

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

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

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



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

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

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

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

Disclaimer 🖃





의학 박사 학위논문

광용적맥파 파형 분석을 통한 비침습적 출혈량 예측

2021 년 2월

서울대학교 대학원 의학과 의공학 전공 정 윤 선

광용적맥파 파형 분석을 통한 비침습적 출혈량 예측

지도교수 이 정 찬

이 논문을 의학박사 학위논문으로 제출함 2020 년 10 월

서울대학교 대학원 의학과 의공학 전공 정 윤 선

정윤선의 박사 학위논문을 인준함 2021 년 1 월

위원장 <u>김 희찬</u> 위 부위원장 이 경찬 (1911) 위 원 <u>서 경호</u> (1911) 위 원 <u>각 영호</u>

초 록

연구 배경: 베타 차단제의 사용은 출혈 중의 스트레스 반응을 둔화시킨 다고 알려져 있다. 본 연구의 목표는 주사용 베타 차단제인 Esmolol을 투여중인 돼지의 출혈성 쇼크 모델에서 광용적맥파 파형(pulse oximeter plethysmographic waveform)의 분석을 통한 비침습적 출혈량 예측의 효 용성을 조사하는 것이다.

연구 방법: 8마리의 수컷 돼지에서 통제된 출혈과 수혈을 유도하였다. 이 중 4마리의 돼지에서는 estimated blood volume의 15%, 30% 및 40%의 혈액량을 단계별로 10분에 걸쳐서 출혈을 유도하였고 역으로 단계별로 수혈을 하였다(통제된 출혈 및 수혈 군). 다른 4마리의 돼지에서는 출혈을 유도하기 전에 Esmolol을 사용하여 기준 심박수보다 30%를 감소시킨 후 역시 15% 및 30%의 혈액량을 단계별로 10분에 걸쳐서 출혈을 유도한 후 역으로 단계별로 수혈을 하였다(Esmolol 사용 군). 심박수, pulse pressure variation(PPV), pulse oximeter plethysmograph variation(PoPV), 평균 동맥압의 15% 및 30%의 실혈을 진단하는 능력을 평가하기 위해 area under the receiver operating characteristic curve (AUC)로 비교하였다.

연구 결과 : 통제된 출혈 및 수혈 군(r=0.717, p < 0.001)과 Esmolol 사용 군(r=0.532, p < 0.001)에서 PoPV는 PPV와 잘 연관되어 있음을 알수 있었다. 통제된 출혈 및 수혈 군에서 15% 및 30%의 실혈에 대한 진단 능력은 심박수(AUC = 0.841 및 0.864), PPV(AUC = 0.878 및 0.843), PoPV(AUC = 0.779 및 0.793)의 정확성으로 실혈을 예측하였다. Esmolol 사용 군에서는 심박수(AUC = 0.766 및 0.733)의 진단 능력이 감소하였다. 그러나 PPV(AUC = 0.848 및 0.804)와 PoPV(AUC = 0.808 및 0.842)의 진단 능력은 감소하지 않았다.

결론 : 혈액량 손실에 대한 심박수의 진단 능력은 Esmolol에 의해 둔화되었다. 그러나 PPV와 PoPV의 진단 능력은 둔화되지 않았다. PoPV는

베타 차단제를 사용하는 외상성 출혈이 있는 환자의 혈액량 손실을 예측하는 비침습적 도구로 활용될 수 있다.

주요어: 산소 포화도, 맥파, 베타 차단제, 출혈, 쇼크, 돼지

학 번: 2015-31209

목 차

제 1 장 서론	1
제 1 절 연구 배경	1
제 1 항 외상성 출혈에서 실혈량 예측	1
제 2 항 Frank-Starling 곡선과 Stroke Volume Variation	
	2
제 3 항 Pulse Pressure Variation	5
제 4 항 Pulse Oximeter Plethysmograph Variation	6
제 5 항 PoPV와 베타차단제	10
제 2 장 연구 방법	11
제 1 절 동물 실험 ···································	
제 1 설 6물 결임 제 1 항 실험 동물 준비	
제 1 % 결임 등물 문비 ···································	
제 3 항 Esmolol 사용 군 ··································	
제 4 항 PPV 와 PoPV의 측정	
제 2 절 샘플 사이즈 결정	
제 3 절 통계	21
제 3 장 연구 결과	22
제 1 절 혈역학적 변수의 변화	22
제 2 절 PPV와 PoPV의 상관 관계 ·································	
제 3 절 실혈량에 대한 진단 능력	33
-j) / 기 기 -j	20
제 4 장 고찰	
제 1 절 연구의 의의	38

제 2 절 광용적맥파 파형에 대한 주가 고찰	41
제 3 절 연구의 제한점	46
제 5 장 결론	48
이해관계의 충돌 등에 관한 명기	49
참고문헌	50
Abstract ·····	56

표 목 차

[丑	1]	26
[丑	2]	 28
[3]	 37

그림 목차

[그림	1]	4
[그림	2]	 7
[그림	3]	 15
[그림	4]	 18
[그림	5]	 23
[그림	6]	 30
[그림	7]	 32
[그림	8]	 34
[그림	9]	 42
[그림	10]	 44
[그림	11]	 45

제 1 장서 론

제 1 절 연구 배경

제 1 항 외상성 출혈에서 실혈량 예측

중증의 외상 환자에 있어서 출혈량을 평가하여 적절한 초기 소생술을 시행하는 것은 매우 중요하다. 외상 환자를 접한 임상의가 수혈을 즉시 시작할지를 결정하는 것이 항상 쉽지만은 않다. 환자가 30%의 혈액량을 소실하더라도 심박수(Heart Rate: HR)만 증가 되고 수축기 혈압은 90 mmHg 이상으로 유지 될 수 있다. 심박수의 개인차로 인해 빈맥(> 100회/분) 또한 출혈량을 예측하기에는 제한이 있다(1-7).

고령의 외상 환자는 더 많은 후유증과 더 높은 사망률을 보인다(8,9). 우리나라의 2019년 중증 외상 환자 중에는 60대 이상의 고령 환자가 47.6%를 차지한다(10). 미국의 자료를 보면 심혈관 질환으로 인한 사망률과 이환율을 줄이기 위해 베타 차단제를 복용하고 있는 경우가 많다(11,12). 우리나라의 경우도 2019년 전체 사망 원인 중 2위가 심장 질환이며 관련한 진료비가 지속적으로 증가하고 있는 것을 볼 때 심혈관 질환으로 베타 차단제를 복용 중인 환자가 많을 것으로 추정된다(13).

출혈성 쇼크 상황에서 베타 차단제는 카테콜아민 반응을 억제 시키고 실혈에 따른 스트레스 반응을 둔화시켜 빈맥의 발생을 억제할 수 있다 (14-17). 따라서 이러한 환자에 있어 출혈량을 예측하기 위해서 베타 차단제의 영향을 덜 받는 대체의 변수가 임상적으로 필요한 상황이다.

제 2 항 Frank-Starling 곡선과 Stroke Volume Variation

Frank-Starling mechanism에 의하면 심장의 수축기에 좌심실로부터 박출되는 혈액량(stroke volume)은 수축 전 심실내의 혈액량(left ventricular end-diastolic volume ≒ preload)이 증가함에 따라 증가하는데 preload가 부족한 상황에서는 동일한 혈액 용적의 증가에 대해 stroke volume의 증가폭이 크고, preload가 충분한 상황에서는 stroke volume의 증가폭이 작다. 이를 나타내 주는 것이 Frank-Starling 곡선이다(그림 1).

양압 환기 적용 중 흡기와 호기 시에 발생하는 흉강 내압의 변화는 preload의 일시적인 변화를 일으키므로 stroke volume variation(SVV)을 유발한다. Heart-Lung interaction에 의해 흡기의 끝에 stroke volume 이 최대가 되고 호기에 최소가 된다. 이를 이용하여 volume responsiveness를 평가하는 방법은 많이 연구되어져 있다(18).

Frank-Starling 곡선 안에서 급경사로 상승하는 부분에서는 심장의 preload가 부족한 상태이어 흉강 내압의 변화에 따라 SVV이 크게 나타 난다. 반대로 Frank-Starling 곡선의 완경사 상승부에서는 심장의 preload가 충분한 상태이므로 흉강 내압의 변화에 따라 SVV이 작게 나타난다. 따라서 큰 SVV와 작은 SVV은 각각 혈관 내 용적의 부족함 또는 충분함을 반영한다. SVV은 다음과 같은 공식으로 계산된다(19).

$$\begin{split} SVV &= \frac{\left(SV_{\text{max}} - SV_{\text{min}}\right)}{SV_{mean}} \\ SV_{mean} &= \frac{\left(SV_{\text{max}} + SV_{\text{min}}\right)}{2} \end{split}$$

 SV_{\max} : 한 호흡주기 안에서 stroke volume의 최대값 SV_{\min} : 한 호흡주기 안에서 stroke volume의 최소값

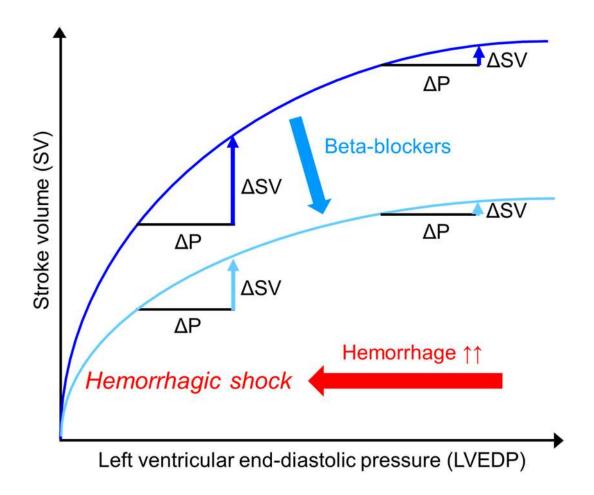


그림 1. Frank-Starling 곡선

심장의 수축력이 동일한 한 개의 곡선 안에서 출혈 상황과 같이 preload 가 부족할 때에는 급경사에 해당하므로 양안환기로 유발되는 일시적인 volume change에 대해 stroke volume의 변화(ΔSV ; stroke volume variation)가 크게 나타난다. 반대로, preload 가 충분한 완경사 부분에서는 stroke volume의 변화가 작게 나타난다.

