

압반사 제어모델을 이용한 심혈관 시스템의 모델링 및 시뮬레이션

최병철, *엄상희, *남기곤, *손경식, **이영우, ***전계록,
부산대학교 의공학협동과정, *부산대학교 전자공학과,
부산대학교 병원 신경외과, *부산대학교 병원 의공학과

Modeling and Simulation of the Cardiovascular System Using Baroreflex Control Model

B. C. Choi, *S. H. Eom, *G. K. Nam, *K. S. Son, **Y. W. Lee, ***K. R. Jun

Dept. of Interdisciplinary program in Biomedical Eng., Pusan Univ.

*Dept. of Electronic Eng., Pusan National Univ.

**Dept. of Neurosurgery, Pusan National Univ. Hospital

***Dept. of Medical Eng., Pusan National Univ. Hospital

ABSTRACT

In this paper, we consider the aortic sinus baroreceptor, which is the most representative baroreceptors sensing the variance of pressure in the cardiovascular system(CVS), and propose heart activity control model to observe the effect of delay time in heart period and stroke volume under the regulation of baroreflex in aortic sinus. The proposed heart activity baroreflex regulation model contains CVS electric circuit sub-model, baroreflex regulation sub-model and time delay sub-model. In these models, applied electric circuit sub-model is researched by B.C.Choi and the baroreflex regulation sub-model transforms the input, the aortic pressure of CVS electric circuit sub-model, to outputs, heart period and stroke volume by mathematical nonlinear feedback. We constituted the time delay sub-model to observe sensitivity of heart activity baroreflex regulation model by using the variable value to represent the control signal transmission time from the output of baroreflex regulation model to efferent nerve through central nervous system.

The simulation object of this model is to observe variability of the CVS by variable value in time delay sub-model. As simulation results, we observe three patterns of CVS variability by the time delay. First, if the time delay is over 2.5 sec, aortic pressure, stroke volume and heart rate is observed nonperiodically and irregularly. Second, if the time delay is from between 0.1 sec and 0.25 sec, the regular oscillation is observed. Finally, if time delay is under 0.1 sec, then heart rate and aortic pressure-heart rate trajectory is maintained in stable state.

I. 서 론

인체내의 순환시스템 중에 대표적인 심혈관시스템(cardiovascular system : CVS)은 인체의 항상성(homeostasis)을 유지하기 위하여 많은 폐환제어시스템(feedback control system)들로 구성되어 있다. 이러한 폐환제어시스템에 의해 CVS의 기능이 제어되며, 인체의 활성도의 변화에 의해 전신적 또는 국소적으로 조절이 이루어진다. 이를 위해 CVS는 여러 형태의 신체 활성도에 비례한 혈액 순환을 보장해야 하며, 이러한 심장의 조절 기능은 심박출량(cardiac output), 심박수(heart rate), 그리고 일회 심박출량(stroke volume)을 증가시키거나 혹은 감소시킨다.

CVS의 다양한 동적특성을 제어하는 여러 제어 시스템에는 중추신경계(central nervous system : CNS)와 자율신경계(autonomic nervous system : ANS)가 있다. 이들 중 ANS는 심장의 활동을 촉진하는 신경인 교감신경(sympathetic nerve)과 억제하는 신경인 미주신경(vagus)으로 구분되며, 교감신경이 자극되면 심박동은 빈번하게 되며, 미주신경이 자극되면 심장의 수축력과 박동수는 감소하게 된다. 그리고 CNS는 인체의 모든 기관의 제어를 담당하며, 반사기능을 제어하는 구심성신경과 행동기능을 제어하는 원심성신경으로 구성된다. CVS의 다양한 동적특성도 CNS의 압반사 제어에 의해 조절된다. 즉, 구심성신경은 펄스를 대동맥궁과 경동맥동에서 연수 미주신경중추에 전달하게 되어 심박수를 감소시킨다. 일례로 대동맥 또는 경동맥에서 혈압이 증가되면 혈관벽이 팽창함으로 인해 반사를 유발시켜 심박수를 감소하게 하고, 신체의 활발한 운동은 우심방과 대정맥에서의 반사에 의해 심박수를 증가하게 조절한다[1]. 이러한 심박수 변이성(heart rate variability)을 관찰하기 위한 스펙트럼 분석은 CVS 압반사 제어와 관련하여 신경계-CVS의 상태를 평가하기 위하여 임상의학에서 비침습적 도구로 사용되어 진다[2]. 따라서 많은 연구자들이 CVS 압반사 제어 조절에 대한 영향과 CVS 변이성 분석에 대하여 많은 연구를 수행하고 있다.

