

혈액투석 중 심혈관계 응답의 수치적 연구

임기무*(서울대 대학원 협동과정 의용생체공학), 민병구(서울대 의공학교실), 고흥종(금오공대 기계공학과), 심은보(강원대 기계공학과)

Simulation Study of Cardiovascular Response to Hemodialysis

K. M. Lim(Biomed. Eng. Dept., SNU), B. G. Min (Biomed. Eng. Dept. SNU), H. J. Ko(Mech. Eng. Dept., KIT) E. B. Shim(Mech. Eng. Dept., KNU)

ABSTRACT

The object of this study is to develop a model of the cardiovascular system capable of simulating the short-term transient and steady-state hemodynamic responses such as hypotention and disequilibrium syndrome during hemodialysis or hemofiltration. The model consists of a closed loop 12 lumped-parameter representation of the cardiovascular circulation connected to set-point models of the arterial and cardiopulmonary baroreflexes and 3 compartmental body fluid and solute kinetic model. The hemodialysis model includes the dynamics of sodium, urea, and potassium in the intracellular and extracellular pools, fluid balance equations for the intracellular, interstitial, and plasma volumes. We have presented the results of many different simulations performed by changing a few model parameters with respect to their basal values.

Key Words : Hemodialysis, Lumped parameter model, Body fluid and solute kinetic model

1. 서론

혈액투석 시스템과 인공재료들의 발달에도 불구하고, 현재 혈액투석 중의 합병증들은 여전히 문제로서 남아있다. 주된 합병증으로는 저혈압증 및 **disequilibrium syndrome** 이다. 이 합병증들의 원초적인 원인은 아직까지 확실히 밝혀지지 않았지만, 현재까지 우리가 알고 있는 것은 초 여과에 의한 혈액의 갑작스런 감소와, 혈액 내 용질들의 농도변화에 의한 **intracellular** 와 **extracellular pool** 사이의 삼투압 균형이 깨짐으로서 생기는 체액의 이동이 주된 원인이다. 이 합병증을 막기 위해서는 알려져 있는 기전을 수학적으로 모델링 함으로서 합병증이 발생하지 않는 범위에서의 최적의 투석액 조성을 예측하는 것이다. 본 연구에서는 심혈관계 모델(1) 과 혈액투석 생체모델 (5)을 결부하여 투석액의 Na⁺ 농도의 변화 (**hyponatric, neutral, hypernatric dialysate**) 에 따라 심혈관계 모델에서의 응답을 알아봄으로서 합병증의 여부를 예측해보기로 한다.

2. 방법

2.1 심혈관계 모델 (12 compartmental model)

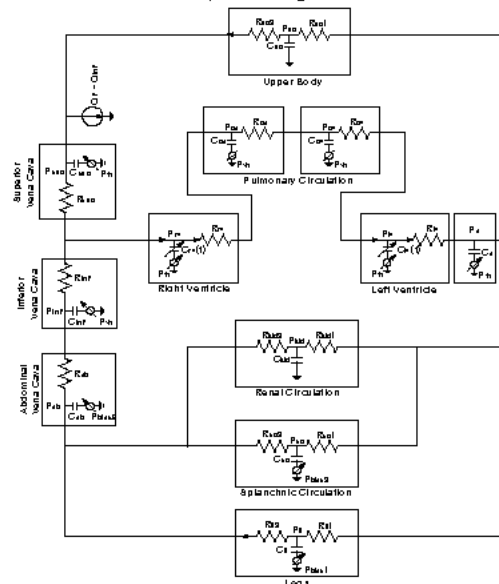


Figure 2. Circuit diagram of the hemodynamic system. Lv, Left venticle; a, arterial; up, upper body; kid, kidney;

sp, splanchnic; ll, lower limbs; ab, abdominal vena cava; inf, inferior vena cava; sup, superior vena cava; rv, right ventricle; p, pulmonary; pa, pulmonary artery; pv, pulmonary vein; ro, right ventricular outflow; lo, left ventricular outflow; th, thoracic; bia

심혈관계 모델은 12개의 compartments 로 구성되며 저항, 커패시터 의 선형전기 소자로 Windkessel model을 이루며 이 모델은 연립 선형 1계 미분방정식으로 표현된다. Figure 1 이 모델의 다이어그램을 보여 주고 있다.

