

심혈관계 시뮬레이터 개발 동향 분석을 통한 맥파검사용기기 성능평가 시뮬레이터 연구개발 방향 모색

이주연[‡] · 김재영[‡] · 고동현 · 이지원 · 이태희 · 박창원 · 이수경^{*}

식품의약품안전평가원 의료제품연구부 의료기기연구과

A Study on the Direction of Developing a Simulator for Performance Evaluation of Pulse Wave Detectors Through a Review of the Development Status of Cardiovascular Simulators

Ju-Yeon Lee[‡], Jaeyoung Kim[‡], Dong-Hyun Go, Ji-Won Lee, Tae-Hee Lee, Chang-Won Park and Su-Kyoung Lee^{*}

Medical Device Research Division, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Korea
(Manuscript received 24 March 2022 ; revised 24 May 2022 ; accepted 7 June 2022)

Abstract: In this study, it is intended to provide basic data that can help develop a cardiovascular simulator for performance evaluation of pulse wave detectors by identifying the development status of domestic and overseas cardiovascular simulators. A total of 119 papers were selected by excluding duplicate literature, gray literature, and literature not related to a cardiovascular simulator. Based on the selected literature, the research trend of cardiovascular simulators was analyzed. As a result of analyzing the purpose of the study, most of the simulators were developed to evaluate the hemodynamic properties of artificial hearts and valves. In addition, it was used for simulation evaluation or hemodynamic studies such as pulse wave studies. As a result of analyzing configurations of the simulators, a heart most often consisted of only one left ventricle. For blood vessels, the Windkessel model was most often constructed using chambers and valves. In most studies, blood was reproduced by mixing glycerin and water to reproduce both density and viscosity. In addition, as a result of analysis from the perspective of medical device performance evaluation, simulators for evaluating artificial heart and artificial valves have been studied a lot, whereas simulators for blood pressure, pulse wave, and blood flow devices have been relatively insignificant. Based on the review results, we suggested considerations when developing a simulator for performance evaluations of a pulse wave detector.

Key words: Cardiovascular simulator, Mock circulatory system, In vitro, Mechanical test, Hemodynamics

1. 서 론

2019년 국내 사망원인통계에 따르면, 사망률 1위 질환은 암, 2위는 뇌혈관질환, 3위가 심장혈관질환이다[1]. 통계결과를 살

*Corresponding Author : Sukyoung Lee
Osong Health Technology Administration Complex, 187, Osongsaengmyeong 2-ro, Osong-eup, Heungdeok-gu, Cheongju-si, Chungcheongbuk-do, 28159, Korea
Tel: +82-43-719-4916

E-mail: sk1218@korea.kr

[‡]Contributed equally to this work

본 연구는 2022년도 식품의약품안전처 연구개발비(21174심평원 225)로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

펴보면, 사망률 1위인 암은 고령층의 5대 사망원인이지만, 심장질환과 뇌혈관질환은 모든 연령층에서 5대 사망원인으로 보고되었다. 이처럼 심혈관질환은 젊은 연령층에서부터 노년층까지 전 연령층에서 발병가능성이 높은 사망원인이기 때문에 혈압, 혈류, 맥파 등을 분석하여 심장 박동성, 판막, 혈관경화 등을 예측/분석하는 등 다양한 방법을 통한 생애 전주기 관리가 필요하다.

심혈관계를 지속적으로 모니터링하는데 대표적인 진단기기에는 혈압계, 맥파계 등이 있다. 혈압계는 동맥의 압력을 모니터링하여 고혈압 등을 예방할 수 있고, 맥파계는 파형을 통하여 혈관경화도나 판막의 기능, 부정맥 등을 판별할 수 있다.

표 1. ISO 18615에서 제시한 맥파분석기의 정확도 평가 방법

Table 1. Accuracy of radial pulse tonometric devices suggested by ISO 18615

Item	Evaluation	Value
1 Accuracy of applied pressure measurement	Applied pressure using a pulse wave simulator	Accuracy \pm 6 mmHg range 0-120 mmHg resolution 2 mmHg
2 Accuracy of pulse pressure measurements	Four pulse pressures using a 1Hz pulse wave generated by a pulse simulator	Accuracy \pm 5 mmHg range 0-105 mmHg resolution 1 mmHg
3 Accuracy of pulse rate measurements	Pulse rate under static pressure using a pulse simulator	Accuracy \pm 5 bpm range 40-150 bpm resolution 1 bpm
4 Requirements of geometric measurements	A review of the array transducer size or contact area	contact length \geq 3 mm contact width \geq 3 mm contact area \geq 9 mm ²
5 Accuracy of measurement position	(For devices that has a function of confirming the measurement position with an array transducer) Measurement position accuracy under static pressure and pulse using a pulse simulator	Accuracy \pm 1 mm

특히 손목의 요골동맥에서 측정하는 맥파계의 경우 비교적 간단한 방법과 손쉬운 측정위치로 인해 활용도가 높아 스마트 워치 형태로 개발되고 있지만, 맥파계의 성능평가에 대한 기준과 방법이 마련되지 않아, 제조사별로 설정한 시험규격에 따라 성능을 평가해 왔다. 그러던 중 지난 2020년 토노메트리 방식을 사용하는 맥파계의 성능평가 요구사항을 제시한 가압식 요골동맥 맥파분석기의 국제표준(ISO 18615)이 제정되었다[2].

ISO 18615에는 맥파분석기의 성능평가 항목(가압력의 정확도, 맥압 측정 정확도, 맥박수 측정 정확도, 기하학적 측정의 요구사항, 위치 측정의 정확도)별 평가 기준 및 방법이 제시되어 있다. 이 중 가압력의 정확도와 맥압 측정 정확도, 맥박수의 경우 시뮬레이터를 활용하여 평가하도록 제시하고 있으며, 배열 트랜스듀서를 통해 측정 위치를 확인하는 기능이 있는 기기에 한하여 위치 측정의 정확도도 맥파모사기를 활용하여 측정할 수 있다고 제시했다(표 1).

맥파모사기는 심혈관계 시뮬레이터의 한 종류로서 맥파에 대한 다양한 시뮬레이션을 물리적으로 시험해볼 수 있는 도구이다. 해당 표준의 평가에서 시뮬레이터의 주된 기능은 가압력 평가 및 맥압생성(맥동 모사)을 위한 맥파 재현이다. 그러나 동 표준에서 시뮬레이터의 구현방법에 대한 언급은 없어, 객관적이고 표준화된 평가도구(시뮬레이터)에 대한 기준을 제시할 필요가 있다.

심혈관계 시뮬레이터는 시뮬레이션의 경계조건 설정에 대한 한계와, 임상연구의 단점으로 지적되는 고비용, 장기간 시간소요 등에 대한 대안으로써 심혈관계와 관련된 다양한 물리적인 현상을 시험할 수 있는 도구이다. 관심있는 부분만을 구현하는데 적합하여 인공심장 등 심혈관계와 관련된 의료기기의 성능을 시험하거나[3], 고혈압 등 심혈관계 질병에 관련

된 연구 등에 많이 사용되어왔다. 그러나 인공판막의 성능평가가 적용되는 시뮬레이터[4] 이외에는 심혈관계 시뮬레이터가 갖추어야 할 기본적인 구성요소 및 구동조건 등에 대한 요구사항들이 제시되어 있지 않은 실정이다.

이에, 본 연구에서는 국내외 심혈관계 시뮬레이터의 개발 현황을 파악하여 그 쓰임새와 구성 등을 알아보고, ISO 18615에 명시되어 있는 시뮬레이터를 비롯하여 맥파검사용기기의 성능평가를 위한 시뮬레이터를 개발하는 데 고려할만한 사항들을 제시하고자 한다.

II. 연구 방법

1. 문헌 방법

(1) 검색원 선정

국내 및 국외 DB는 동일한 데이터베이스를 공유하기도 하여 중복 검색되는 경우가 많으므로 대표적인 DB를 국내 2개, 국외 2개를 선정하였다. 선정된 국내 DB들은 Science ON(과학기술 지식인프라)과 RISS(한국연구정보서비스)로 가장 많은 학술정보를 보유하고 있어 선정되었으며, 국외의 경우 의학관련 최대 DB인 PubMed와, 공학분야에서 많이 사용되고 있는 DB인 IEEEExplore가 선정되었다.

