

생체시스템 모델링 및 해석

탁계래 · 차은중* · 우응제**

건국대학교 의용생체공학부, *충북대학교 의과대학 의공학교실, **경희대학교 전자정보학부 한방시스템 공학과
(1999년 11월 13일 접수, 1999년 11월 13일 채택)

Physiological System Modeling and Analysis

G.R. Tack, E.J. Cha*, E.J. Woo**

School of Biomedical Engineering, College of Medicine, Konkuk University

*Department of Biomedical Engineering, College of Medicine, Chungbuk National University

**School of Electronics and Information, Kyung Hee University

(Received November 13, 1999. Accepted November 13, 1999)

서 론

의공학의 모든 분야는 특정 생체시스템(physiological system)에 대한 이해를 기반으로 하고 있다. 인체의 생리현상들에 대한 물리화학적 이해를 추구하는 생리학에서는 생리변수들 사이의 실성적인 상관관계를 연구하여 왔으나, 근래의 계량생리학에서는 정량적인 해석을 위한 연구를 진행하고 있다. 기초과학과 공학기술의 발전은 생체시스템을 정량적으로 해석하는 여러 가지 도구들을 제공하였으며, 생체시스템의 해석에 관한 기초연구의 결과는 질병의 진단, 치료, 예방 및 재활을 위한 각종 의료기기들과 의료용 소재의 개발을 가능하게 하였다.

인체에는 많은 수의 크고 작은 생체시스템들이 존재하며, 이들은 상호간에 영향을 미치면서 생체항상성(homeostasis)을 유지하고 있다. 이러한 복수개의 시스템들 사이의 상호 관련성은 생체시스템의 해석을 어렵게 한다. 또한, 생체시스템의 해석에는 인체 표면에서 비교적 비침습적(noninvasive)으로 측정이 가능한 생리변수들 뿐만 아니라 인체 내부에서 침습적(invasive)으로 측정하여야만 하는 생리변수들이 필요하고, 이는 실험적인 방법에 의한 연구를 어렵게 하는 요인이 되고 있다. 생체시스템은 개체별로 그 변화의 폭이 크며, 추정되는 생리변수들은 결정적(deterministic)이지 않고 또 정상적(stationary)이지 않은

경우가 많다. 입력과 출력 사이의 관계도 대부분 비선형적인 특성을 가진다. 이러한 특성들은 생체시스템의 정량적인 해석을 어렵게 하기 때문에 여러 가지의 실험적인 방법들에 의해 시스템을 단순화하기도 하며, 제한된 가설의 범위 내에서 해석을 시도하기도 한다.

생체시스템의 해석을 위해서는 이러한 생리변수들의 측정이 필수적인데, 인체를 대상으로 하는 실험이 불가능하거나 어려운 경우에는 동물을 대상으로 하는 실험적인 방법들이 사용되기도 한다. 따라서, 동물실험은 생체시스템의 정량적인 해석을 위한 기초연구에 있어서 매우 중요한 방법이지만 비용, 노력, 설비 및 윤리적인 문제들을 고려할 때 꼭 필요한 경우에 제한적으로 시행하는 것이 바람직하다.

동물실험이나 또는 인체를 대상으로 하는 실험적인 방법이 사용되는 경우이더라도, 생체시스템의 정량적인 해석을 위해서는 수학적으로 표현이 가능한 모델의 설정과 그러한 모델의 타당성 검증이 필수적이다. 모델이 수립되면 컴퓨터 시뮬레이션을 통하여 모델에 사용된 생리변수들 사이의 정량적인 관계를 유추한다. 컴퓨터 시뮬레이션은 임의의 변수값 설정을 통한 가상실험을 가능하게 하므로 설계한 특정 상황에서 발생하는 생체시스템의 반응을 추론하는 것이 가능하다. 따라서, 광학분야에서 개발된 시스템 모델링과 컴퓨터 시뮬레이션 기법은 생체시스템의 해석에 있어서 매우 중요한 도구로서 널리 사용되고 있다.

생체시스템의 해석은 그 범위가 매우 넓어서 본 논문에서 모두 다루는 것은 불가능하다. 본 논문에서는 생체시스템의 모델링과 시뮬레이션에 관한 기법들을 간략히 소개하고, 대표적

인 몇 가지 예를 제시하고자 한다. 또한, 인체 내에서의 생체전기 현상과 열 현상의 해석에 사용되는 수치해석적인 기법에 대해 소개한다.

생체시스템 모델링 방법

실제적으로 우리가 접하게 되는 대부분의 물리적인 시스템은 비선형이라고 할 수 있다. 비록 제한된 범위 내에서는 선형적인 모델로써 표현이 가능하지만 일반적으로 비선형 시스템은 비선형 모델을 이용하여서만이 적절하게 표시될 수가 있다. 시스템을 분석하고, 설계하고, 제어하기 위해서는 우리가 연구하고자 하는 시스템을 수학적인 형식으로 표시하는 것이 필수적인 것이다. 이러한 이유 때문에 시스템 확인작업(system identification)은 시스템 이론의 중요한 분야 중의 하나로 정착되었다.

특정 시스템을 분석, 확인하는 것은 입력과 출력신호에 기초하여 시스템의 수학적 형태를 찾아내는 것과 동일한 작업이다. 그래서 지난 30년 동안 각 분야의 관심도는 물리지만, 시스템 확인작업은 많은 분야, 즉 의공학, 화공학, 신기/전자공학, 수리학, 우주공학 등의 관심을 끌어들였다. 선형 시스템 분야는 이미 그 이론이 정립된 분야이지만 비선형 시스템 분야는 아직도 연구가 진행되고 있다. 이것은 비선형 시스템이 복잡하고, 다양하며, 일반적인 방법론을 유도하기 힘들기 때문이라고 생각된다.

일반적으로 대부분의 생체시스템은 비선형의 정도가 심하다. 그러므로 이러한 비선형 특성을 보이는 생체시스템을 보다 잘 이해하기 위해서는 비선형 시스템 이론 (nonlinear system identification)을 적용하는 것이 필요하다고 생각된다. 이러한 결과로부터 우리는 생체시스템의 현상을 보다 잘 이해할 수 있고, 특수한 환경 하에서의 생체시스템의 반응을 예측할 수 있으며, 이를 통하여 우리가 분석하고자 하는 신체적인 시스템을 더욱 잘 이해할 수 있게 된다.

생체시스템의 해석에 응용이 되는 선형 시스템 이론은 여러 가지 문헌을 통하여 많이 소개되어 있으므로, 본 논문에서는 주로 비선형 시스템 이론에 대해서 다루기로 한다. 현재까지 발표된 비선형 시스템 확인작업을 정리하여 중요한 결과를 뽑아내고, 체계화된 방법으로 서술하고자 하였다. 여러 방법들의 장단점을 열거하고, 각 방법의 생체시스템 응용에 관한 사항도 서술하였다.

1. 시스템 이론

비선형 시스템 이론에 관한 연구는 지난 20여년 동안 많이 진행되어 왔고 현재도 활발한 연구가 진행되고 있는 분야이다. 다양한 종류의 이론적 접근 방법, 적절한 입력신호 설계에 대한 방법, 모델의 선정과 타당성에 관한 방법, 그리고 이러한 방법들의 적용에 대한 방법론 등이 주된 연구의 방향이었다. 아직도 비선형 시스템에 관한 많은 연구가 진행되고 있는 이유는 비선형 시스템의 다양성, 각 방법의 제한성 등에 기인한다고

할 수 있다.

먼저 시스템이론의 관점에서 살펴보면 Astrom 등은 여러 가지 다양한 선형시스템 이론을 정리하여 발표하였다[1]. 그들은 시스템 모델링의 방법론을 1) 실험방법의 선정, 2) 그에 따른 모델의 선정, 3) 변수의 선정 방안, 4) 선정된 모델의 적합성 유무 확인, 5) 새로운 모델의 선정 혹은 모델 인정의 과정을 정리하여 제시하였다. 하지만 이 연구는 선형시스템에만 적용할 수 있는 방법이기 때문에 비선형의 정도가 심한 생체시스템에 적용하기에는 무리가 따르게 된다. Billings는 선형시스템이론을 비선형 시스템에 적용할 때의 몇 가지 문제점을 제시하였고 비선형 이론의 방법에 관하여 정리하였다[2]. 특히 주어진 시스템의 선형, 비선형 여부를 판별할 수 있는 다양한 방법을 제시하여 우리가 연구하고자 하는 시스템의 모델선정에 도움을 주었다.

Eykhoff 등은 시스템 확인 작업의 현황에 대하여 발표하였다[3]. 그들은 시스템 해석을 위한 실험 방법론, 모델의 적합성 여부, 시스템의 확인 가능 여부 등에 관점을 두어 다양한 분야로 적용하고 있는 시스템 확인 작업에 대하여 강조한 바 있다. Ljung는 변수 추정법 (parameter estimation)에 역점을 두어 여러 가지 알고리즘을 제시하였고 사용자의 입장에서의 모델선정시의 유의사항, 선정된 모델의 적합성 여부 등에 대하여 저술한 바 있다[4].