Cornelius Borst는 경동맥동 신경(carotid sinus

nerve)에 낮은 강도의 자극(stimulation)을 주기적으로 인가하여 CVS의 응답 잠복기(latency) 동안의 압수용체 반사의 활성도 및 비활성도를 평가하였다 [3]. J. B. Madwed는 Windkessel 모델에 ANS의 기능을 대체하는 제어 모델을 고려하여 제어 시스템을 구성하고 심박수의 스펙트럼을 분석한 결과 저주파수 진동(low-frequency oscillations)이 시간 지연이 고려된 제어 시스템에서 발생한다는 것을 관찰하였다[4]. Silvio Cavalcanti는 비박동성 모델인 Windkessel 모델의 평균 동맥압을 검출하고, 압수용체의 조절 시간 지연을 수학적인 모델을 사용하여 구현하였다[5]. 이들 연구자에 의해 제안된 실험 및 모델들은 CVS의 변이성 관찰 및 심질환 진단 보조에 유용한 정보로 사용되고 있다.

본 연구에서는 최병철에 의해 제시된 CVS 전기회로 모델[6]을 사용하여 심활성도 압반사 제어 모델을 제안하였다. 제안한 압반사 모델은 동맥압이 안정상태일때의 압반사 제어 특성을 수학적인 형식론을 사용하여 모델링한 후 압수용체 궤환제어에서의 시간 지연에 따른 CVS 변이성을 관찰하기 위하여 시뮬레이션하였다.

본 연구에서 제안한 심활성도 압반사 제어 모델의 시뮬레이션을 수행한 결과 시간 지연에 의해 다음과 같은 CVS 변이성에 대한 세가지 패턴을 관찰할 수 있었다. 먼저, 시간 지연이 2.5초 이상일 경우에는 대동맥압, 일회심박출량, 심박수가 비주기적으로 발생함에 의해 CVS의 변이성이 매우 명백하게 나타남을 관찰할 수 있었다. 두 번째, 시간 지연이 0.1초와 2.5초 사이일 경우에는 대동맥압, 일회심박출량, 그리고 심박수가 주기적인 진동이 발생함을 관찰할 수 있었다. 마지막으로, 시간 지연이 0.1초 이하인 경우의 심박수와 동맥압-심박수 응답 곡선은 심박수와 동맥압-심박수 궤적에서 안정상태를 유지함을 관찰할 수 있었다. 또한 시간 지연에 따른 심박수의 FFT-스펙트럼을 분석한 결과 ANS의 영향에 의한 현상을 관찰할 수 있었다.

II 방법

2.1 심혈관시스템(cardiovascular system : CVS)

CVS의 다양한 동적특성은 여러 가지 즉, 혈류역학적인 변화, 호르몬, 뇌간, 그리고 자율신경계 등의 요인들에 의하여 변화된다. 그리고 아직까지 알려지지 않은 기전들에 의하여 변화될 수도 있다. 그러므로 인체의 오묘하고 복잡한 CVS 기능을 제대로 나타내는 CVS 모델의 구현은 거의 불가능하다. 따라서 많은 연구 그룹에서는 CVS의 혈류역학적인 의미, 생화학적인 현상 및 전기생리학적인 현상에 의한 특수 흥분전도시스템에 관한 연구, 그리고 연구 관심 영역의 제어 기능만을 고려한 CVS 모델에 관한 연구를 수행하고 있다.

본 연구에서 사용한 CVS 전기회로 모델(그림 1의 심혈관시스템)은 Rideout[7]에 의해 제안된 페루프 심혈관 전기회로 모델의 형태구조를 기반으로 하였으나, CVS의 형태구조화적인 특성을 고려하여 일부분을 수정하여 구성하였으며, 이를 최병철의 연구에서 발표된 바 있다[6].

