

심활성도 압반사 제어 모델을 이용한 심혈관시스템 모델링 및 시뮬레이션

최병철, 정도운¹, 손정만¹, 예수영¹, 김호종², 이현철², 김윤진³, 정동근⁴, 이상훈⁵, 전계록⁶

춘해대학 의료공학과, ¹부산대학교 대학원 의공학협동과정,
²두원공과대학 컴퓨터응용설계과, ³부산대학교 의과대학 가정의학교실,
⁴동아대학교 의과대학 의공학교실, ⁵인제대학교 컴퓨터응용과학과, ⁶부산대학교 의과대학 의공학교실
(2004년 8월 6일 접수, 2004년 12월 21일 채택)

Modeling and Simulation of the Cardiovascular System Using Baroreflex Control Model of the Heart Activity

Byeong Cheol Choi, Do Un Jeong¹, Jung Man Shon¹, Su Yung Yae¹
Ho Jong Kim², Hyun Cheol Lee², Yun Jin Kim³, Dong keun Jung⁴, Sang Hun Yi⁵, Gye Rok Jeon⁶

Dept. of Biomedical Engineering, Choonhae College,

¹Dept. of Interdisciplinary Program in Biomedical Engineering, Pusan National University

²Dept. of Computer Aided Design, Doowoon Technical College,

³Dept. of Family Medicine, College of Medicine, Pusan National University,

⁴Dept. of Biomedical Engineering, College of Medicine, Dong-A University,

⁵Dept. of computer Aided Science, Inje University

⁶Dept. of Biomedical Engineering, College of Medicine, Pusan National University

(Received August 6, 2004. Accepted December 21, 2004)

요약 : 본 연구에서는 심혈관시스템 내의 압력 변화를 감지하는 압수용체 중 가장 대표적인 대동맥 압수용체의 시뮬레이션을 위한 심활성도 압반사 제어모델을 제안하였다. 그리고 제안된 모델은 압반사 조절, 시간지연을 포함한 전기회로 모델들로 구성하였으며, 대동맥동의 압반사 조절시 시간지연이 심박수와 일회 심박출량에 주는 영향을 관찰할 수 있도록 하였다.

심활성도 압수용체 제어 모델에서 시간지연의 기전은 대동맥동 압수용체에서 감지된 압력 정보가 구심성 신경으로 전달되고, 이 정보는 중추신경을 거쳐 원심성 신경으로 전달되어 제어 기능을 수행한다. 제안된 모델의 시뮬레이션 결과 시간지연에 따라 심혈관시스템 변이성의 세가지 패턴을 관찰할 수 있었다. 먼저 시간지연이 2.5초 이상일 경우에는 대동맥압, 일회심박출량, 심박동수가 비주기적으로 발생하고 불규칙한 것을 관찰할 수 있었고, 시간지연이 0.1초에서 2.5초 사이일 경우에는 주기적인 진동이 발생함을 관찰할 수 있었다. 그리고 시간지연이 0.1초 이하인 경우에는 심박동수와 동맥압-심박동수의 궤적은 안정상태를 유지함을 관찰할 수 있었다.

Abstract : In this paper, we proposed a heart activity control model for simulation of the aortic sinus baroreceptor, which was the most representative baroreceptor sensing the variance of pressure in the cardiovascular system. And then, the heart activity control model composed electric circuit model of the cardiovascular system with baroreflex control and time delay sub-model to observe the effect of time delay in heart period and stroke volume under the regulation of baroreflex in the aortic sinus.

The mechanism of time delay in the heart activity baroreflex control model is as follows. A control function is conduct sensing pressure information in the aortic sinus baroreceptor to transmit the efferent nerve through central nervous system. As simulation results of the proposed model, we observed three patterns of the cardiovascular system variability by the time delay. First of all, if the time delay over 2.5 second, aortic pressure and stroke volume and heart rate was observed non-periodically and irregularly. However, if the time delay from 0.1 second to 0.25 second, the regular oscillation was observed. And then, if time delay under 0.1 second, then heart rate and aortic pressure-heart rate trajectory were maintained in stable state.

Key words : Modeling and simulation, Cardiovascular system, Baroreflex control model

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업 휴대형진단치료기기 개발 센터의 지원에 의해 이루어진 것임.(0405-ER01-0304-0001)

통신저자 : 전계록, (602-739) 부산광역시 서구 아미동 1-10

부산대학교 의과대학 의공학교실

Tel. 051-240-7535, Fax. 051-240-7534

E-mail. grjeon@pusan.ac.kr

서론

인체에는 각 장기들의 내부 상태의 균형을 항상 일정하게 유지하기 위하여 무수히 많은 귀환제어시스템(feedback control system)들이 존재한다. 이들 귀환 제어 시스템들은

항상성(homostasis)을 유지하며, 인체 내의 당분, 염분, 수분, 산염기평형(acid base balance), 산소 및 이산화탄소의 혈중 분압, 압력, 그리고 인체 기관을 구성하는 여러 가지 물질들의 조절뿐만 아니라 환경의 변화 및 질병 등에 대처한다. 이러한 시스템 중에 인체 내의 체액을 한 기관에서 다른 기관으로 운송하는 역할을 담당하는 순환시스템(circulation system)이 존재하며, 이들 중 대표적인 시스템이 심혈관시스템(cardiovascular system, CVS)이다[1,2].