2.2 자율조절신경계 모델

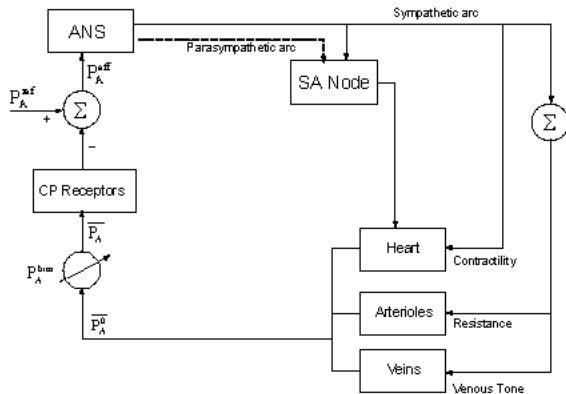


Figure 2. Diagrammatic representation of the reflex model. CS, carotid sinus; CP, cardiopulmonary; ANS, autonomic nervous system; SA, sinoatrial; sigma, summation. See text for definitions of pressure (P) symbols. The interaction between cardiopulmonary and arterial baroreflex (indicated by dotted line) only affects the maximum sensitivity of the arterial heart rate baroreflex.

이 모델은 동맥 압 조절 신경계로서 동맥 압 receptor로부터 정보를 받아 setpoint 동맥 압과의 차이를 보상하기 위해 HR(Heart Rate), SAR(Systemic Arterial Resistance), ZPFV(Zero Pressure Filling Volume)을 조절하는 기전이다. (Figure 2)

2.3 혈액투석 생체모델 (3 compartmental fluid exchange model)

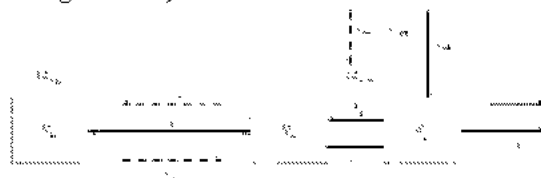


Figure 3. The compartment models used for the description of body fluid exchange and solute kinetics are represented. The dotted lines show the 2 compartment model for the kinetics of the genetic solute s (s is either urea, potassium, or sodium). The solid lines indicate the 3 compartment model of body fluid exchange. $M_{s,ic}$ and $M_{s,ex}$ are the solute masses in the extracellular and intracellular spaces; K_s and $[\beta]_s$ K_s are the mass transfer coefficients of solute s between the intracellular and extracellular compartments; V_{ic} , V_{is} , and V_{pl} are the intracellular, interstitial, and plasma volumes; V_{ex} , the sum of V_{is} and V_{pl} , is the extracellular volume; Q_{inf} and Q_F are the infusion rate of the replacement fluid and the ultrafiltration rate; $C_{s,inf}$ is the concentration of solute s in the replacement fluid; J_s is the rate of solute removal across the dialyzer; R_v is the fluid reabsorption rate at the venular capillaries; F_a is the fluid filtration rate at the arterial capillaries; and K_f is the osmotic ultrafiltration coefficient at the cellular membrane.

이 모델은 body fluid 의 기전에 대한 모델로서 intracellular, interstitial, plasma compartments 의 3 compartmental model 이다. intracellular 와 interstitial compartment 사이의 생체 액 교환은 세포막 사이의 삼투압 차이에 의한 것이고, interstitial 과 plasma compartments 사이의 생체 액 교환은 정수압 차이와 단백질에 의해 발생하는 삼투압 차이에 기인한 것이다.

2.4 혈액투석 생체모델 (2 compartmental solute kinetic model)

이 모델에서는 intracellular 와 extracellular compartments 에서의 4가지 주된 용질들을 고려한다. (urea, creatinine, Na^+ , K^+) Intracellular compartment에서 extracellular compartment 로의 용질이동률은 물 사이의 농도차이에 선형적으로 비례하고, Na^+ , K^+ 과 같은 전해질들은 농도차이에 의한 수동적 이동 (channel) 과, 능동적인 이동 (pump) 또한 고려되었다.

3. 결과

투석 액의 Na^+ 농도에 따른 혈액내의 Na^+ 농도 변화 프로파일이 Figure 4 에 나타나 있다. neutral dialysate 일 경우와 hyponatric dialysate 일 경우 혈액 내의 Na^+ 농도가 투석 액의 농도보다 오히려 낮아지는 것을 볼 수가 있다. Figure 4-d 에서는 투석 세션

동안 혈액부피가 감소하다가, 투석 세션 직후 혈액 부피의 증가 즉 rebound 현상을 볼 수 있다.

