고양이에서 Methacholine을 이용한 기관지 수축 모델에서 Perfluorocarbon이 폐역학 및 가스 교환에 미치는 영향

울산대학교 의과대학 서울아산병원 마취통증의학교실

강 지 영 · 방 지 연 · 박 평 환

The Effects of Perfluorocarbon on Respiratory Mechanics and Pulmonary Gas Exchange with Methacholine-induced Bronchoconstriction in Cats

Ji Yeong Kang, M.D., Ji Yeon Bang, M.D., and Pyung Hwan Park, M.D.

Department of Anesthesia and Pain Medicine, Ulsan University College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Background: Perfluorocarbon (PFC) liquids have high oxygen carrying capacity and relatively low surface tension allowing them to spread evenly through the diseased lung, especially in the case of adult respiratory distress syndrome. But few studies have demonstrated the effects of PFC on a bronchoconstriction model. The aim of this study was to investigate the effects of PFC on pulmonary mechanics and gas exchange in methacholine-induced bronchoconstricted cats using a flow interruption technique.

Methods: Twenty male cats were divided into four groups; control group (group C, n = 5), PFC group (group P, PFC 5 ml/kg, n = 5), methacholine group (group M, 25μg/kg/min, n = 5), PFC and methacholine group (group MP, n = 5). Respiratory pressure using a flow interruption technique was measured immediately after stabilizing the heart rate and blood pressure 0, and 15, 30 and 60 min after the start of the intratracheal administration of PFC and/or methacholine infusion, depending on the group. Arterial blood gas analysis was done to compare arterial partial oxygen pressure among the groups at the time of measuring the pressure values. The pressure data was transferred to a personal computer and analyzed using ANADAT software program. Respiratory, airway and tissue viscoelastic pressure were calculated. Statistical analysis was done by ANOVA and statistical significance was defined as $P < 0.05$.

Results: Group M and MP showed significantly increased airway pressures compared with group C ($P < 0.05$), but there was no difference among the groups in terms of viscoelastic pressure. Arterial blood gas analysis showed that group P and MP had lower arterial partial oxygen pressures than group C ($P < 0.05$).

Conclusions: This study demonstrates that the intratracheal administration of PFC in a bronchoconstriction cat model increases airway pressure more than tissue viscoelastic pressure, and decreased arterial oxygen partial pressure. We conclude that the intratracheal administration of PFC is not to be recommended in bronchoconstrictive situations. (Korean J Anesthesiol 2003; 45: 265~270)

Key Words: airway resistance, partial liquid ventilation, perflubrocarbon (PFC), viscoelastic resistance.

서 론

액체환기법의 효시는 1966년 Clark와 Gollan의¹⁾ 실험으로,

논문접수일 : 2003년 5월 14일

책임저자 : 박평환, 서울시 송파구 풍납 2동 388-1

울산대학교 의과대학 서울아산병원 마취통증의학과

우편번호: 138-736

Tel: 02-3010-3868, Fax: 02-470-1363

E-mail: phpark@amc.seoul.kr

석사학위 논문임.

이들은 쥐를 액체 상태의 Perfluorocarbon (PFC)에 담가 쥐가 평균 4시간 동안 호흡을 계속하는 것과 실험을 종료한 뒤 쥐가 수 주 동안 계속 생존했다는 것을 보고하였다. 액체환기법(liquid ventilation)은 방법이 단순한 특성과 함께 독특한 가스 교환의 기전으로 관심이 증가하고 있으며 전폐액체환기(total lung liquid ventilation)와 부분폐액체환기(partial lung liquid ventilation)로 나누어진다.

PFC를 이용한 액체환기는 최근 30여년 동안 많은 연구가²⁻¹⁶⁾ 시행되어 왔으며, 동물에서 폐손상을 유발하였을 때 PFC가 낮은 표면장력을 가지므로 폐포확장압이 줄고 폐포

