

압반사 제어모델을 이용한 심혈관시스템 모델링 및 시뮬레이션

최병철*, 전계록**

Modeling and Simulation of the Cardiovascular System Using Baroreflex Control Model

Byeong Cheol Choi*, Gye Rock Jeon**

Abstract

In this paper, we consider the aortic sinus baroreceptor, which is the most representative baroreceptor sensing the variance of pressure in the cardiovascular system, and propose heart activity control model to observe the effect of delay time in heart period and stroke volume under the regulation of baroreflex in the aortic sinus. The proposed heart activity baroreflex regulation model contains electric circuit sub-model. We constituted the time delay sub-model to observe sensitivity of heart activity baroreflex regulation model by using the variable value to represent the control signal transmission time from the output of baroreflex regulation model to efferent nerve through central nervous system.

The simulation object of this model is to observe variability of the cardiovascular system by variable value in time delay sub-model. As simulation results, we observe three patterns of the cardiovascular system variability by the time delay. First, if the time delay over 2.5 second, aortic pressure and stroke volume and heart rate is observed nonperiodically and observed. Finally, if time delay under 0.1 second, then heart rate and aortic pressure-heart rate trajectory is maintained in stable state.

Key Words: Modeling and Simulation, Cardiovascular System, Baroreflex Control Model

* 저자 1의 소속 춘해대학 의료공학과

** 저자 2의 소속 부산대학교 의과대학 의공학교실

1. 서론

인체 내의 순환시스템 중에서 대표적인 심혈관시스템(cardiovascular system : CVS)은 인체의 항상성(homeostasis)을 유지하기 위하여 수 많은 케환제어시스템(feedback control system)들로 구성되어 있다. 이러한 케환제어시스템에 의해 CVS의 기능이 제어되며, 인체의 활성도의 변화에 의해 전신적 또는 국소적으로 조절이 이루어진다. 이를 위해 CVS는 여러 형태의 인체 활성도에 비례하는 혈액의 순환을 보장하여야 하며, 이러한 심장의 조절 기능은 심박출량(cardiac output), 심박동수(heart rate), 그리고 일회심박출량(stroke volume)을 증가시키거나 혹은 감소시킨다.

CVS의 다양한 동적특성을 제어하는 여러 가지 제어시스템에는 중추신경계(central nervous system : CNS)와 자율신경계(autonomic nervous system:ANS) 등이 존재한다. 이들 중 ANS는 심장의 활동을 촉진하는 신경인 교감신경과 억제하는 신경인 미주신경으로 구분되며, 교감신경이 자극되면 심박동은 빈번하게 되나 미주신경이 자극되면 심장의 수축력과 박동수는 감소하게 된다. 그리고 CNS는 인체의 모든 기관의 제어를 담당하며, 반사기능을 제어하는 구심성신경과 행동기능을 제어하는 원심성신경 등으로 구성된다. CVS의 다양한 동적특성도 CNS의 압반사 제어에 의해 조절된다. 즉, 구심성신경은 대동맥궁과 경동맥동에서 감지한 신호를 연수 미주신경중추로 전달하여 심박동수를 감소시킨다. 일례로 대동맥 또는 경동맥에서 혈압이 증가되면 혈관벽이 팽창함으로 인해 반사를 유발시켜 심박동수를 감소하게 하고, 신체의 활발한 운동은 직접적으로 교감신경을 흥분시켜 우심방과 대정맥에서의 반사에 의해 심박동수를 증가하게 조절한다[1]. 이러한 심박동수변이성(heart rate variability:HRV)을 관찰하기 위하여 사용되는 스펙트럼 분석은 CVS 압반사 제어와 관련된 신경계·CVS의 상태를 평가하기 위하여 임상 의학에서 비침습적인 분석 도구로 사용되어진다[2]. 따라서 많은 연구자들이 CVS 압반사

제어 조절에 대한 영향과 CVS 변이성을 분석하기 위하여 많은 연구를 수행하고 있다.

본 연구에서는 CVS 전기회로 모델을 사용하여 심 활성도 압반사제어 모델을 제안하였다. 제안된 압반사제어 모델은 동맥압이 안정 상태일 때의 압반사제어 특성을 수학적인 형식론을 사용하여 모델링하였으며, 압수용체 케환제어에서의 시간지연에 따른 CVS 변이성을 관찰하기 위하여 시물레이션을 수행하였다.

