



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0144412
(43) 공개일자 2024년10월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/021 (2006.01) A61B 5/00 (2021.01)
G16H 50/20 (2018.01)
(52) CPC특허분류
A61B 5/02116 (2013.01)
A61B 5/7235 (2021.01)
(21) 출원번호 10-2024-7030453
(22) 출원일자(국제) 2022년02월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년09월10일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2022/051194
(87) 국제공개번호 WO 2023/152546
국제공개일자 2023년08월17일

(71) 출원인
헤모렌즈 다이아그노스틱스 에스피 지오오
폴란드 54-202 브로츠와프 유엘. 레그니차 48쥐
(72) 발명자
미로타 크리스핀
폴란드 52-200 브로츠와프 비소카 유엘. 하브로바
6케이/1
포피엘 이자벨라
폴란드 53-402 브로츠와프 유엘. 미엘레츠키카 38/6
(74) 대리인
리엔목특허법인

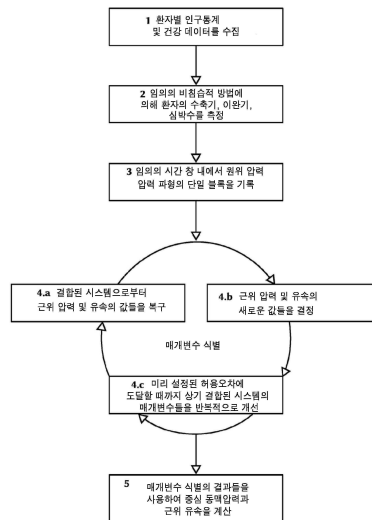
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **원위 비침습적 압력 측정으로부터 환자별 중심 동맥 압력 파형 형태의 재구성**

(57) 요약

비침습적 원위 압력 측정 및 원위 압력 파형의 비침습적 기록을 사용하여 환자별 중심 대동맥 압력 파형 형태를 재구성하는 방법, 컴퓨터 판독 가능 매체 및 시스템이 개시된다. 환자의 수축기 및 이완기 압력과 환자의 심박수 측정은 예를 들어 요골 동맥을 사용하여 원위 위치에서 이루어진다. 본 발명은 성별, 연령 및/또는 현재 약물과 같은 환자별 인구통계학적 및 건강 데이터를 사용한다. 환자-특정 중심 동맥압 파형 형태는 윈드커셀 유형의 집중 매개변수 다중 구획 모델을 사용하여 계산된다. 이 방법은 전달 관계의 구조적 경직성을 가정하지 않지만 원위 압력과 근위 압력 사이의 관계를 제공하는 진화 법칙을 가정한다. 본 발명은 심장압 또는 고혈압 또는 둘 모두의 상승 진단에 유용한 중심 동맥 혈압 및 근위 유속의 값을 제공한다. 이 방법은 임상 시험을 사용하여 검증되었다. 본 발명의 방법은 임상 시험에서 침습적 방법을 사용하여 얻은 값을 재현했다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61B 5/7264 (2023.08)

G16H 50/20 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

원위 비침습적 연속 압력 측정으로부터 인간 환자의 중심 동맥압 파형 형태를 재구성하는 방법으로서, 상기 방법은:

- 환자별 인구통계학적 및 건강 데이터를 사용하고 측정되거나 가정된 환자의 수축기압, 환자의 이완기압 및 환자의 심박수를 사용하여, 결합 시스템의 매개변수 식별을 수행하는 단계 - 상기 환자별 인구통계학적 및 건강 데이터는 환자의 체내 압력 펄스 전파에 영향을 미치며, 상기 결합 시스템은 혈액 순환계 집중 매개변수 모델의 중앙 구획과 원위-근위(distal-to-proximal) 전달 집중 매개변수 모델을 포함하고, 상기 환자의 수축기압, 환자의 이완기압 및 환자의 심박수의 가정은 등록된 환자의 원위 압력 파형을 사용하여 수행되며, 상기 환자의 원위 압력 파형의 등록은 적어도 환자의 심장 전체 주기 또는 한 환자의 전체 호흡 주기의 절반 을 포함하는 시간 창 (time window) 내에서 연속적으로 수행되며, 상기 등록이 비침습적으로 이루어짐 -; 및

- 상기 매개변수 식별의 결과들을 사용하여 중심 동맥압과 근위 유속을 계산하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 환자별 인구통계학적 및 건강 데이터는 성별, 연령, 신체 키, 일반적인 체력 평가, 및/또는 현재 약물을 포함하며, 상기 현재 약물은 베타-아드레날린 차단제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 및/또는 항부정맥제를 포함하지만, 그들로 제한되지는 않는, 방법.

청구항 3

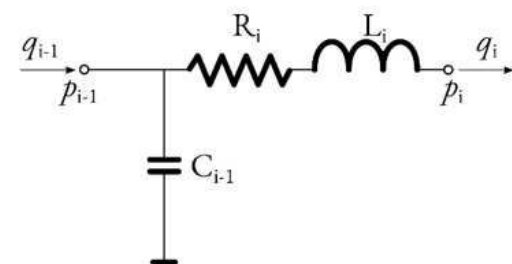
제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 압력 파형의 연속 등록은 원위 동맥으로부터 이루어지며/또는 광음파맥파검사 및/또는 적용 토노메트리 중에서 선택된 방법을 사용하여 요골 동맥 위에 위치한 센서에 의해 동맥 혈압을 측정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시간 창은 단일 호흡 주기 내에 있는 심장의 연속적인 전체 주기 시퀀스를 포함하고, 상기 시퀀스는 상기 단일 호흡 주기 내에 있는 상기 환자의 심장의 2회, 3회, 4회, 5회 이상의 연속 주기들을 포함하는, 방법.

청구항 5

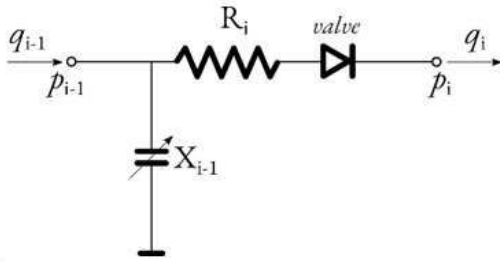
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중앙 구획 모델은 적어도 하나의 집중 매개 변수 기능 블록을 포함하고, 상기 집중 매개 변수 기능 블록은 혈관 구획 기능 블록 및 심장 챔버 기능 블록을 포함하는 그룹 중에서 선택되며, 상기 혈관 구획 기능 블록은:



의 구조를 가지고,

여기서, C_i 는 순용도, R_i 는 저항, L_i 는 관성, Q_i 는 유속, p_i 는 압력, i 는 구획 번호이고,

상기 심장 챔버 기능 블록은:



의 구조를 가지고,

여기서, X 는 시변 탄성 개념(E) 또는 심근 섬유 응력 및 변형 개념(MF)이고, R_i 는 저항, 판막은 심장 판막 모델링 다이오드, q_i 는 유속, p_i 는 압력, i 는 구획 번호인, 방법.

청구항 6

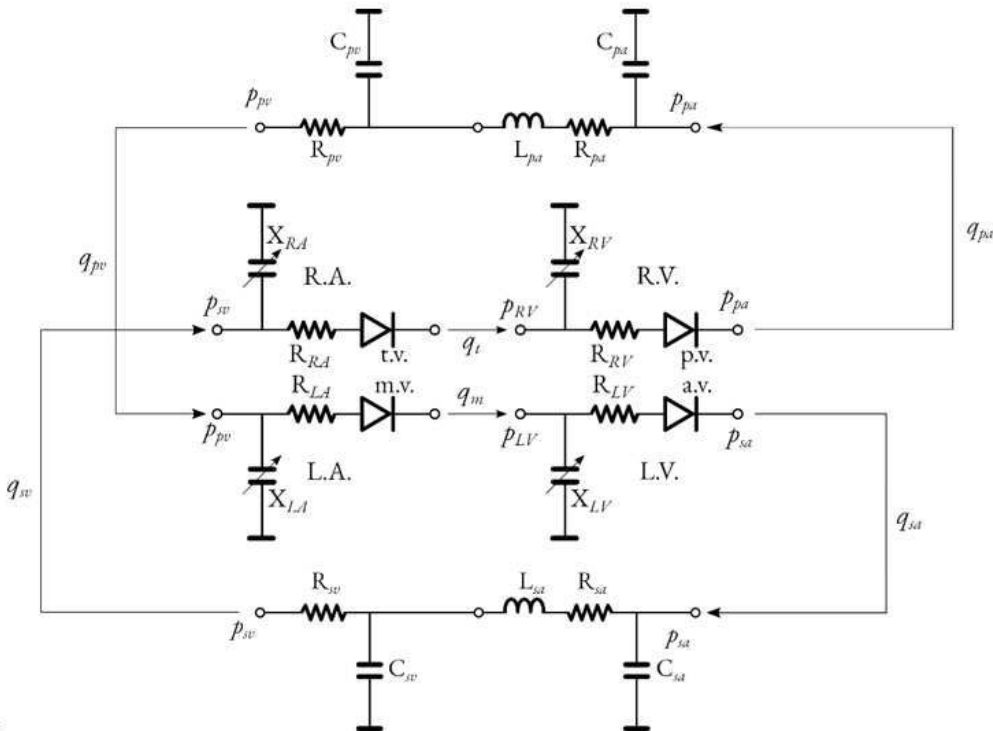
제5항에 있어서, 상기 중앙 구획 모델은 적어도 두 개의 상기 기능 블록으로 구성되며, 제1 블록은, 상당한 관성-탄성 효과를 나타내는, 크고 중간 크기의 탄성 용기들을 나타내며, 제2 블록은 저항-용량성 효과를 나타내는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 중앙 구획 모델은 상기 두 개의 기능 블록들이 중첩된 형태로 오른쪽 심장원(right heart circle)을 포함하고, 상기 관성-탄성 기능 블록은 $C_{i-1}=C_{pa}$, $R_i=R_{pa}$, $L_i=L_{pa}$ 에 의해 결정되고, 저항-용량성 기능 블록은 $C_{i-1}=C_{pv}$, $R_i=R_{pv}$ 및 $L_i=0$ 에 의해 결정되는, 방법.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중앙 구획 모델은:



의 구조를 포함하고,

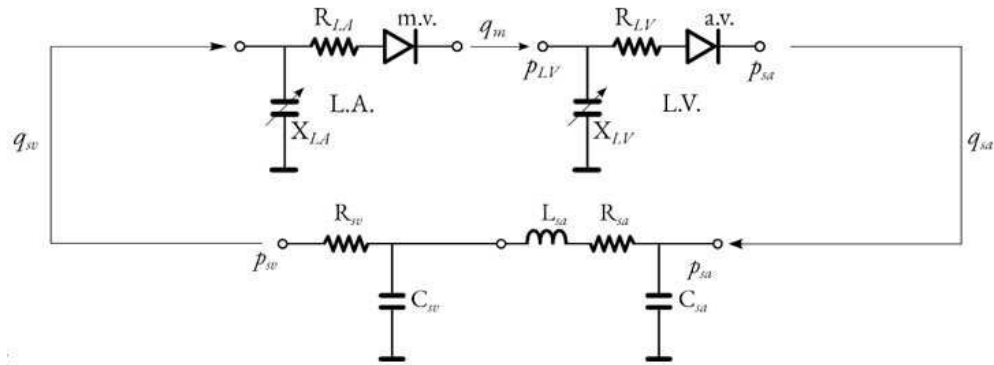
여기서, p는 압력, q는 유속, R은 저항, L은 관성, C는 순응도, X는 시변 탄성 개념(E) 또는 심근 섬유 스트레스 및 변형 개념(MF)이고, R.A., R.V.는 우심방 및 우심실, L.A., L.V.는 좌심방 및 좌심실, t.v.는 삼첨판(심방-심실) 판막, p.v.는 폐(심실) 판막, m.v.는 승모판(심방-심실) 판막, a.v.는 대동맥(심실) 판막, pa는 동맥(폐순환), pv는 정맥(폐순환), sa는 대동맥(전신 순환), sv는 정맥(전신 순환)을 나타내는, 방법.

청구항 9

제5항 또는 제6항에 있어서, 상기 중앙 구획 모델은, 상기 관성-탄성 기능 블록이 $C_{i-1}=C_{sa}, R_i=R_{sa}, L_i=L_{sa}$ 에 의해 결정되고 저항-용량성 기능 블록이 $C_{i-1}=C_{sv}, R_i=R_{sv}$ 및 $L_i=0$ 에 의해 결정되는, 전신 순환(systemic circulation)의 단일 폐루프 회로를 포함하는, 방법.

청구항 10

제5항, 제6항, 또는 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중앙 구획 모델은:



의 구조를 포함하고,

여기서, p는 압력, q는 유속, R은 저항, L은 관성, C는 순응도, X는 시변 탄성 개념(E) 또는 심근 섬유 스트레스 및 변형 개념(MF)이고, L.A., L.V.는 좌심방 및 좌심실, a.v.는 대동맥(심실) 판막, pv는 정맥(폐순환), sa는 대동맥(전신 순환), sv는 정맥(전신 순환)을 나타내는, 방법.

청구항 11

제5항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중앙 구획 모델은 다음 조건:

$$q_i = \frac{(p_{i-1} - p_i)}{R_i} \text{ and } -\frac{dV}{dt} = q_i - q_{i-1}$$

을 포함하는, 방법.

청구항 12

제5항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중앙 구획 모델은 가변 탄성 개념(E)을 사용하여 공식화된 챔버 압력-용적 관계를 포함하는, 방법.

청구항 13

제5항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중앙 구획 모델은 상기 심근 섬유 응력 및 변형률 개념(MF)을 사용하여 공식화된 챔버 압력-용적 관계를 포함하는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결합 시스템의 매개변수 식별은:

- 상기 환자의 인구통계학적 및 건강 데이터를 사용하여 상기 결합 시스템의 경험적 매개변수들의 초기 값들을 계산하는 단계;

- 경험적 매개변수들의 초기 값들을 사용하여 상기 결합 시스템의 방정식들을 풀고 선택된 시간 창에서 상기 중심 동맥압 및/또는 근위 유속의 대략적인 값을 계산하는 단계; 및
- 컨버전스에 도달할 때까지, 상기 중심 동맥압 및/또는 근위 유속의 일정하거나 변경된 값들에 대해 상기 결합 시스템의 경험적 매개변수들의 값들을 반복적으로 정제(refine)하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 결합 시스템의 경험적 매개변수들의 초기 값들의 계산은 혈액 순환계 집중 매개변수 모델의 중앙 구획에 대해서만 수행되는, 방법.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, 상기 경험적 매개변수들은 순응도, 저항 및/또는 관성을 포함하고, 및/또는 상기 경험적 매개변수들은 상기 시변 탄성 개념의 매개변수들 또는 상기 심근 섬유 응력 및 변형 개념의 매개변수들을 포함하는, 방법.

청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반복적 정제는 적어도 하나의 최소화 알고리즘을 포함하고, 상기 각 최소화 알고리즘은 국지적(local) 최소화 알고리즘 및 전역적(global) 최소화 알고리즘으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 국지적 최소화 알고리즘은, 넬더-미드(Nelder-Mead), 순차 최소 제곱 프로그래밍(Sequential Least Squares Programing), 및 브로이든-플레처-골드파브-샤노(Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno)로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전역적 최소화 알고리즘은 전역적 최적화(global optimization)를 위한 적응형 메모리 프로그래밍(adaptive memory programing) 및 단순 호몰로지 전역적 최적화(Simplicial Homology Global Optimization)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 20

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반복적 정제는 상기 전역적 최소화 알고리즘을 구현하는 정제 단계에 이어 상기 국지적 최소화 알고리즘을 구현하는 정제 단계를 포함하는, 방법.

청구항 21

컴퓨터에 의해 실행될 때, 컴퓨터가 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 정의된 방법의 단계들을 수행하도록 하는, 명령어들을 포함하는 컴퓨터 판독 가능 [저장] 매체.

청구항 22

원위 비침습적 연속 압력 측정으로부터 중심 동맥압 파형 형태를 재구성하는 시스템으로서, 상기 시스템은:

- 인체 환자의 압력 파형의 비침습적 연속 등록을 위한 등록 수단;
- 환자의 수축기압, 환자의 이완기압, 및 환자의 심박수를 비침습적으로 측정하기 위한 측정 수단; 및
- 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 정의된 방법의 단계들을 수행하도록 적응된 컴퓨터를 포함하는, 시스템.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 인간 환자의 후속 분석 및 진단을 위한 인간 심장의 매개변수들 추정에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 비침습적 연속 압력 측정으로부터 중심 동맥압 파형 형태를 재구성하는 것에 관한 것이다. 재구성된 파형 형태는 혈압 상승 및/또는 고혈압의 진단 및 치료에 사용될 수 있다.