2. Functional Series

Nonlinear functionals에 관한 연구는 Volterra에 의하여 시작되었고, 다음과 같은 식으로 표시할 수 있다[5].

$$y(t) = \sum_{n=0}^{\infty} \int_{\Omega^n} \int_{\Omega^n} k_n(\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_n) \prod x(t - \tau_i) d\tau_i \quad (1)$$

위의 식은 Volterra series로 알려져 있고, 이러한 시스템은 Volterra kernels, $k_n(\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_n)$ 을 앞으로써 표현이 가능하다. Wiener는 Gram-Schmidt 직교화 알고리즘과 Gaussian 백색잡음을 입력으로 하여 Volterra series를 Wiener series로 변환하여 kernel 계산을 어느 정도 간단히 할 수 있는 기반을 마련하였다[6]. Kernel을 계산할 수 있는 여러 가지 다양한 방법이 여러 저자들에 의하여 제안되었으나[7-12], correlation 방법을 이용한 Lee, Schetzen에 의한 방법이 일반적으로 많이 쓰이고 있다[13]. 근래에는 Korcnberg, Billings 등의 Gram-Schmidt orthogonalization with exact data length가 잡음에 강하고 안정적인 해를 제공한다고 하여 그 이점을 지적한 바 있다[14-16]. Functional series를 정리한 기본적인 책도 나와있는 실정으로 비선형 시스템 확인작업 가운데서 가장 활발한 연구가 진행되고 있는 분야이다[17-19].

Functional series를 이용하여 생체시스템 해석에 이용한 저자들은 상당수 있다. 신경생리학분야에 많은 연구가 진행되고 있으며[19], 호흡계 생리학 분야의 연구도 수행 중에 있다[20-25]. 이러한 연구가운데에서도 비선형 분야를 해석한 연구는 근래에 들어서 증가하고 있는 추세이다[19-21]. 보다 많은

사람들이 비선형 이론을 생체시스템에 적용하고자 하였으나 [26, 27] 아직은 이른 단계에 머무르고 있는 실정으로 이에 대한 많은 연구가 필요하다고 느끼고 있다.

Functional series를 이용시의 장점은 1) 일반성이다. 즉, 어떤 시스템이라도 몇 가지의 기본조건만 만족시키면 functional series로써 표현이 가능하다는 점이다. 2) 시스템의 구조를 모른다고 하더라도 적용이 가능하다는 점이다. 단점으로는 1) 비선형의 정도를 증가시킴으로써 너무나 많은 변수가 필요하다는 점이다. 따라서, 계산시간의 증가가 필연적이다. 그래서 functional series의 이용은 주로 2차 혹은 3차 이하의 비선형 시스템에 국한된다. 2) Kernel의 계산시 수치계산 측면의 문제점을 보유하고 있다는 점이다. 3) 비선형 kernel의 물리적인 의미 파악이 어렵다는 점이 있으나 근래에 다양한 방법이 많이 제안되었다[26]. 이러한 단점에도 불구하고 이 방법이 가지고 있는 장점이 다양하기 때문에 생체시스템 해석에 많이 응용되고 있는 분야 중의 하나라고 할 수 있다.

3. 변수 추정(Parameter Estimation)

비선형 시스템을 확인(identification)하는 고전적인 방법은 Wiener 혹은 Volterra kernel을 이용하는 functional series이다. 이 방법은 시스템의 구조를 모르더라도 사용할 수 있다. 하지만 고차 kernel의 계산은 시간이 많이 걸리고 많은 변수를 필요하게 된다. 그래서 functional series의 이용은 주로 2차 혹은 3차 이하의 비선형 시스템에 국한된다. 이것은 고차 비선형 시스템에는 충분하지 못하다. 만약 비선형 변수 추정 방법을 사용하게 되면 고차의 비선형을 유지하면서 훨씬 적은 변수를 이용하여 시스템을 표현할 수가 있게 된다.

Billings등은 최고 10개의 변수로써 고차 비선형 시스템을 표현하는 것이 가능하다고 제시한 바 있다[28, 29]. 하지만 이 방법은 변수 값을 계산하기 이전에 모델의 구조가 반드시 결정되어져야만 한다. 일반적으로 실제 시스템 모델의 구조는 거의 알려져 있지 않기 때문에 모델 구조의 선정은 변수 추정 방법을 사용할 때의 가장 중요한 부분이다. 선형시스템일 경우에는 일반적으로 AIC(Akaike Information Criteria)나 수정된 AIC 등이 모델 차수 결정에 이용된다[30, 31]. 비선형 시스템에는 비록 여러 가지가 많이 제안되었지만[32-35], 선형 시스템의 경우처럼 결정적인 것은 아직은 없는 실정이다. 아래에서 묘사하는 Billings, Korenberg의 방법이 여러 장점을 가지고 있어 많이 이용되는 실정이다[16, 35].

Leontaritis 등은 선형 ARMA 모델을 확장시킨 NARMAX (Nonlinear Auto-Regressive Moving Average with eXogenous inputs)모델을 제안하였다 [36, 37]. 대부분의 비선형 시스템의 이 모델로써 표현이 가능하다. 수식적으로 표현하면

$$y(n)=F[y(n-1), \dots, y(n-N_y), x(n), x(n-1), \dots, x(n-N_x), e(n-1), \dots, e(n-N_e)] + e(n) \tag{2}$$

여기에서 $x(n)$ 은 측정된 입력, $y(n)$ 은 측정된 출력, $e(n)$ 은

예측오차로써 다음과 같이 정의된다.

$$e(n)=y(n)-\tilde{y}(n) \tag{3}$$

여기서 $\tilde{y}(n)$ 계산된 출력이다. N_x, N_y, N_e 는 각각 입력, 출력, 오차의 lag이다. $F[\dots]$ 는 어떤 비선형 함수도 가능하나 일반적으로 x, y, e 에 대한 다항식(polynomial) 함수이다.

가끔 NARMAX 모델은 다음의 NARMA모델로 축소되어져 이용되기도 한다.

$$y(n)=F[y(n-1), \dots, y(n-N_y), x(n), x(n-1), \dots, x(n-N_x)]+e(n) \tag{4}$$

Billings, Korenberg 등이 제안한 ERR(Error Reduction Ratio)과 RER(Ratio of the Reduction in the sum of squared Errors)을 이용하면 시스템에서 중요한 역할을 하는 모델을 쉽게 선정할 수가 있다[16, 35].

시스템 확인 작업의 마지막 순서는 선정된 모델의 적합성 여부이다. 이것 역시 많은 시험 방법들이 제안되었지만 Billings 등에 의한 방법이 많이 이용되고 있다[32, 33]. 여기에서 반드시 확인하고 넘어가야 할 사항은 선형 시스템의 적합성 여부에 사용되는 Box, Jenkins의 방법[38]은 비선형 시스템에는 사용이 불가능하다는 점이다. 이는 그릇된 모델을 제공할 가능성이 많이 있기 때문이다.

변수 추정 방법은 생체시스템 모델링 시 제안된 모델의 물리적인 의미 파악이 어렵다는 단점을 가지고 있는 반면에 이상에서와 같이 여러 가지 장점을 지니고 있는 방법으로 생체시스템에는 주로 선형 이론인 ARMA의 적용이 두드러지고 있는 분야이며 비선형 이론의 적용은 초보적인 수준에 머무르고 있다[21, 40].

4. Block-Oriented 모델

입력과 출력신호를 이용하여 시스템의 원인과 결과에 대한 관계(What's the relationship between input and output?)를 조사한 이후에 우리가 가질 수 있는 의문은 시스템의 내부 구조에 관한 것(What's the inside structure of the system?)이다. Eykhoff, Marmarelis 등은 "Peek into the black-box"라는 말로써 이 문제를 제시하였다[3, 19]. 다른 말로 표현하면 기능 확인(functional identification)과 구조 확인(structural identification)이라고 한다.

Korenberg는 시스템을 동적인 선형 부분(dynamic linear part, L)과 정적인 비선형 부분(static nonlinear part, N)이 연결되는 모델을 제안한 바 있다[40]. 이 모델은 Wiener 모델(LN 모델), Hammerstein 모델(NL 모델), Wiener-Hammerstein 모델(LNL 모델)의 연장선에 있는 것이다. Wiener-Hammerstein 모델의 의미는 동적 선형 요소, 정적 비선형 요소, 동적 선형 요소가 순차적으로 나타나는 시스템을 뜻한다. Harber는 계산된 Volterra kernel과 block-oriented 모델 사이의 상관관계에 대하여 조사하여 기능 확인 후 어떻게 시스템의 내부 구조를

조사할 수 있을 것인가에 대하여 역설하였다[41, 42].

Block-oriented 모델 혹은 cascaded 모델로 불리는 이 방법은 functional series의 결과인 Volterra kernel과 연동되어 많은 인구가 진행되고 있는 분야로서 생체시스템에의 적용도 많은 분야이다. 알려지지 않은 혹은 부분적으로 알려진 생체시스템의 내부 구조를 제안하여 그 결과를 분석하는 데에 많이 이용되고 있다[21-23, 43, 44].

Block-oriented 모델은 기능 확인 후 시스템의 구조를 물리적으로 설명할 수 있는 장점과 비교적 적은 변수로써 전체 시스템을 표현하는 것이 가능하기에 생체시스템 모델링 분야에 적합한 방법의 하나라고 생각된다.

5. Chaos와 Fractals

Chaos와 fractals 방법은 우리에게 새로운 아이디어를 제공해 주어서 사물을 새로운 시각에서 바라볼 수 있게 하였다[45]. 그래서 기존의 실험 데이터를 분석하고 결과를 해석하는 새로운 도구를 제공해 주었다. Barnsley의 "Fractals Everywhere"라는 책제목 그대로 fractals는 거의 대부분의 자연현상에서 관찰할 수가 있다[46]. Fractals와 chaos에 관한 연구는 여러 가지로 연결이 되어 있다. 그래서 일반적으로 fractals와 chaos의 의미를 구별하는 것은 중요한 일이다. Fractals은 자기 유사성 (self-similar), scaling, fractal 차원, 통계적 특성을 가지는 형태나 프로세스를 의미하는 반면에 chaos는 결정적 비선형 시스템(deterministic nonlinear dynamic system)의 출력이 너무 복잡하여 마치 랜덤(random) 신호처럼 보이는 현상을 의미한다. 또한 fractals 해석의 목적은 실험 데이터가 자기 유사성을 가지고 있는지를 결정하여 그 데이터를 분석하는 것인 반면에 chaos 해석의 목적은 실험 데이터가 결정적 프로세스(deterministic process)에 의한 것인지를 결정하여 그 프로세스의 수학적인 형태를 결정하는 것이다.