(2) 검색어 선정

심혈관계 시뮬레이터 관련 논문들을 검색하기 위해, 심혈관계 시뮬레이터의 대표적인 논문[5,6]을 심혈관계와 관련된 단어들과, 시뮬레이터와 관련된 주요 단어들을 조사하고 이를 교집합하여 검색하였다. 심혈관계와 관련된 유사 단어들은 '심혈관계'를 포함하여 '맥파, 심혈관, 혈류, 혈압, 동맥파, 심

장, 판막'으로 하였다. 시뮬레이터와 관련된 주요 단어들은 '시뮬레이터'를 포함하여 '모의순환, 평가, 시스템, in vitro'로 선정하였다. 심혈관계 관련 단어들의 합집합과 시뮬레이터 관련 단어들의 합집합을 교집합하여 검색하였다.

국외논문 역시 관련 논문을 검색 후 대표적인 논문을 선택하여 많이 사용되는 단어로 선정하였다. 시뮬레이터와 관련된 주요 단어들을 논문 내에서 조사하고 이를 교집합하여 검색하였다. 심혈관계와 관련된 유사 단어들은 'cardiovascular, pulse wave analysis, arteries, tonometry, blood vessels, hemodynamics'으로 하였다. 영어의 특성상 단어의 어미가 변경되는 경우가 많으므로, 교집합 연산자를 사용하여 검색 효율을 높였다. 시뮬레이터와 관련된 주요 단어들은 'simulator, mechanical test, mock circulation'으로 선정하였다. 심혈관계 관련 단어들의 합집합과 시뮬레이터 관련 단어들의 합집합을 교집합하여 검색하였다. 국외 DB 중 PubMed의 경우 그 특성상 의학관련 논문이 많이 있어, 임상관련 논문이 많이 검색되므로, 제외단어를 추가적으로 선정하였다. 선정된 제외 단어는 'simulation, circuit, volunteer, in vivo, animal, immune, mouse, mice, rat, cell, subject'이다.

언어는 한국어, 영어로 제한을 두었다. 학술자료 형태는 컨퍼런스 및 세미나 발표자료, 학술대회 자료, 학위논문 등을 제외하고 학술지, 논문으로 제한을 두었다. 연구기간은 최근 20년(2001~2021)동안의 발행자료로 제한을 두었다.

2. 문헌 선정 방법

(1) 선정기준 및 배제기준

심혈관계의 다양한 연구를 위해 시뮬레이터를 도구로써 사용한 연구들을 선정하였다. 혈관과 심장 등 두 종류 이상의 기관을 모사한 것을 시뮬레이터로 규정하였으며, 하나의 기관만을 모사, 개발한 연구들은 제외하였다. 또한 아래의 기준에 따라 본 연구와 방향이 맞지 않는 문헌들을 배제하였다. 만약 전자회로를 이용한 시뮬레이터를 발명하는 것이 목적이지만, 유체공학적 특성을 파악하기 위해 물리적 시뮬레이터를 함께 실험하여 비교연구 등을 수행하였다면 배제하지 않고 포함하였다.

- 1) 한국어 및 영어로 작성되지 않은 문헌
- 2) 리뷰논문(리뷰논문의 경우, 리뷰논문 자체는 배제하되, 참조논문 중 관심분야 논문이 있을 경우 발췌하여 추가한다)
- 3) 회색문헌(학술대회 발표자료, 학위논문, 사설집 등)
- 4) 시뮬레이터를 수단으로 수행한 연구가 아닌 문헌
- 5) 원하는 연구방향이 아닌 문헌(예: 시뮬레이션, 전자회로 구성, 센서 개발, 신호처리, 소프트웨어 등)
- 6) 동물 및 임상 연구를 진행한 문헌
- 7) 구독이 불가능한 문헌

(2) 문헌 선정 결과

위의 선별기준을 기반으로 선정된 문헌은 총 119개이다.

III. 심혈관계 시뮬레이터 연구 동향

1. 시기별 연구 동향

연구논문들이 개제된 건수를 5년단위로 분석한 결과, 2001 ~ 2005년까지는 9건, 2006 ~ 2010년까지는 14건, 2011 ~ 2015년까지는 36건, 2016 ~ 2020년까지는 54건이 연구되었다. 2021년 3월까지 총 6건이 연구되었다. 2016년 전후로 연구가 가장 활발히 진행되었으며, 최근까지도 꾸준히 시뮬레이터를 이용한 심혈관계 연구들이 지속되고 있다.

2. 시뮬레이터 개발의 목적

조사된 연구들에서 시뮬레이터를 사용한 목적 및 적용된 품목을 기준으로 개발 현황들을 분석하였다. 분석 결과, 기존에 이미 개발된 인공심장이나 모의 심장, 또는 모의 혈관 등을 이용하여 인공심장 이식환자 등 다양한 임상상황의 혈류역학을 연구하기 위해 개발된 시뮬레이터가 가장 많았다. 그 뒤를 이어, 개발된 인체 보조장치를 평가하기 위한 검증용 시뮬레이터가 많았으며, 다양한 목적에 적용하기 위한 다목적용 시뮬레이터도 상당수 개발되어왔다[표 2].

(1) 인체 보조장치 등을 평가하기 위한 시뮬레이터

시뮬레이터를 사용하면 임상에 기기들을 적용하기 이전에 혈류역학적으로 그 기능들을 검증하고 효과를 정량적으로 평가할 수 있으므로, 심혈관계 시뮬레이터는 인공심장과 인공판막 등 심혈관계 기관을 대체하거나 보조하는 수술용 의료기기들을 평가하기 위해 많이 사용되어 왔다.

대표적으로 인공심장의 성능을 평가하는 연구들이 가장 많았다. 좌심실 보조장치나 양심실 보조장치, 혈액펌프 등의 성능을 평가하기 위해 개발된 심혈관계 시뮬레이터가 개발되었다[7-18]. Wu 은 장기적인 좌심실 보조 장치의 이식을 위한

표 2. 시뮬레이터 개발 목적에 따른 분류

Table 2. Classification by intended use of the simulators

Intended use of the simulators	Number of papers
For hemodynamic studies	48
For the evaluation of assistive devices	29
For multipurpose	26
For evaluation of diagnostic equipment	3
For simulation validation	2
Others (evaluation of vascular phantom, surgical method, etc.)	11

필수요소로서 생리학적 제어기의 개발방향을 제시하였고 이를 시뮬레이터로 평가하였다[19]. Pelletier 은 광학센서를 이용하여 TAH(total artificial heart, 전치환 인공심장) 구동시 위치를 피드백하는 방법을 제시하고 이를 시뮬레이터로 검증하였다[20]. 국내에서는 Jung 이 시뮬레이터를 이용하여 한국형 양심실 보조 인공 심장의 효율을 분석하였고[21], Kang 은 박동형 관형 심실보조장치를 개발하여 시뮬레이터로 특성과 성능을 소개하였다[22].

개발된 인공판막의 성능을 평가하기 위한 연구들도 있었다. Vandenberghe 은 시술 중 대동맥 역류의 유해한 영향을 제한하는 임시 밸브 장치를 설계했으며, 시뮬레이터에서 초기 평가를 수행하였다[23]. 새로운 판막을 개발하거나, 판막 관련 기기에 대한 혈류역학적 평가를 위해 시뮬레이터를 이용하였다[24-27].

인공심장이나 인공판막 이외에도 스텐트나 캐놀라 등 수술용 의료기기의 성능을 평가하기 위해 개발되기도 하였다[28-32].

(2) 진단장비를 평가하기 위한 시뮬레이터

혈압계나 맥파진단기 등 심혈관계 진단장비의 평가를 위해 개발된 시뮬레이터들도 있었다. Kim[33] 과 Doh[34] 은 피험자로부터 얻은 혈압데이터를 재현하여 피험자 없이도 자동 혈압계의 임상비교 성능평가를 수행할 수 있는 자동혈압계 시뮬레이터를 개발하였다. Jun[35] 등은 혈관 방향을 추정 할 수 있는 압전 저항 센서 어레이를 개발하고 이를 펄스 시뮬레이터를 통해 입증하였다.