배경기술

[0002] 모든 심장 주기에서 인간의 심장은 약 100밀리리터의 혈액을 혈액 순환계로 펌핑한다. 심장 박동 용적의 상당 부분이 탄성 동맥에 저장되어 심장 이완 단계에서 대상 부위들과 장기들에 공급된다. 이 현상은 일종의 미묘하고 역동적인 평형을 형성하며, 이를 방해하면 지속적으로 높아진 혈압을 포함한 많은 심각한 병리가 발생한다. 혈압 상승은 고혈압과 어느 정도 연관되어 있다. 고혈압에 대한 정의는 문헌에서 찾을 수 있는 다양하다. 그 중 하나는 질병통제예방센터에서 제공하며, 130mmHg 이상의 수축기 혈압, 또는 80mmHg 이상의 이완기 혈압, 또는 환자가 현재 고혈압을 낮추기 위해 약을 복용 중인 상태를 고혈압으로 정의한다 (Ostchega Y(2020) 참조). 18세 이상 성인의 고혈압 유병률: 미국, 2017-2018. NCHS 데이터 브리프, (364), 1-8. 세계보건기구(WHO) 가이드라인 (2021)에 따르면 고혈압(hypertension) 또는 고혈압(elavated blood)은 심장, 뇌 및/또는 신장 질환뿐 아니라 기타 질병의 위험을 크게 증가시키는 심각한 의학적 질환이다. 고혈압은 특정 수축기 및 이완기 혈압 수치를 사용하여 진단되거나 항고혈압 약물 사용으로 진단할 수 있다 (세계보건기구(2021) 성인 고혈압 약리학적 치료 가이드라인 참조). 또 다른 정의는 미국심장학회/미국심장협회(American College of Cardiology/American Heart Association) 보고서에서 확인할 수 있다. 고혈압의 두 단계를 구분한다: 1단계는 수축기압이 130~139 mmHg 범위 내이거나 이완기압이 80~89 mmHg 범위 내에 있을 때, 2단계는 수축기압이 140 mmHg 이상이거나 이완기압이 90 mmHg 이상일 때 식별된다 (WHelton PK (2018) 2017 ACC/ AHA/ AAPA/ ABC/ ACPM/ AGS/ APhA/ ASH/ ASPC/ NMA/ PCNA 성인 고혈압의 예방, 발견, 평가 및 관리를위한 가이드라인: 미국심장학회/미국심장협회 임상 실무 가이드라인 태스크포스의 보고서. 고혈압, 71:e13-e115). 유럽심장학회 및 유럽고혈압학회에서도 유사한 설명을 제시하고 있다: 고혈압은 사무실 수축기 혈압값이 140 mmHg 이상 및/또는 이완기 수치가 90 mmHg 이상일 때 정의된다. 젊은 층, 중년층 및 노년층에서도 동일한 분류가 사용된다. 그러나, 중재적 임상시험(interventional trials) 데이터를 이용할 수 없는 어린이와 청소년의 경우 BP 백분위수(BP centiles)를 사용한다 (Williams B (2018) 동맥 고혈압 관리를 위한 2018/ESC/ESH 가이드라인 참조. 유럽 심장 저널, 39(33), 3021-3104.)

[0003] 고혈압의 유병률(prevalence)은 유전적(예: 다유전자 영향) 및 환경적 요인(예: 식이, 신체 활동, 나트륨 및 칼륨 섭취 및/또는 알코올 섭취)과 관련이 있다. 이차성 고혈압의 일반적인 원인은 다음과 같다: 신장 실질 질환, 신혈관 질환, 원발성 알도스테론증, 폐쇄성 수면 무호흡증, 및 약물 또는 알코올 섭취이다 (위에서 인용한 Wellton PK(2018) 참조).

[0004] 고혈압은 좌심실 비대와 관상동맥 질환(CAD)을 유발할 수 있다. 좌심실 비대는 압력 과부하로 인해 발생하며, 이로 인해 심실 용적이 증가하지 않고 근육량과 벽 두께가 증가한다. 그 결과, 이완 기능이 손상되고, 심실 이완이 느려지며, 채움(filling)이 지연된다. 좌심실 비대는 심혈관 질환의 독립적인 위험 요소이므로 갑작스러운 사망을 초래할 수 있다 (Aronow WS (2017) 고혈압 및 좌심실 비대 참조. 번역 의학 연보, 5(15), 310). 합병증이 발생하기 시작하는 임계 혈압 값은 없다. 고혈압의 영향은 상태의 심각성에 따라 결정된다. 혈압 상승은 전체 혈압 범위에서 이환율(morbidity) 증가와 관련이 있다. 만성 동맥 고혈압은 관상동맥 질환을 가속화하고 심근 허혈 및 심근경색을 유발하며 CAD로 인한 사망의 중요한 위험 요소이다. 만성 압력 과부하(chronic pressure overload)는 심부전을 유발하며 이완 기능 장애로 시작하여 심장 울혈을 동반한 명백한 수축기 부전으로 진행된다. 고혈압의 심각한 영향은 혈전증, 혈전 색전증 또는 두개내 출혈로 인해 발생할 수 있는 뇌졸중이다. 고혈압의 서서히 진행되는 결과는 초기에 미세 알부민혈증으로 나타나며 수년에 걸쳐 분명해지는 신장 질환이다 (Fox P(2004) 고혈압: 병태생리 및 치료. 마취 중환자 및 통증에 대한 지속적인 교육, 4(3), 71-75.참조).

[0005] 고혈압은 치매, 암, 골다공증 및 구강 건강 질환을 포함한 일반적인 비심혈관 질환과도 관련이 있는 것으로 보인다 (코쿠보 Y (2015) 뇌졸중 및 허혈성 심장 질환 이외의 질병의 위험 인자로 고혈압이 있다. 고혈압, 66(2), 254-259 참조). 이것은 심방세동 위험을 증가시키고 (만성 부정맥의 일종, 벤자민 EJ (1994) 인구 기반 코호트에서 심방세동에 대한 독립적인 위험 인자 참조. 프레이밍햄 심장 연구. JAMA, 271(11), 840-844), 사구체 여과율 감소와 만성 신장 질환 진행에 책임이 있다 (Buckalew VM(1996) 만성 신질환 환자 1,795명의 고혈압 유병률: 신장 질환 연구 기준 코호트의 식단 수정. 신장 질환 연구 그룹의 식단 수정. 미국 신장 질환 저널: 미국 국립 신장 재단 공식 저널: 28(6), 811-821 참조). 고혈압은 혈류의 변화, 혈액-뇌 장벽 무결성 또는 치매의 뇌 변화

로 이어질 수 있다 (Moretti R (2008) 혈관 치매 위험 인자: 키 포인트로서의 저혈압. 혈관 건강 및 위험 관리, 4(2), 395-402 참조). 노인의 치매와 고혈압 사이의 관계는 논란의 여지가 있다. 다른 연구들이 치매를 저혈압과 연결할 때(Novak V(2010) 혈압과 인지 기능의 관계. Nature reviews. 심장학, 7(12), 686-698 참조). 일부 연구에서는 치매와 고혈압 사이의 연관성을 설명한다(Gorelick PB(2011) 인지 장애 및 치매에 대한 혈관 기여: 미국 심장 협회/미국 뇌졸중 협회의 의료 전문가를 위한 성명서. 뇌졸중, 42(9), 2672-2713 참조). 혈압 증가는 암 사고 및 암 사망 위험 증가를 초래 (2012년 Stock T, 고혈압과, 대사 증후군 프로젝트 암 프로젝트에서의 암 발생 위험 및 사망률, 고혈압, 59(5), 802-810). 그러나 고혈압과 다른 대사 및 발암 요인 간의 잠재적 상호 작용으로 인해 추가 연구가 필요하다. 건강한 생활 방식이 고혈압과 암의 위험을 모두 감소시키는 것으로 관찰되었다(위에서 언급한 코쿠보 Y(2015)).

- [0006] 2017년부터 2018년까지 미국 성인의 45%(남성의 평균 51.0%, 여성의 평균 39.7%로 계산된 값)가 고혈압을 앓고 있었다. 연령이 증가함에 따라 유병률이 증가했으며, 이 중 75% 이상의 60세 이상 성인(남성 75.2%, 여성 73.9%)이 고혈압 진단을 받았다. 이 질병은 히스패닉계가 아닌 흑인 남성과 여성 그룹에서 가장 자주 발생했다(위에서 인용한 오스트체가 Y(2020) 참조).
- [0007] WHO에 따르면, 전 세계 성인(30~79세) 12억 8천만 명이 고혈압을 앓고 있으며, 이 중 2/3가 저소득 및 중산층 국가에 거주하고 있다. 성인의 42%가 진단 및 치료를 받고 있지만 성인의 46%는 자신이 고혈압에 걸렸다는 사실을 알지 못한다. 5명 중 약 1명만이 고혈압을 조절하고 있다 (세계보건기구(World Health Organization, 2021년 8월 25일 기준. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> 참조).
- [0008] 수축기 혈압과 이완기 혈압은 연구 연구 및 임상에서 가장 일반적으로 사용되는 혈압 측정법이다. 이들은 심혈관 질환의 독립적인 위험 요소이며 직접 추정할 수 있다 (Muntner P (2019) 인간 혈압 측정: 미국 심장 협회의 과학적 성명서. 고혈압, 73(5), e35-e66 참조).
- [0009] 수축기 및 이완기 혈압 값 외에도 압력 파형 윤곽 모양도 심혈관 병변 진단에 중요하다. 박동성 동맥 기능 손상의 가장 좋은 지표로 간주되는 전신 동맥 순응도(systemic arterial compliance) 감소는 파형 윤곽 분석을 통해 감지할 수 있다 (맥베이 GE(1999) 압력 펄스 윤곽 분석으로 확인된 동맥 순응도의 연령 관련 이상: 노화 및 동맥 순응도. 고혈압, 33(6), 1392-1398 참조).
- [0010] 디지털 용적 펄스(digital volume pulse)의 윤곽 분석은 간단하고 비침습적이며 재현가능한 대동맥 경직도 측정을 제공한다 (밀라소 SC(2002) 디지털 펄스 윤곽 분석을 통한 대동맥 경직도의 연령 관련 증가 결정. 임상 과학, 103(4), 371-377). 파형 분석을 사용하여 측정될 수 있는 동맥 경직도 지수는 다음과 같다: 맥파 속도(동맥 길이를 따른 펄스 속도), 증강 지수(제2 수축기 피크와 제1 수축기 피크의 차이를 펄스 압력으로 나눈 값), 용량 순응도(확장 압력 감쇠 지수 단계 동안 용적 변화 비율에 대한 압력 변화) 및 진동 순응도(확장 압력 감쇠 지수 단계 동안 진동 용적 변화에 대한 진동 압력 변화 비율)이다 (Mackenzie IS(2002) 임상 실무에서 동맥 경직도 평가. QJM: 의사협회 월간 저널, 95(2), 67-74. 참조).
- [0011] 마찬가지로, 연속 맥파 분석을 사용하여 추정할 수 있는 산소 전달의 중요한 결정 요인으로서의 심박출량(Saugel B (2021) 맥파 분석-생리학, 알고리즘 및 기술을 이용한 심박출량 추정: Narrative review. 영국 마취 저널, 126(1), 67-76). 맥박 윤곽 분석은 선천성 심장 질환을 앓고 있는 소아 환자의 수술 후 심장 지수를 모니터링하는 적절한 방법이다. 열희석(thermodilution) 및 윤곽 분석을 사용하여 계산된 심장 지수들 사이에는 강한 상관관계가 있다($r^2 = 0.86$) (Fakler U (2007) 소아 심장 수술 후 맥박 윤곽 분석 및 열희석에 의한 심장 지수 모니터링. 흉부 및 심혈관 수술 저널, 133(1), 224-228 참조). 동맥 파형 분석을 통해 뇌졸중 용적, 심박출량(cardiac output), 혈관 저항, 뇌졸중 용적 변화, 및 맥박 압력 변화와 같은 파생된 매개변수를 계산할 수 있다 (Esper SA (2014) 동맥 파형 분석 참조. 모범 사례 및 연구. 임상 마취학, 28(4), 363-380 참조). 압력 파형에서 추출할 수 있는 다른 특징들은 MPA와 MNA(각각 최대 양 및 음의 진폭)이다. 광용적맥파검사를 사용하여 양손 검지 손가락으로 측정할 때 MPA와 MNA는 초기 단계 뇌동맥 협착 검진을 위한 중요한 매개변수들이다.(Kang HG (2018) 양측 광용적맥파검사를 사용한 뇌동맥 협착증 식별. 의료 공학 저널, 2018, 3253519 참조).
- [0012] 관상동맥 및 원위 동맥, 심폐, 뇌혈관 질환은 물론 신장 질환의 위험은 강력한 독립적인 위험 요소인 혈압으로 평가할 수 있다. 정확한 측정은 혈압 관련 위험의 분류, 평가 및 치료 계획에 매우 중요하다 (Pickering TG (2005) 인간 및 실험 동물의 혈압 측정에 대한 권장 사항, 1부: 인간의 혈압 측정: 고혈압 연구에 대한 미국 심장 협회의 전문가 및 공교육 소위원회로부터의 전문가들을 위한 성명서. 고혈압, 45:142-161 참조). 심혈관 질환과 혈압 사이의 관계에 대한 증거는 많은 역학 연구에서 제공된다. 추정에 따르면, 고혈압 전단계를 가진 개인들은 관상동맥 심장 질환으로 인한 혈압 관련 사망의 약 15%를 차지한다 (Miura K (2001) 관상동맥 심장

질환, 심혈관 질환 및 젊은 성인 남성의 모든 원인으로 인한 혈압과 25년 사망의 관계: 업계 내 시카고 심장 협회 검출 프로젝트. 내과 기록 보관소, 161(12), 1501-1508 참조). 혈압의 변동성(variability)은 예외라기보다는 원칙이다.

- [0013] 거의 100년 동안 혈압을 측정하는 주요 방법은 청진법이었다. 제한된 정확도에도 불구하고, 코롯코프 방법은 큰 개선 없이 사용되어 왔다. 그러나, 이 방법은 자동 측정에 더 적합한 새로운 방법으로 대체되고 있다.
- [0014] 임상 측정의 표준은 전통적으로 수은 혈압계였다. 최신 장치는 떨어뜨릴 경우 수은 유출로부터 더 잘 보호된다는 점을 제외하고는 지난 50년 동안 구현 방식은 크게 변경되지 않았다. 아네로이드 혈압계는 금속 벨로우즈(bellows)와 레버(levers)로 구성된 기계식 시스템을 사용한다. 이 시스템의 단점은 안정성을 잃고 정기적인 보정이 필요하다는 것이다. 아네로이드 혈압계의 정확도는 수은 혈압계보다 낮고 제조업체마다 매우 다르다. 하이브리드 혈압계는 청진기와 전자 장치의 특성을 결합한 장치이다. 수은 기둥은 오실로미터에 사용되는 것과 같은 전자 압력 게이지(gauge)로 대체된다. 하이브리드 장치는 전자 장치가 더 정확해지면 수은 기반 장치를 대체할 수 있는 잠재력이 있다 (이상의 Pickering TG(2005 참조).
- [0015] 혈압 측정의 다음 방법은 1876년 Marey가 처음 제시한 오실로메트릭 기법이다 (Marey EJ(1876) 생리학 실험 참조: Travaux du Laboratoire de M. Marey). 이 방법에 대한 추가 관찰에 따르면, 커프 측정에서 최대 진동 지점은 점진적 디플레이션 동안 기록될 때 평균 동맥 내 압력에 해당하는 것으로 나타났다 (Mauck G(1980) 혈압 간접 측정에서 커프 압력의 최대 진동 지점의 의미 - 파트 II. 생체역학 공학 저널, 102(1), 28-33 참조).
- [0016] 진동은 수축기압 이상에서 시작하여 이완기압 이하로 진행된다. 그 결과 수축기압과 이완기압은 경험적 데이터를 기반으로 한 알고리즘을 사용하여 간접적으로 평가된다. 이 방법의 장점은 상완 동맥 위에 트랜스듀서를 놓을 필요가 없고 외부 소음에 덜 민감하며 커프를 제거할 수 있다는 점이다 (위에서 인용한 Pickering TG(2005) 참조).
- [0017] 오실로메트릭 방법의 한계는 진동이 혈압뿐만 아니라 여러 다른 요인에도 의존한다는 사실에서 비롯되며, 그중 가장 중요한 요인은 동맥 경직이다. 동맥이 경직된 노인들 사이에서 평균 동맥압의 값은 과소평가될 수 있다. 또한 이완기 및 수축기 압력을 감지하는 알고리즘은 제조업체에서 발표하지 않으므로 서로 다른 제조업체의 장치들을 사용할 때 상당한 측정 차이가 발생한다 (Amoore JN(2000) 시뮬레이터들이 오실로메트릭 비침습적 혈압 모니터들 사이의 체계적인 차이들을 평가할 수 있는가? 혈압 모니터링, 5(2), 81-89 참조). 오실로메트릭 장치들은 동맥내(intraarterial) 및 코롯코프(Korotkoff) 방법 측정과 충분히 잘 일치한다. 또한 동맥내(intraarterial) 및 코롯코프(Korotkoff) 방법에 사용되는 장치들에 비해 저렴하기 때문에 구급차 및 가정 모니터링 모두에 적용하기에 적합하다 (위 인용된 Pickering TG(2005) 참조).
- [0018] 또 다른 방법은 "무부하 동맥벽(unloaded arterial wall)" 원리를 사용하는 핑거 커프 방법(finger cuff method)이다. 압력 커프(pressure cuff) 하에서 광용적맥파검사(photoplethysmograph)로 손가락에서 동맥 박동이 감지된다. 커프는 동맥에서와 동일한 압력으로 부풀려지고 붕괴 직전까지 경막압이 0에 가까워질 때까지 더 부풀려진다. 광용적맥파검사의 출력은 커프 압력을 제어하는 서보메카니즘 시스템에 사용된다 (위의 문트너 P(2019) 참조). 이러한 종류의 솔루션은 Penaz 에 의해 제시되었다. 손가락 동맥 외에도, 쉽게 투과할 수 있는 다른 동맥 (예컨대 뼈와 같이 배경에 대해 부드러운 조직 내에 놓여있고, 표면에서 접근 가능)에서도 측정이 가능하다. 대표적인 예로는 전완(forearm) 또는 측두부 (Penaz J(1988) 자동 비침습적 혈압 모니터가 있다. 미국 특허 번호 4,869,261). 일반적으로 커프 오실로메트릭 측정은 수축기 및 이완기 압력 값들 만에 대한 정보가 제공한다.
- [0019] 마지막 그룹은 토노메트리(tonometry)를 사용하는 방법이다. 이러한 방법의 원리는 동맥을 뼈에 대고 압축(compressing)하거나 부목(splinting)하는 것을 기반으로 하므로, 맥동은 동맥 내 압력에 비례한다. 요골 동맥이 반경골 위에 있는 손목에서 압력 신호를 측정하는 데 사용할 수 있는 방법이다. 측정된 신호는 위치에 민감하므로, 트랜스듀서는 동맥의 중심 바로 위에 위치해야 한다. 이 방법은 각 환자에 대한 보정이 필요하기 때문에 일반적인 임상에서 사용하기에는 적합하지 않다. 압평 토노메트리(applanation tonometry)에서, 수동으로 유지되는 단일 트랜스듀서로 요골 동맥 위로 압력 파형이 기록된다. 상완 동맥은 수축기 및 이완기 압력들을 모니터링하는 데 사용된다 (위에서 언급된 Pickering TG(2005) 참조).
- [0020] 혈압 값이 높은 팔을 선택하려면 초기 예약 기간 동안 각 팔에서 혈압을 측정해야 한다. 후속 예약들은 초기 예약 기간 동안 선택한 팔을 사용하여 혈압을 측정해야 한다 (Williams B (2018) 동맥성 고혈압의 관리를 위한 2018 ESC/ESH 가이드라인, 유럽 심장 저널, 39(33), 3021-3104 참조). 그러나 두 팔 간의 차이들에는 명확한

