

J. Biomed. Eng. Res.
Vol. 22, No. 5, 393-402, 2001

단기적 자율조절기능을 포함하는 심혈관계 혈류역학 모델링에 관한 수치적 연구

심은보* · 정찬일** · 최한고***

* 금오공과대학교 기계공학부, **(주) 디지털바이오테크놀로지, ***금오공과대학교 전자공학부
(2001년 7월 20일 접수, 2001년 10월 17일 채택)

Computational Study on the Hemodynamics of Cardiovascular System Including Short-term Auto-regulation Functions

Eun-Bo Shim*, Chanil Chung**, Han-Go Choi***

* : School of Mechanical Engineering, Kumoh National University of Technology

** : Digital Bio Technology, Co.,

*** : School of Electronic Engineering, Kumoh National University of Technology

(Received July 20, 2001. Accepted October 17, 2001)

요약 : 전체 심혈관계의 혈류역학적 특성을 분석할 수 있는 수치해석 방법을 개발하였다. 이는 12개의 요소들로 구성된 lumped parameter 모델에 기초하고 있으며, 인체의 신경계에 의한 자율조절기능을 모사하기 위해 주로 혈압의 단기적 조절을 위한 baroreflex system 뿐 아니라 cardiopulmonary reflex 메커니즘까지도 구현하여 모델에 포함시켰다. 또한 교감 및 부교감 신경에 의한 자극-반응 전달을 구현함에 있어 생리학적 데이터에 기초한 방법을 사용하였다. 본 연구의 수치해석 코드를 검증하기 위하여 우선 보통 상태의 심혈관계에 대하여 혈류역학적 계산 결과를 기존의 참고문헌들에서의 값들과 비교 검토하였다. 심혈관계 모델의 혈류역학적 자극에 대한 반응 결과를 조사하기 위하여, 20% 출혈이 발생하는 경우와 LBNP(Lower Body Negative Pressure) 모사를 수행하였다. 두 경우 모두, 비교적 실험치와 잘 일치하고 있음을 확인할 수 있었다. 특히 LBNP 수행 시, 외부압력의 크기가 커질수록 baroreflex만을 포함하고 있는 방법은 baroreflex와 cardiopulmonary reflex 모두를 포함하고 있는 방법에 비하여 다소 부정확한 결과를 보여주고 있는데, 이는 cardiopulmonary reflex 메커니즘의 중요성을 보여주고 있다.

Abstract : A computational model representative of cardiovascular circulation was built using 12 standard lumped compartments. Especially, both the baroreceptor reflex and the cardiopulmonary reflex control model were implemented to explain the auto-regulation of cardiovascular system. Another important aspect of this model is to utilize the impulse-response curve of the nerve system in transferring the impulse error signals to autonomous nerve system. For the verification of this model, we have computed the normal hemodynamic conditions and compared those with the clinical data. Then, hemodynamic shock of 20% hemorrhage to cardiovascular system was simulated to test the effects of the control system model. The results of these two simulations were well matched with the experimental ones. The steady state LBNP simulation was also performed. The transient changes of hemodynamic variables due to ramp increase of bias pressure of LBNP showed good agreement with the physiological experiments. Numerical solution using only the baroreflex model showed relatively a larger deviation from the experimental data, compared with the one using the control model having both the baroreflex and the cardiopulmonary reflex systems, which shows an important role of the cardiopulmonary reflex system for the simulation of the hemodynamic behavior of the cardiovascular system.

Key words : Cardiovascular circulation, Lumped parameter model, Baroreflex system, Cardiopulmonary reflex system, LBNP, 20% hemorrhage.

통신저자 : 심은보, (730-701) 경북 구미시 신평동 188번지,
금오공과대학교 기계공학부

Tel. (054)467-4207, Fax. (054)467-4050

E-mail. simeb@kmut.kumoh.ac.kr

본 연구는 1999년도 금오공과대학교 학술연구비에 의하여 연구된 논문임.

서론

심혈관계(cardiovascular system)의 혈류역학적 변화를 좌우하는 요인들로는 심장의 활동상태, 혈관과 혈액의 역학적 특

성 및 신경계와 호르몬에 의한 자율조절기능이 있으며, 이들의 상호작용에 의해 신체의 혈액흐름이 결정된다. 지금까지 심혈관계의 혈류역학(hemodynamics)과 이의 자율조절기능에 대한 수많은 생리학적 연구들이 수행된 바 있으나 아직까지도 많은 사실들이 규명되지 않은 채로 남아있다. 특히 신경계의 단기적 자율조절기능(short-term autoregulation)에 의한 혈류역학적 변화는 여러 가지 요인들을 통해서 다양한 경로로 작용하며, 매우 복잡한 상호작용 메커니즘을 내포하고 있다. 지금까지 이를 규명하기 위한 수많은 실험적 연구들이 이루어진 바 있으며 이에 관한 자세한 내용은 Beneken & DeWitt[1], Sagawa[2], Blomqvist[3] 등에 나타나 있다. 이러한 실험적 연구들과 병행하여 심혈관계의 생리학적 현상들을 밝히기 위한 많은 이론적 연구가 이루어진 바 있으며 특히 컴퓨터를 이용한 수치모사(numerical simulation)에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 이와 같은 수치적 방법은 실험적으로 밝히기 힘든 여러 가지 경우의 생리학적 변화를 유추할 수 있는 수단으로서 사용될 수 있으며, 외과적 수술 후의 혈류역학적 상태[4]나 순환계에 투여된 약물의 분포[5]를 추정하기 위한 방안으로서 활발히 연구되고 있다.

심혈관계의 수치적 모델링에 관한 최초의 연구는 1959년 Grodins[6]에 의해 이루어졌으며 1980년대 이후 많은 연구자들에 의해서 다양한 모델들이 제시된 바 있다. 초기의 혈류역학 모델들은 주로 심장박동과 역학적 변화만을 고려하고 있으나[7, 8], 단기적 자율조절기능을 포함하는 연구결과들[9, 10]도 일부 제시된 바 있다. 최근에는 Ursino [11]등은 arterial baroreflex system에 의한 단기적 자율조절기능을 수치적으로 모델링하였으며, 이를 사용하여 혈액투석(hemodialysis) 환자의 심혈관계의 변화를 이론적으로 고찰한 바 있다. 그러나 지금까지 제시된 모델들은 아직도 몇 가지의 문제점을 지니고 있다. 그 중 대표적인 것이 단기적으로 체순환계에서 심장으로 회귀하는 혈액의 부피를 조절하는 것으로 알려진 cardiopulmonary reflex system의 구현이다. 이 메커니즘은 특히 출혈, 중력에 의한 스트레스 등과 같이 venous return의 감소를 동반하는 경우, arterial baroreflex system에 못지 않게 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[12]. 따라서 좀 더 정확한 혈류역학적 해석을 위해서는 기존의 arterial baroreflex model에 덧붙여, cardiopulmonary reflex system을 포함하는 자율조절 기능의 구현이 요구된다.

