

백서의 출혈성 쇼크에서 출혈량에  
따른 심박수 변이도의 변화

연세대학교 대학원

의 학 과

박 준 석

백서의 출혈성 쇼크에서 출혈량에  
따른 심박수 변이도의 변화

지도교수 이 한 식

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2007년 12월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

박 준 석

# 박준석의 석사 학위논문을 인준함

심사위원\_\_\_\_\_인

심사위원\_\_\_\_\_인

심사위원\_\_\_\_\_인

연세대학교 대학원

2007년 12월

## 감사의 글

먼저 지금까지 저를 키워주시고 의학의 길로 안내를 해 주시고 현재의 제가 있도록 뒷바라지를 해 주신 부모님께 감사를 드립니다. 오랜 기간 동안 본 논문이 완성될 때까지 지도해주신 응급의학교실의 이한식 교수님, 김승호 교수님, 내과학교실 이문형 교수님, 의학공학교실 유선국 교수님께 진심으로 감사를 드립니다. 함께 실험을 하고 연구를 진행한 정상원 선생님께 감사를 드리고 뒤에서 물심양면으로 도움을 주신 응급의학교실과 의국원 선생님들께도 감사드립니다. 실험장비와 결과 분석에 많은 도움을 주신 한경대학교 생물정보통신 대학원 신호처리 응용연구실 김수찬 교수님께도 깊은 감사를 드립니다. 또한 실험의 결과 통계를 위해 애써주신 연세대학교 응용통계학과 박상언 교수님께도 감사드립니다. 실험을 시작한 지 어언 5년이 지났지만 이제야 결과를 내게 되어 오랜 시간동안 기다려주신 선생님들께 죄송하고 감사할 따름입니다. 제가 게으른 탓도 있었고 결과를 정리하는데 시간이 많이 필요했습니다. 임상 의사로서 일을 하고 있지만 앞으로 연구를 함에 있어 첫 걸음으로 생각하고 이 연구를 바탕으로 열심히 정진해 나가겠습니다. 마지막으로 늘 큰 힘이 되어주는 아내와 딸 주원에게 고맙다고 하고 싶습니다. 감사합니다.

저 자 씀

# 차 례

국문요약	1
I. 서론	2
II. 재료 및 방법	5
1. 실험동물 및 수술	5
2. 출혈 protocol	6
3. 기본 data 측정과 분석	6
가. 심전도 측정	6
나. 동맥압 측정	6
다. 호흡수 측정	6
라. 체온 측정	7
마. 분석	7
4. 장비 및 프로그램	9
5. 통계	9
III. 결과	10
1. 일반적 특성	10
2. 사망률	11
3. 군별 주요 시점에 따른 비교	13
4. 생존군과 사망군간 주요 시점에 따른 비교	15
5. 사망 직전 생존군과 사망군간 주요 시점에 따른 비교	16
IV. 고찰	18
V. 결론	23
참고문헌	24
영문요약	27

## 그림 차례

그림 1. 출혈 시기와 분석 구간 모식도 . . . . . 8

그림 2. 군별 생존분포함수 . . . . . 12

## 표 차례

표 1. 실험 동물의 각 군 간 일반적 특성 비교 . . . . .	10
표 2. 연구 대상군에 따른 사망 개체 수 . . . . .	11
표 3. 군별 주요 시점에 따른 분당 심박수의 평균 . . . . .	13
표 4. 군별 주요 시점에 따른 심박수의 LF/HF ratio의 평균 . . . . .	14
표 5. 출혈군 내 사망군과 생존군에 관한 분당 심박수 의 평균 . . . . .	15
표 6. 출혈군 내 사망군에 관한 심박수의 LF/HF ratio 의 평균 . . . . .	15
표 7. 출혈군 내 사망군과 생존군에 관한 사망 직전 심박수의 평균 . . . . .	16
표 8. 출혈군 내 사망군과 생존군에 관한 사망 직전 심박수의 LF/HF ratio의 평균 . . . . .	17

## 국문 요약

백서의 출혈성 쇼크에서 출혈량에 따른 심박수 변이도의 변화

출혈성 쇼크는 출혈에 의한 부적절한 장기관류와 조직의 산소공급의 부족으로 정의된다. 응급실로 내원한 외상 환자 중 출혈성 쇼크는 환자의 조기 사망의 주된 원인으로 알려져 있으나 이에 대한 최근 연구들의 장애 중 하나는 민감한 지표의 부재에 있다. 출혈성 쇼크 환자에서 생체 징후는 자율신경계의 조절이나 변화를 통해서 유지되거나 변화하고, 이 변화를 측정할 수 있다면 환자의 예후 판정과 치료에 도움이 될 것으로 생각된다. 이에 연구자는 백서를 대상으로 출혈성 쇼크에서 출혈량에 따른 심박수 변이도 변화를 관찰하여 쇼크 상태 대한 지표로서의 유용성을 알아보려고 하였다. 40마리의 체중 300-350g Sprague-Dawley계 백서 수컷을 임의로 4군으로 나누어 첫 번째 군은 대조군으로 출혈을 일으키지 않고 두 번째, 세 번째, 네 번째 군에서 15분 동안 각각 체중 100g 당 2ml, 2.5ml, 3ml의 출혈을 일으켜 출혈성 쇼크를 유도하고 대조군에서는 90분 간, 출혈군에서는 사망 시까지 혈압, 심박수, 심박수 변이도를 비교, 관찰하였다. 네 번째 군에서 의미 있게 사망률이 증가함을 나타내었다. 출혈 전, 출혈기, 지혈기의 심박수 변이도의 비교에서 출혈기에서 출혈군 중 사망군과 생존군의 심박수와 Low frequency/High frequency(LF/HF) ratio가 차이가 없었고, 지혈기에서 사망군의 심박수가 더 높았으며 LF/HF ratio는 의미 있게 낮았다. 급성 출혈기에 서맥을 보이며, 지혈기에 빈맥을 나타내고 LF/HF ratio가 감소하면 사망률이 증가함을 나타내었다. 추후에는 실제 임상에서 사용할 수 있도록 이들의 변화 양상을 더욱 세분화 된 출혈 단계와 실시간으로 관찰 할 수 있는 시스템의 구현과 연구가 필요한 것으로 사료 된다.