(3) 혈류역학 연구목적의 시뮬레이터

인체 보조장치를 개발하기 위한 목적 이외에도, 인공심장의 기능이나 환자의 상태에 따른 혈류역학적 영향들을 보기 위한 연구들도 다수 수행되어왔다.

인공심장 등 심장관련 혈류역학 연구를 위해 시뮬레이터를 개발한 연구들은 다음과 같다. Rezaenia[36] 은 심실보조장치를 배치하는 방법을 새롭게 제안하기 위해 시뮬레이터를 통하여 전통적인 배치방법과 비교하였다. Sunagawa[37] 는 임상 회복을 평가하는데 일반적으로 사용되는 심실보조장치의 가장 낮은 속도인 1,800 rpm에서 HeartWare HVAD의 혈류역학 및 펌프 흐름을 특성화하는 데 시뮬레이터를 사용하였다. May-Newman[38] 는 AVC(대동맥판치환) 후 좌심실 보조장치가 지원하는 심장의 혈류역학에 대한 MVR(승모판 역류)의 효과를 조사하기 위해 시뮬레이터를 사용하였다. Kado[39] 는 시뮬레이터를 사용하여 정상 심장상태와 다양한 이완기 심부전 상태에서 좌심방보조장치의 혈류역학적 효과를 평가하였다. 이외에도 여러 시뮬레이터가 심실보조장치, 관상동맥 등 심장의 혈류역학적 특성을 조사하기 위해 사용되었다[40-58].

인공판막 및 판막의 병리상태에 대한 혈류역학적 현상을 연구한 논문들은 다음과 같다. Salaun E[59] 는 대동맥판의 크기 및 모양이 경동맥판막의 혈류역학에 미치는 영향을 시뮬레이터를 통해 연구했다. Evin M[60] 은 이중날개형 기계판막에서 발생할 수 있는 국부적인 혈류속도 증가 현상을 시뮬레이터를 통해 재현하였다. Hartrumpf M[61] 등은 판막의 유형과 크기, 이식 위치, 구조 등이 임상에 미치는 혈류역학적 영향을 시뮬레이터를 통하여 연구하였다[62-65]. 그 외에도 판막 수술 후 혈역학적 변화 등 판막에 관한 다양한 혈류역학적 연구들이 시뮬레이터를 이용하여 수행되었다[66-74].

심장과 판막 이외에도 대동맥, 관상동맥, 동맥 집단성 등 다양한 심혈관계 질환들을 연구하기 위해 시뮬레이터가 개발되기도 하였다[75-83].

(4) 다목적용 시뮬레이터

주로 특정한 병증상태를 재현하기 위해 개발하고, 이를 구현한 결과를 논문화한 결과들이 많았지만, 다목적 연구에 사용될 수 있도록 심혈관계의 일반적인 현상들을 구현한 연구들도 있었다[84-102]. Legendre 는 좌심실보조장치나 여러 심혈관계 질환을 평가할 수 있도록 생리적, 병리적 값들을 재현하는 시뮬레이터를 개발하였다[84]. Zannoli 는 교육 및 연구목적으로 사용될 기본적인 생리학적 현상들을 재현하는 심혈관계 시뮬레이터를 개발하였다[75]. Gwak 은 높은 사양의 심혈관계 시뮬레이터를 개발하기 위해 심장부와 판막부를 위한 새로운 제어기술을 제안하였다[86,87]. 또한 맥파전달현상을 연구하기 위해 동맥의 물리적인 특성을 만족하면서, 다양한 혈압패턴이 구현 가능한 시뮬레이터들도 개발되었다[103-109].

(5) 시뮬레이션 검증을 위한 시뮬레이터

시뮬레이션은 경계조건 설정에서 많은 조건들이 생략되기 때문에 유체역학적으로 원하는 현상들을 잘 구현하는지 검증하고자 할 때 때때로 시뮬레이터가 사용되곤 한다. Biglino 는 4차원 CMR(Cardiovascular Magnetic Resonance) 데이터를 활용하여 개발한 CFD 프로그램을 검증하기 위해 시뮬레이터를 사용하였으며[110], Miyamoto 는 제작된 가상 모의루프가 continuous-flow total artificial heart(CFTAH)의 혈류역학적 성능을 모방하는 것을 확인하기 위해 시뮬레이터를 사용하였다[111].

(6) 기타 연구용 시뮬레이터

위의 목적 이외에도, 새로 개발한 수술법이나, 임상 평가방법 등에 대한 효용성을 검토하고자 할 때 시뮬레이터를 사용하기도 하였으며[112-123], 혈관팬텀이나 혈류팬텀등을 평가하고자 할 때도 사용하였다[124,125].

3. 시뮬레이터 구성 및 구현방법

시뮬레이터 연구의 특성상 관심부분만을 재현할 수 있기 때문에 시뮬레이터의 구성은 연구 목적에 따라 달라진다. 또한, 기술의 발전에 따라서도 구성요소가 인체를 얼마나 모사하고 있는지 달라지기도 한다. 시뮬레이터의 구성과, 각 구성요소들의 구현방법을 분석하여 시뮬레이터의 발전 추이를 살펴보았다.

(1) 구성

구성은 각 연구의 목적에 따라 다양했다. 다목적용 시뮬레이터가 개발 목적인 경우에는 심장, 심실, 혈관이 모두 구성된 경우가 많았으며, 좌심실, 대동맥판막처럼 어느 한 부분만을 보고자 할 때는, 관심부위가 아닌 부분은 생략된 경우가 많았다.

(2) 심장

박동현상 재현은 피스톤으로 직접 박출[36,105] 하거나, 공기와 물의 양을 조절할 수 있는 챔버 안에 심장을 장착하여 심장의 컴플라이언스를 조절하며 피스톤으로 박출해주는 방식이 가장 많이 사용되고 있었다[64,71]. 또는 기어펌프로 롤링해주며 밀어주는 방식[89] 과 심장은 재현하지 않고, 동맥에서 발생하는 박동현상만 구현한 연구도 있었다[35].

(3) 혈관

Windkessel 모델을 활용하여 저항밸브와 챔버로 혈관의 탄성을 모사한 시뮬레이터들이 대부분이었다. Windkessel 모델은 공기챔버를 이용하여 동맥혈관의 컴플라이언스를 모사할 수 있으며, 모의혈관과 공기챔버의 연결방법에 따라 2,3,4 elements 로 연구목적에 따라 다양하게 구성할 수 있다[126]. 동맥혈관의 탄성 특성 및 맥파 전달에 따른 영향 등을 보기 위해 실리콘 등으로 제작된 탄성관으로 혈관을 직접 재현한 연구들도 있었다[32-33,35,36,72,78,106,110,121].

(4) 혈액

혈액의 점도 및 밀도를 재현하기 위해 혼합물을 적용한 연구들이 대부분이었다. 임상혈액의 일반적인 점도와 밀도는 각각 $3.3 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$ 과 $1060 \text{ kg}/\text{m}^3$ 로 정의되며, 대부분 글리세린과 물의 혼합(A mixture of glycerin(40% or 37%) and water(60% or 63%))으로 이 둘의 특성을 구현하였다. 실험의 용이함과 연구 목적상 혈액의 점도 및 밀도가 큰 영향을 주지 않는 경우에는 모의혈액을 물로 재현한 연구들도 있었다[23,36,56,86,91,123]. 샘플조직의 이온평형 유지를 위해 식염수(0.9% NaCl)로 혈액을 모사한 연구도 있었다[68].

