

心臟, 肺機能 研究에서의 醫用 系統 解析學의 利用

Applications of Biomedical System Analysis to Cardio-Pulmonary Research

서울大學校病院 醫工學科

閔 丙 九

緒 論

生體系를 物質의인 觀點에서 取扱하려면 于先 物理學, 數學 等에 關한 知識의 限界性을 考察해 보아야 한다. 왜냐하면 生體系에 數學의인 技法이나 物理的인 모델을 使用하는 것보다 單純하고 定性的인 記述이 有用할 때가 있기 때문이다(Brown et al. 1971).

數學은 어떤 理想的인 狀況에서는 優秀한 道具이나 實際의 世界는 數學을 應用하기 위해 必要한 簡單한 假定들 만으로는 說明할 수 없다. 實際 問題를 풀기 위해서 數學을 使用한다면 절대로 解答할 수 없는 물음에 答해야 하게 되고 이러한 必要 以上の 情報을 提供해야 하는 데에 數學의 主된 어려움이 있다. 또한 物理學者들이 흔히 觀察量의 變化를 理想化해서 記述하는 것은 人間과 같은 生體系의 規模에 있어서는 制限된 能力밖에 가질 수 없다. 따라서 生物學者는 數學者에 依存하지 않고도 훨씬 더 完全하게 生體를 記述할 수 있다. 生體와 같이 進化를 거쳐서 스스로 이루어진 系는 物理的인 實在의 非理想的인 面과 妥協하지 않고는 持續될 수 없다. 그러나 生物學은 그 理論에 있어서 量的인 取扱이 缺如되어 있다는 缺點이 있다. 原子 生物學이나 生體化學과 같은 生體內의 物理化學的인 現象을 證明하는 學問이 있으나 生體의 綜合的인 行動은 거의 豫測할 수 없다. 即 分析이 系의 變數들을 分離해 내서 定義하려 하고 綜合이 變數들이 合해진 系의 行爲를 誘導하는 데에 目的이 있다고 할 때 그 어느 쪽으로라도 充分하지 않으며 먼저 分析이 있어야 하고 뒤이어 綜合이 따라야 할 것이다.

이러한 觀點에서 볼 때 그 原理나 理論뿐만 아니라 系의 分析과 綜合이 그 系 自體에만 關聯되어 있고 簡單한 系에서 複雜한 系로 發展하여 이루어진 工學의 導入으로 生體系를 보다 完全하게 記述할 수 있다. 生體系에서 일어나는 現象을 工學的인 概念과 對應시켜 모델을 構成하고 이를 分析함으로써 實際로 일어나는

現象을 理解할 수 있다. 普通 線形모델을 假定할 수 있고 非線形系인 경우 線形系로 近似시켜 充分한 知識을 얻을 수 있으나 보다 精確한 結果를 얻으려면 非線形性을 考慮하여 模擬 實驗(Simulation)을 行해야 한다. 올바른 Simulation을 行함으로써 複雜한 系의 行動의 새로운 局面이나 實驗, 疾病, 或은 治療에 依한 影響을 豫測할 수 있다.

이와같이 生體系의 定量的인 理解를 위해서 系統科學(Systems Science)은 重要한 位置를 차지하고 있고 그 方法으로 使用되는 모델링과 Simulation은 必須 不可缺한 存在라 하겠다. 이 論文에서는 心肺系(Cardio-Pulmonary System)에 系統科學의 方法을 本筆者가 使用한 몇가지 例를 들어보기로 하겠다.

例 證

1. 心室의 펌핑 作用에 關한 研究

心臟의 狀態를 評價하기 위해 心臟을 包含한 血管系를 電源과 負荷를 가지는 테브닌(Thèvenin) 等價 回路로 옮겨 左心室의 技能을 負荷의 影響으로부터 分離해 낸다. 또 心臟筋 力學(Cardiac Muscle Mechanics)으로부터도 같은 結果를 얻을 수 있다.