---

핵심 되는 말 : 출혈성 쇼크, 심박수 변이도, 자율신경계



# 백서의 출혈성 쇼크에서 출혈량에 따른 심박수 변이도의 변화

<지도교수 이한식>

연세대학교 대학원 의학과

박 준 석

## I. 서 론

쇼크란 조직에 필요한 산소 요구량과 산소 공급 간의 불균형에 의해 유발되는 임상증후군을 말하며 이러한 조직의 산소 불균형 상태는 모든 형태의 쇼크에서 가장 기초적인 문제이다. 전문외상구조술에 따르면 쇼크는 유발 원인에 따라 혈액량감소쇼크(hypovolemic shock), 심장성쇼크(cardiogenic shock), 신경성쇼크(neurogenic shock), 패혈쇼크(septic shock) 등으로 구분된다.<sup>1</sup> 그 중에서 응급센터로 내원하는 환자 중 가장 많은 비중을 차지하는 것은 외상에 의한 출혈에 따른 출혈성 쇼크(hemorrhagic shock)이다. 출혈에 의한 쇼크는 임상적으로 흔히 볼 수 있는 응급상황이고 지혈과 함께 신속한 수액치료 혹은 수혈이 필요한 상태이다. 출혈로 인한 혈액량의 감소는 일련의 복잡한 자율신경 및 호르몬의 반응을 유발함으로써 혈압을 유지할 수 있게 한다. 그 초기 반응은 주로 압수용체 반사를 통한 자율신경계 기전으로서 교감신경 활동이 항진되어 생명유지에 필수적인 장기에 말초혈액을 이동시켜 효과적으로 혈류를 공급하며, 심박동수 및 심근 수축력을 증가시킨다. 쇼크 상태가 진행된 경우에는 임상양상이 뚜렷해지기에 진단에 어려움은 없으나 진행된 쇼크의 경우 주요 장기의 기능부전이 비가역적으로 변화를 일으킨 상태이므로 치료에 대한 효

과가 매우 불량하며, 반면에 쇼크 초기 상태에서는 뚜렷한 임상양상이 없기에 진단과 치료가 지연될 수 있다. 따라서 쇼크의 초기 상태 평가와 치료의 중요성이 강조되는 바이다. 쇼크 환자에서 상태와 예후를 평가하는 방법으로는 혈액학적 지표와 혈중 매개체 등이 주로 사용되고 있다. 혈액학적 지표로는 수축기 혈압, 이완기 혈압, 맥박수(heart rate), 평균동맥압(mean arterial pressure), 중심정맥압(central venous pressure), 심박출량(cardiac output), 쇼크계수(shock index), 심박출계수(cardiac index)등이 사용되고 있고, 혈중 매개체를 이용하는 방법으로는 혈중 시토카인(cytokine)농도, 혈중젖산농도, 염기과다(base excess) 등이 있으나 정확도와 효용성면에서 만족할 만한 지표는 아직 개발되지 않은 실정이다.<sup>2</sup>

심장의 박동과 박동 사이의 변화를 나타내는 심박수변이도는 자율신경계에 의한 심혈관계 조절의 중요한 정량적인 지표이다. 심장의 박동과 박동사이의 변화는 Stephen Hales에 의해 18세기에 처음으로 보고되었으며,<sup>3</sup> 그 중요성은 약 40년 전 태아고통(fetal distress)이 심박수 변화가 생기기 이전에 심박수 변이도(heart rate variability, HRV)와 관련이 있음이 밝혀짐으로써 처음으로 대두되었다.<sup>4</sup>

자율신경계의 영향을 평가하는 방법 중 중추신경계와 압수용체, 화학수용체의 영향을 받는 심박수의 주기적 변화에 대한 분석은 많은 임상분야에서 자율신경계의 영향을 평가하는데 사용될 수 있으며 이것의 분석 방법으로서 스펙트럼 분석법(spectrum analysis)이 알려져 있다.<sup>5</sup> 이 중에서도 특히 파워스펙트럼분석(power spectral analysis, PSA)은 심박수 변이도의 분석에 가장 널리 사용되는 기법 중 하나로, 주기성을 갖는 변화 양상을 주파수별로 분리하여 표현할 수 있고 그 변화의 폭을 정량적으로 나타낼 수 있다.<sup>6,7</sup>

최근 많은 연구에서 자연적인 심박수의 변화양상, 즉 심박수의 변이도의 분석을 자율신경계의 반사활동을 평가하려는 목적으로 실행하고 있으며 심박수 변이도의 분석은 환자에게 비침습적인 방법으로 교감

신경계-부교감신경계의 균형에 대한 정보를 지속적으로 감시할 수 있는 장점이 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 심박수 변이도를 분석한다면 생체내의 혈액학적 변화 및 자율신경계의 영향을 정량화 할 수 있으며, 이를 통하여 심혈관계의 정상적 혹은 병적 상태를 조기에 진단할 수도 있고, 이들의 기전을 이해하는데도 도움을 받을 수 있다. 임상에서 심근경색 환자의 예후 판단이나, 당뇨병성 신경증, 신경과적 검진에서 일부 사용되고 있고, 심혈관계나 신경과적 연구에서도 사용되고 있다.<sup>8-10</sup> 일부 마취과 영역에서 출혈 모델에서 마취제의 영향을 알아보기 위해 심박수 변이도의 변화를 알아본 실험들은<sup>11</sup> 있지만 혈액량감소쇼크에 중점을 둔 연구는 거의 없는 실정이다.

따라서 저자는 백서를 대상으로 출혈로 인한 쇼크에서 출혈량에 따른 심박수 변이도 변화를 관찰하여 차이가 있는지를 알아보고, 쇼크 상태에 대한 지표로서 심박수 변이도의 유용성을 알아보고자 본 연구를 계획하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 실험동물 및 수술

실험동물들과 실험은 연세대학교 의과대학의 실험동물위원회의 방침 및 동물 실험에 관한 법규를 준수하였다. 동물들은 외부와 격리되고 통제된 환경에서 자유롭게 물과 사료를 먹을 수 있었다.