패턴이 없지만, 피험자들의 20%에서 약 10mmHg의 차이가 발생하는 것으로 관찰되었다 (Lane D (2002)에 따르면 혈압의 팔 간 차이: 임상적으로 유의미한 시기는 언제인가? 고혈압 저널, 20(6), 1089-1095 참조). 방광 길이가 팔 둘레의 90%이고 폭이 팔 둘레의 적어도 40% 를 가지는 커프를 사용하는 것이 권장된다. 처음에는, 커프는 요골 맥박(radial pulse disappearance)이 소실되는 지점보다 최소 30mmHg 이상으로 팽창되어야 한다. 디스플레이션 속도는 초당 2-3 mmHg이어야 한다 (위에 인용된 Pickering TG (2005) 참조). 측정은 일반적으로 앉아 있거나 누운 자세로 이루어지며, 그 대안은 다른 결과를 제공한다. 앉아 있는 동안 측정된 이완기 압력은 반듯이 누운 자세로 측정했을 때보다 약 5 mmHg 더 높다 (Netea RT (2003) 혈압 수치에 대한 신체 및 팔 위치의 영향: 개요. 고혈압 저널, 21(2), 237-241 참조). 수축기압은, 커프가 오른쪽 심방 수준에 있을 때, 누운 자세보다 8 mmHg 더 높다 (Terent A(1994) 혈압 측정에서 신체 위치와 팔 수준의 역학적 관점 참조). 혈압, 3(3), 156-163 참조). 이완기압은 환자의 허리가 지지되지 않을 때 6 mmHg 더 클 수 있다 (후속하는 Cushman, 1990). 다리를 건너면 수축기 압력이 2~8 mmHg 상승할 수 있다 (Peters GL(1999). 혈압에 다리를 꼬는 것이 주는 영향: 무작위 단일-블라인드 교차 연구: 혈압 모니터링 4(2), 97-101 참조). 이러한 모든 고려 사항은 토노메트리 방법들을 통해 얻은 결과들의 모호함을 보여준다. 이러한 방법들의 정확도는 기껏해야, 압평 토노메트리(applanation tonometry)를 사용하여 파형 윤곽을 얻을 수 있더라도, 측정을 수행하는 사람의 경험에 따라 달라진다

[0021] 이전에 언급한 모든 방법을 고려하면 한계를 알 수 있다. 이 경우 비침습적 혈압(NIBP) 모니터링이 임상 목적에 가장 적합한 파형 측정인 것 같다. NIBP 장치는 광혈류 사진이 있는 손가락 커프를 사용하거나 측정 중 센서를 고정하지 않고 팔찌 내에 배치하여 사용자 편견(user bias)을 피할 수 있는 일종의 압평 토노메트리를 구현할 수 있다 (Lakhali K (2018). 중환자실에서 비침습적 BP 모니터링: 동맥 카테터를 버릴 시간. 흉부, 153(4), 1023-1039 참조).

[0022] 방사형 측정에서 중심 동맥 압력을 도출하기 위한 세 가지 주요 전략, 즉 신호와 제한성의 스펙트럼(주파수) 영역 표현, 자기 회귀 이동 평균 모델의 변형, 최종적으로 감소 차수 또는 집중 매개변수 모델이 있다.

[0023] 스펙트럼 표현(방사선 압력에서 중심을 결정하는 주파수 접근법이라고도 함)은 신호 분석 및 처리 이론에서 직접 도출되었다. 이 방법은 1990년대 초 호주 뉴사우스웨일스 대학교의 Mustafa Karamanoglu 공동 연구진에 의해 공식화되었다(Karamanoglu (1993) M 인간의 중심 대동맥과 말초 상지압파들 사이의 관계 분석. 유럽 심장 저널. 2월;14(2):160-7 참조). 실험 대상자는 14명의 환자였다. 각각 상완 대동맥 및 상행 대동맥 압력파는 마이크로 마노미터로 기록되고 요골 동맥 압력은 압평 토노메트리로 기록되었다. 압력파들의 측정은 니트로글리세린 정제를 투여하기 전과 후의 정상 상태 조건에서 수행되었다. 전달 함수는 푸리에 분석을 사용하여 얻었으며 각 전달 함수는 다음 방정식으로 정의되었다:

$$H_{(A-B)} = \frac{P_B(\omega)}{P_A(\omega)} \tag{1}$$

[0025] 여기서 $P_A(\omega)$ 와 $P_B(\omega)$ 는 각각 상행 대동맥과 상완 또는 동맥압의 빈도를 나타낸다.

[0026] 계수(modulus)와 압력 신호 표현의 위상을 사용하여 전달 함수를 다음과 같이 변환했다:

$$H_{(A-B)} = \frac{M_B(\omega)e^{j\varphi_B(\omega)}}{M_A(\omega)e^{j\varphi_A(\omega)}} = M_{A-B}(\omega)e^{j\varphi_{A-B}(\omega)} \tag{2}$$

[0028] 여기에서 $M_{A-B}(\omega) = P_B(\omega)/P_A(\omega)$ 는 계수(modulus)이고, $e^{j\varphi_{A-B}(\omega)} = e^{j\varphi_B(\omega)} - e^{j\varphi_A(\omega)}$ 는 전달 함수의 위상이다.

[0029] 일반화된 전달 함수는 개별 전달 함수들을 풀링(pulling)하고 1Hz 의 빈들(bins) 내부의 계수 및 위상 값들 모두와 그 배수들을 평균하여 계산되었다. 상완(brachial) 또는 요골 압력(radial pressure)으로부터 대동맥 압력을 재구성하는 것은, 이산 푸리에 변환을 사용하여 주변 압력을 주파수 영역으로 변환하고 그 고조파 함량을 전달 함수의 고조파 함량으로 나누는 것으로 구성된다. 결과들은 역 이산 푸리에 변환에 의해 시간 영역으로 재변환되었다:

[0030]

$$P_{A'}(\omega) = \frac{P_B(\omega)}{GTF(\omega)} \quad (3a)$$

[0031]

$$P_{A'} = \mathcal{F}^{-1}(P_{A'}(\omega)) \quad (3b)$$

[0032]

상행 대동맥의 압력파의 윤곽과 진폭은 상완 동맥 및 요골 동맥의 압력파와 비교하여 유의미하게 달랐다. 니트로글리세린 투여 후의 차이는 훨씬 더 컸다. 윤곽 차이에도 불구하고, 전달 함수의 고조파 성분은 유사했다. 플링된 데이터의 경우, 계수(modulus)와 위상은 대조군 조건과 니트로글리세린 투여 후 얻은 것 사이에 유의미한 차이가 없었다. 서로 다른 조건들에서 작동하는 전달 함수를 구하기 위해, 니트로글리세린을 위한 전달 함수들을 제어 조건들을 위한 전달 함수와 평균화했다. 획득된 평균 전달 함수는 제어 조건들 및 니트로글리세린 투여 후에 계산된 것들에 대해 계산된 것들과 유사했다. 저자 자신의 결과들에 따르면, 이 방법의 신뢰도가 상대적으로 높다. 수축기압 값들을 사용하여 중심 압력 재구성의 정확도를 평가했다. 기록된 대동맥과 주변 수축기압들을 비교한 결과 유의미한 차이들을 보였다($r^2 = 0.89$). 상이한 측정 조건들 하에서 합성되고 직접 기록된 수축기압들을 비교한 결과 경미한 차이를 보였다($r^2 = 0.95$).

[0033]

이 방법을 최초로 사용한 장치는 중심 혈압 추정의 표준으로 간주되는 SphygmoCor® 였다. 하지만 검증 연구들에서는 중심 수축기 혈압과 중심 맥박 압력의 추정에 대해서만 이 장치의 추정 정확도를 인정했다. 이 방법은 전체 파형을 얻을 수 있었지만 완전한 파형 윤곽 분석을 수행할 만큼 정확하지 않았다 (Hope SA(2007) 중심 대동맥 파형 매개변수 도출을 위한 요골-대동맥 전달 함수의 '일반화 가능성'에 따르면). 고혈압 저널, 25(9), 1812-1820 참조).

[0034]

제2 그룹으로 구성된 모델(자기회귀 이동 평균 모델 유형, ARMA 유형이라고 함)은 90년대 말 첸-후안 첸과 공동 저자(볼티모어 존스 홉킨스 대학 의료 기관 팀)의 연구를 통해 처음 제안되고 대중화되었다 (Chen CH (1997) 요골 토노메트리 압력의 수학적 변환에 의한 중심 대동맥 압력 파형 추정. 일반화된 전달 함수의 검증. Circulation. 4월 1일;95(7):1827-36 참조). 이러한 모델들의 기본 개념은 ARMAX(eXogenous 입력이 포함된 자동 회귀 이동 평균) 모델을 사용하여 중심 대동맥 압력과 요골 대동맥 압력의 쌍들 간의 개별 전달 함수들(TF)을 계산하고 개별 TF를 일반화하여 일반화된 전달 함수(GTF)를 얻는 것을 기반으로 한다. 스펙트럼 방법에 대한 주요 주장은 TF의 환자들간 및 환자들 내 변동성이 체계적으로 평가되지 않았다는 것이었다. 첸의 목표들은 혈압을 크게 변화시키는 생리적 기동들 및 제어 조건들 둘 모두 하에서 중심 압력 파동과 요골 압력 파동 사이의 TF 변동들의 크기를 결정하는 것이었다.

[0035]

20명의 환자 각각에 대해 대동맥 압력들은 마이크로마노미터로 기록하고 요골 압력들은 자동 토노메트리 장치로 기록했다. 각 피험자의 정상 상태(steady state)에서 데이터를 기록한 다음, 여러 혈류역학적 과도기 조작들 중 하나 이상을 수행했다. 대동맥 압력과 요골 압력 사이의 TF들은 선형 ARMAX 모델을 사용하여 각 피험자에 대해 계산되었다. 대동맥 압력 입력과 요골 토노메트리 신호 출력을 가지고 생리 시스템에 해당하는 직접 TF들이 도출되었다:

[0036]

$$T(t) = -a_1T(t-1) - a_2T(t-2) - \dots - a_{na}T(t-na) + b_1P(t-1) + \dots + b_{nb}P(t-nb) \quad (4)$$

[0037]

여기서 $T(t)$ 와 $T(t-I)$ [$I=1,2,\dots,na$]는 존재했고, 이전 요골 이산 측정(radial discrete measurements)과 $P(t-1)$ 는 이전 대동맥 이산 측정이었다. 모델의 매개변수는 a , b 값이었고 순서는 na , nb 로 표시되었다. 이 연구에서는 순서를 $[10,10]$ 으로 임의로 설정했다.

[0038]

방사형 신호에서 대동맥 압력 재구성을 가능하게 하기 위해 직접 TF를 반전했다:

[0039]

$$P(t-1) = -\frac{b_2}{b_1P(t-2)} - \dots - \frac{b_{nb}}{b_1P(t-nb)} + \frac{1}{b_1T(t)} + \frac{a_1}{b_1T(t-1)} + \dots + \frac{a_{na}}{b_1T(t-na)} \quad (5)$$

[0040]

ARMAX 파라메트릭 모델들은 푸리에 변환으로 얻은 스펙트럼 TF 추정치인 비모수적 방법과 비교되었다. 이 파라메트릭 모델은 동일한 데이터 세트에 대해 비모수적(nonparametric) 모델을 사용하여 얻은 것과 비교되었을 때, 분산이 더 작은 추정치들을 생성했다. 두 방법의 분산들은 더 큰 데이터 세트에서도 유사했다.

[0041]

마지막으로, 정상 상태와 과도기적인 일반화된 전달 함수가 유사하기 때문에 파형 재합성 분석에는 일반화된 정

상 상태 역 전달 함수만 사용되었다.

[0042] 정상 상태에서 추정된 파형들의 펄스 진폭과 윤곽은 개별 또는 일반화된 역 전달 함수들을 사용하여 추정된 파형을 얻었을 때 측정된 중심 파형과 유사했다. 개별 함수는 파형 추정에서 약간 더 큰 정확도를 보였다 (추정된 파형 플롯과 측정된 파형 플롯의 회귀들에 대한 최소 면적 측정을 사용하여 정확도를 비교했다). 계산된 중심 동맥압들은 일반화된 전달 함수를 사용하여 계산했을 때 측정된 값과 0.2 ± 3.8 mmHg 미만만큼 상이했다. 개별 전달 함수(ITF)의 분산은 0.9 mmHg였다.

[0043] 재구성된 파동들의 AI 값들이 측정된 파형들을 기반으로 계산된 값들보다 낮기 때문에 증강 지수(augmentation indexes: AI)를 비교는 중요한 차이를 드러냈다. GTF는 AI 값들을 $30 \pm 45\%$ 낮추고 ITF를 사용하면 이러한 과소 추정에서 분산이 감소했다.

[0044] 과도기적인 부하 변화 하에서의 대동맥 파형들의 재합성은 GTF와 ITF 모두 전달 함수의 일정성에 따라 달라진다. 여러 환자들이 과도 상태에서 TF의 현저한 변화를 보여 압력을 정확하게 재구성할 수 없었지만, 평균적으로 TF는 일정했다. TF의 환자 내 변동성 정도(최대 진폭에 대한 변동 계수(coefficient of variation) > 20%)는 14명의 피험자 중 4명에서 발생했다. 저자들의 결론은, GTF가 ITF만큼 신뢰할 수 있는 결과들을 생성한다는 것이었다. 이것은 압력 증폭을 초래하는 상지(upper extremity) 내의 혈관 분지가 연령, 성별 또는 신체 형태와 같은 요인들과 비교할 때 TF에 영향을 미치는 훨씬 더 강력한 요인임을 의미한다.

[0045] 파형을 매끄럽게 하고 고주파 노이즈를 제거하는 데 사용되는 디지털 저역 통과 필터로 작동하는 n점 이동 평균(NPMA)도 유사한 방법이 있다. 그러나 이 방법을 위한 최적 이동 평균 분모는 선택된 모집단의 검증 데이터를 사용하여 경험적으로 결정된다. 결과적으로, 이 방법의 정확도는 스펙트럼 방법에서 얻은 것보다 더 좋을 수 없다 (Miyashita H(2012) 중심 혈압 임상 평가. 현재 고혈압 리뷰들, 8(2), 80-90 참조).

[0046] 대동맥 압력파를 결정하는 세 번째 방법 그룹은 주변 동맥 압력 파형에서 중심 대동맥 압력 파형을 결정하는 Mukkamala (R Mukkamala (2019) 주변 동맥 압력 파형으로부터 중심 대동맥 압력 파형을 결정하기 위한 방법 및 장치. 미국 특허 번호 10,251,566 B2) 또는 Gao (Gao M (2016) 요골 혈압 파형에서 중심 혈압 파형을 도출하기 위한 간단한 적응 전달 함수. Scientific Reports, 6(1), 1-9 참조) 둘 중 하나에 의해 제안된 튜브 부하 모델을 기반으로 한다. 다음은 조금 더 자세히 설명된 무카말라 접근법을 사용하는 방법에 대한 설명이다. 대동맥(AP)과 주변(PAP) 압력 파형 간의 수학적 변환은 대동맥 판막 폐쇄(aortic valve closure)로 인한 이완기 동안 무시할 수 있는 중심 대동맥 흐름에 대한 가정 및 동맥 트리를 나타내는 분산 모델에 기초하여 구축되었다. 제1 단계는 상기 분산 모델을 사용하여 PAP와 AP, PAP와 중심 동맥 흐름 간의 전달 함수를 정의하는 것이었다. 측정된 PAP에 적용할 때 이완기 조건에서 중심 동맥 흐름 파형의 크기를 최소화할 수 있는 다른 전달 함수를 찾아 모델의 매개 변수를 추정했다. 이러한 매개 변수들은 이전 전달 함수에서 대체되어 최종적으로 PAP를 AP로 변환했다. 전달 함수는 새로운 파형 세그먼트가 사용가능하게 될 때마다 그 매개 변수들을 업데이트하고 있었다.

