

출혈성 쇼크를 일으킨 흰쥐에서 인공 신경망을 이용한 생존율 예측

연세대학교 생체공학협동과정¹, 연세대학교 의과대학 의학공학교실², 관동대학교 의과대학 응급의학과³

이주형^{1,2} · 최재림^{1,2} · 정상원³ · 김덕원^{1,2}

A Survival Prediction Model for Rats with Hemorrhagic Shock Using an Artificial Neural Network

Ju Hyung Lee, M.S.^{1,2}, Jae Lim Choi, B.S.^{1,2}, Sang Won Chung, M.D.³, Deok Won Kim, Ph.D.^{1,2}

Purpose: To achieve early diagnosis of hemorrhagic shock using a survival prediction model in rats.

Methods: We measured heart rate, mean arterial pressure, respiration rate and temperature in 45 Sprague-Dawley rats, and obtained an artificial neural network model for predicting survival rates.

Results: Area under the receiver operating characteristic (ROC) curves was 0.992. Applying the determined optimal boundary value of 0.47, the sensitivity and specificity of survival prediction were 98.4 and 96.6%, respectively.

Conclusion: Because this artificial neural network predicts quite accurate survival rates for rats subjected to fixed-volume hemorrhagic shock, and does so with simple measurements of systolic blood pressure (SBP), mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), respiration rate (RR), and temperature (TEMP), it could provide early diagnosis and effective treatment for hemorrhagic shock if this artificial neural network is applicable to humans.

Key Words: Hemorrhagic shock, Neural networks (computer), Survival rate, Rats

The Graduate Program in Biomedical Engineering, Yonsei University, Seoul, Korea¹, Department of Medical Engineering, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea², Department of Emergency Medicine, Kwandong University College of Medicine, Gyeonggi-do, Korea³

서 론

2002년에는 전세계적으로 상해로 인한 사망자가 약 500만 명으로 보고되었으며, 2020년에는 800만 명까지 증가할 것이라고 한다^{1,2)}. 그리고 상해로 인한 사망자 중 1/3의 직접적인 사망원인은 출혈성 쇼크이다³⁾. 쇼크란 조직에 필요한 산소 요구량과 산소 공급 간의 불균형에 의해 유발되는 임상증후군을 말하며 이러한 조직의 산소 불균형 상태는 모든 쇼크에서 발생하는 문제이다^{4,5)}. 쇼크는 그 상태가 진행된 경우에는 임상양상이 비교적 뚜렷해지므로 진단에 어려움은 없다. 하지만 진행된 쇼크의 경우 주요 장기 손상으로 인해 치료에 대한 반응이 떨어지게 된다. 반면에 쇼크 초기 상태에서는 뚜렷한 임상양상이 없기 때문에 진단과 치료가 지연될 수 있다^{6,7)}. 쇼크 환자의 상태와 예후를 평가하는 방법으로는 혈액학적 지표와 혈액검사 등이 주로 사용되고 있다. 혈액학적 지표로는 혈압, 평균 동맥압, 맥박수, 중심 정맥압, 심박출량, 심박출 계수 등이 사용되고, 혈액검사로는 혈중 사이토카인(cytokine) 농도, 혈중 젖산 농도, 염기과다(base excess) 등이 있으나 정확도와 효용성 면에서 만족할 만한 지표는 아직 개발되지 않은 실정이다⁷⁾. Lee 등⁸⁾은 심박 변이도(heart rate variability)가 최소 5분의 심박수 데이터가 필요하나, 심박수 보다 더 신속하게 쇼크 상태를 진단할 수 있는 변수라고 하였다.

인공신경망(artificial neural network)은 사람의 뇌 구조를 모방하는 알고리즘이며, 학습이나 기억 같은 생물학적 체계를 모방하기 위해 수학 방정식을 이용한다⁹⁾. 이 알고리즘의 궁극적인 목적은 회귀모델과 같이 예측하는데 있다. 특히 데이터 간의 주요한 상호작용, 복잡한 비선형성을 띄고 있을 때 고전적인 회귀분석보다 예측력이 더 높은 것으로 알려져 있다. 입력 변수와 예측된 결과 값 그리고 사