체중 300-350g의 Sprague-Dawley 백서 수컷 40마리를 10마리씩 임의로 네 군으로 나누었다. 첫 번째 군은 대조군으로 출혈을 일으키지 않은 군이고 나머지 세 군은 출혈량에 따라 나누었다.

첫 번째 군 (10마리) : 대조군으로 출혈을 일으키지 않음

두 번째 군 (10마리) : 2ml/100g/15분의 출혈을 일으킴

세 번째 군 (10마리) : 2.5ml/100g/15분의 출혈을 일으킴

네 번째 군 (10마리) : 3ml/100g/15분의 출혈을 일으킴

백서를 복강 내 주사로 마취한 후(thiopental sodium, 50mg/kg) 양와위(supine position)로 고정하고 수술을 위해 양쪽 서혜부(inguinal area)와, 심전도 전극을 붙이기 위해 사지의 털을 동물용 전기면도기로 제거하였다. 양쪽 서혜부에 최소한의 절개를 하여 동맥혈압 측정을 위해 좌측 대퇴동맥에 24gauge 카테터(Becton Dickinson Korea, Korea)를, 출혈을 위해 우측 대퇴정맥을 통해 하대정맥으로 22gauge 혈관 내 카테터를 삽입하였다. 우측의 카테터는 직접 제작한 신호 증폭기를 거쳐 DAQ board(DAQ Pad-6020E, National Instruments, Austin, Tex, U.S.A.)에 연결하였고 좌측의 카테터는 출혈을 일으키기 위해 withdrawal syringe pump(KDS210, KD Scientific, New Hope, PA, U.S.A.)에 연결하였다.

## 2. 출혈 protocol

준비와 수술이 끝나고 10분간의 안정기 후 좌측 대퇴정맥에서 withdrawal syringe pump를 이용하여 출혈을 유도하였다. 첫 번째 군은 대조군으로 출혈을 일으키지 않고 두 번째, 세 번째, 네 번째 군에서 15분 동안 각각 체중 100g당 2ml, 2.5ml, 3ml의 출혈을 일으켜 출혈성 쇼크를 유도하고 대조군에서는 90분간, 출혈군에서는 사망 시까지 관찰하였다. 사망은 평균동맥압(mean arterial pressure)이 10mmHg 이하로 규정을 하였다.

## 3. 기본 data 측정과 분석

### 가. 심전도 측정

심전도 측정을 위하여 우측 상지와 양 하지에 순은으로 된 mesh 전극을 부착하였고 각 전극을 통해 심전도 신호를 증폭하여 DAQ board에서 디지털화하여 컴퓨터의 hard disk에 on-line으로 저장하였다.

### 나. 동맥압 측정

좌측 대퇴동맥에 삽입된 24gauge 카테터를 통하여 측정된 동맥혈압 신호도 동일하게 증폭하여, 디지털화하여 컴퓨터의 hard disk에 저장하였다. 신호 증폭기는 이득(gain)을 1000으로 하였고, 쥐의 심전도 주파수 대역(0.5-300Hz)으로 하여 직접 제작하여 사용하였다.

### 다. 호흡수 측정

호흡수는 흉곽(chest wall)의 움직임을 호흡으로 간주하여 매 5분마다 1분간 계수기로 직접 세었다.

#### 라. 체온 측정

체온은 직장온도계(YSI 400 series, Harvard Apparatus, MA, U.S.A.)를 이용하여 일률적으로 항문으로부터 5cm 깊이의 직장에 삽입하여 중심체온을 지속적으로 측정하였다. 체온 저하에 의한 변수를 제거하기 위해 heating pad와 lamp를 이용하여 체온 손실을 방지하였고 체온은 36.0°C로 유지하였다. 실험실의 온도는 중앙난방을 통해 24 ± 1.0°C로 유지하였다.

#### 마. 분석

분석은 off-line으로 실시되었으며 디지털화되어 저장된 전체 자료를 5분간의 자료로 분리하였고, 각각의 5분간의 자료에서 혈압의 최고점과 최고점 직전의 최저점을 자동으로 구하였으며, 일부 검출되지 않는 부분은 수동으로 입력하였다. R-R 간격은 Labview version 7.1(National Instruments, Austin, Tex, U.S.A.) 프로그램을 이용하여 심전도와 혈압의 자료들을 받은 후 peak 값들을 구하고 이 값들로부터 서로간의 시간 차이를 계산하여 구하였다. 이 자료의 sampling rate는 1000Hz로 하였다. 편집된 최고점과 최저점의 자료들을 전체 시간으로 결합하였고, 결합된 전체 자료에서 각 5분(300초)간의 자료에서 short-time Fourier transformation(STFT) 방법에 따라 각 시계열의 파워스펙트럼을 구하였다. Window 크기는 가변이 되도록 프로그래밍을 하였지만 설정은 시작 시점을 기준으로 300초간의 자료를 이용하여 필요한 변수들을 자동으로 구하였고, 150초씩 겹치게 진행하면서 각 300초간의 자료에서 값을 구하였고, Hanning window를 적용하였다.<sup>12</sup>

각 power spectrum 밀도곡선 아래의 면적으로부터 초저주파(very low frequency, VLF)(0~0.2Hz), 저주파(low frequency, LF)(0.2~0.75Hz) 및 고주파(high frequency, HF)(0.75~4.00Hz) 대역의 power를 구하고 초저주파, 저주파 및 고주파 파워의 합으로부터 total

power를 구하였다.<sup>13</sup>

LF/HF ratio는 저주파수 대역 파워 ÷ 고주파수 대역 파워로 계산하여 교감-부교감 신경계의 균형을 나타내는 지표로 삼았다.<sup>14</sup>

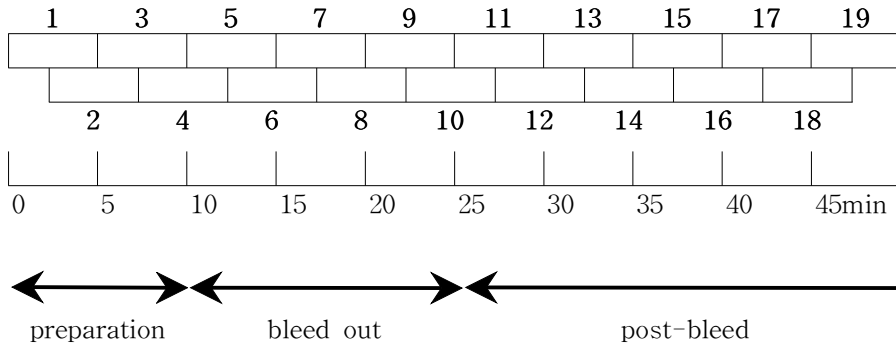


그림 1. 출혈 시기와 분석 구간 모식도.