[0047] 동맥 트리를 나타내는 분산 모델은 균일한 튜브(대동맥과 말초동맥 사이의 경로)로 구성된 평행 세그먼트들과 집중된 매개변수 원위 부하(말초동맥 원위에 있는 동맥층)가 직렬로 배열된 것으로 구성된다. 압력 전달 함수에 대한 압력은 다음 방정식으로 주어진다:

$$\frac{\left(\frac{B_i + A_i}{2} + j\omega\right) e^{j\omega T_{di}} + \left(\frac{B_i - A_i}{2}\right) e^{-j\omega T_{di}}}{B_i + j\omega} \tag{6}$$

[0048] 유동 전달 함수에 대한 압력이 아래에 주어진다:

$$\frac{\left(\frac{B_i + A_i}{2} + j\omega\right) e^{j\omega T_{di}} + \left(\frac{B_i - A_i}{2}\right) e^{-j\omega T_{di}}}{Z_{ci}(B_i + j\omega)} \tag{7}$$

[0051] 알 수 없는 매개변수 T_{di} , A_i 및 B_i 는 이완기 동안의 중심 대동맥 흐름이 미미하다는 사실을 사용하여 PAP 파형의 모든 세그먼트에 대해 계산되었다. 흐름 전달 함수에 대한 압력 매개변수들은 측정된 PAP를 사용하여 결정되었으며, 이완기 동안 중심 동맥 흐름의 값으로 "0"을 취했다. 매개변수 추정은 비침습적으로 측정된 T_{di} 값을 사용하여 단순화되었다. 각 PAP 파형 세그먼트와 초기 (측정된) T_{di} 값들을 형성하여 압력 대 흐름 함수들의 세 가

지 매개변수들이 근사화되었다.

[0052]

[0025] 선행 기술 검색은 설명된 비침습적 혈류역학 모니터링 방법에 대한 임상 평가를 제시하는 논문이 발표되었다. 논문들 중 하나는 ClearSight™(혈관 언로딩 기법)로 수행한 비침습적 동맥압 측정과 심장 수술 중 마취 유도 후 수행한 침습적 측정을 비교했기 때문에 평균 동맥압 측정이 필요한 시점에 비교했다. 결론은 블루핑거 증후군과 같은 한계들을 고려하더라도, 비침습적 측정이 가치 있는 대안이라는 것이었다. 비침습적 측정의 사용은 특히 불안한 환자들이나 요골 동맥 천자 형태의 어려운 조건들이 예상되는 경우 침습적 측정에 대한 실행 가능한 대안이었다 (Frank P(2021) 심장 수술을 받는 환자의 마취 유도 중 비침습적 연속 동맥압 모니터링. 심장 마취 연보. 24:281-7 참조). Kim 의 리뷰 기사에 반대 입장이 제시되었다 (Kim SH (2014) 침습적 동맥압과 비교한 연속 비침습적 동맥압 모니터링의 정확성과 정밀성: 체계적 리뷰 및 메타 분석. 마취과, 120(5), 1080-1097 참조). 연구진은 지속적인 비침습적 혈압 모니터링과 침습적 동맥압 모니터링의 비교를 포함하는 종합적인 리뷰와 메타 분석을 수행했다. 연속 비침습적 모니터링 결과들은, 편향 및 표준 편차의 통합 추정치가 각각 5 mmHg 및 8 mmHg보다 높지 않은 경우 의료장치향상협회에 의해 승인 및 권고되었다. 연구 결과에 따르면 지속적인 비침습적 동맥압 모니터링 장치의 부정확성과 부정확성이 허용되는 것보다 높았다. 이 연구의 목적은 비침습적 모니터링의 상대적 정확성을 평가하는 것이지 해당 모니터링을 사용한 장치들의 잠재적 임상적 유용성을 평가하는 것이 아니라는 점에 유의해야 한다. 결국 임상적 의사 결정 과정, 최종 결과 또는 안전성에는 보다 정확하고 정밀한 측정 장치가 필요하다. 또 다른 메타분석(Saugel B (2020) 수술 전후 및 집중치료 의학에서 동맥 혈압 및 심박출량 모니터링을 위한 핑거 커프(finger cuff) 기술을 사용한 지속적인 비침습적 맥박 분석: 체계적인 리뷰 및 메타 분석. 영국 마취 저널, 125(1), 25-37 참조)은 이전 연구의 결과를 확인했다. 이 분석은 여러 연구의 결과로 구성되었으며, 그 결과들은 비침습적 핑거 커프 장치들 및 침습적 방법을 사용하여 측정했을 때 동맥압, 심박출량 및 심박수 지수의 상호 교환성을 인정하였다. 그러나 이 메타 분석에 제시된 통합 결과에 따르면 비침습적 및 침습적 방법은 상호 교환할 수 없는 것으로 나타났다. 이는 동맥압, 심박출량 및 심박수 값들의 상당한 변동성에 의해 구현된 연구들에서 상당한 이질성 때문이었다. 일반적으로, 결과들의 이질성은 환자와 관련된 여러 요인(예: 다양한 모집단), 임상 환경(예: 혈관 압박기(vasopressors) 및 이노트로프(inotropes) 사용) 및 장치(예: 모니터링에 사용되는 다양한 소프트웨어 버전)에 의해 발생한다. 이 리뷰는 연구와 참조 방법 간의 일치만 분석했으며, 시간 경과에 따른 동맥압 또는 심박출량 및 지수의 상대적 변화로 이해할 수 있는 추세적 능력(trending ability)은 분석하지 않았다. CNAP™ 장치의 임상 평가에 대한 별도의 논문도 있다(연속 비침습적 동맥압; CNSystems Medizintechnik AG 참조). 그 중 하나에 따르면 (Ilies C (2012) 침습적 요골 동맥 측정과 비교하여 연속 비침습적 동맥압 장치의 일치성에 대한 조사. 영국 마취 저널, 108(2), 202-210 참조). 정상 혈압 조건에서 CNAP™는 평균 동맥압 값에 대한 침습적 압력 모니터링과 상호 교환 가능했다. 마취 유도 후 동맥압이 낮고 교환가능성이 달성되지 않는 등 결과들이 달랐다. 결론은 CNAP™가 마취 조건들에서 침습적 방법과 통계적으로 동등할 수는 없지만 추가 압력 모니터링 장치로서 사용될 수 있다는 것이었다. Han R(2012 참조)의 논문에서도 유사한 결론을 찾을 수 있다 (Hahn R (2012) 전신 마취 중 연속적인 비침습적 혈류역학 모니터(CNAP™ 500)의 임상 검증. 영국 마취 저널, 108(4), 581-585 참조) - CNAP™ 모니터링 장치는 동맥압에 대한 침습적 장치와 유망한 계약을 체결했지만 비침습적 장치는 사전 정의된 요구 사항을 충족하지 못했다.

[0053]

인용된 선행 기술 문서는 침습적 측정과 비침습적 측정 간의 부정확한 일치를 확인한다. 비침습적 측정의 많은 장점(예: 안전성 및 사용 편의성) 때문에, 비침습적으로 얻은 압력을 침습적으로 얻은 압력으로 변환하는 수학적 방법을 개발해야 한다.

[0054]

위의 선행 기술 리뷰에서 알 수 있듯이, 원위-근위(중심) 압력 측정들의 결과의 외삽을 위한 다양한 제안이 있다. 가장 전통적인 접근 방식에서는 블랙박스(black-box) 방법이 잘 확립되어 있으며 실제 응용 분야에서 가장 널리 퍼져 있다. 성별, 연령 또는 기타 건강 상태 특정 요인에 관계없이 간단하고 보편적인 단일 공식을 통해 문제를 해결할 것을 약속한다. 그 반대는 수십 개의 알려지지 않은 경험적 매개 변수(생리학과 관련이 있거나 그 이하)가 있는 복잡한 분산 모델이다.

[0055]

현재 심장-혈관 상호작용 모델에는 고차원 모델(예: 2D 및 3D)과 저차원 모델(예: 1D, 0D 및 튜브 부하)이 포함된다 (Zhou S 등, 전신 동맥의 저차원 물리 기반 모델에 대한 리뷰: 중심 대동맥 압력 추정에 적용. 바이오메디컬 엔지니어링 온라인. 2019;18(1):41,1-25 참조). 고차원 모델들은 특정 순환 영역의 국소 현상을 설명하기 위해 다소 미리 설정되어 있다. 이러한 모델은 대부분 오일러(Euler) 및 나비에-스토크스(Navier-Stokes) 형태의 질량 및 균형 방정식들로부터 파생되며, 때로는 혈관 조직의 구성적 관계들과 보완되기도 한다 (모리스 PD, 외 심혈관 의학의 계산적인 유체 역학 모델링, 심장 2016;102:18-28 참조). 고차원 모델들의 복잡성과 컴퓨팅 성능에 대한 요구로 인해, 고차원 모델들은 순환 영역을 엄격하게 제한하는 데만 사용할 수 있다. 더 광범위한 응용

을 위해서는, 고차원 모델을 단순화해야 한다. 이 작업은 단계적으로 수행된다. 첫 번째 단계에서는 공간 차원이 감소하여, 1차원(1D) 모델 (Raines JK, Jaffrin MY, Shapiro AH, 생체역학 저널. 1974;7(1):77-91, Formaggia L, Lamponi D, Tuveri M, Veneziani A. 심장에 대한 집중 매개변수 설명과 결합된 1D 동맥 네트워크의 수치 모델링. 생체역학 및 생물학의 공학의 컴퓨터 방법 2006; 9(5): 273-288 참조) 및 공간 튜브-부하에서 불연속적인 모델들(discontinuous in space tube-load models) (Swamy G, Mukkamala R, Olivier N. 적응 전달 함수를 통한 말초 동맥 압력 파형으로부터 대동맥 압력 파형의 추정. 의학 및 생물학에서의 IEEE 공학 및 생물학 협회의 연례 국제 학술대회, 2008: 1385-1388 참조).

[0056] 집중 매개변수를 가지는 모델들은 단순함에도 불구하고 심혈관 역학에서 관찰되는 주요 현상을 매우 효과적으로 설명할 수 있는 방법을 제공한다 (Vlachopoulos Ch, O'Rourke M, Nichols WW. McDonald의 동맥 혈류: 이론적, 실험적 및 임상 원리 6판, CRC 프레스, 2011 참조). 해당 모델들의 예들이 도 2에 나와 있다. 도 2의 다이어그램들은 윈드케셀 모델(Windkessel model)의 세 가지 기본 구성을 각각 보여준다. 19세기 말 독일 생리학자 Otto Frank가 발표한 - 첫 번째 및 초기 모델 - 은 순응도($C=dV/dP$, 혈관 내 압력 변화에 대한 용적 변화 비율)와 저항도(R_p , 평균 흐름에 대한 평균 압력)의 형태로 두 가지 구성 요소 (도 2 (2WM))만 포함되어 있다 (Frank O. Die Grundform des Arteriellen Puls. Zeitschrift fur Biologie. 1899;37: 483-526 참조). 이 모델은 단순함에도 불구하고, 대동맥의 압력 감소를 설명하는 데 적합하며 심박출량 또는 혈압을 추정하는 데 사용할 수 있다. 2WM 적용 범위를 고주파 범위로 확장하기 위해 1969년 니콜라스 웨스터호프는 입력 관성이라는 세 번째 구성 요소를 추가하여 제안했다 (Westerhof N. 인체 전신 동맥 트리에 대한 유사 연구. 생체역학 저널. 1969; 2(2):121-143. 3-요소 Windkessel (도 2(3WM))은 현실적인 압력과 흐름 파형을 재현할 수 있었고, 생체 내 측정의 실험 데이터도 맞출 수 있었다. 아마도 웨스터호프(Westerhof)의 3WM 모델은 가장 널리 사용되고 있으며 전신 순환에 대한 설명을 위해 채택된 모델이 되었을 것이다.

[0057] 3WM 모델은 20세기 후반에 니코스 스테르기오폴로스(Nikos Stergiopoulos)가 입증한 관성 효과를 무시하며, 이것이 주요 단점이다 (Stergiopoulos N, Westerhof BE, Westerhof N. 윈드케셀 모델의 제4 요소로 전체 동맥 관성. Am J Physiol. 1999; 276(1): H81-88 참조). 처음에 수축기에 혈압이 급격히 가속되었다가 이완기에 감속하여 나타나는, 중심 동맥의 급격한 압력 변화가 관성 효과로 이어져야 한다는 것이 밝혀졌다. 이러한 효과를 고려하려면 니코스 스테르기오폴로스(Nikos Stergiopoulos)의 주장처럼 모델을 추가 관성 항 ($\Delta p \sim dq/dt$) 을 가지고 완성해야 한다 (도 2 (4WM)).

[0058] 이 심층적인 선행 기술 리뷰는 모든 관련 효과를 고려하는 모델을 사용하는 정확한 비침습적 방법의 필요성을 강조하며, 이는 환자에 따라 다르며 그 실제적인 구현은 예컨대 임상 중환자실 모니터링 중에 이 방법을 사용할 수 있도록 한다. 본 발명은 이러한 필요성을 해결한다.

발명의 내용

[0059] 다음 설명은 첨부된 청구범위에서 주장되는 발명의 원리와 이점을 더 잘 이해하기 위한 것이다. 따라서 어떠한 의미에서도 제한을 두려는 것은 아니다.

[0060] 본 발명의 목적은 하나 이상의 비침습적 측정을 사용하여 시간의 함수로서 중심 동맥압의 파형의 매개변수들에 대한 정보를 제공하는 것이다. 제공된 정보는 침습적 측정을 통해 얻은 값들에 상응한다. 또한, 본 발명은 비침습적 측정을 기반으로 한 압력 파형을 제공하는 것을 목표로 하며, 여기서 상기 압력 파형은 침습적 측정들을 통해 얻은 파형에 상응한다. 또한, 본 발명은 디지털 용적 펄스 및 하나 이상의 비침습적 측정을 기반으로 한 심박 출량(cardiac output)의 유효 분석을 제공하는 것을 목표로 하며, 여기서 상기 분석은 침습적 측정들을 사용하여 획득한 것들과 상응한다.

[0061] 이에 따라, 본 발명은 하나 이상의 비침습적 측정들만을 기반으로 하고 조직화(organization)와 연관되고 침습적 측정들 수행과 관련된 위험들 없이 인간 심장의 상태를 진단할 수 있다. 이를 통해 높아진 혈압 및/또는 고혈압을 진단하고 치료할 수 있다.

[0062] 본 발명은 윈드케셀(Windkessel) 유형의 발명적 모델을 사용하여 수행된 측정된 원위 압력 파형을 근위(중심) 압력 파형으로 변환하는 특정 접근 방식을 기반으로 한다.

[0063] 본 발명의 핵심 사항 중 하나는 인과성(casuality)이다. 요골 압력과 같은 원위 압력은 중심 대동맥 변동성의 영향이며 그 반대는 아니다. 원위 압력을 측정한다는 사실에도 불구하고, 관계를 구축하기 위한 시작점은 심장과 심장에 연결된 주요 혈관이어야 한다. 또 다른 핵심 사항은 성별, 연령 또는 기타 건강 상태 특정 요인을 고려

하지 않은 보편적인 공식을 따르지 않고 환자별 데이터를 기반으로 한 모델을 사용한다는 것이다. 특히, 본 발명은 원칙적으로 실험 데이터에 더 잘 맞는 것으로만 사용되는 알려지지 않은 경험적 매개변수를 기반으로 한 모델을 따르지 않는다.