근래에 이러한 방법을 생체시스템의 해석에 이용하고자 하는 인구가 많이 진행되고 있다[47-58]. 이러한 방법은 fractal 차원 계산시의 문제점, chaotic 프로세스의 phase space 그림 때의 time lag를 결정하는 방법상의 해결되지 못한 문제점, 현상을 분석할 때 필요한 데이터 수의 문제점 등을 가지고 있지만 우리에게 기존의 방법으로는 설명하기 곤란했던 현상을 새로운 시각에서 바라볼 수 있게 했다는 점에서 생체시스템 해석 분야의 새로운 분석 도구로써 각광을 받고 있는 실정이다. 즉 기존의 방법과 fractals, chaos의 방법을 혼용한다면 비선형의 정도가 심한 생체시스템의 현상을 해석하는 데에 많은 도움을 줄 수 있으리라 생각된다.

6. 모델링 기법에 대한 고찰

일반적으로 비선형의 정도가 심한 생체시스템을 보다 잘 이해하기 위해서는 비선형 시스템 이론을 적용하는 것이 필요하다고 생각된다. 이러한 분석의 결과로부터 우리는 생체시스템의 현상을 보다 잘 이해할 수 있고, 특수한 환경 하에서의 생체시스템의 반응을 예측할 수 있으며, 이를 통하여 우리가 분

석하고자 하는 선제적인 시스템을 더욱 잘 이해할 수 있게 된다.

비선형 시스템 확인 작업의 인구 분야는 크게 다음의 4가지로 분류된다. 1) Functional series, 2) 변수 추정법, 3) block oriented 모델, 4) fractals과 chaos. 각각의 방법들은 나름대로의 장단점을 가지고 있으며 상호 보완적인 기능을 하고 있다는 것을 알 수 있다. 우선 시스템 확인 작업의 역할을 기능적 분석과 구조적 분석의 관점에서 관찰해 보면 functional series와 변수 추정법은 기능적 분석에 적합한 분야이며 나머지는 구조적 분석에 적합하다고 분류할 수 있다.

Functional series는 비선형의 정도가 약한 시스템(3차 이하)에는 그 일반성과 시스템의 구조를 모른다고 하더라도 적용 가능한 장점 때문에 시스템의 기능 확인에는 가장 적절한 방법이다. 하지만 이 방법은 비선형의 차수가 증가함에 따른 계산량의 증대로 실용적이지 못하다는 단점을 제공한다. 변수 추정법은 Billings의 구조 선별법[16, 35]을 잘 이용한다면 고차 비선형 시스템이라도 비교적 적은 변수로써 표현함이 가능하기에 비선형의 정도가 매우 심한 시스템에 사용하는 것이 가능하다. Block-oriented 모델 혹은 cascaded 모델로 불리는 방법은 functional series의 결과와 연동될 때에 많은 가능성을 제공한다. 즉, 계산된 Wiener kernel 혹은 Volterra kernel의 동적 선형 성분과 정적 비선형 성분을 합치면 시스템의 구조확인에 가장 적절한 방법을 제공함으로써 특히 생체시스템 모델링 시에 발전 가능성이 풍부한 분야라고 생각된다. 마지막으로 chaos, fractals 방법은 우리에게 사물을 새로운 시각에서 바라볼 수 있게 하여, 사물을 해석하는 새로운 도구/방법을 제공해 주었다. 위의 방법론에서 언급한 대로 몇 가지 문제점을 가지고 있지만 기존의 방법으로는 설명하기 곤란했던 현상을 새로운 시각에서 바라볼 수 있게 했다는 점에서 생체시스템 해석 분야의 새로운 분석 도구로써 각광을 받고 있다. 즉 기존의 방법과 fractals, chaos의 방법을 혼용한다면 비선형의 정도가 심한 생체시스템의 현상을 해석하는 데에 많은 도움을 줄 수 있으리라 생각된다. 현재까지 살펴본 바와 같이 각각의 방법은 나름대로의 장단점을 가지고 있기에 실제 시스템 해석 시에 어떤 방법을 선택하느냐 하는 것은 전적으로 사용자에게 달려 있다고 할 수 있다. 특히 모델링의 목적이 무엇인가를 정확히 파악하여 그것에 맞는 실험 방법, 데이터 수집, 모델링 방법, 변수 추정, 모델 검증 작업, 모델 확정 등의 일련의 과정을 거쳐야 제대로 된 결과를 얻을 수 있다고 생각된다.

이상에서 살펴본 바와 같이 각 방법의 장단점을 정리하면 다음과 같은 결론을 얻을 수 있다.

1. Functional series는 비선형의 정도가 2차 혹은 3차 이하인 시스템에는 그 일반성과 시스템의 구조를 모른다고 하더라도 적용 가능한 장점 때문에 시스템의 기능확인(functional identification)에는 가장 적절한 방법이다.
2. 변수 추정법은 고차 비선형 시스템이라도 비교적 적은 변수로써 표현함이 가능하기에 시스템의 제어나 분석 시에 사용하는 것이 적절하다.

3. Cascaded 모델은 functional series의 결과와 연동하여 시스템의 구조 확인에 가장 적절한 방법으로 특히 생체시스템 모델링 시에 발전 가능성이 풍부한 분야라고 생각된다.

4. 기존의 방법과 fractals, chaos의 방법을 혼용한다면 비선형의 정도가 심한 생체시스템의 현상을 해석하는 데에 많은 도움을 줄 수 있으리라 생각된다.

5. 각각의 방법은 나름대로의 장단점을 가지고 있기에 실제 시스템 해석 시에 어떤 방법을 선택하느냐 하는 것은 사용자가 모델링의 목적, 계산시간, 결정해야 할 변수의 수 등에 정확히 부합하는 방법을 선택해야만 한다.

생체시스템 모델

본 절에서는 생체시스템 모델링의 몇 가지 예를 살펴보기로 한다. 그림 1은 동맥혈액 내의 이산화탄소 분압 (P_{CO_2})과 분당 호흡량(V) 사이의 관계에 관한 모델을 보여주고 있다 [59]. 외부적인 요인에 의하여 P_{CO_2} 가 증가하면 V가 증가하고 따라서 CO_2 의 배출이 증가하여 P_{CO_2} 가 감소하게 된다. 그림 1에서는 이러한 제어 기전에 관련된 구조적인 요인들을 모두 수학적으로 표현하는 것은 어렵다. 따라서, 적절히 설계된 실험을 통하여 입출력 관계를 나타내는 전달함수를 구함으로써 모델을 설정하게 된다.

생체시스템의 구조적인 특징을 알고 있는 경우에는 관련된 생리변수들 사이의 상호작용을 미분방정식의 형태로 표현할 수 있다. 이러한 경우에는 생리변수들 사이의 관계를 시스템간의 유사성(analogy)에 기초하여 전기회로 모델의 형태로 모델링을 수행할 수 있다. 그림 2에서는 동맥혈 관계의 등가회로 모델을 보여주고 있다[60]. 여기에서는 압력-유량의 관계가 전압-전하의 관계로 표현되며, 생체시스템의 역학적인 특성이 모델에 포함된 회로의 구조 및 회로소자의 값에 의해 표현되어 진다.

어떠한 물질의 이동과 관련된 생체시스템에서는 컴파트먼트 모델 (compartmental model)이 사용되기도 한다. 이 경우에는 그림 3의 예와 같이 특정 물질을 함유하는 용기 (compartment)들을 설정하고 이들 용기 사이의 물질 이동은 용기 내의 물질 농도에 따라 결정되는 물질이동계수를 도입하여 정량화한다. 물질이동계수의 크기에 따라 특정 용기 내의 물질 농도가 변화하므로 시간에 따른 농도의 변화를 모델링하는 것이 가능하다. Rideout은 등가회로나 컴파트먼트 모델을 이용하는 생체시스템 모델링 방법들과 예들을 기술하고 있다[61].

Functional series를 이용한 생체시스템에 관한 초기연구는 다음의 사람들 시작으로 활발하게 진행되어 지금껏 생체시스템 모델이나 해석에 가장 많이 응용되고 있는 분야의 하나라고 생각된다. 1968년 Sanberg와 Stark는 아마도 최초로 Volterra kernel을 생체시스템에 적용한 최초의 사람일 것이나[62]. 그들은 light flux를 입력으로 pupil area를 출력으로 하는 human

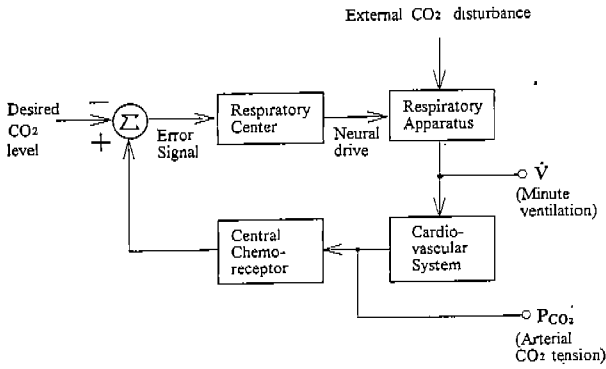


그림 1. 동맥혈액의 이산화탄소 분압 조절 기전을 분석하여 구성한 블록 다이어그램 모델[59].

Fig. 1. Block diagram model of P_{CO_2} control mechanism in the artery[59].

