Schrickler T, Carli F, Schreiber M, Wachter U, Geisser W, Lattermann R, et al. Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2000; 90: 450-5.
8. Benarroch EE. Pain-autonomic interactions. *Neurol Sci* 2006; 27 Suppl 2: S130-3.
9. Huiku M, Uutela K, van Gils M, Korhonen I, Kymäläinen M, Meriläinen P, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007; 98: 447-55.
10. Chen X, Thee C, Gruenewald M, Wnent J, Illies C, Hoecker J, et al. Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anaesthesia: a pilot study. *Anesthesiology* 2010; 112: 1175-83.
11. Struys MM, Vanpeteghem C, Huiku M, Uutela K, Blyeaert NB, Mortier EP. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanil infusion. *Br J Anaesth* 2007; 99: 359-67.
12. Bergmann I, Göhner A, Crozier TA, Hesjedal B, Wiese CH, Popov AE, et al. Surgical pleth index-guided remifentanil administration reduces remifentanil and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. *Br J Anaesth* 2013; 110: 622-8.
13. Won YJ, Lim BG, Lee SH, Park S, Kim H, Lee IO, et al. Comparison of relative oxycodone consumption in surgical pleth index-guided analgesia versus conventional analgesia during sevoflurane anaesthesia: a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4743.
14. Baptiste L, Szostek AS, Chassard D, Desgranges FP, Bouvet L. Can intraoperative Surgical Pleth Index values be predictive of acute postoperative pain? *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019; 38: 391-2.
15. Bonhomme V, Uutela K, Hans G, Maquoui I, Born JD, Brichant JF, et al. Comparison of the surgical Pleth Index™ with haemodynamic variables to assess nociception-anti-nociception balance during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2011; 106: 101-11.

16. Colombo R, Raimondi F, Rech R, Castelli A, Fossali T, Marchi A, et al. Surgical Pleth Index guided analgesia blunts the intraoperative sympathetic response to laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anestesiol* 2015; 81: 837-45.
17. Jain N, Gera A, Sharma B, Sood J, Chugh P. Comparison of Surgical Pleth Index-guided analgesia using fentanyl versus conventional analgesia technique in laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anestesiol* 2019; 85: 358-65.
18. Gruenewald M, Willms S, Broch O, Kott M, Steinfath M, Bein B. Sufentanil administration guided by surgical pleth index vs standard practice during sevoflurane anaesthesia: a randomized controlled pilot study. *Br J Anaesth* 2014; 112: 898-905.
19. Park JH, Lim BG, Kim H, Lee IO, Kong MH, Kim NS. Comparison of Surgical Pleth Index-guided analgesia with conventional analgesia practices in children: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2015; 122: 1280-7.
20. Ilies C, Ludwigs J, Gruenewald M, Thee C, Hanf J, Hanss R, et al. The effect of posture and anaesthetic technique on the surgical pleth index. *Anaesthesia* 2012; 67: 508-13.
21. Hans P, Verscheure S, Uutela K, Hans G, Bonhomme V. Effect of a fluid challenge on the Surgical Pleth Index during stable propofol-remifentanyl anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 787-96.
22. Ilies C, Gruenewald M, Ludwigs J, Thee C, Höcker J, Hanss R, et al. Evaluation of the surgical stress index during spinal and general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2010; 105: 533-7.
23. Ahonen J, Jokela R, Uutela K, Huiku M. Surgical stress index reflects surgical stress in gynaecological laparoscopic day-case surgery. *Br J Anaesth* 2007; 98: 456-61.
24. Ledowski T, Sommerfield D, Slevin L, Conrad J, von Ungern-Sternberg BS. Surgical pleth index: prediction of postoperative pain in children? *Br J Anaesth* 2017; 119: 979-83.
25. Song IK, Ji SH, Kim EH, Lee JH, Kim JT, Kim HS. Comparison of the effect of different infusion rates of sufentanil on surgical stress index during cranial pinning in children under general anaesthesia: a randomized controlled study. *BMC Anesthesiol* 2017; 17: 167.