- [0064] 일 측면에서, 본 발명은 원위 비침습적 연속 압력 측정으로부터 중심 동맥압 파형 형태를 재구성하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 컴퓨터 구현 발명으로 실현될 수 있다.
- [0065] 본 발명에 따른 방법은 체내 압력 펄스 전파에 영향을 미치는 환자별 인구통계학적 및 건강 데이터를 수집하는 단계를 포함한다. 환자별 데이터는 특정 인간 환자로부터 얻은 데이터로 이해되어야 한다. 환자별 인구통계학적 및 건강 데이터에는 환자의 성별, 연령, 신체 키, 일반적인 체력 평가 및/또는 현재 약물이 포함될 수 있다. 현재 약물에는 베타아드레날린 차단제, 안지오텐신 전환 효소 억제제 및/또는 항부정맥제가 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 일반적으로 인간의 심장에 영향을 미칠 수 있는 모든 약물을 고려할 수 있다.
- [0066] 본 발명에 따른 방법은 또한 환자의 수축기압, 환자의 이완기압 및 환자의 심박수에 대한 비침습적 측정 또는 측정을 포함한다. "비침습적 측정"이란 어떠한 유형의 수술 및/또는 심각한 건강 위험을 수반하지 않는 측정을 의미한다. 일부 실시예에서, 상기 측정은 환자의 신체에 프로브를 삽입하는 것을 포함하지 않는다. 특정 실시예에서, 상기 방법은 상기 측정 또는 측정들을 요구하지 않는다. 대신에, 상기 방법은 연속적으로 등록된 환자의 원위 압력 파형에 기초하여 환자의 수축기압, 환자의 이완기압 및 환자의 심박수를 가정하는 것으로 구성된다.
- [0067] 본 발명에 따른 방법은 또한 예를 들어 원위 동맥으로부터 환자의 원위 압력 파형을 지속적으로 등록(register)하는 단계를 포함하며, 여기서 등록(registration)은 환자의 심장 전체 주기를 포함하고 비침습적으로 등록된 다. 비정상적으로 느린 호흡수(브래디프호흡)의 극단적인 경우, 호흡 주기 길이의 절반이 사용될 수 있다. 이 등록에는 광용적맥파검사 및/또는 압평 토노메트리 중에서 선택된 방법을 사용하여 요골 동맥 위에 위치한 센서가 동맥 혈압을 측정하는 것이 포함될 수 있다. 또한, 이 등록은 단일 호흡 주기 내에 있는 심장의 연속적인 주기 시퀀스에 걸쳐 이루어질 수 있다. 이 등록은 또한 임의의 수의 심장 또는 호흡 주기에 걸쳐 수행될 수 있다. "비침습적 등록"이란 어떠한 유형의 수술 및/또는 심각한 건강 위험을 수반하지 않는 등록을 의미한다. 일부 실시예에서, 상기 등록은 환자의 신체에 대한 프로브 삽입을 포함하지 않는다.
- [0068] 본 발명에 따른 방법은 또한 결합된 시스템의 매개변수 식별을 수행하는 단계를 포함하며, 상기 시스템은 혈액 순환계의 중앙 구획의 집중 매개변수 모델과 원위에서 근위로의 전달을 담당하는 집중 매개변수 모델로 구성된다. 상기 결합된 시스템의 두 가지 모델 구조는, 측정된 원위 압력을 근위(중심) 압력으로 정확하게 변환하도록 보장하며, 획득된 결과들은 침습적 측정들을 사용하여 얻은 결과들에 접근하는 정확성을 가지고 인간 심장의 후속 분석 및 진단에 사용될 수 있다.
- [0069] 추가적인 특성과 이점은 비제한적인 실시예에 대한 자세한 설명과 첨부된 도면을 통해 더욱 분명해질 것이다. 달리 명시되지 않는 한 설명과 청구항에 제시된 모든 실시예와 그 모든 특징을 어떤 순서와 숫자로는 결합하여 개시 내용의 일부를 구성하는 새로운 실시예를 생성할 수 있다는 점을 이해해야 한다.

도면의 간단한 설명

- [0070] 이제 발명에 대해 첨부된 도면을 참조하여 더 자세히 설명한다:
 - 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 방법의 전체도를 제시한다,
 - 도 2는 단일 구획 집중 매개변수 순환 모델 기본 변형들의 개략적인 블록 다이어그램 표현을 제시한다: (2WM) 2-요소 오토 프랭크, (3WM) 3-요소 니콜라오스 웨스터호프, (4WM) 4-요소 니코스 스티지오폴로스,
 - 도 3은 본 발명의 바람직한 실시예에 따른 기능적 빌딩 블록 단일 구획(CRL) 및 다중 구획(n-CRL) 윈드커셀 모델의 일반화된 형태를 제시한다,
 - 도 4는 혈액 순환계와 기능적 빌딩 블록의 중앙 구획의 집중 매개변수 모델들을 제시한다,
 - 도 5는, 침습적 방법을 사용하여 임상시험에서 획득되고 본 발명에 따른 비침습적 방법을 사용하여 획득된, 환자들의 연속 혈압 파형 측정들에 대한 두 가지 예시적인 전체 기록을 제시한다,
 - 도 6은 휴식기 및 과혈전(hyperemic) 상태에서 중심 동맥압 파형 대 대동맥 내 카테터로부터의 기준 신호(5주기의 윈도우)의 재구성을 제시한다,
 - 도 7은 본 발명의 실시예에 따른 국지적(local) 및 전역적(global) 최소화 알고리즘들을 사용하여 모델 매개변

수들을 컨버전스(convergence)하는 프로세스를 제시한다,

도 8은 본 발명에 따른 방법의 실시예를 사용하여 얻은 수축기 및 이완기 압력 재구성들의 정확도 평가를 제시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0071] 본 발명의 바람직한 실시예에서, 도 3에 제시된 집중 매개변수 다중 구획 모델 블록을 기반으로, 원위 비침습적 측정으로부터 중심 동맥압 파형의 재구성이 수행된다. 도면에 나타난 바와 같이, 다중 구획 모델은 CRL 기능 블록들(CRL - 순응도(C_i), 저항(R_i) 및 관성(L_i))을 사용하여 구축된다. 입력 및 출력 매개변수들은 압력들(p) 및 유속들(q)에 대한 한 쌍의 방정식으로 연결된다:

[0072]
$$q_{i-1} = C_{i-1} \frac{dp_{i-1}}{dt} + q_i \xrightarrow{\text{yields}} \Delta q_i = q_{i-1} - q_i = C_{i-1} \frac{dp_{i-1}}{dt} \quad (8)$$

[0073]
$$p_{i-1} = R_i q_i + L_i \frac{dq_i}{dt} + p_i \xrightarrow{\text{yields}} \Delta p_i = p_{i-1} - p_i = R_i q_i + L_i \frac{dq_i}{dt} \quad (9)$$

[0074] 그러므로, 단일 CRL 기능 블록에 대하여 우리는 다음 방정식을 가진다:

[0075]
$$p_{i-1} = R_i \left(q_{i-1} - C_{i-1} \frac{dp_{i-1}}{dt} \right) + L_i \frac{d}{dt} \left(q_{i-1} - C_{i-1} \frac{dp_{i-1}}{dt} \right) + p_i \quad (10)$$

[0076] 따라서, n-CRL 블록체인에 대하여, 우리는 다음 방정식들을 획득한다:

[0077]
$$q_0 = C_0 \frac{dp_0}{dt} + q_1, q_1 = C_1 \frac{dp_1}{dt} + q_2, \dots, q_{n-1} = C_{n-1} \frac{dp_{n-1}}{dt} + q_n \quad (11)$$

[0078]
$$p_0 = R_1 q_1 + L_1 \frac{dq_1}{dt} + p_1, p_1 = R_2 q_2 + L_2 \frac{dq_2}{dt} + p_2, \dots, p_{n-1} = R_n q_n + L_n \frac{dq_n}{dt} + p_n \quad (12)$$

[0079] 이상의 모든 내용은, 근위 및 원위 압력들이 항상 다음에 의해 표현될 수 있는 것에 의해 제한될 수 있다는 더 일반적인 결론으로 이어진다:

[0080]
$$\underbrace{p_0}_{\text{proximal}} = \underbrace{\sum_{i=1}^{n-1} \Delta p_i}_{\Delta p} + \underbrace{p_n}_{\text{distal}} \quad (13)$$

[0081] 여기에서, Δp 는 원위-근위 변환을 획득하기 위해 계계산을 요구한다.

[0082] 비침습적 방식으로(또는 그 반대로) 원위(보통 요골) 압력을 사용하여 근위(중심 대동맥) 압력을 결정하는 문제는, 다음과 같이 표현될 수 있는 알려지지 않은 원위-근위(전달) 기능을 결정하는 것을 필요로 한다:

[0083]
$$\Delta p = \sum_{i=1}^{n-1} \Delta p_i = \sum_{i=1}^{n-1} f(q_i(C_i, R_i, L_i)) \quad (14)$$

[0084] 선택된 위치들 사이의 압력 강하는 순응도(C_i), 저항(R_i) 및/또는 관성(inertance)(L_i)을 포함하는 혈관 트리 세그먼트들을 사용하여 표현되는 혈류 속도들(q_i)과 관련이 있음을 나타낸다. 특정하고 가장 간단한 실시예(도 3, 1-CRL)에서, 이는 1-구획 CRL을 사용하여 수행된다. 이 실시예에서, 원위-근위 전달 함수 (distal-to-proximal transfer function)는 다음과 같이 표현되는 1-방정식 관계의 형태를 갖는다:

[0085]
$$\Delta p = \left(L_1 \frac{dq_0}{dt} + R_1 q_0 - L_1 C_0 \frac{dp_0}{dt} - R_1 C_0 \frac{dp_0}{dt} \right) \quad (15)$$

[0086] 다른 실시예에서: 2-방정식 관계는 2-구획 CRL (도 3, 2-CRL)에 대해 사용된다. 또다른 실시예에서, n-방정식 관계는 n-구획 CRL (도 3, n-CRL)에 대해 사용된다.

[0087] 특히 $\{C_i, R_i, L_i\}$ 와 같은 경험적 환자별 매개변수들 외에, (11), (12), 특히 (15)와 같은 형태의 원위-근위 전달

함수를 실제로 구현하려면 유속에 대한 정확한 지식이 필요하다. 참고로, $n = 1$ 구획 모델(1-CRL)의 경우, 모델은 보조 $\{q_0\}$ 흐름 관계에 의해 완성되어야 하며, n 구획의 경우 $\{q_0, q_1, \dots, q_{(n-1)}\}$ 관계에 의해 완성되어야 한다. 원위 및 중심 압력들을 매핑하기 위해서, 중앙 분포 구획에 대한 지식 또는 적어도 중심 유속에 대한 지식이 있어야 한다. 일부 상황에서는 추가 유속에 대한 지식도 필요할 수 있다.

[0088] 본 발명의 바람직한 실시예에서, 중앙 $\{q_0\}$ 또는 구획 $\{q_0, q_1, \dots, q_{(n-1)}\}$ 유속은 인접한 집중 매개변수 윈드커셀 모델로 표현된다. 따라서 이전에 언급한 많은 전달 함수를 찾으려는 시도와 달리, 우리는 전달 관계의 구조적 경직성을 가정하지 않지만, 누락된 혈류역학 상태량을 찾는 데 필요한 관계를 제공하는 진화 법칙을 가정한다. 우리는 원위 측정 위치를 주변 순환 영역들의 일부로 취급해야 하는 개념을 포기한다. 중앙 구획의 모델은 (11)과 (12) 또는 (15)에 대한 누락된 관계만 제공할 뿐 대동맥으로부터 주변 영역으로의 혈액 분포는 분석하지 않는다. 누락된 유속을 별도로 계산한 다음 그들을 압력과 전달 함수를 구축하는 데 사용하면, 완전히 결합되지 않고 분리된 현상학적 모델, 즉 주변에 분포하는 중앙 구획과 중앙에 연결된 그러한 주간(weekly)(전혀 그런 경우)으로서의 주변(peripheral)에 도달할 것이다.

[0089] 본 발명의 바람직한 실시예에서, 혈액 순환계의 중앙 구획 모델은 적어도 하나의 집중 매개변수 기능 블록 CRL (도 4(a))을 사용하여 구축된다. 상기 집중 매개변수 기능 블록 CRL은 심장 판막 모델링 다이오드(heart valve modeling diode)인 판막(valve)을 포함할 수 있다. 상기 다이오드는 이 분야에서 사용되는 용어에 따라 일방향 흐름의 모델로 이해되어야 한다. 이 모델은 도 4(d)의 단일 페루프 회로 또는 도 4(c)의 2 페루프 회로 중 하나로 구성될 수 있다. 이러한 실시예에서, 중앙 구획 모델은 적어도 두 개의 CRL 기능 블록을 포함하는데, 여기서 첫 번째는 상당한 관성적-탄성(inertia-elastic) 효과를 나타내는 크고 중간 크기의 탄성 혈관을 나타내고, 두 번째는 저항-용량성(resisto-capacitive) 효과를 나타내는 CRL이다. 도 4(c)의 바람직한 실시예에서, 상기 모델은 우심원 유추(right heart circle analogy)(2개의 CRL 빌딩 블록들- $C_{i-1}=C_{pa}, R_i=R_{pa}, L_i=L_{pa}$,에 의해 결정되는 관성-탄성적 및 $C_{i-1}=C_{pv}, R_i=R_{pv}$ 및 $L_i=0$ 에 의해 결정되는 저항-용량성 -의 중첩으로서), 및 좌심원 유추(left heart circle analogy)(다시, $C_{i-1}=C_{sa}, R_i=R_{sa}, L_i=L_{sa}$ 인 관성-탄성적 CRL 블록 및 $C_{i-1}=C_{sv}, R_i=R_{sv}$ 및 $L_i=0$ 인 저항-용량성 CRL 블록)를 포함한다. 본 발명의 또 다른 바람직한 실시예에서, 충분한 정확도를 갖는 중앙 구획 모델은 전신 순환의 단일 폐쇄 루프 회로(도 4(d)에 도시됨)에 기초하여 구축될 수 있으며, 여기서 관성탄성 CRL 기능 블록은 $C_{i-1}=C_{sa}, R_i=R_{sa}, L_i=L_{sa}$ 에 의해 결정되고 저항 용량성은 $C_{i-1}=C_{sv}, R_i=R_{sv}$ 및 $L_i=0$ 에 의해 결정된다.본 발명의 이들 실시예는 도 4의 다이어그램 (c) 및 (d)에 제시되어 있는, 반면 상기 실시예에 포함된 방정식은 본 명세서에 개시된 방정식(8) 및 (9)를 따른다. 도 4(c)의 실시예는 도 4(d)의 실시예에 비해 더 정확하다. 그러나, 도 4(d)의 실시예는 충분한 정확도를 유지하면서 도 4(c)의 실시예에 비해 훨씬 빠른 결과를 제공할 수 있다. 혈액 순환계의 중앙 구획에 대한 훨씬 더 상세한 설명을 제공하는 추가 실시예들에서, L_i 는 "0"과 같지 않다. 다른 실시예들에서, 도 4(c) 및 도 4(d)에 사용된 시변 탄성(time-varying elastance) 개념(E)은 부분적으로 또는 완전히 심근 섬유 응력 및 변형 개념(MF)으로 대체된다.

[0090] 생리적 조건을 재현하려면, 여기에 설명된 중앙 구획의 폐쇄 루프 회로가 자기 여기 발진기를 형성하는 것이 바람직하다. 따라서 심장의 혈류역학적 작용을 모방하는 구성 요소에 의해 완성된다. 경계 조건들을 적절히 사용하는 것이 상기 자기 여기 발진기의 대안이다. 상기 발진기를 통합하기 위해 다음과 같은 고려 사항이 적용된다. 심장의 내부 해부학적 구조는 섬유성 벽 심내막, 심외막 및 훨씬 더 큰 심근으로 둘러싸인 공동 형태의 4개의 챔버들(좌심방과 우심방, 좌심실과 우심실)을 나타낸다(Barrett K et al. (2019) Ganong의 의학 생리학 리뷰, 맥그로-힐 에듀케이션, Pappano AJ, Wier WG (2019) 심혈관 생리학, Elsevier, Klabunde RE (2018) 심혈관 생리학 개념, Lippincott Williams & Wilkin 참조). 두 심방은 각각 신체 조직과 폐에서 심장으로 들어오는 혈액을 수용하고 심실들은 폐 및 기타 모든 기관으로 혈액을 펌핑한다. 각 챔버에는 단방향 흐름을 유지하는 자체 판막이 장착되어 있다. 각 판막은 판막의 양쪽에서 혈압 차이에 따라 수동적으로 열리고 닫힌다. 따라서 경판막 흐름(transvalvular flow)과 그에 따른 챔버 유출(도 4(b)에 제시된 블록에 따라)은 다음과 같이 표현할 수 있다::

[0091]
$$q_i = \frac{(p_{i-1} - p_i)}{R_i} \tag{16}$$

[0092] 다만 챔버 용적은 다음과 같이 표현될 수 있다:

$$-\frac{dV}{dt} = q_i - q_{i-1} \quad (17)$$

[0094] 우리는 여러 간행물에서 볼 수 있듯이 챔버 모델을 쉽게 확장할 수 있다(예: Kim HJ et al. 집중 매개변수 심장 모델과 3차원 유한 요소 대동맥 모델을 결합시. 바이오메디컬 엔지니어링 연보. 2009;37(11):2153-69, Itu L, Sharma P, Suci C. (2017) 환자별 혈류역학 계산: 심혈관 병리의 개인화된 진단에 적용. Springer, Hongtao L. et al. (2020) 연속 흐름 좌심실 보조 장치의 심혈관 혈류역학 및 작동 조건 시뮬레이션에 적용된 수치 모델. J. 수학 생명과학 및 엔지니어링, 17(6): 7519-7543 참조) 예측의 품질을 개선한다. 그러나 심장의 개별 챔버의 혈류역학적 활동은 크게 다르지 않기 때문에 - 거의 동일한 시간 간격으로 판막을 통해 비슷한 양의 혈액을 펌핑함 - 확장해도 품질이 크게 향상되지 않는다. 오른쪽(폐) 회로와 왼쪽(전신) 회로로 공급되는 흐름의 특성들이 크게 다르므로 압력도 크게 다르다 (Caro CG et al.(2012) 순환의 역학, Cambridge University Press 참조). 결과적으로 심방과 심실의 압력-용적 특성들에 대한 공통 표현을 찾는 것이 합리적이다.

[0095] 본 발명의 바람직한 실시예에 따르면, 심장 챔버 압력-용적 관계는 가변 탄성 개념을 사용하여 공식화된다 (Suga H. (1969) 다양한 이완기 내 용적 하에서 좌심실 압력-용적 관계의 시간 경과. Jpn Heart J. 1969;10(6):509-15, Walley KR (2016) 좌심실 기능: 시변 탄성 및 좌심실 대동맥 결합. 크리티컬 케어 20(270):1-11, Bozkurt S (2019) 성인 및 어린이의 임상 사례를 평가하기 위한 심장 기능의 수학적 모델링. PloS One. 2019;14(10):e224663, Li W (2020) 경색된 좌심실의 생체역학: 모델링 리뷰. 생물의학 공학 서한. 10(3):387-417 참조)은 다음 방정식으로 표현할 수 있다:

$$E(t_n) = E_{min} + E_n(t_n)(E_{max} - E_{min}), \quad \text{and } t_n = \frac{t\%T}{t_{max}}, \quad t_{max} = t@E(t) = E_{max} \quad (18)$$

[0097] 그러므로,

$$p(t) = E(t)(V(t) - V_0) \quad (19)$$

[0099] 가변 탄성 개념(E)은 구현하기가 더 쉽고 방법을 수행하는 데 필요한 시간과 방법 결과의 정확성 사이에 좋은 균형을 제공한다.