베타 차단제의 사용에 의한 cardiac contractility의 감소로 곡선이 하강 하더라도 급경사의 상승부는 여전히 존재한다.

제 3 항 Pulse Pressure Variation

동맥내 카테터를 이용하여 측정 가능한 pulse pressure variation(PPV)은 SVV에 correlation함이 밝혀져 있으며 volume responsiveness를 평가하는 유용한 지표이다(18~22).

Pulse pressure variation을 구하는 공식은 아래와 같다.

$$\begin{split} PPV &= \frac{(PP_{\text{max}} - PP_{\text{min}})}{PP_{mean}} \\ PP_{mean} &= \frac{(PP_{\text{max}} + PP_{\text{min}})}{2} \end{split}$$

 PP_{\max} : 한 호흡주기 안에서 pulse pressure 파형 amplitude의 최대값 PP_{\min} : 한 호흡주기 안에서 pulse pressure 파형 amplitude의 최소값

출혈로 인한 실혈 상태는 Frank-Starling 곡선에서 preload가 부족한 급경사에 해당하는 상태이므로 SVV과 PPV는 모두 출혈 상태에서 증가한다(23-26).

PPV를 측정하기 위해서는 동맥 내 카테터를 거치해야 하는데 중환자실이나 수술장 이외의 환경에서 침습적 동맥 내 카테터를 거치시키는 것이항상 쉬운 것은 아니다. 이에 PPV에 대한 비침습적 대안으로서 pulse oximeter(맥박산소포화도 측정기)를 통해 형성되는 pulse oximeter plethysmographic waveform(광용적맥파)의 호흡주기에 따른 변화(pulse oximeter plethysmographic waveform variation; PoPV)가 연구되었으며 PPV와 잘 연관되는 것으로 알려져 있다(27).

제 4 항 Pulse Oximeter Plethysmograph Variation

산소포화도는 5번째 vital sign이라고 불릴 정도로 임상 현장에서 광범위하게 활용되고 있다. Pulse oximeter는 주로 동맥 내 산소포화도를 측정하기 위한 목적으로 사용되는 장비로 비침습적이며 활용하기가 쉽다. 장비의 기본 원리는 광원과 photo-sensitive detector 사이에 측정하고자하는 부위가 위치하도록 피부에 부착하여 광원을 출발한 빛이 반대편의 detector에 도착하기 전에 조직에 의해 흡수됨을 이용한다. 이때 빛이 조직과 혈관을 통과하면서 oxyhemoglobin(O₂Hb)은 주로 940 nm의 near-infrared(IR) light를, deoxyhemoglobin(HHb)은 660 nm의 red light를 흡광 한다(28-30).

Pulse oximeter 장비가 동맥 혈관내의 SpO_2 를 측정할 수 있는 이유는, 동맥 혈관의 혈류가 red light와 IR light를 흡수되는 정도가 cardiac cycle에 따라 심장의 수축기에는 증가하고 이완기에는 감소하는 식으로 변하는 원리를 이용하기 때문이다. 정맥과 모세혈관의 혈류량은 cardiac cycle에 따라 volume이 거의 변하지 않고 피부, 지방, 뼈 등 다른 조직의 부피도 비교적 일정하게 유지된다(30).

Pulse oximeter에서 나타나는 파형인 광용적맥파 파형(pulse oximeter plethysmographic waveform)은 cardiac cycle에도 변화 없이 일정하게 유지되는 "direct current"(DC) component와 pulsatile한 "alternating current"(AC) component로 이루어져 있다. DC component는 정맥과 모세혈관 그리고 주변의 조직에 의해 만들어지고 AC component는 동맥내의 blood volume에 의해 만들어진다(그림 2) (30).

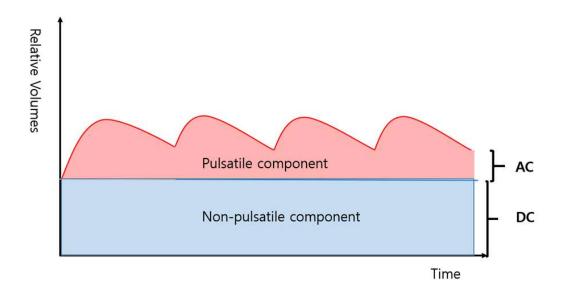


그림2. Pulse oximeter plethysmographic waveform은 pulsatile한 "alternating current"(AC) component와 non-pulsatile한 "direct current"(DC) component로 이루어져 있다.

Beer-Lambert Law를 혈관 모델에 적용하면, Total absorbance (A_t) 는 정맥의 absorbance (A_v) 와 동맥의 absorbance (A_a) 의 합이며 이를 공식으로 표현하면 다음과 같다.

$$A_t = A_v + A_a = \epsilon_v b_v c_v + \epsilon_a b_a c_a$$

 A_t : total absorbance

 A_v : venous absorbance

 A_a : arterial absorbance

 ϵ : absorption (extinction)

b: pathlength traveled by the emitted light through the blood vessel

c: concentration of hemoglobin

Pulse oximeter가 시간에 따른 absorbance를 측정하도록 되어 있어 이를 적용하면 아래와 같다.

$$\frac{dA_t}{dt} = \left(\frac{db_v}{d_t}\right)(\epsilon_v c_v) + \left(\frac{db_a}{d_t}\right)(\epsilon_a c_a)$$

t: time

동맥 혈관이 정맥혈관에 비해 수축과 이완의 변화 폭이 더 크므로 $\frac{db_a}{dt}>>\frac{db_v}{dt}$ 가 되고 시간에 상관없이 b_v 가 일정하다면 $\frac{db_v}{dt}=0$ 이 되므로 결국 $\Delta A_t = \Delta A_a$ 에 수렴한다. 즉, 정맥 혈관의 영향이 거의 없이 동맥 혈관의 cardiac cyclic에 의해 blood volume이 변하면서 빛의 흡수 정도가 달라져 pulse oximeter의 파형이 결정된다(30).

호흡 운동은 baseline인 DC component와 pulsatile한 AC component 모두에 영향을 미친다. 특히 인공호흡기를 사용하여 양압 환기를 할 경우

에는 흡기 시 심장으로 가는 venous return이 줄어듦에 따라 일시적으로 cardiac output이 감소되고 이는 동맥혈관내의 용적에도 영향을 미친다. arterial pulse와 마찬가지로 pulse oximeter 또한 측정하는 부위의 동맥혈관내 용적이 변하게 되므로 광용적맥 파형도 호흡주기 안에서 최대값과 최소값을 갖게 된다. 특히 실혈과 같이 volume이 부족한 상황에서는 Frank-Starling 곡선의 원리에 의해 최대값과 최소값의 차이가 커지게된다(29,30).

광용적맥 파형이 말초동맥의 pulsatile한 blood volume에 의해 형성되므로 arterial pulse의 생성 원리와 유사하여 PoPV도 PPV와 동일한 공식으로 계산한다.

PoPV를 구하는 공식은 아래와 같다.

$$\begin{split} PoPV &= \frac{\left(PoP_{\max} - PoP_{\min}\right)}{PoP_{mean}} \\ PoP_{mean} &= \frac{\left(PoP_{\max} + PoP_{\min}\right)}{2} \end{split}$$

 PoP_{max} : 한 호흡주기 안에서 pulse oximeter plethysmographic waveform(PoP) amplitude의 최대값

 PoP_{\min} : 한 호흡주기 안에서 pulse oximeter plethysmographic waveform(PoP) amplitude의 최소값

앞선 연구로부터 출혈 상황에서 PoPV가 PPV와 유사한 방식으로 증가함이 밝혀져 있다(31,32).

제 5 항 PoPV와 베타 차단제

베타 차단제에 의해 cardiac contractility가 감소하고 빈맥이 둔화 될지라도 Frank-Starling 곡선의 급경사와 완경사 부분은 존재할 것이므로출혈 시 preload의 감소에 따른 심박출량의 변화가 증가하므로 출혈량의예측이 가능할 것이다(그림 1).

베타 차단제를 복용해 온 외상성 출혈에서 PPV와 PoPV의 진단 능력은 아직까지 연구된 바가 없다.

따라서 베타 차단제를 복용해 온 외상성 환자에서 혈액 손실량을 예측하는 데 있어 PoPV가 비침습적인 방법으로 이용될 수 있을 것이라고 가정해 보았다. 이 가설을 검증하기 위해 주사용 베타 차단제인 Esmolol을 사용한 돼지의 출혈성 쇼크 모델을 사용하여 연구를 수행 하였다.

제 2 장 연구 방법

제 1 절 동물 실험

제 1 항 실험동물 준비

이 연구는 생체 실험 보고 (ARRIVE) 지침을 준수하여 수행하였다. 본실험은 체중 38~43 kg의 8마리 수컷 돼지를 사용하였다. 돼지들은 통제된 출혈 및 수혈 군(대조군) 또는 Esmolol 사용 군(실험군)으로 무작위배정 되었다. 실험 전 14일 간의 관리 기간 동안 돼지들은 실험실 사료및 물을 자유롭게 섭취하도록 하였고 낮밤에 맞춘 밝기와 일정한 온도 (20~22℃)에서 관리되었다. 실험은 본 기관의 동물 관리 및 사용 위원회 (IACUC 번호: 17-0186-S1A2)의 승인을 받았다.

