

인체 심혈관계의 이론적 분석을 위한 시스템 시뮬레이션모델에 관한 연구

Systemic Simulation Models for the Theoretical Analysis of Human Cardiovascular System

심 은 보*, 고 형 중, 윤 찬 현
(Eun Bo Shim, Hyung Jong Ko, and Chan Hyun Youn)

Abstract : This paper reviews the main aspects of cardiovascular system dynamics with emphasis on modeling hemodynamic characteristics using a lumped parameter approach. Methodological and physiological aspects of the circulation dynamics are summarized with the help of existing mathematical models. The main characteristics of the hemodynamic elements, such as the heart and arterial and venous systems, are first described. Lumped models of micro-circulation and pulmonary circulation are introduced. We also discuss the feedback control of cardiovascular system. The control pathways that participate in feedback mechanisms (baroreceptors and cardiopulmonary receptors) are described to explain the interaction between hemodynamics and autonomic nerve control in the circulation. Based on a set-point model, the computational aspects of reflex control are explained. In final chapter we present the present research trend in this field and discuss the future studies of cardiovascular system modeling.

Keywords : lumped parameter model, hemodynamics of the cardiovascular system, autonomic nerve control

I. 서론

인체 심혈관계(cardiovascular system)는 순환을 담당하는 주요 장기시스템으로서 크게 보아 혈액(blood), 심장(heart), 혈관(vessels)의 세 부분으로 구성되며, 세포 및 조직에서 요구되는 산소, 영양분 및 호르몬 수송 뿐 아니라 인체 면역 시스템의 주요 부분을 담당하고 있다. 심혈관계의 생리학적 변화를 좌우하는 요인으로는 심근세포의 생리적 특성, 심장의 활동상태, 혈관과 혈액의 역학적 특성 및 신경계와 호르몬에 의한 자율조절기능(ANS; *autonomous nerve system*)이 있으며, 이들의 상호작용에 의해 신체의 혈액순환이 이루어진다. 현재 심혈관계와 관련된 질병들은 인간의 사망 원인 중 상당부분을 차지하고 있으며, 성인병의 만연과 더불어 관련 환자 수가 급격히 증대되고 있는 실정이다. 지금까지 이러한 심혈관계 관련 질환들의 연구에서는 신약개발을 위한 세포생화학적 방법들이 주를 이루어 왔다. 그러나 이러한 미시적 관점의 연구와 더불어 생물-물리학적 측면(biophysical aspect)의 거시적 접근 방법의 중요성이 점점 증가하고 있다. 특히 고혈압, 동맥경화, 당뇨, 신부전 등과 같은 대부분의 심혈관 관련 질환들은 밀접한 상호 연관성을 가지는 것으로 보고되고 있으며, 혈압, 에너지 등에 대한 항상성(homeostasis) 유지 메커니즘(일종의 생체 제어시스템)에 의해서 지대한 영향을 받는다는 가설들이 제시되고 있다.

* 책임저자(Corresponding Author)

논문접수 : 2004. 9. 20., 채택확정 : 2004. 10. 26.

심은보 : 강원대학교 기계메카트로닉스공학부

(ebshim@kangwon.ac.kr)

고형중 : 금오공과대학교 기계공학부(kohj@kumoh.ac.kr)

윤찬현 : 한국정보통신대학교 공학부(chyoum@icu.ac.kr)

※ 본 연구는 2002년 금오공과대학교 학술연구비에 의하여 지원된 연구입니다.

따라서 이와 같은 관점에서 볼 경우, 미시적인 생화학 연구와 병행하여 인체 기능에 대한 시스템적 연구가 불가피하다.

이러한 연유로 심혈관 관련 시스템적 연구들이 생리학적, 의공학적 측면에서 다양하게 진행된 바 있는데, 주로 실험 및 임상적 방법들을 통하여 이루어졌다. 그러나 최근 들어 컴퓨터를 이용한 수치해석 기술의 획기적 발전과 병행하여 심혈관계에 관한 다량의 실험데이터들이 축적됨에 따라 이를 종합적으로 포괄하기 위한 컴퓨터 시뮬레이션 모델들이 심혈관계 연구를 위한 유력한 방법으로 떠오르고 있다.

현재까지 제시된 심혈관 관련 수치적 모델들의 경우, 그 방법의 단순성 및 개념의 명확성으로 인하여 집중식 파라미터(lumped parameter) 방법에 기초한 것들이 주를 이루고 있다. 1959년 Grodins[1]에 의해 최초의 동적모델이 제시된 이래로 심혈관계에 대한 많은 집중식 파라미터 시뮬레이션 모델들이 제시된 바 있는데, 연구목적 및 방법상의 측면에서 매우 다양한 특성을 보여주고 있다[2-10]. 이러한 연구들에는 관상순환계(coronary circulation), 뇌순환계(cerebral circulation), 폐순환계(pulmonary circulation) 등과 같은 중요 특정 부분 순환계에 대한 집중식 파라미터 측면의 방법[6,7,11-15,16,17] 및 종합적 심혈관 혈류역학 모델(integrated cardiovascular hemodynamic model)[5,9,18,19]과 심혈관 자율조절 메커니즘에 대한 시스템 모델[8,20]들이 포함되어 있다.

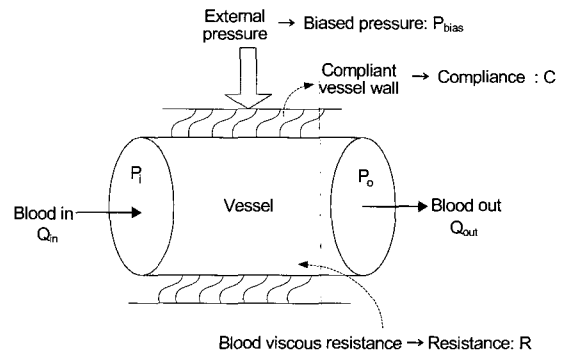
이 논문에서는 지금까지 제시된 심혈관 시스템 모델들에 대한 연구결과 및 연구동향에 대하여 살펴보기로 한다. 아울러 심혈관 전체에 대한 lumped 모델 및 심혈관계 자율조절 기능에 대한 생리학적, 방법론적 이슈들을 개괄하게 될 것이다. 그러나 여기에서는 심혈관계의 운동(exercise) 및 열부하(heat stress) 효과에 관한 내용들은 그 생리적 메커니즘의 불확실성과 복잡성을 고려하여 리뷰 대상에서 제외하였