책임저자: 김 덕 원

서울특별시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 의학공학교실

Tel: 02) 2228-1916 Fax: 02) 364-1572

E-mail: kdw@yuhs.ac

접수일: 2009년 9월 29일, 1차 교정일: 2009년 10월 10일

게재승인일: 2009년 10월 21일

* 연구비 수혜

* 이 논문은 2009년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. 2009-0083613)

용자에게 보이지 않는 은닉층(hidden layer)으로 구성된다. 입력변수들이 은닉층으로 들어가서 예측된 결과가 나오기 때문에 근본적으로 은닉층을 이용하여 최적의 모델을 만든다. 보통 획득한 데이터의 일부는 신경망을 훈련시키는 데 사용하고, 나머지의 데이터를 사용하여 정확도를 검증하게 된다⁹⁾. 인공신경망은 생물학적, 생리학적 모델링에 사용되며 응급실에서의 심근경색, 간 이식 후의 예후 예측 등 의학적으로도 응용되었다¹⁰⁻¹³⁾. Roberts 등¹⁴⁾은 polynomial neural network를 사용하여 돼지의 동, 정맥 비제어 출혈(uncontrolled hemorrhage)에서의 사망률을 예측한 바 있다.

본 연구에서 사용한 일정 부피(fixed-volume) 모델의 출혈성 쇼크는 저혈량성 쇼크의 정도가 확실치 않은 단점은 있으나, 일정 혈압(fixed-pressure) 모델보다 실제 임상과 더 유사한 모델링이며, 소생술이 없는 본 연구의 경우 쇼크 시 보상 기전을 알 수 있는 장점이 있다¹⁵⁾.

본 연구는 흰쥐의 대퇴부정맥을 통해 일정량의 출혈을 시키면서 생체신호의 변화를 측정하였다. 측정된 생체신호는 심박수, 수축기 혈압, 평균 동맥압, 호흡수 및 체온이며 이 신호들을 사망 직전까지 연속적으로 측정할 수 있는 통합 실험 장치를 구성하고 시간에 따른 생리 신호의 변화를 관찰했다. 이 자료를 이용하여 출혈성 쇼크 발생 시 생존율을 예측할 수 있는 인공신경망 모델을 제안하고 검증하고자 했다.

대상과 방법

1. 실험 동물 준비

본 실험에서는 8주에서 9주령으로 체중은 300에서 360 g의 흰쥐(Sprague-Dawley rats) 수컷 45마리를 사용하였다. 출혈량에 따라 각각 15마리씩 3군으로 나누었고, 각 군별로 100 g당 2.0 ml, 2.5 ml, 3 ml를 출혈시켰다. 흰쥐의 경우 전혈이 체중(g)의 6.1%이므로, 이는 각각 전체 혈액량 중 32.8%, 41.0%, 49.2%의 출혈에 해당되는 양이며, 사람의 경우 각각 Class III, IV, IV에 해당되는 값(Class I: 10~15%, II: 15~30%, III: 30~40%, IV: 40% 이상)이라 볼 수 있다^{16,17)}. Zoletil 50 (0.21 ml/300 g, Virbac, France)을 이용하여 복강 내 마취를 한 후 실험 테이블에 양위(supine position)로 고정하였다. 양쪽 서혜부(inguinal areas)를 절개하여 우측 대퇴동맥에 24 gauge 카테터(Becton Dickinson Korea, Seoul, Korea)를 삽입 하였고, 출혈을 위해 좌측 대퇴정맥에 22 gauge 카테터를 삽입하였다. 우측 대퇴동맥에 삽입된 카테터는 heparin sodium (Choongwae Pharma Corporation, Seoul, Korea)과 normal saline을 혼합한 용액(normal

saline 500 cc당 heparin sodium 500 IU 비율)이 들어있는 관으로 혈압센서와 연결했다. 좌측 대퇴정맥에 삽입된 카테터는 heparin sodium 과 생리식염수가 혼합된 용액으로 차 있는 관을 통해 withdrawal syringe pump (Pump 11 plus[®], Harvard Apparatus, Holliston, USA)와 연결하였다. 실험동물과 실험은 연세대학교 의과대학 실험동물 위원회의 방침 및 동물 실험에 관한 법규를 준수하였다.