2.2 심활성도 압반사 제어 모델

인체의 모든 기관, 조직, 궤환제어시스템 등에서 발생하는 현상들을 감지하고 제어하는 총괄적인 기능을 담당하고 있는 중추신경계는 CVS에서 발생하는 다양한 동적특성의 제어 기능도 포함하고 있다. 즉, CVS 내의 압력, 혈류, 용적의 변화를 감지하여 생리학적으로 정상범위를 벗어나는 경우에는 관련되는 여러 정보들을 참조하여 정상상태로 복귀시키려고 하는 제어 기능도 수행하고 있다. 그러므로 CVS 내에는 이러한 기능을 담당하는 여러 기전들이 존재하며, 이들 중 압반사 제어 기능을 담당하는 압수용체도 존재한다.

본 연구에서는 CVS 내의 압력의 변화를 감지하는 압수용체 중 가장 대표적인 대동맥동 압수용체를 고려하였으며, 대동맥동의 압반사 조절시 심주기(heart period : T)와 일회심박출량(stroke volume : V)의 시간 지연에 대한 영향을 관찰하기 위하여 심활성도 압반사 제어 모델을 구성하였다. 심활성도 압반사 제어 모델의 구성도는 그림 1과 같다.

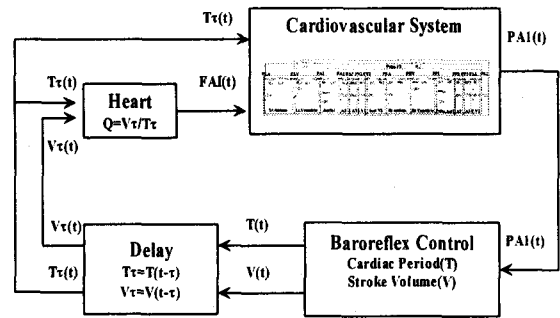


그림 1. 심활성도 압반사 제어 모델

대동맥 압수용체에 감지하는 대동맥압은 그림 1의 CVS 모델의 출력 PA1이며, 연속시스템에 사용되는 형식론(formalism)인 미분방정식을 사용하여 다음과 같은 수식으로 표현된다.

$$PA1 = LA1 \times \frac{dFA1}{dT} + PA2 + RA1 \times FA1 \quad (1)$$

$$CA1 \times \frac{dPA1}{dt} = FLV - FA1 \quad (2)$$

여기서 CA1(compliance of the aorta 1)는 대동맥의 컴플라이언스이고, FLV(outflow from the left ventricle)와 FA1(outflow from the aorta 1) 좌심실과 대동맥에서 출력되는 혈류이며, LA1(inertia of the aorta 1)은 대동맥의 이너티스이고, PA1(pressure of the aorta 1)은 대동맥 압수용체에서 감지되는 압력이며, PA2(pressure of the aorta 2)는 원위대동맥을 의미하며, 그리고 RA1(resistance of the left aorta 1)는 대동맥에서의 저항성분을 의미한다.

동맥압의 압반사 제어 모델(그림 1의 baroreflex control 부분)은 PA1을 입력으로 하여 심활성도 압반사 제어 모델의 주요 변수 즉, 심주기와 일회심박출량을 유도하는 수학적 비선형궤환 모델로 모델

표 1. 심활성도 압반사 제어 모델의 파라미터

CVS Moel [PA1 section]	Values	Units	Heart Rate	Values	Units	Stoke Volume	Values	Units
PA1	60-130	mmHg	T_s	0.6	s	V_{max}	86	ml
PA2	60-130	mmHg	T_m	1.2	s	P_v	25	mmHg
FLV	0-900	ml/s	P_n	89	mmHg	β	72	
FA1	0-800	ml/s	α	31		κ	7	
RA1	10	gm/(cm ⁴ *s)	γ	6.7*10 ¹³				
LA1	1.0	gm/cm ⁴						
CA1	0.00018	cm ⁴ *s ² /gm						

링하였다.