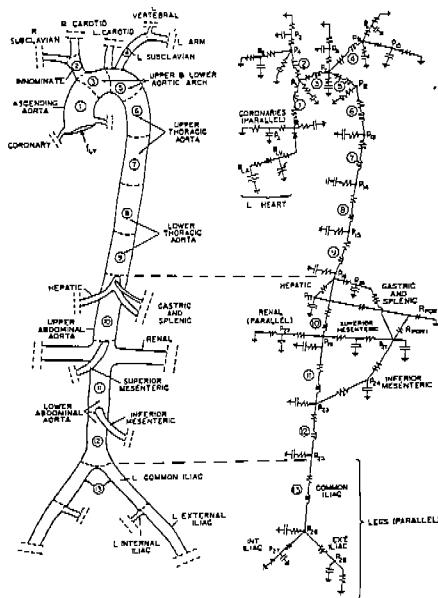


그림 2. 동맥혈 관계 및 등가회로 모델[60].

Fig. 2. Cardiovascular system and its equivalent circuit model [60].

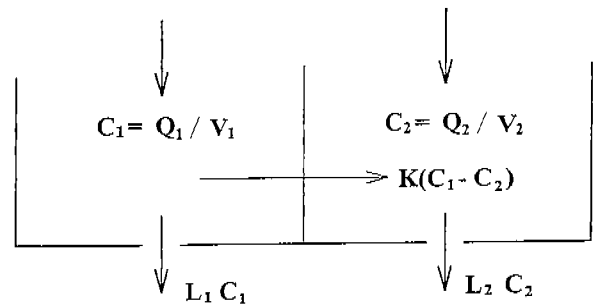


그림 3. 두 개의 용기준 가지는 컴파트먼트 모델.

Fig. 3. Compartment model with two compartments.

pupil control system을 Volterra series로써 표시하였다. 그 후에도 Stark, Krenz, Hung는 계산된 kernel의 물리적인 의미 파악 및 kernel과 시스템의 내부 구조에 관한 분야의 연구도 수행하였다[60-62]. Marmarolis와 Naka는 백색잡음과 Wiener series를 이용하여 신경생리학에 대한 많은 연구를 수행하였다 [66-70]. 특히 그들은 두 개의 입력을 동시에 가하여 시스템의 비선형 시너지효과(nonlinear synergism)에 대하여도 연구하였다. 다음 그림 4는 그들의 연구 방법으로서 horizontal cell에 백색잡음 전류를 입력으로, ganglion cell의 spike를 출력으로 하는 catfish retinal network system을 보여준다[66].

Yamashiro 등은 운동시와 과이산화탄소흡입시(hypercapnia) 호흡기에 대한 시스템의 모델링을 일반적인 Gaussian 백색잡음이 아니라 이 신호와 통계학적인 특성이 유사한 pseudo-

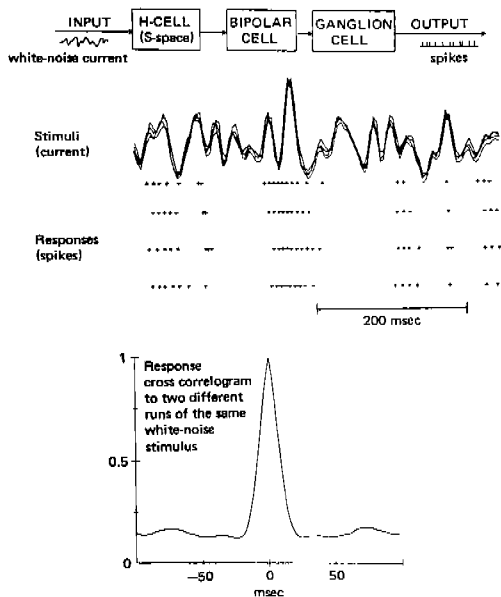


그림 4. Catfish retinal neural chain의 구조선도와 입출력신호 [66].

Fig. 4. Schematic diagram of catfish retinal neural chain and its response to Gaussian white noise [66].

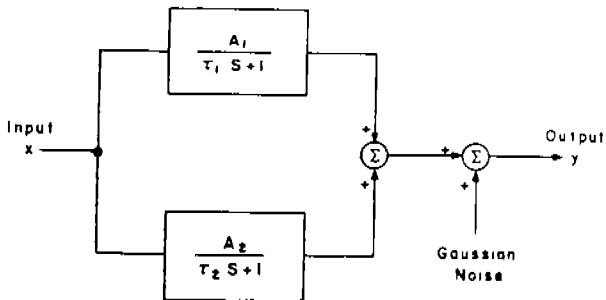


그림 5. 중추화학수용체와 말단화학수용체 모델 [71,72].

Fig. 5. Central and peripheral chemoreceptor model assuming parallel first-order response with CO₂ level as input and ventilation as output [71,72].

의광학회지 : 제20권, 제5호, 1999

random noise를 이용하여 실시하였다[71, 72]. 그들은 Wiener series와 block-oriented 모델을 이용하여 호흡기 모델링을 하였고 다음의 그림 5는 그들이 제안한 호흡 모델이다.

이후 많은 연구진에 의하여 functional series가 사용되어졌으며 대부분이 1차와 2차의 시스템에 한정되어졌으나 최근에는 3차까지도 확대되어져 사용이 되고있으며[73], 특히 kernel의 의미해석과 계산상의 문제점에 관한 비교가 활발히 진행되고 있는 실정이다[74, 75]. Lutchen 등은 nonlinear lung tissue mechanics에 관한 연구를 통하여 memory length, 비선형의 정도, 입력신호의 종류, 잡음측정 등 kernel 계산상의 여러 문제점을 통하여 시스템의 내부 구조에 관한 사항과 kernel 계산상의 민감도에 관하여 상세히 서술한 바 있다[74, 75]. 그림 6은 cascaded 모델의 일종인 Wiener 모델을 이용하여 비선형 폐 모델을 표시한 것이다.

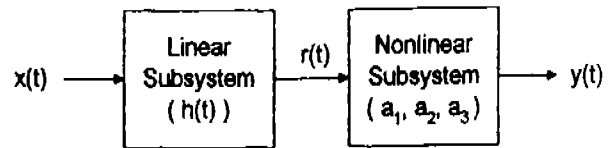


그림 6. 시뮬레이션에 사용된 Wiener 구조의 비선형 폐 모델 [74,75].

Fig. 6. The Wiener-structure nonlinear lung model used in the simulation study [74,75].

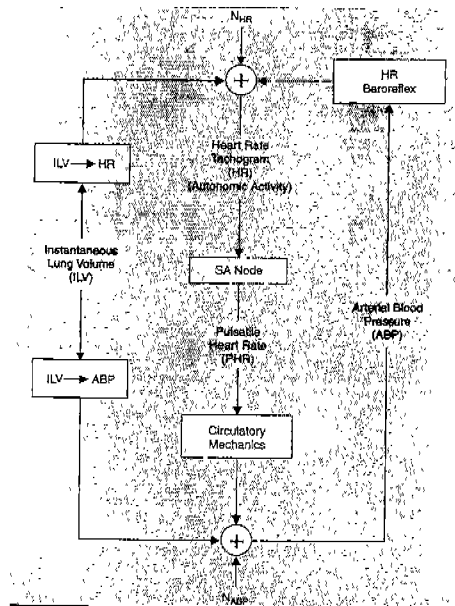


그림 7. 단기간 심혈관 조절 기전의 해석에 사용된 시스템 모델 [76].

Fig. 7. The system identification model used to characterize short-term cardiovascular regulatory mechanisms [76].

Chon 등은 ARMA 모델(선형 해석)과 두 입력신호가 가해질 때의 Voltterra series(비선형 해석)를 이용하여 cardiovascular regulatory mechanism에 대하여 설명하고자 하였다[76]. 다음의 그림 7은 short-term cardiovascular regulatory mechanisms에 관한 시스템 확인 모델을 보여주고 있다. 여기에서 parametric 모델과 non-parametric 모델과의 상관성에 대한 정보를 얻을 수 있다.

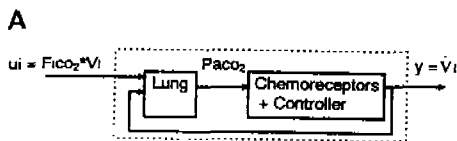
Bruce 등은 흡입시 이산화탄소의 양을 변화시킴으로써 혈중의 산소, 이산화탄소의 변화량을 감지하는 chemoreceptors를 아래 그림 8과 같이 모델에 포함하여 PEM(Prediction Error Method)을 이용하여 진체 시스템의 전달함수를 구하고 여러 가지 가상실험을 통하여 자신이 제안한 모델을 실험하였다[77]. 최초의 동적 호흡모델은 1954년 Grodins 등에 의하여 제안되었는데, 호흡중추, 폐, 신체조직이 있는 극히 단순한 모델이나 여태까지의 정적인 모델을 벗어나는 동적인 모델을 제시하였다는 것에서 의의를 찾을 수 있을 것이다[78]. 1965년 Horgan 등의 모델은 산소, 이산화탄소의 피드백 제어와 피드백 센서인 peripheral chemoreceptor, central chemoreceptor가 첨가되어 있는 상당히 복잡한 형태의 모델로서 Grodins 모델보다 훨씬 진보된 것을 보여주고 있다[78]. 1971년의 Yamamoto 등의 호흡모델은 최초로 호흡시 호흡 주기의 영향을 고려한 모델이라고 할 수 있다[78]. 1982년 Longobardo 등은 뇌의 central chemoreceptor는 혈중 이산화탄소의 변화에 반응하고, peripheral chemoreceptor는 혈중 산소, 이산화탄소의 변화에 반응하며 central이 전체의 70%, peripheral이 30%에 해당하는 응답에 영향을 미치는 것으로 설명하였다[78]. 이상에서의 같이 모델은 점점 복잡해지며, 컴퓨터의 도움으로 복잡한 모델이라도 해석과 가상실험이 가능하게 되었다.