2. 측정 시스템

측정시스템의 하드웨어는 Fig. 1과 같이 심전도, 동맥압, 호흡수, 체온의 아날로그 신호를 PowerLab 8/30[®] (AD Instruments, Sydney, Australia)으로 입력 받아 디지털 신호로 변환하여 개인용 컴퓨터로 전송하였다. 모든 신호는 1 kHz의 샘플링 주파수로 측정하였으며 시간에 따라 연속적으로 측정하면서 저장하였다. 심전도는 침습적인 바늘 전극을 통해, animal bio amp[®] (ML136, AD Instruments, Sydney, Australia)에서 증폭되었다. 동맥압은 piezo-resistive silicon 압력센서(1620 Pressure[®], MSI Sensors, Sydney, Australia)와 자체 제작한 증폭기를 이용하여 측정했다. 압력센서와 증폭기에서 나오는 신호는 혈압측정 시작 전에 수은 혈압계를 이용하여 보정하였다. 호흡수는 쥐의 흉곽에서 겨드랑이로 이어지는 부분을 piezo respiratory belt transducer[®] (MLT 1132, AD Instruments, Sydney, Australia)를 이용하여 흉곽의 단면적 변화를 이용하여 측정하였다. 체온은 rectal probe for rats[®] (MLT1403, AD Instruments, Sydney, Australia)와 t-type pod[®] (ML312, AD Instruments, Sydney, Australia)를 이용하여 측정했다. 항문으로부터 5 cm 깊이의 직장에 온도계를 삽입하고 중심체온을 지속적으로 측정하였다. 모든 신호는 analog to digital converting system (Power Lab 8/30, AD Instruments, Sydney, Australia)으로 보내져 디지털 신호로 변환되었다(Fig. 1).

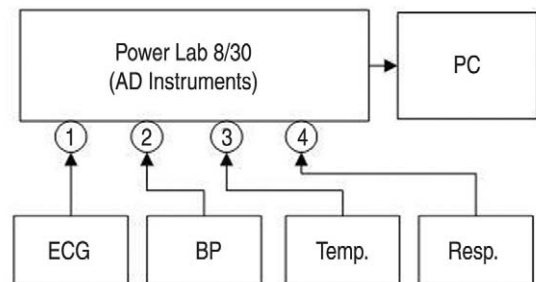


Fig. 1. Block diagram of the constructed measurement system. ECG: electrocardiogram, BP: blood pressure, Temp: temperature, Resp: respiration

3. 실험 과정

실험실의 온도는 20.5에서 23.5°C, 습도는 40~60%로 유지하였다. 체온은 전기패드를 이용하여 카테터 삽입을 위한 처치 기간 동안 마취 직후 초기 체온으로 유지시켰다. 카테터 삽입과 센서부착이 끝난 후 출혈 시작 전 15분 동안 안정기를 가졌다. 출혈은 모든 그룹이 안정기 종료 후 15분 동안 대퇴정맥을 통해 동일하게 시켰다. 데이터 수집은 안정기 시작부터 사망 시점 또는 안정기 시작부터 150분이 되는 시점까지 이루어졌다(Fig. 2). 출혈을 일으킨 흰쥐가 자료 수집 시작 후 150분이 될 때까지 살아있는 경우에는 실험을 종료한 후 정해진 방침에 따라 안락사를 시켰다. 안정기부터 실험이 끝나는 시점까지 산소 투여는 없었다. 사망시점은 평균 동맥압(mean arterial pressure) 신호가 본 실험에 사용한 센서를 통해 0 mmHg로 측정되는 시점으로 규정하였다¹⁸⁾.

4. 데이터 분석

Fig. 2에서 사선으로 표시된 범위에 해당하는 출혈 종료 전 5분과 종료 후 5분의 자료를 분석하였다. 분석된 측정 변수는 심박수(heart rate, HR), 수축기 혈압(systolic blood pressure, SBP), 평균 동맥압(mean blood pressure, MAP), 호흡수(respiration rate, RR), 체온(temperature, TEMP)이었다. 10분 구간에서 얻은 데이터를 각 측정변수에 대해 1분간의 평균값을 구하였다. 따라서 한 개체에서 10개의 데이터 세트가 만들어지며, 총 450개의 데이터 세트를 만들었다. 450개의 데이터 중 300개의 데이터를 사용하여 모델을 만들고, 나머지 150개의 데이터를 이용하여 인공신경망 모델의 정확성을 시험하였다. 모델을 만드는데 사용된 데이터와 모델평가를 하는데 사용된 데이터는 결과적으로 나온 생존군과 사망군의 비율을 고려하여 분배하였다. 25분과 35분 사이에 측정된 모든 데이터는 각 군 별로 5개 측정변수의 평균±표준오차로 표시하였다. 또한, 각 출혈량에 따른 세 그룹간의 연속형 변수에 대한 특성 비교는 SPSS 10.0 (SPSS Inc, Chicago,