Preparation은 출혈을 야기하기 전, 실험의 준비를 마치고 난 후 10분간(1-3)의 안정기를 나타내며 그 후 15분(5-9)간 출혈기가 있었고 출혈이 끝난 후인 지혈기에서 대조군은 75분(11-35)간, 출혈군에서는 사망할 때까지 관찰하였다. 자료와 자료 사이의 정보를 손실하지 않기 위해 5분(300초)간의 자료를 150초씩 중복하여 분석하였다. 모든 실험 개체가 살아있는 40분(15)까지의 자료를 지혈기로 분석하였다.

각 군 간의 생존율, 심박수, 심박수 변이도를 비교, 분석하였다. 분석대상은 첫째, 동일 시점에서 각 군간 심박수와 심박수 변이도를 비교하였다. 둘째, 동일 시점에서 출혈군 내 생존군과 사망군 간 심박수와 심박수 변이도를 비교하였다. 셋째, 출혈군 내에서 사망군은 사망으로 인하여 자료가 끝난 시점을 기준으로, 생존군은 마지막 시점을 기준으로 하여 역순으로 심박수와 심

박수 변이도를 측정하여 비교, 분석하였다.

시점은 출혈 전(1-3구간), 출혈 중(5-9구간) 그리고 출혈이 끝난 후 지혈기(11-15구간) 세 시점으로 구분하였으며, 모든 실험 개체가 살아있는 40분(15구간)까지의 자료를 지혈기로 분석하였다. 심박수 변이도는 total power, LF power와 HF power 그리고 LF/HF ratio를 산출하였다.

#### 4. 장비 및 프로그램

심박수 변이도를 측정하기 위해서 National Instruments<sup>TM</sup>사의 DAQ board(DAQ Pad-6020E, National Instruments, Austin, Tex, U.S.A.)를 통해서 개인용 PC로 LabView(National Instruments<sup>TM</sup>, Ver 7.1) 프로그램을 이용하여 자료를 저장하며, 또한 동맥압도 저장하였다. 저장된 자료는 미리 만들어진 프로그램을 이용하여, STFT를 이용하여 시간 변화에 따른 주파수 변화를 관찰하였다.

#### 5. 통계

각각의 지표들은 평균과 표준편차를 이용하여 기술하였다. 각 군 간의 일반적인 특성은 ANOVA를 이용하여 분석하였고, 각 구간 시간 구간별 자료는 동일 시점에서 repeated measured ANOVA를 이용하였으며 P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.



### Ⅲ. 결 과

#### 1. 일반적 특성

실험 전 연구 대상 네 군 간의 몸무게, 수축기혈압, 체온, 심박수의 유의한 차이는 없었다.(표 1)

표 1. 실험 동물의 각 군<sup>1</sup> 간 일반적 특성 비교

Variables	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	p-value
Weight(gram)	321.75	322.15	321.40	321.55	0.9993
SBP <sup>2</sup> (mmHg)	175.59	171.58	168.40	165.86	0.3792
Body temperature(°C)	36.56	36.28	36.62	36.71	0.0652
Heart rate(/min)	380.26	364.40	368.56	378.21	0.8179

<sup>1</sup> Group 1은 대조군으로 출혈을 일으키지 않았고 Group 2, 3, 4는 출혈군으로 15분 간 100g 당 2ml, 2.5ml, 3ml의 출혈을 일으킴. 각 군의 실험 개체 수는 열 마리임.

<sup>2</sup> SBP : systolic blood pressure

## 2. 사망률

40마리의 실험동물 중 대조군을 제외한 출혈군 30마리에서 18마리가 생존을 하였고 12마리가 사망을 하였다. 전체적인 사망률은 30%였고 출혈군에서는 40%였다. 각 군별 사망률은 대조군은 0%, 2ml/100g/15min 출혈군에서는 10%, 2.5ml/100g/15min 출혈군에서는 20%, 3ml/100g/15min의 출혈군에서는 90%였다.(표 2.)

**표 2.** 연구 대상군에 따른 사망 개체 수

Group	No. of survival	No. of expire(%)	p-value
1	10	0(0)	0.0006
2	9	1(10)	
3	8	2(20)	
4	1	9(90)	

Cochran-Mantel-Haenszel 통계량(Linear trend test)이 11.8365 (p-value 0.0006)로 출혈량이 많을수록 사망하는 경향이 높아지는 것으로 나타남.(표 2)

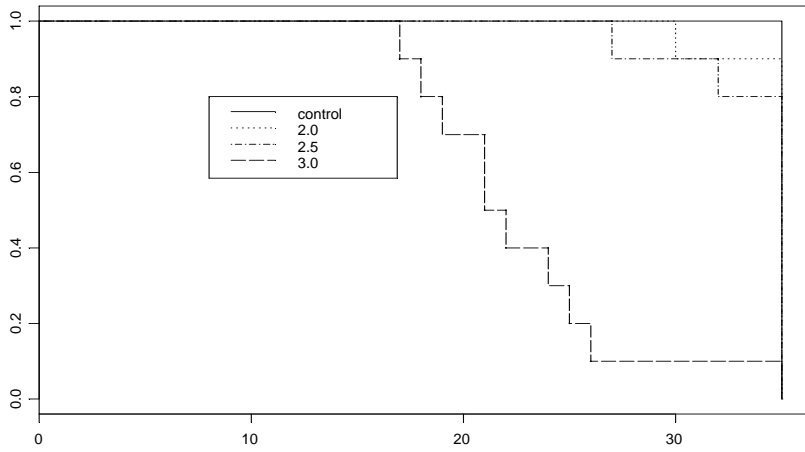


그림 2. 군별 생존분포함수 (Kaplan-Meier estimator)