2. 방법

2.1 심혈관시스템

CVS의 다양한 동적특성은 여러 가지 즉, 혈류역학적인 변화, 호르몬, 뇌간, 그리고 자율신경계 등의 요인들에 의하여 변화된다. 그리고 아직까지 알려지지 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 특수 흥분전도시스템에 관한 연구, 그리고 연구 관심 영역의 제어 기능만을 고려한 CVS 모델에 관한 연구를 수행하고 있다.

본 연구에서 사용한 CVS 전기회로 모델은 Rideout[3]에 의해 제안된 페루프 심혈관 전기회로 모델의 형태구조를 기반으로 하였으나, CVS의 형태구조학적인 특성을 고려하여 일부분을 수정하여 구성하였으며, 이를 심 활성도 압반사제어 모델의 CVS로 사용하였다.

2.2 심 활성도 압반사제어 모델

인체의 모든 기관, 조직, 케환제어시스템 등에서 발생하는 현상들을 감지하고 제어하는 총괄적인 기능을 담당하고 있는 CNS는 CVS에서 발생하는 다양한 동적특성의 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 존재하

며, 이들 중 압반사제어 기능을 담당하는 압수용체도 존재한다.

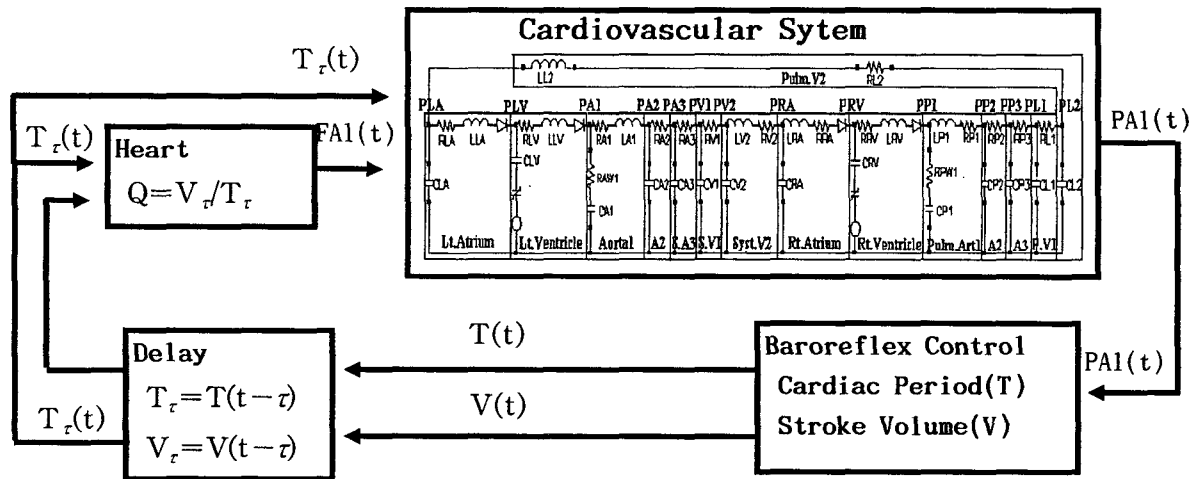
본 연구에서는 CVS 내의 압력의 변화를 감지하는 압수용체 중 가장 대표적인 대동맥동 압수용체를 고려하였으며, 대동맥동의 압반사 조절시 심주기(heart period: T)와 일회심박출량(stroke volume: V)의 시간지연에 대한 영향을 관찰하기 위하여 심활성도 압반사제어 모델을 제안하였다. 제안된 심 활성도 압반사제어 모델의 구성도는 그림 1과 같다.

대동맥 압수용체에서 감지되는 대동맥압은 그림 1의 상변에 위치한 CVS 모델의 출력 PA1이며, 이를 연속시스템에 사용하는 형식론(formalism)인 미분방정식을 적용하면 식 (1)

력이며, PA2(pressure of the aorta 2)는 원위 대동맥을 의미하며, 그리고 RA1(resistance of the left aorta 1)은 대동맥의 저항을 의미한다. 동맥압의 압반사제어 모델(그림 1의 baroreflex control 부분)은 PA1을 입력으로 하여 심 활성도 압반사제어 모델의 주요 변수인 심 주기와 일회심박출량을 유도하는 수학적인 비선형회환 모델로 모델링하였다.