생체시스템 시뮬레이션

생체시스템의 모델이 설정되면, 모델에 사용한 생리변수들의 값과 초기조건을 결정한 후 컴퓨터 시뮬레이션을 수행하여 알고자 하는 생리변수의 시간에 따른 크기 변화를 계산할 수 있다. 이때, 초기조건이나 상수로 취급하는 특정 생리변수의 값은 실험적인 결과로부터 추론하거나 또는 알려져 있는 수치를 이용하기도 하나 경우에 따라서는 합리적인 추론을 통하여 유추한 뒤에 결과를 분석하고 다시 그 값을 수정하는 과정을 반복하기도 한다. 컴퓨터 시뮬레이션은 인체를 대상으로 하는 실험이나 동물실험을 수행하지 않고도, 각종 병리적인 상태를 연출하는 것이 가능하므로 생체시스템의 해석에 매우 유용한 도구가 된다.

그림 9는 AA-LVAD (atrio-aortic left ventricular assist device)가 연결된 환자의 심혈관계에 나타내는 등가회로 모델이다[79]. 심장의 우심방, 좌심방, 우심실, 좌심실은 각각 커패시턴스로 표현되고, 심실의 수축은 해당 커패시턴스의 시간적인 변화로 모델링한다. 체순환계와 폐순환계는 별도의 커패시턴스들로 표현하며, 순환계 각 부위의 혈류저항은 전기저항 그리고 심장 판막들은 4개의 다이오드에 의해 모델링된다. AA-LVAD는 좌심방에서 혈액을 추출하여 대동맥으로 주입하므로 저항, 커패시터, 다이오드 및 공기압을 표현하는 전원으로 모델링하였다. 그림 10은 AA LVAD를 연결하지 않은 상태에서 정상적인 심장에 해당하는 회로 소자 값을 사용한 경우의 컴퓨터 시뮬레이션 결과로서 대동맥압, 좌심실압 및 혈류를 보여주고 있다. 그림 10(b)에서 심장기능이 약화된 경우에는 그림 10(a)의 정상인과 비교할 때, 대동맥압과 혈류가 현저하게 감소된 것을 알 수 있다. 약화된 심장에 AA-LVAD를 연결하고 혈액 주입시의 공기압(전원)을 구형파로 인가하여 좌심실을 보조하는 경우에는 그림 11과 같이 대동맥압이 정상 수준으로 회복되는 것을 알 수 있다. 이러한 컴퓨터 시뮬레이션을 이용하면 최적의 대동맥압이 출력되는 공기압의 인가 방법을 찾아내는 것이 가능하다.

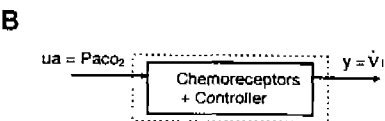
또 다른 예로서 그림 12는 인체 내에서의 포도당-인슐린 등



$$y(n) = \frac{B(q)}{F(q)} u(n - nk) + \frac{C(q)}{D(q)} e(n)$$

Deterministic Transfer Function:

$$G(q) = q^{-nk} \frac{B(q)}{F(q)}$$



$$y(n) = \frac{Bc(q)}{Fc(q)} ua(n - nkc) + \frac{Cc(q)}{Dc(q)} e(n)$$

Deterministic Transfer Function:

$$Gc(q) = q^{-nkc} \frac{Bc(q)}{Fc(q)}$$

그림 8. 페루프(A)와 개루프(B) 모델의 전달함수 추정 [77]

Fig. 8. Transfer function estimation using prediction error method for closed-loop (A) and open-loop (B) systems [77]

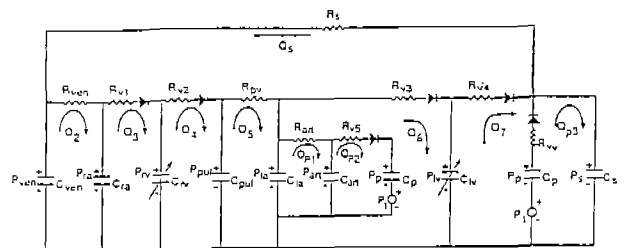


그림 9. AA-LVAD가 연결된 환자의 심혈관계에 대한 등가회로 모델[79].

Fig. 9. Equivalent circuit model of the cardiovascular system with AA-LVAD[79].

역학 모델을 보여주고 있다 [80]. 그림 12에서 혈중 인슐린 농도 $I(t)$ 와 포도당 농도 $G(t)$ 사이의 관계는 다음의 미분방정식들로 표현된다.

$$\frac{dG}{dt} = (P_1 - X)G + P_1$$

$$\frac{dX}{dt} = P_2X + P_3I$$

$$X = (K_1 + K_6)I_p$$

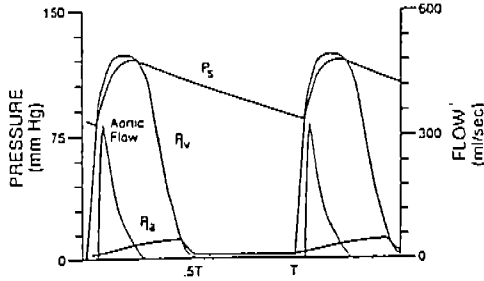
$$\frac{dI}{dt} = r(G - h)t - nI$$

$$P_1 = -(K_1 + K_5), P_2 = -K_3, P_3 = K_2(K_4 + K_6)$$

$$P_4 = \text{initial hepatic glucose production} \quad (5)$$

이때, 상수 K_i 들은 이동률을 나타내고, 그림 12의 점선은 이동률 간의 상호작용을 나타낸다. 이러한 미분방정식은 IVGTT (intravenous glucose tolerance test)나 OGTT (oral glucose tolerance test) 등에 의한 인체실험이나 동물실험의 결과들에 기초하여 수립될 수 있다. 그림 12와 식 (5)의 모델에서 적절히 계수 값들을 선정하여 컴퓨터 시뮬레이션을 수행하면, 그림 13과 같이 혈중 포도당 및 인슐린 농도를 예측하고 실제의 측정치와 비교하는 것이 가능하다. 실측치와의 비교에 의해 타당성이 검증된 모델은 당뇨병 환자의 인슐린 주입 치료 계획에

(a)



(b)

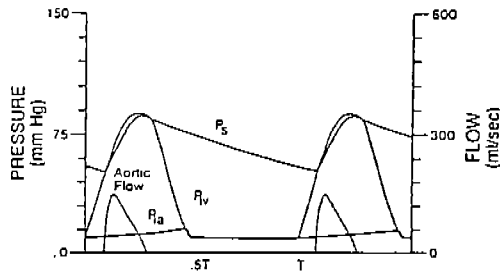


그림 10. 심혈관계 모델의 시뮬레이션 결과 (AA-LVAD가 부착되지 않은 경우). (a) 정상인. (b) 좌심실 기능 약화[79].
Fig. 10. Simulation results using the equivalent circuit model of cardiovascular system without AA-LVAD. (a) Normal heart. (b) Weakened left ventricle[79].

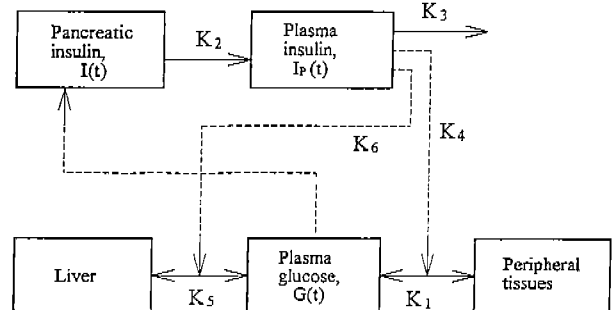


그림 12. 포도당-인슐린 동역학을 나타내는 컴파트먼트 모델[80].
Fig. 12. Compartment model of glucose-insulin kinetics[80].

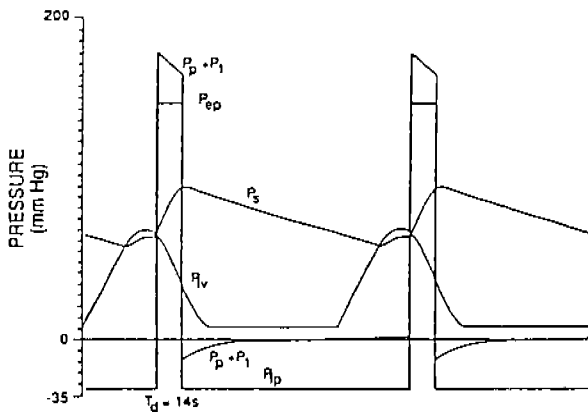


그림 11. 심혈관계 모델의 시뮬레이션 결과 (AA-LVAD를 부착한 경우)[79].
Fig. 11 Simulation results using the equivalent circuit model of cardiovascular system with AA-LVAD[79].

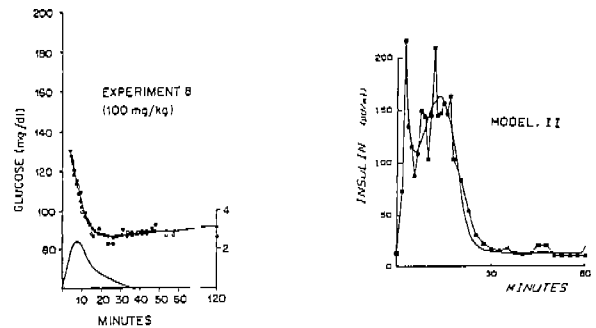


그림 13. 포도당-인슐린 모델의 시뮬레이션 결과(실선)와 측정치(원) 사이의 비교. (a) 포도당 반응 특성. (b) 인슐린 반응 특성[80].
Fig. 13. Simulation results (solid line) and measurements (circle) of glucose-insulin kinetics. (a) Glucose concentration. (b) Insulin concentration[80].