[0100] 본 발명의 또 다른 실시예에서, 폐쇄 루프 집중 매개변수 중앙 구획 모델에서 심실 압력-용적 폐쇄 관계는 심근 섬유 응력 및 변형 개념의 관점에서 직접 표현될 수 있다(MF, Mirota K(2008) 혈관 조직의 구성 모델. 고체 현상 Vol. 144, 100-105, Avazmohammadi R et al. 심근의 생체 역학 모델에 대한 현대적 검토 의생명공학 연례 리뷰 2019년 6월 4일, 21:417-442, Voigt JU, Cvijic M (2019) 심장 건강 및 질병의 2차원 및 3차원 심근 변형 JACC Cardiovasc Imaging 12(9):1849-1863 참조). 일반적으로, 모든 벽이 얇고 (거의) 회전 대칭인 형상의 경우 섬유 응력(σ_f) 변화들은 벌크 계수(bulk modulus) $1/V \cdot dp/dV \sim \sigma_f$ 에 비례하므로 통합 후 캐비티 압력(p)과 섬유 응력(σ_f) 비율은 다음과 같이 표현된다.

$$\frac{p}{\sigma_f} = \frac{1}{3} \ln \left(1 + \frac{V_w}{V} \right) \quad (20)$$

[0102] (19) 또는 (20)으로 표현되는 상기 심실 압력-용적 관계는 중앙 구획 모델의 구조를 완성하고 따라서 원위-근위 전환을 제공하는 모델을 완성한다.

[0103] 심근 섬유 응력(stress) 및 변형(strain) 개념(MF)은 가변 탄성 개념(E)에 비해 훨씬 더 정교하다. 그 이유는 이것이 심근 섬유의 변형과 변형을 커버하기 때문이다. 이 개념을 사용하면 경우에 따라 훨씬 더 정확한 결과를 얻을 수 있는 보다 정확한 설명이 가능해진다.

[0104] 도 1은 본 발명에 따른 방법의 실시예를 도시한다. 본 실시예는 본 발명을 상세히 설명하기 위해 사용될 것이다. 본 실시예의 방법은 5 단계로 구성된다: 1) 환자의 일반적인 인구통계 및 건강 데이터 수집, 2) 선택된 비침습적 방법에 의한 환자의 수축기, 이완기 및 환자의 심박수 측정, 3) 선택한 시간 창 내 원위 압력 파형의 단일 블록을 기록 4) 컨버전스(convergence)에 도달할 때까지 모델들의 반복적 개선을 포함하여 집중 매개변수 모델들의 매개변수 식별 수행, 마지막으로 5) 정제된 모델들을 사용하여 중심(근위) 압력 및 근위 흐름을 결정.

도 1실시에에 도시되지 않은 다른 실시예에서, 상기 압력 및 심박수의 값은 측정된 원위 압력 파형을 사용하여 가정된다. 임의의 시간 창은 방법이 적어도 하나의 전체 심장 주기를 포함하도록 선택된다. 그러나 비정상적으로 느린 호흡률(서맥)의 극단적인 경우에는 호흡 주기 길이의 절반을 사용할 수 있다. 당업자는 그러한 선택이 R파를 사용하여 이루어질 수 있음을 이해할 것이다. 바람직한 실시예에서, 임의의 시간 창은 상기 방법이 2, 3, 4, 5 또는 그 이상의 전체 심장 주기를 포함하도록 선택될 것이다.

[0105] 제1 단계에서는, 환자 신체의 압력 펄스 전파와 관련된 환자의 인구 통계 및 일반 의료 데이터가 수집된다. 상기 데이터는 모델의 매개변수 식별과 관련된 4)단계에서만 사용되지만, 해당 데이터 상기 방법의 효율성에 영향을 미친다. 효율성은 방법의 결과에 도달하는 데 필요한 시간으로 측정할 수 있다. 일 실시예에서, 성별, 연령, 체중 및 키에 관한 데이터가 수집된다(Smulyan H et al. (1998) I박동성 동맥 혈류역학 데이터에 대한 신체 높이의 영향. 미국심장학회지 31(5):1103-9, Christofaro DGD et al.(2017) 청소년의 안정시 심박수, 혈압 및 맥압 사이의 관계. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 108(5):405-410, Evans JM et al. 남성과 여성의 혈압에 대한 심장 및 혈관 저항 효과. Front Physiol. 9;8:561, Gallo C et al.(2021) 비침습적으로 중앙 혈압을 추정하기 위한 환자별 In-Silico 모델의 테스트. 12(2):144-157 참조). 약물 요법들은 또한 환자 신체의 맥파(pulse wave) 전파에 영향을 미칠 수 있다. 특히 환자가 베타-아드레날린 차단제(BLOCK), 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACE) 및/또는 항부정맥제(AARR) 그룹의 약물을 복용하는 경우 영향이 관찰될 수 있다 (Harris WS, Schoenfeld CD, Weissler AM (1967) 인간의 수축기 사전박출(preejection) 기간, 심박수 및 동맥압에 대한 아드레날린성 수용체 활성화 및 차단 효과 Journal of Clinical Investigation 46(11):1704-14, Morgan TO et al. 고혈압 치료에서 베타 아드레날린 차단 약물의 비교. 대학원 의학 저널 50(583):253-259, Nyberg G (1976) 약물의 심박수 및 혈압에 대한 베타 아드레날린 수용체 차단제의 효과. 11 SUPPL 1:185-95, Fitzpatrick MA, Julius S (1985) 본태성 고혈압에서 안지오텐신 전환 효소 억제제의 혈류역학적 효과: Journal of Cardiovasive Pharmacology 7 Suppl 1:S35-9, Ting CT et al (1993) 인간 고혈압의 동맥 혈류역학. 안지오텐신 전환효소 억제제의 효과. 고혈압. 22(6):839-46, Jobs Aet al.(2019) 혈류역학적 울혈의 안지오텐신 전환 효소 억제제: 초기 연구에 대한 메타 분석. 심장학의 임상 연구. 108(11):1240-1248, Block PJ, Winkle RA (1983) 항부정맥제의 혈류역학적 효과. 미국 심장학 저널. 52(6):14C-23C, Weiner B (1991) 항부정맥제의 혈류역학적 효과. 심혈관 간호 저널. 5(4):39-48 참조). 일부 실시예들에서, 상기 방법에 약물 요법들이 포함되며, 다른 실시예들에서 약물 요법들은 위에 나열된 약물을 포함한다. 다른 약물들도 환자 신체의 맥파 전파에 영향을 미칠 수 있으며, 결과적으로 다른 실시예들은 다른 약물 치료법들을 포함한다. 약물 요법들에는 약물 요법의 추가의학적 효과들뿐만 아니라 다양한 투여 방식들도 포함된다라는 점에 유의해야 한다. 위에서 언급한 각 요소는 개별적으로 사용되거나 특정 환자의 사례에 대한 모델 식별 프로세스에 대한 더 나은 시작 값들(초기)을 얻기 위해 어떤 방식으로든 결합될 수 있다. 더 나은 시작 값은 본 발명에 따른 방법의 효율성에 직접적인 영향을 미친다. 특정 실시예들에서는 선택된 환자-특이적 데이터, 예를 들어 성별, 연령 또는 선택된 약물만이 수집되는 것이 고려된다.

[0106] 제2 단계에서, 일 실시예에서 임의의 단위(AU)로 이루어진 원위 압력 파형의 측정값들을 기반으로 수축기 혈압(SYS), 확장기 혈압(DIA) 및 심박수(HR)를 가정한다. 숙련된 사람은 측정된 원위 압력 파형에서 SYS, DIA 및 HR 값을 추정하는 방법을 알고 있다. 이 방식의 주요 동기는 a) 원위 압력 파형 획득과 독립적인 소스에서 나온 데이터와 b) 중앙 구획 집중 매개변수 모델의 교정을 허용하는 데이터를 얻는 것이다. 이것은, 일반적으로 원위 압력 파형 측정은 파형 형태에 대한 정보만 제공한다고 가정하기 때문에 중요하다. 이 경우 원위 압력 파형의 비침습적 측정 결과는 반드시 압력 단위가 아닌 임의의 단위로 표시되는 것이 허용된다. 따라서, 일 실시예에서 원위 압력 파형의 비침습적 측정은 임의의 단위(AU: Arbitrary units)를 사용하여 이루어진다. 원위 압력 파형을 기록하는 데 사용되는 일부 장치들에는 SYS, DIA 및 HR 매개변수들을 독립적으로 측정할 수 있는 기능이 있다. 예를 들어 상박 커프(upper arm cuff)가 장착된 경우, 그 후 해당 측정 결과는 앞서 언급한 데이터의 소스로 사용될 것이다. 따라서, 다른 실시예에서, 제2 단계에서 원위 압력 파형의 비침습적 측정이 압력 단위로 이루어지며, SYS, DIA 및 HR 값들에 대한 가정이 필요하지 않다. SYS, DIA 및 HR은 다음과 같이 동일하거나 다른 장치로 독립적으로 측정된다. 이러한 실시예들에서, 원위 압력 파형을 포함한 측정은 중앙 구획 집중 매개변수 모델의 교정에 직접 사용될 수 있다.

[0107] 다른 실시예에서, 전체 결합 시스템이 교정될 수 있거나 결합 시스템에 포함된 모델 중 하나만 교정될 수 있다. 하나의 특정 실시예에서, 원위-근위 전달 집중 매개변수 모델은 예를 들어 요골 동맥, 대동맥으로부터의 측정 결과 및 환자의 인구통계학적 및 일반 의료 데이터를 사용하여 보정된다.

[0108] 제3 단계에서는, 원위 압력 파형의 비침습적 연속 기록이 이루어진다. 원위 압력 파형을 압력 단위로 표현된 값

들 (일반적으로 수는 밀리미터로 표시, 여기서는 mmHg 또는 mmHg로 표시됨)로 스케일링하는 비침습적 측정 기능들을 제공하는 대부분의 장치들은 본 발명에서는 이것이 필요하지 않다. 신호 자체의 형태가 중요하기 때문에, 측정된 원위 압력은 임의의 단위(여기에서는 AU로 표시됨)로 표현될 수 있다. 연속적인 비침습 혈압(CNBP)을 측정하는 데 임상 실습의 한계들 및 신호도들을 고려하여, 본 발명의 바람직한 실시예에서 원위 압력 측정들은 요골 동맥에서 수행되는 것으로 가정된다. 선호되는 측정 방법은 손가락 컵 광용적맥파검사(photoplethysmography) 및/또는 압평 토노메트리 측정법이 포함된다. 원위 압력의 기록 및 분석은 심장의 수축기-이완기 작용에 해당하는 사전 결정된 전체 주기 수를 포괄하는 신호 블록 창 내에서 수행될 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시예에서는, 호흡주기의 길이에 해당하는 넓이의 창이 분석된다 (Rodriguez-Molinero A(2013) 노인 인구의 정상 호흡률 및 말초 혈액 산소 포화도. *Journal of the American Geriatrics Society*. 61(12):2238-2240, Park C, Lee B (2014) 적응형 격자 노치 필터를 사용한 광용적맥파량의 실시간 추정 *Biomedical Engineering Online* 17;13:170, Wolf. U (2019) 맥박 호흡 지수: 인간 생리학 및 병태 생리학에 관한 현대 연구를 위한 강력하지만 아직 활용되지 않은 매개 변수 9;10:371 참조). 비정상적으로 느린 호흡률(서맥)의 극단적인 경우를 포함하는 다른 실시예에서는 호흡 주기 길이의 절반이 사용된다.

[0109] 제4 단계에서는, 모델 매개변수 식별 과정이 수행된다. 매개변수 식별 대상 모델의 구조는 혈액 순환계 집중 매개변수 모델의 중앙 구획과 원위-근위 전달 집중 매개변수 모델이라는 두 가지 별개의 모델로 구성된 결합 시스템에 의해 정의된다. 이 단계의 전체 모델 매개변수 식별 프로세스는 세 가지 하위 단계로 수행된다. 먼저, 혈액 순환계 집중 매개변수 모델의 폐쇄 루프 중앙 구획을 사용하여 근위 압력과 유량을 계산한다. 기본적으로 바람직한 실시예에서, 혈액 순환계 모델의 중앙 구획은 가장 상세하고 정확한 결과를 위해 전신 및 폐 순환(즉, 왼쪽 및 오른쪽 심장 주기)을 포함한다는 점을 강조해야 한다. 그러나 혈액 순환계 모델의 중앙 구획은 예측 정확도의 큰 손실 없이 전신 순환에만 제한될 수 있다. 앞서 설명한 초기 경험적 매개변수의 값은 방법의 제1 단계에서 수집된 환자 인구통계 및 일반 의료 데이터를 사용하여 제공된다. 더 정확하게 말하면, 이는 상기 환자 인구통계 및 일반 의료 데이터로부터 계산되며, 필요한 경우 문헌 참조를 사용하여 계산된다. 또한, 원위-근위 압력 근사치들은 원위-근위 집중 매개변수 모델에 따라 결정된다. 결합 시스템을 형성하는 두 모델이 결합된 것으로 분석되므로, 오류 함수는 아래 주어진 방정식을 통해 정의된다(여기서 β 는 추정된 모델 매개변수 세트 임).

[0110]
$$\left\| p_0 - \sum_{i=1}^{n-1} \Delta p_i - p_n \right\| = \ell(\beta) \leq \varepsilon(\beta) \quad (21)$$

[0111] 상기 프로세스의 제3 하위 단계에서는, 다음 단계에서 상기 모델의 매개변수 값들을 수정하고 오류 함수를 최소화하기 위한 또 다른 반복을 수행하기 위해 식(21)에 따라 오류 벡터가 계산된다. 주제에 관한 문헌은 이러한 작업의 효율적이고 효과적인 솔루션을 위한 수많은 유용한 방법을 제공한다(예: Walter E(1997) 매개변수 모델 식별: 실험 데이터에서. Springer, Bock HG(2013) 모델 기반 매개변수 추정. Springer, Khoo M(2018) 생리학적 제어 시스템:분석, 시뮬레이션 및 추정 John Wiley & Sons Bittanti S(2019) 모델 식별 및 데이터 분석. John Wiley & Sons).

[0112] 본 발명의 바람직한 실시예에서, 위에 설명된 경험적 매개변수들의 제공은 최소화 방법을 기반으로 할 수 있는 최적화 작업으로서 공식화된다(Villaverde AF 등(2019) 대규모 운동 모델의 매개변수 추정을 위한 벤치마킹 최적화 방법. *생물정보학*. 35(5):830-838, Kreutz C (2019) 수학적 모델 피팅을 위한 최적화 기반 접근법 벤치마킹 지침. Schmiester L (2020) *생물정보학* 36(2):594-602 참조). 따라서 최적화 알고리즘의 손실함수로 오차함수(21)가 사용된다. 경험적 매개변수들을 제공하는 이러한 접근 방식은, 알려진 기존 매개변수 식별 접근 방식보다 훨씬 더 유연하다. 따라서, 본 발명의 바람직한 실시예에서, 상기 방법의 설계는 결합 시스템의 수학적 구조 위에 국지적 검색(최소화) 알고리즘을 포함한다. 그 임무는 상기 방법의 제4 단계에서 경험적 매개변수 값들의 선택 프로세스를 직접 제어하고 중심 동맥압 예측의 품질을 점진적으로 향상시키는 것이다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 3개의 국지적 검색(최소화) 알고리즘들이 대안으로 또는 임의의 조합으로 사용될 수 있다. 일 실시예에서, Nelder-Mead의 상대적으로 안정적이고 적당히 복잡한 방법이 사용될 수 있다 (Nelder J, Mead R (1965) 함수 최소화를 위한 단순 방법. *컴퓨터 저널*, 7(4): 308-313, Gao F, Han L(2010) 적응형 매개변수를 사용하여 Nelder-Mead 심플렉스 알고리즘 구현, 51:1, 259-277 참조). 상기 방법은 도함수 계산을 필요로 하지 않으며 기하학적으로 변환되는 n차원 단계(simplex)로서 목적 함수의 값만 사용한다. 다른 실시예에서, 국지적 검색(최소화) 알고리즘은 순차 최소 제곱(Sequential Least Squares) 프로그래밍 방법(Kraft D (1988) 순차 2차 프로그래밍을 위한 소프트웨어 패키지. DFVLR, Braunschweig, Koln) 및/또는 Broyden-Fletcher-Goldfarb-

Shanno (Zhu C, Byrd RH, Nocedal J (1997). 알고리즘 778. L-BFGSB: 대규모 제한이 있는 최적화를 위한 Fortran 루틴들. 수학 소프트웨어에 대한 ACM 트랜잭션, 23(4), 550-560 참조). 이러한 각 방법은 뉴턴형 방정식 $\nabla^2 f(x) \cdot \vec{p} = -\nabla f(x)$ 의 솔루션들을 기반으로 방향 \vec{p} 를 결정하는 공간을 검색한다.