첫째, 심주기를 상태-공간 영역에서 압력에 의존하는 변수로 가정하고 식 (3)과 같은 시그모이드 함수로 나타내었다

$$T(P) = T_s + \frac{T_m - T_s}{1 + re^{-aPA1/P_n}}, \text{ with } T_m \gg T_s \quad (3)$$



<그림 1> 심활성도 압반사 제어 모델

과 식 (2)로 표현할 수 있다.

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

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

여기서 CA1(compliance of the aorta 1)은 대동맥의 컴플라이언스이고, FLV(outflow from the left ventricle)와 FA1(outflow from the aorta 1)은 좌심실과 대동맥에서 출력되는 혈류이며, LA1(inertia of the aorta 1)은 대동맥의 이너턴스이고, PA1(pressure of the aorta 1)은 대동맥 압수용체에서 감지되는 압

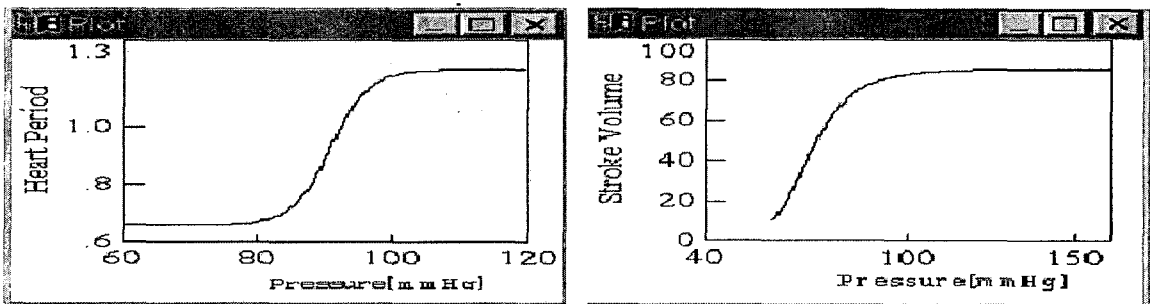
여기서 T_s 와 T_m 은 심주기가 가장 짧은 기간과 긴 기간을 나타내며, P_n 은 CVS가 평형을 유지하는 경우 평균 동맥압으로 안정상태의 평균 동맥압을 의미한다. 그리고 a 와 v 는 평균 동맥압과 심주기의 관계에 의해 나타내는 그림 2(a)와 같은 곡선의 범위와 기울기를 의미한다 [4]. 평균 동맥압이 변화되는 경우 압반사 조절에 의해 심주기가 제어됨을 알 수 있다.

둘째, 일회심박출량은 동맥압의 변화에 민감하게 반응하므로 식 (4)와 같이 표현하고, 이를 그래프 형태로 나타내면 그림 2(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 일회심박출량, P_v 는 심박출량이 없을 때의 평균 동맥압을 의미한다.

박출량이 심각하게 감소하기 때문이다. 심 활성화도 제어 모델에서의 시간 지연(그림 1의 delay 부분)의 기전은 다음과 같다. 대동맥동 압수용체에서 감지된 압력은 구심성신경으로 정보가 전달되고, 이 정보는 중추신경을 거쳐 연수미주중추에 전달되며, 연수미주중추에서의 제어신호가 원



<그림 2> (a) 심주기-동맥압 궤적(안정상태), (b) 일회심박출량-동맥압 궤적(안정상태)

심 활성화도의 압반사 조절, 심주기, 심수축력, 그리고 일회심박출량 등은 동맥압에 따라 변화한다. 즉, 평균 동맥압력이 생리학적으로 허용

심성신경으로 전달되어 제어 기능을 수행한다. 따라서 심주기와 일회심박출량은 주기 τ 만큼 지연된다. 지연된 심주기는 심장 펌프에 있어서 심

<표 1> 심활성도 압반사 제어 모델의 파라미터

CVS Model [PA1 section]	Value	Units	Heart Rate	Values	Units	Stroke Vol.	Value	Units
PA1	60-130	mmHg	T_s	0.6	s	V_{max}	86	ml
PA2	60-130	mmHg	T_m	1.2	s	P_v	25	mmHg
FLV	0-900	ml/s	P_n	89	mmHg	β	72	
FA1	0-800	ml/s	α	31		κ	7	
RA1	10	gm/(cm ⁴ *s)	γ	6.7×10^{13}				
LA1	1.0	gm/cm ⁴						
CA1	0.00018	cm ⁴ *s ² /gm						