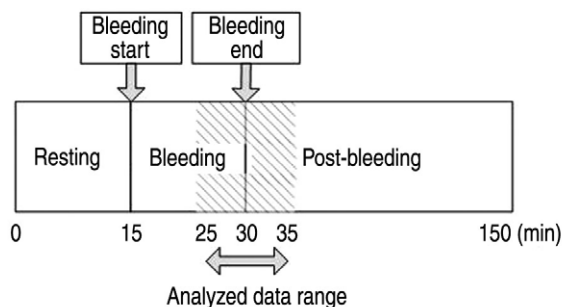


Fig. 2. Experimental protocol.

USA)를 이용하여 Kruskal-Wallis 검정을 시행하였다.

인공신경망 분석을 위해 Matlab 6.1 (Mathwork Inc, Natick, USA)를 사용하였다. 인공신경망은 multilayer model with feed forward networks 방식을 이용하였고 입력층, 은닉층, 출력층의 세 개의 층으로 구성되었다. 이때 출력 값을 생존 그룹은 1, 사망그룹은 0으로 부여하였다. 따라서 출력 값이 0에 가깝거나 작을수록 사망할 확률이 높고, 1에 가깝거나 클수록 생존할 확률이 높다. 입력층의 입력 노드(node)는 실험에서 획득한 생리적 변수들(HR, SBP, MAP, RR, TEMP)이고, 출력 노드는 0 또는 1에 가까운 값을 출력 하게 된다. 은닉층의 노드 수에 따라 결과에 영향을 미칠 수 있으므로 노드 수를 3, 4로 변경해가면서 모델을 만들었다(Fig. 3).

인공신경망 모델은 receiver operating characteristic (ROC) 곡선의 아래영역(area under the curve, AUC)과 민감도(sensitivity), 특이도(specificity)를 이용하여 정확도를 평가하였다. ROC 곡선의 AUC는 300개의 데이터를 이용해 구한 모델에 대한 값이고, 민감도와 특이도는 각 모델의 ROC곡선을 이용해서 구한 경계 값을 150개의 테스트 데이터에 적용하여 산출했다.

결 과

45마리의 흰쥐는 출혈량에 따른 세 그룹의 평균체중에 대한 비교 결과 유의한 차이는 없었다($p=0.102$). 출혈량에 따른 출혈 종료 생존 시간은 Table 1과 같다. 2 ml군과 3 ml군은 출혈량에 따라 출혈종료 120분 후 생존여부가 확연히 구분되었으나 2.5 ml군은 생존 개체와 사망한 개체가 모두 나타났다(Table 1). 25분과 35분 사이에 측정된

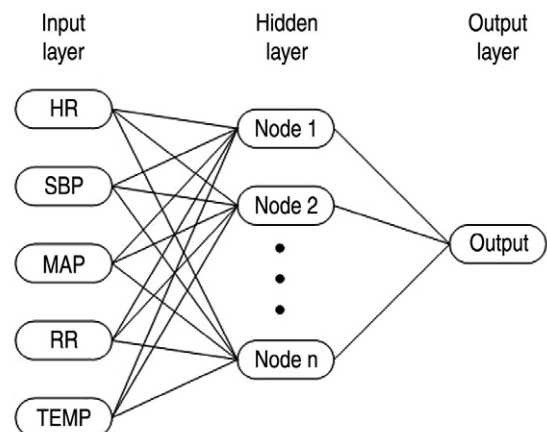


Fig. 3. Diagrammatic representation of artificial neural network structure.