다. 반면 본 논문에서는 주로 전체 심혈관계의 혈류역학 분석을 위한 집중식 파라미터모델들 및 이와 밀접히 관련된 심혈관 자율조절 기능에 관련된 중요 이슈 및 최근 연구결과들을 소개하며, 향후의 연구방향에 대해서 개괄한다. 그리고 중요 부분 순환계 모델에 관한 내용 그 자체로서 너무나 방대한 또 하나의 영역이기 때문에 여기에서는 다루지 않는다. 우선 다음 2장에서는 심혈관계를 구성하는 혈류역학적 구성요소에 대한 모델링 방법론 및 연구결과를 소개하며, 심혈관계의 자율조절 기능에 관한 연구는 3장에서 각각 다룬다. 그리고 4장에서는 이 분야의 연구 전망 및 향후 과제에 대하여 간단하게 기술한다.

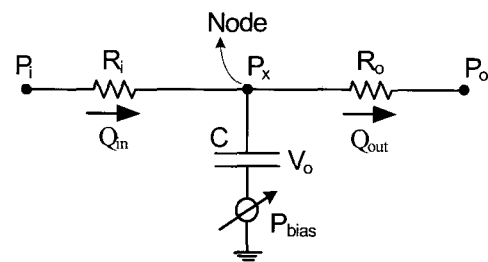
II. 혈류역학계(hemodynamic system)에 대한 집중식 파라미터 모델

인체 심혈관계는 그림 1에서 보는 바와 같이 순환계에서의 혈액흐름(blood flow)에 관한 내용인 혈류역학(hemodynamics) 부분과 순환계에 대한 인체 자율조절 기능으로 나누어진다. 혈류순환 부분은 좌심장-동맥시스템-조직순환-정맥시스템-우심장-폐순환으로 이루어지며, 자율조절기능은 작용시간범위에 따라서 단기적조절기능(short term control)과 장기적 조절기능(long term control)으로 나뉘며, 아울러 관상동맥계나 뇌순환계 등과 같은 특정부분순환 조직에서는 대사산물(metabolites)의 증감에 따른 혈관평활근(vascular smooth muscle)의 혈류부분조절기능(local control)이 존재한다.

집중식 파라미터 모델에서는 인체 단일혈관 또는 특정혈관군의 혈류역학적 특성요소들을 그림 2에서 보는 바와 같이 등가 전기회로 요소로 바꾼다. 우선 각 혈관에서의 혈압은 전압, 혈관의 탄성, 즉 컴플라이언스는 커패시터(capacitor), 혈류의 점성저항은 저항체, 혈관에서의 혈류량(blood flow rate)은 전류로 대치하고, 이들을 연결한 전기회로로 구성한다. 그러나 여기에서는 혈류역학시스템 고유의 의미를 강조하기 위하여 전압 V , 전류 I 등과 같은 전기적 변수 대신에 혈압 P , 유량 Q 등과 같은 혈류역학적 변수를 그대로 사용하였다. 그리고 이때 혈관 또는 혈관군에 가해지는 외압은 부가압력(biased pressure)으로 가정하여 커패시터와 연



(a) 혈관의 혈류역학 요소

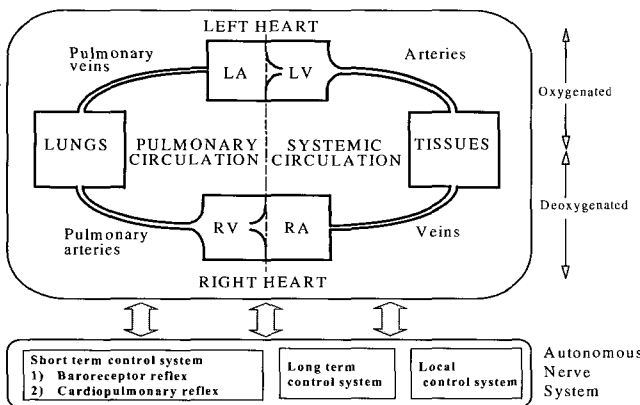


(b) 등가 전기회로

그림 2. 심혈관계의 혈류역학 요소에 대한 전기적 사상.
Fig. 2. Electrical analog of vascular hemodynamic elements.

결된다. 한 예로서 Heldt 등[23]에 의해 제시된 바 있는 전체 심혈관 등가회로가 그림 3에 나타나 있다.

여기에서 심혈관계의 혈류역학적 요소들은 좌·우심실, 폐순환, 동맥, 그리고 조직순환(systemic circulation), 정맥 등의 12개로 요소로 이루어진다. 이때 조직순환 및 정맥 요소들은 혈류역학적 관점에서 상체부분(upper limb), 신장(kidney), 내장부분(splanchnic limb), 그리고 하체부분(lower limb)으로 나누어진다.



LA: 좌심방, LV: 좌심실, RA: 우심방, RV: 우심실

그림 1. 심혈관계의 개략도.

Fig. 1. Schematic of the cardiovascular system.

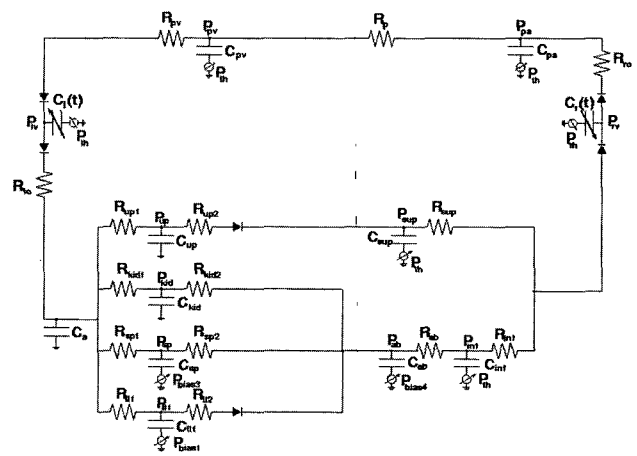


그림 3. 인체 심혈관계에 대한 집중형 파라미터 모델의 회로도.

Fig. 3. Circuit diagram of the lumped parameter model for human cardiovascular system.