되는 범위 이내일 경우에는 일회심박출량은 거의 일정한 상수 값으로 나타난다[5]. 그러나 평균 동맥압이 동맥압 압수용체에서 감소되는 현상이 발생할 경우에는 심박출력은 현저하게 증가되지 않고 교감신경계의 감응이 증가하여 심장이 보다 빠른 속도로 수축하도록 한다. 이와는 반대로 평균 동맥압이 생리학적으로 허용되는 범위 이하로 저하되면 심박출량은 급속하게 감소한다. 왜냐하면 전신 혈압이 매우 낮게 떨어지면 심장은 심질환 증상을 나타내기 때문에 심

실의 강도를 변화시키며, 일회심박출량과 심주기의 비는 대동맥에서의 혈류량을 변화시킨다.

본 연구에서 제안한 심 활성화도 압반사 제어 모델에 사용된 파라미터들의 정의와 값들은 표 1과 같다. 표 1에서 정의한 파라미터들을 전기회로 모델의 타당성을 검증하기 위하여 범용적으로 사용되는 시물레이션 도구인 VisSim에서 제공되는 Runge-Kutta 4차 방정식을 적용하여 시물레이션 하였다. 시물레이션의 수행 동안 모델의 파라미터들의 값들을 고정하고, 폐환제어계의 시간지연

파라미터 “ τ ”를 변경시켜 “ τ ”의 변화에 대한 심활성도 압박사 제어 모델의 감응성을 관찰하였다.

3. 시뮬레이션 결과 및 고찰

CVS 압박사제어 조절에 대한 영향과 CVS의 변이성 분석은 많은 연구자에 의해 지속적으로 연구가 진행되고 있다. Borst는 경동맥동신경(carotid sinus nerve)에 낮은 강도의 자극을 주기적으로 인가하여 CVS의 응답 잠복기 동안의 압수용체 반사의 활성도 및 비활성도를 평가하였다[7]. Madwed는 Windkessel 모델에 ANS의 기능을 대체하는 제어시스템을 구성한 후 HRV의 스펙트럼을 분석하여 저주파수진동(low-frequency oscillations)은 시간지연이 고려된 제어시스템에서 발생함을 보고하였다[8]. Cavalcanti는 비박동성 모델인 Windkessel 모델을 사용하여 평균 동맥압을 검출하고, 압수용체의 조절 시간지연을 시뮬레이션하였다[9]. 이들 연구자에 의해 제안된 회로 및 모델들은 CVS의 변이성 관찰 및 심질환의 진단 보조에 유용한 정보로 사용되고 있다.

본 연구에서는 CVS 전기회로 모델[10]을 사용하여 심활성도 압박사제어 모델을 제안하였다. 제안한 모델에서 동맥압이 안정상태일 때의 압박사제어 특성을 수학적인 함수로 나타내어 압수용체 궤환제어에서의 시간지연에 따른 CVS의 변이성을 관찰하기 위하여 VisSim을

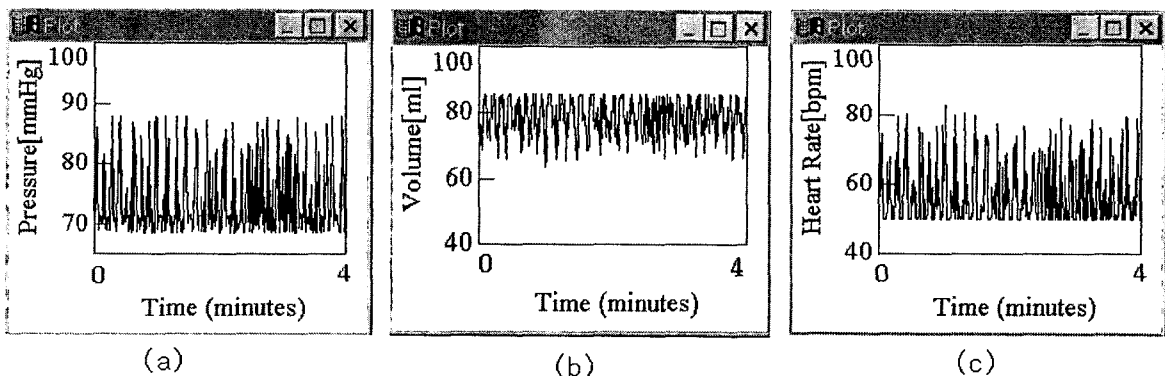
이용하여 시뮬레이션을 수행하였다.