확장성과 폐유순도가 증가하여 폐실질 내에 균일한 분포를 이루며 액상이면서도 폐내 투여 시 내인성 계면활성물질을 세척해 내지 않음으로 폐역학의 향상을 보여준다.^{5-12,14)} 또한 충만된 폐포의 호기말 허탈을 방지하고 고식적 기계환기법보다 가스 교환 부위의 확장 및 폐혈류 분포의 균질성이 향상되는 등 산소화의 개선을 가져와 동맥혈 산소분압의 증가를 보인다.^{6,7,17)} PFC를 이용한 액체환기는 정상 및 폐손상 동물 모델에서의 연구 외에도 급성폐손상 임상 예에서 시행되어 긍정적인 결과가 보고되는 등 다양한 임상 상황에서 적용될 수 있는데, 특히 급성호흡부전증후군에서 산소화와 폐역학에 많은 도움을 준다고 보고되고 있다.¹⁴⁾ 그러나 기관지 수축 모델에서의 PFC에 대한 연구는 시행된 적이 없으며 기관지가 수축된 상태에서 PFC의 가스 교환과 호흡계 역학에 대한 효용성에 대해서는 명확하지 않다.

본 연구자들은 기관지가 수축된 상황에서 PFC를 폐포내로 투여하는 것이 PFC가 기도를 지나 폐포 내로 분포되면서 폐역학과 가스 교환을 개선시킬 수 있다고 가정하였다. 따라서 기관지 수축제로 알려진 methacholine을 사용하여 고양이에서 기관지 수축을 유발한 후 기관내로 PFC를 투여하여 호흡계 저항과 폐포가스 교환에 미치는 영향에 대하여 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

체중이 3.0-4.3 kg인 고양이 20마리로 수컷을 선택하여 사용하였다. 실험 전 동물은 8시간 이상 금식 시켰다. 마취유도를 위하여 sodium pentobarbital 30 mg/kg을 복강 내로 주입하였으며 30분 정도 기다려 진정이 되면 체중을 재고 대퇴 정맥이나 상완정맥에 22 G 카테터로 정맥로를 확보하였다. 근이완을 위하여 vecuronium bromide를 처음 3 mg은 일회 주입으로 이후 0.2 mg/kg/h로 지속 투여하였고 수액보충을 위하여 생리식염수를 4 ml/kg/h로 정주하였다. 내경 5.0 mm의 커프가 있는 기관내튜브를 사용하여 기관삽관을 시행한 후 인공호흡기와 연결하여 기계적환기를 시작하였다. 기도압을 측정하기 위하여 카테터를 기관내 튜브 말단 2 cm 아래까지 튜브 내로 삽입하였다.

기계적환기는 Siemens Servo 900C (Siemens-Elema, Sweden) 인공호흡기로 간헐적강제환기 방식으로 하였으며 이산화탄소 분압을 35-40 mmHg로 유지하기 위하여 일회호흡량은 15 ml/kg, 흡기-호기비는 1 : 2, 호흡수는 분당 25-30회로 조절하였다. 흡입 산소농도가 100%가 되도록 하였으며 흡기 유속은 100% O₂를 4 L/min로 유지하였다.

실험군은 네 군으로 나누었다. 실험이 종료될 때까지 100% 산소로만 호흡한 대조군(group C, n = 5)과 기관내로 PFC 5 ml/kg을 주입한 군(group P, n = 5), 정맥으로 0.2%

methacholine (Acetyl-beta-methylcholine chloride, Sigma, USA)을 25µg/kg/min의 속도로 지속 정주한 군(group M, n = 5), PFC와 methacholine을 동시에 주입한 군(group MP, n = 5)으로 나누었다. P군과 MP군에서는 기관내삽관 후 섭씨 25도에서 기포 형태의 100% 산소로 포화시킨 PFC를 기관내로 투여하여 10회 정도 호흡기낭으로 양압환기를 시행한 후 인공호흡기를 연결하였고, M군과 MP군에서는 기관삽관 후 생리식염수를 주고 있는 정맥로에 methacholine을 25µg/kg/min의 속도로 주입펌프를 이용하여 지속적으로 정주하였다. 실험동물의 심박수와 혈압이 안정되면 기저치(0분)의 호흡계 저항을 측정하였고 각 군에 해당하는 PFC와 methacholine을 주입한 후 15분, 30분, 60분에 호흡계 저항을 다시 측정하였다.