응용된다. Ridcut은 생체시스템 모델링 방법들뿐만 아니라 다양한 컴퓨터 시뮬레이션 결과들을 기술하고 있다[61].

생체전기 및 열 현상의 해석

본 절에서는 인체에서 발생하는 물리적인 현상들을 해석하는 수치해석적인 방법들을 소개하기로 한다. 많은 생체전기현상은 Laplace 방정식이나 Poisson 방정식과 같은 편미분 방정식의 해로써 표현될 수 있다. 따라서, 이러한 편미분 방정식의 수치적인 해로부터 인체 내에서의 전기현상을 해석하고자 하는 연구를 많은 연구자들이 수행하고 있다 [81-84]. 이러한 연구의 결과는 생체전기신호의 측정 및 해석, 생체전기 신호원의 추정, 전기가사극에 대한 해석 등의 분야에서 응용이 된다. 또한, 인체 내부에서의 열전도 및 열대류 현상은 생체열방정식 (bio-heat equation)이라고 하는 편미분 방정식으로 표현되며, 생체열방정식의 해석은 열에너지를 이용하는 치료기술 등에서 응용이 된다. 인체의 골격근이나 연조직 (soft tissue)이 관련된 생체역학적인 해석은 인공뼈의 설계 뿐만 아니라 각종 치료의 설계에 있어서 중요한 정보를 제공하나 본 논문에서는 다루지 않는다.

생체에서의 물리현상을 표현하는 편미분 방정식이 주어질 때, 그 해를 해석적인 방법으로 구하는 것은 대개의 경우 불가능하다. 왜냐하면, 인체의 구조적인 형태가 원이나 구, 또는 육면체와 같은 정형화된 모양이 아니라 개체별로 상이한 비교적 복잡한 모습을 가지고 있기 때문이다. 또한, 인체 조직의 물리적인 특성은 거의 모든 경우에 있어서 균질(homogeneous)하지 않으며 등방성(isotropic)을 가지지 않는다. 따라서, FDM (finite difference method), FEM (finite element method), BEM (boundary element method) 등의 수치해석적인 방법을 사용할 수밖에 없다. 생체시스템에서의 물리적인 현상을 연구하는 데에는 FEM이 가장 많이 사용되고 있으므로 본 절에서는 FEM의 응용 예를 기술한다.

인체에 전류를 주입하거나 전압을 인가하는 경우에 인체 내부에서의 전위 및 전류밀도 분포를 구하는 것은 심실세동제거기(defibrillator) 용 전극의 설계, 전기수술기(electrosurgical unit) 용 전극의 설계 등에서 응용이 되고 있다. 또한, impedance cardiography, impedance pneumography, impedance tomography 등 전기 임피던스를 이용하는 의용계측 기술에서는 인체 내부의 전위 및 전류밀도 분포가 중요한 정보를 제공한다. 인체에 고주파의 전류를 주입하는 경우에는 인체 내부에 그러한 주파수의 신호원이 존재하지 않으므로, 다음과 같은 Laplace 방정식으로 전위 분포가 표현될 수 있다.

$$\nabla \cdot \rho^{-1} \nabla V = 0 \tag{6}$$

이때, V 는 인체 내의 전위분포를 의미하고, ρ 는 저항률(resistivity) 분포를 의미한다. FEM을 이용한 식(6)의 해석의 첫 단계는 대상영역 즉 인체를 유한한 개수의 요소로 분할하여 mesh를 설계하는 것이다. FEM을 사용하면 식(6)과 같은 편미

분방정식의 근사적인 해를 제공하는 선형연립방정식을 수립할 수 있고, 이를 수치적으로 풀어서 node라고 불리는 mesh의 특정점들에서의 전위 값을 구할 수 있다. 이러한 전위분포를 알게되면 아래의 식(7)로부터 전류밀도 J 를 구할 수 있다.

$$J = -\rho^{-1} \nabla V \tag{7}$$

그림 14(a)는 흉부의 2차원 mesh를 보여주고 있고, 그림 14(b)는 흉부에 부착한 두 개의 전극(진한 부분)을 이용하여 전류를 주입할 때 내부의 전류밀도 분포를 보여준다[85].

FEM은 생체전기현상의 해석뿐만 아니라, 인체 내에서의 열

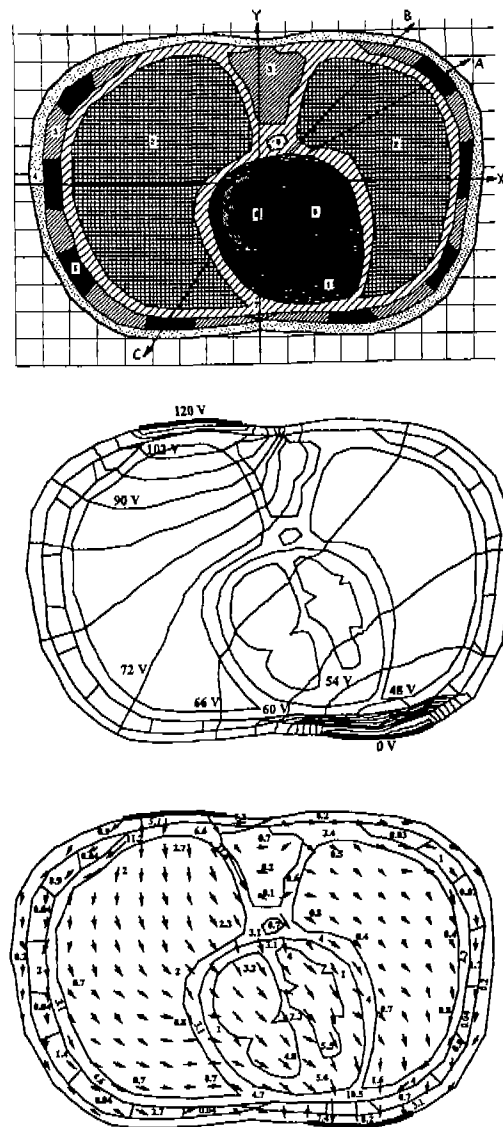


그림 14. (a) 흉부의 2차원 유한요소 모델, (b) FEM으로 해석한 흉부의 전위 분포, (c) 전류밀도 분포[85].

Fig. 14. (a) Finite element mesh of the thorax, (b) Potential distribution computed by FEM, (c) Current density distribution[85].

전도 및 대류 현상을 해석하는 데에도 응용이 된다[86-88]. RF ablation 치료에서는 인체에 수백 kHz의 전류를 국부적으로 주입하고, 이로 인하여 조직의 온도를 50° C 이상으로 증가시켜서 부정맥의 원인이 되는 심근조직을 피사 시키거나 또는 간암 조직을 파괴시킨다. 이러한 경우에는 다음의 식 (8)과 같은 생체열방정식이라고 하는 편미분방정식으로 전기 및 열 현상을 표현할 수 있다[86].

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot k \nabla T + J \cdot E - h_b (T - T_b) \quad (8)$$

이때, T는 온도, ρ는 밀도, c는 heat capacity, k는 열전도율, J는 전류밀도, E는 전계강도, h_b 혈류에 의한 열대류를 나타내는 열전도계수이고 T_b는 혈액의 온도이다.

심근에 바늘전극을 삽입하여 500 kHz의 전류를 주입하는 경우에는 삽입전극으로부터의 거리가 수 cm 이내인 제한된 영역에서 만 전류밀도가 집중되며 따라서 조직에 대한 직접적인 가열이 이루어진다. 전극 근처의 온도가 상승하면 열전도 및 혈류에 의한 열대류 현상은 전극 주위의 비교적 넓은 영역에 포함되는 조직들의 온도를 상승시키고 따라서 원하는 부위만큼의 lesion을 형성할 수 있다. 그림 15는 심근에 삽입한 바늘전극을 이용하여 RF 에너지를 인가할 때의 온도 분포를 보여주고 있다. 이 결과는 식(6)과 (7)을 FEM으로 풀이하여 전류밀도와 전계강도를 구한 후, 식(8)을 FEM으로 풀이하여 얻어진 것이다. 이와 같은 해석 기법들은 질병의 진단기술 뿐만 아니라, 전기 에너지나 열에너지를 이용하는 치료기술에 응용이 되고 있다.

결 론

본 논문에서는 생체시스템의 해석을 위한 모델링 및 컴퓨터 시뮬레이션 방법들을 기술하였다. 또한, 인체 내에서 발생하는

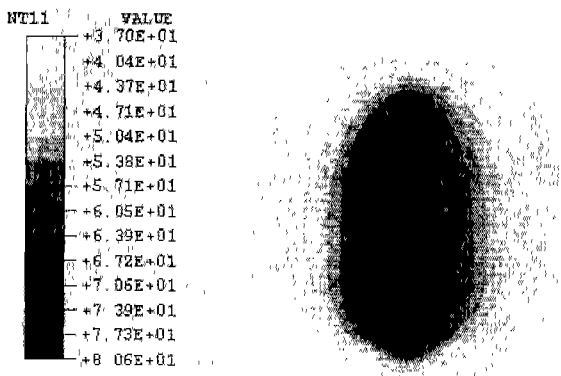


그림 15. 바늘전극을 심근에 삽입하고 RF 에너지를 인가할 때의 심근에서의 온도분포.
Fig. 15. Temperature distribution due to RF energy applied to a needle electrode inserted into the myocardium.

