

이중 박동형 생명구조장치의 혈류, 혈압, 박동성의 분석

최성욱¹, 민병구^{2,3}

¹강원대학교 공과대학 기계메카트로닉스 공학부 기계의용공학전공,
²서울대학교 의과대학 의용생체공학교실, ³서울 의학연구센터 의공학 연구소
(Received June 22, 2007. Accepted July 27, 2007)

Analysis on the Blood Flow, Pressure and Pulsatility of a Dual Pulsatile Extracorporeal Life Support

Seong Wook Choi¹, Byoung Goo Min^{2,3}

¹Program of Mechanics and Biomedical Engineering, College of Engineering, Kangwon National University,
Chuncheon-si, Korea

²Department of Biomedical Engineering, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

³Institute of Medical and Biological Engineering, Medical Research Center, Seoul, Korea

Abstract

Previous trials for development of a pulsatile-Extracorporeal Life Support had some defects such as insufficient blood flow, high pressure at its membrane oxygenator and the high risk of blood cell damage. To solve those problems of previous pulsatile-ECLSs, we suggest dual pulsatile blood pump structure for the new pulsatile-ECLS. Two pulsatile pumps are connected in a parallel manner and this new structure raises the inflow capacity and efficiency and it decreases the high blood pressure at membrane oxygenator. In in-vitro experiments, The Energy Equivalent Pressure Increment (EEP inc.) was 10%, and it showed that its pulsatility was 5-10 times higher than other commercial ECLS

In in-vivo experiments, we had applied a new pulsatile-ECLS to 30 Kg pigs and a new pulsatile-ECLS could support high blood flow and pulsatility above 2 L/min, 10 % EEP inc.

Key words : pulsatile, extracorporeal life support, energy equivalent pressure increment (EEP inc.)

1. 서 론

박동형 생명구조장치는 수축기, 확장기 혈압간의 차이가 40 mmHg 이상일 때, 조직을 관류하는 혈류의 양이 증가한다는 실험적 결과와 이론들을 배경으로 개발되었다.[1-13] 심장의 박동으로 인한 혈압의 변화가 인체에 미치는 영향에 대해서는 오랫동안 여러 종류의 연구결과가 발표 되었으나 혈압변화를 유발하는 펌프를 구현하는 것이 매우 어려웠기 때문에, 혈액펌프의 개발 방향은 주로 박동성이 없이 연속적인 혈류를 공급하는 펌프에 집중되었다. 특히, 수축기-확장기 혈압의 변화 폭이 인체에 미치는 영향을 연구하기 위해 혈액펌프의 혈압과 변화의 폭을 인체와 동

일한 120-80 mmHg로 유지한 경우에도 혈액 펌프의 종류에 따라 생체를 통과하는 혈류의 양이 서로 다르고, 조직을 통과하는 혈액의 양에도 큰 차이가 있었기 때문에 혈압 변화가 인체에 어떤 영향을 미치는지에 대하여 오랫동안 명확한 결론을 내리기 어려웠다.[10-13]

Ündar 박사는 수축기 혈압과 확장기 혈압의 차이가 동일한 여러 종류의 혈액펌프를 생체에 연결한 후 각 장기를 통과하는 혈류량을 분석하였다. 이 결과 인체와 조직을 통과하는 혈류 양이 서로 다른 것은 각 펌프마다 공급하는 혈액의 유체에너지가 서로 다르기 때문이라는 것을 발견하였다.[14,15] 혈류가 가진 유체에너지의 차이를 비교하기 위해 그는 Equivalent Energy Pressure increment 라는 지표를 사용하였다. Ündar 박사가 제시한 EEP inc.의 물리적 의미를 해석하면, 평균혈류와 평균 혈압의 곱으로 얻어진 혈류

Corresponding Author : 최성욱
강원도 춘천시 효자동 강원대학교 공학 1오관
Tel : 033-250-6319 / Fax : 033-242-6013
E-mail : swchoe@kangwon.ac.kr

역학적 에너지보다 실시간 혈류, 혈압 크기를 모두 측정하여 얻은 혈류역학적 에너지가 더 컸으며, 이러한 에너지 차이는 압력과 유속이 일정한 펌프에서는 나타나지 않고, 혈압과 혈류가 모두 큰 폭으로 움직이는 펌프에서만 나타나는 에너지 즉 혈압과 혈류의 박동에 의한 에너지였다.[16] Ündar는 움직이는 혈류의 에너지가 더 높은 이유가 박동에 의한 에너지에 기인한 것으로 보았기 때문에 EEP inc.를 박동성(pulsatility)으로 규정하였다.

그는 여러 건의 동물 실험을 통해 EEP inc. 10%의 박동성을 가진 혈류를 공급했을 때, EEP inc.가 0% 인 혈류 즉 혈압과 혈류의 변화가 거의 없는 혈류를 공급한 경우보다 뇌, 심장, 신장을 관류하는 혈액량이 20~50% 가량 더 높다는 결과를 보여주었다.[17,18] 이 결과는 이전까지 혈액 펌프를 사용했을 때, 인체를 통과하는 혈류의 양이 감소하고, 충분한 혈액 순환을 유지하지 못한 이유가 펌프가 혈류에 가하는 박동성이 낮았기 때문임을 증명한 것이다.

이 결과는 또한 심장이나 폐 기능에 문제가 있는 환자를 위해, 산소농도가 높은 혈액을 순환시키기 위해 개발된 생명구조장치의 경우에도 박동성 혈류를 공급할 필요가 있다는 것을 보여주었다. 박동성에 대해 명확한 결론을 얻기 전에도 여러 차례 박동형 생명구조장치를 개발하려는 시도가 있었으나, 박동형 생명구조장치는 공급할 수 있는 평균 혈류량이 연속적인 생명구조장치에 비해 훨씬 작았기 때문에 성인을 위한 장치로 개발된 바 없으며 단지, 작은 동물이나 태아를 대상으로 한 실험에서만 사용할 수 있었다.

박동성 혈류를 공급하는 심장의 구조를 본 단 생명구조장치들이 여러 차례 개발되었다.[19] 심장은 인체 내에 위치하고 있고, 정맥으로부터 심장으로 연결된 혈관의 저항은 매우 작기 때문에 정맥과 심장의 입력 측 사이에 압력차이가 크지 않음에도 충분한 혈류를 심장으로 흡입할 수 있었다. 그러나, 박동형 생명구조장치는 인체 내부가 아닌 체외에서 긴 혈액관을 통해 혈액을 흡입하는 구조를 가지고 있어서 박동형 생명구조장치가 강력한 힘으로 혈액을 흡입해도 충분한 혈액을 흡입하기 어려웠다.[20-22]

특히, 박동형 생명구조장치는 인체 쪽으로 혈류를 박출하는 동안 정맥으로부터 혈류를 흡입하는 과정이 중단되는 구조이다. 연속류를 공급하는 생명구조장치는 항상 혈류를 흡입할 수 있으므로, 혈류의 흡입 시간이 짧은 박동형 생명구조장치가 일반적인 생명구조장치와 같은 유량을 얻기 위해서는 박동형 생명구조장치가 더욱 강력한 힘으로 혈액을 흡입해야 한다.