돼지는 졸레틸 근육 주사(zolazepam and tiletamine, 5 mg/kg; Virbac AH, Fort Worth, TX)로 마취 유도 후 6.5 French 사이즈 튜브를 기관내 삽관하여 GE Datex-Ohmeda S/5 Aespire Anesthesia Machine(GE Healthcare, Buckinghamshire, UK)을 사용하여 기계 환기를 시켰다. 기계 환기는 초기에 일회 호흡량을 10 mL/kg로 적용하였고 호흡 빈도는 분당 16회, FiO₂ 비율은 0.4로 적용되었다. 이후 호기 말 이산화탄소 분압(EtCO₂)을 35~40 mmHg 이내로 유지하기 위해 일회 호흡량을 추가로 조정하였다. 마취 유지를 위해서 isoflurane(1.0 - 1.5%)과 nitrous oxide (N₂O,FiN₂Oof0.6)를 흡입 시켰고 vecuronium(Reyon Pharmaceutical. Co. LTD., Seoul, Korea)을 시간당 10 mg의 속도로 지속적으로 주입하였다. 말초 혈관에 카테터(20-gauge, Jelco; Smiths Medical, Dublin, OH)를 삽입하고 Plasma Solution-A(CheilJedang, Seoul, Korea)를 30 mL/kg/day의 속도로 지속 주입하였다. 오른쪽 경동맥에 동맥 카테터를 삽입하였고 오른쪽 경정맥에는 중심 정맥 카테터(Arrow Int., Cleveland, OH)를 삽

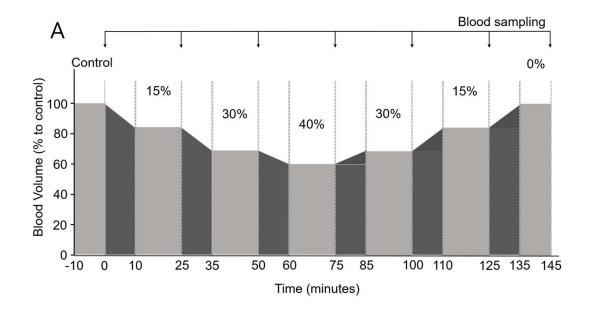
입하였다. 오른쪽 대퇴 동맥과 정맥은 절개를 통해 노출시킨 후 sheath introducers (8.5F; Arrow Int.)를 삽입하였다.

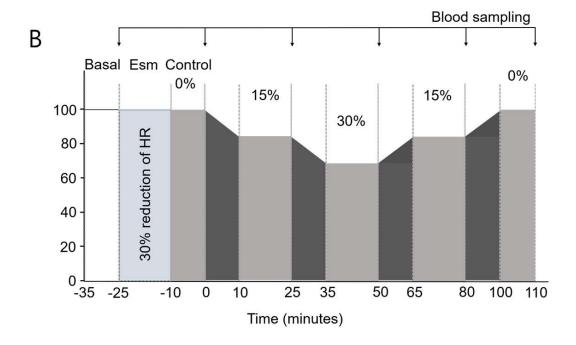
제 2 항 통제된 출혈 및 수혈 군

통제된 출혈과 수혈이 이루어진 대조군에 대한 실험 프로토콜은 아래의 그림 3A와 같이 수행하였다. 이 프로토콜은 대조군에 해당하는 돼지 4 마리에 적용하였다. 대조군에 해당하는 돼지들은 10분간의 안정화 후 추정 혈액량 (70 ml/kg body weight)의 15%, 30%, 40%에 해당하는 혈액을 10분씩에 걸쳐서 대퇴동맥의 카테터를 통해 단계별로 출혈을 유도하였다. 혈액은 수혈팩에 모아서 40°C의 온 수조에 보관하여 이후의 수혈시 저체온을 예방하였다. 3 번에 걸친 실혈 사이사이에는 15분씩 간의 안정기를 두었다. 40°C의 온 수조에 보관된 혈액은 역으로 단계별로 대퇴정맥을 통해 수혈을 하였다. 실혈 사이의 안정기가 끝날 때 혈액 샘플을 채취하였다. 평균 동맥압(mean arterial pressure; MAP)과 동맥 파형은 오른쪽 경동맥에 삽입된 동맥 카테터를 통하여 획득하였다. Solar 8000i(GE Healthcare, Chicago, IL)를 이용하여 심전도, 맥박수, 그리고 왼쪽 귓바퀴에 pulse oximeter를 부착하여 광용적맥파를 획득하였다. 직장 온도를 모니터링 하였고 Blanketrol II (CSZ, Cincinnati, OH)를 이용하여 돼지의 체온을 37.5 ± 0.5°C 로 유지하였다.

제 3 항 Esmolol 사용 군

Esmolol 사용 군에 대한 실험 프로토콜은 그림 3B와 같다. 다른 돼지 4 마리를 Esmolol 사용 군으로 하였다. 각각의 돼지의 기저 심박수로부터 25~30%를 감소(목표 심박수)시키기 위해 Esmolol(Esmolol hydrochloride, Jeil Pharm. Co., Ltd., Seoul, Korea)을 1 mg/kg의 용량 으로 5분 간격으로 반복 투약하여 목표 심박수에 도달 시켰다. 그 후 목 표 심박수의 범위내로 유지하기 위해 200 - 300 μg/kg/minute의 속도로 Esmolol을 정주 하였다. 이 과정에서 MAP가 65 mmHg 이하로 감소하 면 심박수와 관계없이 Esmolol 투여량을 MAP 65 mmHg 이상으로 유 지시키기 위해 감량한 후 15분 동안 안정화 시켰다. 안정화 후 조절된 출혈과 수혈을 유도하였다. 이렇게 사전에 조정된 Esmolol의 용량은 실 험 중에 지속적으로 동일하게 유지하였다. 파일럿 실험에서 Esmolol 투 여 시 40%의 출혈을 유도한 경우 심각한 쇼크와 사망이 발생하였었다 (데이터는 표시하지 않음). 따라서 Esmolol을 투여한 군에서는 불필요한 사망을 유발하지 않기 위해 40%의 출혈은 유도하지 않았다.

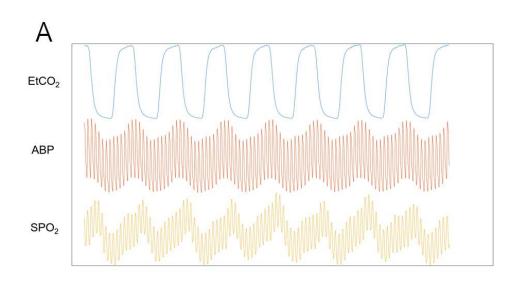


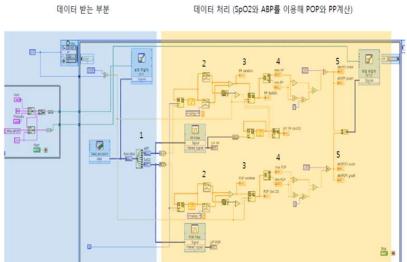


- 그림 3. 실험 프로토콜 : 통제된 출혈 및 수혈 군과 Esmolol 사용 군. Jung 등에서 발췌(34).
- (A) 통제된 출혈 및 수혈을 한 돼지 (n=4)
- (B) Esmolol을 사용한 돼지 (n=4); 초기 안정화 후, 기저 심박수(HR)로부터 30%를 낮추고 평균 동맥압(MAP)을 ≥ 65 mmHg으로 유지하도록조정하였다. Esmolol을 사용한 4마리 중 한 마리는 30%의 출혈로 사망하여 이 돼지의 경우 수혈 데이터를 얻지 못했다.

제 4 항 PPV와 PoPV의 측정

호흡수(RR)의 측정은 end tidal CO₂(EtCO₂) 모니터링 모듈(C300, National Medicine Co. Ltd, China)로 측정하였다. 모든 파형은 디지털데이터 수집 카드(NI USB-6009, National Instruments, Austin, TX)를 사용하여 500 Hz의 샘플링 속도로 동시에 기록하였다. PPV, MAP 및 PoPV는 MATLAB(MATLAB R2017a, MathWorks Inc., Natick, MA) 프로그램을 사용하여 8번의 호흡주기 마다 기록된 파형으로부터 자동으로 계산하였다(그림 4A). 8개의 호흡 주기(30초씩) 안에서 pulse pressure 파형 amplitude(PP) 및 pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude(PoP) 의 최대값과 최소값을 각각 하나씩 선택하여 PPV와 PoPV를 계산하였다(그림 4B).





1 patient monito에서 출력되는 데이터 중 ABP와 SpO2를 추출, 기록 2 추출된 데이터의 각 사이클에서 peak 와 valley값을 계산 3 두 값의 차로 pulse variation 계산 4 30 초 동안의 최대 pulse variation 과 최소 pulse variation을 계산 5 두 값을 이용해 del(PP)를 계산, 기록 Popmax Popmin

- 그림 4. Pulse pressure variation(PPV)와 pulse oximeter plethysmograph variation(PoPV)의 측정. Jung 등에서 발췌(34).
- (A) 호기말 이산화탄소 분압 ($EtCO_2$), 동맥 혈압 (ABP), 및 말초 산소 포화도 (SpO_2) 파형을 획득 하였다.
- (B) EtCO₂ 파형으로부터 획득한 8회의 호흡마다 기록된 파형에서 amplitude의 최대값과 최소값을 선택하여 PPV와 PoPV가 자동으로 계산되도록 하였다.