본 연구에서는 심혈관계의 혈류역학적 현상들을 분석할 수 있는 새로운 수치적 모델을 개발하였다. 이것은 lumped parameter model을 기반으로 하고 있으며, 인체의 주요 혈관계 부분들을 묘사하는 12개의 요소들로 구성되어 있다. 특히 본 연구에서는 출혈, 중력스트레스 등과 같이 정맥계의 혈류역학적 변화가 중요한 경우를 해석하기 위하여 정맥계 요소들을 좀 더 세분화하였다. 포함된 모든 요소들을 전기회로 성분으로 표현하고, 역학적 법칙을 적용하면, 이로부터 혈류역학적 변수들에 관한 상호 관계식이 유도된다. 이것은 최종적으로 연립 상미분 방정식으로 표현되며, 이를 풀면 시간에 따른 혈류역학적

변수들의 값을 구할 수 있다.

본 연구에서는 혈류역학적 요소들에 대한 처리 뿐 아니라 이들과 상호작용하고 있는 신경계의 단기적 자율기능에 대한 내용을 포함하고 있다. 특히 단기적 자율조절 기능에서는 arterial baroreflex system 뿐 아니라 cardiopulmonary reflex system에 대한 모델을 포함하고 있다. 또한 자율조절 기능의 구현에 있어 자극과 반응의 메커니즘 및 이와 연관된 신경절의 전달 특성을 생리학적인 데이터에 기초하여 모델링하였다. 본 논문에서는 구현된 수치해석 방법의 타당성을 검증하기 위하여 먼저 보통 상태(normal state)에서의 혈류역학적 변수들을 기존의 임상 및 실험 자료와 비교 검토한다. 또한 자율조절 기능이 결부된 혈류역학 모델의 정확성을 검증하기 위하여 20%의 출혈이 발생한 경우와 인체에 가상적인 중력스트레스를 가하는 LBNP(lower body negative pressure) 실험을 수치적으로 해석하였으며, 이를 기존의 결과들과 비교하였다.

2. 심장혈관 모델링

Architecture:

본 연구에서는 12개의 심혈관 요소들로 이루어진 lumped parameter 모델을 구현하였다. 여기에서는 주로 출혈, 직립(upright posture)에 의한 중력 스트레스 등과 같은 이상 상황과 이로 인한 자율신경계의 변화에 중점을 두어 모델링하였다. 통상 이와 같은 이상상황에서는 주로 정맥계의 혈류변화 및 이에 기인한 venous return이 매우 중요하며, 정맥계 및 이와 연결된 체순환계(systemic circulation)에 대한 세분화가 요구된다. 이와 같은 연유로 본 연구에서는 동맥계 및 폐순환계는 단순하게 모델링한 반면, 정맥계 및 체순환계는 다수의 요소로서 비교적 자세하게 표현하였다(Fig. 1).

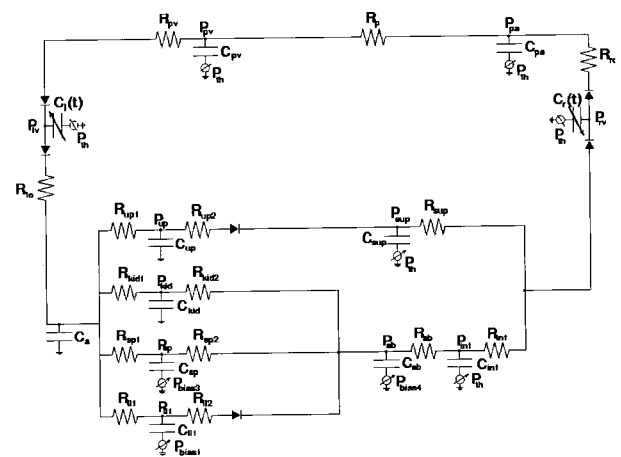


Fig. 1. Circuit diagram of the lumped parameter model for human cardiovascular system

먼저 심장혈관계의 혈류역학적 요소들은 Fig. 1에 나타난 것처럼 12개의 요소들로 이루어진다. 좌·우심실, 폐순환계, 동

맥, 그리고 체순환(systemic circulation) 및 정맥 요소들로 이루어진다. 이때 체순환 및 정맥요소들은 혈류역학적 관점에서 상체부분(upper limb), 신장부(kidney), 복부부분(splanchnic limb), 그리고 하체부분(lower limbs)으로 나뉘어진다. Fig. 1에서 나타난 하첨자 l 혹은 lv는 좌심실, r 및 rv는 우심실, a는 동맥, pa는 폐동맥, pv는 폐정맥, up는 상체부분, kid는 신장부분, sp는 복부부분, ll은 하체부분, sup는 superior vena cavae, inf는 inferior vena cavae, ab는 abdominal vena cavae를 각각 의미한다. Pth는 흉부 외곽의 압력을 나타낸다. 여기에서 각 요소(compartment)는 Fig. 2에서 보듯이 inflow 저항(inflow resistance, R_i), outflow 저항(R_o), capacitance(C), 그리고 ZPFV(zero pressure filling volume, V)로 이루어진다 [13]. 여기에서 ZPFV는 혈관의 Transmural pressure가 0일 때의 혈관 내의 혈류의 체적을 의미하며, 혈관이 외부적인 스트레스를 받지 않았을 때의 기준 체적이 된다. 최종적으로 12개의 요소들을 연결하면 하나의 폐쇄된 전기회로를 구성할 수 있게 된다. 이 그림에서 Pbias는 LBNP simulation을 수행할 경우, 인체에 작용하는 외부압력을 의미한다.

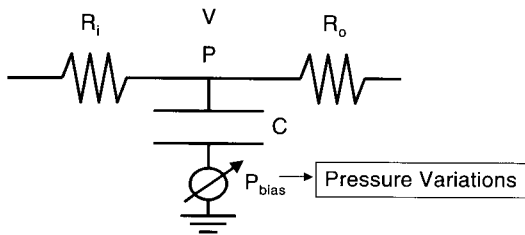


Fig. 2. Components of each compartment in the hemodynamics model

Parameter Assignment:

Fig. 1에서 나타난 12개의 각 절점들에 대한 parameter 값

들은 주로 기존의 임상 및 이론적 자료로부터 결정하였는데, 그 구체적 값들과 관련 참고 문헌들이 Table 1에 표시되어 있다.