그러나 박동형 펌프의 혈류 흡입력을 높이지 못하는 이유는 박동형 펌프의 입력 측 압력을 정맥 측 보다 크게 낮추었을 때, 혈관이나 심혈관계의 일부 조직이 카테터의 입력 측을 막을 경우, 펌프 입력 측의 낮은 압력이 카테터 끝에 유발될 수 있기 때문이다. 이 압력은 혈관을 지속적으로 협착시킴으로 인해 혈류 흐름을 완전히 중단될 수 있으며, 흔히 혈액 펌프의 입력 측에 발생하는 -200 mmHg의 압력이 카테터 끝에서 발생함으로 인해, 혈관 조직 사이에 급격한 압력 차이를 발생시켜 혈관을 손상시킬 수 있으므로, 박동형 펌프의 흡입력은 대기압과 200 mmHg이상의 차이를 내지

않도록 설계되어야 한다. 또한, 박동형 생명구조장치가 혈류를 충분히 흡입하기 위해 지나치게 낮은 압력을 유지하려하면, 입력관에서 cavitation을 유발할 수 있고, 이로 인한 전단응력의 증가로 혈구 손상이 발생할 수 있다는 연구결과가 있으므로 박동형 생명구조장치의 입력 측 최저 혈압은 -200 mmHg 이하로 내려가지 않도록 해야 한다.

한 개의 박동형 혈액펌프를 이용하여 박동형 생명구조장치를 만들었을 때 (single pulsatile-ECLS), 혈류의 흡입과 박출을 동시에 수행하지 못하는 구조로 인해 막산화기에서 순간적으로 높은 혈압이 발생하고, 충분한 유량을 공급할 수 없는 문제가 있었는데, 이러한 문제를 해결하고자 혈액을 연속적으로 흡입하고 막산화기에서 발생하는 높은 압력을 제거할 수 있는 구조 즉 두 개의 박동형 펌프로 구성된 이중 박동형 생명구조장치 (dual pulsatile ECLS)의 구조를 개발하고자 한다.

이전에 한 개의 박동형 혈액펌프로 박동형 생명구조장치를 개발한 결과를 바탕으로, 단일 박동형 장치에서 발생한 압력 문제와 입력 혈류의 문제를 해결하기 위해 두 개의 박동형 혈액펌프를 병렬로 연결하는 형태의 이중 박동형 생명구조장치(dual pulsatile-ECLS)를 개발하고, 그 성능을 체외 모의순환장치실험 및 7차례의 동물실험을 통해 평가하였다. 마지막으로 동물실험을 통해 dual pulsatile-ECLS가 동맥 내에서 10±2%의 박동에너지를 가진 박동형 펌프인지를 분석하였다.

실제 임상에서 쓰일 수 있는 펌프의 특징은 2 L/min 이상의 박출량을 공급하고 막산화기 입구부의 순간 압력을 400 mmHg 이하로 낮추어야 하는데 새로운 펌프가 이러한 특성을 갖는지 확인하였다. [30]

II. 재료 및 방법

A. Dual Pulsatile-ECLS의 새로운 구조

한개의 혈액 주머니를 밀어내는 순간 입력압(P(t))은 혈액 주머니의 컴플라이언스(C_{compliance,sack})와 최대 박출량(V_{max,sac})을 통해 식 1과 같이 계산될 수 있다.

$$P(t) \left(\frac{-V_{\max,sac}}{C} - P_{vein} \right) e^{\frac{-t}{R_{inlet} C_{compliance,sac}}} + P_{vein} \quad (1)$$

single pulsatile-ECLS의 평균 입력압(P_{mean,inlet})은 혈액 주머니의 컴플라이언스(C_{compliance,sack})와 최대 박출량(V_{max,sac}), 혈류 흡입기(t'), 박동수(1/T)를 이용하여 식 2와 같이 계산할 수 있다.

$$P_{\text{mean,inlet}} = \frac{(V_{\max,sac} R_{inlet} + P_{vein} R_{inlet} C_{\text{compliance,sac}})}{\frac{e^{\frac{-t'}{R_{inlet} C_{\text{compliance,sac}}}} - 1}{T}} + P_{vein} \quad (2)$$

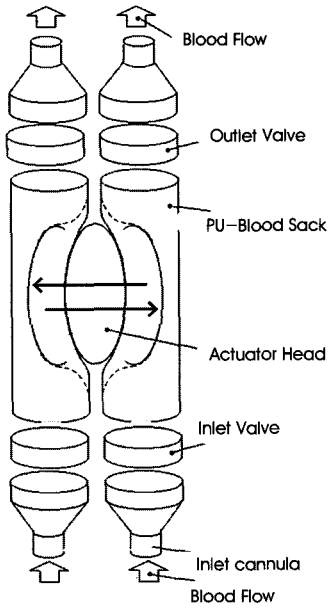


그림 1. 폴리우레탄 혈액주머니와 valve로 이루어진 dual pulsatile-ECLS 의 구조
 Fig. 1. Structure of a Dual pulsatile-ECLS with Polyurethane Blood Sac and Valves

single pulsatile-ECLS에서 혈류의 평균 흡입량($F(t)$)은 혈액 주머니의 컴플라이언스($C_{compliance,sac}$)와 최대 박출량($V_{max,sac}$)의해 식 3과 같이 계산된다.

$$F(t) = \left(\frac{V_{max,sac}}{R_{inlet} C_{compliance,sac}} + \frac{P_{vein}}{R_{inlet}} \right) e^{-\frac{t}{R_{inlet} C_{compliance,sac}}} \quad (3)$$

single pulsatile-ECLS에서 혈류의 평균 흡입량(F_{mean})은 혈액 주머니의 컴플라이언스($C_{compliance,sac}$)와 최대 박출량($V_{max,sac}$), 혈류 흡입기(t'), 박동수($1/T$)를 이용하여 식 4와 같이 계산된다.

$$F_{mean} = (V_{max,sac} + P_{vein} C_{compliance,sac}) \left(\frac{-t'}{e^{R_{inlet} C_{compliance,sac}} - 1} \right) / T \quad (4)$$

single pulsatile-ECLS에서 혈류 흡입기(t')는 혈류 박출기(PW)에 따라 $T-PW$ 로 결정된다.

만일, 박동주기가 길어져서 흡입된 혈류가 혈액 주머니를 가득 채운다면, 혈액주머니의 압력이 정맥압 보다 높아져(식 1) 혈류를 흡입할 수 없게 되는데(식 3), 이 경우 혈류 흡입기는 식 5와 같이 결정된다.

$$A = R_{inlet} C_{compliance,sac} \ln \left(\frac{V_{max,sac} + P_{vein} C_{compliance,sac}}{P_{vein} C_{compliance,sac}} \right)$$

$$t' = A \quad (A < (T - PW) \text{ \& single pump}) \quad (5)$$

$$t' = T - PW \quad (A \geq (T - PW) \text{ \& single pump})$$

혈류흡입시간이 짧음으로 인해 single pulsatile-ECLS에서 나타났던 문제 즉, -180 mmHg까지 최저 입력압을 낮추었음에도 평균 입력압이 -50 mmHg 에 불과하여 혈류를 흡입하는 힘이 작았던 것과 막산화기에서 고압이 발생하는 문제를 해결하기 위해, 두 개의 박동형 펌프를 병렬로 연결한 dual pulsatile-ECLS를 개발하였다.