진기적인 현상과 열현상에 대한 수치적인 해석 기법들과 그 응용 예들을 기술하였다. 생체시스템의 해석에 대한 연구는 의공학의 여러 분야 중에서 기초연구 분야에 속한다. 의공학 연구의 대상이 되는 질병의 진단, 치료, 예방 그리고 재활에 사용되는 여러 가지 의료기기나 보조기기 그리고 인공장기 및 의료용 소제 등은 관련된 생체시스템에 대한 올바르게 정량적인 이해를 바탕으로 하여야만 한다.

의공학의 발전이 관련 산업의 발전을 바탕으로 하여야 함에는 이론이 없고, 따라서 연구의 방향과 중심이 산업화가 가능한 기기나 소재의 개발에 집중되는 것은 불가피한 현상일 것이다. 그러나, 기기나 소재를 고성능화하고 새로운 기능을 구현하여 경쟁력을 높이기 위해서는 생체시스템의 해석에 대한 기초연구가 그 바탕이 되어야 한다. 현재, 의공학회지에 출간되는 논문들은 대부분이 개발과 산업화에 관련된 것들이다. 한편, 의공학 관련 산업이 발달되어 있는 미국의 경우 의공학 관련 학회지에는 생체시스템의 해석에 관한 다수의 기초연구 논문들이 항상 포함되어 있다. 이러한 차이는 학계와 산업계의 바람직한 역할 분담이라는 면에서도 숙고할 필요가 있다고 여겨지며, 의공학 관련 산업의 발전과 함께 학계의 앞으로의 역할에 대한 방향을 보여주는 것이라 생각된다.

참 고 문 헌

1. K. J. Astrom and P. Eykhoff, "System Identification - a Survey", *Automatica*, vol 7, pp. 123-162, 1971
2. S. A. Billings, "Identification of Nonlinear Systems - a Survey", *IEE Proc*, vol 127, pp. 272-285, 1980
3. P. Eykhoff and P. C. Parks, "Identification and System Parameter Estimation: Where Do We Stand Now?", *Automatica*, vol 26, No 1, pp. 3-5, 1990
4. L. Ljung, *System Identification: Theory for the User*, Prentice Hall, New Jersey, 1-10, 1987
5. V. Volterra, *Theory of Functionals and of Integral and Integro-Differential Equations*, Dover Publications, New York, 1959
6. N. Wicner N, *Nonlinear Problems in Random Theory*, Wiley, New York, 1958
7. A. G. Bose, "A Theory of Nonlinear Systems", *MIT Technical Report 309*, 1956
8. S. Yasui, "Stochastic Functional Fourier Series, Volterra Series, and Nonlinear Systems Analysis", *IEEE Trans*, vol. 24, pp. 230-242, 1979
9. A. S. French and E. G. Butz, "The Use of Walsh Functions in the Wiener Analysis of Nonlinear Systems", *IEEE Trans*, vol. C-23, pp. 225-231, 1974
10. J. F. Barrett JF, "Hermite Functional Expansions and the Calculation of Output Autocorrelation and Spectrum for Any Time-Invariant Nonlinear System with Noise",

- J Elect Control*, vol. 16, pp. 107-113, 1964
11. H. A. Barker and S. N. Obidegwu, "Combined Cross-Correlation Method for the Measurement of the 2nd-Order Volterra Kernels", *Proc IEE*, vol. 120, no. 1, pp. 114-118, 1973
 12. H. A. Barker and R. W. Davy, "Measurement of the Second-order Volterra Kernels Using Pseudo-Random Ternary Signals", *Int J Control*, vol. 27, no. 2, pp. 277-291, 1978
 13. Y. W. Lee and M. Schetzen, "Measurement of the Wiener Kernels of a Nonlinear System by Cross-Correlation", *Int J Control*, vol. 2, pp. 237-254, 1965
 14. M. J. Korenberg, S. A. Billings, Y. P. Liu, and P. J. McIlroy, "Orthogonal Parameter Estimation Algorithm for Nonlinear Stochastic Systems", *Int J Control*, vol. 48, no. 1, pp. 193-210, 1988
 15. M. J. Korenberg, "A Robust Orthogonal Algorithm for System Identification and Time-Series Analysis", *Biol Cybern*, vol. 60, pp. 267-276, 1989
 16. S. A. Billings, M. J. Korenberg, and S. Chen, "Identification of Nonlinear Output-Affine Systems Using an Orthogonal Least-Squares Algorithm", *Int J Systems Sci*, vol. 19, no. 8, pp. 1559-1568, 1988
 17. W. J. Rugh, *Nonlinear System Theory: The Volterra/Wiener approach*, The John Hopkins Univ. Press, Baltimore, 1981
 18. M. Schetzen, *The Volterra and Wiener Theories of Nonlinear Systems*, John Wiley & Sons, New York, 1980
 19. P. Z. Marmarelis and V. Z. Marmarelis, *Analysis of Physiological Systems-The White Noise Approach*, Plenum Press, New York, 1978
 20. E. L. Dove and G. R. Tack, "Nonlinear Dynamic Modeling of the Respiratory Response to Brief Hypoxia in Cats", *J FASEB*, 1988
 21. G. R. Tack, *Nonlinear Analysis of the Dynamic Cardiorespiratory Response to Brief Hypoxia and Hypercapnia*, PhD Dissertation, Univ of Iowa, Iowa City, IA, 1991
 22. F. M. Bennett, P. Reischl, F. S. Grodins, S. M. Yamashiro, and W. E. Fordyce, "Dynamics of Ventilatory Response to Exercise in Humans", *J Appl Physiol*, vol. 51(1), pp. 194-203, 1981
 23. S. Sorab and S. M. Yamashiro, "Pseudo-Random Testing of Ventilatory Response to Inspired Carbon Dioxide in Man", *J Appl Physiol*, vol. 49(6), pp. 1000-1009, 1980
 24. P. J. C. Cunningham and P. A. Robbins, "The Pattern of Breathing in Man in Response to Sine Waves with Alveolar Carbon Dioxide and Hypoxia", *J Physiol*, vol. 350, pp. 475-486, 1984
 25. N. S. Cherniack, G. S. Longobardo, F. P. Palermo, and M. Heymann, "Dynamics of Oxygen Stores Changes Following an Alteration in Ventilation", *J Appl Physiol*, vol. 24, no. 6, pp. 809-816, 1968
 26. M. J. Korenberg and I. W. Hunter, "The Identification of Nonlinear Biological Systems: Volterra Kernel Approaches", *Annals of Biomed Eng.*, vol. 24, pp. 250-268, 1996
 27. V. Z. Marmarelis, "Wiener Analysis of Nonlinear Feedback in Sensory Systems", *Annals of Biomed Eng.*, vol. 19, pp. 345-382, 1991
 28. S. A. Billings and S. Chen, "Extended Model Set, Global Data and Threshold Model Identification of Severely Nonlinear Systems", *Int J Control*, vol. 50, no. 5, pp. 1897-1923, 1989
 29. S. Chen and S. A. Billings, "Representations of Nonlinear Systems: the NARMAX Model", *Int J Control*, vol. 49, no. 3, pp. 1013-1032, 1989
 30. H. Akaike, "Fitting Autoregressive Models for Predictions", *Ann Inst Statist Math*, vol. 21, pp. 243-247, 1969
 31. H. Akaike, "Stochastic Theory of Minimal Realization", *IEEE Trans Auto Control*, vol. AC-19, no. 6, pp. 667-674, 1974.
 32. S. A. Billings and W. S. F. Voon, "Structure Detection and Model Validity Tests in the Identification of Nonlinear Systems", *IEE Proc*, vol. 130, Pt D, no. 4, pp. 193-199, 1984
 33. I. J. Leontaritis and S. A. Billings, "Model Selection and Validation Methods for Nonlinear Systems", *Int J Control*, vol. 45, no. 1, pp. 311-341, 1978
 34. M. Kortmann and H. Unbehauen, "Two Algorithms for Model Structure Determination of Nonlinear Dynamic Systems with Application to Industrial Processes", *IFAC Ident Syst Para Estim*, Beijing, PRC, pp. 649-656, 1988
 35. M. J. Korenberg, S. A. Billings, Y. P. Liu, and P. J. McIlroy, "Orthogonal Parameter Estimation Algorithm for Nonlinear Stochastic Systems", *Int J Control*, vol. 48, no. 1, pp. 193-210, 1988
 36. I. J. Leontaritis and S. A. Billings, "Input-Output Parametric Models for Nonlinear Systems: Part I: Deterministic Nonlinear Systems", *Int J Control*, vol. 41, no. 2, pp. 303-328, 1985
 37. I. J. Leontaritis and S. A. Billings, "Input-Output Parametric Models for Nonlinear Systems: Part II: Stochastic Nonlinear Systems", *Int J Control*, vol. 41,