(a) 減度와 無負荷 血流에 負荷를 加했을 때의 獨立性

計算에 依해 얻어지는 無負荷 血流(Zero-Load flow)은 無負荷에서의 大動脈 血流(Aortic flow)를 말한다. 15마리의 개에서 大動脈 部分 閉鎖(Partial snare occlusion of the aorta)에 依해 遺棄되는 大動脈의 入力 임피던스(Impedance)의 變化에 對한 左心室 血壓이나 大動脈 血壓, 그리고 大動脈 血流의 變化를 研究하여 無負荷 血流을 計算했다. 無負荷 血流의 波形과 最大値는 左心室의 理論의 모델에서 計算했고 大動脈 切斷後 첫 박동 주기간에 大動脈 血流을 測定하여 確認했다.

情度를 研究하기 위해 이소프로테레놀(Isoproterenol) (0.1 μ g/kg/min)을 使用한 增強 變力狀態(Enhanced

inotropic state)와 프로프라놀롤(propranolol)(0.15mg/kg)을 사용한 抑鬱狀態下(Depressed Contract State)에서 無負荷 血流을 計算한 結果 이소프로테레놀의 境遇 無負荷 血流의 最大值 增加는 143.9%($p < 0.0001$), dp/dt 의 最大值 增加는 50.6%($p < 0.005$), 프로프라놀롤의 境遇 無負荷 血流의 最大值는 32.0%($p < 0.005$)로 減少하였다. 無負荷 血流가 心臟 負荷狀態에 影響을 받지 않는다는 것을, 大動脈의 部分閉鎖나 5mg의 메톡사민(Methoxamine) 注射 前後의 無負荷 血流을 計算하여 檢討한 結果 確認되었다(入力抵抗이 153%($p < 0.025$) 增加한데 比해 無負荷 血流의 最大值는 11.2%가 增加, 大動脈 部分閉鎖後 心臟出力이 26.7%($p < 0.001$) 減少한데 比해 無負荷 血流의 最大值는 8% 減少).

이러한 結果로부터 無傷心臟(Intact Heart)의 泵浦 能力의 指標로서 無負荷 血流을 使用할 수 있음을 알 수 있다(Min et al., 1976).

(b) 測定된 大動脈 無負荷 血流과 心脈筋 力學과의 關係

大動脈 無負荷 血流 $q_s(t)$ 를 大動脈 部分閉鎖에 의해 遺棄되는 서로 다른 入力 임피던스를 가지는 2번의 連續된 박동 주기 간에 左心室 血壓과 大動脈 血流 $q_a(t)$ 의 Fourier 成分을 使用한 心室의 等價回路에서 計算했다. 이는 動物實驗 結果 大動脈 切斷後 첫 박동 주기간에 測定된 實際값과 一致했고 Inotropic Inter-

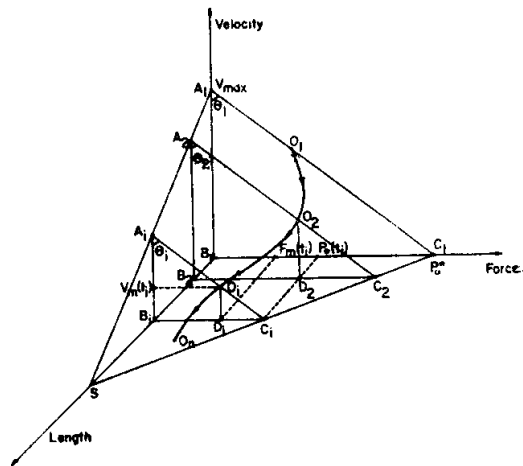


Fig. 2. A portion of ejection phase as indicated on the three dimensional muscle force-velocity-length diagram of cardiac muscle shortening. ($O_1 \sim O_n$) during ejection exists on the surface of A_1SC_1 and its parallel surfaces when the constant r is unchanged during a given single cycle. Ejection phase is represented as a sequential muscle force-velocity relation (A_iC_i) at a given muscle length (SB_i) at the " t_i ". The angle θ_i represents the angle between the force-velocity curve (A_iC_i) and the surface of length-velocity function at zero load.

