

3차원 가상심장을 이용한 심장허혈 분석

권순성*, 김유석*, 임육빈*, 심은보**

Analysis of the heart muscle ischemia using a 3D virtual heart

S.S. Kwon*, Y.S. Kim*, U.B. Im*, E.B. Shim**

1. 서 론

심장은 혈액을 인체 곳곳에 보내기 위해 펌프 작용을 한다. 이 때 심장이 혈액을 가압하는 원동력은 심근의 수축이며, 이는 심근세포의 흥분에 의하여 유발된다. 심장의 흥분은 동방결절(SA node)에서 발생한 활동전압에 의해 유발되며 이 흥분은 심방과 방실결절(AV node)로 전파된다. 그리고 히스속(His bundle)과 퍼킨제섬유(Purkinje fiber)를 거쳐 최종적으로 심실세포들로 전해진다. 심실세포에 전기적 흥분이 가해지면 세포내에 여러 이온 전류가 발생하여 세포는 탈분극(+) 상태가 된다. 이 기전을 바탕으로 본 연구에서는 3차원 가상심장을 구현하였다. 아울러 3차원 가상심장을 이용하여 실제 심장에서 전기적 전도성과, 관상동맥의 막힘에 의해 발생된 허혈에서의 심장 전기 패턴을 분석하고자 한다.

2. 수치해석방법

심근세포(cardiomyocyte)와 심방, 심실조직을 통한 전기적 전도는 흔히 bidomain 모델^(1,2)로 해석된다. 심장 조직은 공간적으로 세포내와 interstitial 공간의 두 연속 영역으로 나누어진다. 이것은 그들이 물리적으로 전체 조직체의 일부분을 차지한다는 사실과는 다소 대비된다. 각 영역은 마치 특정한 체적평균 전위장(potential fields), 전류(currents)와 전기전도텐서(conductivity tensor)를 가진 체적컨덕터(volume conductor)처럼 행동한다. 이온 전류들은 세포막을 통하여 하나의 영역으로부터 다른 영역으로 흐른다. 세포내 공간을 나가는 전류는 전부 interstitial 영역으로 들어가야만 한다는 전류 보존으로부터 이중 영역에 대

한 식을 유도할 수 있다.

$$\nabla \cdot (J_i(\underline{x}, t) + J_e(\underline{x}, t)) = 0 \quad (1)$$

여기에서, \underline{x} 는 공간 좌표벡터이고 J 는 단위 면적당 전류밀도이다. 첨자 i 와 e 는 각각 세포내 공간과 interstitial 공간을 의미한다. 단위 체적당 공간 전류 I_v 는 다음과 같이 표현된다.

$$I_v(\underline{x}, t) = -\nabla \cdot (M_e(\underline{x}) \nabla \phi_e(\underline{x}, t)) \\ = \nabla \cdot (M_i(\underline{x}) \nabla \phi_i(\underline{x}, t)) \quad (2)$$

여기에서 ϕ 는 전기 전위이다. 체적 전도체에 대하여 $M(\underline{x})$ 는 3x3의 전기전도도 텐서이다. 또한 막전류 I_m 은 다음과 같은 상미분방정식의 형태로 나타나게 된다⁽³⁾.

$$I_m(\underline{x}, t) = C_m \frac{dV(\underline{x}, t)}{dt} + I_{ion}(\underline{x}, t) + I_{app}(\underline{x}, t) \quad (3)$$

위 식에서 C_m 은 단위 면적당 세포막의 정전용량, $I_{app}(\underline{x}, t)$ 은 단위면적당 가해진 자극 전류이며, $V(\underline{x}, t)$ 은 $\phi_i - \phi_e$ 로 정의되는 막전위이다. $I_{ion}(\underline{x}, t)$ 은 단위면적당 이온전류의 합으로서 채널 형태에 따라서 달라지며 이온 전류들 및 관련된 상수들에 대한 정보는 TN 모델의 논문에 나와 있다.⁽⁴⁾ 단위 체적당 공간 전류 I_v 는 체적에 대한 면적비 β 와 단위면적당 막전류 I_m 로 표현할 수 있다.

$$I_v = \beta I_m \quad (4)$$

식 (2)와 (4)를 식 (3)에 대입하면 막전위에 대한 다음 미분방정식을 얻을 수 있다.

$$\frac{\partial V(\underline{x}, t)}{\partial t} = \frac{1}{C_m} \left[-I_{ion}(\underline{x}, t) - I_{app}(\underline{x}, t) - \frac{1}{\beta} \nabla \cdot (M_e(\underline{x}) \cdot \nabla \phi_e(\underline{x}, t)) \right] \quad (5)$$

* 강원대학교 기계메카트로닉스공학부 대학원

** 강원대학교 기계메카트로닉스공학부

여기에서 $M(\underline{x}) = M_i(\underline{x}) + M_e(\underline{x})$ 는 심근 섬유유 의 전기전도도 텐서(electric conductivity tensor)이다. 최종적으로 식 (5)는 아래와 같이 막전위에 대한 reaction-diffusion 방정식이 된다.

$$\frac{\partial V(\underline{x},t)}{\partial t} = \frac{1}{C_m} [-I_{ion}(\underline{x},t) - I_{app}(\underline{x},t) + \frac{1}{\beta} \left(\frac{k}{k+1} \right) \nabla \cdot (M_i(\underline{x}) \cdot \nabla V(\underline{x},t))] \quad (6)$$

위 식에서 k는 근섬유의 방향에 따른 물성차이를 표현해 주는 비등방성비(anisotropic ratio)이다. 방정식 (6)에 대한 경계조건을 비롯한 좀 더 자세한 내용은 참고문헌에 잘 나타나 있다.