HR: heart rate, SBP: systolic blood pressure, MAP: mean arterial pressure, RR: respiration rate, TEMP: temperature

모든 데이터는 Table 2에 그 결과를 표기 하였다.
생존군과 사망군 간 시간에 따른 심박수와 호흡수, 평균

동맥압, 체온의 변화를 살펴보면 출혈이 시작되는 15분 시점
에서 얼마 지나지 않아 심박수와 평균 동맥압은 모두 감소

Table 1. Mean weight, number of survival, and mean survival time of three groups

Group	Weight \pm S.D.* (g)	Result		Survival time mean \pm S.D.† (min)
		Death	Survival	
2 ml	331.9 \pm 16.1	0	15	-
2.5 ml	332.9 \pm 12.6	11	4	27.6 \pm 20.8
3 ml	341.6 \pm 15.1	15	0	24.3 \pm 24.2

* Kruskal-Wallis test (p -value = 0.102)

† Survival time was for death groups

Table 2. The five parameters for the four groups during five minutes before and after hemorrhage end

Group	HR (bpm)	SBP (mmHg)	MAP (mmHg)	RR (bpm)	TEMP ($^{\circ}$ C)
2 ml (Survival, n=15)	220.3 \pm 5.8	67.5 \pm 1.3	40.0 \pm 0.9	176.0 \pm 3.1	35.0 \pm 0.1
2.5 ml (Survival, n=4)	183.9 \pm 5.3	55.7 \pm 1.3	33.7 \pm 0.9	165.5 \pm 5.8	35.2 \pm 0.1
2.5 ml (Death, n=11)	303.3 \pm 7.7	39.9 \pm 0.7	24.6 \pm 0.3	115.7 \pm 5.0	34.9 \pm 0.1
3 ml (Death, n=15)	311.9 \pm 6.3	36.1 \pm 0.6	23.9 \pm 0.4	81.8 \pm 3.6	34.7 \pm 0.1

HR: heart rate, SBP: systolic blood pressure, MAP: mean arterial pressure, RR: respiration rate, TEMP: temperature, bpm: beats per minute