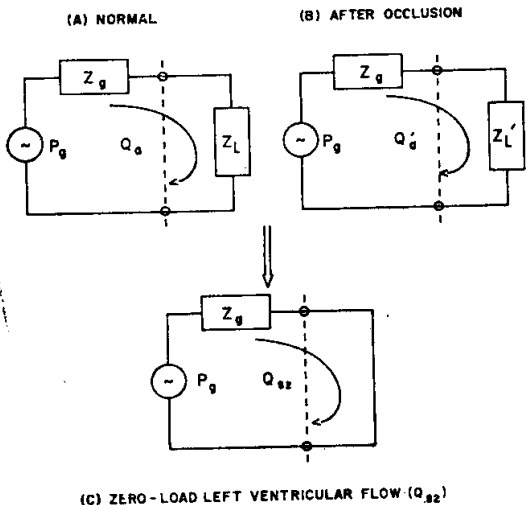


Fig. 1. Zero-load flow can be calculated from the equivalent pressure source of left ventricle (P_g) and internal impedance (Z_g) from two pressure and flow measurements under two different loading conditions (Z_L and Z'_L). Aortic Valve is represented as a separate impedance component (Z_v).

vention)에 敏感했다. 無負荷 血流과 心脈筋力學의 媒介 變數들 사이의 關係는 테브닌 等價 모델과 힘-速度-變位の 3次元的 圖表에서 誘導된다. 또한 大動脈 血流은 獨立 無負荷 血流(After-Load-independent Zero-load flow)와 外部에서 制御되는 從屬 內部 血流(Externally-controlled after Load-dependent internal flow)의 差異로 表示할 수 있다(Min et al., 1978a).

2. 心臟 出力의 研究

(a) 大動脈의 數學的 모델에 基礎한 非侵害 心臟 出力: 13名 患者에 熱稀釋方法을 使用한 比較.

13名의 患者에 對해서 非侵害 펄스 傳達 方法(Non-invasive Pulse Transmission method)과 熱稀釋 方法(Thermo-dilution method)를 同時에 使用하여 心臟 出力을 測定 比較했다. 非侵害 펄스 傳達 方法은 大動脈의 아날로그 모델을 使用하여 媒介 變數들을 最適 決定하는 데에 基礎를 두고 있다. 모델의 媒介 變數들은 (Taper coefficient, hoop elasticity) 壓力 펄스의 基本 周波數 成分의 測定值과 모델에 依據한 傳達 函數로 計算된 값 사이의 誤差를 最小化하여 얻을 수 있다. 이 펄스는 隣接點(頸動脈)에서 遠心點(大腿部나 腹部

에 있는 動脈)으로 傳送되며 펄스들은 피에 조-抵抗性 펄스 마이크로폰을 使用하여 測定했다. 大動脈 直徑은 超音波 裝置를 使用하고 測定하여 13名의 患者에 對한 16번의 測定 結果熱稀釋(Thermo-dilution)에 依한 心臟出力 \bar{Q}_T 와 非侵害 펄스 傳達에 依해 計算된 \bar{Q}_P 사이에는 $\bar{Q}_P=0.78\bar{Q}_T+0.75$ 인 關係가 있었고 相關係數는 0.89이었다(Min et al., 1978b).

(b) 脈動中에 있는 左心室 側路 펌프에 있어서 拍出 量의 變化에 起因한 左心室 血壓 波形의 重要性

左心室 側路 펌프(Left Ventricular Bypass Pump: LVBP)가 低 心臟 出力狀態에서 循環系를 돕는데에 使用되어 왔다. 器械的인 펌프를 使用하여 心臟 出力의 一部分이 左心房에서 側路를 通해 循環系에 供給된다. 이 裝置는 適當한 循環을 維持하면서 心室의 作業負擔을 減少시키는 것이 心臟(Damaged Heart)의 治療와 回復에 有益한 影響을 미치리라는 데에 그 生理的 根拠를 두고 있다. 冠狀 循環血流(Coronary flow), 心筋酸素 消費(Myocardial Oxygen Consumption), 그리고 여러 血力學 媒介 變數들을 測定하여 左心室 側路 펌프(LVBP)의 效驗을 밝히려는 여러 臨牀的 實驗의 研究가 있으나 이 裝置의 效率에 對한 情報은 矛盾된 結果를 내고 있으므로 펌프의 動作을 最適化시키는 것이

必要하다. 以前의 研究 結果 左心室 出力은 心臟 循環時 心室이 遂行하는 일률의 指標로서 時間 및 周波數領域에서 左心室 血壓와 大動脈 血流의 곱으로 計算된다.