먼저, 이들 변수 중 심주기는 다음과 같은 시그모이드 법칙(sigmoidal law)에 의해 상태-공간에서의 압력에 의존하는 변수로 가정하였다.

$$T(P) = T_s + \frac{T_m - T_s}{1 + \gamma e^{-\alpha PA1/P_n}}, \text{ with } \gamma \gg T_m - T_s(3)$$

여기서 T_s 와 T_m 은 심주기가 가장 짧은 기간과 긴 기간을 나타내며, P_n 은 심혈관시스템이 평형을 유지할 때의 평균 동맥압으로 안정상태의 평균 동맥압을 의미한다. 그리고 α 와 γ 는 평균 압력과 심주기 관계를 나타내는 그림 2(a)와 같은 곡선의 범위와 기울기를 의미한다[8]. 식 (3)에서 평균 동맥압이 변화될 경우 압반사 조절에 의해 심주기가 제어됨을 알 수 있다.

둘째, 일회심박출량은 일회심박출량과 혈압 관계를 나타내는 다음과 같은 식으로 표현되며, 이를 그래프 형태로 나타내면 그림2(b) 같다.

$$V(P) = \frac{V_{max}}{1 + \beta \left(\frac{PA1}{P_v} - 1 \right)^{-k}}, \text{ with } PA1 \geq P_v(4)$$

여기서 V_{max} 은 최대시의 일회심박출량이며 P_v 는 심박출량이 없을 때의 압력을 의미한다.

심활성도의 압반사 조절, 심주기, 심수축력, 그리고 일회심박출량 등은 동맥압에 의존한다. 즉, 평균 동맥압력이 생리학적으로 허용되는 범위 이내일 경우에는 일회심박출량은 거의 일정한 상수 값으로 나타난다[9]. 그러나 평균 동맥압이 동맥압 압수용체에서 감소되는 현상이 발생할 경우에는 심박출량은 현저하게 증가되지 않고 교감신경계의 감응이 증가하여 심장이 보다 빠른 속도로 수축하도록 한다. 이와는 반대로 평균 동맥압이 생리학적으로 허용되는 범위 이하로 저하되면 박출량은 급속하게 감소한다. 왜냐하면 전신혈압이 매우 낮게 떨어지면 심장은 심질환 증상을 나타내기 때문에 심박출량이 심각하게 감소하게 된다.

심활성도 제어 모델에서의 시간 지연(그림 1의 delay 부분)의 기전은 다음과 같다. 대동맥동 압수용체에서 감지된 압력은 구심성신경으로 정보가 전달되고, 이 정보는 중추신경을 거쳐 연수미주중추에 전달되며, 연수미주중추에서의 제어신호가 원심성신경으로 전달되어 제어 기능을 수행한다. 따라

서 심주기와 일회심박출량은 주기 τ 만큼 지연된다. 지연된 심주기는 심장 펌프에 있어서 심실의 강도를 변화시키며, 일회심박출량과 심주기의 비는 대동맥에서의 혈류량을 변화시킨다.

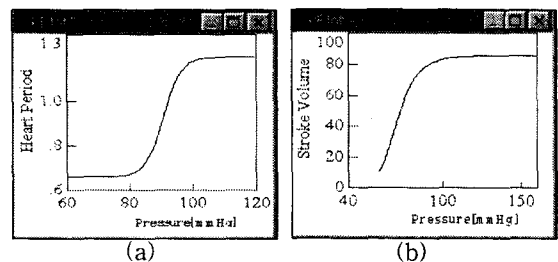


그림 2.(a) 심주기-동맥압 곡선(안정상태) (b) 일박출량-동맥압 곡선(안정상태)

본 연구에서 제안한 심활성도 압반사 제어 모델에 사용된 파라메타들의 정의와 값들은 표 1과 같다. 표 1에서 정의한 파라메타들을 전기회로 모델의 타당성을 검증하기 위하여 범용적으로 사용되는 시뮬레이션 도구인 VisSim에서 제공되는 Runge-Kutta 4차 방정식을 적용하여 시뮬레이션하였다. 시뮬레이션의 수행 동안 모델의 파라메타들의 값들을 고정하였으나, 폐환제어계의 시간 지연되는 값 " τ "는 변경시켜 " τ "의 변화에 대한 심활성도 압반사 제어 모델의 감응성을 관찰하였다.