CVS는 호르몬, 신장기능(renal function), 중추신경계(central nervous system, CNS), 그리고 교감(sympathetic) 및 부교감(parasympathetic) 신경계로 이루어진 자율신경계(autonomic nervous system, ANS) 등 여러 가지 요인들에 의하여 변화하는 특성을 지닌다[3,4]. 이들 중 ANS는 심장의 활동을 촉진하는 교감신경과 억제하는 부교감신경으로 구분되어 외부 환경 및 인체 활성화도(activity)의 변화 양상에 민감하게 반응하여 CVS의 기능을 조절한다. 그리고 CNS는 인체의 모든 기관의 제어를 담당하기 위하여 반사 기능을 제어하는 구심성 신경과 행동 기능을 제어하는 원심성 신경으로 구분되어 여러 상태 변화에 대응하는 다양한 동적 특성을 나타낸다. 그러므로 CVS의 다양한 동적 특성 변화도 CNS의 제어 기능에 의해 조절된다[1-4]. 특히 CVS의 중심적인 역할을 수행하는 심장의 조정 기능인 심박출량(cardiac output), 심박동수(heart rate), 그리고 일회 심박출량(stroke volume) 등은 ANS와 CNS의 압수용체 및 압반사 제어에 의해 조절된다.

이와 같이 다양한 동적 특성 변화를 나타내는 CVS의 기능을 대변하는 CVS 모델을 제시하고 수학적인 형식론(formalism)을 사용하여 모델링하고 시뮬레이션 수행에 관한 연구는 많이 시도되었다. 왜냐 하면 CVS의 혈류역학적인 의미와 전기회로적인 의미의 유사성을 이용하여 CVS를 전기회로 모델로 제시하는 연구가 타 연구자에 의해 많이 수행되었다. Ying[5]은 CVS의 전기회로 모델을 이용하여 고혈압, 판막이상, 판막역류 등의 병리생리학적인 질환이 있는 경우의 CVS 동특성을 관찰하였고, Drezewiecki[6]는 페루프 CVS와 좌심실 보조장치의 전기회로 모델을 제안하고, 제안한 모델을 이용하여 심장의 전부하와 후부하 간의 상호작용에 대해 시뮬레이션을 수행하였다. 그리고 Borst[7]는 경동맥동 신경(carotid sinus nerve)에 낮은 강도의 자극을 주기적으로 인가하여 CVS의 응답 잠복기 동안의 압수용체 반사의 활성화도 및 비활성도를 평가하였다. Madwed[8]는 Windkessel 모델에 ANS 기능을 대체하는 제어 모델을 고려하여 제어시스템을 구성한 후 시간에 따라 변이 하는 심박동수(heart rate)의 스펙트럼을 분석하여 제안한 ANS 제어시스템에서 시간지연이 발생함을 보고하였다. 또한 Cavalanti[9]는 비박동성 모델인 Windkessel 모델의 평균 동맥압을 검출하고, 압수용체의 조절 시간지연 현상을 수학적 모델을 사용하여 모델링 한 후 시뮬레이션을 수행하였다. 이와 같이 타 연구자들에 의해 개발된 모델들은 CVS의 변이성 관찰 및 심질환 진단 보조에 유용한 정보로 사용되고 있으며, 복합적인 병리생리학적인 현상들을 이해하기 위한 교육적 도구로 사용되고 있다.

본 연구에서는 CVS의 형태구조학적인 특성을 고려하여 이전 연구자들이 제시한 CVS 전기회로 모델에 비하여 근위대동맥, 원위대동맥, 체동맥, 체정맥, 폐동맥, 폐정맥

등으로 더욱 세분화하여 모델을 제시하고, 제시된 모델에 미분방정식을 적용하여 전기회로 모델의 파라미터들을 산출하였다. 그리고 제시한 전기회로 모델의 타당성을 검증하기 위하여 범용적으로 사용되고 있는 시뮬레이션 도구인 VisSim을 이용하여 CVS 전기회로 모델을 사용한 심할성도 압반사 제어 모델을 시뮬레이션하였다. 제안된 압반사 제어 모델은 동맥압이 안정상태일 때의 압반사 제어 특성을 수학적인 형식론을 사용하여 모델링하였으며, 압수용체 귀환제어에서의 시간지연에 따른 CVS 변이성을 관찰하였다. 그리고 시뮬레이션 수행 결과 관측된 시간지연에 따른 심박동수변이성(heart rate variability, HRV)의 스펙트럼을 분석하여 ANS 영향에 의한 CVS의 제어 현상을 고찰하였다.

방 법

1. 심혈관시스템 모델

CVS의 다양한 동적 특성은 여러 가지 현상 즉, 혈류역학적인 변화, 호르몬, 신장기능, CNS, 그리고 ANS 등의 요인들에 의하여 변화된다. 그리고 아직까지 규명되지 않은 기전들에 의하여 변화될 수도 있다. 그러므로 인체의 오묘하고 복잡한 CVS 기능을 완벽하게 구현하는 CVS 모델의 제안은 거의 불가능하다. 따라서 많은 연구 그룹에서는 CVS의 혈류역학적인 의미, 생화학적인 현상 및 전기생리학적인 현상에 의한 특수홍분전도시스템에 관한 연구, 그리고 연구 관심 영역의 제어 기능만을 고려한 CVS 모델에 관한 연구를 수행하고 있다.

본 연구에서 제안한 CVS 전기회로 모델은 Rideout[4]에 의해 제안된 페루프 심혈관 전기회로 모델의 형태구조를 기초로 CVS의 형태구조학적인 특성을 고려하여 심혈관 시스템의 전기회로 모델을 재구성하였다. 재구성된 전기회로 모델은 근위대동맥, 원위대동맥, 체동맥, 체정맥, 폐동맥, 폐정맥 등으로 더욱 세분화하여 모델을 제시하고, 제시된 모델에 미분방정식을 적용하여 전기회로 모델의 파라미터들을 산출하였으며, 본 연구에서 제시한 CVS 전기회로 모델을 그림 1에 나타내었다. 그림 1에서 대동맥계를 대동맥 1(근위 대동맥, PA1)과 대동맥 2(원위 대동맥, PA2)로 구분하였으며, 체순환 혈관계를 체동맥(PA3), 체정맥 1(PV1)과 체정맥 2(PV2)로 구분하였다. 또한 폐동맥계를 폐동맥 1(PP1), 폐동맥 2(PP2), 폐동맥 3(PP3), 폐정맥 1(PL1), 그리고 폐정맥 2(PL2) 등으로 구분하였다.