첫 번째, 시간지연이 2.5초 이상일 경우에는 대동맥압, 일회심박출량, 심박동수가 그림3과

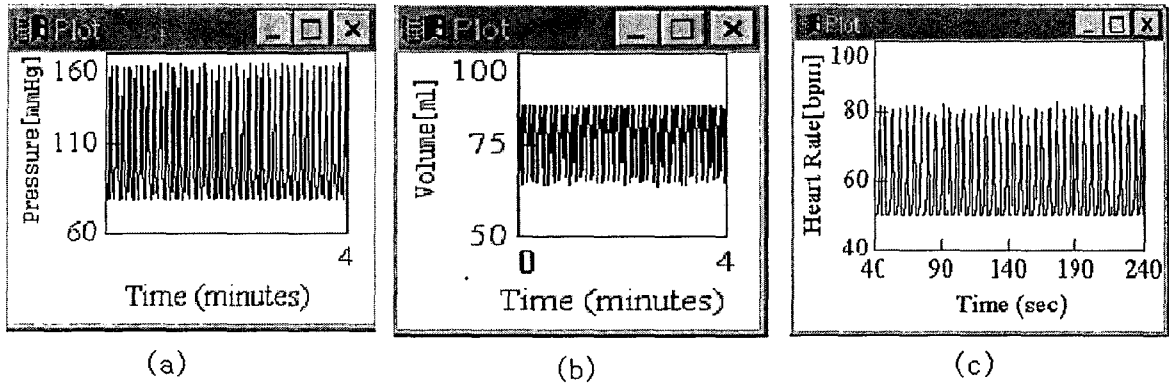
같이 비주기적으로 발생함에 의해 CVS의 변이성이 매우 명백하게 나타났으며, 시간이 경과할 수록 더욱 더 불규칙하게 됨을 관찰할 수 있었다. 두 번째, 시간지연이 0.1초에서부터 2.5초 사이일 경우에는 대동맥압, 일회심박출량, 심박동수가 그림 4와 같이 주기적으로 진동이 발생함을 관찰 할 수 있었다.

그림 3과 그림 4의 심박동수, 일회심박출량, 그리고 동맥압의 데이터를 삼차원 공간상에 나타내면 그림 5(a)와 그림 5(b)와 같이 된다. 그림 5(a)에서는 심박동수, 일회심박출량, 그리고 동맥압들이 일정한 궤적 공간을 가지나 그림 5(b)에서는 일정한 궤적 공간을 가지지 못함을 관찰할 수 있었다. 시간 지연이 0.1초 이하인 경우의 심박동수와 동맥압-심박동수 응답 곡선은 그림 6과 같으며, 심박동수와 동맥압-심박동수 궤적은 안정상태를 유지함을 관찰할 수 있었다.

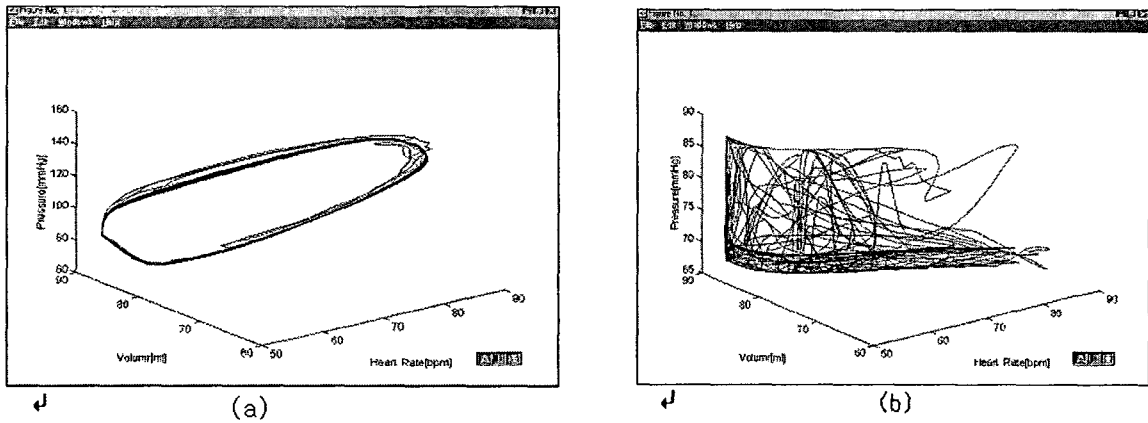
과도상태가 끝난 후에 주기적인 지역 내에서의 시간지연에 따른 심박동수와 동맥압-심박동수의 궤적은 그림 7과 같다. 시간지연이 0.2초, 0.7초 그리고 1초로 시간이 증가함에 따라 심박동수의 크기는 점점 커지고, 심박동수는 일정 시간 내에서 감소함을 관찰할 수 있었다. 또한 시간 지연이 증가할 수록 동맥압·심박수 궤적이 점차 커짐을 알 수 있었다.