[0113] 상기 총괄적인 원리에 관해서, 순환 모델을 형성하는 미분 방정식 시스템은 초기 조건에 매우 민감한 비선형 자력 발진기(nonlinear self-exciting oscillator)를 생성한다. 그러한 상황에서 특정한 솔루션이나 선호하는 솔루션을 찾는 것은 상당한 실패 위험을 안고 있다. 계산 효율성은 떨어지더라도, 훨씬 안전한 전략은 특정 솔루션 세트의 초기 식별을 수행하는 것이다. 그래야만 국지적 최소값(local minimum)에 있는 솔루션을 찾을 수 있다. 그러므로, 본 발명의 또 다른 실시예에서, 국지적 검색(local search)은 예를 들어 전역 최적화를 위한 적응 메모리 프로그래밍(AMPGO) 및/또는 단순 상동성 전역 최적화(SHGO) 형태의 전역 검색(global search)에 의해 보완된다. AMPGO를 포함하는 실시예에서, 각 단계에서 국부적으로 주어진 문제는 이전에 언급된 방법(따라서 Nelder-Mead, Sequential Least Squares 프로그래밍 또는 L-BFGSB) 중 하나에 의해 해결된다. 그러나 국지적 결과는 다음 단계에서 직접 사용되지 않고 터널링 단계의 적용을 받는다 (Lasdon L et al. (2010) 제한된 전역 최적화를 위한 적응형 메모리 프로그래밍. 컴퓨터 및 작동 조사, 37(8):1500-1509 참조). AMPGO는 매우 효율적이고 신뢰성이 높다. 중요한 단점은 큰 계산 노력과 결과적으로 높은 계산 전력 요구 사항이다. AMPGO의 경우, 일반적인 하드웨어 플랫폼은 적절한 전력을 제공하지 못하여 그에 따라 제한될 수 있다. 바람직한 실시예에서 전역적 알고리즘(global algorithm)은 SHGO이다 (Endres S (2017) Lipschitz 최적화를 위한 간단한 상동성 알고리즘. 화학공학과, 프리토리아대학교i, Pretoria 참조). 이 실시예 내에서, 목적 함수의 초표면에 대한 k-체인 요소 적용 범위가 구성되고, 국지적 작업들은 연속적인 단순 복소수를 사용하여 해결된다 (Mirota K (2008) 연속체 역학의 유한 요소 모델들의 토폴로지 구조 참조). 군사 기술 대학 게시판, LVII:2, 91-102).

[0114] 사용된 접근법에 관계없이, 결합 시스템의 경험적 매개변수 값들은 수렴에 도달할 때까지 중심 동맥압 및/또는 근위 유속의 일정하거나 변경된 값에 대해 반복적으로 정제(refine)될 수 있다. "반복적 정제"이라는 용어는 확립된 의미를 가지며 숙련된 사람은 여기에 포함되는 내용을 이해할 것이다. '컨버전스 (convergence)'라는 용어에도 동일하게 적용된다. 일 실시예에서, 컨버전스는 모든 또는 단지 선택된 경험적 매개변수들의 값들의 변화에 대한 제약으로서 구현될 수 있다. 다른 실시예에서, 컨버전스는 오류, 예를 들어 평균 절대 오류의 관점에서 정의될 수 있다. 다른 실시예에서, 컨버전스는 중심 동맥압 및/또는 근위 유속 또는 이에 대한 임의의 매개변수 표현들의 값들의 변화에 대한 제약으로 정의될 수 있다. 당업자에게 공지된 다양한 수치 및 통계 테스트를 사용하여 컨버전스에 도달했는지 여부를 결정할 수 있다.

[0115] 마지막 제5 단계는, 매개변수 식별 단계의 결과를 바탕으로 중심동맥압력과 근위 유속(proximal flow rate)의 값들을 계산하는 단계이다. 의심을 피하기 위해, 매개변수 식별 단계의 결과는 특정 환자에 대해 미세 조정된 경험적 매개변수와 결합된 시스템으로 구성된다. 이 방법으로 계산된 값들은 적절한 방식과 형식으로 출력될 수 있다. 주어진 시간 창에서 상기 근위(중심) 동맥압 및 상기 근위 유속에 대한 지식은 중심 동맥압 파형 형태의 재구성을 허용한다. 이는 혈압 상승 및/또는 고혈압의 진단 및 치료에 유용하다.

[0116] 본 발명의 방법의 다양한 실시예를 상세히 평가하였다. 아래에는 X = E인 도 4(c)의 모델을 구현하는 실시예의 검증 결과가 있다. 본 발명의 방법은 다기관(multi-center), 비무작위 임상 시험(non-randomized clinical trial)의 의료 실험 결과들을 기반으로 검증된다. 환자의 인구통계학적, 건강 데이터와 측정 결과는 아래 표 1과 같다. (측정값은 평균±표준편차로 표시)

표 1

< 임상 실험 모집단의 기본 특성들>

[0117]

매개변수	여성	남성	모든 케이스들
케이스 수	30 (54.5%)	25 (45.5%)	55 (100%)
심근 허혈	8 (26.7%)	17 (68.0%)	25 (45.5%)
나이 [세]	68.57±8.49	67.12±8.96	67.91±8.65
키 [cm]	161.53±5.67	174.24±7.52	167.31±9.12
체중 [kg]	72.00±11.33	88.52±14.09	79.51±15.03
HR [1/min]	68.30±5.06	68.72±6.02	68.49±5.47
SYS [mmHg]	131.83±11.03	136.72±13.46	134.05±12.32
DIA [mmHg]	79.47±9.93	82.56±8.09	80.87±9.19
HCT [ml/100 ml]	40.43±3.12	42.20±4.45	41.24±3.85

RBC [$10^3/\mu\text{l}$]	4.41±0.42	4.58±0.60	4.49±0.51
HGB [g/dl]	13.49±1.10	14.24±1.69	13.83±1.44
PLT [$10^3/\mu\text{l}$]	241.17±59.69	201.56±50.95	223.16±58.85
BBLOCK	21 (70.0%)	17 (68.0%)	38 (69.1%)
ACE	7 (23.3%)	12 (48%)	19 (34.5%)
AARR	22 (73.3%)	17 (68%)	39 (70.9%)
HR - 심박수, SYS and DIA - 수축기 및 이완기 압력, HCT - 헤마토크릿 RBC,HGB,PLT - 적혈구, 헤모글로빈, 혈소판수, BBLOCK - 베타아드레날린성차단제, ACE - 안지오텐신 변환 효소 저해제, AARR - 부정맥치료제			

- [0118] 일반적으로 이 연구에서 입원한 모든 환자는 관상동맥 질환의 임상적 징후를 보였다. 각 환자에 대해, 100Hz의 샘플링 속도로 요골 동맥에 대해 연속적인 비침습적 혈압 측정(CNBP)을 수행했다. 또한 오실로메트릭 방법을 사용하여 상완 동맥에서 독립적인 비침습적 측정을 수행했다.
- [0119] 환자들은 침습적 진단을 받았기 때문에, 대동맥 내 카테터 압력 측정 결과가 참조 데이터로 사용되었다. 침습적 측정을 사용하여 얻은 압력 신호는 200Hz에서 샘플링되었다. 예를 들어, 도 5는 두 명의 환자(CASE A 및 CASE B 라벨)에 대한 완전한 압력 기록을 보여주며, 상단에는 비침습적(핑거 커프 광용적맥파검사 기법(finger cuff photoplethysmography technique)을 사용하여 만든) 기록이 있고 하단에는 침습적(동맥 내 카테터를 사용하여 만든) 기록이 있다.
- [0120] CASE B와 관련된 기록에 따르면 심장 부정맥의 명백한 징후가 있다(심장 박동의 불규칙성 및 부정맥 참조). 임상 사례 보고서 양식(CRF)에 따르면, 환자는 AARR(항부정맥) 약물로 치료를 받았다.
- [0121] 도 6은 도 5에 제시된 두 사례에 대한 참조 데이터와 관련하여 중심 동맥압 재건 결과를 보여준다. 재건 결과는 두 사례 모두에서 완전히 만족스럽지만, CASE B 부정맥의 부정적인 영향은 분명하게 보인다.
- [0122] 중심 동맥압의 재구성은 국지적 또는 전역적 최소화 알고리즘 또는 두 가지 유형의 최소화 알고리즘의 조합을 사용하여 수행할 수 있다.
- [0123] 상기 중심 동맥압 재구성 방법의 바람직한 실시예는, 예를 들어 Nelder-Mead, SLAQP 및/또는 L-BFGSB를 포함하는 국지적 최소화 알고리즘을 기반으로 한다. 도 7에서 Nelder-Mead, SLAQP 또는 L-BFGSB(동맥류 환자, CASE B)를 사용하여 달성된 최소화 프로세스의 컨버전스를 확인할 수 있다. 각 국지적 최소화 알고리즘이 재구성 작업을 성공적으로 수행했음이 분명하다. MAE(평균 절대 오차)로 측정된 오차는 각각 0.1196667, 0.1203333 및 0.1203333이었다. 마찬가지로, RMSE(근평균 제곱 오차)의 계산은 다음을 제공했다: 0.1401587, 0.1407667 및 0.1408015. 그러나 컨버전스의 성격은 상당히 달랐다. Nelder-Mead 알고리즘의 경우, 상기 반복 프로세스는 상당히 안정적이지만 매우 느리게 수렴했다. 반면, 수치 진동을 감소시키고 컨버전스를 달성하기 위해 추가적인 노력이 필요했지만 SLAQP와 L-BFGSB는 훨씬 더 빠르게 수렴했다.
- [0124] 대안적으로 또는 추가로, 하나 이상의 전역적 최소화 알고리즘을 사용할 수 있다. 도 7의 하단은 두 개의 전역적 알고리즘인 AMPGO와 SHGO를 사용한 컨버전스 결과들을 보여준다. 본 발명의 전역적 알고리즘 구현 방법으로 얻은 결과의 최종 요약은 도 8에 나와 있다. 상기 도면은 침습적 측정과 본 발명의 방법을 구현하는 계산으로부터 얻은 수축기 및 이완기 압력(각각 도면의 왼쪽과 오른쪽)의 값들을 요약한 것이다. 상기 도면의 상단에는 5 주기를 포함하는 창에 제시된 임상시험에 포함된 모든 사례에 대한 상관관계 플롯과 하단에는 블랜드-알트만 플롯(Tukey 평균 차이 플롯)이 포함되어 있다. 도 8에 제시된 250개 이상의 검증 사례는 침습적으로 얻은 결과와 본 발명에 따른 방법을 사용하여 얻은 결과 사이에 매우 우수한 일치성을 분명히 보여준다. 다른 하나 이상의 전역적 최소화 알고리즘이 AMPGO 및/또는 SHGO 알고리즘과 함께 또는 대안으로 이 방법에 사용될 수 있다는 점에 유의해야 한다.
- [0125] 다른 실시예에서, 수축기 및 이완기 압력에 도달하기 위해 국지적 및 전역적 최소화 알고리즘의 다양한 조합이 사용된다. 상기 다양한 조합은 특정 구현 요구를 충족하기 위해 사용된다. 상기 실시예에서 하나 이상의 국지적 최소화 알고리즘(예를 들어, Nelder-Mead, SLAQP 및/또는 L-BFGSB)은 하나 이상의 전역적 최소화 알고리즘(예를 들어, AMPGO 및/또는 SHGO)을 갖는 레이어의 전후 및/또는 레이어로 사용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 하나 이상의 국지적 최소화 알고리즘만 사용될 수 있다. 상기 알고리즘들은 덜 계산적이기 때문에 그들은 더 빠른 결과에 도달하거나, 더 낮은 계산 능력을 가질 수 있는 휴대용 장치에서 상기 알고리즘만을 포함하는 실시예가 구현될 수 있다. 다른 실시예들에서, 휴대용 장치는 모든 까다로운 계산을 하도록 구성된 서버와의 통신에 사용된

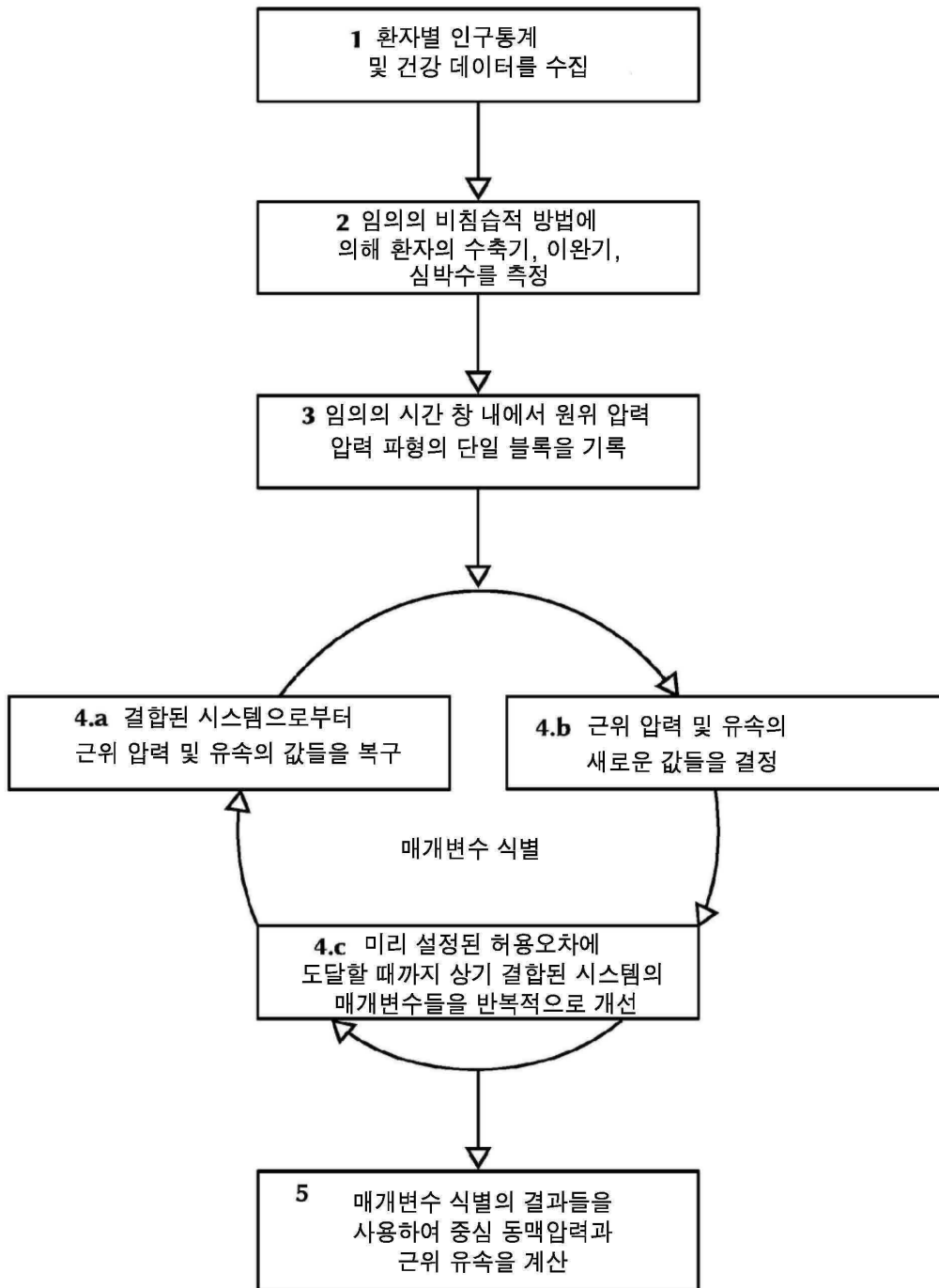
다. 상기 통신은 국지적 네트워크 또는 인터넷을 사용할 수 있다.

[0126] 본 발명에 따른 방법의 임의의 계산 단계 또는 하위 단계는 컴퓨터 또는 컴퓨터 프로그램을 사용하여 구현될 수 있다. 일부 구체적인 실시예에서, 일부 또는 모든 계산은 컴퓨터 또는 임의의 유형의 메모리 장치 또는 둘 모두에 저장된 컴퓨터 프로그램을 사용하여 수행된다. 다른 실시예에서, 상기 방법의 목적을 위한 일부 또는 모든 계산은 예를 들어 인터넷 또는 국지적 네트워크의 사용을 포함할 수 있는 클라우드 기반 인프라를 사용하여 원격으로 수행될 수 있다.

[0127] 여기에 설명된 모든 측정 방법들과 최소화 알고리즘은 발명의 매개변수를 정의하고 임상시험과 비교할 수 있는 가시적인 결과를 제공하기 위한 것이지만, 결코 제한적이지 않으며 예시적인 것이다. "포함" 또는 "포괄적"과 같은 단어는 제한되지 않으며, 예를 들어 요소 A가 다른 요소 B를 포함하는 경우 요소 A는 요소 B 외에 다른 요소 또는 요소를 포함할 수 있다. 단수 또는 복수 형태의 사용은 개시의 범위에 제한이 없으며, 예를 들어 요소 A가 요소 B를 포함함을 나타내는 설명의 일부는 개시의 범위에 제한이 없으며, 이 부분은 또한 하나의 요소 A에 여러 요소 B가 포함되고 여러 요소 A가 하나의 요소 B에 포함되는 것은 물론 여러 요소 A가 여러 요소 B를 포함하는 실시예를 개시한다. 다른 많은 실시예들은 본 개시의 내용을 검토할 때 당업자에게 명백하고 명확할 것이다. 따라서 발명의 범위는 상기 청구범위에 대한 권리가 있는 동등한 것의 전체 범위와 함께 첨부된 청구범위를 참조하여 결정되어야 한다.

