

Computational analysis of the reentrant wave propagation in three-dimensional cardiac tissue

3차원 심근조직에서의 회귀성 파동에 대한 수치적 해석

Eun Bo Shim^{1*}, Hun Young Kim¹, Chae Hun Leem²

¹ Department of Mechanical and Biomedical Engineering, Kangwon National University, Chuncheon, Korea

² Department of Physiology, School of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

*Corresponding author: Eun Bo Shim, Ph.D., E-mail: ebshim@kangwon.ac.kr

Abstract

본 연구에서는 3차원 심근조직에서의 회귀성파동에 대한 수치적 해석결과를 제시한다. 심근조직에서의 회귀성파동은 심실세동(ventricular fibrillation)의 원인으로 지목되고 있으며 심근세포 이온채널 또는 전기전도시스템 등과 같은 여러 가지 요소들이 관련된 복합적 현상으로 생각되고 있다. 지금까지 이에 관한 많은 연구가 전기생리학적 모델을 이용하여 이루어진 바 있으며, 주로 동물 심근세포모델에 기반으로 균일한 2차원 또는 3차원 모델에서의 전기전도 현상 해석을 한 바 있다. 그러나 실제 심장조직의 경우, 두께를 가진 3차원적 형상을 지니고 있으며 층을 따라서 전기생리학적으로 상이한 특성을 가진 세포들로 구성된다. 즉 심근은 층을 가로질러 Epi-cardiac, mid-cardiac, endo-cardiac cell들로 구성되며 각기 다른 APD(action potential duration)을 가지고 있다. 따라서 본 연구에서는 이러한 세가지 종류의 인체 심근세포모델을 사용한 3차원 심근조직에서의 활동전위 전도현상에 대한 결과를 제시한다. 이를 위하여 기존의 인체 3가지 종류의 심근세포 모델을 구현하여 그 타당성을 검토한다. 그리고 이를 바탕으로 3차원 조직모델을 구현하는데, simplified bidomain 방법을 사용하였다. 3차원 공간상에서 심근세포에 의한 활동전위 전달현상을 해석하기 위하여 유한요소법을 도입한다. 최종적으로는 3가지의 심근세포층을 가진 3차원 심근조직을 구성하고, 여기에 회귀성 파동을 유도한다. 그리고 단일층으로 이루어진 3차원조직에서의 결과와 비교 분석하여 다세포층에 의한 불균일 효과를 분석하였다.

Introduction

심근조직에서의 전기전도 현상은 심실세동과 같은 병리적 현상의 기전 규명을 위하여 오랫동안 연구되어 왔으며, 심근세포 이온 채널 또는 전기전도경로 등과 같은 여러 가지 생리학적 요소들이 결부된 복합적 현상으로 생각되고 있다. 1960년대 초 Hodgkin-Huxley 등에 의해 심근세포의 수학적 모델링이 제시된 이래로 지금까지 세포단계에서는 수학적 모델을 이용한 이론적 연구가 활발히 이루어져 왔다. 그러나 심실조직에 관한 연구는 주로 실험적 측면에서 이루어져 왔고, 수학적 방법을 통한 이론적 연구는 그다지 많지는 않다. 하지만 최근 들어 컴퓨터의 급격한 발달 및 수치적 알고리즘의 개발과 병행하여, 조직단계에서도 컴퓨터와 수학적 모델을 이용한 이론적 연구가 활발히 진행되고 있다.

Panfilov[1], Rogers 등[2]은 3차원 조직에서의 동물세포 기반 회귀성 파동에 대한 이론적 연구를 수행한 바 있다. 그리고 동물의 실제심실 형상에 대한 컴퓨터 시뮬레이션 연구가 Winslow 등 [3] 및 Hunter 등[4]에 의해서 진행된 바 있다. 그러나 아직도 심실조직에서의 다양한 회귀성 파동 메커니즘 및 관련 현상에 대한 이론적 연구는 매우 부족한 실정이다. 특히 최근 들어 인간의 심근세포에 기반을 둔 모델이 제시됨에 따라서 임상에 적용 가능한 좀 더 현실적 연구에 대한 필요성이 증대되고 있다. 또한 심장조직의 경우, 두께를 가진 3차원적 형상을 지니고 있으며 층을 따라서 전기생리학적으로 상이한 특성을 가진 세포들로 구

성된다. 즉 심근은 층을 가로질러 Epicardiac, mid-cardiac, endo-cardiac cell들로 구성되며 각기 다른 APD(action potential duration)을 가지고 있다. 특히 mid-cardiac cell에서의 긴 APD는 심장부정맥 생성기전에 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 이에 대한 다양한 이론적 연구가 요구되고 있다.