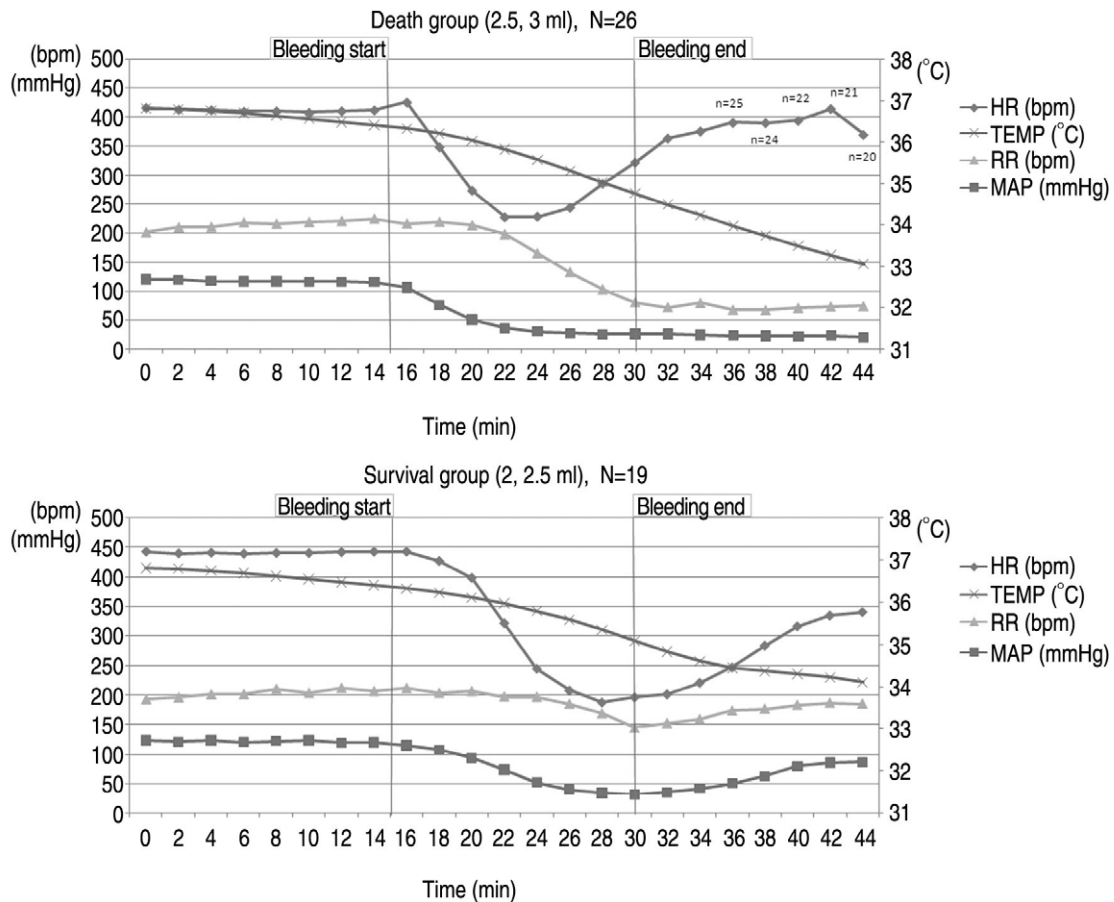


Fig. 4. Time course of four parameters of a survived group (2, 2.5 ml) and death group (2.5, 3 ml) with hemorrhage.
TEMP: temperature, HR: heart rate, RR: respiration rate, MAP: mean arterial pressure, bpm: beats per minute

하기 시작하며 생존군의 경우 출혈이 중지된 이후에 다시 회복하는 경향을 보인다(Fig. 4). 사망군은 출혈이 종료되어도 혈압이 회복되지 않고 결국 사망에 이른다. 체온은 시간이 지남에 따라 지속적으로 감소하는 경향을 보였으며 그 이유는 출혈뿐만 아니라 장기의 외부 노출에 의한 것으로 사료된다. 호흡수는 상대적으로 다른 변수들 보다 변화가 적었다.

은닉층의 노드 수를 변화 시켰을 때 각 모델에 대한 ROC 곡선의 AUC와 경계 값, 경계 값을 적용해 모델을 테스트 해서 나온 민감도와 특이도는 Table 3과 같다. 각 모델에 대한 경계 값은 ROC 곡선의 값들 중에서 민감도와 특이도의 합이 최대가 되는 지점으로 결정 하였다. 한 모델에서 산출한 경계 값과 그 모델에 대한 테스트 데이터 출력 값을 적용한 결과는 Fig. 5와 같다. 경계 값 보다 높은 출력 값이 산출된 경우는 생존으로 판단되었고 그 값보다 낮게 산출된 경우는 사망으로 판단된 경우이다. 경계 값을 0.47로 적용했을 때 실제 생존군이 사망으로 판단된 경우는 63개의 데이터 중 한 경우이며 실제 사망군이 생존으로 판단된 경우는 87개의 데이터 중 세 경우가 되었다(Fig. 5).

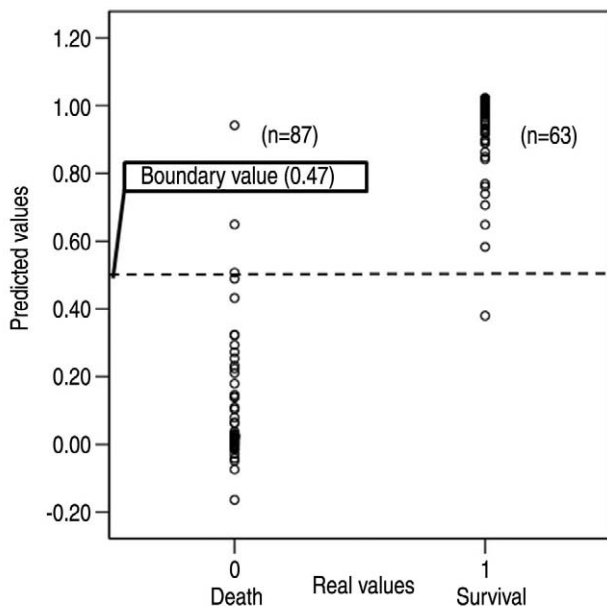


Fig. 5. Relationship between the real and predicted values by the neural network model using 150 test data set.