脈動하는 心室 側路의 效率의 指標로써 左心室 出力 波形의 最高點을 導入했고 이는 左心室 出力 曲線에서 最大値를 갖는 位置와 上昇 및 下降率로써 結定된다(Min et al., 1978c).

(c) 心臟 補助에 있어서 最適 實行 基準

弱화된 心臟에 左心室 側路를 通過시켜 얻은 動物實驗 結果에 텔레간(Telegan)의 回路 定理과 톨러런스 分析(Tolerance Analysis)를 適用시켜 最適 心臟 補助에 있어서의 動作 基準과 壓迫 因子(Weighting Factor)들을 研究했다. 心臟 補助에 關係되는 主要한 2개의 要素는(Peripheral Circulatory System)에 供給되는 全 出力과 心室 收縮 形態의 一時的 變化의 2개의 動作 基

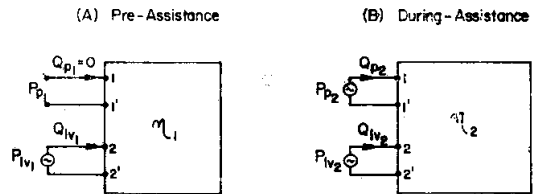


Fig. 4. A network representation of the assisted circulation (A) Pre-Assistance (B) During-Assistance

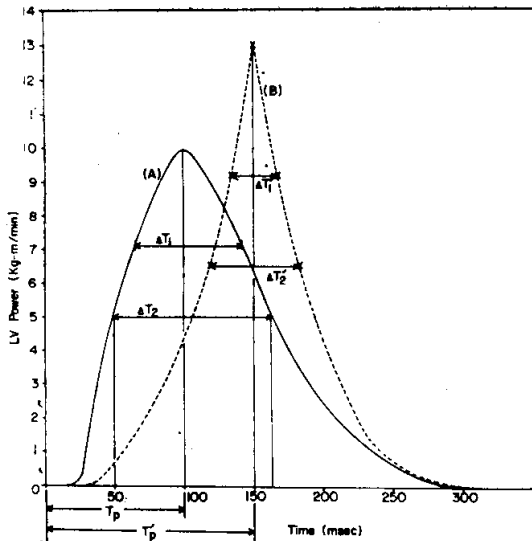


Fig. 3. Two different shapes (A and B) of LV power waveforms with the same external LV work. The "peakedness" factors, K_1 and K_2 , are determined as the time to the peak values (T_p for A, and T_p' for B) to the time differences ($\Delta T_1, \Delta T_2$ for A, and $\Delta T_1', \Delta T_2'$ for B).

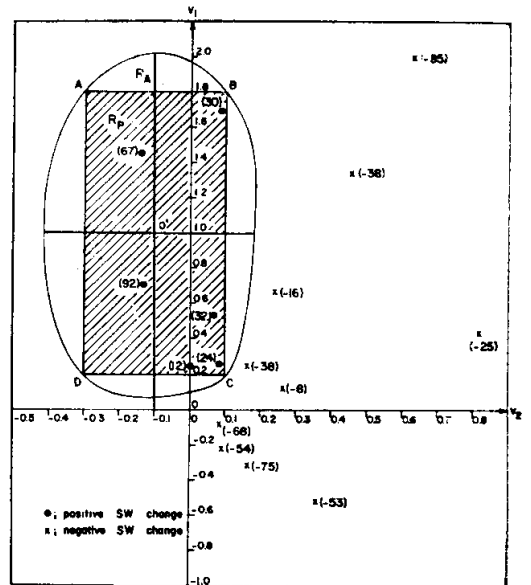


Fig. 5. The performance contour in the left ventricular by-pass. The percent changes of stroke work per minute(SW) are shown by the numbers inside the parentheses

準 J_1 와 J_2 로 表示되고 이들은 各各 左心室과 펌프의 出力의 合 및 左心室 出力의 最高點에 關係된다. 全 動作 基準 J 는 J_1, J_2 의 壓迫되어진 合計, $J = W_1 J_1 + W_2 J_2$ 로 表示되고 W_1 과 W_2 는 側路 前後의 1分當 박 동 작업의 向上과 關係하여 實行 輪廓(Performance Contour)에서 逆 耐性(Tolerance Inverse)으로 計算된 다(Min, 1979).