제 2 절 샘플 사이즈 결정

1차 결과 지표는 Esmolol을 투여한 돼지에서 30%의 혈액량 출혈 단계에서 PoPV의 증가로 잡았다. 본 연구에서 Esmolol이 투여된 돼지에서혈액 손실의 0% 및 30%의 정규화된 평균 PoPV 값은 각각 100% 및 337% 이었으며 표본 크기 4는 검정력 0.8과 유의 수준 0.05를 나타내었다. 그룹 당 4마리에 대해 독립적인 실험을 duplicate(출혈과 수혈)로 수행하였다.

제 3 절 통계

다양한 출혈성 쇼크 상태의 혈역학적 매개 변수를 Tukey's post hoc test와 분산 분석(ANOVA)를 사용하여 비교하였다. PPV와 PoPV의 상관관계는 Pearson의 상관관계를 사용하여 분석하였다. 혈액량 손실의 15% 및 30%에 대한 HR, PPV, PoPV 및 MAP의 receiver operating characteristic curve(ROC 곡선)을 그렸다. 그런 다음 이러한 변수들의실혈량 예측에 대한 진단 능력을 ROC 곡선 아래 영역(area under the receiver operating characteristic curve; AUC)으로 평가하였다. ROC 곡선의 AUC는 DeLong 방법을 사용하여 비교하였다. 데이터는 평균 및표준 오차(standard error; SE)로 표시되었다. 0.05 미만의 p 값은 통계적으로 유의한 것으로 간주되었으며 인용된 유의수준은 양측이다. 통계 분석은 Window 용 IBM SPSS ver. 23.0 (SPSS, Chicago, IL) 및 MedCalc® ver. 19.0.3(MedCalc Software, Ostend, Belgium)을 사용하여수행 되었다.

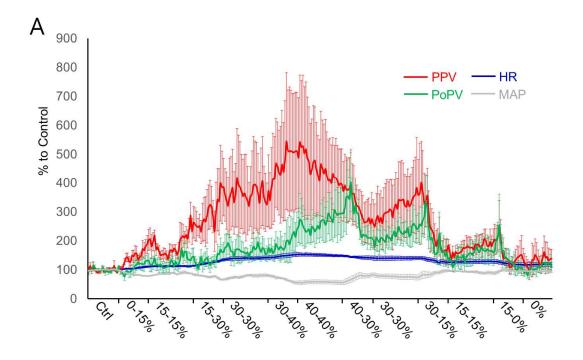
제 3 장 연구 결과

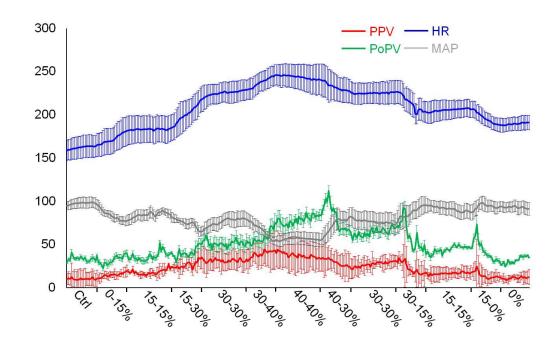
제 1 절 혈역학적 변수의 변화

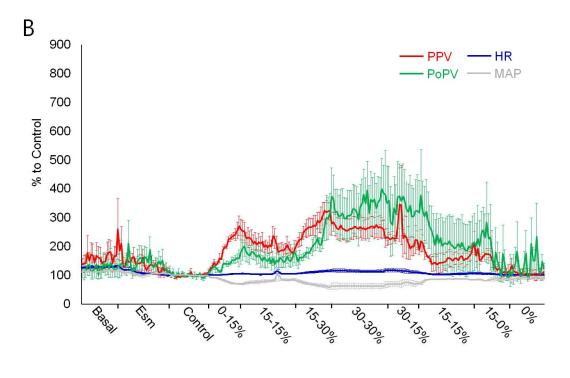
실험 중 HR, PPV, PoPV 및 MAP를 포함하는 혈역학적 변수의 변화를 지속적으로 모니터링 하고 데이터를 30초마다 기록 하였다(그림 5, 표1, 표2). 또한 서로 다른 실혈 %에 따른 이러한 변수들의 평균값을 비교하였다(그림6). 통제된 출혈에서 HR, PPV 및 PoPV는 증가하였지만 MAP는 감소하였다. 대조적으로 통제된 수혈에서 HR, PPV, PoPV는 감소하였지만 MAP는 증가하였다(그림 5A). Esmolol의 사용으로 기저 HR에서 25~30%로 HR가 감소되었지만 출혈 전 MAP는 65 mmHg 이하로 저혈압이 되지 않도록 하였다(그림 5B). Esmolol의 사용으로 통제된 출혈이 적용된 돼지와 비교하였을 때 HR, PPV 및 PoPV에서 출혈로 인한 변화가 상대적으로 감소하였다(그림 5B).

실혈양이 15% 및 30%인 통제된 출혈이 적용된 돼지에서 평균 PPV는 기준선인 10.14에서 18.01 및 31.44로 증가하였으며 평균 PoPV는 기준선인 33.32에서 36.48 및 51.18로 증가하였다(표 1). 실혈양이 15% 및 30%인 Esmolol을 사용한 돼지에서 평균 PPV는 기준선인 14.16에서 29.00및 37.55로 증가하였으며 평균 PoPV는 기준선인 37.91에서 61.07 및 112.35로 증가하였다(표 2).

MAP는 통제된 출혈로 40%의 실혈을 겪은 돼지(그림 5A)와 Esmolol을 사용하면서 30%의 실혈을 겪은 돼지에서만 65 mmHg 미만으로 감소하였다(그림 5B). Esmolol을 사용한 돼지 4마리 중 한 마리는 30%의 실혈로 사망하였다(표 2).







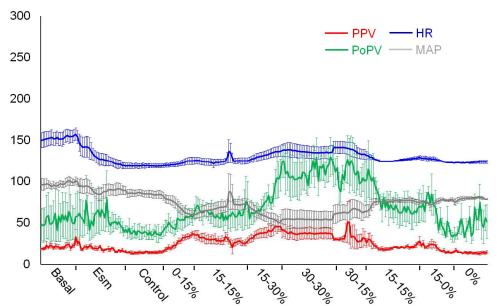


그림 5. 통제된 출혈 및 수혈 군과 Esmolol 사용 군에서 혈역학 매개 변수들의 변화 그래프. Jung 등에서 발췌(34).

PPV, pulse pressure variation; Red

PoPV, pulse oximeter plethysmograph variation; Green

MAP, mean arterial pressure (mmHg); Grey

HR, heart rate(/min); Blue

(A) 통제된 출혈 및 수혈 군

위 그래프: control과 비교하여 %로 표현

아래 그래프 : 절대값

(B) Esmolol 사용 군

위 그래프 : control과 비교하여 %로 표현

아래 그래프 : 절대값

표 1. Hemodynamic and laboratory parameters of controlled hemorrhage-only pigs

						(IN -4, IIICAII	(in -4, illean 1 standard cirol)
Hemorrhage	Control	15%	30%	40%	30%	15%	%0
Body weight (kg)	38.75 ± 0.63						
MAP (mmHg)	97.44 ± 1.15	84.09 ± 0.93	75.50 ± 1.33	56.17 ± 1.14	76.45 ± 1.78	91.31 ± 1.26	92.90 ± 1.30
HR (/min)	162.08 ± 2.49	182.93 ± 2.49	224.68 ± 1.96	243.41 ± 2.36	224.94 ± 1.98	205.32 ± 1.80	189.36 ± 1.56
PPV	10.14 ± 0.40	18.01 ± 0.54	31.44 ± 1.20	37.48 ± 1.15	26.96 ± 0.94	16.46 ± 0.33	11.19 ± 0.28
PoPV	33.32 ± 1.96	36.48 ± 0.81	51.18 ± 1.90	78.21 ± 2.87	63.91 ± 1.40	43.86 ± 1.18	31.56 ± 1.07
BT (°C)	37.58 ± 0.14	37.83 ± 0.27	37.80 ± 0.16	38.05 ± 0.22	38.01 ± 0.24	37.80 ± 0.20	37.55 ± 0.15
$\mathrm{Hb}\left(\mathrm{g/dL}\right)$	9.75 ± 0.26	10.55 ± 0.32	10.28 ± 0.43	9.73 ± 0.53	10.23 ± 0.45	11.43 ± 0.83	10.60 ± 0.29
Plt $(10^3/\mu L)$	341.25 ± 72.58	330.75 ± 74.96	342.25 ± 73.54	332.75 ± 63.71	324.75 ± 64.91	345.50 ± 87.21	348.00 ± 71.91
Hd	7.46 ± 0.04	7.41 ± 0.03	7.43 ± 0.05	7.43 ± 0.04	7.40 ± 0.05	7.40 ± 0.07	7.42 ± 0.07
PCO2 (mmHg)	37.63 ± 2.52	38.73 ± 1.23	38.88 ± 1.62	36.03 ± 0.68	41.65 ± 2.75	44.83 ± 1.10	43.25 ± 1.71
PO2 (mmHg)	136.88 ± 19.40	123.73 ± 21.16	133.70 ± 10.22	128.33 ± 11.53	136.43 ± 12.01	141.00 ± 16.49	138.83 ± 15.21
Glucose (mg/dL)	102.25 ± 7.85	137.25 ± 14.73	212.25 ± 31.00	285.00 ± 53.51	267.75 ± 48.90	247.75 ± 44.01	214.25 ± 42.83
Lactate (mmol/L)	2.03 ± 0.55	2.08 ± 0.35	2.83 ± 0.61	5.10 ± 1.33	5.13 ± 1.58	4.80 ± 1.59	4.43 ± 1.48
MAP, mean arterial pressure; HR, heart rate; PPV, pulse pressure variation; PoPV, pulse oximetry plethysmography variation; BT, body temperature; Hb	pressure; HR, heart	rate; PPV, pulse pre	ssure variation; PoP	V, pulse oximetry p	olethysmography var	iation; BT, body ter	nperature; Hb,

hemoglobin; Plt, platelet; PCO2, partial pressure of carbon dioxide; PO2, partial pressure of oxygen

표 1. 통제된 출혈 및 수혈 군에서 혈역학 매개 변수들의 평균값 (mean ± standard error). Jung 등에서 발췌(34).