본 연구에서는 PFC (LiquiVent; Alliance Pharmaceutical, USA)를 이용한 부분폐액체환기와 methacholine으로 기관지 수축을 유발한 상태의 호흡계 저항을 측정하기 위하여 Bates 등에¹⁸⁻²¹⁾ 의하여 알려진 기도저항과 조직점탄성 저항으로 나누어 측정할 수 있는 방법인 흡식시유량차단법을²¹⁾ 이용하여 폐역학의 변화에 대하여 연구하였다. Bicore CP-100 (Bicore monitoring system, USA) 호흡계 감시장치를 기관내튜브 근위부위에 장착하여 흡기유량, 일회호흡량, 기관압(tracheal pressure), 근위기도압(proximal airway pressure)을 지속적으로 측정하여 항정 상태에 도달하면 흡기말정체(end-expiratory plateau)를 3초 이상 충분히 주어 시간 변화에 따른 압력 곡선을 구하였다. 이 압력 곡선을 개인용 컴퓨터에 저장한 후 Anadat program (RHT-Infodat, version 5.2, Canada)을 이용하여 다항곡선적정법(polynomial curve fitting)과 외삽법(extrapolation)을 시행하여 최대기도압(P_{max}), 초기기도폐쇄압(P₁)과 흡기말기도압(P₂)인 평원압(plateau pressure)을 구하였다(Fig. 1).²²⁾ 이를 이용하여 전체 호흡계 저항(R_{rs}), 기도저항(R_{aw}), 조직점탄성저항(R_{ve})을 다음의 공식에 의하여 계산하였다.²⁰⁾

$$R_{rs} = (P_{max} - P_2) / \text{흡기 유속}$$

$$R_{aw} = (P_{max} - P_1) / \text{흡기 유속}$$

$$R_{ve} = (P_1 - P_2) / \text{흡기 유속}$$

폐포 내 가스 교환의 측정은 동맥혈 가스분석을 시행하여 동맥혈 산소분압을 각 군간 비교하였으며 위의 폐역학치를 측정하는 시점과 병행하여 측정하였다.

통계분석은 반복측정 분산분석을 시행하였으며 P값이 0.05 미만일 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였으며 모든 결과는 평균 ± 표준편차로 표시하였다.

결 과

기도저항의 변화를 살펴보면 M군과 MP군에서는 각 군의 기저치(0분)와 비교하여 15분, 30분, 60분에서 기도저항이 유의하게 증가하였다($P < 0.05$). 각각의 시점에서 대조군과

Fig. 1. End-inspiratory interruption method of measuring resistance. Following a constant flow positive pressure breath, there is an end-inspiratory pause before passive exhalation. The peak airway pressure (P_{max}) falls initially very quickly to P_1 and thereafter more slowly to a plateau P_2 . Airway resistance, viscoelastic resistance and total respiratory resistance can then be calculated.

Fig. 2. The changes of airway resistance. There are significant differences between the Group C and the Group M or Group MP. Group C; control group, Group P; PFC group, Group M; methacholine group, Group MP; PFC + methacholine group. *: significant difference compared with Group C. †: significant difference compared with the baseline value in the same group.

비교하여 P군은 차이가 없었으나 M군과 MP군은 유의하게 증가된 기도저항을 보였다(Fig. 2).

조직점탄성저항의 변화를 보면 M군, MP군에서 각 군의 기저치(0분)와 비교하여 15분, 30분, 60분에 유의한 변화를 보였으나($P < 0.05$), 각각의 시점에서 대조군과 비교하여 군 간에 차이는 없었다(Fig. 3).

동맥혈 산소분압의 변화는 P군과 MP군에서 각 군의 기

Fig. 3. The changes of viscoelastic resistance. There is no significant difference among the groups. Group C; control group, Group P; PFC group, Group M; methacholine group, Group MP; PFC + methacholine group. *: significant difference compared with the baseline value in the same group.

Fig. 4. The changes of PaO_2 . There are significant differences between the Group C and the Group P or Group MP. Group C; control group, Group P; PFC group, Group M; methacholine group, Group MP; PFC + methacholine group. *: significant difference compared with Group C. †: significant difference compared with the baseline value in the same group.

저치(0분)와 비교하여 15분, 30분, 60분에서 유의하게 감소하였으며($P < 0.05$), 각각의 시점에서 P군과 MP군이 대조군에 비하여 유의하게 감소된 동맥혈 산소분압을 보였다($P < 0.05$)(Fig. 4).