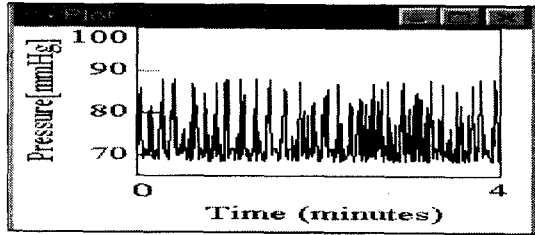
III. 시뮬레이션 결과 및 고찰

본 연구에서는 최병철이 제시한 CVS 전기회로 모델[6]을 사용하여 심활성도 압반사 제어 모델을 제안하였다. 제안한 모델에 동맥압이 안정상태일때의 압반사 제어 특성을 수학적인 함수로 나타내어 압수용체 폐환제어에서의 시간 지연에 따른 CVS의 변이성을 관찰하기 위하여 시뮬레이션 도구인 VisSim을 이용하여 시뮬레이션하였다. 시뮬레이션 결과 시간 지연에 따라 CVS 변이성의 세가지 패턴을 관찰할 수 있었다.

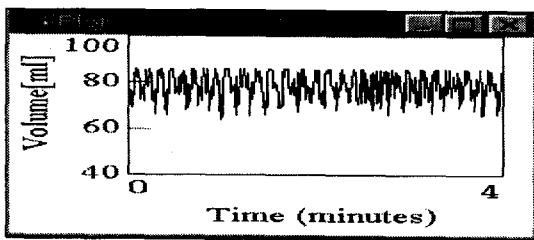
먼저, 시간 지연이 2.5초 이상일 경우에는 대동맥압, 일회심박출량, 심박수가 그림 3와 같이 비주기적으로 발생함에 의해 CVS의 변이성이 매우 명백하게 나타나며 시간이 경과할수록 더욱 더 불규칙하게 됨을 관측할 수 있었다. 두 번째, 지연 시간이 0.1 - 2.5초 사이일 경우에는 대동맥압, 일회심박출량, 심박수가 그림 4와 같이 주기적인 진동이 발생함을 관측할 수 있었다.

그림 3와 그림 4의 심박수, 일회심박출량, 그리고

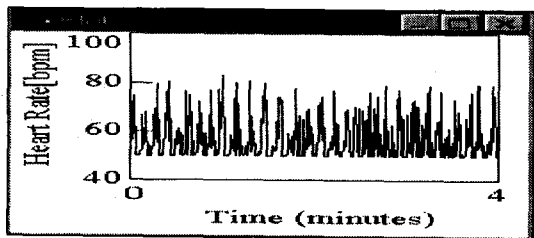
동맥압의 데이터를 삼차원 공간상에 나타내면 그림 5(a)와 그림 5(b)와 같이 된다. 그림 5(a)에서 심박수, 일회심박출량, 그리고 동맥압들이 일정한 궤적 공간을 가지지 못함을 관찰할 수 있었고, 그림 5(b)에서는 일정한 궤적 공간을 관찰할 수 있었다.