王 2. Hemodynamic and laboratory parameters of esmolol-treated pigs

					(N = 4, mean)	$(N = 4, mean \pm standard error)$
Hemorrhage	Basal	Control	15%	30%	15% (N = 3)	0% (N = 3)
Bwt (kg)	41.38 ± 1.11					
MAP (mmHg)	96.75 ± 0.96	84.95 ± 0.96	69.44 ± 1.53	54.11 ± 1.70	75.12 ± 0.60	78.89 ± 0.43
HR (/min)	152.65 ± 1.61	118.73 ± 0.55	125.03 ± 0.87	136.10 ± 1.25	126.26 ± 0.29	123.06 ± 0.25
PPV	21.00 ± 0.52	14.16 ± 0.31	29.00 ± 0.83	37.55 ± 1.12	21.24 ± 0.56	14.11 ± 0.30
PoPV	53.04 ± 4.84	37.91 ± 1.53	61.07 ± 2.40	112.35 ± 3.41	81.90 ± 4.18	76.35 ± 6.78
BT (°C)	37.63 ± 0.35	37.40 ± 0.47	37.43 ± 0.46	37.55 ± 0.45	37.33 ± 0.52	37.37 ± 0.53
Hb (g/dL)		9.53 ± 0.44	9.68 ± 0.63	9.55 ± 0.61	9.77 ± 0.93	9.93 ± 0.88
$Plt(10^3/\mu L)$		360.75 ± 47.67	358.00 ± 52.29	338.25 ± 70.13	282.00 ± 8.89	281.67 ± 13.28
Hq		7.53 ± 0.01	7.50 ± 0.02	7.46 ± 0.03	7.50 ± 0.04	7.53 ± 0.01
PCO2 (mmHg)		35.28 ± 1.28	33.53 ± 1.69	31.08 ± 0.92	33.07 ± 2.39	34.37 ± 3.33
PO2 (mmHg)		147.93 ± 12.74	160.95 ± 11.67	156.93 ± 8.17	160.97 ± 12.73	166.23 ± 11.26
Glucose (mg/dL)		83.00 ± 3.81	134.25 ± 21.50	189.75 ± 44.27	192.33 ± 33.65	183.67 ± 24.04
Lactate (mmol/L)		2.30 ± 0.29	3.15 ± 0.48	4.98 ± 1.27	4.70 ± 0.65	3.93 ± 0.54

MAP, mean arterial pressure; HR, heart rate; PPV, pulse pressure variation; PoPV, pulse oximetry plethysmography variation; BT, body temperature; Hb, hemoglobin; Plt, platelet; PCO2, partial pressure of carbon dioxide; PO2, partial pressure of oxygen 표 2. Esmolol 사용 군에서 혈역학 매개 변수들의 평균값 (mean ± standard error). Esmolol을 사용한 돼지 4마리 중 한 마리는 30%의 실 혈로 사망하여 수혈은 3마리에서만 수행되었다. Jung 등에서 발췌(34).

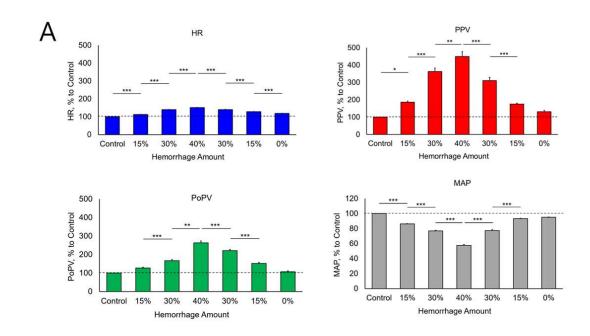
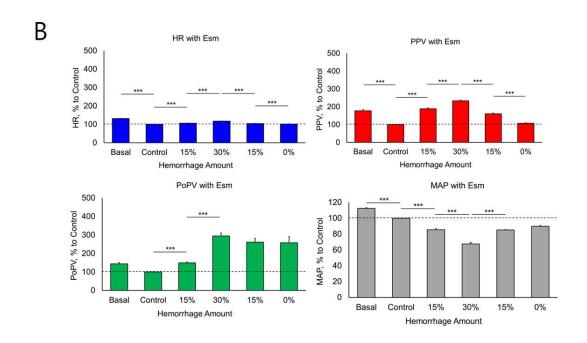


그림 6. 출혈 및 수혈 동안 HR, PPV, PoPV, MAP의 평균값 변화. Jung 등에서 발췌(34).

(A) 통제된 출혈 및 수혈 군
데이터는 control에 대한 백분율(%)로 표시되었다.
*P < 0.05. **P < 0.01. ***P < 0.001.



(B) Esmolol 사용 군 데이터는 control에 대한 백분율(%)로 표시되었다. $^*P < 0.05. ~^*P < 0.01. ~^{***}P < 0.001.$

제 2 절 PPV와 PoPV의 상관관계

PPV와 PoPV는 통제된 출혈 및 수혈을 한 경우에는 잘 연관되어 있었다(Pearson's r=0.717, p<0.001). 그러나 Esmolol을 사용한 돼지에서 PoPV는 실혈량을 과대평가 했으며 PPV와의 상관관계는 통제된 출혈만 있는 돼지에서만큼 좋지 않았다(r=0.532, p<0.001) (그림 7).

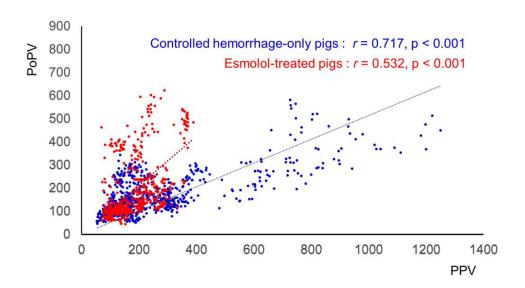
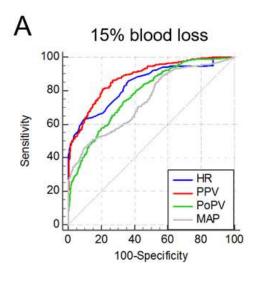
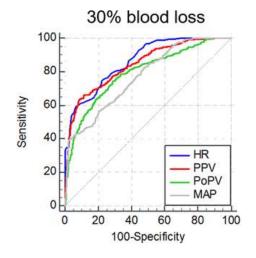


그림 7. Pearson의 상관 계수(r)에 의해 통제된 출혈 및 수혈 군(파란색점)와 Esmolol 사용 군(빨간색 점)에서 PPV와 PoPV 사이의 상관관계를 평가하였다. Jung 등에서 발췌(34).

제 3 절 실혈량에 대한 진단 능력

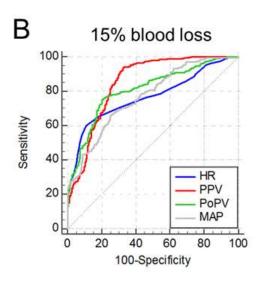
통제된 출혈 및 수혈 군에서 15% 및 30%의 실혈량은 PPV(AUC = 0.878 및 0.843) 및 HR(AUC = 0.841 및 0.864)으로 정확하게 예측 되었다(그림 8A 및 표 3). 그러나 실혈량 15% 및 30% 에 대한 PoPV(AUC = 0.779 및 0.793) 및 MAP(AUC = 0.742 및 0.771)의 진단 능력은 PPV 및 HR의 경우만큼 정확하지는 않았다. Esmolol이 사용된 돼지에서 15%의 실혈량에 대해 HR 의 진단 능력은 저하 되었다(AUC = 0.766 및 0.733) (그림 8B). 그러나 Esmolol이 사용된 돼지에서는 15% 및 30%의실혈량에 대해 PPV(AUC = 0.848 및 0.804), PoPV(AUC = 0.808 및 0.842)로 정확하게 예측할 수 있었다(그림 8B 및 표3).

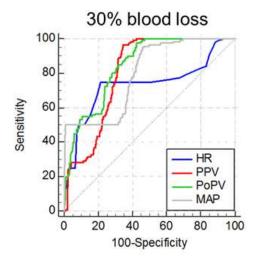




Controlled hemorrhage-only pigs

	Al	JC
	15%	30%
HR	0.841	0.864
PPV	0.878	0.843
PoPV	0.779	0.793
MAP	0.742	0.771





Esmolol-treated pigs

1	AUC		
	15%	30%	
HR	0.766	0.733	
PPV	0.848	0.804	
PoPV	0.808	0.842	
MAP	0.766	0.793	

- 그림 8. 15% 및 30%의 혈액량 손실에 대한 HR, PPV, PoPV, MAP의 진단 능력은 area under the receiver operating characteristic curve (AUC)로 평가하였다. Jung 등에서 발췌(34).
- (A) 통제된 출혈 및 수혈 군에서 PPV와 HR은 15% 및 30%의 혈액량 손실을 정확하게 예측하였다.
- (B) Esmolol 사용 군에서 HR의 진단 능력은 저하되었지만 PPV와 PoPV의 진단 능력은 여전히 양호하였다.