고 찰

본 연구에서는 데이터 분석 구간을 출혈 종료 5분 전, 출혈 종료 5분 후 구간으로 정했는데 이 범위를 선택한 이유는 응급상황의 환자가 치료를 받아 출혈이 멈추는 시점을 모델링 했기 때문이다. 많은 연구가 소생술의 효과를 검증하는데 목표를 두고 있으나, 본 연구에서는 소생술 전에 지혈을 하는 것을 전제로 환자에게 가장 치명적이고 생존율에 영향을 크게 미치는 지혈 전, 후 5분의 활력 징후를 측정함으로써 생존율을 예측하였다. 소생술을 시행하지 않았기 때문에 소생술 전에 환자의 생존율을 예측하는 상황에 적용할 수 있으며, 이는 전이나 급박한 상황에서 환자의 우선순위를 결정하여 소생술을 시행하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

실제 외상 환자에 대해 인공신경망을 이용하여 생존율을 예측하는 방법은 Eftekhar 등¹⁹⁾과 DiRusso 등^{20,21)}에 의해 시도되었었다. 이 연구들에서는 응급 환자의 데이터 베이스를 인공 신경망이나 로지스틱 회귀분석 방법에 적용하여 외상 환자의 생존율을 예측하였다. 그러나 실제상황에서 많은 변수를 사용하여 각 모델에 사용된 모든 변수를 입력하여 생존율을 예측하기는 어려운 것으로 생각된다. 또한 이전 연구들에 포함된 모델들에는 glasgow coma scale (GCS), injury severity score (ISS) 같은 변수들도 포함되어 있어 현장에 의사가 도착하거나 환자가 병원에 도착한 이후에만 적용이 가능하다는 문제점이 있다.

Chen 등²²⁾은 헬리콥터를 이용한 환자 이송 중에 획득한 데이터를 이용하여 생존율을 예측하는 방법을 보고하였다. 이 연구에서는 Eftekhar 등¹⁹⁾과 DiRusso 등^{20,21)}의 모델 보다 적은 5개의 변수인 심박수, 호흡수, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 혈중 산소포화도 만을 측정하였으나 실제 환자 이송 중에 수집된 데이터를 사용했기 때문에 손실된 데이터도 포함되어 있었다. 이로 인해 예측의 정확도가 높지 않았다.

본 연구의 동물실험 결과를 사람에게 직접적으로 적용하기는 어렵지만 실제 응급상황에서 간단하고 신속하게 측정이 가능한 심박수, 수축기 혈압, 평균 동맥압, 호흡수 만을 이용하여 높은 민감도와 특이도를 가진 생존율 예측 모델을 제안하였다. 생존군이 사망으로 판단된 한 경우와, 사망군이 생존으로 판단된 세 경우는 개체의 특이성에 기인한 것으로 생각되며 동물 실험의 제한점으로 지적된다. 또한,

Table 3. ROC-AUC, boundary value, sensitivity, and specificity corresponding to the number of nodes in hidden layer

Number of nodes in hidden layer	ROC-AUC	Boundary value	Sensitivity (%)	Specificity (%)
3	0.992	0.38	95.2	97.7
4	0.992	0.47	98.4	96.6

ROC-AUC: receiver operating characteristic -area under the curve

평균 동맥압은 수축기 혈압 정보를 포함하고 있기 때문에 평균 동맥압 대신 이완기 혈압을 사용하는 것이 바람직하다고 생각된다. 추후 연구로는 본 연구에서 사용한 일정 출혈 대신 임상에 더 가까운 자연 출혈 모델을 이용한 생존율 예측 연구를 수행할 예정이다. 또한, 흰쥐에서 정량적 출혈 방법인 일정 부피(fixed volume) 모델을 사용한 본 연구 결과를 직접 임상에 적용하기에 한계가 있다. 따라서, 추후 연구에서는 임상에 더 가까운 비제어 출혈(uncontrolled hemorrhage shock) 모델에서의 소생술(예: 출혈시킨 혈액을 다시 주입)의 효과에 대한 평가와 생존율, 출혈량, 출혈속도 및 출혈 등급을 예측하는 회귀 모델과 인공 신경망 모델을 개발하고 두 방법의 정확도를 비교하고자 한다. 또한, 젖산 농도(lactate concentration)와 염기 결핍(base deficit)이 쇼크 진단에 중요한 인자이나 혈액 분석을 해야 하는 번거로움이 있어 이를 대체할 수 있는 비관혈적이며 연속적으로 측정이 가능한 변수를 찾는 연구가 추가적으로 시행되어야 할 것이다.