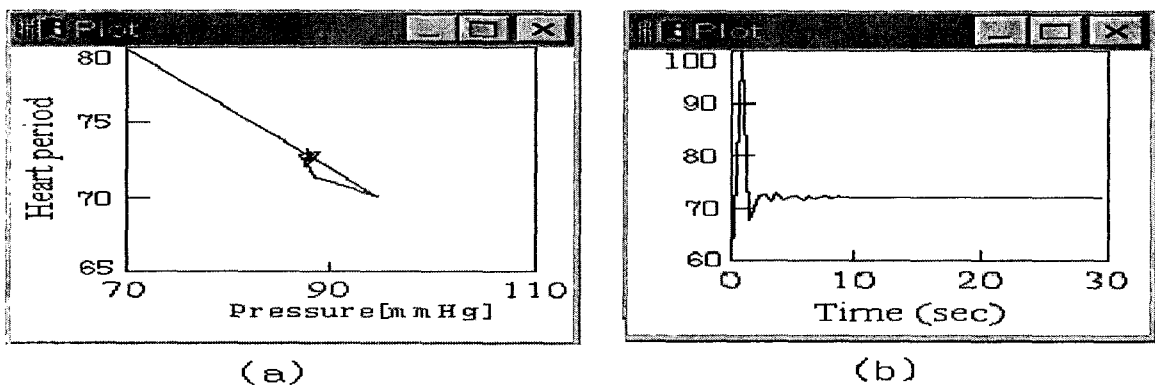
<그림 3> 시간 지연이 2.5초인 경우 (a)동맥압, (b)일회심박출량, (c)심박수



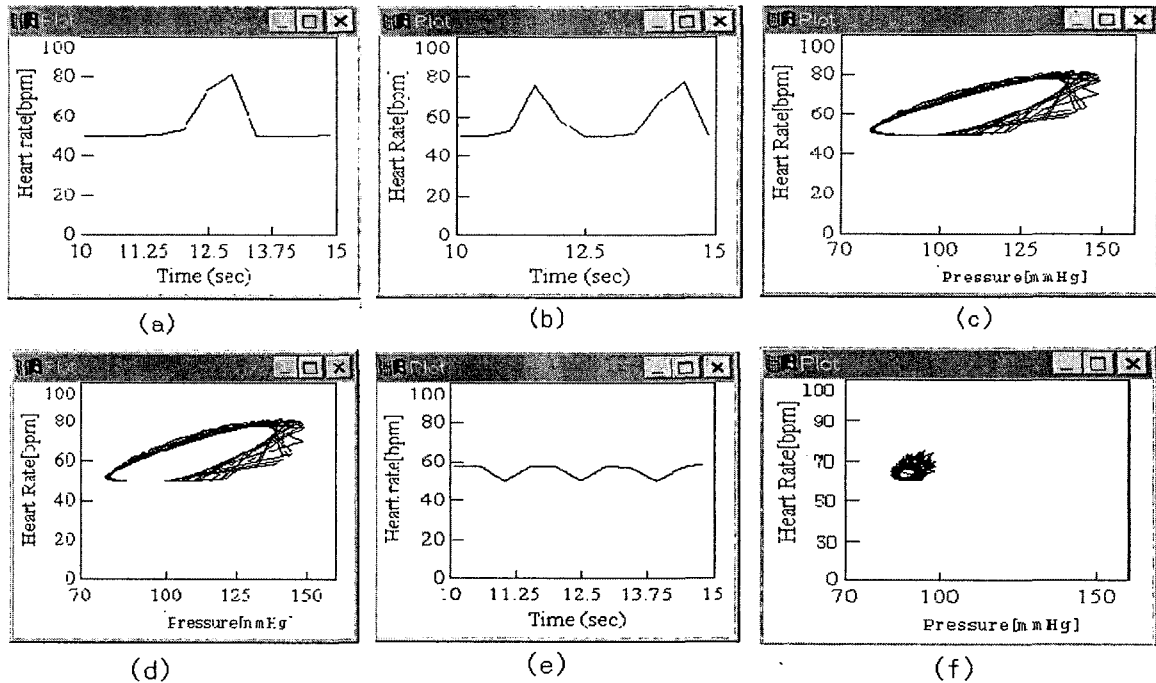
<그림 4> 시간 지연이 1.6초인 경우 (a)동맥압, (b)일회심박출량, (c)심박수