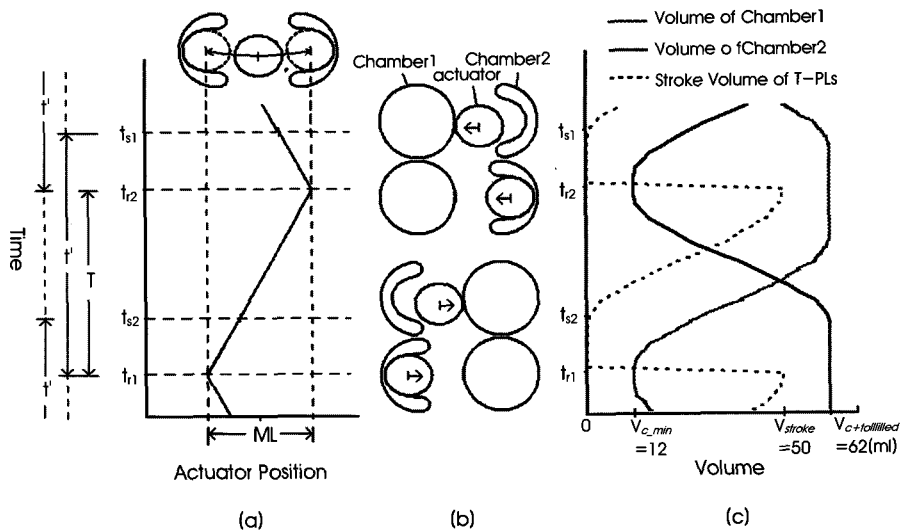


그림 2. a) 작동기의 위치, b) 혈액주머니의 압착과정, c) 동작에 따른 혈액주머니의 내부 혈액량과 혈액 박출량의 변화
 Fig. 2. a) Moving States of Actuator, b) Volume Changes of Blood Sac, c) Outflow and Internal Volume during Operation

dual pulsatile-ECLS는 그림 1과 같이 두 개의 혈액주머니와 4 개의 밸브와 하나의 작동기로 구성되어 있으며, 혈액주머니 사이에 있는 한 개의 작동기가 왕복운동하면서 주머니 속의 혈액을 박출한다. 작동기가 1회 왕복 운동하는 동안 dual pulsatile-ECLS는 각각 1번씩 혈액주머니로부터 1회씩 총 2회에 걸쳐 혈류를 박출하므로 기존의 single pulsatile-ECLS와 동일한 구조를 가졌으면서도 최대 박동수는 single pulsatile-ECLS보다 2 배 높다. dual pulsatile-ECLS는 한 개의 펌프가 혈액을 박출하는 동안, 다른 한 개의 펌프는 혈류를 흡입함으로써, 혈류 박출기의 길이에 상관없이 연속적으로 혈류를 흡입할 수 있다. 그림 2는 이러한 dual pulsatile-ECLS가 혈류유입시간을 늘리는 방법을 설명하고 있다. 한 개의 작동기가 좌우로 움직이면서 혈액주머니를 누를 때, 혈액주머니 내부의 혈액은 감소하고, 출력 측 판막을 통해 혈류가 박출된다.

혈액주머니 내부의 혈액량은 그림 2c의 두 실선과 같이 나타난다. 그리고 두 펌프가 서로 병렬로 연결되었을 때, 펌프의 박출량은 그림 2c의 점선과 같이 나타난다. 펌프의 박동주기가 그림 2a와 같이 T 일 때, 박출시간은 $tr_2 - ts_2$ 이고, 한 개의 펌프에 혈류가 유입되

는 시간 t' 는 $ts_1 - tr_1$ 이며, 이것은 펌프의 주기에 비해 길다. 입력 판막은 압력차이에 의해 열리는데, 두 개의 입력 판막 중 연결된 혈액주머니의 압력이 더 낮은 한 개의 판막만 열리기 때문이다. 즉 혈액주머니의 압력이 여전히 낮고, 작동기가 혈액주머니를 밀기 전이라고 해도, 작동기가 반대편 혈액주머니의 압박을 풀어주는 순간 반대편 혈액주머니에는 갑자기 낮은 음압이 형성되고 혈액펌프의 입력단 압력이 낮아지면서, 기존의 혈액주머니의 판막이 닫히게 된다. 즉 식 5에서 (T-PW)가 A보다 작을 때, t' 는 T이다.

한편 dual pulsatile-ECLS는 혈류를 박출함과 동시에 혈류를 흡입하기 때문에 혈류 박출시간을 혈류흡입기와 상관없이 늘릴 수 있다. 혈류 박출기를 늘리면, 혈류 박출기가 짧을 때보다 낮은 유속으로 혈류를 박출할 수 있으므로 혈류가 막산화기를 통과할 때 막산화기의 입구부에서 발생하는 높은 압력을 완화시킬 수 있다.

B. Dual Pulsatile-ECLS의 혈류, 박동성과 막산화기의 압력

그림 3에서 굵은 실선은 dual pulsatile-ECLS의 경우이고, 가는 실선은 동일한 구조를 지닌 single pulsatile-ECLS의 혈압을 식 1~4로 계산한 것이다. 입력측의 최저 혈압은 -180 mmHg를 넘

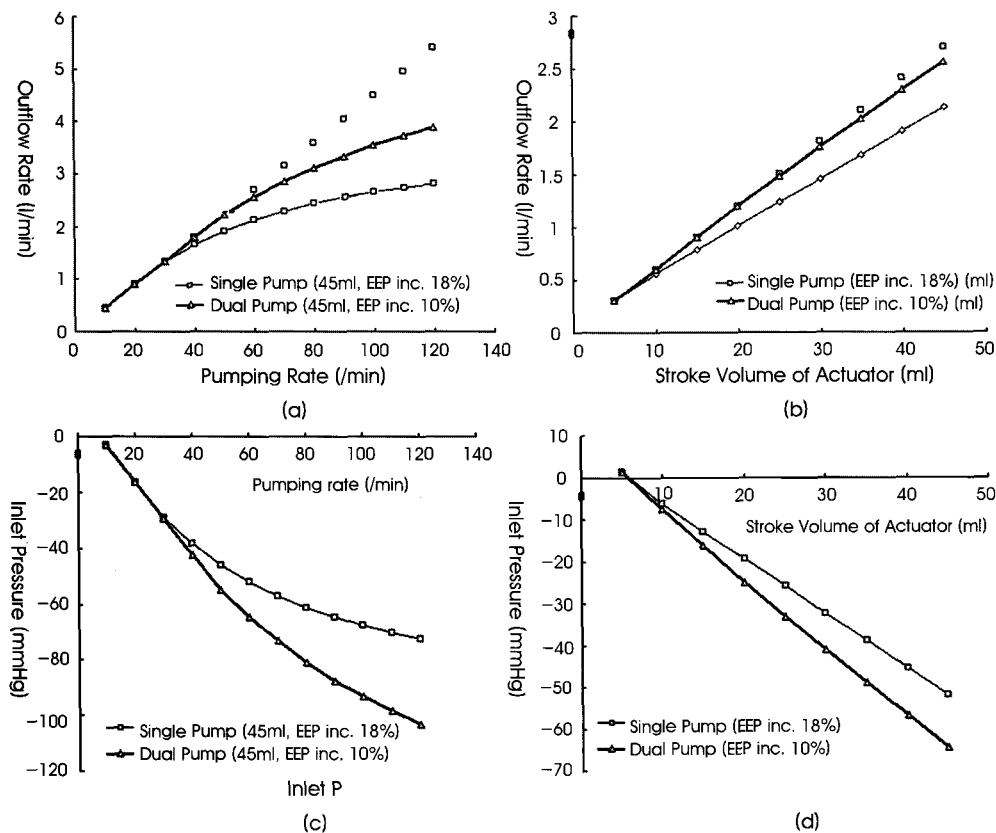


그림 3. a) 박동수에 따른 pulsatile-ECLS의 평균 박출량, b) 작동기의 최대 박출량 변화에 따른 평균 박출량, c) 박동수에 따른 pulsatile-ECLS의 평균 입력압, d) 작동기의 최대 박출량 변화에 따른 평균 입력압
 Fig. 3. a) Mean Outflow vs. Pumping rate, b) Mean Outflow vs. Maximal Stroke Volume of the Actuator, c) Inlet Pressure vs. Pumping rate, d) Inlet Pressure vs. Maximal Stroke Volume of the Actuator