그림 1의 심혈관시스템의 전기회로 모델에 사용된 소자들의 의미는 표 1과 같으며, 이들 소자들의 값을 구하기 위한 연속시스템에서 사용하는 형식론인 미분방정식은 표 2와 같다. 표 2에서 초기 값의 계산을 위하여 메디컬단위(medical units)에 1332를 곱하여 CGS(centimeter-gram-second) 단위로 환산하였으며, CVS의 각 부위에서 초기 값과 주요부위에서의 미분방정식을 나타내었다. 그리고 표 2의 각 부위에서의 초기 값을 기술함에 있어 \sim IC는 초기조건(initial condition)에서의 상태, \sim U는 스트레스가 없는(unstressed)상태 그리고 \sim EDM은 end-diastolic상태에서의 메디컬 단위의 초기값을 각각 의미한다. 그리고 L. Ventricle

과 Rt. Ventricle의 계산에 있어 사용한 LD와 RD는 좌심실과 우심실에서 경직도(stiffness)를 의미하며, 본 연구에서는 45와 72의 상수 값을 적용하였다. 그리고 P-spice를 사용하여 표 2에서 제시한 미분방정식의 해를 구한결과를 표 3에 나타내었으며, 이들 파라미터 값들은 건강한 성인의 정

상 순환 상태를 고려한 경우이다. 따라서 다른 대상인 경우 즉, 고혈압, 심기능 부전, 허혈, 출혈 등과 같은 질환이 있는 경우에는 적절하게 파라미터의 값을 변경하고 시뮬레이션 도구인 VisSim을 사용하여 시뮬레이션을 수행할 수 있다.

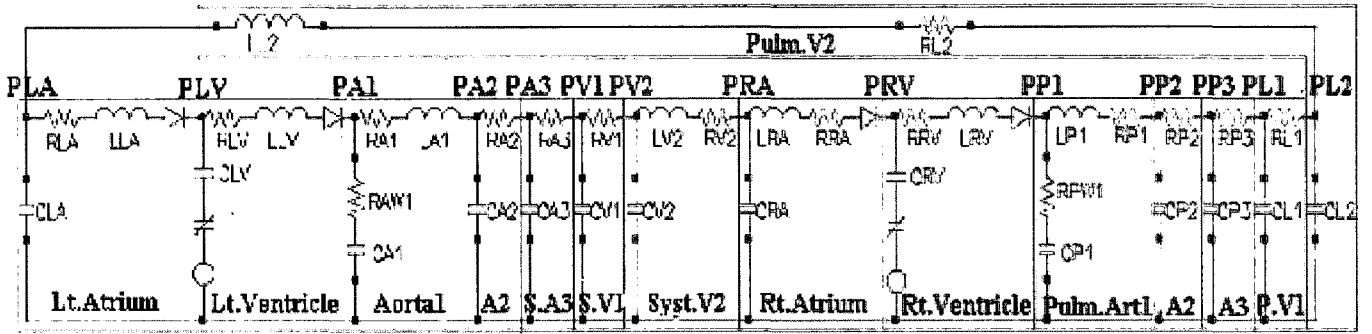


그림 1. 심혈관 시스템의 전기회로 모델
Fig. 1. Electric circuit model of the CVS

표 1. 심혈관시스템의 전기회로 모델에서의 파라미터들의 설명
Table 1. Description of parameters in electric circuit model of the CVS

parameter	Meaning	parameter	Meaning
PLA	Left Atrium Pressure	PRA	Right Atrium Pressure
RLA	Left Atrium Resistance	LRA	Right Atrium Inertance
LLA	Left Atrium Inertance	RRA	Right Atrium Resistance
CLA	Left Atrium Compliance	CRA	Right Atrium Compliance
PLV	Left Ventricle Pressure	PRV	Right Ventricle Pressure
RLV	Left Ventricle Resistance	RRV	Right Ventricle Resistance
LLV	Left Ventricle Inertance	LRV	Right Ventricle Inertance
CLV	Left Ventricle Compliance	CRV	Right Ventricle Compliance
PA1	Pressure of Proximal Aorta	PP1	Pulmonary Artery Pressure
RA1	Resistance of Proximal Aorta	LP1	Pulmonary Artery Inertance
LA1	Inertance of Proximal Aorta	RP1	Pulmonary Artery Resistance
CA1	Compliance of Proximal Aorta	CP1	Pulmonary Artery Compliance
PA2	Pressure of Distal Aorta	PP2	Pulmonary Artery Pressure
RA2	Resistance of Distal Aorta	RP2	Pulmonary Artery Resistance
CA2	Compliance of Distal Aorta	CP2	Pulmonary Artery Compliance
PA3	Pressure of Systemic Arteries	PP3	Pulmonary Artery Pressure
RA3	Resistance of Systemic Arteries	RP3	Pulmonary Artery Resistance
CA3	Compliance of Systemic Arteries	CP3	Pulmonary Veins Compliance
PV1	Pressure Systemic Vein	PL1	Pulmonary Veins Pressure
RV1	Resistance Systemic Vein	RL1	Pulmonary Veins Resistance
CV1	Compliance Systemic Vein	CL1	Pulmonary Veins Compliance
PV2	Pressure Systemic Vein	PL2	Pulmonary Veins Pressure
LV2	Inertance Systemic Vein	LL2	Pulmonary Veins Inertance
RV2	Resistance Systemic Veins	RL2	Pulmonary Veins Resistance
CV2	Compliance Systemic Veins	CL2	Pulmonary Veins Compliance