### 3. 군별 주요 시점에 따른 비교

출혈기에서 출혈군 간의 심박수는 의미 있는 차이를 보이지 않았지만 대조군과 출혈군과의 비교에서는 출혈군에서 심박수가 의미 있게 낮은 것으로 나타났다. 출혈 종료 후 지혈기에 출혈군에서 심박수가 의미 있게 높은 것을 알 수 있었고 출혈량이 많았던 세 번째, 네 번째 군에서 더 많이 증가함을 나타내었다.(표 3.)(Post-Hoc)

**표 3.** 군<sup>1</sup>별 주요 시점<sup>2</sup>에 따른 분당 심박수의 평균

Time	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	p-value	p-value (출혈군)
	Heart rate(mean ± SD)					
Before hemorrhage	380.26±52.59	364.40±22.84	368.56±42.98	378.21±48.15	0.8178	0.7281
During hemorrhage	375.99±51.44	310.45±39.22	314.15±38.77	330.02±42.84	0.0064	0.5224
After hemorrhage	372.05±49.67	347.50±39.93	386.60±23.96	404.68±46.61	0.0271	0.0075

<sup>1</sup> Group 1은 대조군으로 출혈을 일으키지 않았고 Group 2, 3, 4는 출혈군으로 15분 간 100g 당 2ml, 2.5ml, 3ml의 출혈을 일으킴. 각 군의 실험 개체 수는 열 마리임.

<sup>2</sup> 시점은 출혈 전(Before hemorrhage), 출혈기(During hemorrhage) 그리고 출혈이 끝난 후 지혈기(After hemorrhage) 세 시점으로 나누어 비교 함.

출혈 전, 출혈기의 심박수의 LF/HF(Low frequency/High frequency) ratio는 의미 있는 차이가 없는 것으로 나타났지만 지혈기의 네 군을 비교했을 때 두 번째 군에서 의미 있게 큰 것을 알 수 있었고 출혈군에서만 비교에서도 두 번째 군에서 의미 있게 큰 것을 알 수 있었다. 즉, 2ml 출혈군에서는 출혈기의 증가 후 지혈기에 증가치가 유지가 되는 반면, 2.5, 3ml 출혈군에서는 출혈기에 증가 후 지혈기에는 의미 있게 감소하는 양상을 나타내었다.(표 4.)

표 4. 군<sup>1</sup>별 주요 시점<sup>2</sup>에 따른 심박수의 LF/HF ratio<sup>3</sup>의 평균

Time	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	p-value	p-value (출혈군)
	Heart rate LF/HF ratio(mean ± SD)					
Before hemorrhage	0.5436±0.21	0.7074±0.33	0.6655±0.35	0.6094±0.20	0.6106	0.7759
During hemorrhage	0.5965±0.29	1.0150±0.58	0.9027±0.27	1.1894±0.65	0.0631	0.4859
After hemorrhage	0.6618±0.26	0.9225±0.46	0.5689±0.16	0.4992±0.19	0.0168	0.0101

<sup>1</sup> Group 1은 대조군으로 출혈을 일으키지 않았고 Group 2, 3, 4는 출혈군으로 15분간 100g 당 2ml, 2.5ml, 3ml의 출혈을 일으킴.

각 군의 실험 개체 수는 열 마리임.

<sup>2</sup> 시점은 출혈 전(Before), 출혈기(During) 그리고 출혈이 끝난 후 지혈기(After) 세 시점으로 나누어 비교 함.

<sup>3</sup> LF/HF ratio : Low frequency/High frequency ratio

4. 생존군과 사망군 간 주요 시점에 따른 비교

출혈군 내 사망군에 관한 특성치의 평균에서 심박수와 LF/HF ratio는 출혈기에 사망군과 생존군 간의 의미 있는 차이가 없었다. 지혈기에서는 사망군에서 심박수는 의미 있게 높았고, LF/HF ratio는 의미 있게 낮았다.(표 5, 6)

표 5. 출혈군 내 사망군과 생존군에 관한 분당 심박수의 평균

Time	사망군	생존군	p-value
	Heart rate(mean ± SD)		
Before hemorrhage	383.97±45.10	361.33±31.73	0.1169
During hemorrhage	330.44±38.23	310.04±39.84	0.1739
After hemorrhage	411.34±38.63	358.42±33.93	0.0005

표 6. 출혈군 내 사망군에 관한 심박수의 LF/HF ratio<sup>1</sup>의 평균

Time	사망군	생존군	p-value
	Heart rate LF/HF ratio(mean ± SD)		
Before hemorrhage	0.5835±0.19	0.7123±0.34	0.2550
During hemorrhage	1.0805±0.61	1.0059±0.47	0.7109
After hemorrhage	0.4907±0.17	0.7787±0.39	0.0255

<sup>1</sup> LF/HF ratio : Low frequency/High frequency ratio

5. 사망 직전 생존군과 사망군 간 주요 시점에 따른 비교

출혈군 내에서 사망군은 사망으로 인하여 자료가 끝난 시점을 기준으로, 생존군은 마지막 시점을 기준으로 하여 역순으로 심박수와 심박수 변이도를 측정하여 두 군 사이의 차이가 큰 네 시점을 비교, 분석한 결과 심박수는 의미 있게 차이가 있는 시기는 없었고 심박수의 LF/HF ratio는 사망 전 -9 구간(사망 전 20-25 분)에서 사망군의 심박수 LF/HF ratio가 생존군에 비해 의미 있게 크게 나타났다.(표 7. 8)

표 7. 출혈군 내 사망군과 생존군에 관한 사망 직전<sup>1</sup> 심박수의 평균

Time	사망군	생존군	p-value
	Heart Rate(mean ± SD)		
사망 전(-2)	411.04±50.11	406.87±34.31	0.7887
사망 전(-4)	426.31±53.03	408.09±33.23	0.2558
사망 전(-6)	427.86±51.86	408.84±33.41	0.2306
사망 전(-9)	421.52±26.68	403.83±34.40	0.2286

<sup>1</sup> 출혈군 내에서 사망군은 사망으로 인하여 자료가 끝난 시점을 기준으로, 생존군은 마지막 시점을 기준으로 하여 역순으로 함.