- no. 2, pp. 329-344, 1985
38. G. E. P. Box and G. M. Jenkins, *Time Series Analysis*, Holden-Day, San Francisco, 1976
 39. K. Chon, N. H. Holstein-Rathlou, D. J. Marsh, and V. Z. Marmarelis, "Parametric and Nonparametric Nonlinear Modeling of Renal Autoregulation Dynamics", In: *Advanced Methods of Physiological System Modeling*, vol. 3, New York, Plenum Press, pp. 195-210, 1994
 40. M. J. Korenberg, "Identification of Biological Cascades of Linear and Static Nonlinear Systems", *Proc 16th Midwest Symp Circ Theory*, vol. 18.2, pp. 1-9, 1973
 41. R. Harber, "Structural Identification of Block-Oriented Models Based on Estimated Volterra Kernels", *IFAC Ident & Sys Para Est*, York, UK, pp. 1917-1922, 1985
 42. R. Harber, "Structural Identification of Quadratic Block-Oriented Models Based on Estimated Volterra Kernels", *Int J Systems Sci*, vol. 20, no. 8, pp. 1355-1380, 1989
 43. I. W. Hunter and M. J. Korenberg, "The Identification of Nonlinear Biological Systems: Wiener and Hammerstein Cascade Models", *Biol Cybern*, vol. 55, pp. 135-144, 1986
 44. V. Z. Marmarelis, "Nonlinear and Nonstationary Modeling of Physiological Systems". In: *Advanced Methods of Physiological System Modeling*, vol. 1, USC Press, pp. 1-24, 1987
 45. J. M. Bassingthwaite, L. S. Liebovitch, and B. J. West BJ, *Fractal Physiology*, Oxford University Press, New York, 1994
 46. M. F. Barnsley, *Fractals Everywhere*, Academic Press, Boston, 1988
 47. R. King, L. Weissman, and J. M. Bassingthwaite, "Fractal Descriptions for Spatial Statistics". *Annals of Biomed Eng*, vol. 18, pp. 111-121, 1990
 48. R. G. Turcott and M. C. Teich, "Fractal Characteristics of the Electrocardiogram: Distinguishing Heart-Failure and Normal Patients", *Annals of Biomed Eng*, vol. 24, pp. 269-293, 1996
 49. J. B. Bassingthwaite and G. M. Raymond, "Evaluation of the Dispersional Analysis Method for Fractal Time Series", *Annals of Biomed Eng*, vol. 23, pp. 491-505, 1995
 50. W. Lutzenberger, H. Preissl, and F. Pulvermuller, "Fractal Dimension of Electroencephalographic Time Series and Underlying Brain Processes", *Biol Cybern*, vol. 73, pp. 477-482, 1995
 51. A. M. Churilla, W. A. Gottschalke, L. S. Liebovitch, L. Y. Selector, A. T. Todorov, and S. Yeandle, "Membrane Potential Fluctuations of Human T-Lymphocytes Have Fractal Characteristics of Fractional Brownian Motion", *Annals of Biomed Eng*, vol. 24, pp. 99-108, 1996
 52. H. Yokoyama, S. Niwa, K. Itoh, and R. Mazuka, "Fractal Property of Eye Movement in Schizophrenia", *Biol Cybern*, vol. 75, pp. 137-140, 1996
 53. M. Palus, "Nonlinearity in Normal Human EEG: Cycles, Temporal Asymmetry, Nonstationarity and Randomness, not Chaos", *Biol Cybern*, vol. 75, pp. 389-396, 1996
 54. V. Gupta, S. Suryanarayanan, and N. P. Reddy, "Fractal Analysis of Surface EMG Signals from the Biceps", *Int J Med Inform*, vol. 45, pp. 185-192, 1997
 55. I. Hagerman, M. Berglund, M. Lorin, J. Nowak, and C. Sylven, "Chaos-Related Deterministic Regulation of Heart Rate Variability in Time and Frequency Domains: Effects of Autonomic Blockade and Exercise", *Cardio Res*, vol. 31, pp. 410-418, 1996
 56. C. D. Wagner, B. Nafz, and P. B. Persson, "Chaos in Blood Pressure Control", *Cardio Res*, vol. 31, pp. 380-387, 1996
 57. K. P. Yip and N. H. Holstein-Rathlou, "Chaos and Nonlinear Phenomena in Renal Vascular Control", *Cardio Res*, vol. 31, pp. 359-370, 1996
 58. T. M. Griffith, "Temporal Chaos in the Microcirculation", *Cardio Res*, vol. 31, pp. 342-358, 1996
 59. F. S. Grodins, J. S. Gray, K. R. Schroeder, A. L. Norris, and R. W. Jones, "Respiratory response to CO₂ inhalation: a theoretical study of a nonlinear biological regulator", *J. Appl. Physiol.*, vol. 7, pp. 283-308, 1954
 60. M. F. Snyder and V. C. Rideout, "Computer modeling of the human systemic arterial tree", *J. Biomechanics*, vol. 2, pp. 342-353, 1968
 61. V. C. Rideout, *Mathematical and Computer Modeling of Physiological Systems*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1991
 62. A. Sanberg and L. Stark, "Wiener G-functional analysis as an approach to nonlinear characteristics of human pupil light reflex". *Brain Res.*, vol. 11, pp. 14-211, 1968
 63. L. Stark, "The pupillary control system: its nonlinear adaptive and stochastic engineering design characteristics", *Automatica*, vol. 5, pp. 655-676, 1969
 64. W. Krenz and L. Stark, "The interpretation of functional series expansions", *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 19, pp. 485-508, 1991
 65. G. Hung and L. Stark, "The interpretation of kernels: an overview", *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 19, pp. 509-519, 1991

66. P. Marmareliz and K. Naka, "White noise analysis of a neuron chain: An application of the Wiener theory", *Science*, vol. 175, pp. 1276-1278, 1972
67. P. Marmareliz and K. Naka, "Nonlinear analysis and synthesis of receptive-field responses in the catfish retina, Part I: horizontal cell to ganglion cell chain", *J. Neurophysiol.*, vol. 36, pp. 605-618, 1973
68. P. Marmareliz and K. Naka, "Nonlinear analysis and synthesis of receptive-field responses in the catfish retina, Part II: one input white noise analysis", *J. Neurophysiol.*, vol. 36, pp. 619-633, 1973
69. P. Marmareliz and K. Naka, "Nonlinear analysis and synthesis of receptive-field responses in the catfish retina, Part III: two input white noise analysis", *J. Neurophysiol.*, vol. 36, pp. 634-648, 1973
70. P. Marmareliz and K. Naka, "Identification of multi-input biological systems", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. BME-21, pp. 88-101, 1974
71. F. M. Bennett, P. Reischl, F. S. Grodins, S. M. Yamashiro, and W. E. Fordyce, "Dynamics of Ventilatory Response to Exercise in Humans", *J Appl Physiol.* vol. 51(1), pp. 194-203, 1981
72. S. Sorab and S. M. Yamashiro, "Pseudo-Random Testing of Ventilatory Response to Inspired Carbon Dioxide in Man", *J Appl Physiol.* vol. 49(6), pp. 1000-1009, 1980
73. V. Marmarelis, K. Chon, Y. Chen, D. Marsh, and N. Holstein-Rathlou, "Nonlinear analysis of renal autoregulation under broadband forcing conditions", *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 21, pp. 591-603, 1993
74. Q. Zhang, B. Suki, D. Westwick, and K. Lutchen, "Factors affecting Volterra kernel estimation: Emphasis on lung tissue viscoelasticity", *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 26, pp. 103-116, 1998
75. D. Westwick, B. Suki, and K. Lutchen, "Sensitivity analysis of kernel estimates: implications in nonlinear physiological system identification", *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 26, pp. 488-501, 1998
76. K. Chon, R. Mukkamala, K. Toska, T. Mullen, A. Arrounadas, and R. Cohen, "Linear and nonlinear system identification of autonomic heart-rate modulation", *IEEE EMB.* pp. 96-105, 1997
77. Lai, J. and Bruce E., "Ventilatory stability to transient CO₂ disturbances in hyperoxia and normoxia in awake humans". *J. Appl. Physiol.*, 76:2765-2775, 1997
78. Khoo, M., and Yamashiro, S., "Models of control of breathing", *Respiratory physiology: An analytical approach*, edited by Chang, H., Paiva M., Marcel Dekker Inc., New York, 1989
79. G. M. Drezewiecki, J. J. Pilla, and W. Welkowitz, "Design and control of the atrio arterial left ventricular assist device based on O₂ consumption", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. BME-37, pp. 128-137, 1990
80. R. N. Bergman, C. R. Bowden, and C. Cobelli, "The minimal model approach to quantification of factors controlling glucose disposal in man", in *Carbohydrate Metabolism*, eds. C. Cobelli and R. N. Bergman, pp. 269-296, John Wiley & Sons, 1981
81. Y. Kim, *A Three Dimensional Modifiable Computer Body Model and its Applications*, Ph.D. Thesis, Dept. of Elec. and Comp. Eng., Univ. of Wisconsin, Madison, WI, 1982.
82. D. W. Kim, L. E. Baker, J. A. Pearce, and W. K. Kim, "Origins of the impedance change in impedance cardiography by a three-dimensional finite element model", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 35, pp. 993-1000, 1988
83. N. G. Sepulveda, *Electric Field Distribution in Three Dimensional Regions using the Finite Element Method*, Ph.D. Thesis, Dept. of Biomed. Eng., Tulane Univ., New Orleans, LA, 1984.
84. E. J. Woo, *Finite Element Method and Reconstruction Algorithms in Electrical Impedance Tomography*, Ph.D. Thesis, Dept. of Elec. and Comp. Eng., Univ. of Wisconsin, Madison, WI, 1982.
85. D. Panescu, J. G. Webster, and R. A. Stratbucker, "Modeling current density distributions during transcatheter cardiac pacing", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 41, no. 6, pp. 549-555, 1994
86. D. Panescu, J. G. Whayne, S. D. Fleischman, M. S. Mirotznik, D. K. Swanson, and J. G. Webster, "Three-dimensional finite element analysis of current density and temperature distributions during radiofrequency ablation", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 42, no. 9, pp. 879-890, 1995
87. S. Tungjitkusolmun, E. J. Woo, H. Cao, J. Tsai, V. R. Vorperian, and J. G. Webster, "Finite element analyses of uniform current density electrodes for radiofrequency cardiac ablation," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 47, no. 1, in press, 2000
88. E. J. Woo, S. Tungjitkusolmun, H. Cao, J. Tsai, J. G. Webster, V. R. Vorperian, and J. A. Will, "A new catheter design using needle electrode for subendocardial RF ablation of ventricular muscles: finite element analysis and in-vitro experiments," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 47, no. 1, in press, 2000