표 2. 심혈관시스템의 전기회로 모델에서의 상태변수와 미분방정식

Table 2. State variables and differential equation in electric circuit model of the CVS

Calculation of initial volumes	
Pulm. Art. 1	$QP1IC = QP1U + PP1EDM \cdot CP1 \cdot 1332$
Pulm. Art. 2	$QP2IC = QP2U + PP2EDM \cdot CP2 \cdot 1332$
Pulm. Art. 3	$QP3IC = QP3U + PP3EDM \cdot CP3 \cdot 1332$
Pulm. Veins 1	$QL1IC = QL1U + PL1EDM \cdot CL1 \cdot 1332$
Pulm. Veins 2	$QL2IC = QL2U + PL2EDM \cdot CL2 \cdot 1332$
L. Atrium	$QLAIC = QLAU + PLAEDM \cdot CLA \cdot 1332$
L. Ventricle	$QLVIC = QLVU + PLVEDM \cdot 1332 / LD$
Syst. Art. 1	$QA1IC = QA1U + PA1EDM \cdot CA1 \cdot 1332$
Syst. Art. 2	$QA2IC = QA2U + PA2EDM \cdot CA2 \cdot 1332$
Syst. Art. 3	$QA3IC = QA3U + PA3EDM \cdot CA3 \cdot 1332$
Syst. Veins 1	$QV1IC = QV1U + PV1EDM \cdot CV1 \cdot 1332$
Syst. Veins 2	$QV2IC = QV2U + PV2EDM \cdot CV2 \cdot 1332$
Rt. Atrium	$QRAIC = QRAU + PRAEDM \cdot CRA \cdot 1332$
Rt. Ventricle	$QRVIC = QRVU + PRVEDM \cdot 1332 / RD$
Calculation of total initial blood volumes(QT)	
$QT = QP1IC + QP2IC + QP3IC + QL1IC + QL2IC + QLAIC + QLVIC + QA1IC + QA2IC + QA3IC + QV1IC + QV2IC + QRAIC + QRVIC$	
Calculation of total unstressed volumes(QU), stressed volumes(QS)	
$QU = QP1U + QP2U + QP3U + QL1U + QL2U + QLAU + QLVU + QA1U + QA2U + QA3U + QV1U + QV2U + QRAU + QRVU, QS = QT - QU$	
Pressure-Flow Equations	
Pul. Vein 1	$PL1 = (QL1 - QL1U) / CL1$ $FL1 = (PL1 - PL2) / RL1$ $QL1 = J(FP3 - FL1, QL1IC)$
Pul. Vein 2	$PL2 = (QL2 - QL2U) / CL2$ $FL2 = J(PL2 - PLA - RL2 \cdot FL2) / LL2$ $QL2 = J(FL1 - FL2, QL2IC)$
Left Atrium	$PLA = (QLA - QLAU) / CLA$ $FLA = J(PLA - PLV - RLA \cdot FLA) / LLA$ $QLA = J(FL2 - FLA, QLAIC)$
...
System. Veins 2	$PV2 = (QV2 - QV2U) / CV2$ $FV2 = J(PV2 - PRA - RV2 \cdot FV2) / LV2$ $QV2 = J(FV1 - FV2, QV1IC)$
Rt. Atrium	$PRA = (QRA - QRAU) / CRA$ $FRA = J(PRA - PRV - RRA \cdot FRA) / LRA$ $QRA = J(FV2 - FRA, QRAIC)$
Rt. Ventr.	$PRV = (QRV - QRVU) \cdot SRV$ $FRV = J(PRV - PP1 - PRV \cdot FRV) / LRV$ $QRV = J(FRA - FRV, QRVIC)$

표 3. 심혈관시스템의 전기회로 모델에서의 파라미터들의 값
Table 3. Parameters value in electric circuit model of the CVS

CONTINUOUS SYSTEM CIRC				
TIME	Heart Period 0.8		Systolic Period 0.3	
INIT	QP1U	7.8	PP1EDM	7.2
	QP2U	23.4	PP2EDM	7.0
	QP3U	210.5	PP3EDM	6.6
	QL1U	69	PL1EDM	4.45
	QL2U	69	PL2EDM	3.62
	QLAU	814.5	PLAEDM	3.45
	QLVU	10	PLVEDM	4
	QA1U	35.1	PA1EDM	64.3
	QA2U	85	PA2EDM	64
	QA3U	710	PA3EDM	63
	QV1U	909	PV1EDM	13.5
	QV2U	1948	PV2EDM	7.2
	QRAU	1948	PRAEDM	6.64
	QRVU	10	PRVEDM	7.4
	CP1	0.0001	CLA	0.01176
	CV2	0.045	CA1	0.00018
	CP2	0.0003	CA2	0.00023
	CL2	0.001	CA3	0.00182
CP3	0.0027	CV1	0.021	
CL2	0.001	CRA	0.045	
CL1	0.001			
PAR	RP1	10	RP2	40
	RL1	30	RL2	10
	RLA	5	LLA	1
	LLV	1	RA1	10
	RA2	160	RA3	1000
	RV2	10	LV2	1
	LRA	1	RRV	5
	RP3	80	LL2	1
	RLV	5	LA1	1
	RV1	90	RAA	5
	LRV	1		

2. 심혈성도 압박사 제어 모델

인체의 모든 기관, 조직, 귀환 제어 시스템 등에서 발생되는 현상들을 감지하고 제어하는 총괄적인 기능을 담당하고 있는 CNS는 CVS에서 발생하는 다양한 동적 특성의 제어 기능도 포함하고 있다. 즉 CVS 내의 압력, 혈류, 용적의 변화를 감지하여 생리학적으로 정상범위를 벗어나는 경우에는 관련된 여러 정보들을 참조하여 정상상태로 복귀시키려고 하는 제어 기능도 수행하고 있다. 그러므로 CVS 내에는 이러한 기능을 담당하는 여러 기전들이 존재하며, 이들 중 압박사 제어 기능을 담당하는 압수용체도 존재한다.