4. 시뮬레이터 검증 방법

Legendre D[84] 는 좌심실보조장치나 혈관질환 등을 평가

할 수 있는 심혈관계 시뮬레이터를 개발하였으며, 생리적 병리적인 대동맥 압력과 혈류 재현으로 시뮬레이터를 검증하였다. Lee[105] 등은 심장특성 및 혈관특성 변화에 따른 혈압 파형의 변화와 임상과의 유사함으로 시뮬레이터를 검증하였다. Zannoli R[85] 은 대동맥 및 좌심실의 압력과 대동맥 혈류를 생리학적으로 재현함으로써 검증하였다. 많은 연구들에서는 초기연구를 통해 이미 검증된 시뮬레이터를 사용하였으며, 이미 검증과정을 거친 상용화된 모의심장을 적용한 연구들도 있었다[12,120].

IV. 맥파검사용기기 성능평가를 위한 시뮬레이터 개발시 고려사항

연구시기로 보면 2010년도가 지나면서 연구수가 점점 증가하였다. 인공심장과 인공판막에 대한 개발 및 연구들이 증가하면서 시뮬레이터를 평가도구로 사용하였기 때문에 보여진다. 선정된 문헌을 토대로 심혈관계 시뮬레이터의 연구목적에 대한 동향을 분석한 결과, 심혈관계 시뮬레이터는 대부분 인공심장이나 인공판막 등 심혈관계 보조장치를 개발하거나[7-27] 혈류역학적인 현상을 연구를 목적으로[36-83] 가장 많이 사용되었다. 또한 개발된 진단장비의 성능평가[33-35] 혹은 심혈관계 시뮬레이션을 검증[110,111]을 위해 개발되거나, 맥파연구 등 다양한 심혈관계 연구에서 사용할 수 있도록 범용 시뮬레이터를 개발한 연구[84-109]도 있었다. 시뮬레이터의 구성은 연구의 목적에 따라 다양했다. 대부분의 연구에서는, 좌심실과 인공판막(또는 체크밸브), 대동맥을 포함하고 있었으며, 뇌동맥을 구현하거나[122] 인공심장이 심혈관계 전체에 미치는 영향을 연구하기 위해 폐순환을 포함하여 구성한 시뮬레이터들도 있었다[45,122]. 구현방식 분석해보면, 심장은 박동성을 구현하기 위해 리니어 모터 등을 사용하여 실린더-피스톤 또는 공압식 펌프를 이용하여 박동압력을 구현하였다[36,76]. 혈관의 경우 대부분 Windkessel 모델을 참조하여 rigid tube와 compliance 챔버 그리고 저항밸브로 구성하였으며, 탄성의 모의대동맥을 연결하여 챔버 없이 compliance를 구현한 연구들도 있었다[109]. 특히 맥파전달 연구의 경우, 혈관을 따라 전달되는 맥파현상을 재현하기 위해 탄성튜브로 혈관을 모사하였다[103-109]. 토노메트릭식 맥파측정 관련 연구에서는 센서의 가압력이나 가압각도 등에 대해 연구하기 위해 시뮬레이터를 사용하였다. 혈액의 경우에는 물과 글리세린을 혼합하여 밀도와 점도를 재현한 경우가 가장 많았다. 위의 분석을 종합하여, 맥파검사용기기 성능평가를 위한 시뮬레이터를 개발할 때는 다음의 특성을 고려해야 할 것으로 사료된다.

1. 구성 및 각 구성요소의 구현 방법

심장부는 심장의 박동현상을 재현하기 위해서는 반드시 포

함되어야 하는 필요 요소이다. 그러나 맥파계나 손목혈압계 등 심장부위가 아닌 동맥부위를 측정하는 기기를 평가하기 위한 시뮬레이터의 경우에는 심장 모드를 재현하는 것 보다는 동맥파형 연구용 시뮬레이터[35]와 같이 굳이 심장을 재현하지 않고 동맥의 맥동현상만을 재현하여도 충분할 것으로 사료된다.

혈관의 경우, 인체의 모든 혈관 임피던스를 시뮬레이터에서 재현하는 것은 거의 불가능하기 때문에, Windkessel 모델을 구현하여 혈관 말단저항이나 컴플라이언스 등을 조절하여 혈압을 인체와 유사하게 구현해야 한다. 토노메트릭식 맥파측정 기기의 성능평가를 위한 시뮬레이터의 경우 혈관 내의 박동압력을 혈관과 피부를 거쳐 센서에서 측정하기 때문에 실리 콘 등의 탄성특성을 가진 재질을 이용하는 등 탄성 또는 점탄성 특성을 고려하여 혈관 및 피부층 구현이 요구된다. 동 연구에서 조사한 심혈관계 시뮬레이터 연구 중에서는 피부층을 구현한 연구가 없었으므로, 피부층에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

유체를 사용하는 방식의 시뮬레이터를 구현한다면 글리세린과 물을 섞어 혈액의 점도 및 밀도를 구현하는 것이 혈류역학적 특성을 재현하는 데 가장 적당할 것으로 판단된다. 맥파검사용기기의 성능평가를 위한 시뮬레이터의 경우 요골동맥의 맥파(압력)만을 재현성과 반복성이 있게 구현하는 것이 목적이므로, 혈류역학적 특성을 위해 밀도나 점도 등을 고려하지 않아도 무방할 것으로 사료된다. 다만, 기체 등을 모의 혈액으로 사용할 경우에는 센서에서 측정된 파형이 목표한 파형과 잘 일치하는지를 증명해야 할 것이다.

2. 검증방법

맥파검사용기기의 성능평가용 시뮬레이터를 검증하는 가장 적절한 방법은 기존 연구들과 같이 이미 알려져있는 생리학적 인상의 값을 재현하는 것을 기본으로 삼되, 생리학적 범위를 벗어나는 값들도 함께 재현하는 것이 바람직할 것으로 판단된다. 또한 재현된 값이 임상과 유사함을 증명하여야 할 것이다. 더불어 시뮬레이터의 구성요소가 측정결과를 왜곡시키지 않아야 한다. 예를 들어, 토노메트릭식 맥파검사용기기는 혈관 내의 박동압력을 혈관과 피부를 거쳐 센서에서 측정하므로, 이를 위한 성능평가 시뮬레이터에는 파형을 생성하는 생성부에 피부를 모사하는 장치가 포함될 수 있다. 이 때, 모의 피부가 장착되었음에도 생성하고자 하는 맥파가 잘 생성되었음을 확인하는 과정이 필요할 것으로 사료된다.

V. 연구의 한계

본 연구는 검색원을 제한적으로 설정하였기 때문에 모든 연구를 포함하였다고 할 수 없다. 또한 시뮬레이터 연구의 특성상 이전에 개발하여 사용해오던 시뮬레이터를 그대로 적용하여

새로운 연구를 수행하기 때문에, 시뮬레이터 개발 연도와 연구 연도가 일치하지는 않는다. 그러나 100건이 넘는 연구들을 분석하였으므로, 시뮬레이터를 이용한 연구들의 현황이나, 구현하는 방법 등 동향을 파악하기에는 충분한 것으로 사료된다.

VI. 결 론

임상시험은 새로 개발된 의료기기를 인체에 적용할 때 이상사례나 부작용 없이 안전하지 그리고 의도하는 사용목적이 유효한지를 판단하기에 가장 우수한 근거를 제공한다. 그러나 평가대상이 인체이므로 표준화 되어있지 않고, 오랜 기간이 소요되기 때문에 다양한 변수를 확인하는데 한계가 있다. 따라서 많은 연구자들은 임상시험을 보완 또는 대체하기 위해 컴퓨터 시뮬레이션이나 심혈관계 시뮬레이터와 같이 물리적 평가도구를 개발하고 있다. 이렇게 임상환경을 모사하여 평가하는 방식은 윤리적인 문제 및 피험자 확보의 한계를 극복함으로써 검체의 수를 원하는 만큼 늘려 다양한 변수를 확인할 수 있는 장점이 있어 의료기기 검증의 신뢰도를 높여주고, 안전성 및 성능 향상에 기여할 수 있다.