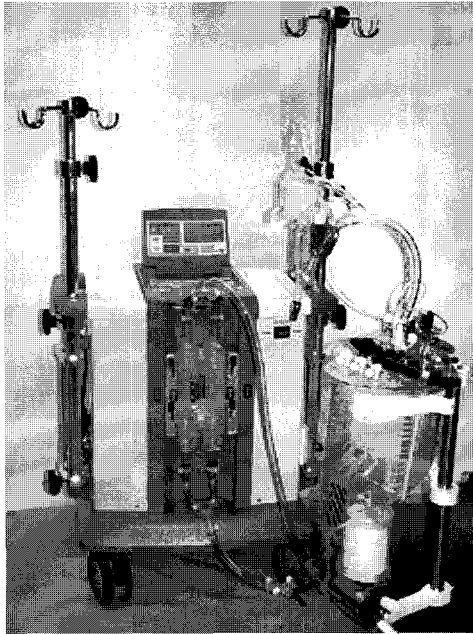


그림 4. 소모품과 막형산화기를 장착한 pulsatile-ECLS
 Fig. 4. A pulsatile-ECLS with a Membrane Oxygenator and a Disposable Unit

지 않도록 설계하였다. Actuator가 한번 왕복 운동할 때, dual pulsatile-ECLS 내부의 혈액주머니가 각각 한 번씩 박출하여 혈액을 두 번 박출하는 구조이다.

계산 결과를 보면 single pulsatile-ECLS를 사용했을 때보다 dual pulsatile-ECLS를 사용했을 때, 동일한 박동수에서 입력단에 더 낮은 압력이 유도되는 것을 알 수 있다. 그리고 입력 혈류도 더 많이 들어오름을 확인할 수 있다. pulsatile-ECLS를 통과하는 최대 박출량은 작동기가 낼 수 있는 최대 일박출량과 박동수의 곱으로 계산되며, 그림 3a와 같이 결정된다. 보통의 경우, 카테터와 케놀라의 혈류저항이 매우 큰데, 이로 인해 혈액이 혈액주머니에 충분히 흘러 들어가지 못하기 때문에 pulsatile-ECLS의 박출량은 일박출량과 박동수의 곱으로 계산된 최대박출량보다 작다. 그러나 혈액의 점성이 낮아져서 혈류저항이 작아지거나 정맥을 통해서 들어오는 혈류량이 늘어나는 등의 이유와 환자와 dual pulsatile-ECLS의 위치 차이로 인해 흡입된 혈류량이 증가하여 dual pulsatile-ECLS의 박출량이 최대 박출량과 같아질 수 있다.

dual pulsatile-ECLS는 혈류를 박출하는 동안에도 혈류를 흡입할 수 있는 구조이므로 혈류의 흡입량과 무관하게 혈류의 박출하는 시간을 조정하는 것이 가능하며, 박출시간을 늘려서 완만한 혈압 변화를 갖는 출력 혈류를 만들 수 있다. 그러나 지나치게 박출시간을 길게 하고 박동성을 나타내는 지표인 EEP inc.가 6% 미만 이 되면 박동 혈류로서의 장점이 사라질 수 있다. 그러므로 혈류의 EEP inc.를 10±2%로 유지시킬 필요가 있는데, 식 6에서 평균 동맥압이 100±20 mmHg일 때, 펄스폭과 주기의 비를 0.6~0.7로 설정하면 적정 수준의 EEP inc.를 유지할 수 있음을 계산할 수 있다.

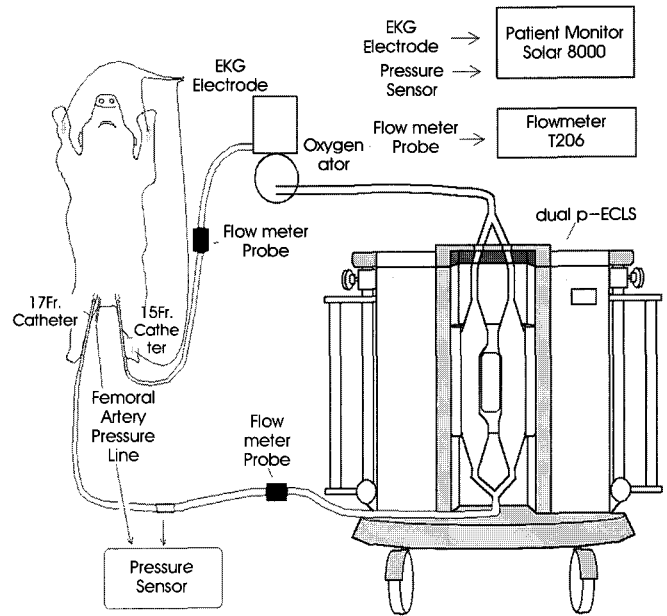


그림 5. 박동성과 입력 혈류의 크기를 측정하기 위한 동물 실험 방법
 Fig. 5. Animal Experiments to get the Data of the Pulsatility and Inflow Rate

정맥압과 입력혈류저항이 각각 10 mmHg, 29 mmHg · min/L일 때, 펄스폭/주기의 비가 0.6인 혈류 펄스를 내는 dual pulsatile-ECLS는 계산상 2.8 L/min의 혈류를 공급할 수 있다. 이 때, 막산화기에서의 최고 압력은 400 mmHg 이하로 예상된다.

$$EEP = \frac{\int_{t-T/2}^{t+T/2} flow(t) \cdot pressure(t) dt}{\int_{t-T/2}^{t+T/2} flow(t) dt} \quad (6)$$

C. Dual Pulsatile-ECLS의 제작

그림 4와 같은 dual pulsatile-ECLS를 제작하였다. 혈액 주머니 한 개의 총 부피는 75 ml이고, 작동기에 의해 한번에 박출될 수 있는 혈류의 최대 박출량은 45 ml 이다. 최저 입력압 또한 -180 mmHg로 하였다. 한 개의 작동기가 1회 왕복 운동하는 동안 두 개의 혈액주머니가 따로 박동혈류를 공급하므로 두 차례의 박동 혈류가 공급된다. 동일한 구조의 single pulsatile-ECLS를 개발하였을 때, 최대 박동수가 분당 80회였다면, dual pulsatile-ECLS의 최대 박동수는 분당 160회에 이른다.