<그림 5> 동맥압의 삼차원 궤적 그리고 (a) 시간 지연이 2.5초인 경우의 심박수, 일회심박출량 (b) 시간 지연이 1.6초인 경우의 심박수, 일회심박출량



<그림 6> 시간 지연이 0.1초 이하인 경우의 (a)동맥압-심주기 응답 곡선, (b)심박수 응답 곡선



<그림 7> 시간 지연에 의한 심박수와 동맥압 · 심박수 변이 궤적, (a)심박수(시간 지연 1초), (b)동맥압 · 심박수 궤적, (c)심박수(시간 지연 0.7초), (d)동맥압 · 심박수 궤적, (e)심박수(시간 지연 0.2초), (f)동맥압 · 심박수 궤적

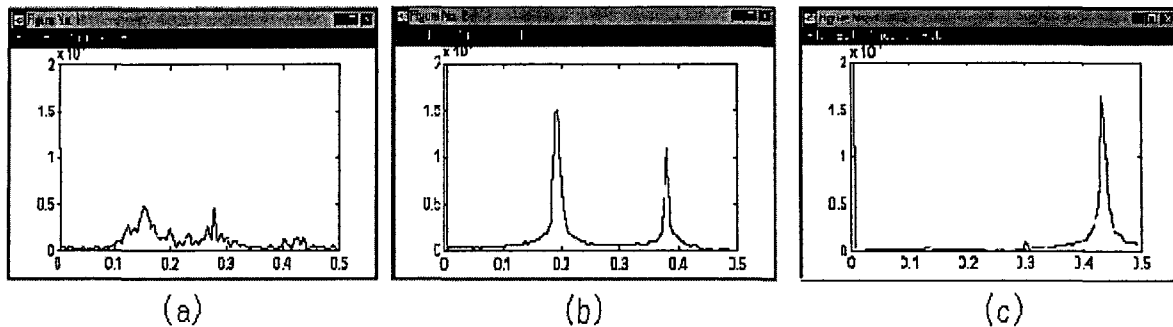
시간 지연에 따른 심박동수를 고속푸리에변환하여 스펙트럼을 분석하면 그림 8과 같다. 그림 8(a)는 시간 지연이 2.8초일 때의 심박동수가 비주기적인 형태로 발생되므로 이에 대한 스펙트럼 분석은 전 주파수대역에 걸쳐 피크가 발생함을 알 수 있었다. 그림 8(b)는 시간 지연이 2초일 때의 심박동수가 주기적인 형태로 발생되므로 이에 대한 스펙트럼 분석 결과 HRV의 고주파수대역 즉, 약 0.2Hz와 0.38Hz에서 두 개의 높은 피크를 관찰 할 수 있었다. 그림 8(c)는 심박동수가 주기적인 형태이나 시간 지연이 0.8초인 경우에는 약 0.43Hz에서 높은 피크를 관찰할 수 있었다. 이러한 심박동수의 스펙트럼 분석은 ANS의 두 가지 상반된 메카니즘인 교감시경계와 미주신경계의 작용을 정량적으로 평가할 수 있는 효과적인 방법으로 알려져 있다.

시간지연이 미주신경계의 제어 영향과 유사하게 되면 심박동수의 스펙트럼은 주로 고주파수대역에서 형성되며, 시간지연이 교감신경계의 영향과 유사하게 되면, 심박동수의 스펙트럼

은 저주파수대역에 형성된다. 이러한 심박동수의 스펙트럼의 특성은 심혈관 압박사 제어와 관련하여 신경-CNS를 평가하기 위한 비침습적인 도구로 사용 가능하리라 사료된다.