심혈관계 시뮬레이터는 심혈관계 관련 의료기기들의 성능을 평가하는 데 임상을 보조하여 신뢰성을 높여주는 중요한 도구이다. 심혈관계 관련 의료기기 중 맥파계, 혈압계 등 비침습 측정기기는 최근 스마트워치 등 웨어러블 기기로 진화해 심혈관계 상태를 모니터링하는 용도로 많이 활용되고 있다. 그러나 관련 의료기기의 발전에 비해 기기의 성능평가를 위한 도구(심혈관계 시뮬레이터)의 개발은 아직 부족한 실정으로, 2020년 발행된 요골동맥 맥파분석기의 국제표준(ISO 18615:2020)에서도 맥파분석기의 성능평가 항목 및 기준은 제시하였으나, 기기를 평가하는데 활용하는 맥파모사기(시뮬레이터)에 대한 구체적인 구현방법은 제시되어 있지 않다. 이에, 본 연구에서는 국내 외 심혈관계 시뮬레이터의 개발 현황을 파악하여 심혈관계 진단기기의 성능평가를 위한 시뮬레이터 개발에 도움을 줄 수 있는 기초자료를 제공하는 한편, 맥파검사용기기 성능평가를 위한 시뮬레이터 개발시 고려사항을 제안하였다. 진술한 바와 같이, 임상환경을 모사한 평가도구의 적극적 활용은 의료기기 개발기간의 단축, 개발비용의 절감, 안전성 강화 등으로 이어질 수 있으므로 해당 평가기술의 유의성과 신뢰성 확보는 국가 차원에서 시의적절하게 발전시켜 나가야 할 과제이다. 동 연구가 시초가 되어 의료기기 개발자들이 근거 있는 기준을 참조하여 개발할 수 있도록 향후 시뮬레이터 개발에 필요한 가이드라인이나 표준 등에 대한 연구가 추가적으로 이루어지길 기대한다.

References

- [1] 통계청, 2019년 사망원인통계 결과.

- [2] ISO 18615:2020 Traditional Chinese medicine General requirements of electric radial pulse tonometric devices.
- [3] Rosenberg G, Phillips WM, Landis DL, Pierce WS. Design and evaluation of the Pennsylvania State University mock circulatory system. *ASAIO journal*. 1981;4(2):41-49.
- [4] ISO 5840-1:2021 Cardiovascular implants - Cardiac valve prostheses - Part 1: General requirements.
- [5] Ferrari G, Lazzari CD, Mimmo R, Tosti DA. Mock circulatory system for in vitro reproduction of the left ventricle, the arterial tree and their interaction with a left ventricular assist device. *Journal of medical engineering & technology*. 1994; 18(3):87-95.
- [6] Yang TH, Shin SH. 심혈관계 시뮬레이터의 개발 동향. *The Magazine of the IEIE*. 2016;43(12):49-56.
- [7] Liu Y, Allaire P, Wood H, Olsen D. Design and initial testing of a mock human circulatory loop for left ventricular assist device performance testing. *Artificial organs*. 2005;29(4): 341-345.
- [8] Timms D, Hayne M, Tan A, Percy M. Evaluation of left ventricular assist device performance and hydraulic force in a complete mock circulation loop. *Artificial organs*. 2005;29(7):573-580.
- [9] Uebelhart B, da Silva B U, Fonseca J, Bock E, Leme J, da Silva C, Andrade A. Study of a centrifugal blood pump in a mock loop system. *Artificial organs*. 2013;37(11):946-949.
- [10] Huang F, Ruan X, Zou J, Qian W, Fu X. A fast building and effective hydraulic pediatric mock circulatory system for the evaluation of a left ventricular assist device. *ASAIO journal*. 2013;59(6):575-585.
- [11] Valdovinos J, Shkolyar E, Carman GP, Levi DS. In Vitro Evaluation of an External Compression Device for Fontan Mechanical Assistance. *Artificial organs*. 2014;38(3):199-207.
- [12] Pirbodaghi T, Cotter C, Bourque K. Power consumption of rotary blood pumps: pulsatile versus constant-speed mode. *Artificial Organs*. 2014;38(12):1024-1028.
- [13] Stephens AF, Stevens MC, Gregory SD, Kleinheyer M, Salmonsens RF. In vitro evaluation of an immediate response Starling-like controller for dual rotary blood pumps. *Artificial Organs*. 2017;41(10):911-922.
- [14] Bark Jr DL, Yousefi A, Forleo M, Vaesken A, Heim F, Dasi LP. Reynolds shear stress for textile prosthetic heart valves in relation to fabric design. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. 2016;60:280-287.
- [15] Shehab S, Allida SM, Newton PJ, Davidson PM, MacDonalds PS, Jansz PC, Hayward CS. Right Ventricular Failure Post LVAD Implantation Corrected with Biventricular Support: An In-Vitro Model. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016;35(4):S318-S319.
- [16] Pugovkin AA, Markov AG, Selishchev SV, Kom L, Walter M, Leonhardt S, Telyshev DV. Advances in hemodynamic analysis in cardiovascular diseases investigation of energetic characteristics of adult and pediatric sputnik left ventricular assist devices during mock circulation support. *Cardiology Research and Practice*. 2019.
- [17] Kado Y, Polakowski AR, Kuban BD, Horvath DJ, Miyamoto T, Karimov JH, Fukamachi K. The effects of preserving mitral valve function on a left atrial assist device: an in vitro mock circulation loop study. *ASAIO Journal*. 2020;67(5):567-572.
- [18] Jurney PL, Glynn JJ, Dykan IV, Hagen MW, Kaul S, Wampler RK, Giraud GD. Characterization of a pulsatile rotary total artificial heart. *Artificial organs*. 2021;45(2):135.
- [19] Wu Y, Allaire PE, Tao G, Adams M, Liu Y, Wood H, Olsen DB. A bridge from short-term to long-term left ventricular assist device—experimental verification of a physiological controller. *Artificial organs*. 2004;28(10):927-932.
- [20] Pelletier BA, Blaszczyk YM, Carstens P, Alvarez G, Lamping, F, Laumen M, Steinseifer U. Novel optical position sensing for miniaturized applications and validation in a total artificial heart. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2015; 63(3):478-484.
- [21] Chung JH, Nam KW, Choi SW, Lee JJ, Park CY, Kim WE, Min BG. Analysis and Improvement of System Efficiency for the Moving-actuator type Bi-Ventricular Assist Device (AnyHeart). *Journal of Biomedical Engineering Research*. 2001;22(5):449-458.
- [22] Kang SM, Choi SW. Blood flow and pressure evaluation for a pulsatile conduit-shaped ventricular assist device with structural characteristic of conduit shape. *Transactions of the Korean Society of Mechanical Engineers B*, 2011;35(11):1191-1198.
- [23] Vandenberghe S, Salizzoni S, Bajona P, Zehr KJ, Speziali G. In vitro testing of a temporary catheter-based aortic “parachute” valve. *ASAIO journal*. 2008;54(6):574-577.
- [24] Schampaert S, van't Veer M, van de Vosse FN, Pijls NH, de Mol BA, Rutten MC. In vitro comparison of support capabilities of intra-aortic balloon pump and Impella 2.5 left percutaneous. *Artificial Organs*. 2011;35(9):893-901.
- [25] Ismail M, Kabinejadian F, Nguyen YN, Tay E, Kim S, Leo HL. In vitro investigation of the hemodynamics of transcatheter heterotopic valves implantation in the cavo-atrial junction. *Artificial Organs*. 2015;39(9): 803-814.
- [26] Stock S, Scharfschwerdt M, Meyer-Saracai R, Richardt D, Charitos EI, Sievers HH, Hanke T. Does undersizing of transcatheter aortic valve bioprostheses during valve-in-valve implantation avoid coronary obstruction? An in vitro study. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2017;65(03):218-224.
- [27] Sadri V, Madukauwa-David ID, Yoganathan AP. In vitro evaluation of a new aortic valved conduit. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2021;161(2):581-590.
- [28] Loree HM, Agyapong G, Favreau EG, Ngai GA, Tansley GD, Dixon BS, Franano FN. In vitro study of a medical device to enhance arteriovenous fistula eligibility and maturation. *ASAIO Journal*. 2015;61(4):480-486.
- [29] May-Newman K, Montes R, Campos J, Marquez-Maya N, Vu V, Zebrowski E, Benkowski R. Reducing regional flow stasis and improving intraventricular hemodynamics with a tipless inflow cannula design: An in vitro flow visualization study using the EVAHEART LVAD. *Artificial Organs*. 2019;43(9): 834-848.
- [30] Ferrari G, Balasubramanian P, Tubaldi E, Giovanniello F, Amabili M. Experiments on dynamic behaviour of a Dacron aortic graft in a mock circulatory loop. *Journal of biomechanics*. 2019;86:132-140.
- [31] Legerer C, Stevens M, Vazquez GM, Müller T, Ferrington L. An experimental evaluation of a concept to improve conventional aortic prostheses. *Journal of Biomechanics*. 2020;112: 110010.
- [32] Haiman G, Nazif T, Moses JW, Ashkenazi A, Margolis P, Lansky AJ. Reduction of Cerebral Emboli: In vitro Study with a Novel Cerebral Embolic Protection Device. *Medical Devices (Auckland, NZ)*. 2020;13:67.
- [33] Kim SH, Yun SU, Cho MH, Lee SJ, Lim MH, Seo SY, Jeon