Figure 5는 투석 액의 Na⁺ 농도에 따라 투석 세션 동안과 투석 세션 직후의 심박동수의 변화를 보여준다. 투석 세션 동안 심박동수가 증가하다가 세션 직후부터 다시 줄어드는 것을 볼 수 있다. hyponatric dialysate 일 경우에 가장 많이 증가하고, hypernatric dialysate 일 경우에 가장 적게 증가하고, 투석 후 4시간이 지난 후에는 원래 심박동수보다 작은 것을 볼 수 있다. Figure 6-a 에서는 투석 세션 동안의 좌심실 컴플라이언스 의 변화를 보여준다. 투석 중에 감소하고 투석 후 다시 증가하는 것을 볼 수 있는데, hyponatric dialysate 일 경우에 가장 많이 감소하고, hypernatric dialysate 일 경우에 가장 적게 감소한다. Figure 6-b 는 신장의 저항의 변화를 보여주는데 투석 중에 증가하고 투석직후 다시 감소하는 것을 볼 수 있다. hyponatric dialysate 일 경우에 가장 많이 증가하고 hypernatric dialysate 일 경우에 가장 적게 증가 한다. Figure 6-c 는 신장의 ZPFV (Zero Pressure Filling Volume)의 변화를 보여주는데, 투석 중에 감소하고 투석 후에 증가하는 것을 볼 수 있다. hyponatric dialysate 일 경우에 가장 많이 감소하고, hypernatric dialysate 일 경우에 가장 적게 감소한다.

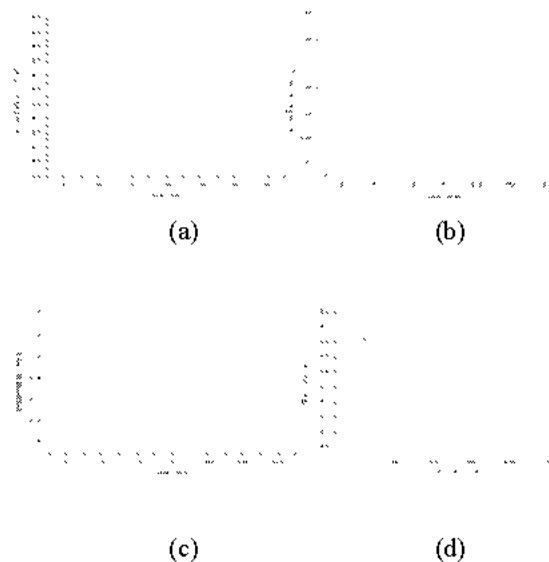


Figure 4. Time courses of extracellular sodium concentration with hypernatric (a), neutral (b) and hyponatric (c) dialysate during 4 hour standard hemodialysis treatment and 1 hour for observation. Blood volume profile (d) during 4 hour standard hemodialysis treatment and 6 hour for observation (straight line : hypernatric dialysate, dashed : sodium balance neutral, dotted line : hyponatric dialysate, UF rate is 500mL/hr).

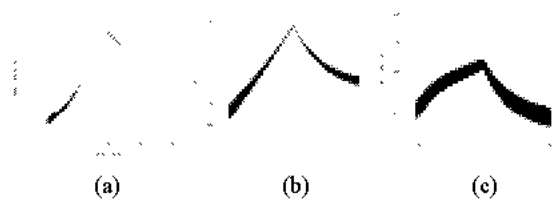


Figure 5. Time courses of heart rate changes by baroreflex system during 4 hour hemodialysis treatment and 4 hours for observation with different sodium dialysate concentration. (a : hyponatric dialysate, b : neutral dialysate, c : hypernatric dialysate)



Figure 6. Time courses of left ventricular systolic compliance changes (a), kidney resistance changes (b) and kidney ZPFV changes (c) by baroreflex during 4 hour hemodialysis treatment and 4 hours for observation with different sodium dialysate concentration (straight line : hyponatric dialysate, dashed line : neutral dialysate, dotted line : hypernatric dialysate).

4. 토의

투석 액의 Na⁺ 농도에 따라서 투석 세션 중 또는 후의 환자의 혈액 부피변화가 달라지고 심혈관계 응답이 달라지게 된다. 특정한 환자에 대한 심혈관계 응답을 정량적으로 예측해보기 위해 혈액 투석 생체 모델과 자율조절 신경계를 포함한 심혈관계 모델을 결부하여 시뮬레이션 해보았다.

Figure 4에서 투석 액의 Na⁺ 농도에 따른 혈액 내의 Na⁺ 농도의 변화 프로파일이 hyponatric 이나 neutral dialysate 일 경우에는 혈액내의 Na⁺ 농도가 오히려 투석 액의 Na⁺ 농도보다 더 낮아지게 되는 것을 볼 수가 있는데, 이것은 다른 용질 (K⁺, urea, creatinine 등) 물질전달에 의한 삼투압의 변화로 물이 이동함으로 해서 생기는 현상이다.