저항(Resistance):

Fig. 1에 나타난 4개의 순환경로에서의 소동맥(arterioles) 저항값은, 각 부위로 전달되는 심박출량(cardiac output)의 비중(상체 23%, 신장 22%, 복부순환 30%, 하체 25%)에 기초하여, 약 1 PRU(peripheral resistance units, mmHg · s/ml)인 전체 체순환 저항값을 배분하였다. 그리고 정맥 outflow쪽에서의 저항 값은 Beneken and DeWitt[1]에서 제시된 것을 기초로 하여 설정하였다. 폐정맥의 혈관저항은 그 비선형성에도 불구하고 거의 일정한 값을 지닌 것으로 볼 수 있으며[17], 심실의 outflow 저항 값들은 Defares등[18]의 연구결과와 유사하게 설정하였다.

Capacitances:

동맥에서의 capacitance는 동맥-정맥 사이 혈류의 시간상수(time constant)로부터 구한다. 동맥-정맥 사이의 혈류 측정 결과에 따른 시간상수는 약 1.6초이며, 이에 해당되는 동맥 쪽 capacitance는 약 2.0 ml/mmHg가 된다[1]. 유사한 방법으로 정맥 쪽에서의 capacitance를 구하였는데, 그 구체적인 값과 관련 참고자료는 위의 Table 1에 나타나 있다.

Pumping chambers:

본 연구에서는 심실의 수축, 이완 기능을 시간에 따라 변화하는 capacitance로서 처리한다. 즉 수축시(systole)에 최저 값을, 이완시(diastole)시에는 최고 값을 가지도록 한다. 좌심실의 capacitance C_l 은 탄성계수(elastance) E_l ($E_l=1/C_l$)에 대한 데이터와 심실의 압력-체적 곡선을 활용하여 구해지는데, 그 값은 약 0.4에서 10 ml/mmHg의 범위에 있게된다[19]. 우심실의 경우, 그 값의 범위는 약 1.2-20 ml/mmHg이다. 다음 Fig. 3은 본 모델에서 사용된 좌심실에서의 시간에 따른 탄성계수와

Table 1. Parameter values for the hemodynamic model

Compartment	ZPFV(V)		Capacitance(C)		Inflow resistance(R_i)		Outflow resistance (R_o)	
	ml	Ref.	ml/mmHg	Ref.	PRU	Ref.	PRU	Ref.
Right ventricle	15	[14]	1.2-20	[1]	0.012		0.003	
Pulmonary arteries	90	[14]	4.3	[1]	0.003	[2]		
Pulmonary veins	490	[14]	8.4	[1]	0.08	[17]		
Left ventricle	15	[14]	0.4-10	[1]	0.01	[18]	0.006	
Systemic arteries	715	[14]	2.0	[1]	0.006	[18]		
Systemic veins								
Upper Body	650	[1]	8	[15]	3.9	estimate	0.23	[1]
Kidney	150	[10]	15	[15]	4.1	estimate	0.3	[1]
Splanchnic	1300	[15]	55	[15]	3.0	estimate	0.18	[1]
Lower limbs	350	[15]	16	[16]	3.9	estimate		
Abdominal veins	250	[15]	25	[15]				
Inferior Venae Cavae	75	[15]	2	[15]	0.01		0.015	[1]
Superior Venae Cavae	10	[15]	15	[15]	0.28		0.060	[1]

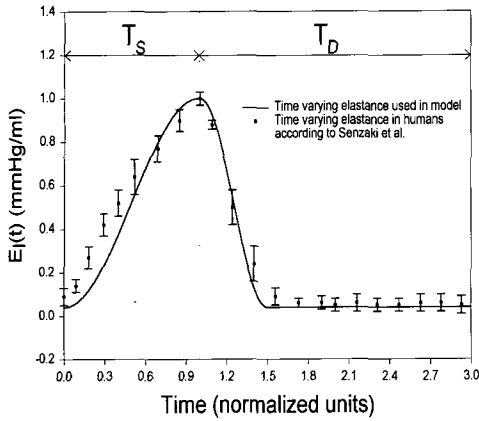


Fig. 3. Left ventricular elastance vs. time

실험치를 비교한 것이다.

체적(Volume):

본 연구에서는 71-75 kg의 남성을 기준으로 하였으며, 이 경우 전체 혈액 체적은 약 5700 ml가 된다. 동맥에서는 15%, 모세혈관 및 정맥에서는 69%, 폐순환계에서 약 9%의 비율로 혈액 체적이 분포하고 있다. 본 연구에서는 이를 기반으로 각 부위의 ZPFV를 결정하였다[20].

3. 단기적 자율조정(short term auto-regulation)기능에 대한 모델링

Architecture:

인간의 심혈관계는 자율신경계의 작용에 의해 혈압의 변동, 또는 혈액체적의 변화 등에 적절히 대응할 수 있다. 자율조정 기능은 작용기간에 따라서, 장기, 중기 단기로 나눌 수 있으며, 이에 관한 많은 연구가 이루어지고 있다. 특히 외부의 단기적인 위협상황에 즉각적으로 반응하며, 혈류시스템의 항상성을 유지해 주는 핵심적 역할을 하는 단기적 자율조정기능에 대한 관심이 증대되고 있다. 이러한 단기적 자율조정 기능은 대체로 5분 이내에 작용하는 것을 말하며, 주로 신경계에 의해 이루어진다. 본 연구에서 구현한 단기적 자율조정 기능에는 baroreceptor reflex와 cardiopulmonary reflex의 두 가지 메커니즘이 있으며 다음 Fig. 4에 나타나 있다.

먼저 baroreceptor reflex control은 carotid sinus artery에 분포해 있는 receptor로부터 ABP(Arterial blood pressure)에 대한 정보를 받아들여 그것을 자율신경계(ANS, autonomic nerve system)로 전달하고, 그곳에서 전달된 압력과 기준 값과의 차이인 error signal이 생성된다. 자율신경계는 맥박 수(heart rate), heart contractility, 체순환 저항(systemic

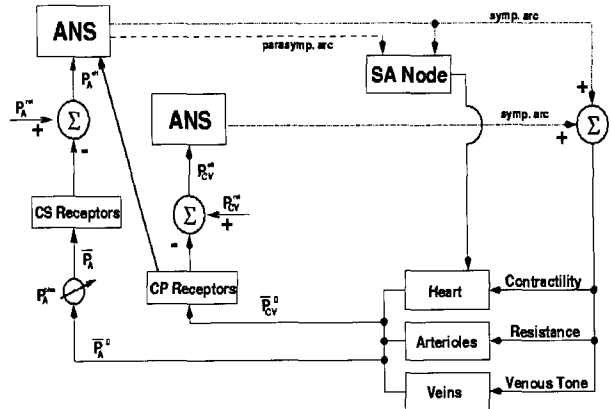


Fig. 4. The reflex model.(CS : carotid sinus, CP : cardiopulmonary, SA nodesino-atrial node)

resistance), venous tone등과 같은 조절 가능한 요소들을 변화시켜 이 error signal을 0으로 만들려고 한다. 즉 일종인 피드백제어계(feedback control system)를 구성한다. 본 연구의 자율조정기능이 가지는 특징은 크게 보아서 두 가지로 나눌 수 있는데, 하나는 cardiopulmonary reflex system을 구현하였다는 것(Fig. 4)이고, 다른 하나는 생리학적인 신경계 신호전달과정을 포함하고 있다는 점이다(Fig. 5).