이와 같은 등가전기회로의 절점들에 대하여 키르히호프의 법칙을 적용하면 다음과 같은 연립 상미분방정식이 유도된다.

$$\frac{dV}{dt} = Q_{in} - Q_{out} \quad (1)$$

$$Q = (P_i - P_o) / R \quad (2)$$

$$P = V / C \quad (3)$$

여기서 V 는 혈관에서의 혈액체적, Q 는 혈류량, P 는 압력 그리고 C 는 커패시턴스를 나타내며, 하첨자 i 와 o 는 각각 유입 측과 유출 측을 나타낸다. 혈관 각 부분에서의 체적은 (1)의 유입유량과 유출유량의 차이로부터 결정된다. 이때 유입 및 유출 유량은 각 절점에서의 압력차와 저항으로부터 구해진다. (3)의 관계식을 적용하면 최종적으로 절점에서의 새로운 압력 값을 구한다. 이러한 원리를 모든 혈관계 요소들에 대하여 적용하여 풀면 시간에 따라 변화하는 모든 절점에서의 압력 값을 구할 수 있게 된다. 2장의 나머지 부분에서는 이들 혈류역학적 요소들에 대한 개념 및 연구결과들을 소개하기로 한다.

1. 심장모델링

심혈관계 모델링에서 심실(ventricle)은 입구와 출구 밸브를 가진 하나의 chamber로 간주된다. 이때 chamber의 컴플라이언스(커패시턴스)는 시간에 따라 변하는 변수로 가정되는데, 이와 같은 접근방법을 '심실에 대한 가변커패시터(variable capacitor) 모델'이라고 한다. 1982년 Campbell 등[21]은 5개의 요소를 가진 심혈관 모델을 제시한 바 있으며, 여기에서 심실에 대한 가변커패시터 모델이 사용되었다. 이때 심실 컴플라이언스의 시간적 변화는 Sunagawa와 Sagawa[22]의 동물실험에서 제시된 값을 기초로 하였다. 즉 이완기 말기(end-diastole) 시점의 최대값과 수축기 말기(end-systole) 시점의 최소값에 기반을 둔 심실의 압력-체적 곡선을 사용하였다. 이 심실모델은 비교적 간단하고 실험결과와 결부하는데 유리하기 때문에 대부분의 심혈관 시스템 논문들에서 사용되고 있다[8,22-24]. 기존의 연구들에 따르면 좌심실의 이완기 말기 시점의 최대 컴플라이언스 값은 대략 1.7 - 6.7 ml/mmHg의 범위에 있으며[26], 수축기 말기 시점의 최소 컴플라이언스 값은 약 0.5 ml/mmHg의 값을 가지고 있다[27].

정상적인 심박동수에서 심방의 수축은 그다지 중요한 역할을 하지 않는 것으로 알려져 있다. 이러한 연유로 대부분의 심혈관 시스템 모델에서 심방효과는 폐정맥요소 혹은 심실요소에 합산되도록 하거나[23,24], 별개의 요소로 근사할 경우에는 일정한 컴플라이언스를 가정한 매우 간단한 방법이 주로 사용되었다[28,29,30,31].

2. 동맥모델링

심혈관계 모델링에서 동맥혈관은 저항체, 커패시터 및 인덕터(inductor)의 적절한 조합으로 표현된다. 저항체는 혈류의 점성소산(viscous dissipation)을, 커패시터는 혈관의 컴플라이언스를, 인덕터는 혈류의 속도관성효과를 나타낸다. 즉 이러한 방식의 동맥혈관들을 목적에 따라서 적절히 배치하

여 심혈관계를 구성한다. 그림 3에서와 같이 단순한 하나의 요소로 나타낼 경우, 계산이 단순하며 관련 상수 선정이 매우 용이하다. 그러나 동맥들의 부위에 따른 값의 차이나 변화를 알 수 없다. 반면 너무 지나치게 많은 동맥요소들을 사용할 경우 동맥 부위에 따른 자세한 값을 구할 수 있다는 장점이 있으나, 관련 상수 선정이 어렵다는 취약점을 지니고 있다. 지금까지 제시된 동맥모델은 크게 보아서 집중식 파라미터 모델 [32-38] 및 분산형 동맥모델[39-42]의 두 가지로 나눌 수 있다. 분산형 동맥모델은 동맥을 일차원적 신축 혈관으로 가정하여 유체역학 방정식을 풀어서 각 부위의 해를 구한다. 분산형 동맥모델의 경우, 동맥을 따른 압력파형을 자세히 추적할 수 있다는 장점이 있지만, 계산과정이 복잡하고 계수선정에 상당한 난점이 따른다.

Guyton 등[36]은 동맥요소를 해부학적 형상에 따라 매우 자세히 분리하였으며, 신장, 호흡계, 호르몬 수송 등을 포함하여 전체적으로 무려 360개의 요소를 가진 모델을 구성한 바 있다. Avolio[3]의 경우 128개로 구성된 동맥요소를 사용하여 심혈관계의 혈류역학적 특징을 조사하였다. Stettler 등[43]과 Xiao 등[44]은 분산형 동맥모델을 이용하여 심혈관계 동맥파형 전달현상을 해석한 바 있다.

3. 조직미세순환

미세순환에는 소동맥(arteriole), 전모세혈관 끝막근(precapillary-sphincters), 모세혈관(capillaries), 후모세혈관 소정맥(postcapillary-venules) 등과 같은 다양한 미소 혈관 요소들이 포함되어 있다. 미세순환은 전체 순환계에서 주된 혈류저항체로서 역할을 하고 있다. 즉 미세순환 부분에서 가장 많은 혈압강하가 이루어진다. 통상 심혈관에서의 저항은 "peripheral resistance units (PRU : mmHg · s/ml)"로서 표시된다. 심박출량(cardiac output)과 통상적 동맥혈압을 고려하여 계산하면, 인체의 미세순환의 전체 저항 값은 약 1 PRU로 추산된다[31, 32]. 이러한 미세순환현상은 조직세포와 투석액사이의 물질전달이 고려되는 투석(hemodialysis) 시뮬레이션 [45, 46, 47]이나, 하체에서 혈액 내 혈장의 조직세포로의 전이가 활발한 순환계 중력효과[23,48] 등을 해석할 때 특히 중요하다.