본 연구에서는 CVS 내의 압력의 변화를 감지하는 압수용체 중 가장 대표적인 대동맥동(aortic artery sinus) 압수용체를 고려하였으며, 대동맥동의 압박사 조절시 심주기(heart period:T)와 일회심박출량(stroke volume:V)의 시간 지연에 대한 영향을 관찰하기 위하여 심혈성도 압박사 제어 모델을 제안하였다. 제안된 심혈성도 압박사 제어 모델의 구성도는 그림 2와 같다.

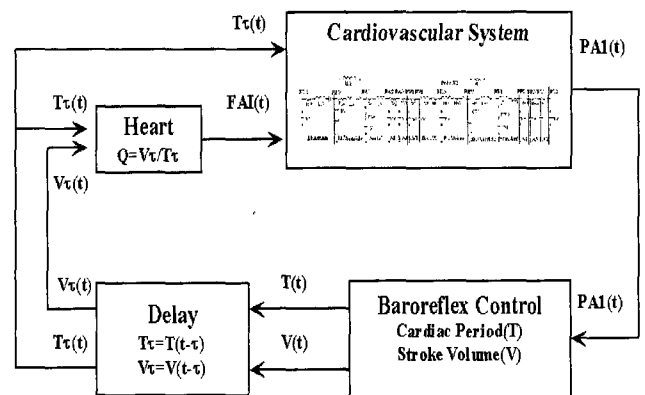


그림 2. 제안된 심혈성도 압박사 제어 모델
Fig. 2. Proposed baroreflex control model of the heart activity

대동맥 압수용체에서 감지되는 대동맥압은 그림 2의 상변에 위치한 CVS 모델의 출력 PA1이며, 이를 미분방정식을 적용하면 다음의 수식으로 나타낼 수 있다.

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

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

여기서, 수식 (1), (2)에 사용된 기호들의 의미는 표 1에서 정의된 바와 같다. 그리고 그림 2의 오른쪽 아래 변에 위치한 "Baroreflex Control" 즉, 대동맥압의 압반사 제어 모델은 PA1을 입력으로 하여 심활성도 압반사 제어 모델의 주요 변수인 심주기와 일회심박출량을 유도하는 수학적인 비선형 귀환 모델로 아래와 같이 모델링하였다.

첫째, 심주기를 상태-공간 영역에서 압력에 의존하는 변수로 가정하고 아래의 수식과 같은 시그모이드 함수로 나타내었다

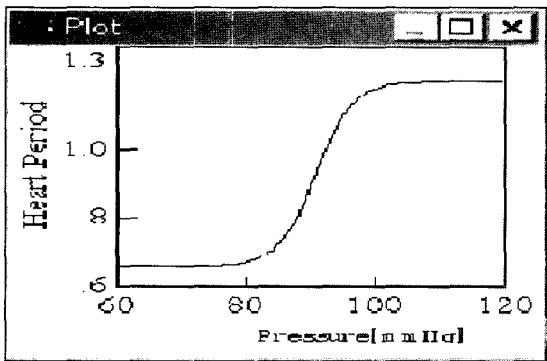
$$T(P) = T_s + \frac{T_m - T_s}{1 + e^{-\alpha PA1/P_n}}, \text{ with } r \gg T_m - T_s \quad (3)$$

여기서, T_s 와 T_m 은 심주기가 가장 짧은 기간과 긴 기간을 나타낸다. 그리고 P_n 은 CVS가 평형을 유지할 때의 평균 대동맥압 즉, 안정상태의 평균 대동맥압을 의미한다. 그리고 α 와 γ 는 평균 대동맥압과 심주기의 관계에 의해 나타내는 그림 3의 (a)와 같은 곡선의 범위와 기울기를 의미한다[10]. 그림 3의 (a)로부터 심주기는 평균 대동맥압이 변화되는 경우 압반사 조절에 의해 제어됨을 알 수 있다.

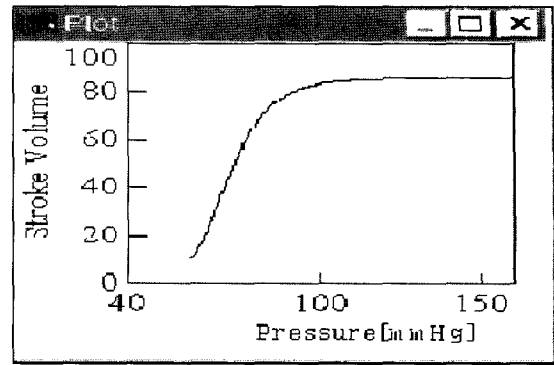
둘째, 일회심박출량은 대동맥압의 변화에 민감하게 반응하므로 아래의 수식과 같이 표현하고, 이를 그래프 형태로 나타내면 그림 3의 (b)와 같다.

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

여기서, V_{max} 은 최대 일회 심박출량, P_v 는 심박출량이 없을 때의 평균 대동맥압을 의미한다.



(a)



(b)

그림 3. 안정상태에서의 심주기-일회심박출량-대동맥압의 궤적 (a) 심주기-대동맥압 궤적, (b) 일회심박출량-대동맥압 궤적

Fig. 3. Trajectory of cardiac period vs stroke volume vs aortic arterial pressure (a) cardiac period vs stroke volume, (b) stroke volume vs aortic arterial pressure

심활성도의 압반사 조절, 심주기, 심수축력, 그리고 일회 심박출량 등은 대동맥압에 따라 변화한다. 즉, 평균 대동맥압이 생리학적으로 허용되는 범위 이내일 경우에는 일회 심박출량은 거의 일정한 상수 값으로 나타난다[11]. 그러나 평균 대동맥압이 압수용체에서 감소되는 현상이 발생할 경우에는 심박출량은 현저하게 증가되지 않고 교감신경계의 감응이 증가하여 심장이 보다 빠른 속도로 수축하도록 한다. 이와는 반대로 평균 대동맥압이 생리학적으로 허용되는 범위 이하로 저하되면 심박출량은 급속하게 감소한다. 왜냐하면 전신 혈압이 매우 낮게 떨어지면 심장은 심질환 증상을 나타내기 때문에 심박출량이 심각하게 감소하기 때문이다.