(a) 대동맥압

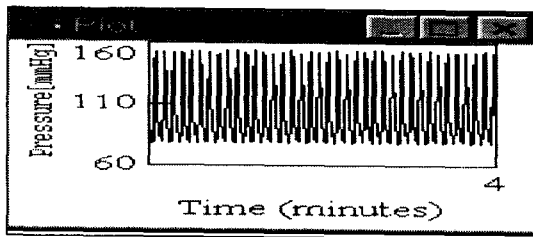


(b) 일회심박출량

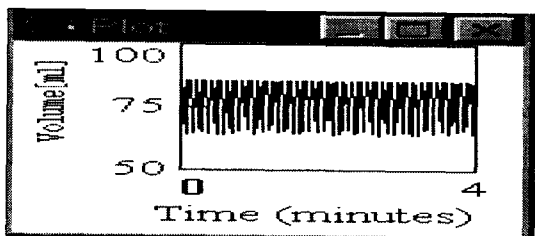


(c) 심박수

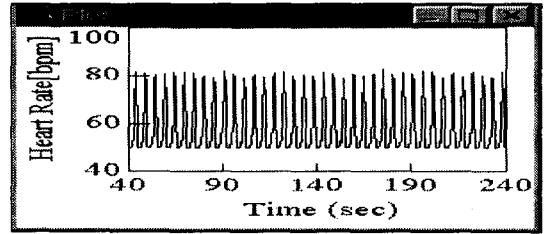
그림 3. 시간 지연이 2.5초인 경우 동맥압, 일회심박출량, 심박수



(a) 동맥압

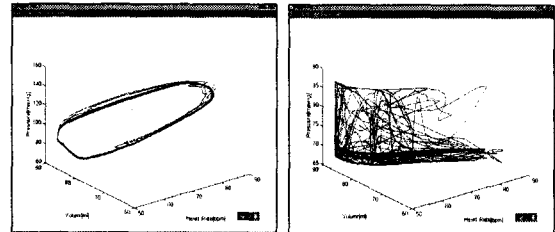


(b) 일회심박출량



(c) 심박수

그림 4. 시간 지연이 1.6초인 경우 동맥압, 일회심박출량, 심박수



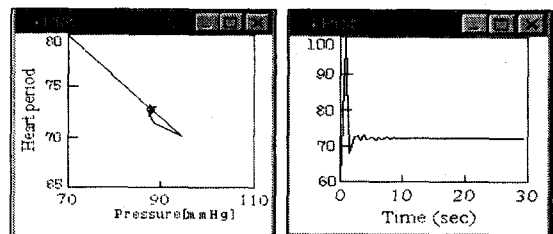
(a)

(b)

그림 5.(a) 시간 지연이 2.5초인 경우의 심박수, 일회심박출량 그리고 동맥압의 삼차원 궤적시간 (b) 지연이 1.6인 경우의 심박수, 일회심박출량 그리고 동맥압의 삼차원 궤적

시간 지연이 0.1초 이하인 경우의 심박수와 동맥압-심박수 응답 곡선은 그림 7과 같으며, 심박수와 동맥압-심박수 궤적은 안정상태를 유지함을 관찰할 수 있었다.

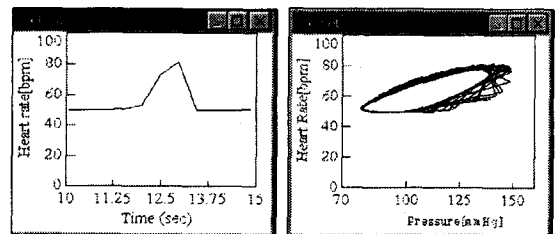
과도상태가 끝난 후에 주기적인 지역 내에서의 시간 지연에 따른 심박수와 동맥압-심박수의 궤적은 그림 8과 같다. 시간 지연이 0.2초, 0.7초 그리고 1초로 시간이 증가함에 따라 심박수의 크기는 점점 커지고 심박수는 일정 시간 내에서 감소함을 관찰할 수 있었다. 또한 시간 지연이 증가할 수록 동맥압-심박수 궤적이 점차 커짐을 알 수 있었다.



(a) 동맥압-심주기 궤적

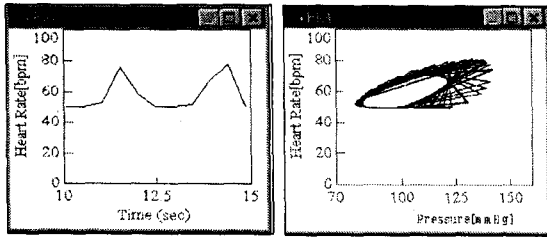
(b) 심박수

그림 6. 시간 지연이 0.1초 이하인 경우의 동맥압-심주기 응답 곡선과 심박수 응답 곡선

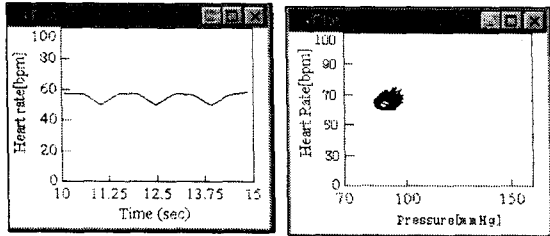


(a) 심박수 (1초)