- GR. Development of blood pressure simulator for test of the arm-type automatic blood pressure monitor. *Journal of Sensor Science and Technology*. 24(4):239-246.
- [34] Doh I, Lim HK, Ahn B, Chee Y, Lee J, Oh JH. A Simulator for the Validation of Non-invasive Blood Pressure (NIBP) Monitoring Devices. *Journal of Biomedical Engineering Research*. 2017;38(3):111-115.
- [35] Jun MH, Kim YM, Bae JH, Jung CJ, Cho JH, Jeon, YJ. Development of a tonometric sensor with a decoupled circular array for precisely measuring radial artery pulse. *Sensors*. 2016; 16(6):768.
- [36] Rezaienia M A, Paul G, Avital E J, Mozafari S, Rothman M, Korakianitis T. In-vitro investigation of the hemodynamic responses of the cerebral, coronary and renal circulations with a rotary blood pump installed in the descending aorta. *Medical engineering & physics*. 2017;40:2-10.
- [37] Sunagawa G, Byram N, Karimov JH, Horvath DJ, Moazami N, Starling RC, Fukamachi K. The contribution to hemodynamics even at very low pump speeds in the HVAD. *The Annals of thoracic surgery*. 2016;101(6):2260-2264.
- [38] May-Newman K, Fisher B, Hara M, Dembitsky W, Adamson R. Mitral valve regurgitation in the LVAD-assisted heart studied in a mock circulatory loop. *Cardiovascular engineering and technology*. 2016;7(2):139-147.
- [39] Kado Y, Polakowski AR, Kuban BD, Horvath DJ, Miyamoto T, Karimov JH, Fukamachi K. Left atrial assist device function at various heart rates using a mock circulation loop. *The International Journal of Artificial Organs*. 2021;44(7):465-470.
- [40] Vandenberghe S, Segers P, Antaki JF, Meyns B, Verdonck PR. Hemodynamic modes of ventricular assist with a rotary blood pump: continuous, pulsatile, and failure. *Asaio Journal*. 2005;51(6):711-718.
- [41] Garcia MAZ, Enriquez LA, Dembitsky W, May-Newman K. The effect of aortic valve incompetence on the hemodynamics of a continuous flow ventricular assist device in a mock circulation. *ASAIO journal*. 2008;54(3):237-244.
- [42] Shu F, Vandenberghe S, Antaki JF. The importance of dQ/dt on the flow field in a turbodynamic pump with pulsatile flow. *Artificial organs*. 2009;33(9):757-762.
- [43] Shiose A, Nowak K, Horvath DJ, Massiello AL, Golding LA, Fukamachi K. Speed modulation of the continuous-flow total artificial heart to simulate a physiologic arterial pressure waveform. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*. 2010;56(5):403.
- [44] Timms D, Gregory S, Hsu PL, Thomson B, Percy M, McNeil K, Steinseifer U. Atrial versus ventricular cannulation for a rotary ventricular assist device. *Artificial organs*. 2010;34(9): 714-720.
- [45] Timms D, Gude E, Gaddum N, Lim E, Greatrex N, Wong K, Fiane A. Assessment of right pump outflow banding and speed changes on pulmonary hemodynamics during biventricular support with two rotary left ventricular assist devices. *Artificial organs*. 2011;35(8):807-813.
- [46] Timms D, Gude E, Gaddum N, Lim E, Greatrex N, Wong K, Fiane A. Assessment of right pump outflow banding and speed changes on pulmonary hemodynamics during biventricular support with two rotary left ventricular assist devices. *Artificial organs*. 2011;35(8):807-813.
- [47] Tolpen S, Janmaat J, Reider C, Kallel F, Farrar D, May-Newman K. Programmed speed reduction enables aortic valve opening and increased pulsatility in the LVAD-assisted heart. *Asaio Journal*. 2015;61(5):540-547.
- [48] Shu F, Vandenberghe S, Brackett J, Antaki JF. Classification of unsteady flow patterns in a rotodynamic blood pump: introduction of non-dimensional regime map. *Cardiovascular engineering and technology*. 2015;6(3):230-241.
- [49] Sunagawa G, Byram N, Karimov JH, Horvath DJ, Moazami N, Starling RC, Fukamachi K. In vitro hemodynamic characterization of HeartMate II at 6000 rpm: Implications for weaning and recovery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2015;150(2):343-348.
- [50] Zhuang X, Yang M, Xu L, Ou W, Xu Z, Meng F, Huang H. Pumping rate study of a left ventricular assist device in a mock circulatory system. *ASAIO Journal*. 2016;62(4):410-420.
- [51] Bozkurt S, van de Vosse FN, Rutten M. Enhancement of arterial pressure pulsatility by controlling continuous-flow left ventricular assist device flow rate in mock circulatory system. *Journal of Medical and Biological Engineering*. 2016;36(3):308-315.
- [52] Petrou A, Pergantis P, Ochsner G, Amacher R, Krabatsch T, Falk V, Daners MS. Response of a physiological controller for ventricular assist devices during acute patho-physiological events: an in vitro study. *Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik*. 2017;62(6):623-633.
- [53] Siewnicka A, Janiszowski K. A model for estimating the blood flow of the POLVAD pulsatile ventricular assist device. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2018;65(11):2552-2559.
- [54] Ng BC, Kleinheyer M, Smith PA, Timms D, Cohn WE, Lim E. Pulsatile operation of a continuous-flow right ventricular assist device (RVAD) to improve vascular pulsatility. *PLoS one*. 2018;13(4):e0195975.
- [55] Zhu S, Luo L, Yang B, Li X, Ni K, Zhou Q, Wang X. In vitro testing of an intra-ventricular assist device. *Computer Assisted Surgery*. 2019;24(sup1):89-95.
- [56] Diedrich M, Hildebrand S, Lommel MK, Finocchiaro T, Cuenca E, De Ben H, Jansen S. Experimental investigation of right-left flow balance concepts for a total artificial heart. *Artificial Organs*. 2021;45(4):364-372.
- [57] Tan SGD, Hon JKF, Nguyen YN, Kim S, Leo HL. An in vitro investigation into the hemodynamic effects of orifice geometry and position on left ventricular vortex formation and turbulence intensity. *Artificial Organs*. 2020;44(12):e520-e531.
- [58] Liu GM, Hou JF, Wei RJ, Hu SS. A 3-dimensional-printed left ventricle model incorporated into a mock circulatory loop to investigate hemodynamics inside a severely failing ventricle supported by a blood pump. *Artificial Organs*. 2021;45(2): 143-150.
- [59] Salaun E, Zenses AS, Evin M, Collart F, Habib G, Pibarot P, Rieu R. Effect of oversizing and elliptical shape of aortic annulus on transcatheter valve hemodynamics: An in vitro study. *International journal of cardiology*. 2016;208:28-35.
- [60] Evin M, Pibarot P, Guivier-Curien C, Tanné D, Kadem L, Rieu R. Localized transvalvular pressure gradients in mitral bileaflet mechanical heart valves and impact on gradient overestimation by Doppler. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(7):791-800.
- [61] Hartrumpf M, Albes JM, Krempl T, Rudolph V, Wahlers T. The hemodynamic performance of standard bileaflet valves