26. Harju J, Kalliomäki ML, Leppikangas H, Kiviharju M, Yli-Hankala A. Surgical pleth index in children younger than 24 months of age: a randomized double-blinded trial. *Br J Anaesth* 2016; 117: 358-64.
27. Sarkola T, Manlhiot C, Slorach C, Bradley TJ, Hui W, Mertens L, et al. Evolution of the arterial structure and function from infancy to adolescence is related to anthropometric and blood pressure changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2516-24.
28. Dinenno FA, Dietz NM, Joyner MJ. Aging and forearm postjunctional alpha-adrenergic vasoconstriction in healthy men. *Circulation* 2002; 106: 1349-54.
29. Dorlas JC, Nijboer JA. Photo-electric plethysmography as a monitoring device in anaesthesia. Application and interpretation. *Br J Anaesth* 1985; 57: 524-30.
30. Mustola S, Parkkari T, Uutela K, Huiku M, Kymäläinen M, Toivonen J. Performance of surgical Stress Index during sevoflurane-fentanyl and isoflurane-fentanyl anaesthesia. *Anesthesiol Res Pract* 2010; 2010: 810721.
31. Kallio H, Lindberg LL, Majander AS, Uutela KH, Niskanen ML, Paloheimo MP. Measurement of surgical stress in anaesthetized children. *Br J Anaesth* 2008; 101: 383-9.
32. Won YJ, Lim BG, Kim YS, Lee M, Kim H. Usefulness of surgical pleth index-guided analgesia during general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Int Med Res* 2018; 46: 4386-98.
33. Koenig J, Jarczok MN, Ellis RJ, Hillecke TK, Thayer JF. Heart rate variability and experimentally induced pain in healthy adults: a systematic review. *Eur J Pain* 2014; 18: 301-14.
34. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
35. Lindh V, Wiklund U, Håkansson S. Assessment of the effect of EMLA during venipuncture in the newborn by analysis of heart rate variability. *Pain* 2000; 86: 247-54.
36. Lindh V, Wiklund U, Sandman PO, Håkansson S. Assessment of acute pain in preterm infants by evaluation of facial expression and frequency domain analysis of heart rate variability. *Early Hum Dev* 1997; 48: 131-42.
37. Mazzeo AT, La Monaca E, Di Leo R, Vita G, Santamaria LB. Heart rate variability: a diagnostic and prognostic tool in anaesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 797-811.
38. Vigo DE, Guinjoan SM, Scaramal M, Siri LN, Cardinali DP. Wavelet transform shows age-related changes of heart rate variability within independent frequency components. *Auton Neurosci* 2005; 123: 94-100.
39. Elghozi JL, Girard A, Laude D. Effects of drugs on the autonomic control of short-term heart rate variability. *Auton Neurosci* 2001; 90: 116-21.
40. Pignotti M, Steinberg M. Heart rate variability as an outcome measure for Thought Field Therapy in clinical practice. *J Clin Psychol* 2001; 57: 1193-206.
41. Williams DP, Chelimsky G, McCabe NP, Koenig J, Singh P, Janata J, et al. Effects of chronic pelvic pain on heart rate variability in women. *J Urol* 2015; 194: 1289-94.

42. Polster A, Friberg P, Gunterberg V, Öhman L, Le Nevé B, Törnblom H, et al. Heart rate variability characteristics of patients with irritable bowel syndrome and associations with symptoms. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: e13320.
43. Kato M, Komatsu T, Kimura T, Sugiyama F, Nakashima K, Shimada Y. Spectral analysis of heart rate variability during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 77: 669-74.
44. Unoki T, Grap MJ, Sessler CN, Best AM, Wetzel P, Hamilton A, et al. Autonomic nervous system function and depth of sedation in adults receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2009; 18: 42-50.
45. Latson TW, O'Flaherty D. Effects of surgical stimulation on autonomic reflex function: assessment by changes in heart rate variability. *Br J Anaesth* 1993; 70: 301-5.
46. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009; 2009: 1840-3.
47. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci* 2009; 147: 91-6.
48. Chang LH, Ma TC, Tsay SL, Jong GP. Relationships between pain intensity and heart rate variability in patients after abdominal surgery: a pilot study. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 1964-9.
49. Meeuse JJ, Löwik MS, Löwik SA, Aarden E, van Roon AM, Gans RO, et al. Heart rate variability parameters do not correlate with pain intensity in healthy volunteers. *Pain Med* 2013; 14: 1192-201.
50. De Jonckheere J, Rakza T, Logier R, Jeanne M, Jounwaz R, Storme L. Heart rate variability analysis for newborn infants prolonged pain assessment. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011; 2011: 7747-50.
51. Hummel P, van Dijk M. Pain assessment: current status and challenges. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 237-45.
52. Faye PM, De Jonckheere J, Logier R, Kuissi E, Jeanne M, Rakza T, et al. Newborn infant pain assessment using heart rate variability analysis. *Clin J Pain* 2010; 26: 777-82.
53. Waxman JA, Pillai Riddell RR, Tablon P, Schmidt LA, Pinhasov A. Development of cardiovascular indices of acute pain responding in infants: a systematic review. *Pain Res Manag* 2016; 2016: 8458696.
54. Janda M, Bajorat J, Kudlik C, Pohl B, Schubert A, Nöldge-Schomburg G, et al. Comparison of heart rate variability response in children undergoing elective endotracheal intubation with and without neuromuscular blockade: a randomized controlled trial. *Paediatr Anaesth* 2013; 23: 1153-9.
55. Towell DL, Kovarik WD, Carr R, Kaplan D, Lai S, Bratton S, et al. Linear and nonlinear analysis of heart rate variability during propofol anesthesia for short-duration procedures in children. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4: 308-14.
56. Upton HD, Ludbrook GL, Wing A, Sleight JW. Intraoperative "Analgesia Nociception Index"-guided fentanyl administration during sevoflurane anesthesia in lumbar discectomy and laminectomy: a randomized clinical trial. *Anesth Analg* 2017; 125: 81-90.
57. Szental JA, Webb A, Weeraratne C, Campbell A, Sivakumar H, Leong S. Postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy is not reduced by intraoperative analgesia guided by analgesia nociception index (ANI[®]) monitoring: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth* 2015; 114: 640-5.
58. Gruenewald M, Herz J, Schoenherr T, Thee C, Steinfath M, Bein B. Measurement of the nociceptive balance by Analgesia Nociception Index and Surgical Pleth Index during sevoflurane-remifentanyl anesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2015; 81: 480-9.
59. Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput* 2012; 26: 289-94.
60. Julien-Marsollier F, Rachdi K, Caballero MJ, Ayanmanesh F, Vacher T, Horlin AL, et al. Evaluation of the analgesia nociception index for monitoring intraoperative analgesia in children. *Br J Anaesth* 2018; 121: 462-8.
61. Sabourdin N, Arnaout M, Louvet N, Guye ML, Piana F, Constant I. Pain monitoring in anesthetized children: first assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanyl. *Paediatr Anaesth* 2013; 23: 149-55.
62. Weber F, Geerts NJE, Roeleveld HG, Warmenhoven AT, Liebrand CA. The predictive value of the heart rate variability-derived Analgesia Nociception Index in children anaesthetized with sevoflurane: an observational pilot study. *Eur J Pain* 2018; 22: 1597-605.
63. Boselli E, Daniela-Ionescu M, Bégou G, Bouvet L, Dabouz R, Magnin C, et al. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *Br J Anaesth* 2013; 111: 453-9.
64. Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Dabouz R, Davidson J, Deloste JY, et al. Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. *Br J Anaesth* 2014; 112: 715-21.
65. Ledowski T, Tiong WS, Lee C, Wong B, Fiori T, Parker N. Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *Br J Anaesth* 2013; 111: 627-9.