(b) 동맥압-심박수 궤적

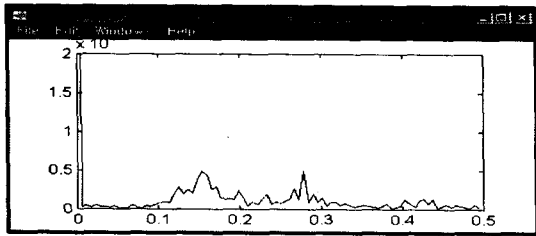


(c) 심박수 (0.7초) (d) 동맥압-심박수 궤적

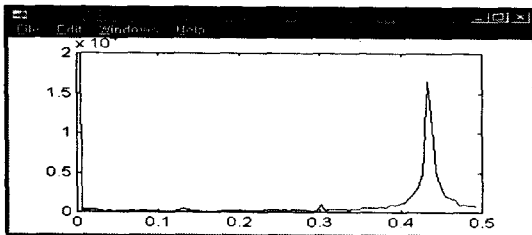


(e) 심박수 (0.2초) (f) 동맥압-심박수 궤적

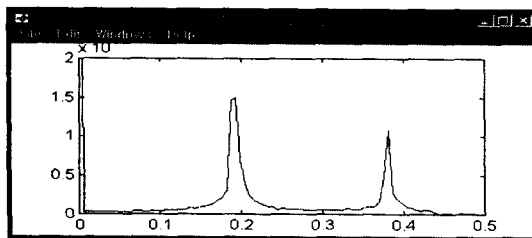
그림 8. 주기적 지역내에서의 시간 지연이 1초, 0.7초, 그리고 0.2초 일때 심박수와 동맥압-심박수 궤적



(a) 시간 지연이 2.8초일 때의 심박수에 대한 FFT-spectrum



(b) 시간 지연이 2.0초일 때의 심박수에 대한 FFT-spectrum



(c) 시간 지연이 0.8초일 때의 심박수에 대한 FFT-spectrum

그림 8. 시간 지연에 따른 심박수의 FFT-spectrum

시간 지연에 따른 심박수의 FFT-스펙트럼을 분석하면 그림 8과 같다. 그림 8(a)는 시간 지연이

2.8초일 때의 심박수가 비주기적인 형태로 발생되므로 이에 대한 스펙트럼 분석은 전 주파수대에 걸쳐 피크가 발생함을 알 수 있었다. 그림 8(b)는 시간 지연이 2초일 때의 심박수가 주기적인 형태로 발생되므로 이에 대한 스펙트럼 분석 결과 약 0.2Hz 와 0.38Hz의 고주파수대에서 두 개의 높은 피크를 관찰할 수 있었다. 그림 8(c)는 심박수가 주기적인 형태이나 시간 지연이 0.8초인 경우에는 약 0.43Hz(HRV의 고주파수대역)에서 높은 피크를 관찰할 수 있었다. 이러한 심박수의 주파수 분석은 자율신경계의 두 가지 상반된 메카니즘인 교감신경과 미주신경의 작용을 정량적으로 평가할 수 있는 효과적인 방법으로 알려져 있다.

Akselrod는 0.15Hz 이상의 심박수 변화에 있어서 미주신경 조정의 역할과 저주파수 진동의 발생에 있어서 교감신경계 영향이 중요성을 미친다는 것을 발견하였다[10]. Chess et al은 미주 신경의 영향은 고주파대역에서 측정됨을 발표하였다. 그리고 Sayer는 심장에서의 자발적인 파동은 3가지 주파수대 VLF(<0.05Hz), LF(0.05-0.15Hz), HF(>0.15Hz)로 구분할 수 있다고 발표하였다.

시간 지연이 미주신경계의 제어 영향과 유사하게 되면 심박수의 주파수대가 고주파수대로 올라가게 되고 시간 지연이 교감신경계의 영향과 유사하게 되면 저주파수대에서 이루어질 것이다. 이러한 심박수의 주파수 특성은 심혈관 압반사 제어와 관련하여 신경-심혈관 시스템 평가를 하기 위한 비침습적 도구로 사용이 가능하리라 사료된다.

IV. 결론

다양한 형태의 동적변화를 나타내는 CVS의 특성 중 압반사 제어 현상에 관한 연구는 임상적으로 많이 수행되었으며 지속적으로 연구되고 있다.