따라서 본 연구에서는 3차원 심근조직에서의 활동전위 전도현상에 대한 결과를 제시한다. 먼저 심근의 전기생리학적 현상을 근사하기 위하여 Ten Tusscher 등[5]에 의하여 제시된 바 있는 인체 심근세포 모델을 구현한다. 아울러 심실조직층을 근사하기 위하여 층을 따라서 3가지 형태의 심실세포가 존재하는 것으로 가정하였다. 그리고 이를 바탕으로 3차원 조직모델을 구현하였는데, 여기에서는 단순화된 Bidomain 방법[6]을 사용하였다. 3차원 공간상에서 심근세포에 의한 활동전위 전달현상을 해석하기 위하여 유한요소법을 사용한다. 최종적으로는 3가지의 심근세포층을 가진 3차원 심근조직을 구성하고, 여기에 회귀성 파동을 유도한다. 그리고 단일층으로 이루어진 3차원 심근조직에서의 결과와 비교 분석하여 상이한 세포층의 공존에 의한 불균일 효과를 분석하였다.

Computational Methods

Cardiac cell model

인체 심실세포의 TN모델[12]을 사용하였으며, 이 모델은 주요 이온 전류 대부분에 대한 최근의 실험 데이터들을 기반으로 하여 발전된 것이다. 이 모델에서 세포막전위는 다음 식 (1)로 기술된다.

이 연구는 한국과학재단의 2004년 특정기초 연구사업에 의하여 지원되었음

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = -(I_{ion} + I_{stim}) \quad (1)$$

여기서 t 는 시간, C_m 은 단위 표면적당 capacitance를 의미한다. 또 I_{stim} 은 외부에서 가한 자극 전류를 나타내고, I_{ion} 은 세포막 사이의 이온전류의 합으로서 채널 형태에 따라 달라지는데, 다음 식 (2)와 같이 표현된다.

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{CaL} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{pCa} + I_{pK} + I_{bCa} + I_{bNa} \quad (2)$$

여기서 I_{Na} 는 빠른 Na^+ 전류, I_{CaL} 은 L-type Ca^{2+} 전류, I_{to} 는 과도외향전류, I_{Kr} 은 빠른 지연전류 전류, I_{Ks} 는 느린 지연전류 전류, I_{K1} 은 내향 정류 K^+ 전류이다. 또 I_{NaCa} 는 Na^+/Ca^{2+} 교환전류, I_{NaK} 는 Na^+/K^+ 펌프 전류, I_{pCa} 및 I_{pK} 는 plateau Ca^{2+} 및 K^+ 전류이며, I_{bCa} 및 I_{bK} 는 background Ca^{2+} 전류와 K^+ 전류를 뜻한다(그림 1). 이 전류 및 관련된 상수들에 대한 정보는 TN 모델의 논문에 나타나 있다 [5].

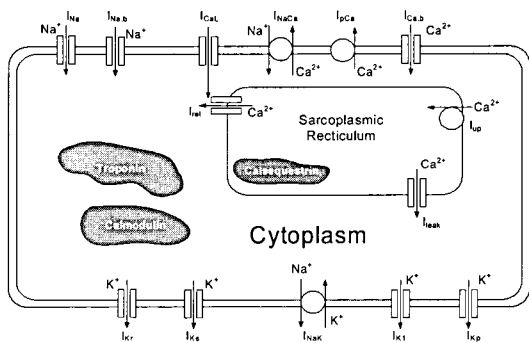


그림 1. 본 연구에서 사용된 심근세포모델 개략도

Cardiac tissue model

심장조직에서의 활동전위의 전도현상에 대한 지배방정식은 simplified bidomain방법을 사용하였으며, 이것은 다음과 같은 reaction-diffusion방정식으로 표시된다.