Threshold and Saturation:

Fig. 4에 나타난 제어계의 입력요소는 cardiac cycle에 대한 평균동맥압력(mean arterial pressure) \bar{P}_A (baroreflex system)와 평균정맥압력(mean venous pressure) \bar{P}_{CV} 가 된다. 여기에서 baroreceptor reflex와 cardiopulmonary reflex system에서의 기준 압력(set-point pressure)을 각각 \bar{P}_A^{ref} , \bar{P}_{CV}^{ref} 라 하면 error signal은 다음과 같은 비선형식으로 표현되는 유효압력편차(effective pressure deviation) P_A^{eff} , P_{CV}^{eff} 로서 표현될 수 있다[21].

$$P_A^{eff} = 18 \tan^{-1} \left(\frac{\bar{P}_A - \bar{P}_A^{ref}}{18} \right) \tag{1}$$

유효압력편차에 대해 위와 같은 식을 사용한 것은 신경계가 지나치게 과도한 압력편차에 대해서 error signal을 증가시키지 않는다는 실험적 관찰을 구현하기 위한 것이며, DeBoer등[21]에 의해서 제시되었다. 즉 위와 같은 식을 사용할 경우 유효압력편차는 $\pm 18\pi/2$ mmHg (= ± 28 mmHg) 이내로 제한된다.

Reflex dynamics:

Fig. 4에 나타난 바와 같이 reflex system의 반응은 각각의 신경경로(nerve arc)에 의존적이며, 이를 모델링하기 위하여 부교감신경(parasympathetic nerve)의 반응함수(response function)

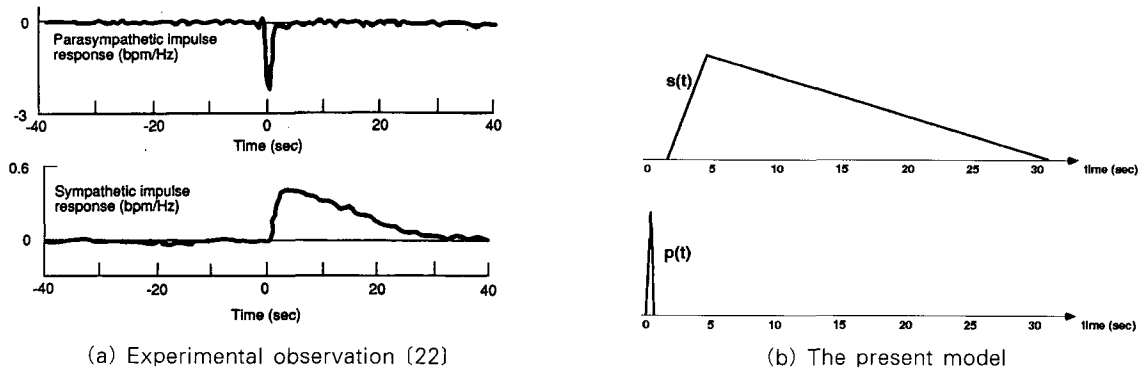


Fig. 5. Impulse-response time characteristics of nerves

$p(t)$ 와 교감신경(sympathetic nerve)의 반응함수 $s(t)$ 를 도입한다. 이때 사용된 반응함수는 Fig. 5에 나타난 것처럼 실험적인 관찰[22]에 기초하고 있는데, 부교감신경의 경우는 매우 빠른 응답시간(약 0.5-1.0초)을 가지며, 부교감신경의 경우는 다소 느린 응답시간(약 5-30초)을 가지게 된다.

어떤 한 시점을 기준으로 그 이전의 30초 동안의 변수들이 순간적 effector의 값을 계산하기 위하여 저장된다. 즉 한 시점에서의 effector의 값은 유로압력편차와 연관된 신경경로들의 반응함수들간의 convolution에 의해서 결정된다. 예를 들어 RR-interval (R wave와 R wave 사이의 시간간격)의 effector값은 다음과 같은 식으로 표현될 수 있다.

$$I(t) = I_0 + \int_{k=0}^{k=30} (\alpha \cdot p(k) + \beta \cdot s(k)) P_A^{eff}(t-k) dk \quad (2)$$

즉 시간 t 에서의 새로운 RR-interval(맥박 수와 연관)의 값 $I(t)$ 는 원래의 baseline값 I_0 에 자율신경계에 의한 효과를 더한 것으로 표현된다. 여기에서 자율신경계가 미치는 효과(식 (2)의 적분 항)를 구하기 위하여 반응함수 $p(k)$ 와 $s(k)$ 에 각각의 신

경경로 gain value α , β 를 곱하고 이를 식(1)에서 나타난 유효압력편차 P_A^{eff} 와 곱한다. 그리고 이를 응답시간 전체(30초)에 대하여 적분하면, 한 시점에서의 순간적 effector의 값이 되며, 이것은 자율 신경계에 의한 조절량을 의미한다. 이와 같은 유사한 과정을 나머지 제어변수인 소동맥 저항(arteriole resistance), heart contractility(심실의 capacitance값 과 연관), venous tone(ZPFV과 연관)에 적용하여 신경계에 의해 변경된 새로운 제어변수들의 값을 얻을 수 있다. baroreflex와 cardiopulmonary reflex system에 연관된 parameter의 값들과 그 근거가 되는 참고문헌이 다음 Table 2와 3에 나와있다. cardiopulmonary reflex의 경우, baroreflex와는 달리 맥박수와 contractility에 대한 직접적인 조절기능은 고려하지 않았다. 실제로 cardiopulmonary reflex의 심장에 대한 효과는 아직 뚜렷하게 그 상관관계가 규명되지 않은 상태이다[2].