3. 염소에 있어서 酸素壓低下에 對한 反應에 觀한 研究

(a) 酸素壓 低下 狀態에 있는 염소에 있어서 酸素 貯藏의 周波數 領域의 分析

3마리의 염소를 麻醉로 麻痺시켜 吸入하는 公기의 酸素 分壓(FIO_2)을 正弦波 變化로 調整한 後 呼食하 는 酸素 分壓(FEO_2)과 動脈의 酸素 飽和度(Sao_2)의 正 弦波 變化를 觀察했다.

周波數 領域의 Data와 肺에서 的 物質의 平衡 方程式 그리고 이의 Fourier 變換을 使用하여 $FIO_2, FEO_2, 肺$ 의 酸素 吸收量(VO_2), Sao_2 間의 定量的인 動特性을 誘導했다. FIO_2 와 FEO_2 間의 傳達 函數는 $T(s) = 0.07 / (S + 0.075)$ (시정수 13.3초)이었고 VO_2 와 Rao_2 사이에는 $G_1(s) = 0.03 / (S + 0.008)$ (시정수 125초)인 關係가 있었다. 적당한 酸素壓 低下에서 Sao_2 가 O_2 Hemoglobin 飽和曲線의 線形部分에 있을 때에는 Sao_2 의 基本 周波數 成分의 크기 $|Sao_2(j\omega)|$ 는 $|FEO_2(j\omega)|$ 와 比例했고 比例 常數는 $K = 0.607$ 이었다.

周波數 領域의 分析에 依據한 公기의 酸素 濃度の 變化에 對한 Sao_2 의 느린 應答은 循環系 應答에 依한 血液에서의 酸素 貯藏 變化의 止血力學(Hemostatic Mechanism)과 關係된다. FIO_2 에 對한 FEO_2 의 빠른

應答은 肺의 FRC에 貯藏되는 酸素의 血流 速度計 歸還 機能에 의해 생긴다. 以上과 같이 周波數 領域의 分析을 통해 酸素 吸收를 새로운 方法으로 研究할 수 있다(Min et al. 1979).

(b) 低 酸素症에 對한 大腦 血流(Cerebral Blood Flow, CBF)의 動特性.

低 酸素症에 對한 대뇌혈류의 動特性을 구하기 위해 麻醉로 麻痺된 3마리의 염소에게 吸入하는 公기의 酸素 分壓을 正弦波 變化로 하여 0.001~0.05(Hz)의 範圍 에서 여러 周波數로 供給했다. CBF와 動脈의 酸素 飽 和度(Sao_2)는 各各 電子 流量計(Electromagnetic flow meter)와 큐베트 酸素計를 使用하여 連連的으로 測定 했다. 여러 周波數에서 的 Sao_2 에 對한 CBF의 時連連 데이터(Time-series data)를 Fourier 分析으로 變換하 고 最小 自乘分析을 適用하여 보데-도표(Bode-plot)를 構成한 結果 1階 傳達 函數로 滿足할 만한 結果를 얻 을 수 있었다. 3마리의 平均 Sao_2 는 各各 84.6±0.7, 59.3±2.3, 44.3±0.9%이었고 이들은 各各 16.53, 16.57, 11.93 [ml/min] / %-Sat의 動的 感度 常數와 35.7, 40.0, 31.3초의 시정수에 該當한다. 이러한 시 정수들은 以前의 結果에 비추어 볼 때 低 酸素症에 對 한 CBF의 應答速度를 制限하는 機能은 血管 平滑筋으 로의 單純한 酸素 擴散보다 느린 과정이라고 할 수 있 고 低 酸素症에 對한 通氣反應에 包含된 것과 같은 相 互 依存의인 制御系(Interdependent control system)는 이러한 範圍의 시정수를 갖는 動的인 要素(Dynamic component)를 나타낸다고 생각 할 수 있다(Doblar et al. 1979).