본 연구에서는 대동맥 압수용체의 압반사 제어시 시간 지연에 대한 CVS의 특성변화를 관찰하기 위하여 심활성도 압반사 제어 모델을 제안하였다. 제안된 모델은 다음의 가정에 의해 모델링 되었다. 첫째, CVS의 많은 압수용체 중 대표적인 대동맥 압수용체만을 고려하였다. 둘째, 압수용체 제어 반사 중에 순환시스템과 말초저항의 영향은 고려하지 않았다. 마지막으로, 교감-미주 신경 경로나 교감-미주신경의 길항작용의 영향 등을 구분하지 않았다.

본 연구에서 제안한 심활성도 압반사 제어 모델을 시뮬레이션하기 위하여 표 1에서 정의한 파라메타들과 시간 지연을 변수로 사용하였다.

시뮬레이션의 수행 결과 시간 지연에 따라 심활성도 압반사 제어 모델이 변이성을 가짐을 관찰할 수 있었다. 즉, 시간 지연이 0.1초 이하일 경우는 심박수와 동맥압-심박수 궤적은 안정상태를 유지하고, 동맥압-심박수 궤적은 적은 궤적 공간에 분포됨을 관찰할 수 있었다. 그리고 시간 지연이 0.1초에서 2.5초 사이일 경우에는 시간이 증가할수록 심박수의 평균치는 증가하나 일정 시간내의 주기는 감소하고, 동맥압-심박수의 궤적은 증가함을 관찰할 수 있었다. 그러나 시간 지연이 2.5초 이상일 경우에는 심박수와 동맥압-심박수 궤적은 불안정한 상태로 변형되어 비주기적이며 불규칙적인 상태현

이가 발생됨에 의해 심박수, 일회심박출량, 그리고 동맥압의 삼차원 공간 상에서 불규칙한 궤적을 형성하는 것을 관찰 할 수 있었다. 마지막으로, 이러한 시간 지연에 따른 심박수의 FFT-스펙트럼을 분석한 결과 자율신경계의 압반사 제어 현상을 관찰할 수 있었다.

이러한 시뮬레이션의 결과를 종합하여 볼 때 심활성도 압반사 제어 모델은 시간 지연에 의해 심박수, 일회박출량, 그리고 동맥압 등이 효과적으로 제어됨을 알 수 있었다.

참고문헌

1. 강두희. 생리학, 신광출판사, 1985
2. A. Maliani, M. Pagani, F. Lombardi, and S. Cerutti, "Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain," *Circ.*, vol. 84, pp. 1482-1492, 1991
3. C. Borst and J. M. Karemaker, "Time delay in the human baroreceptor reflex," *J. Auton. Nerv. Syst.*, vol. 9, pp. 399-409, 1983.
4. J. B. Madwed, P. Albrecht, R. G. Mark, and R. J. Cohen, "Low-frequency oscillations in arterial pressure and heart rate: A simple computer model," *Amer. J. Physiol.*, vol. 256, pp. H1573-H1579, 1989
5. Silvio Cavalcanti and Enzo Belardinelli, "Modeling of Cardiovascular Variability Using a Differential Delay Equation". *IEEE trans. on Biomed. Eng.*, vol. 43, no. 10, Oct. 1996
6. 최병철, 이승진, 엄상희, 남기곤, 이영우, 전계록, "심혈관 시스템의 압수용체에 의한 심박동 제어의 수학적 모델링 및 시뮬레이션", 대한의용생체공학회 춘계학술대회, pp. 80-85, 1996
7. Rideout VC, "Mathematical and Computer Modeling of Physiological System," Englewood Cliffs, NJ, Prentice-Hall. 1991.
8. G. N. Franz, "Nonlinear rate sensitivity of the carotid sinus reflex as a consequence of static and dynamic nonlinearities in baroreceptor behavior," *Ann. NY Acad. Sci.*, pp. 811-824, 1969.
9. H. Suga, H. Sagawa, and D. P. Kostiuk, "Controls of ventricular contractility assessed by pressure-volume ratio, E_{max} ," *Cardiovasc. Res.*, vol. 10. pp.582-592, 1976
10. S. Akselrod, D. Gordan, J. B. Madwed, N. C. Snidman, D. C. Shannon, and R. J. Cohen, "Hemodynamic regulation: Investigation by spectral analysis," *Amer. J. Physiol.*, vol. 249, pp. H867-H875, 1985.