4. 계산결과 및 검토

정상상태인 경우의 모델의 검증:

본 연구에서는 본 모델의 정확성을 검증하기 위하여 정상인

Table 2. Baroreceptor reflex gain values

Reflex Limb	Units	Gain value	Timing	Reference
R-R Interval	ml/mmHg	9.0 9.0	Parasymp. Symp.	(21) (21)
Contractility L-V End-systol. R-V End-systol.	ml/mmHg ²	-0.007 -0.021	Symp. Symp.	(23) (23)
Resistance Upper Body Kidney Splanchnic Lower Limb	PRU/mmHg	-0.01 -0.01 -0.01 -0.01	Symp. Symp. Symp. Symp.	(23) (23) (23) (23)
Venous Tone (ZPFV) Upper Body Kidney Splanchnic Lower Limb	ml/mmHg	5.3 1.3 13.3 6.7	Symp. Symp. Symp. Symp.	(24) (24) (24) (24)

Table 3. Cardiopulmonary Reflex Gain Values

Reflex Limb	Units	Gain value	Timing	Reference
Resistance				
Upper body	PRU/mmHg	-0.06	Symp.	(25)
Kidney		-0.06	Symp.	(25)
Splanchnic		-0.06	Symp.	(25)
Lower limb		-0.06	Symp.	(25)
Venous Tone(ZPFV)				
Upper body	ml/mmHg	13.5	Symp.	(26)
Kidney		2.7	Symp.	(26)
Splanchnic		54.0	Symp.	(26)
Lower limb		19.8	Symp.	(26)

Table 4. Model verification - results of normal subject

Parameter	Simulation results	Normal range
Cardiac index (L/min/m ²)	3.2	2.8 - 4.2
Stroke index (m/beat/m ²)	54	30 - 65
Pressure (mmHg)		
Left ventricle		
Systolic	129	90 - 140
End-diastolic	11	4 - 12
Systemic arterial		
Systolic	128	90 - 140
Diastolic	79	60 - 90
Venae Cavae		
Maximum	4.5	2 - 14
Minimum	3.0	0 - 8
Right ventricle		
Systolic	30	15 - 28
Diastolic	13	5 - 16
Pulmonary artery		
Systolic	30	15 - 28
Diastolic	13	5 - 16
Resistance (mmHg/ml/s)		
Total peripheral	1.0	0.68 - 1.05
Total pulmonary	0.12	0.11 - 0.19

의 혈류역학적 상태량을 모델의 계산결과와 비교 검토하였다. 다음 Table 3은 본 연구의 정상인에 대한 계산결과와 기존의 참고문헌들[27, 28, 29]에서 제시된 값들을 종합한 결과를 비교한 것으로서 양쪽이 잘 일치하고 있음을 알 수 있다.

Fig. 6은 정상상태에서의 좌심실과 동맥에서의 압력 파형을 나타낸 것이다.

20% 출혈(hemorrhage)시 인체의 혈류역학적 변화:

본 연구에서 구현한 혈류역학 및 자율조절기능의 정확성을 검증하기 위하여 20% 출혈시 인체의 혈류역학적 변화를 계산하고 이를 기존의 임상 및 계산결과와 비교하였다. 여기에서 출혈은 전체 혈액부피의 감소로서 모사한다. 즉 20%의 혈액부피가 갑자기 감소할 때의 혈류역학적 변화를 조사한다. 기존의 연구결과에 따르면 출혈이 발생할 경우, 인체의 단기적 자율조

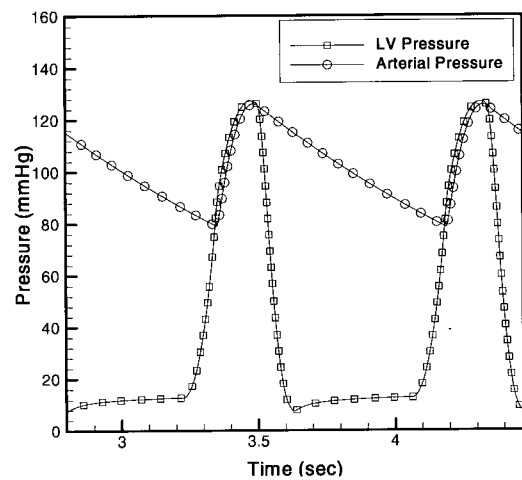


Fig. 6. Temporal distribution of pressures

절기능은 출혈로 인하여 떨어진 혈압을 보상하기 위하여 여러 가지 혈류역학적 parameter를 변화시킨다. 맥박수의 증가, 소동맥 저항(arteriolar resistance)의 증가를 위한 혈관 수축, venous tone의 증가(ZPFV의 감소)가 그 대표적인 것들이다. 다음 Fig. 7은 출혈 전후의 혈류역학적 parameter의 변화들을 기존의 실험[30] 및 계산결과[31]와 비교한 것이다.

그림에서 보듯이 본 연구의 계산결과는 기존의 실험치와 잘 일치하고 있다. 그러나 전체 체순환 저항(systemic resistance)의 변화는 다소의 차이를 보여주고 있는데, 이는 기존의 다른 수치적 연구결과도 비슷한 경향을 보여주고 있다. 그러나 다른 변수들은 거의 비슷한 변화를 보여주고 있으며, 이는 본 연구에서 구현한 자율조절기능의 정확성을 보여주고 있다.

LBNP실험에서의 모델의 검증:

LBNP는 인체의 복부이하의 하부에 박스형의 장치로서 밀봉하고, 진공펌프를 사용하여 압력을 점차로 줄이는 실험 방법이다. 이는 주로 장치내의 부압력(bias pressure)에 따른 혈관계의 반응을 분석하는 것으로서, 주로 심혈관계의 상태를 판단하기 위해 널리 사용되고 있다[23, 32]. LBNP는 원래 우주 비행 후 우주인이 느끼는 Orthostatic intolerance에 대처하기 위한 예비실험으로

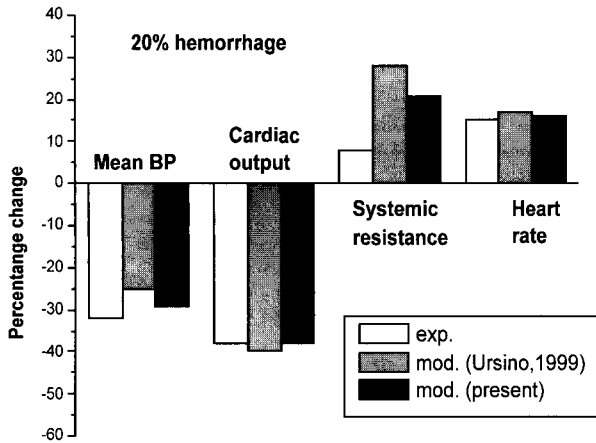


Fig. 7. Percentage changes in the hemodynamic variables after 20% hemorrhage

서 많은 임상실험 결과가 존재한다[32, 33, 34].