D. Dual Pulsatile-ECLS의 체외 실험

박동수 60 bpm으로 유지하고, 모의순환장치의 동맥압을 100 mmHg, 정맥압을 10 mmHg인 조건으로 유지하고, 2 L/min의 혈류를 공급할 수 있는 가를 조사하였다. 막형 산화기는 AFFINITY® NT(Medtronic, Inc., USA) 를 사용하였으며, 동맥용 카테터와

정맥용 카테터는 굵기가 각각 15, 17 Fr인 것을 사용하였다. 체순환 클램프의 혈류저항, 체외 순환기 모델의 평균 혈압, 컴플라이언스도 각각 50 mmHg · min/L, 100 mmHg, 1.12 ml/mmHg로 설정하였다. dual pulsatile-ECLS의 혈류에 의해 발생하는 모의 순환장치의 최고 혈압과 최저 혈압이 각각 120, 80 mmHg가 되도록 설정하였다. Dual pulsatile-ECLS를 통해 모의순환장치에 유입되는 혈류는 모의정맥 측의 클램프(clamp)를 조절하여 2.0 L/min을 유지하였다. 모의 혈류순환장치에서 동맥압과 펌프의 입력단 압력, 막 산화기의 입력단 압력, pulsatile-ECLS의 입력단과 출력단의 혈류, 정맥 측 클램프의 혈류저항을 각각 측정하였다.

E. Dual Pulsatile-ECLS를 이용한 동물 실험

dual pulsatile-ECLS의 박동성과 입력혈류, 혈압 특성이 실제 생체환경에서도 그림 3에서 예측한 값과 모의순환기를 이용한 실험에서 예측한 결과와 같이 나타나는지를 확인하기 위해, 서울대학교 응급의학과와 공동으로 pulsatile-ECLS와 돼지 (Yorkshire swine)를 이용한 동물실험을 7차례에 걸쳐 진행하였다.

그림 5과 같이 7마리의 돼지의 자연심장에 심실 세동을 강제 유도한 후, dual pulsatile-ECLS를 돼지에 연결하여 혈류를 순환시켰다. 7마리의 평균체중은 30 Kg 이었으며, 동물의 대퇴동맥 (Femoral Artery)과 대퇴정맥(Femoral Vein)에 각각 15 Fr, 17 Fr의 카테터를 연결하였고, 2m 길이의 케놀라를 통해 dual

pulsatile-ECLS에 연결하고, dual pulsatile-ECLS로부터 동맥 혈관으로 연결된 카테터 끝의 압력을 측정하였다. dual pulsatile-ECLS이 완전히 연결된 후, 자연심장에 전류를 흘려보내서 심실 세동을 강제로 유도하였으며, 자연심장이 정지한 후로부터 1분 후 dual pulsatile-ECLS를 가동시키고, 단기간의 심장 정지에 의해 혈압이 완전히 떨어진 이후 dual pulsatile-ECLS를 통해 혈압이 정상 수치로 복귀되는가를 확인하였다.

III. 결 과

A. Dual Pulsatile-ECLS의 체외 실험 결과

dual pulsatile-ECLS에서 입력단에 나타난 최저 압력은 -180 mmHg 에 근접했으며, 평균 입력압은 -87 mmHg였다(그림 6a). dual pulsatile-ECLS에서는 혈류를 공급할 때에도 입력 혈류가 지속적으로 유입되는 것을 확인할 수 있었다(그림 6b). 혈류를 2 L/min으로 유지하기 위한 정맥 측 클램프의 혈류 저항은 44 mmHg · min/L 였으며, 이것은 한 개의 박동형 펌프를 사용한 single pulsatile-ECLS를 이용하여 실험한 결과에 비해 60% 가량 높았다. dual pulsatile-ECLS는 펄스의 폭과 무관하게 2 L/min이 상의 혈류를 유지할 수 있으므로, 박동시간은 0.6 sec로 고정하였다. 이 때 막산화기의 입구부 압력이 400 mmHg 이하로 내려감을 확인할 수 있었으며, EEP inc.는 10%로 측정되었다(그림 6c).

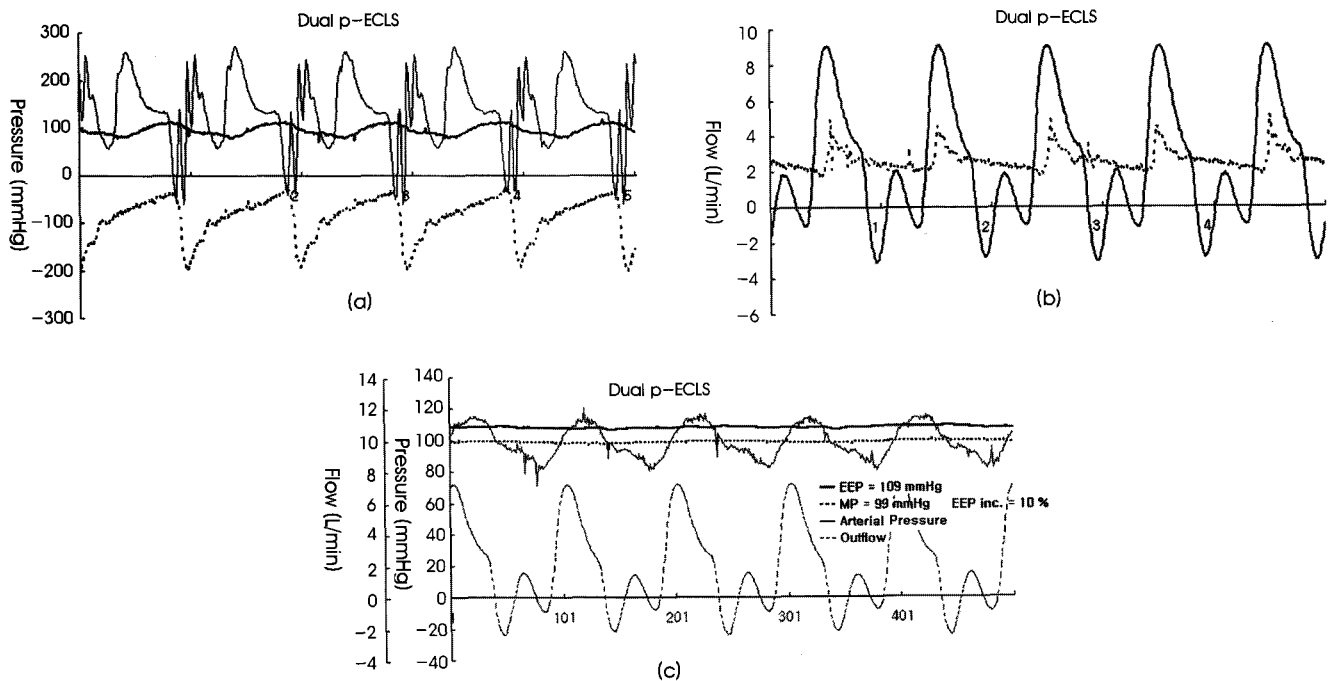


그림 6. 모의 혈류순환 모델을 이용한 실험에서 평균 혈류는 2.0 L/min 일 때 dual pulsatile-ECLS의 (a) 입력압, 막산화기에서의 압력, 동맥압, (b) 출력혈류와 입력혈류의 모습, (c) EEP inc.의 측정
Fig. 6. (a) Inlet Pressure of the pulsatile-ECLS, Outlet Pressure of the Membrane Oxygenerator and arterial Pressure, (b) Outflow and Inflow Rate (c) EEP inc., When the Mean Blood Flow was 2.0 L/min