- is impaired by a tilted implantation position. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2003;23(3):283-291.
- [62] Babin-Ebell J, Sievers HH, Misfeld M, Runge M, Vogt PR, Scharfschwerdt M. In-vitro hemodynamics of stented bio-prosthetic heart valves in the tilted implantation position. *J Heart Valve Dis*. 2008;17(5):566-570.
- [63] Padala M, Gyoneva LI, Thourani VH, Yoganathan AP. Impact of mitral valve geometry on hemodynamic efficacy of surgical repair in secondary mitral regurgitation. *J Heart Valve Dis*. 2014;23(1):79-87.
- [64] Midha PA, Raghav V, Condado JF, Okafor IU, Lerakis S, Thourani VH, Yoganathan AP. Valve type, size, and deployment location affect hemodynamics in an in vitro valve-in-valve model. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016;9(15):1618-1628.
- [65] Calderan J, Mao W, Sirois E, Sun W. Development of an in vitro model to characterize the effects of transcatheter aortic valve on coronary artery flow. *Artificial organs*. 2016;40(6):612-619.
- [66] Li CP, Lu PC, Liu JS, Lo CW, Hwang NH. Role of vortices in cavitation formation in the flow across a mechanical heart valve. *The Journal of Heart Valve Disease*. 2008;17(4):435-445.
- [67] Padala M, Powell SN, Croft LR, Thourani VH, Yoganathan AP, Adams DH. Mitral valve hemodynamics after repair of acute posterior leaflet prolapse: quadrangular resection versus triangular resection versus neochordoplasty. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2009;138(2):309-315.
- [68] Casa LD, Dolensky JR, Spinner EM, Veledar E, Lerakis S, Yoganathan AP. Impact of pulmonary hypertension on tricuspid valve function. *Annals of biomedical engineering*. 2013;41(4):709-724.
- [69] Bark Jr DL, Yousefi A, Forleo M, Vaesken A, Heim F, Dasi LP. Reynolds shear stress for textile prosthetic heart valves in relation to fabric design. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. 2016;60:280-287.
- [70] Ismail M, Kumar GP, Kabinejadian F, Nguyen YN, Cui F, Tay ELW, Leo HL. An experimental and computational study on the effect of caval valved stent oversizing. *Cardiovascular Engineering and Technology*. 2016;7(3):254-269.
- [71] Nguyen YN, Ismail M, Kabinejadian F, Ong CW, Tay ELW, Leo HL. Experimental study of right ventricular hemodynamics after tricuspid valve replacement therapies to treat tricuspid regurgitation. *Cardiovascular engineering and technology*. 2017;8(4):401-418.
- [72] McNally A, Madan A, Sucusky P. Morphotype-dependent flow characteristics in bicuspid aortic valve ascending aortas: a benchtop particle image velocimetry study. *Frontiers in physiology*. 2017;8:44.
- [73] Geier A, Kunert A, Albrecht G, Liebold A, Hoenicka M. Influence of cannulation site on carotid perfusion during extracorporeal membrane oxygenation in a compliant human aortic model. *Annals of biomedical engineering*. 2017;45(10):2281-2297.
- [74] Madukauwa-David ID, Sadri V, Midha PA, Babaliaros V, Aidun C, Yoganathan AP. An evaluation of the influence of coronary flow on transcatheter heart valve neo-sinus flow stasis. *Annals of Biomedical Engineering*. 2020;48(1):169-180.
- [75] Cabrera Fischer EI, Armentano RL, Pessana FM, Graf S, Romero L, Christen AI, Levenson J. Endothelium-dependent arterial wall tone elasticity modulated by blood viscosity. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2002;282(2):H389-H394.
- [76] Bia D, Aguirre I, Zócalo Y, Devera L, Fischer EC, Armentano R. Regional differences in viscosity, elasticity, and wall buffering function in systemic arteries: pulse wave analysis of the arterial pressure-diameter relationship. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2005;58(2):167-174.
- [77] Vukicevic M, Chiulli JA, Conover T, Pennati G, Hsia TY, Figliola RS, Network MOCHA. Mock circulatory system of the Fontan circulation to study respiration effects on venous flow behavior. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs)*. 1992). 2013;59(3):253.
- [78] Corazza I, Bianchini D, Marcelli E, Cercenelli L, Zannoli R. Passive aortic counterpulsation: Biomechanical rationale and bench validation. *Journal of Biomechanics*. 2014;47(7):1618-1625.
- [79] Vukicevic M, Conover T, Jaeggli M, Zhou J, Pennati G, Hsia TY, Figliola RS. Control of respiration-driven retrograde flow in the subdiaphragmatic venous return of the Fontan circulation. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs)*. 1992). 2014;60(4):391.
- [80] Van Cauwenberge J, Lovstakken L, Fadnes S, Rodriguez-Morales A, Vierendeels J, Segers P, Swillens A. Assessing the performance of ultrafast vector flow imaging in the neonatal heart via multiphysics modeling and in vitro experiments. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*. 2016;63(11):1772-1785.
- [81] Härle T, Luz M, Meyer S, Kronberg K, Nickau B, Escaned J, Elsässer A. Effect of coronary anatomy and hydrostatic pressure on intracoronary indices of stenosis severity. *Cardiovascular Interventions*. 2017;10(8):764-773.
- [82] Hatoum H, Dasi LP. Spatiotemporal complexity of the aortic sinus vortex as a function of leaflet calcification. *Annals of biomedical engineering*. 2019;47(4):1116-1128.
- [83] Ding H, Zhang Y, Liu Y, Liu Z, Shi C, Nie Z, Zeng Y. Simulated coronary arterial hemodynamics of myocardial bridging. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2019;20(4).
- [84] Legendre D, Fonseca J, Andrade A, Biscegli JF, Manrique R, Guerrino D, Lucchi JC. Mock circulatory system for the evaluation of left ventricular assist devices, endoluminal prostheses, and vascular diseases. *Artificial organs*. 2008;32(6):461-467.
- [85] Zannoli R, Corazza I, Branzi A. Mechanical simulator of the cardiovascular system. *Physica Medica*. 2009;25(2):94-100.
- [86] Gwak KW, Kim HD, Kim CW. Feedback linearization control of a cardiovascular circulatory simulator. *IEEE Transactions on Control Systems Technology*. 2018;23(5):1970-1977.
- [87] Gwak KW. Nonlinear Adaptive Control of a Piston Pump Mock Ventricle. *IEEE/ASME Transactions on Mechatronics*. 2015; 20(5):2403-2412.
- [88] Arita M, Tono S, Kasegawa H, Umezu M. Multiple purpose simulator using a natural porcine mitral valve. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. 2004;12(4):350-356.
- [89] Gwak KW. Design and evaluation of cardiovascular impedance simulator considering mechanical limits. *Journal of the Korean Society for Precision Engineering*. 2015;25(1):151-159.
- [90] Pantalos GM, Ionan C, Koenig SC, Gillars KJ, Horrell T, Sahetya S, Gray Jr LA. Expanded pediatric cardiovascular