심활성도 압반사 제어 모델에서의 시간지연 즉, 그림 2의 "Delay" 부분의 기전은 다음과 같다. 대동맥동 압수용체에서 감지된 압력은 구심성 신경으로 정보를 전달하고, 이 정보는 중추신경을 거쳐 연수의 미주중추에 전달되며, 연수 미주중추에서의 제어신호가 원심성 신경으로 전달되어 제어 기능을 수행한다. 따라서 심주기와 일회 심박출량은 주기 τ 만큼 지연된다. 지연된 심주기는 심장 펌프에 있어서 심실의 강도를 변화시키며, 일회 심박출량과 심주기의 비는 대동맥에서의 혈류량을 변화시킨다.

본 연구에서 제안한 심활성도 압반사 제어 모델에 사용된 파라미터들의 정의와 값들은 표 4와 같다. 표 4에서 정의한 파라미터들은 몸무게 70 Kg의 건강한 성인남성의 정상 순환 상태를 고려하여 그 범위를 설정하였으며, 모델의 타당성 검증을 위하여 범용시뮬레이션 도구인 VisSim의 Runge-Kutta 4차 방정식을 적용하여 시뮬레이션하였다. 시뮬레이션의 수행 동안 모델의 파라미터들의 값들을 고정하고, 폐환제어계의 시간지연 파라미터 τ 를 변경시키면서 심활성도 압반사 제어 모델의 감응특성을 관찰하였다.

표 4. 심활성도 압박사 제어 모델에서의 파라미터들의 값

Table 4. Parameters value in the baroreflex control model of the heart activity

	Value	Units
CVS Moel [PA1 section]	PA1	60-130 mmHg
	PA2	60-130 mmHg
	FLV	0-900 ml/s
	FA1	0-800 ml/s
	RA1	10 gm/(cm ⁴ *s)
	LA1	1.0 gm/cm ⁴
	CA1	0.00018 cm ⁴ *s ² /gm
Heart Rate	T _s	0.6 sec
	T _m	1.2 sec
	P _n	89 mmHg
	α	31
	γ	6.7*10 ¹³
Stoke Vol.	V _{max}	86 ml
	P _v	25 mmHg
	β	72
	κ	7

시뮬레이션 결과 및 고찰

본 연구에서는 CVS 전기회로 모델을 사용하여 심활성도 압박사 제어 모델을 제안하였고, 대동맥압이 안정상태 일 때의 압박사 제어 특성을 수학적인 함수로 표현하여 시간지연에 따른 CVS의 변이성을 관찰하였다. 먼저 시간지연이 0.1초에서 2.5초 사이일 경우에는 대동맥압, 일회 심박출량, 심박동수가 주기적인 신호로 관찰되었고, 2.5초 이상일 경우에는 비 주기적으로 발생하는 것을 확인 할 수 있었으며, 시간이 경과함에 따라 이러한 현상은 더욱 더 불규칙한 양상을 나타내었다. 이를 통해 CVS의 변이성을 관찰 할 수 있었으며, 시간지연에 따른 동맥압, 일회 심박출량, 심박동수의 변화 양상을 그림 4에 나타내었고 시간지연에 따른 동맥압, 일회 심박출량, 심박동수의 삼차원 궤적을 그림 5에 나타내었다. 그림 5에서 시간지연이 1.6초일 때는 일정한 궤적 공간을 지나나 시간지연이 2.5초인 경우에는 무질서한 궤적을 나타냄을 확인할 수 있다.

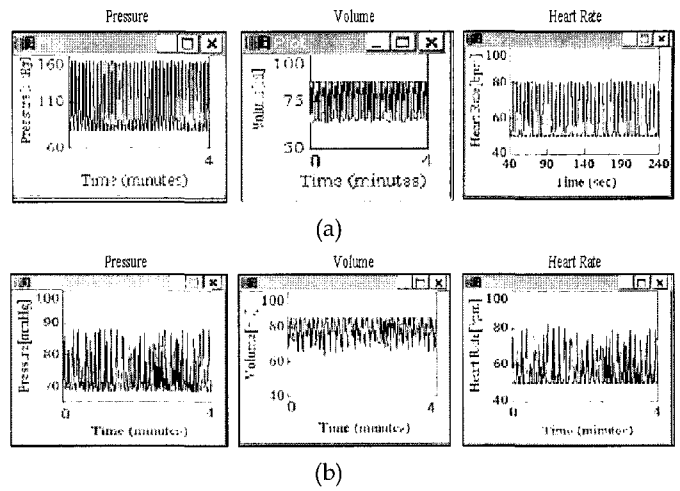


그림 4. 시간지연에 따른 동맥압, 일회 심박출량, 심박동수의 변화 (a) 시간지연이 1.6초인 경우, (b) 시간지연이 2.5초인 경우
Fig. 4. Variation of aortic pressure, stroke volume and heart rate by the time delay (a) time delay is 1.6 sec, (b) time delay is 2.5 sec