Melchior 등[25]과 Ursino 등[29]은 두 개의 분기를 가진 미세순환모델을 제시한 바 있는데, 하체부분과 그 이외의 미세순환 요소로 분리하여 계산하였다. 반면 Heldt 등[23]은 중력의 심혈관 생리학효과를 분석하기 위하여 4가지의 미세순환 분기를 가진 모델을 사용한 바 있다. 신장의 투석관련 시스템 모델의 경우 Ursino 등[45-47]에 의하여 집중적으로 연구된 바 있는데, 여기에서는 모세혈관-조직-투석액 사이의 물질전달을 고려한 모델이 심혈관계 순환계와 결부되어 해석되었다. 아울러 이 모델들에서는 투석 중의 혈액체적감을 보상하기 위한 단기적 자율조절기능이 구현되어 사용되었다.

4. 정맥시스템모델링

모세혈관들의 혈액은 합쳐져서 정맥을 통하여 심장으로 되돌아간다. 정맥계를 집중식 파라미터 방법을 사용하여 모델링하기 위해서는 저항, 커패시턴스 등에 대한 값들이 적절히 지정되어야 한다. 미세순환과 비교하여 정맥에서의 혈

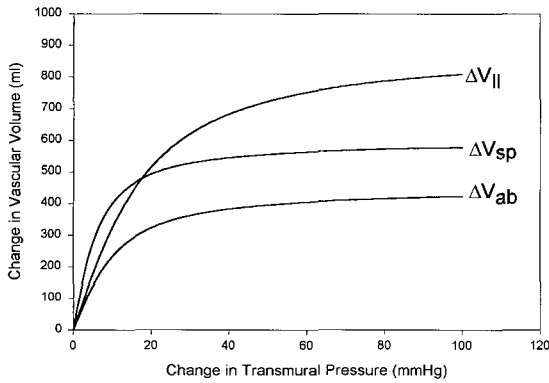


그림 4. 정맥들에서의 압력-체적 관계.
Fig. 4. Pressure-volume relation in veins.

류저항은 매우 작다. Beneken 등[49]은 전체 저항값이 0.08 PRU가 되는 다요소(multi compartments) 정맥모델을 개발하였다. 그러나 정맥의 경우 동맥과는 달리 비선형적인 압력-체적 변형특성을 가지고 있으며, 이에 대한 적절한 비선형적 근사가 요구된다[50]. 다음 식은 Melchior 등[24]에 제안된 정맥의 비선형 압력-체적 관계식이다.

$$\Delta V = \frac{2\Delta V_{max}}{\pi} \arctan\left(\frac{\pi C_0 \Delta P_{tran}}{2\Delta V_{max}}\right) \quad (4)$$

여기에서 ΔV 는 정맥에서 압력변화 ΔP_{tran} 에 기인한 체적변화를 의미하며, ΔV_{max} 는 그 정맥요소의 가능한 최대체적변화, C_0 는 초기 체적에서의 컴플라이언스를 나타낸다. 이 식에 의해서 표현될 압력-체적 관계가 다음 그림 4에 나타나 있다. 여기에서 하첨자 "II"은 하지부분(lower limb) 정맥을, "sp"는 내장부분(splanchnic) 정맥을, "ab"는 복부부분 정맥을 각각 의미한다.

위의 그림에서 압력감소에 따른 급격한 체적감소를 관찰할 수 있는데, 물리적 측면에서 볼 때 그것은 혈관의 붕괴현상(vessel collapsing)을 의미한다. 이와 같은 혈관붕괴현상과 관련된 컴퓨터 시뮬레이션 방법 및 계산결과는 Luo와 Pedley[51]와 Shim과 Kamm[52] 등의 논문에서 잘 나타나 있다. 아울러 내장과 복부 부분의 정맥은 40 mmHg 이상의 압력변화에 대해서는 체적변화가 거의 없는 반면, 20 mmHg 이하의 압력변화에 대해서는 급격한 체적감소를 동반하는 혈관붕괴현상이 발생함을 볼 수 있다.

폐순환의 경우, 혈관들은 작은 혈류저항을 지니고 있으며 비교적 작은 압력을 받고 있는 상태이다. 이와 같은 폐와 관련된 혈관계의 수학적 모델을 구현하는 데 최대 난점은 정맥과 유사하게 비선형 압력-체적 관계를 고려하여야 한다는 것이다. 즉 비선형적 커패시턴스 값을 상정하여야 한다. 아울러 폐의 혈관계에서는 흔히 "vascular waterfall"에 관련된 저항 값을 고려해야 한다. 그러나 실용적 측면에서는 주로 선형적 모델들이 사용되고 있다[53].

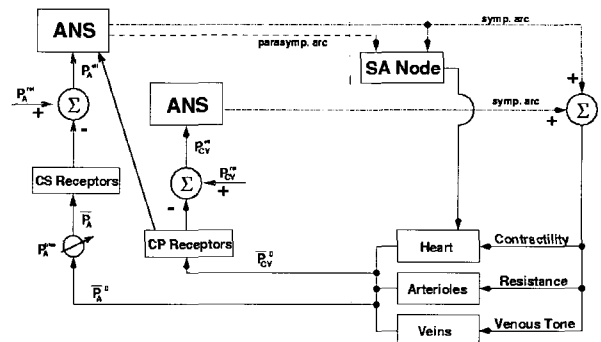
III. 단기적 자율조절기능에 대한 모델링

인체는 혈압항상성(blood pressure homeostasis)을 유지하기

위하여 되먹임 자율조절 기능(feedback auto-regulation function)을 가지고 있다. 이 자율조절 기능은 작용기간에 따라서, 장기와 단기로 나눌 수 있으며, 이에 관한 다양한 연구가 진행된 바 있다. 장기적 혈압조절기능은 주로 rennin-angiotensin-aldosterone 시스템, arterial natriuretic peptide, 또는 ADH 등과 같은 혈장과 전해질의 이온조절 기능과 연계되어 있다. 이에 관한 연구는 Guyton 등[36]에 의해 간략하게 이루어진 바 있다. 그러나 신장의 세포생리학적 현상과 밀접히 연관되어 있는 조절메커니즘 자체의 복잡성으로 인하여, 심혈관계 모델에서 세포기능과 별개로 모델링하기에는 다소의 난점이 존재한다. 따라서 이에 관한 연구는 그리 많지 않으며, 세포생리학적 이론과 결부된 새로운 시스템 모델개발이 향후 연구과제로 남아있는 실정이다.