**표 8.** 출혈군 내 사망군과 생존군에 관한 사망 직전 심박수의 LF/HF ratio<sup>1</sup>의 평균

Time	사망군	생존군	p-value
	Heart rate LF/HF ratio(mean ± SD)		
사망 전(-2)	0.4112±0.17	0.1710±0.15	0.4519
사망 전(-4)	0.4352±0.22	0.2205±0.21	0.5402
사망 전(-6)	0.5562±0.26	0.5225±0.27	0.7354
사망 전(-9)	0.3198±0.14	0.1447±0.22	0.0176

<sup>1</sup> LF/HF ratio : Low frequency/High frequency ratio



#### IV. 고 찰

자율신경계는 교감신경계와 부교감신경계의 상호작용을 통하여 내장 기관과 혈관 및 내분비선등의 활동을 조절함으로써 외부환경에 대한 인체 내의 항상성을 유지하는 중요한 역할을 담당하고 있다.<sup>15</sup>

심혈관계의 중요 변수인 심박수, 수축기혈압, 이완기혈압 등은 매 심장의 박동마다 변화하여 체내의 생리적 교란상태에 대한 반응으로써 뿐만 아니라 정상상태에서도 생리적인 변화에 반응하여 주기적으로 진동하고 있다고 알려져 있으며, 자율신경계는 인체에서 심혈관계의 안정성을 유지하기 위한 중요한 신경조절 시스템이다. 위의 변수들은 응급환자에서 혈액학적인 상태를 평가하기 위해 흔히 측정되지만 정상범위로 나타난 변수들이 심장기능과 전신적인 산소공급의 심각한 결핍을 숨길 수 있고 사망률을 증가시킨다고 여러 연구들에서 제시하고 있다.<sup>2</sup>

저자는 이에 쇼크 상태에서 보다 더 정확하고, 믿을만한 지표를 알아 내고자 출혈성 쇼크 모델에서 출혈량에 따른 심박수와 심박수 변이도를 비교, 관찰해 보았다. 그 결과 첫 번째, 동일 시점에서 각 구간 심박수와 심박수 변이도를 비교를 하였을 때 대조군에 비해 출혈군들에서 출혈기에 의미 있게 심박수가 낮고 심박수의 LF/HF ratio가 큼을 나타냈고, 지혈기에 들어서는 심박수가 높고 심박수의 LF/HF ratio가 작은 양상을 나타냈다. 또 출혈군 내에서만 보았을 때, 출혈량이 많았던 세 번째, 네 번째 군의 지혈기에서 심박수가 더 높은 것으로 나타났고 LF/HF ratio는 출혈이 적었던 두 번째 군에서 의미 있게 더 큰 것으로 나타났다. 그러나 LF power 값만을 비교하였을 때에는 의미 있게 차이 나는 결과는 없었다. 심박수의 LF/HF ratio가 커지면 교감신경의 활동이 커져 심박수 및 혈압의 증가 양상을 나타낸다는<sup>14</sup> 기존의 연구들과 상반된 결과를 나타내는 것이다. Kawase 등은 개의 진행하는 출혈성 쇼크에서 심박수와 심박수 변이도 간의 관계를 찾을

수 없다고 하였다.<sup>16</sup> Madwed 등은 개의 출혈성 쇼크 실험에서 출혈로 인해 심박수의 LF power가 증가하며, 미주신경 차단 후에도 증가가 지속되는 것으로 보아 심장의 교감신경이 LF power가 증가를 매개한다고 하였다.<sup>17</sup> 두 번째 생존군과 사망군 간 주요 시점에 따른 비교 결과에서는 출혈기에 두 군 간의 차이는 없었지만 대조군에 비해 심박수가 느리고 지혈기에는 사망군에서 의미 있게 빠른 것으로 나타났다. 또 LF/HF ratio는 출혈기에, 통계학적 의미는 없었지만, 대조군에 비해 큰 것으로 나타났고 지혈기에는 사망군에서 작은 것으로 나타났다. 즉, 출혈기에는 저혈압성 서맥이 나타나고 LF/HF ratio는 커지며 지혈기에 빈맥으로 LF/HF ratio가 작아지는 양상을 나타냈던 네 번째 군과 출혈군 중 사망군이 유사한 모습을 보였다. 출혈이 일어나고 신체에서 반응을 하는 시간의 간격이 위와 같은 결과를 나타낸 것 인지에 대한 검증이 필요할 것으로 사료된다. 출혈에 대한 반응이 위와 같다면 출혈기에 심박수의 LF/HF ratio가 의미 있게 증가하는 군은 그렇지 않은 군보다 임상적으로 더 위험하고 예후가 좋지 않을 것으로 생각된다.

심장의 박동은 끊임없이 변화하면서 체내의 항상성을 유지하는데 심박동수란 심장 주기의 시간적 변동을 정량화 한 것이다. 이러한 심박동수를 분석함으로써 자율신경계의 교감 및 부교감신경계 간의 균형 상태 및 활성도를 평가 할 수 있다.<sup>18</sup> LF/HF ratio는 교감과 부교감신경계의 균형을 나타내는 지표로 LF/HF ratio가 클수록 부교감신경계 활성도보다 교감신경계 활성도가 더 크게 작용한다는 것을 의미한다.<sup>14</sup> 심박동 변화에 포함된 신호의 특징을 찾아 자율신경계가 심박동에 미치는 영향을 연구하는데 일반적으로 시간영역 분석방법과 주파수 영역 분석방법이 많이 사용되고 있다. 시간영역 분석 방법은 심박수 변화에 대한 전반적인 특징을 알 수 있지만 교감신경계 및 부교감신경계의 균형 상태에 대한 정보는 알 수 없다. 주파수 영역 분석 방법은 특정 주파수 대역의 상대밀도를 계산하는 방법으로 연속적인