$$C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla V_m) - (I_{ion} + I_{stim}) \quad (3)$$

위의 식에서 D 는 활동전위의 전도계수이다. 위의 식에 대하여 유한요소이산화(finite element discretization)를 위한 Galekin방법을 도입하면 다음과 같은 방정식을 얻을 수 있다.

$$\int_{\Omega} \psi \frac{V_m^{n+1} - V_m^n}{\Delta t} d\Omega = \int_{\Omega} \psi \left[\frac{\partial}{\partial x} \left(D_x \frac{\partial V_m^{n+1}}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(D_y \frac{\partial V_m^{n+1}}{\partial y} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(D_z \frac{\partial V_m^{n+1}}{\partial z} \right) \right] d\Omega - \int_{\Omega} \psi (I_{ion} + I_{stim}) d\Omega \quad (4)$$

식 (4)에서 보듯이 시간항의 근사를 위하여 Euler forward방법을 사용하였다. 아울러 Ω 와 ψ 는 각각 계산영역 및 유한요소 내 변수값의 근사를 위한 보간함수(interpolation function)를 의미한다. 아울러 위의 식에서 주 변수인 활동전위 V_m 을 보간함수로서 근사하면 최종적으로 다음과 같은 행렬방정식이 도출된다.

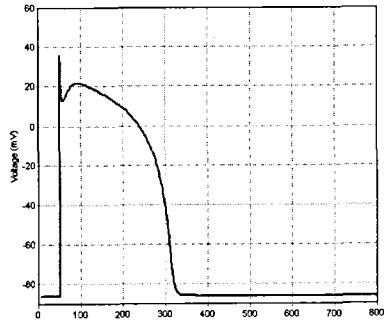
$$KX = R \quad (5)$$

여기에서 K 는 계수행렬, X 는 해 벡터, R 은 원천항이다. 본 연구에서는 공간이산화를 위하여 육면체 형태의 선형 유한요소를 사용하였다. 식 (5)의 행렬식을 풀면 시간에 따른 활동전위 값들이 구해진다.

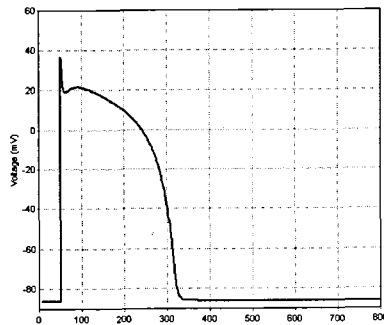
Results and Discussion

Cardiac cell model

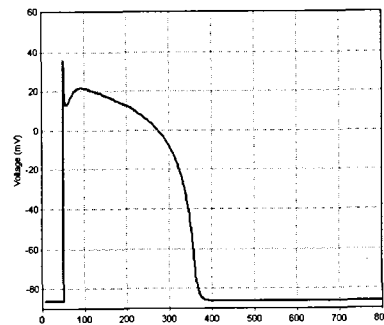
우선 본 연구에서 사용한 심근세포 모델에 대한 결과가 다음 그림들에 제시되어 있다.



(a) Epcardial cell



(b) Encardial cell



(c) Mid-cardiac cell

그림 2. 심근세포별의 활동전위 변화양상

그림 2에서 보듯이 Epicardial cell이나 Edocardial cell의 경우 APD는 약 280 ms로서 거의 비슷하다. 반면 mid-cardiac cell의 경우가 값이 약 420 ms로서, 다른 두 세포와 비교하여 다소 긴 APD를 가짐을 알 수 있다.

아울러 인체심근세포의 경우 Guinea pig 혹은 토끼 등의 동물모델과는 달리 상당히 긴 APD를 가짐을 알 수 있다. 다음 그림 3은 칼슘의 시간에 따른 변화를 도시한 것으로서 탈분극 직후에 극대치를 가지며 그 값은 약 $1 \mu\text{M}$ 정도이다.