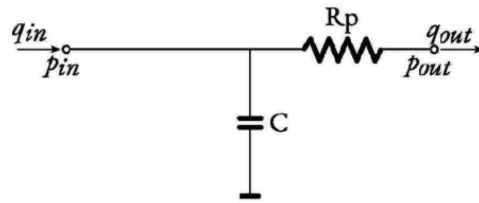
도면

도면1



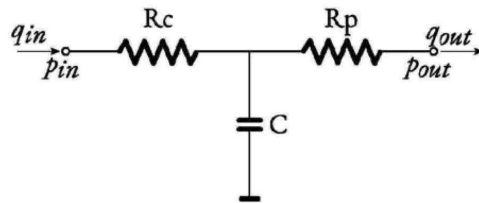
도면2

2WM: 오토 프랭크의 2-요소 윈드커셀 모델



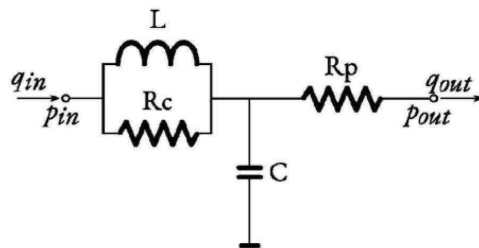
Frank O. Die Grundform des Arteriellen Pulse .
Zeitschrift für Biologie. 1899;37: 483-526

3WM: 니콜라스 웨스터호프의 3-요소 윈드커셀 모델



Westerhof N et al. Analog studies of the human systemic arterial tree.
J Biomech. 1969; 2(2):121-143

4WM: 니코스 스테지오폴로스의 4-요소 윈드커셀 모델

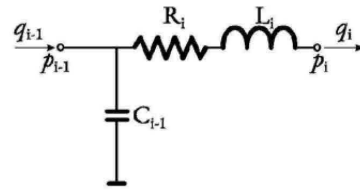


Stergiopoulos N et al. Total arterial inertance as the fourth element of the windkessel model.
Am J Physiol. 1999; 276(1):H81-88

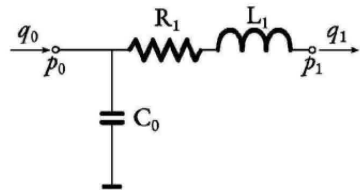
p_{in} , q_{in} - 구획의 입구에서의 압력 및 유속
 p_{out} , q_{out} - 구획의 출구에서의 압력 및 유속
 R_c , R_p , C , L - 근위 및 원위 저항, 순응도 및 불활성도

도면3

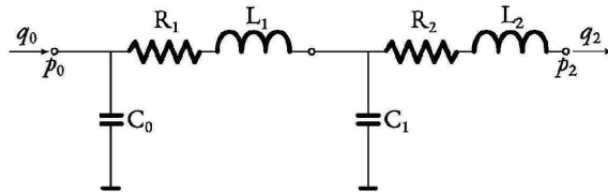
CRL: 집중 매개변수 모델의 빌딩-블록



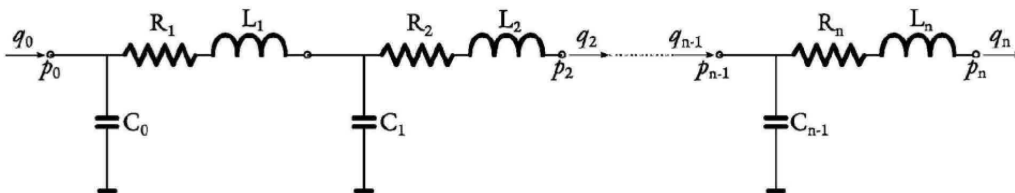
1-CRL: 1-구획 CRL 집중 매개변수 모델



2-CRL: 2-구획 CRL 집중 매개변수 모델



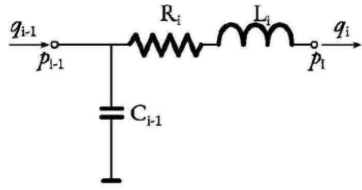
n-CRL: N-구획 CRL 집중 매개변수 모델



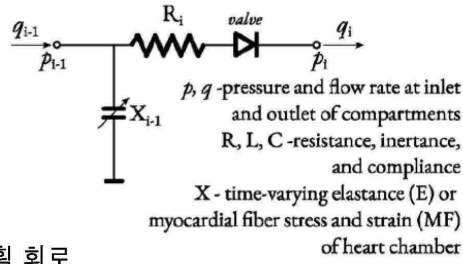
p, q - 구획의 입구 및 출구에서의 압력 및 유속
R, L, C- 저항, 불활성도, 및 순응도

도면4

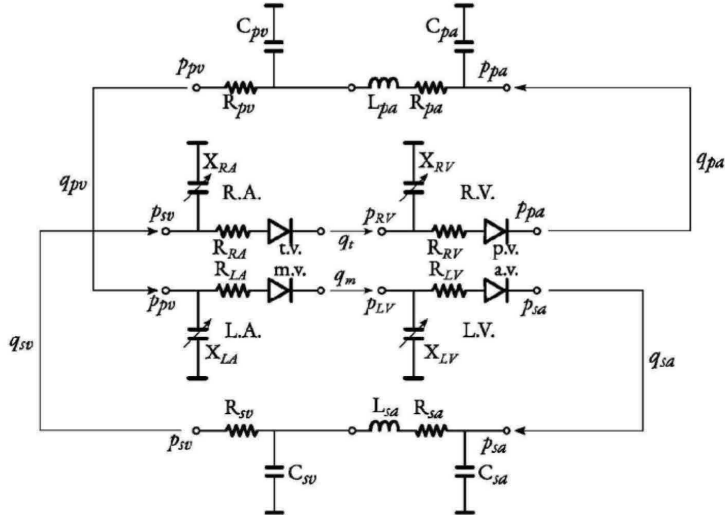
(a) 혈관 구획 기능 블록



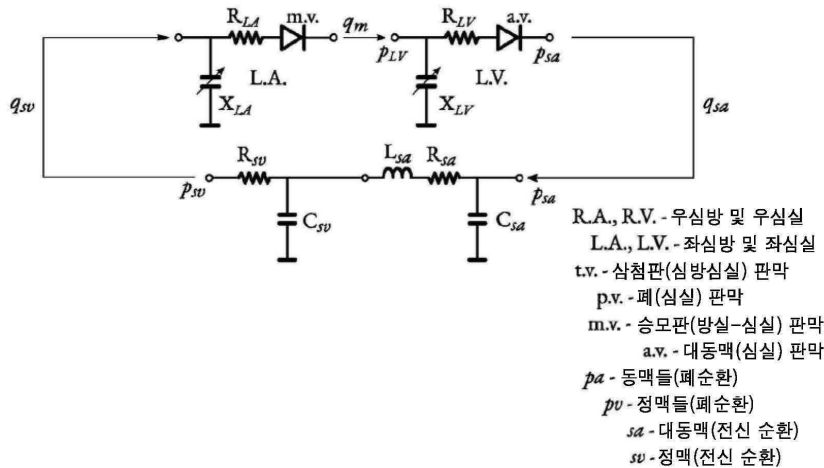
(b) 심실 기능 블록



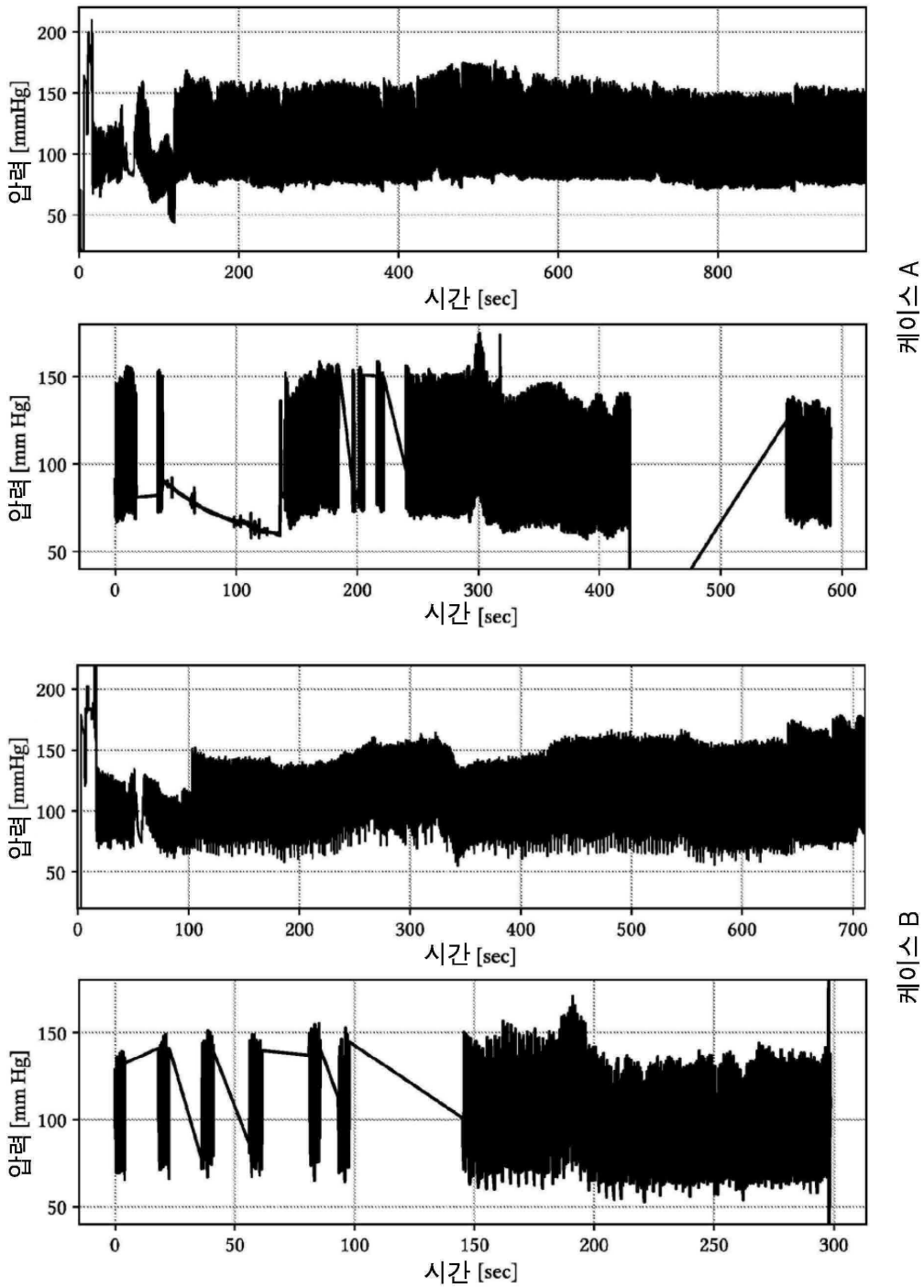
(c) 이중 폐쇄 루프 중앙 구획 회로



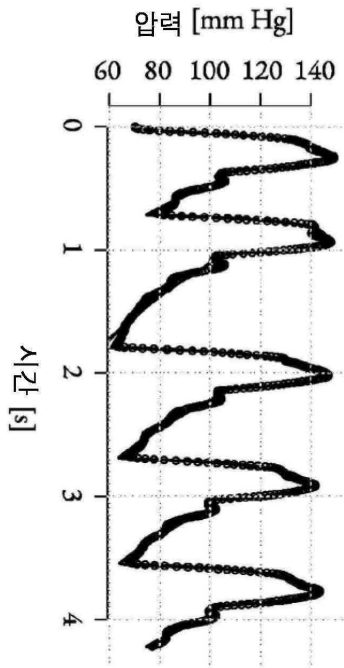
(d) 단일 폐쇄 루프 중앙 구획 회로



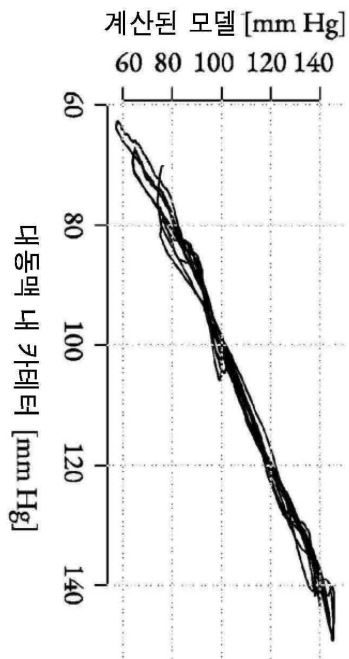
도면5



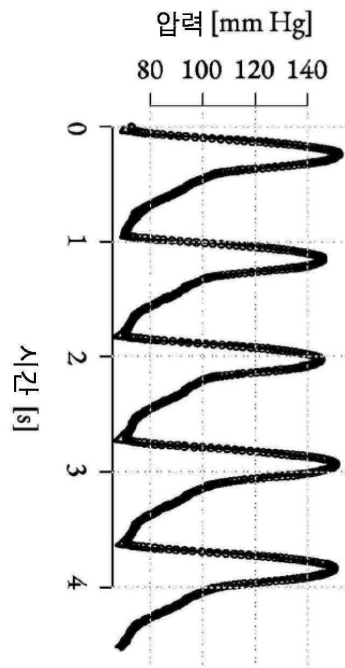
도면6



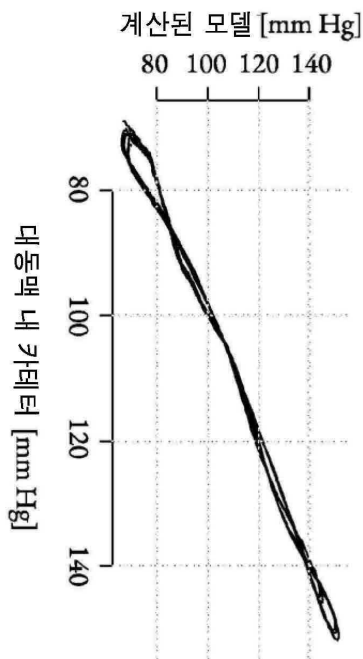
케이스 B



피어슨의 적률 상관 99.56%



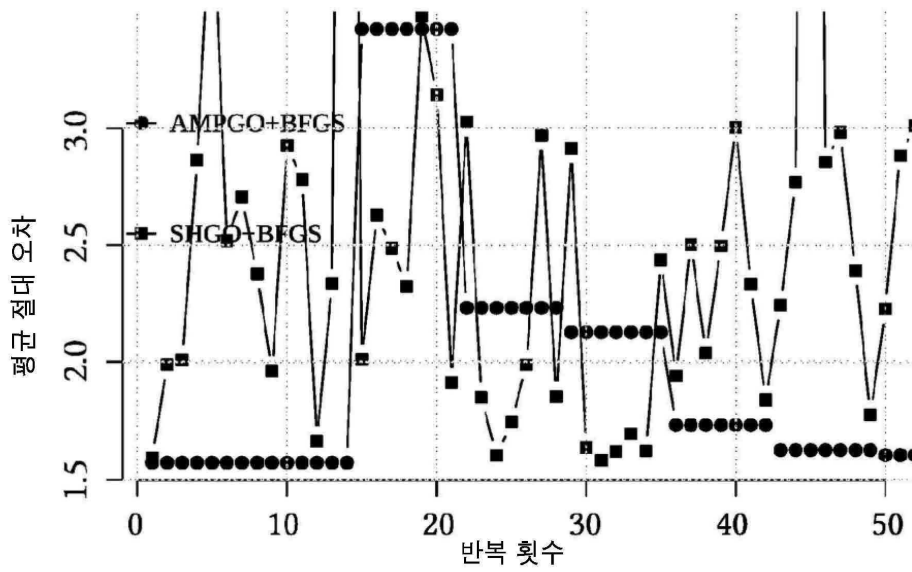
케이스 A



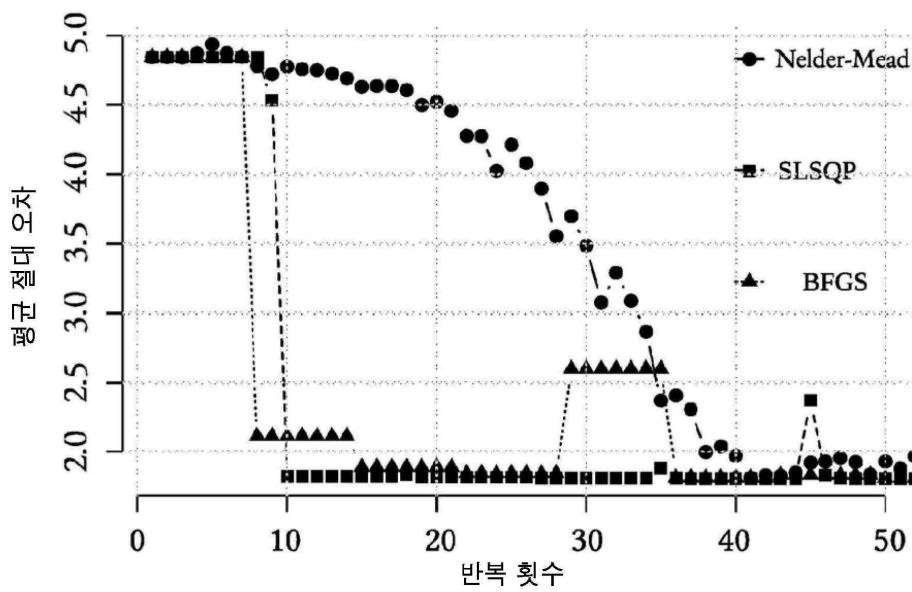
피어슨의 적률 상관 99.76%

도면7

중심 압력 재구성의 전역적 방법의 컨버전스



중심 압력 재구성의 국지적 방법의 컨버전스



도면8