고 찰

고양이를 이용한 기관지 수축 모델에서 기관내로 투여한 PFC의 효과를 검증한 본 연구에서 기관내 PFC의 투여는 호흡계 저항, 특히 기도저항을 증가시켰으며 가스 교환을 악화시키는 것으로 나타났다.

PFC는 제 2차 세계대전 중 미국의 맨하탄 계획의 연구 과정에서 만들어진 물질로 산소를 비롯한 여러 가지 기체의 용해도가 매우 높은 것으로 알려졌다. 1966년 Clark와 Gollan이¹⁾ 처음으로 포유류에서 액상의 PFC를 이용한 인공 호흡의 가능성을 증명하였고 장기간의 사용이 별다른 부작용이 없음을 보고하였다. 상업적으로 판매되고 있는 PFC (LiquiVent; Alliance Pharmaceutical, USA)는 비중은 1.92 g/cm^3 , 표면 장력은 18.1 dynes/cm , 증기압은 37°C 에서 10.5 mmHg 이고 산소 용해도는 $0.53 \text{ ml/ml}_{\text{PFC}}$ 이며 이산화탄소 용해도는 $2.10 \text{ ml/ml}_{\text{PFC}}$ 이다.¹⁴⁾ 1982년 Ohyanagi 등이¹⁶⁾ 186명의 환자를 대상으로 PFC의 일종인 Fluosol-DA (20%)를 투여하여 말초조직으로의 산소공급이 충분히 이루어진다는 결과를 발표하여 대체 혈액으로서의 가능성을 제시하였는데, PFC는 산소를 물리적으로 용해시켜 운반하고, 조직에서의 유리는 농도차이에 의하므로 혈액을 대체할 수 있는 산소 운반 매체가 될 수 있다. 또한 방사선 투과성이 낮고 Houncefield unit가 + 2300으로 기관지 조영술이나 전산화 단층 촬영 등에도 쓰일 수 있다.

근자의 기계호흡법의 주된 관심사 중의 하나인 급성호흡 부전증후군에 대한 동물 실험은 Hirschl 등에⁴⁻¹³⁾ 의하여 이루어졌으며 여기에서도 액체환기법이 고식적 기체환기법과 비교하여 비슷한 가스 교환의 효과가 있음을 보고하였다. 이와 병행하여 사람에서의 액체환기법의 시도는 1970년대에 감압 증후군을 치료하는데 쓰인 적이 있고,¹⁵⁾ 본격적인 액체환기법의 임상적 시도는 1989년 Greenspan 등에⁴⁾ 의하여 처음으로 시행되었는데 호흡부전증후군을 보인 3명의 조산아에서 PFC 액체환기법이 기체환기법보다 동맥혈 가스 분압이 향상됨을 보여 주었고, 1996년 Hirschl 등은⁹⁾ 성인의 급성호흡부전에서 부분액체환기를 함으로써 정적 폐유순도의 증가와 폐내생리적선평의 감소를 보인다는 결과를 보고하였다.

Hirschl 등은⁴⁻¹³⁾ 전폐액체환기에서 폐포 표면장력과 탄성 반동 감소, 보충 가능한 폐용적(recruitable lung volume)의 증가를 일으켜 압용적 곡선의 기울기를 변화시켜 폐유순도의

증가와 가스 교환의 개선을 일으킨다고 하였다. 그러나 부분폐액체환기에서는 가스 교환의 개선은 나타나나 폐유순도의 증가는 나타나지 않았다고 하였는데 이는 전폐액체환기의 경우보다 PFC가 불균일하게 분포하였기 때문이라 하였다. 반면에 Greenspan 등에²³⁾ 의한 영아를 대상으로 시행한 부분폐환기 연구에서는 폐포-동맥 산소분압 차는 감소하고 정적폐유순도는 증가하는 상반된 결과를 발표하였는데 이는 실험자마다 부분폐환기를 할 때 PFC의 용량에 차이가 나는 것에서 기인한 것이 아닌가 사료된다.