하체 부분(lower limb)의 외부압력은 하체부분 요소에 부압력(bias pressure) P_{bias-1} 를 설정함으로써 구현하였으며 다음과 같이 표현된다.

$$P_{bias} = \begin{pmatrix} 0 & \text{before} \\ \epsilon P_{max} & \text{after} \end{pmatrix} \text{ initiation of LBNP} \quad (3)$$

여기에서 P_{max} 는 하체에 가해지는 최대 외부 압력을 의미하며, ϵ 은 최대 외부압력이 실제 하체 혈관에서는 전달되면서 발생하는 감쇄계수(attenuation factor)를 의미한다. 통상 ϵ 은 약 0.9정도의 값을 가지는 것으로 알려져 있다. 즉 실제 하체에는 외부에서 가한 부압력의 90%가 전달된다는 것을 의미한다. 부압력을 가함에 따라 하체 뿐 아니라 복부부분(abdominal compartment)에도 혈액의 pooling 현상이 발생되는 것으로 알려져 있는데[35], 이를 고려하기 위하여 복부의 정맥 부분(abdominal venous compartment)에 $P_{bias-4}=0.3P_{bias-1}$ 의 부압력 요소를 추가하였다. 하체 및 복부부분은 저하된 혈관외부 압력으로 인하여 혈관내의 유체성분이 혈관 외부의 조직으로 흘러가게 되며, 이는 혈액의 총체적을 감소시키게 된다. 이 혈액 감소량은 LBNP시 가하는 압력의 크기와 지속성에 비례한다. 통상 70 mmHg 이하의 LBNP에서는 혈장 부피(plasma volume)의 순감소량(net decrease)은 부압력 P_{bias-1} 에 비례하는 것으로 알려져 있으며, 70 mmHg의 LBNP를 약 10분간 가했을 때, 약 500 ml의 혈액체적 감소를 동반한다[35]. 즉 본 모델에서는 시간 t 에 따르는 혈액 체적 감소를 다음과 같이 가정하였다.

$$\text{Blood volume} = 5700\text{ml} - \nabla V \cdot \frac{t}{600\text{ s}} \quad (4)$$

여기에서

$$\nabla V = 500\text{ml} \cdot \frac{P_{bias-1}}{70\text{ mmHg}} \quad (5)$$

본 연구에서는 우선 정상상태(steady state)에서의 LBNP

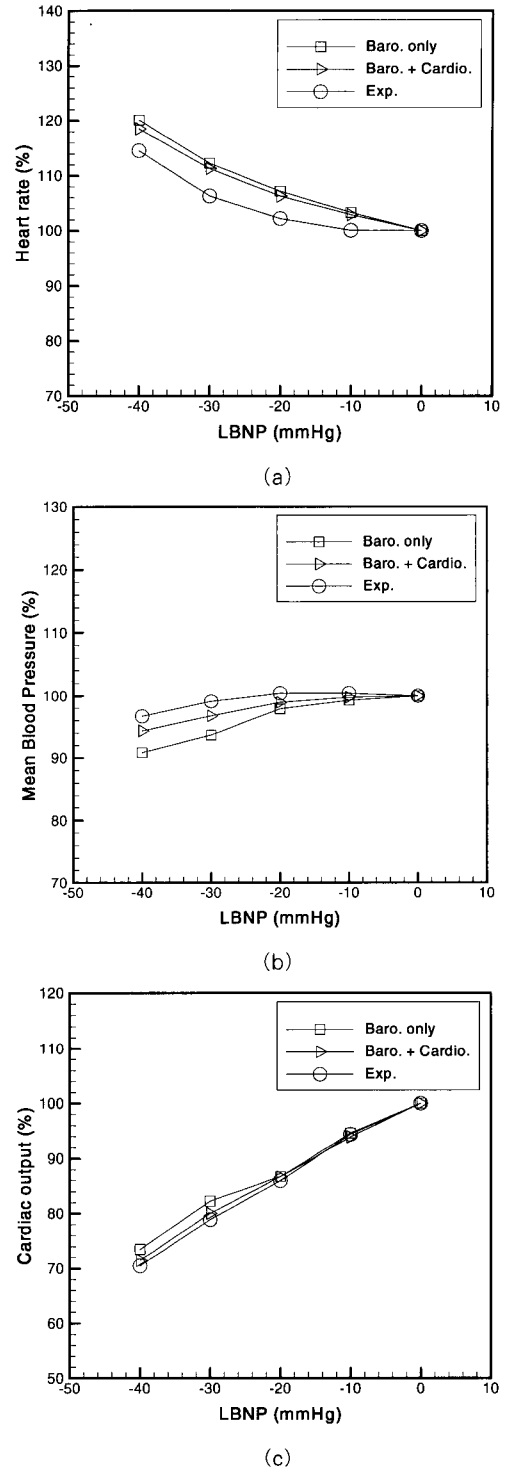


Fig. 8. Comparison of the present simulation with experiment[23] for LBNP. Percentage changes of (a) heart rate (b) mean blood pressure (c) cardiac output

실험을 모사하기 위하여 임의의 한 순간부터 각각 -10, -20, -30, -40 mmHg의 부압력을 5분간 가했을 경우를 상정하였다. 이 경우, 혈류역학적 변수의 변화량은 Fig. 8에 나타나 있다.

Fig. 8은 LBNP를 가하지 않았을 때의 상태를 기준으로 LBNP의 변화에 따른 맥박수, 평균혈압, 심박출량(cardiac output)등의 변화량을 기존의 실험결과[23]와 같이 도시한 것이다. 우선 LBNP시 외부의 부압력의 크기가 증가할수록 맥박수는 상승하고, 혈압은 약간 감소하며, 심박출량 또한 감소한다. 이 경우에는 두 가지의 자율조절기능이 작동되고 이로 인하여 혈압이 조금만 감소하게 된다. 즉 하체에 마이너스 압력을 가하면 하체로 혈액이 모이는 pooling 현상이 발생하고, 이로 인하여 두 가지 자율조절기능(baroreflex와 cardiopulmonary reflex system)의 receptor가 있는 경동맥 부근(carotid sinus)이나, 우심방 근처의 혈압이 낮아지게 된다. 이것은 즉각적으로 자율조절 중추(ANS)에 전달되고, 혈압을 보상하기 위하여 여러 가지 혈류역학적 parameter를 변화시키게 된다. 그 결과 맥박수와 소동맥저항이 증가하고, ZPFV은 감소한다. 여기에서는 또한 cardiopulmonary reflex control의 효과를 알아보기 위하여, baroreflex system만을 사용한 경우와 두 가지 reflex system 모두를 사용한 모델의 결과를 함께 표시하였다. 우선 맥박수의 경우 cardiopulmonary reflex의 효과는 그리 크지 않는 것으로 보여지는데, 이는 cardiopulmonary reflex가 맥박수에 대한 직접적인 조절기능이 없기 때문인 것으로 추정된다. 그러나 평균혈압이나 심박출량의 경우, 약간의 차이를 보여주고 있는데, 두 가지 reflex system을 모두 사용한 경우가 실험치에 좀 더 근접함을 확인할 수 있다. 특히 평균 혈압의 경우, 부압력의 크기가 증가할수록 뚜렷한 차이를 보여주고 있는데, 이는 기존의 실험적인 연구에서도 발견된 사실이다. 즉 LBNP가 크기가 30이상인 경우에는 인체의 자율조절기능이 baroreflex뿐 아니라 cardiopulmonary reflex에 의한 효과도 상당한 것으로 알려져 있으며, Fig. 8에서 보듯이 baroreflex만을 사용한 경우, 그 정확성이 다소 떨어짐을 알 수 있다. Fig. 9는 본 모델의 시간에 따른 혈류역학적 변수 추정의 정확성을 검증하기 위하여 LBNP시 부압력의 크기를 시간에 따라 선형적으로 증가시켰을 때의 결과를 도시한 것이다. 이것은 기존의 문헌[36]에 나와있는 실험 결과와 비교하기 위한 것이다. 두 번째 그래프에 나와있는 평균혈압의 경우, 부압력이 클수록 실험치보다 약간 낮게 예측되었으나, 맥박수나 정맥압력 등과 같은 다른 변수는 그 패턴이나 값 등에 있어 기존의 결과와 잘 일치하고 있다.