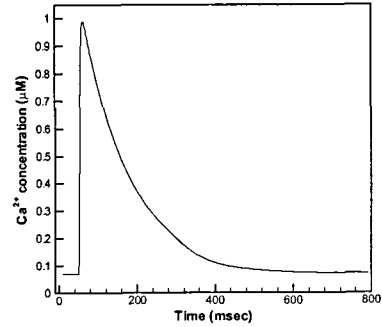
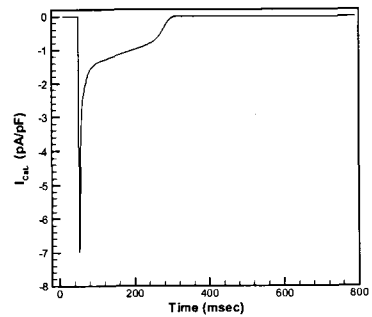
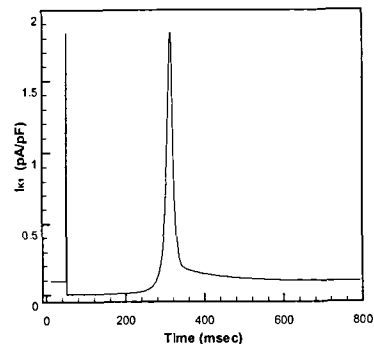


그림 3. 심근세포 모델에서 칼슘의 시간에 따른 변화

식 (2)에서 나타난 여러 막이온 전류 중 대표적인 몇 가지를 도시한 것이 그림 4에 나타나 있다.



(a) I_{CaL}



(b) I_{t0}

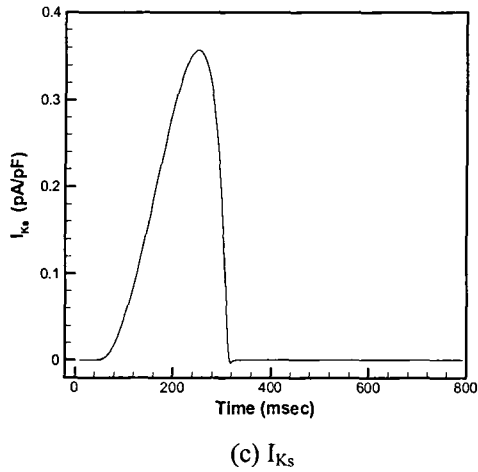


그림 4. 심근세포 모델에서의 이온전류

L-type 칼슘채널의 경우 주로 탈분극 직후에 극대치를 가지며 재분극 시 까지 작용한다. 반면 I_{K0} 는 주로 탈분극과 재분극의 초기에 만 작용하는 성질을 가지고 있다.

조직모델과 관련하여 본 연구에서 사용한 3차원 모델의 형상이 다음 그림 5에 나타나 있다. 우선 조직의 층(z축 방향)은 3가지로 나누어지는데, 제일 아래에 Endocardial cell, 중간에는 Midcardial cell, 그리고 제일 상층 부에는 Epicardial cell을 1/3씩 배치하였다. 그리고 x, y방향은 각각 12cm를 z방향으로는 4cm 크기의 3차원 조직을 상정하였다.

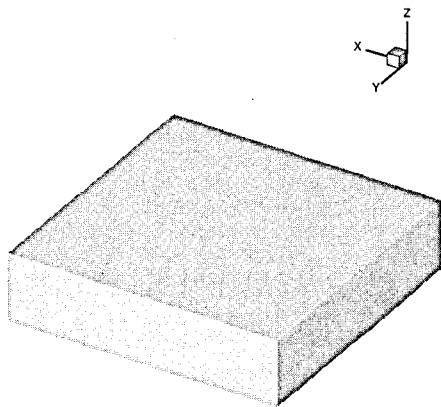


그림 5. 3차원 조직모델의 형상

이를 simplified bidomain방법으로 해석하기 위하여 격자로 나누게 되는데, 여기에서는 x, y방향은 각각 100개, 두께방향(z방향) 40개의 유한요소를 고려하였다(그림 6).