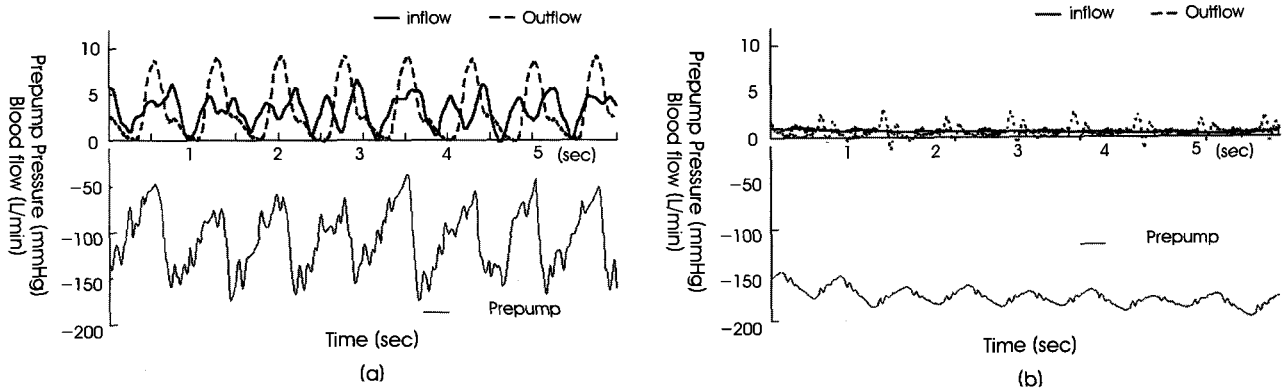


그림 7. 돼지(#5)를 이용한 동물실험에서 (a) dual pulsatile-ECLS의 박출량이 3.2 L/min 일 때, 입력압과 입력 혈류와 출력 혈류, (b) 박출량이 0.5 L/min 일 때, 입력압과 입력 혈류와 출력 혈류
 Fig. 7. (a) Inlet Pressure, Inflow and Outflow of the dual pulsatile-ECLS When the Device Outflow was 3.2 L/min at the Animal Experiments(#5), (b) Inlet Pressure, Inflow and Outflow When the Device Outflow was 0.5 L/min

B. Dual Pulsatile-ECLS의 동물실험 결과

돼지의 자연심장에 전기적인 충격을 가해 심실세동을 일으키고, dual pulsatile-ECLS로 충분한 혈류와 혈압을 유지하는 동안 dual pulsatile-ECLS의 평균 입력압은 -100 mmHg를 유지하였다(그림 7a). 정맥 클램프를 이용하여 입력 측의 혈류 저항을 높이고, 입력혈류를 줄였을 때, 입력 측 혈압이 -175 mmHg까지 떨어지면서 정맥측의 혈류를 흡입하였다(그림 7b). dual pulsatile-ECLS의 최저혈압이 -180 mmHg로 내려가지 않도록 제작되어 있기 때문에 입력 측 클램프의 저항이 매우 높은 경우에도 -180 mmHg 이하의 낮은 혈압이 발생하지 않았다.

dual pulsatile-ECLS에 의한 동맥 혈관 내의 EEP inc.는 11±1%로 처음에 목적인 범위 내에 유지되는 것을 확인할 수 있었다(그림 8).

7마리의 돼지를 이용한 동물실험에서 측정된 평균 EEP는 10±2%였으며, 박출량은 2.2 ~3.8 L/min을 유지하였다.

IV. 토 의

A. Single Pulsatile-ECLS와 Dual Pulsatile-ECLS의 비교

Dual pulsatile ECLS는 두 개의 single pulsatile ECLS를 병렬로 연결하였을 때, 혈류의 양이 예상했던 것에 비해 큰 폭으로 증가하며, 박동성도 기존의 박동형 펌프보다 높게 유지할 수 있었다는 발견으로부터 개발이 시작되었다.[34] 그러나 두 개의 펌프구조를 사용한 경우 동일한 박동수임에도 더욱 혈류를 잘 공급할 수 있었던 원리에 대해서는 정확히 이해하지 못했고, 왜 single pulsatile-ECLS가 2 L/min 이상의 박출량을 내지 못했고, 출력 혈류의 혈압변화가 700 mmHg 이상 높았음에도 압력을 낮추지 못했는지에 대해 명확히 설명하지 않았다. 본 논문은 실험적 결과 뿐 아니라 펌프의 내부구조에 대한 수학적 모델을 통해서 이중 박동형 생명구조장치의 혈류의 흡입시간이 박출시간에 상관없이 연장되었기 때문에 혈류의 공급량과 혈압 변화를 완전히 조정하는 것이 가능했음을 보여주었다.

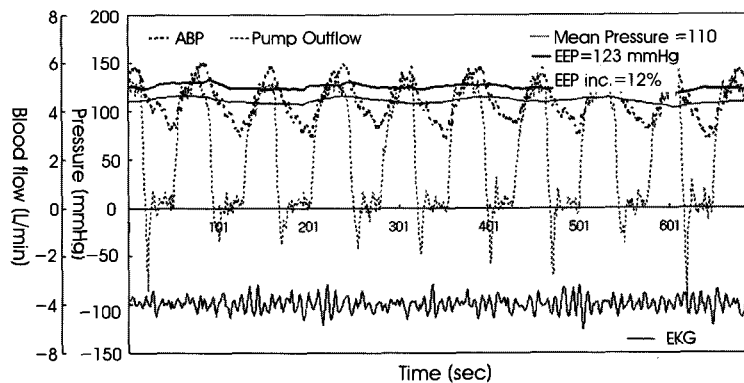


그림 8. 돼지(#5)의 심장을 정지한 후 dual pulsatile-ECLS로 혈류를 순환 시킬 때 실제 대퇴동맥에서 측정된 혈압과 펌프의 출력 혈류와 EEP
 Fig. 8. Measured Blood Pressure, Outflow of the dual pulsatile-ECLS and EEP, When the Animal's Heart was in Fibrillate States and the Device Sustains the Animal's Blood Perfusion.

dual pulsatile-ECLS의 경우 동일한 구동 조건에서 막산화기의 압력을 400 mmHg 이하로 유지하였으며, EEP inc.를 10% 정도로 유지하면서 2 L/min 이상의 혈류를 공급할 수 있음을 확인하였다. dual pulsatile-ECLS는 한 개의 박동형 pulsatile 펌프를 사용한 single pulsatile-ECLS 보다 정맥 측 클램프의 혈류저항이 높은 경우에도 충분한 크기를 혈류를 유지할 수 있었는데, 이것은 dual pulsatile-ECLS의 흡입력이 크게 향상 되었기 때문이다.

dual pulsatile-ECLS의 최저 입력압은 single pulsatile-ECLS를 설계할 때와 같은 180 mmHg였음에도 흡입력이 향상되었던 이유는 single pulsatile-ECLS는 혈류의 흡입이 중단되는 동안 낮은 혈압을 유지하지 못해서 충분한 흡입력을 유지할 수 없었기 때문이다. 그러나 dual pulsatile-ECLS는 연속적으로 혈류를 흡입하는 것이 가능하고 입력압을 낮게 유지하는 것이 가능하므로 혈류를 더욱 효율적으로 흡입할 수 있었다.