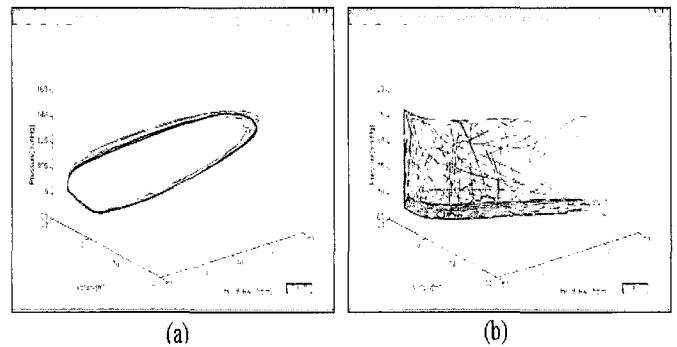


그림 5. 시간지연에 따른 동맥압, 일회 심박출량, 심박동수의 삼차원 궤적 (a) 시간지연이 1.6초인 경우, (b) 시간지연이 2.5초인 경우
Fig. 5. Three dimensional trajectory of aortic pressure, stroke volume and heart rate by the time delay (a) time delay is 1.6 sec, (b) time delay is 2.5 sec

다음으로 시간지연에 따른 심박동수와 동맥압-심박동수의 관계를 살펴보기 위한 시뮬레이션을 수행하였다. 먼저 시간지연이 0.1초 이하인 경우의 심박동수와 동맥압-심박동수 궤적은 안정상태를 유지함을 관찰할 수 있었고, 과도상태가 끝난 후에 주기적인 지역 내에서의 시간지연에 따른 심박동수와 대동맥압-심박동수의 궤적은 시간지연이 0.2초, 0.7초, 그리고 1초로 시간이 증가함에 따라 심박동수는 점점 증가하나 일정 시간 내에서 감소하는 현상을 관찰할 수 있었다. 또한 시간지연이 증가할 수록 대동맥압-심박동수 궤적이 점차 커짐을 확인할 수 있었으며, 시간지연에 따른 심박동수와 동맥압-심박동수의 관계를 그림 6에 나타내었다.

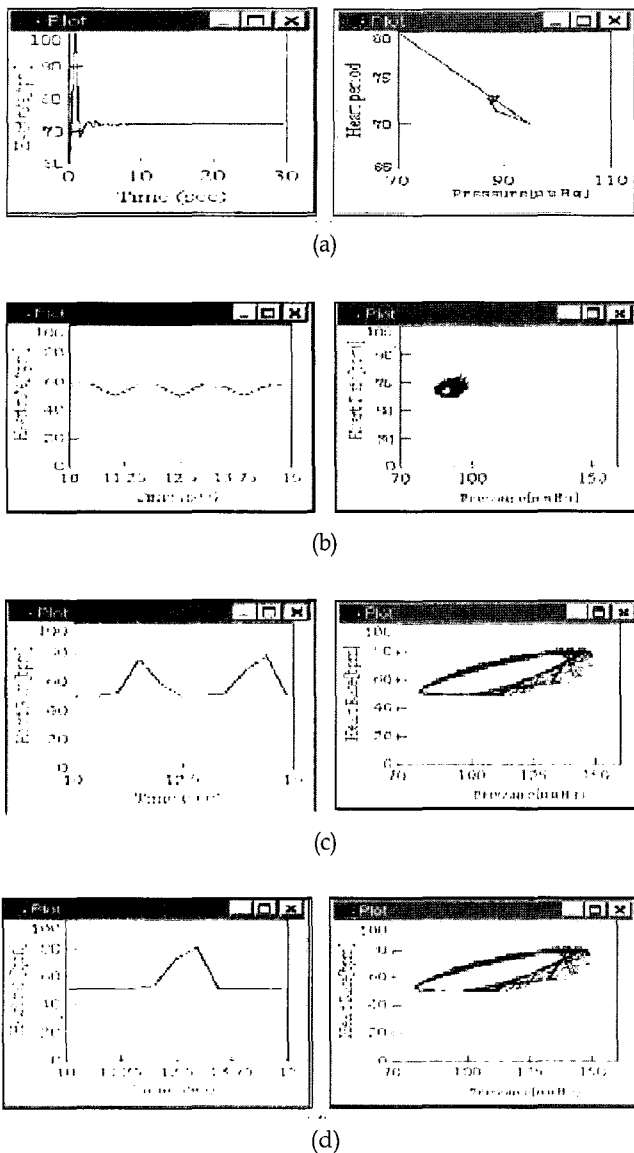


그림 6. 시간지연에 의한 심박동수와 동맥압-심박동수 변이 궤적 (a) 지연시간이 0.1초인 경우, (b) 지연시간이 0.2초인 경우, (c) 지연시간이 0.7초인 경우, (d) 지연시간이 1초인 경우
 Fig. 6. The heart rate and the aortic pressure-heart rate variability trajectory by the time delay (a) time delay is 0.1 sec, (b) time delay is 0.2 sec, (c) time delay is 0.7 sec, (d) time delay is sec

또한 시간지연에 따른 심박동수의 변화를 주파수 영역에서의 변화로 관찰하기 위하여 고속푸리에 변환기법을 이용한 스펙트럼분석을 수행하였다. 이를 위하여 0.8초의 시간지연, 2초의 시간지연 그리고 2.8초의 시간지연에 대하여 각각의 스펙트럼을 분석하였으며, 그 결과를 그림 7에 나타내었다. 시간지연이 0.8초인 경우에는 약 0.4 Hz에서 높은 피크를 관찰할 수 있었으며, 시간지연이 2초일 때는 0.2 Hz와 0.38 Hz에서 두 개의 높은 피크를 관찰할 수 있었다. 또한 시간지연이 2.8초일 때는 심박동수가 비주기적인

형태로 발생되므로 이에 대한 스펙트럼 분석결과는 전 주파수 대역에 걸쳐 피크가 발생함을 알 수 있었다. 이러한 심박동수의 스펙트럼 분석은 ANS의 두 가지 상반된 메카니즘인 교감신경계와 미주신경계의 작용을 정량적으로 평가할 수 있는 효과적인 방법으로 판단된다.