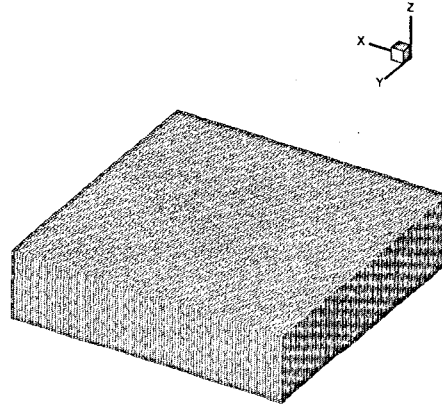
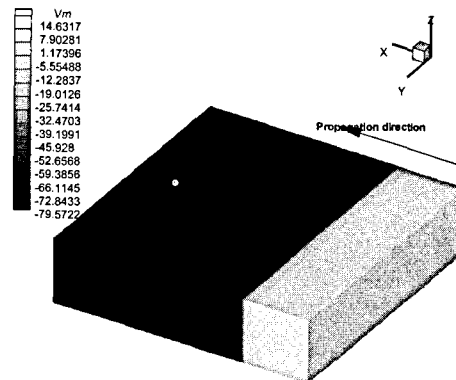
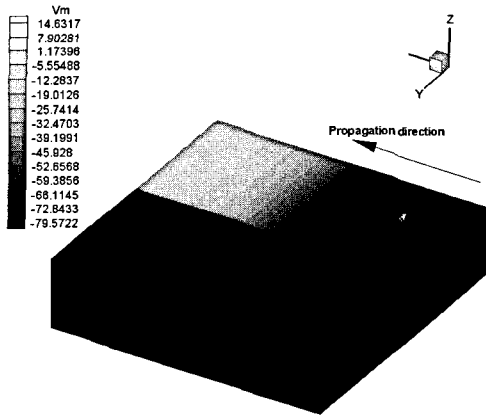


그림 6. 조직모델의 3차원 표면격자

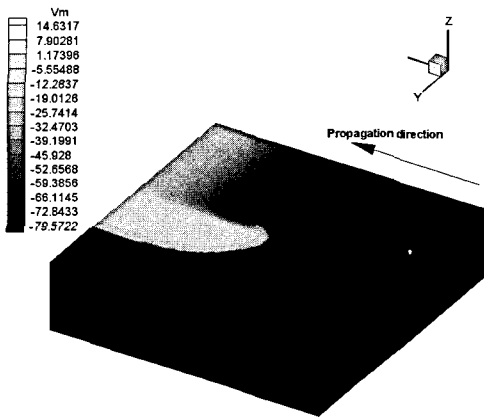
본 연구에서는 회귀성과동을 유도하기 위하여 s1-s2 protocol을 사용하였다. 즉 먼저 $y=0, z=0$ 평면에 존재하는 세포에 자극전류를 가해서 탈분극시킨다. 이렇게 하면 그 파동은 다음 그림 7에서 보듯이 x축을 따라서 움직인다. 탈분극파가 끝난 후 $y=0, z=0$ 평면에서 재분극 파동이 시작된다. 이때 재분극 파동이 $x=6cm$ 부근을 지날 때 반쪽평면을 인위적으로 탈분극시킨다.