⊞ 3. Pairwise comparison of the area under the receiver operating characteristic curves

Controlled hemorrhage-only pigs	2012/150924	- POST F 2-19	Accord (PARS)		
	D-AUC	SE	95% CI	Z	P-values
15% of blood volume loss					
HR vs. PPV***	0.0363	0.0122	0.0123 - 0.0603	2.968	0.0030
HR vs. PoPV***	0.0622	0.0138	0.0352 - 0.0892	4.514	< 0.0001
HR vs. MAP***	0.0997	0.0205	0.0595 - 0.1400	4.862	< 0.0001
PPV vs. PoPV***	0.0985	0.0136	0.0718 - 0.1250	7.225	< 0.0001
PPV vs. MAP***	0.1360	0.0173	0.1020 - 0.1700	7.862	< 0.0001
PoPV vs. MAP	0.0375	0.0240	-0.0096 - 0.0847	1.562	0.1183
30% of blood volume loss					
HR vs. PPV	0.0205	0.0144	-0.0078 - 0.0487	1.420	0.1557
HR vs. PoPV***	0.0708	0.0143	0.0428 - 0.0989	4.949	< 0.0001
HR vs. MAP***	0.0922	0.0185	0.0560 - 0.1280	4.987	< 0.0001
PPV vs. PoPV***	0.0504	0.0141	0.0227 - 0.0780	3.570	0.0004
PPV vs. MAP***	0.0718	0.0150	0.0423 - 0.1010	4.782	< 0.0001
PoPV vs. MAP	0.0214	0.0187	-0.0152 - 0.0579	1.146	0.251
smol ol-treated pigs					
	D-AUC	SE	95% CI	Z	P-values
15% of blood volume loss	(c)				
HR vs. PPV***	0.0818	0.0215	0.0396 - 0.1240	3.799	0.0001
HR vs. PoPV	0.0414	0.0243	-0.0062 - 0.0889	1.705	0.0882
HR vs. MAP	0.0008	0.0234	-0.0451 - 0.0466	0.033	0.9740
PPV vs. PoPV*	0.0405	0.0198	0.0016 - 0.0793	2.042	0.0411
PPV vs. MAP***	0.0811	0.0118	0.0580 - 0.1040	6.879	< 0.0001
PoPV vs. MAP	0.0406	0.0208	-0.0002 - 0.0814	1.952	0.0509
30% of blood volume loss					
HR vs. PPV	0.0710	0.0401	-0.0075 - 0.1500	1.773	0.0763
HR vs. PoPV**	0.1090	0.0380	0.0349 - 0.1840	2.877	0.0040
HR vs. MAP	0.0600	0.0424	-0.0232 - 0.1430	1.414	0.1574
PPV vs. PoPV*	0.0384	0.0171	0.0048 - 0.0720	2.241	0.0251
PPV vs. MAP	0.0110	0.0152	-0.0188 - 0.0409	0.725	0.4685
PoPV vs. MAP*	0.0494	0.0212	0.0079 - 0.0910	2.331	0.0198

D-AUC, difference between area under curves; SE, standard error; CI, confidence interval; HR, heart rate; PPV, pulse pressure variation; PoPV, pulse oximeter plethysmographic waveform variation; MAP, mean arterial pressure $^*P < 0.05$. $^{**}P < 0.01$. $^{***}P < 0.001$.

표3. 혈역학적 매개 변수들(HR, PPV, PoPV, MAP)의 진단 능력에 대한 area under the receiver operating characteristic curve(AUC) 간의 비교. Jung 등에서 발췌(34).

 $^{^*}P < 0.05. \ ^{**}P < 0.01. \ ^{***}P < 0.001.$

제 4 장 고 찰

제 1 절 연구의 의의

혈액 손실량을 예측하는데 더 유용한 도구를 결정하기 위해 ROC 곡선의 AUC로 15% 및 30%의 혈액량 손실에 대한 HR, PPV, PoPV 및 MAP의 진단 능력을 평가하였다. 그런 다음 HR, PPV, PoPV 및 MAP간의 AUC를 비교 하였다. 통제된 출혈 및 수혈 군에서 HR 및 PPV는혈액량 손실을 정확하게 예측 할 수 있었다. Esmolol의 사용으로 HR의진단 능력은 감소하였지만 PPV 및 PoPV의 진단 능력은 여전히 좋았다.이러한 결과로부터 PoPV가 특히 베타 차단제를 복용 중인 외상 환자에서 출혈량을 예측하고 지속적인 출혈을 감지하는데 유용한 비침습적인도구로 활용될 가능성을 확인하였다.

본 연구에서 우리는 단계적으로 이루어진 출혈과 수혈 동안에 HR, PPV, PoPV 및 MAP의 변화를 관찰하였다. MAP는 다량의 출혈이 있어야 65 mmHg 미만으로 떨어졌는데, 통제된 출혈 및 수혈 군에서 40% 이상, Esmolol 사용 군에서 30% 이상의 실혈이 발생했을 때 이었다. 이는 MAP (< 65 mmHg)가 출혈성 쇼크의 초기 기간 동안 지속적인 혈액량 손실을 예측하는데 있어 민감한 지표가 아님을 보여준다.

본 연구에서 베타 차단제의 사용은 출혈성 쇼크에 대한 보상 반응을 감소시켜 동일한 혈액량 손실에서도 더 심각한 조직 저산소증을 유발함을 확인하였다. Esmolol을 사용한 돼지 4마리 중 한 마리는 혈액량의 30%를 소실한 이후 사망하여 후속 수혈을 진행할 수 없었다. 본 연구의 파일럿 실험에서 Esmolol이 사용된 두 마리 돼지 중 두 마리(100%)가 혈액량의 40% 손실 후 심각한 쇼크로 사망한 바 있다. 또한 Esmolol을 사

용한 군의 경우 혈액량의 30% 손실 상태에서 젖산(lactate) 수치(4.98 ± 1.27 mmol/L)는 통제된 출혈 및 수혈 군에서 혈액량의 40%를 손실 했을 때의 수치(5.10 ± 1.33 mmol/L)와 유사하였다(표1 및 표2). 이전의 임상 관찰 연구에서 손상 전 베타 차단제의 복용력이 노인 외상 환자의 사망률 증가와 관련이 있다고 보고된 바 있어(16) 베타 차단제의 사용력은 실혈 상황에서 쇼크에 더 취약하게 하는 요소일 수 있음을 보여준다.

PPV와 PoPV의 correlation이 통제된 출혈 및 수혈 군과 Esmolol 사용 군 모두에서 통계적으로 유의하였으나 Esmolol을 사용한 돼지에서 PPV와 PoPV의 상관관계가 통제된 출혈 및 수혈 군에서 만큼 좋지는 않았다. 이의 원인으로는 arterial wave에 비하여 상대적으로 pulse oximeter plethysmographic waveform(PoP 파형)을 형성하는 말초 혈관이 실혈과 베타 차단제 두 가지 요소에 복합적으로 영향을 받았기 때문일 가능성이 있을 것으로 보인다.

Esmolol을 사용한 돼지에서 혈액량의 15% 손실에 대한 PPV의 진단 능력은 PoPV보다 우수 하였다. 그러나 혈액량의 30% 손실에서는 PPV 보다 PoPV의 진단 능력이 더 우수하였다. 이러한 결과가 나온 정확한 메커니즘을 본 연구 결과로부터 밝히기는 어렵지만, PoP 파형 형성의 원리를 통해 추정해 볼 수 있다.

Golvparvar 등의 연구에 의하면 출혈 상황은 아니지만 Tympanoplasty (고실성형) 수술 중인 환자들에게 sodium nitroprusside를 사용하여 MAP를 50mmgHg에서 60 mmHg 사이로 낮추었을 때 PoP 파형의 δ -down component(양압 환기 중 PoP 파형의 apneic plateau를 base로 했을때 아래로 떨어진 길이)가 증가함을 밝혔었다(33).

베타 차단제를 사용할 경우, 상대적으로 arterial wave 보다 말초에서 측정되는 PoP 파형이 blood volume에 더 민감하게 반응할 가능성이 높다.

따라서 통제된 출혈에서와 비교하여 베타 차단제를 사용 중인 출혈 상황에서는 상대적으로 PoPV의 실혈량에 대한 변화폭이 증대되어 이로 인해 출혈량에 대한 정확도(AUC)를 PPV에 비해 상대적으로 높였을 가능성이 있을 것으로 보인다.

PoPV는 마취하에 인공호흡기로 양압 환기 중인 환자에서만 측정할 수 있는 것으로 알려져 있다. 양압 환기가 필요한 중증 외상 환자의 경우 PoPV는 출혈량을 추정하거나 지속적인 출혈을 감지하는데 도움을 줄수 있다(31,32). 그러나 인공호흡기 적용이 필요 없는 덜 심각한 외상 환자의 경우 임상적 사용이 제한될 수 있다. 자발 호흡 중인 외상 환자에 대한 PoPV의 타당성을 검토하기 위해서는 추가 연구가 필요하다.

광용적맥파 파형이 비침습적이며 blood volume을 반영할 수 있다는 큰 장점에도 불구하고 산소포화도 이외의 측정을 위해 선뜻 활용되지 못하는 이유로는 임상 상황에 존재하는 여러 변수들에 의해 받는 영향 때문일 것이다. 아직 이와 관련한 연구가 충분하지 못하지만 파형에 대한이해를 통해 volume responsiveness 나 실혈량 예측 등 중요한 지표로활용될 가능성이 있다. 본 연구는 베타 차단제를 사용 중인 환자에서 실혈량을 예측하기 위한 신뢰할 만한 혈역학적 변수가 아직 연구되어 있지못하다는 필요 하에 PoPV를 이용한 출혈량 예측이 가능함을 보여줌으로써 의공학적 데이터의 임상적 활용의 가능성을 확대할 수 있었다.