5. 결 론

본 연구에서는 전체 심혈관계의 혈류역학적 특성을 분석할 수 있는 수치해석 방법을 개발하고 이를 기존의 실험결과와 비교 검토하였다. 본 연구에서 구현된 방법은 lumped parameter 모델에 기초하고 있으며, 단기적 자율조절기능에 대한 모델링을 포함하고 있다. lumped parameter 모델은 12개의 요소들로

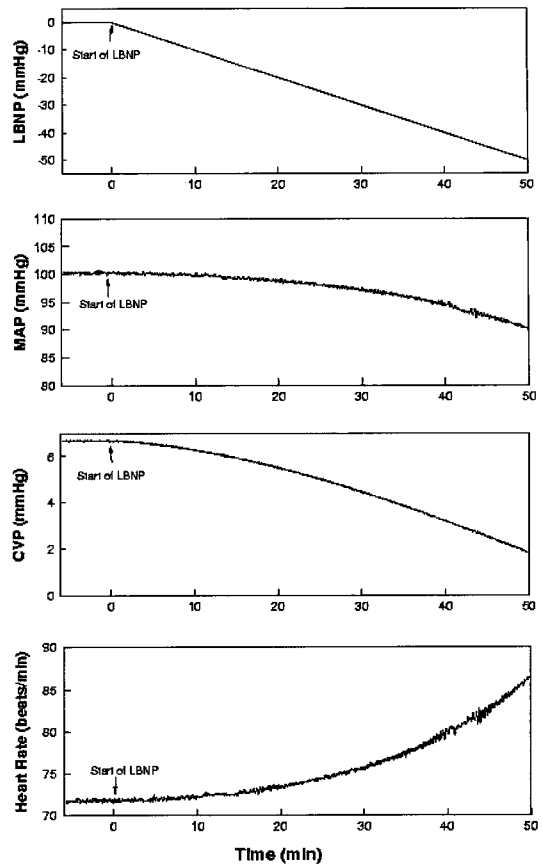


Fig. 9. Temporal characteristic of hemodynamics variables during linearly increased LBNP

구성되며, 주로 정맥계를 자세히 기술하였다. 인체의 신경계에 의한 자율조절기능을 모사하기 위해 주로 혈압의 단기적 조절을 위한 baroreflex system뿐 아니라 cardiopulmonary reflex 메커니즘까지도 구현하여 모델에 포함시켰다. 또한 교감 및 부교감 신경에 의한 자극-반응 전달을 구현함에 있어 생리학적인 데이터에 기초한 보다 현실성 있는 방법을 사용하였다.

본 연구의 수치해석 코드를 검증하기 위하여 우선 보통 상태의 심혈관계에 대하여 혈류역학적 계산 결과를 기존의 참고 문헌들에서의 값들과 비교 검토하였다. 심혈관계 모델의 혈류역학적 자극에 대한 반응 결과를 조사하기 위하여, 20% 출혈이 발생하는 경우와 LBNP 모사를 수행하고 이를 기존의 실험 및 기존의 수치해석 결과와 비교 검토하였다. 20% 출혈시의 경우, 전체 체순환저항을 제외한 나머지 부분은 실험치와 잘 일치하고 있음을 확인할 수 있었다. 전체 체순환저항의 경우는 실험치와 상당한 오차를 보여주고 있지만, 기존의 다른 수치해석 결과보다는 훨씬 개선된 결과를 얻을 수 있었다. LBNP의 경우 우선 정상상태에서의 계산을 수행하였는데, 대체로 실험치와 잘 일치하고 있음을 알 수 있었다. 특히 LBNP수행 시, 부압력의 크기가 커질수록 baroreflex만을 포함하고 있는 방법은 baroreflex와 cardiopulmonary reflex 모두를 포함하고 있는 방법에 비하여 다소 부정확한 결과를 보여주고 있는데, 이

는 cardiopulmonary reflex 메커니즘의 중요성을 보여주고 있다. 또한 혈류역학 모델의 시간적 변화에 따른 정확도를 검증하기 위하여 시간에 따라서 역압력의 크기가 선형적으로 증가하는 LBNP 계산을 수행하고 이를 기존의 실험결과와 비교검토 하였는데, 대체로 잘 일치하고 있음을 확인할 수 있었다. 본 연구에서 구현된 심혈관계의 혈류역학 모델링은 Fontan procedure, 관상동맥 질환을 위한 bypass surgery 등과 같은 외과적 방법의 혈류역학적 상태를 평가하는 도구로서 널리 사용될 수 있을 것이다.