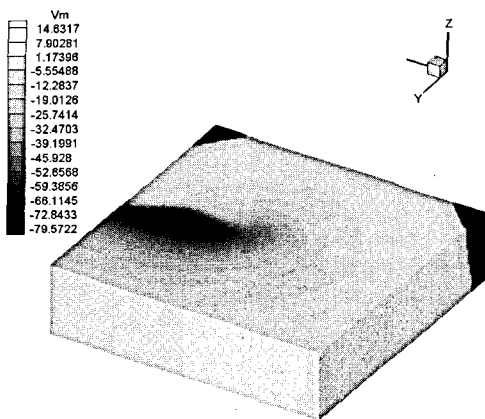
(a) 전기전도 초기상태



(b) 회귀성 파동 유도를 위한 반쪽평면의 인위적 재분극 시의 상황



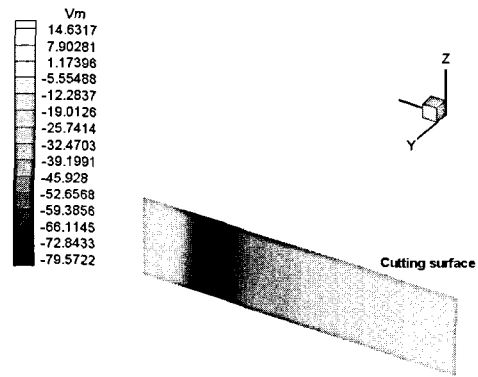
(c) 회귀성 파동의 시작단계



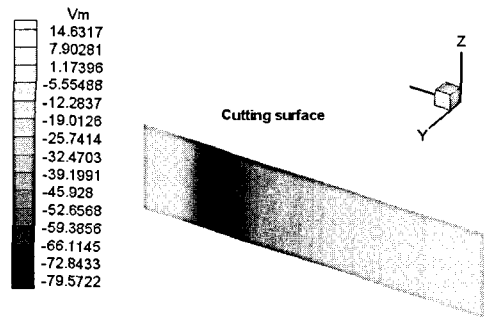
(c) 회귀성 파동의 진행단계

그림 7. 조직에서의 회귀성 파동 생성

본 연구에서는 세개의 세포층으로 인한 효과를 알아보기 위하여 Epicardial cell로만 구성된 등방성 심근조직의 경우를 해석하였다. 다음 그림은 같은 시각에서의 두 조직을 비교한 것이다.



(a) 3개의 세포층으로 이루어진 조직의 경우



(b) Epicardial cell로만 이루어진 조직의 경우

그림 8. XZ 대칭 단면에서의 전위분포

그림 8은 XZ 대칭면에서의 전위분포를 나타낸 것이다. 그림 8(b)의 경우 Epicardial cell로만 이루어진 조직이며, 수직방향으로 매우 균일한 전위분포를 가진다. 반면 3개의 세포층으로 이루어진 그림 8(a)의 경우는

약간의 수직방향 불균일성을 가진 것으로 판단된다.

Discussion

본 연구에서는 3차원 심근조직에서의 회귀성과동에 대한 수치해석적 연구를 수행하였다. 심근세포에서는 최근에 발표된 바 있는 인체심근세포기반 모델을 사용하였다. 조직에서의 3차원 전기전도를 설명하기 위하여 bidomain방법에 기반한 유한요소법을 도입하여 시간과 공간에 관한 활동전위 분포상태를 구하였다. 계산결과 3개의 층을 가진 조직의 경우 층 방향으로의 활동전위의 불균일성을 확인하였으며, 이러한 것들이 부정맥의 형성이나 진행에 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각되며, 이러한 측면에서의 심도 있는 연구가 요구된다.

Acknowledgements

이 연구는 한국과학재단의 2004년 특정기초연구사업에 의하여 지원되었음

References

- [1] A.V. Panfilov, A.V. Holden: Computer simulation of re-entry sources in myocardium in two and three dimensions. *J Theor Biol.* 1993;161:271-285.
- [2] J.M. Rogers, A.D. McCulloch: A collocation-Galerkin finite element model of cardiac action potential propagation. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1994;41:743-757.
- [3] R.L. WINSLOW, D.F. SCOLLAN, A. HOLMES, C.K. Yung, J. Zhang, M.S. JAFRI: Electrophysiological modeling of cardiac

ventricular function: from cell to organ. *Annu Rev Biomed Eng* 2, 2000, 119-155.

- [4] P.J. Hunter, A.J. Pullan, B.H. Smaill: Modeling total heart function. *Annu Rev Biomed Eng.* 2003;5:147-77.
- [5] K.H. Ten Tusscher, D. Noble, P.J. Noble, A.V. Panfilov: A model for human ventricular tissue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003 Dec 4.
- [6] C.S. Henriquez, A.L. Muzikant, C.K. Smoak: Anisotropy, fiber curvature, and bath loading effects on activation in thin and thick cardiac tissue preparations: simulations in a three-dimensional bidomain model. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7:424-444.