Figure 4-d 에서 보면 hypernatric dialysate 에 의한 투석 처방 일 경우에 혈액부피가 가장 적게 감소되므로 저혈압증을 예방하는데 효율적인 것으로 보인다. 환자에 따라서 투석 액의 Na⁺ 농도를 적절히 조절함으로써 혈액 부피의 변화를 최소화 할 수 있다.

혈액 부피의 변화가 혈압과 직결되므로 Figure 5 에서 hypernatric dialysate 일 경우에 심박동수의 변화가 가장 적고, Figure 6에서도 hypernatric dialysate 일 경우에 좌심실 컴플라이언스 변화, 신장 저항 변화, 신

장 ZPFV 변화가 가장 적다. 이러한 혈류역학적인 인자들의 급격한 변화를 최소화 하는 방향으로 투석액의 Na⁺ 농도 더 나아가서는 다른 모든 전해질의 농도를 조절함으로써 disequilibrium syndrome을 예방 할 수 있음을 알 수 있다.

후기

This study was supported by a grant of the Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea. (HMP-02-PJ3-PG6-EV09-0001)

참고문헌

1. Thomas Heldt, EB Shim. Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress. *J Appl Physiol* 2002 92 : 1239~1254.
2. John T. Daugirdas and John C. Van Stone: *Physiologic Principles and Urea Kinetic Modeling. Handbook of Dialysis* 3rd Ed 2000 : 15~45.
3. Sargent JA, Gotch FA: Mathematical modeling of dialysis therapy. *Kidney Int* 1980; 18(suppl 10) : 2~10.
4. Ursino M: Modeling Arterial Hypotension During Hemodialysis. *Artificial Organs* 1997 21(8) : 873~890.
5. Ursino M: Prediction of Solute Kinetics, Acid-Base Status, and Blood Volume Changes During Profiled Hemodialysis. *Annals of Biomedical Engineering* 2000 28 : 204~216.
6. Ziolkowski: Accuracy of hemodialysis modeling. *Kidney Int* 2000 77 (3) : 1152~1163.
7. Akeahuseyin: Simulation study of the intercompartmental fluid shifts during hemodialysis. *ASIO* 2000 46 (1) : 81~94.
8. Akeahuseyin: Simulation study of the intercompartmental fluid shifts during hemodialysis. *ASIO* 2000 46 (1) : 81~94.
9. Sargent JA, Gotch FA: Principles and biophysics of dialysis. *Replacement of Renal Function by Dialysis*. Ed. By John F. Maher: 3rd ed 1989 87~143.
10. Davis TL: Teaching physiology through interactive simulation of hemodynamics (master's thesis). Cambridge, MA : Massachusetts Institute of Technology 1991.
11. Davis TL and Mark RG: Teaching physiology through simulation of hemodynamics. *Comput Cardiol* 1990 17 : 649~652.
12. DeBoer RW, Karemaker JM: Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in human: a beat-to-beat model. *J Appl Physiol* 1987 253 : 680~689.
13. Croston RC and Fitzjerrell DG: Cardiovascular model for the simulation of exercise, lower body negative pressure, and tilt table experiments. *Proc 5th Ann Pittsburgh Conf Modeling Simulation* 1974 471~476.
14. White RJ, Fitzjerrell DG, and Croston RC: Cardiovascular modeling: simulating the human response to exercise, lower body negative pressure, zero gravity and clinical conditions: *Advances in cardiovascular physics*. Basel: Karger 1983 5(1) : 195~229.
15. Boyers DG, Cuthbertson JG, and Luetscher JA: Simulation of the human cardiovascular system: a model with normal response to change in posture, blood loss, transfusion, and autonomic blockade. *Simulation* 1972 18 : 197~205.
16. Daugirdas JT: Dialysis hypotension: A hemodynamic analysis. *Kidney Int* 1991 39 : 233~246.
17. Converse RL, Jacobsen TG, Jost CMT, Toto RD, Grayburn PA, Obregon TM, Fouad-Tarazi F, Victor RG, Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *J Clin Invest* 1992; 90 : 1657-1665.
18. Henrich WL, Woodard TD, Blachley JD, Gomez-Sanchez C, Pettinger W, Cronin RE: Role of osmolality in blood pressure stability after dialysis and ultrafiltration. *Kidney Int* 1980 18 : 480-488.
19. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology* (9th ed.). Philadelphia, PA: Saunders, 1996.
20. Schlant RC, Sonnenblick EH, and Katz AM. Normal physiology of the cardiovascular system. In: *Hurst's The Heart* (9th ed.). New York: McGraw-Hill, 1998 ; 3 : 113-115