반면 외부의 단기적인 위험상황에 즉각적으로 반응하며, 혈류시스템의 항상성을 유지해 주는 핵심적 역할을 하는 단기적 자율조절기능에 대한 연구는 다소 활발하게 진행되고 있다. 이러한 단기적 자율조절 기능은 대체로 10분 이내에 작용하는 것을 말하며, 주로 신경계에 의해 이루어진다. 이 단기적 자율조절 기능에는 압수용체 반사(baroreceptor reflex)와 심폐반사(cardiopulmonary reflex)의 주된 두 가지 메커니즘이 있으며 다음 그림 5에 나타나 있다.

먼저 압수용체 반사 제어는 경동맥(carotid sinus artery)에 분포해 있는 수용체(receptor)로부터 평균동맥압력(ABP, arterial blood pressure)에 대한 정보를 받아들여 그것을 자율신경계(ANS, autonomic nerve system)로 전달하고, 그곳에서 전달된 압력과 기준 값과의 차이인 error signal이 생성된다. 자율신경계는 심박수, heart contractility, 조직저항(systemic resistance), venous tone 등과 같은 조절 가능한 요소들을 변화시켜 이 error signal을 0으로 만들려고 한다. 즉 일종의 되먹임제어계(feedback control system)를 구성한다. 심폐반사 시스템의 경우, 우심방으로 돌아온 혈류량에 따라 심장기능을 적절히 조절하는 메커니즘으로서 혈액체적의 단기적 조절기능으로 볼 수 있다. 즉 우심방으로의 환류 유량(venous return)이 많아지면 우심방의 압력이 상승하고 이것은 심폐반사 시스템을 작동시켜 심장의 기능을 활성화 시켜 환류된 정맥유량의 원활한 처리를 유도한다.



ANS : autonomous nerve system, CS : carotid sinus, CP : cardiopulmonary. SA node : sino-atrial node

그림 5. 두 개의 경로를 포함하는 단기적 조절 메커니즘.
Fig. 5. Short term control mechanisms including two pathways.

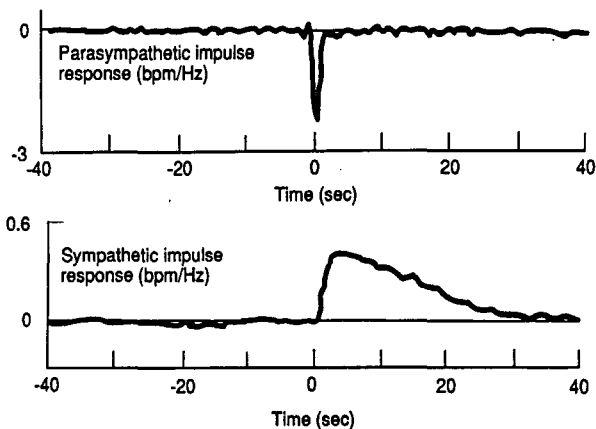


그림 6. 충격에 대한 신경의 반응 특성(시간 특성).
 Fig. 6. Impulse-response time characteristics of nerves.

그림 5에 나타난 제어계의 입력요소는 cardiac cycle에 대한 평균동맥압력(mean arterial pressure) \bar{P}_A 와 평균정맥압력(mean venous pressure) \bar{P}_{CV} 가 된다. 여기에서 압수용체 반사와 심폐반사 시스템에서의 기준 압력(set-point pressure)을 각각 \bar{P}_A^{ref} , \bar{P}_{CV}^{ref} 라 하면 error signal은 다음과 같은 비선형식으로 표현되는 유효압력편차(effective pressure deviation) P_A^{eff} , P_{CV}^{eff} 로서 표현될 수 있다[23].

$$P_A^{eff} = 18 \arctan\left(\frac{\bar{P}_A - \bar{P}_A^{ref}}{18}\right) \quad (5)$$

유효압력편차에 대해 위와 같은 식을 사용한 것은 신경계가 지나치게 과도한 압력편차에 대해서 error signal을 증가시키지 않는다는 실험적 관찰을 구현하기 위한 것이며, DeBoer 등[54]에 의해서 제시되었다. 즉 위와 같은 식을 사용할 경우 유효압력편차는 $\pm 18\pi/2$ mmHg (약 ± 28 mmHg) 이내로 제한된다.

그림 6에 나타난 바와 같이 reflex system의 자극에 의한 반응은 각각의 신경경로(nerve arc)에 의존적인데, 부교감신경의 경우는 매우 빠른 응답시간(약 0.5 - 1.0초)을 가지며, 교감 신경의 경우는 다소 느린 응답시간(약 10 - 30초)을 가지게 된다. 이와 같은 자율조절 기능에 관련된 모델은 Deboer 등[54]에 의해 제시된 이후로 Heldt 등[23]과 Shim 등[24]의 논문들에서 이용된 바 있다. 특히 최근 들어서는 압수용체 반사 제어뿐 아니라 심폐반사 시스템을 병합하여 사용한 연구들[23,24,55,56]이 점점 늘어나고 있는 추세이다.

IV. 심혈관 시스템 모델링의 향후 과제

심혈관시스템 모델은 인체의 복잡한 심혈관 메커니즘을 효율적이고, 체계적으로 분석할 수 있다는 점에서 많은 주목을 받아왔다. 지금까지 이러한 모델들은 대부분심혈관 기초의학 연구용으로서 주로 이용되어 왔다. 아울러 일부는 의학교육용[35]으로서 응용되기도 하였으나, 아직까지도 실질적인 응용사례는 그리 많지 않은 편이다.

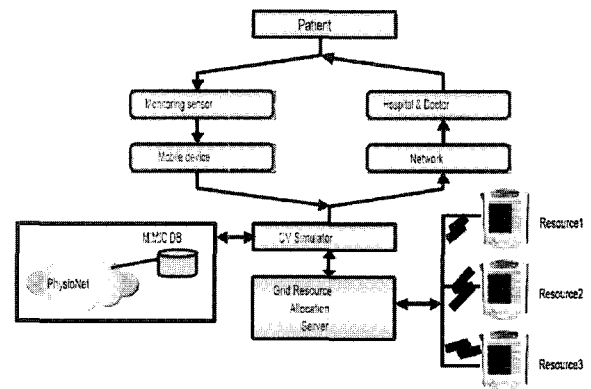


그림 7. 그리드 컴퓨팅 기술과 결합된 심혈관 시뮬레이터의 개념도.