R-R 간격을 주파수 분석 함으로써 시간에 따른 신호의 주파수 특성을 잘 반영한다. Power spectral analysis를 통하여 교감신경계와 부교감신경계의 활동도를 분리할 수 있을 뿐만 아니라 자율신경계의 균형 상태를 평가할 수 있다.<sup>6,19</sup>

위의 심박수 변이도를 스펙트럼 분석하면 고주파(high frequency, HF), 저주파(low frequency, LF), 및 초저주파(very low frequency, VLF)의 파워를 얻을 수 있다. 고주파 대역은 1.5 Hz(0.75-5.00)를 중심으로 최고치를 보이며 호흡 빈도와 연관되어 있고 주로 심장 미주신경 활동에 기인한다. 저주파 대역은 0.4 Hz(0.26-0.75)를 중심으로 최고치를 나타내며, 심장 미주신경 및 교감신경 활동의 영향을 받는다. 초저주파 대역은 0.02-0.26 Hz 사이에 분포하며 부교감 및 교감신경 활동과 함께 renin-angiotensin system, 내피인자, 체온조절 및 국소 혈류조절에 따른 말초혈관의 긴장도의 변화와 관련되어 있다.

Brown 등은 의식이 있는 백서의 심박수 변이도의 파워스펙트럼을 분석하면 저주파대역은 0.4Hz를 중심으로, 고주파대역은 1.5Hz 중심으로 최고치를 보인다고 하였다.<sup>20</sup> Akselrod 등은 저주파대역을 0.1-0.3Hz로 정하였고,<sup>21</sup> Cerutti 등은 0.27-0.74Hz로 정하였으나<sup>22</sup> 본 연구에서는 Soares 등의 방법을 적용하여 저주파대역은 0.25-0.75Hz로, 고주파수대역은 0.75-3.0Hz로 정하였다.<sup>13</sup> 초저주파 대역은 자율신경의 영향 이외에도 체온조절, renin-angiotensin system과 다른 여러 호르몬성 요인들에 의한 영향을 받지만 이 대역 활성도의 대부분이 자율신경계에 영향에 의하므로, 거의 전적으로 교감신경자극을 반영하여 교감신경 기능의 부가적인 지표라 할 수 있다. 그러나 5분 이하의 단기 측정에서 얻어진 초저주파 대역 수치는 신뢰할 만하지 않으며 단기 심전도의 파워 스펙트럼 분석에서는 빼야 한다고 알려져 있어 본 연구에서는 비교하지 않았다.<sup>7</sup>

심박수 변이도를 파워스펙트럼으로 변환하는데 가장 많이 사용하는 방법은 fast Fourier transform(FFT)과 auto regression technique이

며 이는 time domain의 정보를 frequency domain으로 변환하는 방법으로서 분석하고자 하는 신호의 정주성(stationary)을 가정한 분석법이고 심박수 변이도를 frequency domain으로 변환시키는 분석법이다.<sup>23</sup> 그러나 R-R 간격이 급격하게 변환하는 상황에서 정주성이 인정되지 않는 신호의 분석이거나 생쥐처럼 심박수가 500회/분 정도이고 R-R 간격의 변화가 1초 이내에 100%까지 변하는 경우는 단순히 FFT를 적용하는 것보다는 time-frequency domain에서 분석하는 것이 더 타당하다고 한다.<sup>24</sup>

Time-frequency 분석은 시간의 변화에 따른 기능으로서의 주파수 대역을 표시하는 방법으로 가장 흔히 사용되는 분석법은 STFT와 Wigner-Ville transform이며 본 연구에서는 STFT를 적용하여 신호를 분석하였다.<sup>25</sup>

본 연구의 치우침값(bias)으로는 실험시간대에 따른 HRV의 변이값, 마취제(thiopental sodium, 50 mg/kg)에 의한 HRV의 영향을 들 수 있는데 구 등은 thiopental에 의한 마취는 자율신경 활동, 특히 교감신경 활동을 저하시키고 혈관 긴장도를 감소시키며, thiopental 마취 하에 출혈 시에는 압수용체의 반사를 비롯한 자율신경 활동성이 억제되는 한편 혈관수축 물질이 증가함을 시사한다고 하였다.<sup>11</sup> 이 연구에서 thiopental에 의해 마취된 군은 대조군에 비해 수축기 및 확장기혈압 변이도 총 파워가 유의하게 낮았다.

사망군에서 쥐들이 죽은 시간들이 개체마다 다르고 시간이 지남에 따라 사망 개체수가 증가하여 비교가 어려웠다. 그래서 쥐들이 죽기 전 일정한 시기부터의 변화를 관찰하기 위해 죽은 시간으로부터 역순으로 자료를 비교한 결과, 심박수는 차이가 없는 것으로 나타났으나 심박수 LF/HF ratio는 사망 전 9시점(죽기 20-25분 사이)에 사망군이 큰 것으로 나타났다.

본 실험에서는 controlled hemorrhagic shock에서의 HRV의 변화 양상을 보았지만 실제 응급실로 내원하는 환자들의 경우에는 지속적인 출

혈을 나타내는 환자들이 내원한다. 그러므로 본 실험과 같이 통제된 출혈 모델이 아닌 실험이 추후 필요할 것으로 사료된다. 또 추후에는 실제 임상에서 사용할 수 있도록 이들의 변화 양상을 더욱 세분화 된 출혈 단계와 실시간으로 관찰 할 수 있는 시스템의 구현과 연구가 필요한 것으로 생각한다.

## V. 결 론

백서의 출혈성 쇼크에서 출혈량에 따른 심박수 변이도의 변화를 관찰하기 위해 40마리의 체중 300-350g Sprague-Dawley계 수컷 백서를 임의로 4군으로 나누어 대조군은 출혈을 야기하지 않았고 2군은 2ml/100g/15min, 3군은 2.5ml/100g/15min, 4군은 3ml/100g/15min의 출혈을 일으켜 맥박수와 심박수 변이도를 비교 하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 각 군간 주요 시점에 따른 특성치의 평균값은 출혈 후에 의미 있게 심박수가 증가하고 LF/HF ratio 감소함.
2. 출혈 집단 내 사망군에 관한 특성치의 평균값은 생존군에 비해 사망군에서 출혈 후 의미 있게 심박수가 증가하고 LF/HF ratio 감소함.