결 론

본 연구에서는 흰쥐를 이용하여 출혈량을 일정하게 제어 하면서 그에 따라 변화하는 심박수, 혈압, 호흡수, 체온을 관찰 하였다. 출혈이 정지되는 시점 전 5분과 후 5분 간의 데이터를 인공신경망을 이용해 분석한 결과 출혈 종료 120분 후에 생존 여부를 상당히 정확하게 예측하는 것이 가능함을 볼 수 있었다. 이는 출혈성 쇼크 모델에서 출혈량에 따른 생체 신호 변화를 인공신경망 모델을 이용하여 구체화함으로써 생존 여부의 예측이 가능한 방법을 제시하고, 추후 임상에 가까운 모델을 제시하기 위한 기초 연구임에 그 의의가 있다.

참고문헌

- World Health Organization. World Health Statistics 2008. Geneva: World Health Organization Press; 2008. p.46-7
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1498-504.
- Deakin CD, Hicks IR. AB or ABC: pre-hospital fluid management in major trauma. *J Accid Emerg Med* 1994; 11:154-7.
- Markovchick VJ, Pons PT. *Emergency Medicine Secrets*. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2006. p.28-32
- Martel MJ, MacKinnon KJ, Arsenault MY, Bartellas E, Klein MC, Lane CA, et al. Hemorrhagic shock. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:504-24.
- Collins T. Understanding Shock. *Nurs Stand* 2000;14:35-41.
- Wilson M, Davis 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.
- Lee JH, Lee TK, Chung SW, No HW, Kim DW. Changes in heart rate and heart rate variability induced by hemorrhagic shock in rats. *Shock* 2009; 31 (suppl) 1:21.
- Tu JV. Advantages and disadvantages of using artificial neural networks versus logistic regression for predicting medical outcomes. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1225-31.
- Sutton RS, Barto AG. Toward a modern theory of adaptive networks: expectation and prediction. *Psychol Rev* 1981;88:135-70.
- Phung SL, Bouzerdoun A. A pyramidal neural network for visual pattern recognition. *IEEE Trans Neural Netw* 2007;18:329-43.
- Eggers KM, Ellenius J, Dellborg M, Groth T, Oldgren J, Swahn E, et al. Artificial neural network algorithms for early diagnosis of acute myocardial infarction and prediction of infarct size in chest pain patients. *Int J Cardiol* 2007;114:366-74.
- Chen HY, Chen TC, Min DI, Fischer GW, Wu YM. Prediction of tacrolimus blood levels by using the neural network with genetic algorithm in liver transplantation patients. *Ther Drug Monit* 1999;21:50-6.
- Roberts DA, Holcomb JB, Parker BE Jr, Sodeen JL, Pusateri AE, Brady WJ Jr, et al. The use of polynomial neural networks for mortality prediction in uncontrolled venous and arterial hemorrhage. *J Trauma* 2002;52:130-5.
- Lomas-Niera JL, Perl M, Chung CS, Ayala A. Shock and hemorrhage: an overview of animal models. *Shock* 2005;24 (Suppl) 1:33-9.
- Yang S, Zou LY, Bounelis P, Chaudry I, Chatham JC, Marchase RB. Glucosamine administration during resuscitation improves organ function after trauma hemorrhage. *Shock* 2006;25:600-7.
- Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez ME. Clinical review: hemorrhagic shock. *Crit Care* 2004;8:373-81.
- Takasu A, Sakamoto T, Okada Y. Effect of induction rate for mild hypothermia on survival time during uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *J Trauma* 2006;61:1330-5.
- Eftekhari B, Mohammad K, Ardebili HE, Ghodsi M, Ketabchi E. Comparison of artificial neural network and logistic regression models for prediction of mortality in head trauma based on initial clinical data. *BMC Med Inform Decis Mak* 2005;5:3.
- DiRusso SM, Sullivan T, Holly C, Cuff SN, Savino J. An artificial neural network as a model for prediction of survival in trauma patients: validation for a regional trauma

- area. *J Trauma* 2000; 49:212-23.
21. DiRusso SM, Chahine AA, Sullivan T, Risucci D, Nealon P, Cuff S, et al. Development of a model for prediction of survival in pediatric trauma patients: comparison of artificial neural networks and logistic regression. *J Pediatr Surg* 2002;37:1098-104.
22. Chen L, McKenna TM, Reisner AT, Gribok A, Reifman J. Decision tool for the early diagnosis of trauma patient hypovolemia. *J Biomed Inform* 2008; 41:469-78.