Fig. 7. Schematic diagram of the CV simulator combined with a grid computing technology.

심혈관시스템 모델이 향후 실질적으로 활용될 수 있는 분야는 크게 보아 두 가지로 나눌 수 있다. 첫째, 시스템생물학이나 피지옴(physiome) 등의 분야에서 단백질-세포-조직-장기 등의 모델들과 결부되어 신약개발이나 생명현상 분석 등에 활용되는 것이다. 현재 엄청난 신약개발비용(1종의 신약 당 약 10억 달러 정도 소요됨)을 줄일 수 있는 유일한 방법이 컴퓨터 시뮬레이션을 통한 전임상 실험의 대체라는 점, 그리고 여기에 반드시 심혈관 시스템 분석이 동반되어야 한다는 사실을 생각한다면 심혈관 시스템 모델의 중요성을 짐작할 수 있다. 둘째, 향후 심혈관 시스템모델이 의료기기의 임베디드 소프트웨어 혹은 응용소프트웨어로서의 활용되는 경우이다. 이미 전체 의료기기 시장의 약 20%를 차지하는 투석장치의 운용에 있어 물질전달 알고리즘을 포함한 심혈관시스템 모델을 사용하는 경우(profiled hemodialysis)가 급속히 증가하고 있는 실정이다[35]. 모델에 의해 예측된 투석용액의 시간적 이온농도 및 펌프압력 등을 사용하면, 투석환자의 투석 중 심혈관 쇼크를 줄일 수 있다는 장점이 있다.

심전계(ECG), 혈압계, 혈당계 등의 생체신호 측정기기의 경우, 현재는 단순히 신호 자체를 분석하여 주는 단계에 머물고 있다. 그러나 이러한 생체신호정보를 심혈관 시스템모델의 예측기능과 결부된다면 한 차원 높은 고급정보를 제공할 수 있을 것이며, 이것은 결국 의료기기의 지능화를 이루는 유력한 수단이 될 것이다. 다음 그림 7은 혈압계 및 그리드 컴퓨팅 기술과 결부되어 심혈관 예측정보를 줄 수 있는 지능형 심혈관시뮬레이터(CV(cardiovascular) simulator)에 대한 개념도이다[57].

V. 결론

본 연구에서는 전체 심혈관계의 시스템적 특성을 분석할 수 있는 컴퓨터 모델에 대하여 기본적 이론 및 연구동향을 소개하고 그 장단점을 논의하였다. 심혈관계 시스템 모델은 크게 보아 혈류역학 부분과 자율조절 기능으로 나누어진다. 혈류역학의 경우, 동맥, 정맥, 모세혈관 등과 같은 혈관계의 특성을 적절히 근사할 수 있는 모델들이 제시되었다. 특히

정맥이나 폐혈관계의 경우, 비선형적 압력-체적 관계를 나타낼 수 있는 식들이 요구된다. 자율조절 기능의 경우, 주로 단기적 조절에 대한 연구들이 주를 이루고 있으나, 향후에는 세포모델링 등과 결부된 장기적 조절 기능에 대한 연구가 이루어 질 것으로 예상된다. 단기적 자율조절 기능의 경우, 주로 교감 및 부교감신경을 통한 혈압 및 혈류량 제어를 대상으로 하고 있으며, 이를 기술할 수 있는 수치적 모델들이 제시된 바 있다. 심혈관 시스템 모델의 경우, 향후 시스템 생물학 및 피지옴(physiome) 등과 같은 통합적 생물학 연구의 중요한 하나의 분야가 될 것으로 예상되며, 이에 대한 관심이 요구된다. 아울러 생체신호 계측용 의료기기와 결합되어 좀 더 차원 높은 정보를 제공해 줄 수 있는 응용 소프트웨어로서 발전하게 될 것이다.