4. 결론

본 연구에서는 대동맥 압수용체의 압박사제어 시 시간 지연에 대한 CVS의 특성변화를 관찰하기 위하여 심 활성화 압박사제어 모델을 제안하였다. 제안된 모델은 다음의 가정에 의해 모델링되었다. 첫째, CVS의 많은 압수용체 중 대표적인 대동맥 압수용체만을 고려하였다. 둘째, 압수용체 제어에 순환시스템과 말초저항의 영향은 고려하지 않았다. 마지막으로 교감-미주신경 경로나 길항작용의 영향 등을 구분하지 않았다. 그리고 제안한 심 활성화 압박사 제어 모델을 시뮬레이션하기 위하여 표 1에서 정의한 파라미터들과 시간지연을 변수로 사용하였다.



<그림 8> 시간 지연에 의한 심박수의 고속푸리에변환 스펙트럼, (a)시간 지연이 2.8초, (b)시간 지연이 2.0초, (c)시간 지연이 0.8초인 경우

시물레이션의 수행결과 시간지연에 따라 심활성도 압박사제어 모델이 변이성을 가짐을 관찰할 수 있었다. 즉, 시간지연이 0.1초 이하일 경우는 심박동수와 동맥압-심박동수 궤적은 적은 궤적 공간에 분포됨을 관찰할 수 있었다. 그리고 시간지연이 0.1초에서 2.5초 사이일 경우에는 시간이 증가할수록 심박동수의 평균치는 증가하나 일정 시간 내의 주기는 감소하고, 동맥압-심박동수의 궤적은 증가함을 관찰할 수 있었다. 그러나 시간지연은 2.5초 이상일 경우에는 심박동수와 동맥압-심박동수 궤적은 불안정한 상태로 변형되어 비주기적이며 불규칙적인 상태천이가 발생됨에 의해 심박동수, 일회심박출량, 그리고 동맥압의 삼차원 공간 상에서 불규칙한 궤적을 형성하는 것을 관찰할 수 있었다. 마지막으로, 이러한 시간지연에 따른 심박동수를 고속푸리에 변환하여 스펙트럼을 분석한 결과 자율신경계의 압박사 제어 현상을 관찰할 수 있었다. 따라서 심활성도, 압박사제어 모델은 시간지연에 의해 심박동수, 일회박출량, 그리고 동맥압 등이 효과적으로 제어됨을 알 수 있었다.

참고문헌

[1]. 강두희. 생리학, 개정 4판, 연세대학교 의과대학 생리학교실, 신광출판사, 1992 : 8.1- 8.78
 [2]. Maliani A., Pagani M., Lombardi F., and Cerutti S., "Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain", *Circ.*, 1991 ; 8.4 : 1482-1492,

1991
 [3]. Rideout V. C., "Mathematical and Computer Modeling of Physiological System", Englewood Cliffs, NJ, Prentice-Hall, 1991 : 68-156
 [4]. 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.*, 1969 ;811-824
 [5]. Suga H., Sagawa H., and Kostiuik D. P., "Controls of ventricular contractility assessed by pressure-volume ratio, E_{max} ", *Cardiovas. Res.*, 1976 ; 10 : 582-592
 [6]. Akselrod S., Gordon D., Madwed J. B., Snidman N. C., Shannon D. C., and Cohen R. J., "Hemodynamic regulation: Investigation by spectral analysis" *Am. J. Physiol.*, 1985 ; 249 : H867-H875
 [7]. Borst C. and Karemaker J. M., "Time delay in the human baroreceptor reflex,"*J. Auton. Nerv. Syst.*, 1983 ; 9 : 399-409
 [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.*, 1989 ; 256 : H1573-H1579
 [9]. Cavalcanti Silvio and Belardinelli 뚜캐, "Modeling of Cardiovascular variability Using a Differential Delay Equation". *IEEE*

trans. on Biomed. Eng., 1996 ; 43 : 10

[10]. 최병철, 이승진, 엄상의, 남기곤, 이영우,
전계록, “심혈관 시스템의 압수용체에 의한 심
박동 제어의 수학적 모델링 및 시뮬레이션”,
대한의용생체공학회 추계학술대회, 1996 :
80-85