제 2 절 광용적맥파 파형에 대한 추가 고찰

본래 PPV와 PoPV는 개념적으로는 한 호흡주기 안에서 PP 및 PoP의 최대값과 최소값을 선택하여 계산되어지나 실제 임상 현장에서의 활용성을 용이하도록 하고자 본 연구에서는 8번의 호흡주기인 30초 동안의 파형들에서 PP 및 PoP의 최대값과 최소값을 선택하여 PPV와 PoPV를 계산하였다.

PP 파형과 PoP 파형 모두 심실의 수축에 의해 연속적으로 생성되는 파형이다. 따라서 한 호흡 주기 안에서 채택되는 PPmax는 동일 심실 수축에 의해 형성되는 PoP 파형에서 PoPmax가 되는지, PPmin 과 PoPmin 도 역시 동일 심실 수축에 의해 형성되는 파형끼리 matching이 되는지를 알아보았다.

먼저, 동일 심실 수축으로 인해 발생하는 PP 파형과 PoP 파형 간에 어느 정도의 time delay가 있는지 알아보기 위해 한 마리의 돼지에서 데이터를 분석해 보았고 PP 파형으로부터 약 0.2초 후 PoP 파형이 형성됨을 확인할 수 있었다(그림 9). 그러나 출혈양이 증가함에 따라 이러한 time delay가 더 길어져 0.3초까지 delay가 증가함을 확인 하였다.

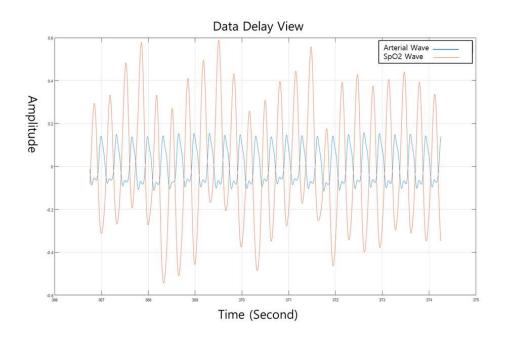


그림9. 통제된 출혈 및 수혈 군에 해당하는 돼지에서 아직 출혈을 시작하지 않은 안정기의 데이터 일부임. arterial wave(PP 파형)를 0.2초 뒤로 이동 시켰을 때 pulse oximeter plethysmographic waveform(PoP 파형)의 주기와 가장 잘 일치하였다.

다음으로 8 호흡 주기 안에서 선택된 PPmax와 PoPmax가 같은 심실 수축에 의해 발생하는 PP 파형과 PoP 파형끼리 일치하는지, 그리고 PPmin과 PoPmin이 일치하는지를 확인하였다. 결과적으로 그림 10 에서와 같이 각각의 max 값과 min 값에서 파형의 위치가 일치하지 않았다.

이렇게 파형끼리 일치하지 않는 이유로는 말초에서 측정되는 PoP 파형이 동맥에서 측정하는 PP 파형에 비해 불안정하기 때문일 것으로 보인다. 호흡 주기를 늘려서 신호를 충분히 받아 최대값과 최소값을 선택함으로써 이러한 불안정성을 극복할 수 있다.

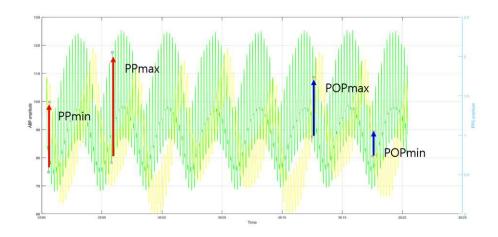


그림 10. 8호흡 주기 안에서 PPmax와 PoPmax는 서로 다른 심실 수축에 의해 형성되는 파형으로 서로 일치하지 않았다. PPmin과 PoPmin 역시 일치하지 않았다.

한 호흡 주기에서 계산되어지는 PPV와 PoPV를 선택한 후 8호흡 주기 씩 평균을 구한 경우와 본 연구에서와 같이 8호흡 주기 안에서 최대값과 최소값을 선택한 경우 간에 차이가 있는지를 확인해보기로 하였다. 통제된 출혈 및 수혈군에 속한 돼지와 Esmolol을 사용한 돼지 한 마리씩의데이터를 추가로 분석해 보았다. 통제된 출혈 및 수혈을 수행한 돼지의경우에는 각각의 호흡 주기에서 구한 PPV와 PoPV 8개씩을 모아서 평균하여 구한 값과 8호흡 주기 안에서 PP와 PoP의 최대값과 최소값을선택하여 계산한 값 간에 corrleation은 PPV는 r=0.96, PoPV는 r=0.94로 비슷하였다. Esmolol을 사용한 돼지에서는 PPV의 r=0.91, PoPV의 r=0.85 이었다(그림 11).

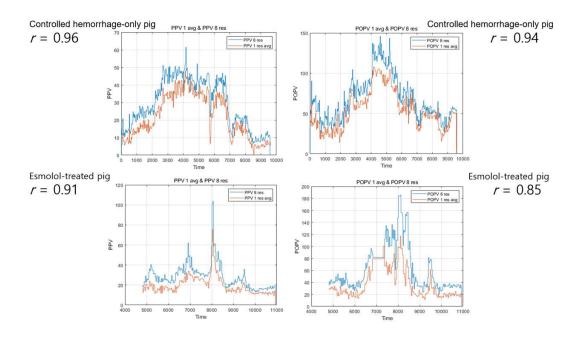


그림 11. 한 호흡 주기 안에서 구한 PPV와 PoPV 8개를 평균한 경우와 8주기에서 최대값과 최소값을 선택하여 계산한 PPV와 PoPV 간의 상관성 비교.

제 3 절 연구의 제한점

본 연구는 예비 실험이며 다음과 같은 제한점들이 있다.

첫째, 돼지의 심박수를 신속하게 조절하기 위해 장시간 지속되는 경구용 베타 차단제 대신 정맥 주사용의 속효성 베타 차단제인 Esmolol을 사용하였다. 임상 상황에서는 환자들이 심혈관 질환의 치료 목적으로 작용시간이 긴 경구용 베타 차단제를 수년간 복용하고 있는 경우가 일반적이다. 따라서 건강한 어린 돼지에 Esmolol을 정맥 투약으로 단시간 사용한것은 경구용 베타 차단제를 오랜 기간 복용해온 외상 환자를 완전히 모방하지 못했다고 볼 수 있다. 이를 극복하기 위해서는 장기간의 경구용베타 차단제를 사용한 경우에 출혈에 의한 혈역학적 매개 변수들의 변화와 관련한 후속 연구가 필요하다.

둘째, 통제된 출혈과 수혈을 유도한 소수의 동물을 사용하였기 때문에 사람에서 발생하는 임상 상황을 나타내기에 제한이 있을 수 있다. 대동물을 이용한 출혈 연구 모델에서는 이전부터 개와 돼지가 많이 사용되었었는데 개의 경우에는 비장의 혈액 저장 능력이 뛰어나 저혈량성 쇼크와 관련한 심혈관 및 혈역학적 반응에 있어서 사람과의 유사성이 떨어지는 단점이 있다. 따라서 본 연구에서는 출혈에 따른 혈액 응고 메커니즘과심혈관 및 혈역학적 반응이 사람과 유사한 돼지를 사용하여 연구를 수행하였다(35).

셋째, 본 연구에서는 수컷 돼지만을 사용하였다. 기존의 실험 연구에서는 estrogen이 cardiovascular dysfunction을 방지하여 출혈성 쇼크로 인한 사망을 지연시킨다는 보고가 있었다(36). 더욱이, estrogen은 중상을 입은 환자를 위한 대체 치료 전략으로 간주되기도 한다(37,38). 따라서 본연구에서는 출혈성 쇼크 반응에 대한 estrogen의 교란 효과를 피하기 위해 수컷 돼지만을 사용하였다. 그러나 많은 전문가들은 임상 상황과의

유사성을 위해 수컷과 암컷 동물을 모두 사용할 것을 권장 한다(39.40).

본 연구의 제한점을 극복하기 위해서는 대규모 임상 연구 또는 수컷과 암컷 돼지를 모두 사용한 동물 실험이 요구된다. 또한 제어되지 않은 실제 출혈 상황에서 경구 베타 차단제의 장기간 사용이 PPV 및 PoPV의 변화에 미치는 영향도 조사되어야 한다.

제 5 장 결 론

결론적으로 PoPV는 Esmolol 주입 유무에 관계없이 돼지 출혈성 쇼크모델에서 PPV와 잘 연관되어 있었다. Esmolol의 사용은 출혈로 인한 HR의 변화를 둔화 시켰다. 그러나 Esmolol 사용 중에도 혈액량 손실에 대한 PPV 와 PoPV의 진단 능력은 여전히 좋았다. 본 연구로부터 우리는 PoPV가 베타 차단제를 복용하던 중상을 입은 환자에서 수혈을 시작할지 여부를 신속하게 결정하기 위해 출혈량을 예측하기 위한 비침습적도구로 활용될 수 있음을 확인하였다.

이해관계의 충돌 등에 관한 명기

본 연구에 사용된 연구비의 일부는 서울대학교병원(과제 번호: 0420170380)으로부터 지원받았으며, 언급할 만한 이해관계의 충돌은 없다.

본 논문은 Jung 등(34)이 발표한 논문의 내용을 포함하고 있다.