참고문헌

- [1] F. S. Grodins, "Integrative cardiovascular physiology: Amathematical synthesis of cardiac and blood vessel hemodynamics," *Quarterly Review of Biology*, vol. 34(2), pp. 93-116, 1959.
- [2] E. O. Attinger and A. Anne, "Simulation of the cardiovascular system," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 128, pp. 810-829, 1966.
- [3] A. P. Avolio, "Multi-branched model of the human arterial system," *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 18, pp. 709-718, 1980.
- [4] J. Dagen, "Pulsatile mechanical and mathematical model of the cardiovascular system," *Medical & Biological Engineering & Computing*, 20: 601-607, 1982.
- [5] H. H. Hardy, R. E. Collins and R. E. Calvert, "A digital computer model of the human circulatory system," *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 20, pp. 550-564, 1982.
- [6] J. R. LaCourse, G. Mohankrishnan and K. Sivaprasad, "Simulations of arterial pressure pulses using a transmission model," *Journal of Biomechanics*, vol. 19, pp. 771-780, 1986.
- [7] V. K. Sud and G. S. Sekhon, "Analysis of blood flow through a model of the human arterial system under periodic body acceleration," *Journal of Biomechanics*, vol. 19, pp. 929-941, 1986.
- [8] M. Ursino, "Interaction between carotid baroregulation and the pulsating heart: a mathematical model," *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 275(5 Pt 2), pp. H1733-47, 1988.
- [9] D. G. Boyers, J. G. Cuthbertson and J. A. Leutscher, "Simulation of the human cardiovascular system: a model with normal responses to change of posture, blood loss, transfusion, and autonomic blockade," *Simulation*, vol. 18, pp. 197-205, 1972.
- [10] R. C. Croston, J. A. Rummel, and F. J. Kay, "Computer model of cardiovascular control system responses to exercise," *Journal of Dynamic Systems, Measurement, and Control*, vol. 95, pp. 301-307, 1973.
- [11] T. Ejaz, T. Takemae, Y. Kosugi and M. Hongo, "The high zero-flow pressure phenomenon in coronary circulation: a simulation study," *Frontiers of Medical and Biological Engineering*, vol. 11(4), pp. 335-40, 2002.
- [12] J. Y. Kresh, M. Fox, S. K. Brockman and A. Noordergraaf, "Model-based analysis of transmural vessel impedance and myocardial circulation dynamics," *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 258(1 Pt 2), pp. H262-76, 1990.
- [13] W. Schreiner, F. Neumann and W. Mohl, "Simulation of coronary circulation with special regard to the venous bed and coronary sinus occlusion," *Journal of Biomedical Engineering*, 12(5), pp. 429-43, 1990.
- [14] E. Magosso and M. Ursino, "Modelling study of the acute cardiovascular response to hypocapnic hypoxia in healthy and anaemic subjects," *Medical & Biological Engineering & Computing*, 42(2), pp. 158-66, 2004.
- [15] M. Ursino and E. Magosso, G. Avanzolini, "An integrated model of the human ventilatory control system: the response to hypoxia," *Clinical Physiology*, vol. 21(4), pp. 465-77, 2001.
- [16] G. N. Jager, N. Westerhof and A. Noordergraaf, "Oscillatory flow impedance in electrical analog of arterial system: representation of sleeve effect and non-Newtonian properties of blood," *Circulation Research*, vol. 16, pp. 121-133, 1965.
- [17] G. Porenta, D. F. Young and D. R. Rogge, "A finite element model of blood flow in arteries including taper, branches, and obstructions," *Journal of Biomechanics*, vol. 108, pp. 161-167, 1986.
- [18] X. Li, J. Bai, S. Cui and S. Wang, "Simulation study of the cardiovascular functional status in hypertensive situation," *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 32(5), pp. 345-62, 2002.
- [19] T. Masuzawa, Y. Fukui and N. Y. Smith, "Cardiovascular simulation using a multiple modeling method on a digital computer-simulation of interaction between the cardiovascular system and angiotensin II," *Journal of Clinical Monitoring*, vol. 8(1), pp. 50-58, 1992.
- [20] D. Jaron, D. W. Moore and C. L. Chu, "Cardiovascular model for studying impairment of cerebral function during +Gz stress," *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, vol. 55, pp. 24-31, 1984.
- [21] K. Campbell, M. Zeglen, T. Kagehiro and H. Rigas, "A pulsatile cardiovascular computer model for teaching heart-blood vessel interaction," *Physiologist*, vol. 25(3), pp. 155-62, 1982.
- [22] K. Sunagawa and K. Sagawa, "Models of ventricular contraction based on time-varying elastance," *Critical*

- Reviews in Biomedical Engineering*, vol. 7(3), pp. 193-228, 1982.
- [23] T. Heldt, E. B. Shim, R. D. Kamm and R. G. Mark, "Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress," *Journal of Applied Physiology*, vol. 92(3), pp. 1239-54, 2002.
- [24] E. B. Shim, T. Heldt, R. D. Kamm, R. G. Mark and C. H. Youn, "Computational Modeling of the Cardiovascular System After Fontan Procedure," *Lecture Notes in Computer Science*, vol. 2526, pp. 105-114, 2002.
- [25] F. M. Melchior, Srinivasan RS and Charles JB, "Mathematical modeling of human cardiovascular system for simulation of orthostatic response," *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 262(6 Pt 2): H1920-33, 1992.
- [26] I. Mirsky, "Elastic Properties of the Myocardium: A quantitative approach with physiological and clinical applications," *Handbook of Physiology (The Cardiovascular System)*, R.M. Berne, Editor. American Physiological Society: Bethesda. 497-431, 1979.
- [27] L. J. Dell'Italia and R. A. Walsh, "Application of a time varying elastance model of right ventricular performance in man," *Cardiovascular Research*, vol. 22, pp. 864-874, 1988.
- [28] H. Senzaki, C. H. Chen and D. Kass, "Single-beat estimation of end-systolic pressure-volume relation in humans: a new method with the potential for non-invasive application," *Circulation* vol. 94, pp. 2497-2506, 1996.
- [29] M. Ursino, "Interaction between carotid baroregulation and the pulsating heart: a mathematical model," *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. vol. 275(5 Pt 2): p. H1733-47, 1998.
- [30] M. Ursino and E. Magosso, "Role of short-term cardiovascular regulation in heart period variability: a modeling study," *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 284(4), pp. H1479-93, 2003.
- [31] M. Ursino, "A mathematical model of the carotid baroregulation in pulsating conditions," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 46(4), pp. 382-92, 1999.
- [32] D. J. Burkhoff, C. Alexander and K. Schipke, "Assessment of Windkessel as a model of aortic impedance," *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 255(24), pp. H742-H753, 1988.
- [33] K. Campbell, M. Zeglen, T. Kagehiro and H. Rigas, "A pulsatile cardiovascular model for teaching heart-blood vessel interaction," *Physiologist*, vol. 25, pp. 155-162, 1982.
- [34] T. L. Davis and R. G. Mark, "Teaching Physiology Through Simulation of Hemodynamics," *Computers in Cardiology*, vol. 17, pp. 34-37, 1990.
- [35] T. L. Davis, "Teaching Physiology Through Interactive Simulation of Hemodynamics," *MS Thesis in Department of Electrical Engineering and Computer Science*, Massachusetts Institute of Technology: Cambridge, 1991.
- [36] A. C. Guyton, T. G. Coleman, Manning, Jr. Rd and Hall JE, "Some problems and solutions for modeling overall cardiovascular regulation," *Mathematical Biosciences*, vol. 72, pp. 141-155, 1984.
- [37] T. Kenner "Physical and mathematical modeling in cardiovascular systems," *Quantitative Cardiovascular Studies*, University Park: Baltimore, MD. pp. 41-109, 1979.
- [38] R. J. White, D. G. Fitzjerrell and R. D. Croston, "Fundamentals of Lumped Compartment Modelling of the Cardiovascular System," in *Advances Cardiovascular Physiology*, Karger: Basel. pp. 162-184, 1983.
- [39] R. Braakman, P. Sipkema and N. Westerhof, "A dynamic nonlinear lumped parameter model for skeletal muscle circulation," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 17, pp. 593-616, 1989.
- [40] V. C. Rideout and J. Katra, "Computer simulation study of the pulmonary circulation," *Simulation*, vol. 12, pp. 239-245, 1969.
- [41] J. Z. Wang, B. Tie, Welkowitz W, Kostis J, Semmlow J, "Incremental network analogue model of the coronary artery," *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 27(4), pp. 416-22, 1989.
- [42] M. Zagzoule and J. P. Marc-Vergnes, "A global mathematical model of the cerebral circulation in man," *Journal of Biomechanics*, vol. 19, pp. 1015-1022, 1986.
- [43] J. C. Stettler, P. Niederer and M. Anliker, "Theoretical analysis of arterial hemodynamics including the influence of bifurcations. Part I: mathematical models and prediction of normal pulse patterns," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 9(2), pp. 145-64, 1981.
- [44] X. Xiao, E. T. Ozawa, Y. Huang and R. D. Kamm, "Model-based assessment of cardiovascular health from noninvasive measurements," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 30(5), pp. 612-23, 2002.
- [45] M. Ursino, L. Coli, C. Brighenti, L. Chiari, A. de Pascalis and G. Avanzolini, "Prediction of solute kinetics, acid-base status, and blood volume changes during profiled hemodialysis," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 28(2), pp. 204-16, 2000.
- [46] L. Coli, M. Ursino, A. De Pascalis, C. Brighenti, V. Dalmastrì, G. La Manna, E. Isola, G. Cianciolo, D. Patrono, P. Boni and S. Stefoni, "Evaluation of intradialytic solute and fluid kinetics. Setting Up a predictive mathematical model," *Blood Purification*, vol. 18(1), pp. 37-49, 2000.
- [47] L. Coli, M. Bonomini, G. La Manna, V. Dalmastrì and M. Ursino, "Clinical use of profiled hemodialysis," *Artificial Organs*, vol. 22(9), pp. 724-30, 1998.