이런 결과로 종합해 볼 때 백서의 출혈성 쇼크 모델에서 실혈량이 많아짐에 따라 출혈기간 보다는 출혈 후에 자율신경계의 반응이 감소함을 알 수 있었고 앞으로 실시간으로 그 의미 있는 순간을 찾아내는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 참고 문헌

1. American College of Surgeons, Advanced Trauma Life Support<sup>®</sup> Program for Doctors. Chicago: American College of Surgeons;2004.
2. Wilson M, David DP, Coimbra R. Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review. *J Emerg Med* 2003;24:413-22.
3. Hales S. haemastatiks. In: *Statistical Essays*. London:Innings and Manby. vol. II, 1733.
4. Hon EH, Lee ST. The fetal electrocardiogram. I. The electrocardiogram of the dying fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1963;87:804-13.
5. Akselod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectral analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:220-2.
6. Vybrtal T, Bryg RJ, Maddens ME, et al. Effects of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects. *Am J Physiol* 1985;249:H867-75.
7. 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.
8. Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999;353:1390-6.
9. Freeman R, Saul JP, Roberts MS, Berger RD, Broadbridge C, Cohen RJ. Spectral analysis of heart rate in diabetic autonomic neuropathy. *Arch Neurol* 1991;48:185-90.
10. Poon CS, Merrill CK. Decrease of cardiac chaos in congestive

- heart failure. *Nature* 1997;389:492-5.
11. Koo YH, Lee KH, Kim HJ, Hong JG. Spectral analysis of heart rate and blood pressure variability during hemorrhage in thiopental anesthetized rats. *Korean J Anesthesiol* 1997;33:399-406.
  12. Kawamoto M, Tanaka N, Takasaki M: Power spectral analysis of heart rate variability after spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993;71:523-7.
  13. Soares PP, Nobrega AC, Ushizima MR, Irigoyen MC. Cholinergic stimulation with pyridostigmine increase heart rate variability and baroreflex sensitivity in rats. *Auton Neurosci*. 2004;113:24-31.
  14. Mallini A, Pagani M, Lombardi F. Cardiovascular regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482-92.
  15. Masaoka S, Lev-Ran A, Hill LR, Vakil G, Hon EH: Heart rate variability in diabetes: relationship to age and duration of the disease. *Diabetes Care* 1985;8:64-8.
  16. Kawase M, Komatsu T, Nishiwaki K, Kimura T, Fujiwara Y, Takahashi T, et al. Heart rate variability during massive hemorrhage and progressive hemorrhagic shock in dogs. *Can J Anesth* 2000;47(8):807-14.
  17. Madwed JB, Cohen RJ. Heart rate response to hemorrhage-induced 0.05-Hz oscillation in arterial pressure in conscious dogs. *J Auton Nerv Syst* 1995;55:123-30.
  18. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;248:H151.
  19. Ireland N, Meagher J, Sleight JW, Henderson JD: Heart rate variability in patients recovering from general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1996;76:657-62.
  20. Brown DR, Brown LV, Patwardhand A, Randall D. Sympathetic activity and blood pressure are tightly coupled at 0.4Hz in



conscious rats. *Am J Physiol* 1994;267:R1378-84.

21. Akselrod S, Eliash S, Oz O, Cohen S. Hemodynamic regulation in SHR: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1987;22:H176-83.

22. Cerutti C, Gustin MP, Paultre CZ, Lo M, Julien C, Vincent M, et al. Autonomic nervous system and cardiovascular variability in rats: a spectral analysis approach. *Am J Physiol* 1991;261:H1292-9.

23. Mansier P, Clairambault J, Charlotte N, Mediqui C, Vermeiren C, Carre F, et al: Linier and non-linier analysis of heart rate variability: a minireview. *Cardiovasc Res* 1996;31:371-9.

24. Keselbrener L, Akselrod S: Selective discrete Fourier transform algorithm for time-frequency analysis: methods and application on stimulated and cardiovascular signals. *IEEE Trans Biom Eng* 1996;43:789-802.

25. Novak P, Novak V: Time/frequency mapping of the heart rate, blood pressure and respiratory signals. *Med Biol Eng Comput* 1993;31:103-10.

## **Abstract**

The changes in heart rate variability according to bleeding volume in hemorrhagic shock in rats.

Jun Seok Park

*Department of Medicine*

*The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Hahn Shick Lee)

Hemorrhagic shock is defined as circulatory dysfunction causing decreased tissue oxygenation and accumulation of oxygen debt, which can ultimately lead to multi-organ system failure if left untreated. There is now, however, no definitive parameters to making the assessment of hemodynamic status of trauma patients. Vital signs are maintained or changed by autonomic nervous system(ANS) in hemorrhagic shock patients. It will be very helpful, if we recognize that changes. Heart rate variability, which is one of the parameter used to assess for cardiovascular system, is non-invasive method. So it may be used to evaluate the changes of ANS. The objective of this article is to investigate the sequential changes in HRV according to bleeding volume in hemorrhagic shock in rats. Forty Sprague-Dawley rats(300-350g) were subjected and randomly divided into 4 groups. Each groups were bled by withdrawing venous blood at a rate of 0, 2, 2.5, 3ml/100g/15min to make a shock status. I observed blood pressure, heart rate and HRV in 90 minutes in control group and until to death in bleeding group. Mortality increased in the 4th group significantly. On

the comparison of HRV in the period of pre-hemorrhage, hemorrhage and post-hemorrhage, there is no difference in heart and Low frequency/High frequency (LF/HF) ratio between mortality and survival group in bleeding group. Heart rate of mortality group was higher than that of survival group in the period of post-hemorrhage. LF/HF ratio showed inverse proportion to heart rate. Mortality increased in the case bradycardia was seen in the period of bleeding, tachycardia and decreasing LF/HF ratio in the period of post-bleeding. Further investigation will be needed to use these HRV changes more conveniently in the shock patients and clinical settings.

---

Key Words : heart rate variability, hemorrhagic shock, autonomic nervous system