B. Dual Pulsatile-ECLS의 동물실험에 대한 해석

동물실험을 통해 dual pulsatile-ECLS가 압력 조건들을 생체에 무해한 수준으로 유지하면서, 박출량을 2 L/min 이상으로 유지할 수 있음을 확인하였다. 정맥 측에서 혈류가 들어오지 않는 상황에서도 최저 입력압이 -200 mmHg 이하로 내려가지 않았는데, 이것은 dual pulsatile-ECLS가 정맥 측의 손상을 방지하면서 최대한 혈류를 흡입하기 위한 조건을 충족한 것이다. 동맥압에서 측정된 박동성이 $10 \pm 2\%$ 였다는 것은 기존의 ECLS에 비해 동맥과 조직을 통한 혈류의 관류량을 크게 높였다는 것을 의미한다. 이와 관련하여 새로운 dual pulsatile-ECLS를 적용한 경우와 연속혈류를 내는 ECLS를 적용한 경우, 두 경우의 조직을 통과하는 박출량 차이를 비교하는 실험이 고려대 흉부외과에서 실시된 바 있는데 [23], 그 결과 dual pulsatile-ECLS가 혈구세포의 손상 없이 조직을 관류하는 혈류량을 개선할 수 있음이 확인되었다.

그림 7a에서 dual pulsatile-ECLS의 박동수가 80일 때(즉, 두 박동형 펌프가 각각 40회의 박동수를 가질 때) 3.2 L/min의 혈류를 유지했는데, 이 결과는 계산 수치인 3.1 L/min와 거의 같은 값이다. EEP 계산 결과 출력 혈류는 분명한 박동성을 보여주었으며, 입력 혈류는 출력혈류의 폭과 무관하게 연속적으로 흡입되고 있음을 확인하였다. dual pulsatile-ECLS의 제어 조건을 일정하게 유지한 채로 장치를 구동시키는 경우 입력 압력이 큰 폭으로 변화하는 현상이 발생하는 것을 확인할 수 있었는데, 이는 혈액주머니의 컴플라이언스는 일정하나 정맥으로부터 혈액이 흡입되어 혈액주머니를 채움에 따라 혈액주머니와 dual pulsatile-ECLS의 입력압을 낮게 유지하지 못하기 때문이다. 이러한 입력압의 변화폭을 줄이고 혈류의 흡입력을 높이면, 혈액주머니의 컴플라이언스에 의해 이루어지는 기존의 혈류 흡입 방식과 달리 흡입하는 혈액주머니의 컴플라이언스를 달라지게 하거나 별도의 혈류 흡입용 펌프를 설치하는 복잡한 장치가 필요하다.

C. 전단응력(shear stress)과 dP/dt 에 의한 혈구세포 손상

최근 인공심장의 연구에서 혈구세포 손상의 발생하는 다른 원인으로 출력 측에 시간당 압력 변화가 크게 나타날수록 혈구 세포의 손상이 큰 것이 밝혀졌다. 이것은 판막의 전후에 높은 압력변화(dP/dt)가 나타날 때, 판막이 빠르게 닫힘으로 인해 발생하는 급격한 유속의 변화가 높은 전단응력을 형성하여 혈구 세포를 손상되는 것으로 알려져 있으며, 판막의 종류와 재질에 큰 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다.[33] dual pulsatile-ECLS의 경우는 single pulsatile-ECLS에 비해 막산화기의 최고 압력이 50% 이상의 감소를 가져왔으며, dP/dt 에서 30% 가량의 감소를 가져왔다. 이것은 이전의 연구에서 dual pulsatile-ECLS를 사용했을 때, 혈구손상이 감소한 원인이 판막과 막산화기에서의 전단응력이 감소한 것에 기인한 것임을 알 수 있다[23,33]. 또 최고 압력을 50% 이상 감소한 것에 비해, dP/dt 의 감소폭이 적었던 것은 혈액주머니를 압착하는 작동기의 속도를 더욱 완만히 조절하여, dP/dt 의 추가적인 개선이 이루어질 가능성이 있음을 보여준 것이다. 실험에서는 polyurethane 재질의 부드러운 판막을 사용하였는데, 밸브가 닫힐 때, dP/dt 에 의해 발생하는 전단응력을 낮출 수 있는 효과가 있으나, 밸브가 열리는 폭이 작음으로 인해 전단응력이 높아질 가능성이 존재하므로, 이에 대한 연구가 추가적으로 수행되어야 할 것이다.

D. Dual Pulsatile-ECLS의 안전성 향상과 미래 연구과제

dual pulsatile-ECLS는 두 개의 박동형 펌프를 사용하기 때문에, 한 개의 판막 또는 한 개의 박동형 펌프가 기능을 하지 못하는 경우에도 일정한 성능을 유지할 수 있다. dual pulsatile-ECLS에서 하나의 박동형 펌프만을 이용하여 single pulsatile-ECLS로서 환자에게 적용된다면, 정상적인 혈류 공급량에는 미치지 못하더라도, 인체에 치명적인 손상을 피할 정도의 혈류는 공급할 수 있다. 기기적인 오류나 전자장치의 오류에 대처하기 위해 작동기의 크기를 줄이고 독립적으로 작동하는 작동기의 개수를 늘리는 것은 두 개의 박동형 펌프가 독립적으로 작동하는 것을 가능하게 하여 안정성을 높일 수 있는 방법이 될 것이다. 그리고 이를 위해서는 작동기 구조에 대한 혁신적인 개선이 필요하다.

V. 결론

체의 실험을 통해 dual pulsatile-ECLS는 2 L/min 이상의 혈류를 공급하고, 최저 입력압이 -200 mmHg 이하로 내려가지 않았음에도 막산화기에서의 압력을 400 mmHg 이하로 경감할 수 있음을 확인하였다. 7차례의 동물실험에서 dual pulsatile-ECLS는 2 L/min 이상의 혈류를 공급하여 동맥압을 정상 수준으로 유지할 수 있었으며, 동맥의 EEP inc.를 $10 \pm 2\%$ 로 유지하였다.

체의실험 및 동물실험을 통해 확인된 dual pulsatile-ECLS의 혈류, 혈압 특성은, 본 연구에서 개발된 dual pulsatile-ECLS가 임

상환자에 적용 가능할 정도의 충분한 성능을 제공함을 보여주었다. dual pulsatile-ECLS가 공급하는 박동혈류는 기존의ECLS와 차별된 우수한 특징이며, 임상 적용 시 심부전 환자의 생존률을 향상시킬 것으로 기대된다.