[48] F. M. Melchior, R. S. Srinivasan, G. Ossard and J. M. Clere, "A mathematical model of the cardiovascular response to +Gz acceleration," *Physiologist*, vol. 36(1 Suppl), pp. S62-3, 1993.

[49] J. E. W. Beneken and B. DeWitt, "A Physical Approach to Hemodynamic Aspects of the Human Cardiovascular System," in *Physical Bases of Circulatory Transport: Regulation and Exchange*, Saunders: Philadelphia. pp. 1-45, 1967.

[50] M. F. Snyder and V. C. Rideout, "Computer Simulation Studies of the Venous Circulation," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 16(4), pp. 325-334, 1969.

[51] X. Y. Luo and T. J. Pedley, "A numerical simulation of unsteady flow in a 2-D collapsible channel," *Journal of Fluid Mechanics*, vol. 314: 191225, 1996.

[52] E. B. Shim and R. D. Kamm, "Numerical simulation of steady flow in a compliant tube or channel with tapered wall thickness," *Journal of Fluids and Structures*, vol. 16(6), pp. 1009-1027, 2002.

[53] J. D. Thomas, J. Zhou, N. Greenberg, G. Bibawy, P. M. McCarthy and P. M. Vandervoort, "Physical and physiological determinants of pulmonary venous flow: numerical analysis," *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 272(5 Pt 2), pp. H2453-65, 1997.

[54] R. W. DeBoer and J. M. Karemaker and J. Strackee, "Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat- to-beat model," *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 253(3 Pt 2), pp. H680-689, 1987.

[55] F. M. Melchior, R. S. Srinivasan and J. M. Clere, "Mathematical modeling of human cardiovascular response to LBNP," *Physiologist*, vol. 35(1 Suppl), pp. S204-205, 1994.

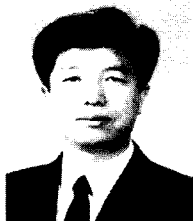
[56] M. Ursino, L. Coli, C. Brighenti, L. Chiari, A. de Pascalis and G. Avanzolini, "Prediction of solute kinetics, acid-base status, and blood volume changes during profiled hemodialysis," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 28(2), pp. 204-216, 2000.

[57] C. H. Youn, B. S. Kim, D. S. Nam, E. S. An, B. H. Lee, E. B. Shim, and C. Gari, "QoS Quorum-Constrained Resource Management in Wireless Grid," *Lecture Notes in Computer Science*, vol. 3222, pp. 65-72, 2004.



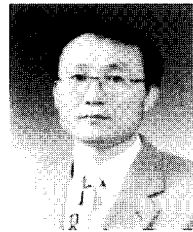
심 은 보

1987년 서울대 기계설계학과 졸업. 한국과학기술원 석사(1990), 동대학 박사(1994). 1995-2003년 금오공과대학교 기계공학부 조교수, 부교수 역임. 현재 강원대학교 기계메카트로닉스공학부 부교수, MIT기계공학과 박사후 연구원(1998. 1-1999. 2). 하버드의대 초청연구원(2000. 6-2000. 8). Harvard-MIT Div. of Health Science and Technology 연구원(2002. 3-2003. 2) 관심분야는 심혈관시스템 모델링 및 심장 역학. 현재 한국 순환기질환 의공학회 편집이사.



윤 찬 현

경북대 전자공학과 졸업(1981). 경북대학원 석사(1985), 일본 동북대학(Tohoku Univ)공학 박사(1994). 1986년-1997년 한국통신(KT)에서 전자교환기집중운용관리시스템(CSMS, MOVE) 개발(1986-1990), ATM testbed 구축(1994~1997), 초고속 국가망 구조 연구, 초고속선도시험망구축, APII-Testbed 구축 등 초고속 네트워크 관련 연구 수행(통신망연구소 연구팀장 역임). 2003년 MIT 방문교수(Physionet 연구). 1997년-현재 한국정보통신대학교 (ICU) 공학부 부교수. 주 연구분야는 고성능 네트워크 구조, IP 네트워크 성능측정, Grid 미들웨어 기술 연구, Grid 컴퓨팅 및 자원관리기술 개발 등.



고 형 종

1981년 서울대학교 기계공학과 졸업. 한국과학기술원 석사(1983), 동대학원 박사(1988). 1988년~1992년 한국기계연구원 선임연구원. 1992년~현재 금오공과대학교 기계공학부 조교수, 부교수 및 교수. 1998년~1999년 미국 Pennsylvania State University 항공공학과 방문연구원. 관심 분야는 전자기유체역학, 의공학 및 생체공학과 관련된 시스템 모델링임.