References

1. J.E.W. Beneken and B. DeWitt, A Physical Approach to Hemodynamic Aspects of the Human Cardiovascular System, in Physical Bases of Circulatory Transport, Philadelphia, Regulation and Exchange, pp. 1-45, 1967
2. K. Sagawa, Baroreflex control of the systemic arterial pressure and vascular bed., in Handbook of Physiology, Section 2: The Cardiovascular System Vol III, Bethesda, American Physiological Society, pp. 453-496, 1983
3. C.G. Blomqvist, "Mechanisms of Post-Flight Orthostatic Intolerance", J. Gravit. Physiol., Vol. 1, pp. P122-P124, 1994
4. A. Rydberg, D.E. Teien, and P. Krus, "Computer simulation in patient with total cavo-pulmonary connection: inter-relationship of cardiac and vascular pressure, flow, resistance and capacitance", Med. Biol. Eng. Comput., Vol. 35, pp. 722-728, 1997
5. T. Masuzawa, Y. Fukui, and N.T. Smith, "Cardiovascular simulation using a multiple modeling method on a digital computer--simulation of interaction between the cardiovascular system and angiotensin II", J. Clin. Monit., Vol. 8, No. 1, pp.50-58, 1992
6. F.S. Grodins, "Integrative cardiovascular physiology: A mathematical synthesis of cardiac and blood vessel hemodynamics", The Quarterly Review of Biology, Vol. 34, No. 2, pp. 93-116, 1959
7. J. Dagen, "Pulsatile mechanical and mathematical model of the cardiovascular system", Med. Biol. Eng. Comput., Vol. 20, pp. 601-607, 1982
8. K. Sunagawa, "Models of ventricular contraction based on time varying elastance", Crit. Reviews in Biomedical Engineering, Vol. 7, No. 3, pp. 193-228, 1982
9. J.B. Madwed, "Low frequency oscillations in arterial pressure and heart rate: a simple computer model", Am. J. Phys., Vol. 25, pp. H1573-H1579, 1989
10. M. Ursino, "Interaction between carotid baroregulation and the pulsating heart: a mathematical model", Am J Physiol, Vol. 275, pp. H1733-1747, 1998
11. Ursino, M., "Modeling arterial hypertension during hemodialysis," Artificial Organs, Vol. 21, pp. 873-890, 1997
12. J.V. Tyberg and D.R. Hamilton, "Orthostatic hypotension and the role of changes in venous capacitance", Med Sci Sports Exerc, Vol. 28(10 Suppl), pp. S29-31, 1996
13. T.L. Davis, Teaching Physiology Through Interactive Simulation of Hemodynamics, Cambridge, Master Thesis of Massachusetts Institute of Technology, MIT Press, 1991
14. A.C. Guyton, "Some problems and solutions for modeling overall cardiovascular regulation", Math. Biosci., Vol. 72, pp. 141-155, 1984
15. R.C. Croston and D.G. Fitzjerrell, "Cardiovascular Model for the Simulation of Exercise, Lower Body Negative Pressure, and Tilt Experiments", Proceedings of Fifth Annual Pittsburgh Conference on Modeling and Simulation, pp. 203-209, 1974
16. J.P. Henry, O.L. Slaughter and T. Greiner, "A medical massage suit for continuous wear", Angiology, Vol. 6, pp. 482-494, 1955
17. W.R. Milnor, Pulmonary hemodynamics, in Cardiovascular Fluid Dynamics, London, Academic Press, pp. 299-340, 1972
18. J.G. Defares, J.J. Osborne and H.H. Hara, "Theoretical Synthesis of the Cardiovascular System. Study I: The Controlled System", Acta Physiol. Pharm. Neerl., Vol. 12: pp. 189-265, 1963
19. K. Sunagawa and K. Sagawa, "Models of ventricular contraction based on time varying elastance", Crit. Reviews in Biomedical Engineering, Vol. 7, No. 3, pp. 193-228, 1982
20. A.C. Guyton, Textbook of Medical Physiology, Seventh ed., Philadelphia, Saunders, 1986
21. R.W. DeBoer, "Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: A beat-to-beat model", American Journal of Physiology, Vol. 253, No. 22, pp. H680-H689, 1987
22. R.D. Berger, J.P. Saul, and R.J. Cohen, "Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response", Am J Physiol, Vol. 256, pp. H142-152, 1989
23. F.M. Melchior, R.S. Srinivasan and J.B. Charles, "Mathematical modeling of human cardiovascular

- system for simulation of orthostatic response", *Am J Physiol*, Vol. 262, pp. H1920-33, 1992
24. A.A. Shoukas, and M.C. Brunner, "Epinephrine and the carotid sinus reflex: influence on capacitive and resistive properties of the total systemic vascular bed of the dog", *Circ Res*, Vol. 47, pp. 249-257, 1980
 25. J.A. Pawelczyk, and P.B. Raven, "Reductions in central venous pressure improve carotid baroreflex responses in conscious men", *Am J Physiol*, Vol. 257(5 Pt 2), pp. H1389-95, 1989
 26. H.L. Price, "Hemodynamic and metabolic effects of hemorrhage in man, with particular reference to the splanchnic circulation", *Circ. Res.*, Vol. 18, pp. 469-474, 1966
 27. R.C. Schlant, E.H. Sonnenblick and A.M. Katz, *Normal Physiology of the Cardiovascular System*, in Hurst's *The Heart*, R.W.a.S. Alexander, R.C. and Fuster, V., Editor. McGraw Hill. pp. 114, 1998
 28. J.J. Smith and T.J. Ebert, *General Response to Orthostatic Stress*, in *Circulatory Response to the Upright Posture*, J.J. Smith, Editor. CRC Press: Boca Raton, FL. pp. 1-46, 1990
 29. J.G. Gibson and W.A. Evans, "Clinical Studies of the Blood Volume. II The Relation of Plasma and Total Blood Volume to Venous Pressure, Blood Velocity Rate Physical Measurements, Age and Sex in Ninety Normal Humans", *J. Clin. Invest.*, Vol. 16, pp. 317- 328, 1937
 30. M. Kumada, K. Schmidt, K. Sagawa and K.S. Tan, "Carotid sinus reflex in response to hemorrhage", *Amer. J. Physiol.*, Vol. 243, pp. H499-H504, 1970
 31. M. Ursino, "A mathematical model of the carotid baroregulation in pulsating conditions", *IEEE Trans Biomed Eng*, Vol. 46, No. 4, pp. 382-392, 1999
 32. L.D. Montgomery, P.J. Kirk, P.A. Payne, R.L. Gerber, S.D. Newton, and B.A. Williams, "Cardiovascular responses of men and women to lower body negative pressure", *Aviat. Space Envir., Med.*, Vol. 48, pp. 138- 145, 1977
 33. G. Bolmqvist, "Cardiovascular adjustments to gravitational stress", *Handbook of physiology*, Section 2 Cardiovascular system, Vol. 3, No. 2, 1983
 34. R.A. Wolthuis, A. LeBlanc, W.A. Carpentier and S.A. Jr. Bergman, "Response of local vascular volumes to lower body negative pressure stress", *Aviat Space Environ Med*, Vol. 46, No. 5, pp. 697-702, 1975
 35. J. Lundvall, P. Bjerkhoel, H. Edfeldt, C. Ivarsson, and T. Lanne, "Dynamics of transcapillary fluid transfer and plasma volume during lower body negative pressure", *Acta Physiol Scand*, Vol. 147, No. 2, pp. 163-72, 1993
 36. J.M. Johnson, L.B. Rowell, M. Niederberger and M.M. Eisman, "Human splanchnic and forearm vasoconstrictor responses to reductions of right atrial and aortic pressures", *Circ Res*, Vol. 34, No. 4, pp. 515-524, 1974