結 語

本 論文에서는 心臟-肺 機能 研究에 關係되어 生理 學의 動的인 現象과 過動現象을 研究하는데 各種의 醫 用 系統 解析學이 利用되는 7가지 例를 蒐錄하였다.

—ABSTRACT—

Applications of Biomedical System Analysis to Cardiopulmonary Research

Byoung Goo Min

Department of Biomedical Engineering,
Seoul National University Hospital

Mathematical and Engineering approaches have

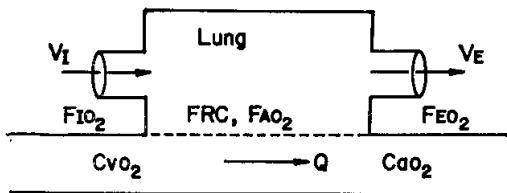


Fig. 6. A system diagram of ventilation and circulation at the lung

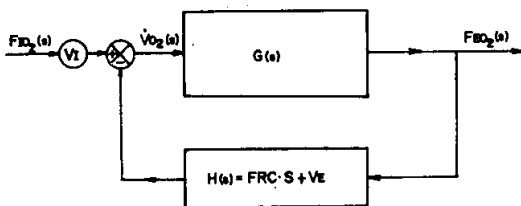


Fig. 7. A block diagram of the material balance relationship at the lung

been applied for the analysis and quantification of biomedical research.

In this paper, the following biomedical system analysis methods are applied to evaluate the cardiac pulmonary functions:

1. Cardiac Pumping function study; (1-a) Sensitivity and after-load independence of zero-load aortic flow, (1-b) Relation between computed zero-load aortic flow and cardiac muscle mechanics.

2. Study of Ventricular output flow and power; (2-a) Non-invasive cardiac output estimation based upon a mathematical model of the aorta, (2-b) Significance of left ventricular pressure waveform on changes in stroke volume during pulsatile left ventricular bypass, (2-c) Performance criteria for optimization of cardiac assistance.

3. Dynamic changes of cerebral blood flow and oxygen stores to hypoxia, (3-a) Frequency-domain Analysis of oxygen stores during hypoxia in goats, (3-b) Dynamic characteristics of cerebral blood flow response to sinusoidal hypoxia.

The above seven examples of cardio-pulmonary research demonstrate the usefulness of the biomedical system analysis for the evaluation of transient phenomena and dynamic characteristics of the physiological systems.

参 考 文 献

Brown, Jacobs, Stark: *Biomedical Engineering* 1971.

Min, B.G., Fich, S., Kostis, B., Doblar, D., and Kuo, T.: *Sensitivity and Afterload Independence of Zero-load Aortic Flow. Annals. of Biomedical Engineering*, 4:330-342, 1976.

Min, B.G., Kresh, J.M., Fich, S., Kostis, J.B., and Welkowitz, W.: *Relation between Computed Zero-Load Aortic Flow and Cardiac Muscle Mechanics. J. Biomechanics*, 11:227-235, 1978a.

Min, B.G., Welkowitz, W., and Kostis, J.B.: *Noninvasive Cardiac output Estimation based upon a Mathematical Model of the Aorta: Comparison with Thermodilution Method in 13-patients" Proc. 6-th New England Bioengineering Conference, 1978. b.*

Min, B.G., Abbassi, M.Z., Welkowitz, W., Kostis, J. B., Fich, S., and Mackenz, J.W.: *Significance of Left Ventricular Power Waveform on Changes in Stroke Work during Left Ventricular Bypass. J. Surgical Research*, 24: 544-555, 1978. c.

Min, B.G.: *Performance Criteria for Optimization of Cardiac Assistance. Bulletin of Mathematical Biology*, 41:217-227, 1979.

Min, B.G., Doblar, D.D., Welkowitz, and Edelman N.H.: *Frequency-domain Analysis of Oxygen Stores during Hypoxia in the Goat. Annals of Biomedical Engineering*, 6:952-366, 1979.

Doblar, D.D., Min, B.G., Chapman, R.W., Harback, Welkowitz, W., and Edelman, N.H.: *Dynamic Characteristics of Cerebral Blood Flow response to sinusoidal Hypoxia. J. Appl. Physiol., in Respirat. Environ, Exercize Physiol.*, 46(4):721-729, 1979.