참고문헌

- 1. American College of Surgeons Committee on Trauma. Advanced Trauma Life Support (ATLS) student course manual. 9th ed. Chicago, IL: American College of Surgeons; 2012.
- 2. Gann DS, Drucker WR. Hemorrhagic shock. J Trauma Acute Care Surg. 2013;75:888-95.
- 3. Cannon JW. Hemorrhagic shock. N Engl J Med. 2018;378:370-9.
- 4. Ley EJ, Salim A, Kohanzadeh S, Mirocha J, Margulies DR. Relative bradycardia in hypotensive trauma patients: a reappraisal. J Trauma. 2009;67:1051-4.
- 5. Vandromme MJ, Griffin RL, Kerby JD, McGwin G, Rue LW, Weinberg JA. Identifying risk for massive transfusion in the relatively normotensive patient: utility of the prehospital shock index. J Trauma. 2011;70:384-8.
- 6. Campbell R, Ardagh MW, Than M. Validation of the pulse rate over pressure evaluation index as a detector of early occult hemorrhage: a prospective observational study. J Trauma Acute Care Surg. 2012;73:286-8.
- 7. Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, Wafaisade A, Wyen H, Peiniger S, Paffrath T, Bouillon B, Maegele M; TraumaRegister DGU. A critical reappraisal of the ATLS classification of hypovolaemic

shock: Does it really reflect clinical reality? Resuscitation. 2013:84:309–13.

- 8. Morris JA Jr, MacKenzie EJ, Damiano AM, Bass SM. Mortality in trauma patients: the interaction between host factors and severity. J Trauma. 1990;30:1476–82.
- 9. McGwin G Jr, MacLennan PA, Fife JB, Davis GG, Rue LW 3rd. Preexisting conditions and mortality in older trauma patients. J Trauma. 2004;56:1291-6.
- 10. 2019 외상등록체계 통계연보 NMC-2020-0046-10
- 11. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. JAMA. 2003;290:199–206.
- 12. Gu Q, Paulose-Ram R, Dillon C, Burt V. Antihypertensive medication use among US adults with hypertension. Circulation. 2006;113:213-21.
- 13. 2019년 사망원인 통계 통계청 자료
- 14. Arbabi S, Campion EM, Hemmila MR, Barker M, Dimo M, Ahrns KS, Niederbichler AD, Ipaktchi K, Wahl WL. Beta-blocker use is associated with improved outcomes in adult trauma patients. J Trauma. 2007;62:56-61.
- 15. Inaba K, Teixeira PG, David JS, Chan LS, Salim A, Brown C,

- Browder T, Beale E, Rhee P, Demetriades D. Beta-blockers in isolated blunt head injury. J Am Coll Surg. 2008;206:432-8.
- 16. Neideen T, Lam M, Brasel KJ. Preinjury beta blockers are associated with increased mortality in geriatric trauma patients. J Trauma. 2008;65:1016–20.
- 17. Havens JM, Carter C, Gu X, Selwyn O, Rogers SO Jr. Preinjury beta blocker usage does not affect the heart rate response to initial trauma resuscitation. Int J Surg. 2012;10:518–21.
- 18. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. Ann Intensive Care. 2016; 6:111.
- 19. Cannesson M, Aboy M, Hofer CK, Rehman M. Pulse pressure variation: where are we today? J Clin Monit Comput. 2011;25:45–56.
- 20. Hofer CK, Cannesson M. Monitoring fluid responsiveness. Acta Anaesthesiol Taiwan. 2011;49:59-65.
- 21. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, Perel A. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the respiratory systolic variation test and static preload indicators. Br J Anaesth. 2005;95:746–55.
- 22. Cannesson M, Pestel G, Ricks C, Hoeft A, Perel A. Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists. Crit Care. 2011;15:R197.

- 23. Pottecher J, Chemla D, Xavier L, Liu N, Chazot T, Marescaux J, Fischler M, Diemunsch P, Duranteau J. The pulse pressure/heart rate ratio as a marker of stroke volume changes during hemorrhagic shock and resuscitation in anesthetized swine. J Trauma Acute Care Surg. 2013;74:1438–45.
- 24. Berkenstadt H, Friedman Z, Preisman S, Keidan I, Livingstone D, Perel A. Pulse pressure and stroke volume variations during severe haemorrhage in ventilated dogs. Br J Anaesth. 2005;94:721-6.
- 25. Convertino VA, Cooke WH, Holcomb JB. Arterial pulse pressure and its association with reduced stroke volume during progressive central hypovolemia. J Trauma. 2006;61:629–34.
- 26. Nouira S, Elatrous S, Dimassi S, Besbes L, Boukef R, Mohamed B, Abroug F. Effects of norepinephrine on static and dynamic preload indicators in experimental hemorrhagic shock. Crit Care Med. 2005;33:2339-43.
- 27. Cannesson M, Besnard C, Durand PG, Bohé J, Jacques D. Relation between respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude and arterial pulse pressure in ventilated patients. Crit Care. 2005; 9: R562-8.
- 28. Dorlas JC, Nijboer JA. Photo-electric plethysmography as a monitoring device in anaesthesia. Application and interpretation. Br J Anaesth. 1985;57:524–30.

- 29. Shelley KH. Photoplethysmography: beyond the calculation of arterial oxygen saturation and heart rate. Anesth Analg. 2007;105:S31-6.
- 30. Chan ED, Chan MM, Chan MM. Pulse oximetry: understanding its basic principles facilitates appreciation of its limitations. Respir Med. 2013;107:789-99.
- 31. Shamir M, Eidelman LA, Floman Y, Kaplan L, Pizov R. Pulse oximetry plethysmographic waveform during changes in blood volume. Br J Anaesth. 1999;82:178-81.
- 32. Pizov R, Eden A, Bystritski D, Kalina E, Tamir A, Gelman S. Arterial and plethysmographic waveform analysis in anesthetized patients with hypovolemia. Anesthesiology. 2010;113:83–91.
- 33. Golparvar M, Naddafnia H, Saghaei M. Evaluating the relationship between arterial blood pressure changes and indices of pulse oximetric plethysmography affiliations expand. Anesth Analg. 2002;95:1686-90.
- 34. Jung YS, Cho WS, Suh GJ, Lee JC, Kwon WY, Kim KS et al. Pulse oximeter plethysmograph variation during hemorrhage in beta-blockere-treated swine. J Surg Res. 2020;256:468-75.
- 35. Fülöp A, Turóczi Z, Garbaisz D, Harsányi L, Szijártó A.Experimental models of hemorrhagic shock: a review. Eur Surg Res. 2013;50(2):57-70.

- 36. Yu HP, Chaudry IH. The Role of Estrogen and Receptor Agonists in Maintaining Organ Function After Trauma-Hemorrhage. Shock. 2009;31:227-37.
- 37. Miller M, Keith J, Berman J, Burlington DB, Grudzinskas C, Hubbard W, Peck C, Scott C, Chaudry IH. Efficacy of 17a –ethynylestradiol–3–sulfate for Severe Hemorrhage in Minipigs in the Absence of Fluid Resuscitation. J Trauma Acute Care Surg. 2014;76:1409–16.
- 38. Hubbard W, Keith J, Berman J, Miller M, Scott C, Peck C, Chaudry IH. 17a-Ethynylestradiol-3-sulfate Treatment of Severe Blood Loss in Rats. J Surg Res. 2015;193:355-60.
- 39. Yoon DY, Mansukhani NA, Stubbs VC, Helenowski IB, Woodruff TK, Kibbe MR. Sex Bias Exists in Basic Science and Translational Surgical Research. Surgery. 2014;156:508–16.
- 40. Clayton JA. Studying both sexes: a guiding principle for biomedicine. FASEB J. 2016;30:519-24.

Abstract

Feasibility study of non-invasive prediction of blood volume loss using pulse oximeter plethysmographic waveform

Jung Yoon Sun

Department of Biomedical Engineering

College of Medicine

The Graduate School

Seoul National University

Background

Beta-adrenergic blocking agents may blunt hemorrhage-induced tachycardia. We performed this study to investigate the feasibility of non-invasive pulse oximeter plethysmographic waveform for predicting blood volume loss in esmolol-treated pigs with hemorrhagic

shock.

Methods

In four pigs, 15, 30, and 40% of blood volume was drawn over 10 minutes and maintained for 15 minutes for each step. Then, we transfused stored blood in reverse. In other four pigs, heart rate (HR) was reduced 30% from baseline through esmolol infusion. We used area under the receiver-operating characteristic curve (AUC) to compare the diagnostic abilities of HR, pulse pressure variation (PPV), pulse oximeter plethysmograph variation (PoPV), and mean arterial pressure (MAP) for blood volume loss.

Results

PPV and PoPV well-correlated in controlled hemorrhage-only pigs(r =0.717) and esmolol-treated pigs(r = 0.532). The diagnostic abilities of HR (AUC = 0.841 and 0.864), PPV (AUC = 0.878 and 0.843), and PoPV (AUC = 0.779 and 0.793) were accurate for predicting 15% and 30% of blood volume loss in controlled hemorrhage-only pigs. The diagnostic ability of HR was decreased (AUC = 0.766 and 0.733) in esmolol-treated pigs. However, diagnostic abilities of PPV (AUC = 0.848 and 0.804) and PoPV (0.808 and 0.842) were not deteriorated by esmolol.

Conclusions

Non-invasive pulse oximeter plethysmographic waveform may be considered as a feasable tool to predict blood volume loss in trauma patients taking beta-blockers.

Keywords:

Photoplethysmography; Adrenergic beta-antagonists; Shock,

hemorrhagic; Swine

 $Student\ Number: 2015-31209$