호흡계 저항을 기도저항과 조직점탄성저항으로 나누어 측정하는 방법은 Bates 등에¹⁸⁻²¹⁾ 의하여 이론적, 실험적으로 체계화 되었으며, 이 방법의 장점으로는 지금까지는 무시되었던 조직점탄성저항을 실제적으로 측정할 수 있다는 점이며 연구 결과 조직점탄성저항이 차지하는 비율도 호흡계 저항의 50%에 이르는 것으로 보고 되었다.³⁾ 그러나 단점으로는 밸브단합에 시간이 걸리는 점이다. 이상적으로는 유량을 차단했을 때 밸브가 즉각적으로 닫혀야 이 방법에 의한 저항 측정의 오차를 줄일 수 있으나 이는 현재 사용되는 인공호흡기의 밸브체계로는 불가능하다. 본 실험에서는 컴퓨터의 소프트웨어 프로그램을 이용하여 유량 차단점을 기준으로 삼아 밸브단합 시간에 의한 오차를 보정하였는데 이는 Bates가¹⁹⁾ 추천하는 바로 실제와 큰 오차는 없을 것으로 생각된다.

위의 Hirschl 등의 실험에서는 호흡계 저항을 측정하는 방법으로 압력과 유량을 측정하여 저항을 계산하는 방법을 사용하였는데, Brown 등에²⁴⁾ 의하면 이 방법은 민감도가 떨어지며 전도기도(conducting airway)의 저항 측정에 단점이 있다고 한다. 본 실험의 연구 방법은 조직점탄성저항을 측정할 수 있는 장점이 있으므로 이를 어느 정도 개선할 수 있는 방법으로 결과에 더 신빙성이 있지 않을까 생각한다.

최근의 연구에서는 PFC를 이용한 부분폐액체환기에서 폐역학과 가스 교환을 호전시키는 적절한 용량은 기능적잔기 용량을 채울 수 있는 $10-30 \text{ ml/kg}$ 라고 알려져 있으며 이 이상을 사용하는 것은 가스 교환과 폐역학을 더 호전시키지는 않는다고 한다.^{8-12,25)} 기능적잔기용량 만큼의 PFC를 투여한 후 20-30분 이후에 같은 용량만큼을 재투여하는 것으로 알려져 있다.^{26,27)} 본 연구에서 시행한 부분폐액체환기는 단위체중 당 5 ml 로 위의 실험들에 비하면 매우 적은 용량이라고 할 수 있겠다. 저자들은 단위체중 당 5 ml 의 PFC 용량으로도 양압환기 하에서 PFC가 수축된 기도를 지나 폐포 내에 도달할 것으로 기대하였으며 너무 많은 용량은 PFC가 오히려 수축된 기도를 막아 호흡계 저항을 증가시키고 가스 교환을 방해할 것으로 생각하였다.

Putensen 등은²⁸⁾ 돼지에서 $3-16 \mu\text{g/kg/min}$ 의 methacholine으로도 5배 이상의 폐저항의 증가와 정적유순도의 감소를

가져왔다고 하였다. 따라서 연구자들은 methacholine 25 μ g/kg/min의 용량으로 충분히 균일한 기관지 수축이 일어날 것으로 생각하였다. 그러나 연구 결과를 살펴보면 대조군에 비하여 M군과 MP군에서 기도저항이 유의하게 증가되었는데, M군에서는 methacholine으로 인하여 대조군의 경우보다 기관지가 수축하였기 때문에 기도저항이 증가한 것으로 생각되며, M군과 MP군을 비교하면 MP군에서 M군보다 기도저항이 더욱 증가한 결과를 보여준다. 이는 methacholine으로 인하여 기관지가 수축한 상태에서 기관지로 PFC를 투여한 것이 폐포 내로 충분히 들어가지 못하고 기도 내에 머물게 되어 기도가 더욱 좁아지게 되는 현상을 일으켜 기도저항을 더욱 증가시켰다고 생각할 수 있겠다. 또한 불균일한 기관지 수축을 이룬 상태에서, 완전하게 수축한 기관지로는 PFC가 들어가지 못하고 불완전하게 수축한 기관지로는 PFC가 들어감으로써 투여된 PFC가 폐포의 용량 한계를 넘어 기관지를 막는 효과를 나타내어 기도저항이 증가된 양상을 나타낸 것이 아닌가 생각해 볼 수 있겠다.