66. Brouse CJ, Karlen W, Myers D, Cooke E, Stinson J, Lim J, et al. Wavelet transform cardiorespiratory coherence detects patient movement during general anesthesia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011; 2011: 6114-7.
67. Brouse CJ, Karlen W, Dumont GA, Myers D, Cooke E, Stinson J, et al. Real-time cardiorespiratory coherence detects antinociception during general anesthesia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012; 2012: 3813-6.
68. Brouse CJ, Karlen W, Dumont GA, Myers D, Cooke E, Stinson J, et al. Monitoring nociception during general anesthesia with cardiorespiratory coherence. *J Clin Monit Comput* 2013; 27: 551-60.
69. Butruille L, De jonckheere J, Marcilly R, Boog C, da Costa SB, Rakza T, et al. Development of a pain monitoring device focused on newborn infant applications: the NeoDoloris project. *IRBM* 2015; 36: 80-5.
70. Weber F, Roeleveld HG, Geerts NJE, Warmenhoven AT, Schröder R, de Leeuw TG. The heart rate variability-derived Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE™) Index in pediatric surgical patients from 0 to 2 years under sevoflurane anesthesia—a prospective observational pilot study. *Paediatr Anaesth* 2019; 29: 377-84.
71. Zhang K, Wang S, Wu L, Song Y, Cai M, Zhang M, et al. Newborn infant parasympathetic evaluation (NIPE) as a predictor of hemodynamic response in children younger than 2 years under general anesthesia: an observational pilot study. *BMC Anesthesiol* 2019; 19: 98.
72. Valencia-Ramos J, Arnaez J, Calvo S, Gomez F, Del Blanco I. Observational study of newborn infant parasympathetic evaluation as a comfort system in awake patients admitted to a pediatric intensive care unit. *J Clin Monit Comput* 2019; 33: 749-55.
73. Cremillieux C, Makhlof A, Pichot V, Trombert B, Patural H. Objective assessment of induced acute pain in neonatology with the Newborn Infant Parasympathetic Evaluation index. *Eur J Pain* 2018; 22: 1071-9.
74. Lidberg L, Wallin BG. Sympathetic skin nerve discharges in relation to amplitude of skin resistance responses. *Psychophysiology* 1981; 18: 268-70.
75. Bini G, Hagbarth KE, Hynninen P, Wallin BG. Thermoregulatory and rhythm-generating mechanisms governing the sudomotor and vasoconstrictor outflow in human cutaneous nerves. *J Physiol* 1980; 306: 537-52.
76. Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 796-804.
77. Storm H. Skin conductance and the stress response from heel stick in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: F143-7.
78. Hellerud BC, Storm H. Skin conductance and behaviour during sensory stimulation of preterm and term infants. *Early Hum Dev* 2002; 70: 35-46.
79. Salavitarbar A, Haidet KK, Adkins CS, Susman EJ, Palmer C, Storm H. Preterm infants' sympathetic arousal and associated behavioral responses to sound stimuli in the neonatal intensive care unit. *Adv Neonatal Care* 2010; 10: 158-66.
80. Scaramuzzo RT, Faraoni M, Polica E, Pagani V, Vagli E, Boldrini A. Skin conductance variations compared to ABC scale for pain evaluation in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 1399-403.
81. Gjerstad AC, Wagner K, Henrichsen T, Storm H. Skin conductance versus the modified COMFORT sedation score as a measure of discomfort in artificially ventilated children. *Pediatrics* 2008; 122: e848-53.
82. Storm H, Myre K, Rostrup M, Stokland O, Lien MD, Raeder JC. Skin conductance correlates with perioperative stress. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 887-95.
83. Gjerstad AC, Storm H, Hagen R, Huiku M, Qvigstad E, Raeder J. Comparison of skin conductance with entropy during intubation, tetanic stimulation and emergence from general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 8-15.
84. Ledowski T, Bromilow J, Wu J, Paech MJ, Storm H, Schug SA. The assessment of postoperative pain by monitoring skin conductance: results of a prospective study. *Anaesthesia* 2007; 62: 989-93.