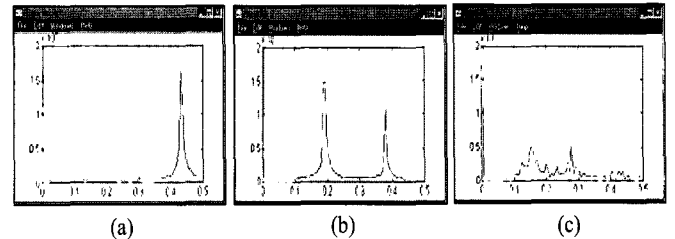


그림 7. 시간지연에 의한 심박동수의 파워스펙트럼 (a) 시간지연이 0.8초인 경우, (b) 시간지연 2.0초인 경우, (c) 시간지연이 2.8초인 경우
 Fig. 7. Power spectrum of the heart rate by the time delay (a) time delay is 0.8 sec, (b) time delay is 2.0 sec, (c) time delay is 2.8 sec

결론

본 연구에서는 기존의 CVS 전기회로 모델에 비하여 보다 세분화된 즉, 근위대동맥, 원위대동맥, 체동맥, 체정맥, 폐동맥, 폐정맥 등으로 구분된 전기회로 모델을 제시하였으며, 미분방정식을 적용하여 모델의 각 파라미터를 산출하고 시간지연에 따른 CVS 변이성을 관찰하였다. 그 결과 시간지연에 따라 심활성도 압박사 제어 모델이 변이성을 지니는 현상을 관찰할 수 있었다. 시간지연에 따른 동맥압, 일회 심박출량, 심박동수의 변화 양상을 관찰한 결과 시간지연이 작을 경우에는 주기적인 신호로 관찰되었고, 시간지연이 증가함에 따라 불규칙한 성격을 띄었다. 그리고 시간지연에 따른 심박동수와 동맥압-심박동수의 관계 실험에서는 시간지연이 0.1초에서 2.5초 사이일 경우에는 시간이 증가할 수록 심박동수의 평균치는 증가하고 일정 시간 내의 주기는 감소하는 양상을 보였으며, 동맥압-심박동수의 궤적은 증가함을 관찰할 수 있었다. 또한 시간지연에 따른 심박동수의 스펙트럼 분석결과에서는 시간지연이 증가함에 따라 주파수영역에서의 피크 출현의 빈도가 증가하는 것을 확인할 수 있었으며, 스펙트럼 분석을 통한 ANS의 교감신경계와 미주신경계의 작용을 평가할 수 있음을 보여주었다. 즉, 시간지연이 미주신경계의 제어 영향과 유사하게 나타나면 심박동수의 스펙트럼은 주로 고주파수 대역에서 형성되고, 교감신경계의 영향과 유사하게 나타나면 심박동수의 스펙트럼은 저주파수 대역에 형성됨을 알 수 있다. 그리고 심박동수의 스펙트럼의 특성은 심혈관 압박사 제어와 관련하여 신경계와 CNS를 평가하기 위한 비침습적인 도구로 사용 가능하리라 생각하며, 향후 CVS 전기모델회로의 수정 및 보완과 여러 가지 심혈관 질환에 대한 임상 데이터를 적용하여 각 질환별 파라미터의 변화를 데이터베이스화하면 복합적인 병리생리학적인 현상들을 비침습적인 방법으로 이해할 수 있는 유용한 도구로 활용 가능하리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. 강두희, 생리학, 개정 4판, 연세대학교 의과대학 생리학 교실, 신광출판사, pp. 8.1-8.78, 1992
2. C. Guyton. Textbook of Medical Physiology, W. B. Saunders Company, 1986
3. Maliani A., Pagani M., Lombardi F., and Cerutti S., "Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain", *Circ.*, Vol. 8, No. 4, pp. 1482-1492, 1991
4. Rideout V. C., "Mathematical and Computer Modeling of Physiological System", Prentice-Hall, pp. 68-156, 1991
5. Sun Y, "Simulation of Cardiovascular Dynamics", Dept. of Electrical Engineering, University of Rhode Island, RI 02881, pp. 24-42, 1990
6. Gary M. Drzewiecki, James J. Pilla, and Walter Welkowitz, "Design and Control of the Atrio-Aortic Left Ventricular Assist Device Based on O₂ Consumption", *IEEE trans. on Biomed. Eng.*, Vol 37, No. 2, pp. 128-137, 1990
7. Borst C. and Karemaker J. M., "Time delay in the human baroreceptor reflex", *J. Auton. Nerv. Syst.*, Vol. 9, pp. 399-409, 1983
8. Madwed J. B., Albrecht P., Mark R. G., and Cohen R. J., "Low-frequency oscillations in arterial pressure and heart rate: A simple computer model", *Am J. Physiol.*, Vol. 56, pp. H1573-H1579, 1989
9. Cavalcanti Silvio and Belardinelli Enzo, "Modeling of Cardiovascular variability Using a Differential Delay Equation", *IEEE trans. on Biomed. Eng.*, Vol. 43, No. 10, 1996
10. Franz G. N., "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
11. Suga H., Sagawa H., and Kostuk D. P., "Controls of ventricular contractility assessed by pressure-volume ratio, *E_{max}*", *Cardiovas. Res.*, Vol. 10, pp. 582-592, 1976
12. 김성민, 김성재, 배하석, 최병철, "유한요소법을 이용한 인두의 기능이상에 대한 생체역학적 모델", *J. Biomed. Eng.*, Vol. 24, No. 6, pp. 515-522, 2003
13. 박병래, 김학진, 전계록, "MR 관류영상을 이용한 고양이 대뇌 혈류량의 동적특성 변화", *J. Biomed. Eng.*, Vol. 25, No. 4, pp. 243-254, 2004