- simulator for research and training. *ASAIO Journal*. 2010;56(1):67-72.
- [91] Gwak KW, Paden BE, Antaki JF, Ahn IS. Experimental verification of the feasibility of the cardiovascular impedance simulator. *IEEE transactions on biomedical engineering*. 2009; 57(5):1176-1183.
- [92] Schampaert S, Pennings KAMA, Van de Molengraft MJG, Pijls NHJ, Van de Vosse FN, Rutten MCM. A mock circulation model for cardiovascular device evaluation. *Physiological Measurement*. 2014;35(4):687.
- [93] Rezaenia MA, Rahideh A, Alhosseini Hamedani B, Bosak DEM, Zustiak S, Korakianitis T. Numerical and in vitro investigation of a novel mechanical circulatory support device installed in the descending aorta. *Artificial organs*. 2015;39(6):502-513.
- [94] Gwak KW. Model-Referenced Cardiovascular Circulatory Simulator: Construction and Control. *Artificial Organs*. 2015; 39(4):309-318.
- [95] Rezaenia MA, Paul G, Avital E, Rahideh A, Rothman MT, Korakianitis T. In-vitro investigation of cerebral-perfusion effects of a rotary blood pump installed in the descending aorta. *Journal of biomechanics*. 2016;49(9):1865-1872.
- [96] Piola M, Vismara R, Tasca G, Lucherini F, Redaelli P, Soncini M, Fiore GB. Design of a simple coronary impedance simulator for the in vitro study of the complex coronary hemodynamics. *Physiological Measurement*. 2016;37(12):2274.
- [97] Mueller I, Jansen-Park SH, Neidlin M, Steinseifer U, Abel D, Autschbach R, Sonntag SJ. Design of a right ventricular mock circulation loop as a test bench for right ventricular assist devices. *Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik*. 2017;62(2):131-137.
- [98] Jansen-Park SH, Hsu PL., Müller I, Steinseifer U, Abel D, Autschbach R, Schmitz-Rode T. A mock heart engineered with helical aramid fibers for in vitro cardiovascular device testing. *Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik*. 2017;62(2): 139-148.
- [99] Min S, Jin C, Paeng DG. Time-synchronized measurement and cyclic analysis of ultrasound imaging from blood with blood pressure in the mock pulsatile blood circulation system. *The Journal of the Acoustical Society of Korea*. 2017;36(5): 361-369.
- [100] Ryu GT. A Study on Arterial and Venous Invasive Blood Pressure Simulator Using Decompressor. *Journal of the Institute of Electronics and Information Engineers*, 2018;55(12), 114-119.
- [101] Petrou A, Granegger M, Meboldt M, Daners MS. A versatile hybrid mock circulation for hydraulic investigations of active and passive cardiovascular implants. *Asaio Journal*. 2019; 65(5):495.
- [102] Papolla C, Darwish A, Kadem L, Rieu R. Impact of mitral regurgitation on the flow in a model of a left ventricle. *Cardiovascular Engineering and Technology*. 2020;11(6):708-718.
- [103] Lee JY, Shin SH. Development of a Cardiovascular Simulator with Cardiovascular Characteristics. *The Journal of the Society of Korean Medicine Diagnostics*, 2012;16(3):33-40.
- [104] Lee JY, Shin SH. Development of the cardiovascular simulator for pulse diagnosis study. *The Journal of the Society of Korean Medicine Diagnostics*. 2012;16(1):19-26.
- [105] Lee JY, Jang M, Shin SH. Development of a cardiovascular simulator focused on the pressure wave. *Journal of Biomedical Engineering Research*. 2013;4(1):40-45.
- [106] Lee JY, Kim JU, Shin SH. Development of Cardiovascular Simulator with Control of Pulse Pressure for Pulse Wave Study. *Journal of the Institute of Electronics and Information Engineers*. 2014;51(10):204-209.
- [107] Lee JY, Shin SH. Evaluation of methods for estimating the pulse reflection site with cardiovascular simulator. *The Journal of the Society of Korean Medicine Diagnostics*. 2015;19(1): 47-54.
- [108] Jung CJ, Jo JH, Jun MH, Jeon YJ, Kim YM. Variation Factor Assessment of Radial Artery Pulse by the Tonometry Angle of the Pulse Pressure Sensor. *Journal of Sensor Science and Technology*. 2016;25(2):138-142.
- [109] Lee JY, Jang M, Shin SH. Study on the depth, rate, shape, and strength of pulse with cardiovascular simulator. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2017.
- [110] Biglino G, Cosentino D, Steeden JA, De Nova L, Castelli M, Ntsinjana H, Schievano S. Using 4D cardiovascular magnetic resonance imaging to validate computational fluid dynamics: a case study. *Frontiers in pediatrics*. 2015;3:107.
- [111] Miyamoto T, Horvath DJ, Horvath DW, Karimov JH, Byram N, Kuban BD, Fukamachi K. Simulated performance of the Cleveland Clinic continuous-flow total artificial heart using the Virtual Mock Loop. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*. 2019;65(6):565.
- [112] Padala M, Sweet M, Hooson S, Thourani VH, Yoganathan AP. Hemodynamic comparison of mitral valve repair: techniques for a flail anterior leaflet. *J Heart Valve Dis*. 2014; 23(2):171-6.
- [113] Wong KC, Büsen M, Benzinger C, Gäng R, Bezema M, Greatrex N, Steinseifer U. Effect of inflow cannula tip design on potential parameters of blood compatibility and thrombosis. *Artificial Organs*. 2014;38(9):810-817.
- [114] Wong KC, Büsen M, Benzinger C, Gäng R, Bezema M, Greatrex N, Steinseifer U. Effect of rotary blood pump pulsatility on potential parameters of blood compatibility and thrombosis in inflow cannula tips. *The International Journal of Artificial Organs*. 2014;37(12):875-887.
- [115] Zhou J, Esmaily-Moghadam M, Conover TA, Hsia TY, Marsden AL, Figliola RS. In vitro assessment of the assisted bidirectional Glenn procedure for stage one single ventricle repair. *Cardiovascular engineering and technology*. 2015;(3):256-267.
- [116] Hang T, Giardini A, Biglino G, Conover T, Figliola RS. In vitro validation of a multiscale patient-specific Norwood Palliation model. *ASAIO Journal*. 2016;62(3):317-324.
- [117] Hirohashi Y, Tanaka A, Yoshizawa M, Sugita N, Abe M, Kato T, Yambe T. Sensorless cardiac phase detection for synchronized control of ventricular assist devices using nonlinear kernel regression model. *Journal of Artificial Organs*. 2016;9(2): 114-120.
- [118] Kolyva C, Pepper JR, Khir AW. Newly shaped intra-aortic balloons improve the performance of counterpulsation at the semirecumbent position: an in vitro study. *Artificial Organs*. 2016;40(8):E146-E157.
- [119] Geier A, Kunert A, Albrecht G, Liebold A, Hoenicka M. Influence of cannulation site on carotid perfusion during extracorporeal membrane oxygenation in a compliant human aortic model. *Annals of biomedical engineering*. 2017;45(10): 2281-2297.
- [120] Knoops PG, Biglino G, Hughes AD, Parker KH, Xu L, Schiev-

- ano S, Torii R. A mock circulatory system incorporating a compliant 3D-printed anatomical model to investigate pulmonary hemodynamics. *Artificial organs*. 2017;41(7):637-646.
- [121] Fanni BM, Sauvage E, Celi S, Norman W, Vignali E, Landini L, Capelli C. A proof of concept of a non-invasive image-based material characterization method for enhanced patient-specific computational modeling. *Cardiovascular Engineering and Technology*. 2020;11(5):532-543.
- [122] Chen PC, Lin JC, Chiang CH, Chen YC, Chen JE, Liu WH. Engineering additive manufacturing and molding techniques to create lifelike willis' circle simulators with aneurysms for training neurosurgeons. *Polymers*. 2020;12(12):2901.
- [123] Steinlauf S, Shenberger SH, Halak M, Liberzon A, Avrahami I. Aortic arch aneurysm repair—Unsteady hemodynamics and perfusion at different heart rates. *Journal of Biomechanics*. 2021;121:110351.
- [124] Kim TH, Ko GY, Song HY, Park IK, Shin JH, Lim JO, Choi EGK. Usefulness of Pulsatile Flow Aortic Aneurysm Phantoms for Stent-graft Placement. *Journal of radiological science and technology*. 2007;30(3):205-212.
- [125] Bernal M, Saldarriaga J, Cabeza C, Negreira C, Bustamante J, Brum J. Development and evaluation of anisotropic and nonlinear aortic models made from clinical images for in vitro experimentation. *Physics in Medicine & Biology*. 2019;64(16):165006.
- [126] Nicolaas W, Nikolaos S, Mark IMN, Berend EW. *Snapshots of Hemodynamics 3rd Edition*. Springer. 207p.