85. Ledowski T, Bromilow J, Paech MJ, Storm H, Hacking R, Schug SA. Monitoring of skin conductance to assess postoperative pain intensity. *Br J Anaesth* 2006; 97: 862-5.
86. Sabourdin N, Giral T, Wolk R, Louvet N, Constant I. Pupillary reflex dilation in response to incremental nociceptive stimuli in patients receiving intravenous ketamine. *J Clin Monit Comput* 2018; 32: 921-8.
87. Constant I, Nghe MC, Boudet L, Berniere J, Schrayner S, Seeman R, et al. Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: a more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. *Br J Anaesth* 2006; 96: 614-9.
88. Connelly MA, Brown JT, Kearns GL, Anderson RA, St Peter SD, Neville KA. Pupillometry: a non-invasive technique for pain assessment in paediatric patients. *Arch Dis Child* 2014; 99: 1125-31.
89. Sabourdin N, Peretout JB, Khalil E, Guye ML, Louvet N, Constant I. Influence of depth of hypnosis on pupillary reactivity to a standardized tetanic stimulus in patients under propofol-remifentanil target-controlled infusion: a crossover randomized

- pilot study. *Anesth Analg* 2018; 126: 70-7.
90. Bertrand AL, Garcia JB, Viera EB, Santos AM, Bertrand RH. Pupillometry: the influence of gender and anxiety on the pain response. *Pain Physician* 2013; 16: E257-66.
 91. Larson MD. The effect of antiemetics on pupillary reflex dilation during epidural/general anesthesia. *Anesth Analg* 2003; 97: 1652-6.
 92. Larson MD, Talke PO. Effect of dexmedetomidine, an alpha2-adrenoceptor agonist, on human pupillary reflexes during general anaesthesia. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 27-33.
 93. Migeon A, Desgranges FP, Chassard D, Blaise BJ, De Queiroz M, Stewart A, et al. Pupillary reflex dilatation and analgesia nociception index monitoring to assess the effectiveness of regional anesthesia in children anesthetised with sevoflurane. *Paediatr Anaesth* 2013; 23: 1160-5.
 94. Raof RA, El Metainy SA, Alia DA, Wahab MA. Dexmedetomidine decreases the required amount of bupivacaine for ultrasound-guided transversus abdominis plane block in pediatrics patients: a randomized study. *J Clin Anesth* 2017; 37: 55-60.
 95. Ecoffey C, Lacroix F, Giaufré E, Orliaguet G, Courrèges P; Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française (ADARPEF). Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a follow-up one-year prospective survey of the French-Language Society of Paediatric Anaesthesiologists (ADARPEF). *Paediatr Anaesth* 2010; 20: 1061-9.
 96. Oberndorfer U, Marhofer P, Bösenberg A, Willschke H, Felfernig M, Weintraud M, et al. Ultrasonographic guidance for sciatic and femoral nerve blocks in children. *Br J Anaesth* 2007; 98: 797-801.
 97. Chhabra A, Sinha R, Subramaniam R, Chandra P, Narang D, Garg SP. Comparison of sub-Tenon's block with i.v. fentanyl for paediatric vitreoretinal surgery. *Br J Anaesth* 2009; 103: 739-43.
 98. Naja Z, Al-Tannir MA, Faysal W, Daoud N, Ziade F, El-Rajab M. A comparison of pudendal block vs dorsal penile nerve block for circumcision in children: a randomised controlled trial. *Anaesthesia* 2011; 66: 802-7.
 99. Song IK, Ji SH, Kim EH, Lee JH, Kim JT, Kim HS. Heart rate variability may be more useful than pulse transit time for confirming successful caudal block under general anesthesia in children. *Anesth Pain Med* 2017; 12: 140-6.
 100. Dundar N, Kus A, Gurkan Y, Tokar K, Solak M. Analgesia nociception index (ani) monitoring in patients with thoracic paravertebral block: a randomized controlled study. *J Clin Monit Comput* 2018; 32: 481-6.