참고문헌

- [1] J.K. Boucher, L.W. Rudy, and L.H. Edmunds, "Organ blood flow during pulsatile cardio pulmonary bypass," *J. Appl. Physiol.*, vol.36, no.1, pp.86-90, 1974.
- [2] A.H. Harken, "The influence of pulsatile perfusion on oxygen uptake by the isolated canine hind limb," *J. Thorac. Cardiovasc Surg.*, vol.70, no.2, pp.237-241, 1975.
- [3] B.Y. Chiang, C.X. Ye, X.D. Gau, Y. Zhou, J.P. Hong, and Y.S. Wang, "Effect of pulsatile reperfusion on myocardial high energy phosphates following global ischemia," *ASAIO Trans.*, vol.37, pp.M485-M487, 1991.
- [4] P.R. Hickey, M.J. Buckley, and D.M. Philbin, "Pulsatile and nonpulsatile caridopulmonary bypass review of a counterproductive controversy," *Ann. Thorac. Surg.*, vol.36, no.6, pp.720-737, 1983.
- [5] M.P. Anstadt, M. Tedder, S.S. Hegde, et al. "Pulsatile versus nonpulsatile reperfusion improves cerebral blood flow after cardiac Arrest," *Ann Thorac. Surg.*, vol. 56, pp.453-461, 1993.
- [6] R.B. Shepard, and J.W. Kirklin, "Relation of pulsatile flow to oxygen consumption and other variables during cardiopulmonary bypass," *J. Thorac. Cardiovasc Surg.*, vol.58, no.5, pp.694-702, 1969.
- [7] J.M. Sanderson, G. Wright, and F.W. Sims, "Brain damage in dogs immediately following pulsatile and non-pulsatile blood flows in extracorporeal circulation," *Thorax*, vol.27, pp.275-286, 1972.
- [8] J. Dunn, M.M. Kirsh, J. Harness, M. Carroll, J. Straker, and H. Sloan, "Hemodynamic, metabolic, and hematologic effects of pulsatile cardiopulmonary bypass," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol.68, no.1, pp.138-147, 1974.
- [9] E. Dapper, H. Nepl, G. Woznicak, et al. "Effects of pulsatile and nonpulsatile perfusion mode during extracorporeal circulation - a comparative clinical study," *J.Thorac. Cardiovasc. Surg*, vol.40, pp.345-351, 1992.
- [10] K. Minami, K. Vyska, and R. Korfer, "Role of the carotid sinus in response of integrated venous system to pulsatile and nonpulsatile perfusion," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*, vol.104, no.6, pp.1639-1646, 1992.
- [11] K. Nakayama, T. Tamiya, K. Yamamoto, et al. "High-amplitude pulsatile pump in extracorporeal circulation with particular reference to hemodynamics," *Surgery*, vol.54, pp.798-809, 1963.
- [12] J.K. Trinkle, N.E. Helton, R.E. Wood, and L.R. Bryant, "Metabolic comparison of a new pulsatile pump and a roller pump for cardiopulmonary bypass," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol.58, no.4, pp.562-569, 1969.
- [13] T. Eiki, N. Yoshinari, T. Yoshiyuki, et al. "Hemolysis test of a centrifugal pump in a pulsatile mode: The effect of pulse rate an RPM variance," *Artif Organs*, vol.21, no.12, pp.1284-1287, 1997.
- [14] A. Ündar, T. Masai, O.H. Frazier, and C.D. Frazier, "Pulsatile and nonpulsatile flows can be quantified in terms of energy equivalent pressure during cardiopulmonary bypass for direct comparisons," *ASAIO J.*, vol.45, pp.610-614, 1999.
- [15] A. Ündar, O.H. Frazier, and C.D. Frazier, "Defining pulsatile perfusion: quantification in terms of energy equivalent pressure," *Artif Organs*, vol.23, no.8, pp.712-716, 1999.
- [16] R.H. Paul, J.B. Mortimer, and M.P. Daniel, "Pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass: review of a counterproductive controversy," *Ann. Thorac. Surg.*, vol.36, no.6, pp.720-737, 1983.
- [17] A. Ündar, T. Masai, S.Q. Yang, et al. "Pulsatile perfusion improves regional myocardial blood flow during and after hypothermic cardiopulmonary bypass in a neonatal piglet model," *ASAIO J.*, vol.48, pp.90-95, 2002.
- [18] A. Ündar, T. Masai, E.A. Beyer, J. Goddard-Finegold, M.C. McGarry, and C.D. Fraser, "Pediatric physiologic pulsatile pump enhances cerebral and renal blood flow during and after cardiopulmonary bypass," *Artif. Organs.*, vol.26, no.11, pp.919-923, 2002.
- [19] Y. Nosé, K. Kawahito, and T. Nakazawa, "Can we develop a nonpulsatile permanent rotary blood pump? yes we can," *Artif. Organs.*, vol.20, no.6, pp.467-474, 1996.
- [20] T.P. Green, P. kreisner, R.H. Steinhorn, N.R. Payne, R.J. Irmiter, and C.L. Meyer, "Comparison of pressure-volume-flow relationships in centrifugal and roller pump extracorporeal membrane oxygenation systems for neonates," *ASAIO Trans.*, vol.37, no.4, pp.572-576, 1991.
- [21] J.B. Atkinson, P. Emerson, R. Wheaton, and C.M. Bowman, "A simplified method for autoregulation of blood flow in the extracorporeal membrane oxygenation circuit," *J. Pediatr. Surg.*, vol.24, no.3, pp.251-252, 1989.
- [22] K. Setz, K. Kesser, R.J. Kopotic, and J.D. Cornish, "Comparison of a new venous control device with a bladder box system for use in ECMO," *ASAIO J.*, vol.38, no.4, pp.835-840, 1992.
- [23] R.H. Steinhorn, B. Isham-Schopf, C. Smith, and T.P. Green, "Hemolysis during long-term extracorporeal membrane oxygenation," *J. Pediatr*, vol.115, no.4, pp.625-30, 1989.
- [24] H. Schima, L. Huber, D. Melvin, et al. "Effect of stationary guiding vanes on improvement of the washout behind the rotor in centrifugal blood pumps," *ASAIO J.*, vol.38, no.3, pp.M220, 1992.
- [25] H.S. Lee, Y.R. Rho, H.S. Lee, et al. "In-vivo evaluation of the pulsatile ECLS system," *J. Artif. Organ.*, vol.6, pp25-29, 2003.
- [26] Y.R. Rho, H. Choi, J.C. Lee, et al. "Applications of the pulsatile flow versatile ECLS: In vivo Studies," *Int. J. Artif. Organs.*, vol.26, pp.428-435, 2003.
- [27] J. Chung, W.E. Kim, J.J. Lee, et al. "Assessment and improvement of the system efficiency for the moving-actuator type biventricular assist devices," *Artif. Organs.*, vol.28, no.6, pp.549-555, 2004.
- [28] R.B. Shepard, D.C. Simpson, and J.F. Sharp, "Energy equivalent pressure," *Arch. Surg.*, vol.93, pp.730-740, 1966.
- [29] H.S. Son, K. Sun, Y.H. Fang, et al. "The effect of pulsatile versus

- non-pulsatile extracorporeal circulation on the pattern of coronary artery blood flow during cardiac arrest," *Int. J. Artif. Organs.*, vol.28, no.6, pp.609-616, 2005.
- [30] T.S. Kim, K. Sun, K.B. Lee, et al. "Application of a pressure-relieving air compliance chamber in a single-pulsatile extracorporeal life support system: an experimental study," *Artif. Organs.*, vol.28, no.12, pp.1106-1109, 2004.
- [31] H.M. Kim, J.S. Shin, K. Sun, et al. "Evaluation of the pulsatile ECLS system in heart failure model An animal experiment," Abstract book of the 9th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular Surgery, pp.384, 2001.
- [32] J. Sands, D. Glidden, W. Jacavage, and B. Jones, "Difference between delivered and prescribed blood flow in hemodialysis," *ASAIO J.*, vol.42, pp.74, 1996.
- [33] C.T. Ducko, M.L. McGregor, G. Rosenberg, and W.S. Pierce, "The effect of valve type and drive line dP/dt on hemolysis in the pneumatic ventricular assist device," *Artif. Organs.*, vol.18, no.6, pp.454-460, 1994.
- [34] S.W. Choi, K.W. Nam, J. Chung, J.C. Lee, C.M. Hwang, Y.S. Won, K. Sun, B.G. Min, "Development of a new pulsatile extracorporeal life support device incorporating a dual pulsatile blood pump," *Int. J. Artif. Organs.*, vol.29, no.6, pp.583-590, 2006.