Milic-Emili 등에²⁰⁾ 의하면 조직점탄성저항은 호흡계 조직과 점탄성(viscoelasticity)에 의한 긴장-이완(stressrelaxation)과 시간-상수 불균형(time-constant inequality)에 의하여 초래된다고 하며 이중 긴장-이완에는 폐실질의 근육 등이 작용한다고 한다. 본 연구에서 조직점탄성저항은 유의한 변화를 나타내지 않았는데, 이는 methacholine에 의해 일부 기도는 좁아지고 나머지 기도는 큰 변화가 없었거나, 또는 전체적으로 methacholine에 의해 기도가 어느 정도는 좁아졌으나 완전히 막히지 않은 상태가 되어 PFC가 들어가도 시간 상수 불균형과 호흡계 조직의 점탄성에 의한 긴장-이완에 변화를 일으키지 않아 유의한 변화를 나타내지 않은 것으로 생각된다.

가스 교환을 보면 methacholine을 투여한 후에는 동맥혈 산소분압이 대조군과 비교하여 변화하지 않았다. 이는 M군에서도 대조군과 마찬가지로 100% 산소로 호흡을 하였기 때문으로 생각된다. PFC를 투여한 후(P군, MP군) 오히려 동맥혈 산소분압이 더욱 악화된 소견을 보이는데, 이는 가스 교환 시에는 흡입 산소 농도가 100%이었으나 PFC의 산소 용해도가 0.53 ml/ml PFC인 점을 감안하면 산소로 포화된 PFC를 투여하는 것은 오히려 흡입 산소 농도를 낮아지게 하므로 P군과 MP군에서 동맥혈 산소분압이 대조군보다 낮아지게 된 것이 아닌가 생각된다. 또한 불완전한 기도 수축 상태에서 PFC가 기도를 막게 되어 폐포 가스 교환을 보다 악화시킨 것이 아닌가 생각해 볼 수 있겠다.

연구자들은 methacholine을 25 μ g/kg/min로 투여하는 것이 모든 기관지를 완전하고 균일하게 수축을 유발할 수 있는 정도의 용량이었는지에 대하여 앞으로 더 연구가 필요하며, 폐역학과 가스 교환을 호전시킬 수 있는 PFC의 적절한 용

량에 관한 연구도 필요할 것으로 생각하였다. 또한 실험동물에 따라 기도의 신경 조절에 차이가 있다고 하며 아드레날린성 신경지배에도 많은 차이가 있다고 한다.²⁹⁾ 본 연구자들의 실험은 고양이를 이용한 동물 실험으로 위의 Hirschl 등은 양을 이용한 것으로 이러한 실험동물의 차이도 상이한 결과의 한 원인으로 생각할 수 있겠다. 고양이에서 methacholine을 이용한 기관지 수축 모델에서 단위체중 당 5 ml의 PFC를 기관지로 투여한 것은 가스 교환을 개선하는 효과가 없고, 기도저항이 조직점탄성저항보다 더 증가하여 호흡계 저항이 증가하는 결과를 나타내었다. 따라서 기관지가 수축하는 경우에 있어서 PFC의 기관지 투여는 바람직하지 않은 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Clark LC, Gollan F: Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science* 1966; 152: 1755-6.
2. Weis CM, Fox WW: Current status of liquid ventilation. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 126-32.
3. Greenspan JS, Wolfson MR, Rubenstein D, Shaffer TH: Liquid ventilation of human preterm neonates. *J Pediatr* 1990; 117: 106-11.
4. Hirschl RB, Grover B, McCracken M, Wolfson MR, Shaffer TH, Bartlett RH: Oxygen consumption and carbon dioxide production during liquid ventilation. *J Pediatric Surg* 1993; 28: 513-9.
5. Hirschl RB, Overbeck MC, Parent BS, Hernandez R: Liquid ventilation provides uniform distribution of perfluorocarbon in the setting of respiratory failure. *Surgery* 1994; 116: 159-68.
6. Hirschl RB, Overbeck MC, Parent BS, Hernandez R: Liquid ventilation provides uniform distribution of perfluorocarbon in the setting of respiratory failure. *Surgery* 1994; 116: 159-68.
7. Hirschl RB, Tooley R, Johnson K, Bartlett RH: Improvement of gas exchange, pulmonary function, and lung injury with partial liquid ventilation. A study model in a setting of severe respiratory failure. *Chest* 1995; 108: 500-8.
8. Hirschl RB, Tooley R, Parent A, Johnson K, Bartlett RH: Evaluation of gas exchange, pulmonary compliance, and lung injury during total and partial liquid ventilation in the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24: 1001-8.
9. Hirschl RB, Pranikoff T, Wise C, Overbeck MC, Gauger P, Schreiner RJ, et al: Initial experience with partial liquid ventilation (PLV) in nine adult patients with severe respiratory failure. *JAMA* 1996; 275: 383-9.
10. Tooley R, Hirschl RB: Total liquid ventilation with perfluorocarbons increases pulmonary end-expiratory volume and compliance in the setting of lung atelectasis. *Crit Care Med* 1996; 24: 268-73.
11. Quintel M, Heine M, Hirschl RB: Effects of partial liquid ventilation on lung injury in a model of acute respiratory failure:

- A histologic and morphologic analysis. *Crit Care Med* 1998; 26: 833-43.
12. Quintel M, Hirschl RB, Roth H, Loose R, van Ackern K, Bartlett RH: Computer tomographic (CT) assessment of perfluorocarbon and gas distribution during partial liquid ventilation in the setting of acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 249-55.
13. Gauger PG, Overbeck MC, Chambers SD, Cailipan CI, Hirschl RB: Partial liquid ventilation improves gas exchange and increases EELV in acute lung injury. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1566-72.
14. Ricard JD, Lemaire F: Liquid ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 8-14.
15. Gollan JS, Clark LC: Prevention of bends by breathing organic liquid. *Trans Assoc Am Physicians* 1967; 29: 102-9.
16. Mitsuno T, Ohyanagi H, Naito R: Clinical studies of perfluorochemical whole blood substitutes (Fluosol-DA) Summary of 186 cases. *Ann Surg* 1982; 195: 60-9.
17. Tutuncu AS, Akpir K, Mulder P, Erdmann W, Lachmann B: Intratracheal perflubrocabon administration as an aid in the ventilatory management of respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1993; 79: 1083-93.
18. Bates JHT, Rossi A, Milic-Emili J: Analysis of the behavior of the respiratory system with constant inspiratory flow. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1840-8.
19. Bates JHT, Hunter IW, Sly PD, Okubo S, Filiatrault S, Milic-Emili J: Effect of valve closure time on the determination of respiratory resistance by flow interruption. *Med Biol Eng Comput* 1987; 25: 136-40.
20. Milic-Emili J, Robatto FM, Bates JHT: Respiratory mechanics in anesthesia. *Br J Anaesth* 1990; 65: 4-12.
21. Bates JHT, Milic-Emili J: The flow interruption technique for measuring respiratory resistance. *J Crit Care* 1991; 6: 227-38.
22. 심지연, 이병욱, 정월신, 김종욱, 박평환, 이동명: 고양이에서 enflurane 농도에 따른 호흡기계 역학의 변화. *대한마취과학회지* 1997; 33: 393-8.
23. Leach CL, Greenspan JS, Rubeinstein SD, Shaffer TH, Wolfson MR, Jackson JC, et al: Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. The Liqui Vent Study Group. *N Eng J Med* 1996; 335: 761-7.
24. Brown RH, Zerhouni EA, Hirshman CA: Comparison of low concentrations of halothane and isoflurane as bronchodilators. *Anesthesiology* 1993; 78: 1097-101.
25. Weis CM, Wolfson MR, Shaffer TH: Liquid-assisted ventilation: Physiology and clinical application. *Ann Med* 1997; 29: 509-17.
26. Davis MW: Liquid ventilation: *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 434-7.
27. Reickert CA, Pranikoff T, Overbeck MC, Kazerooni E, Massey K, Bartlett R, et al: The Pulmonary and systemic distribution and elimination of perflubron from adult patients treated with partial liquid ventilation. *Chest* 2001; 119: 515-22.
28. Putensen C, Rasanen J, Lopez FA: Improvement of VA/Q distribution during inhalation of nitric oxide in pigs with methacholine-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 116-22.
29. Richerson JB: Recent progress in pulmonary innervation. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: S65-8.