식 (6)을 풀기 위하여 유한요소법(finite element method)을 사용하였다. 먼저 식 (6)에 Galerkin방법을 적용하고, 시간항에 대한 Euler 전진차분방법을 사용하면 다음과 같이 격자점(mesh point)들에서의 상태값을 변수로 하는 연립대수방정식이 나온다.

$$KX = R \quad (7)$$

여기서 K는 강성행렬(stiffness matrix), X는 각 격자점에서의 변수값 벡터, R은 외력항(external driving force)을 의미한다. 일반적으로 식 (7)은 비선형 방정식이기 때문에 Newton-Raphson 방법이나 연속대입법(successive substitution method) 등을 사용하여 각 시간에서의 해를 구한다.

심근 허혈 시에는 세포에 산소와 영양분의 공급이 차단됨에 따라 이온 전류에 영향을 미친다. extracellular의 칼륨이온 농도의 증가와 나트륨, 칼슘 전류 크기의 감소, ATP에 민감한 칼륨채널이 활성화된다. 이러한 이온 전류의 변화에 의해 세포의 action potential의 크기는 정상 세포보다 짧아진다⁽⁵⁾.

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{CaL} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{pNa} + I_{pK} + I_{bCa} + I_{bNa} \quad (8)$$

(8)식은 (3)식에서 단위면적당 이온형태의 합 $I_{ion}(\underline{x}, t)$ 을 나타낸 것이다. 허혈이 발생할 경우에는 세포의 에너지절약 메커니즘이 작동하여 에너지 소비를 가급적 줄이는데 이것은 ATP 채널의 활성화로 나타난다(식 (9)).

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{CaL} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{pNa} + I_{pK} + I_{bCa} + I_{bNa} + I_{KATP} \quad (9)$$

3. 계산결과 및 검토

본 연구에서 사용된 형상은 인간의 심장데이터에 기반하고 있고, 허혈이 발생할 경우를 해석하기 위하여 관상동맥이 막혔을 경우를 그림 1에 나타내었다. 각 격자점에는 심실세포가 위치하고 있으며 여기에서 발생한 활동전위, 세포내 칼슘 및 발생 장력들이 전체 격자계에서 결합되어 상호작용하게 되는데 이것은 유한요소법으로 해석된다. 각 심근조직에서의 근섬유의 방향성과 사용한 격자계가 그림 2에 나와 있다. 심실 모델의 각 격자점들에 해당하는 심실세포의 전기생리학적 특징 및 결과가 그림 3에 기술되어 있다. 이것은 2004년 Ten Tusscher등에 의한 인체심근세포모델에 기반하고 있다.

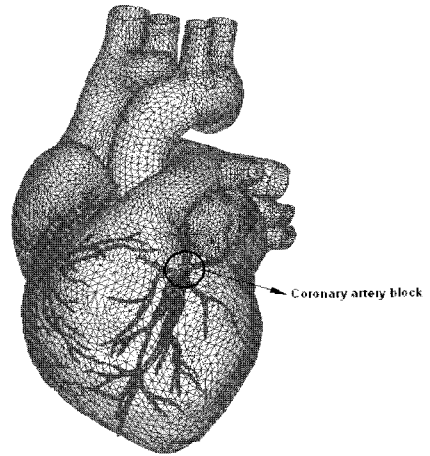
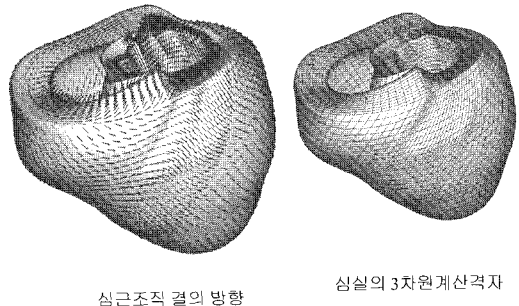


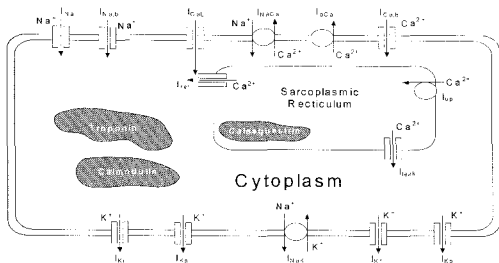
Fig. 1 3D model of virtual heart.



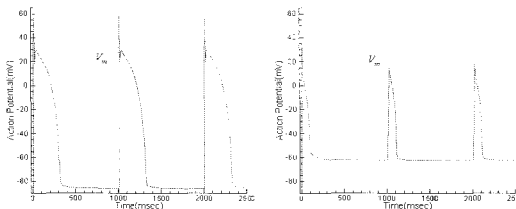
심근조직 결의 방향

심실의 3차원계산격자

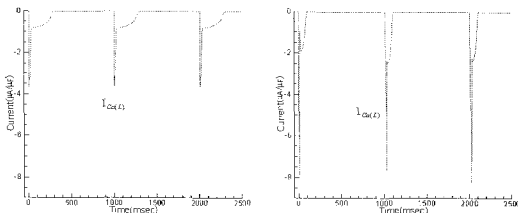
Fig. 2 Fiber orientation and computational grid for 3D virtual heart.



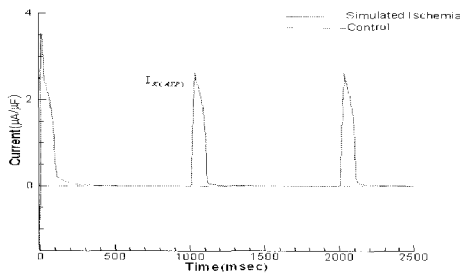
(a) Schematic of the ventricular cell model



(b) Action potential(Left:normal, Right: ischemia)



(c) L-type calcium currents(Left:normal, Right: ischemia)



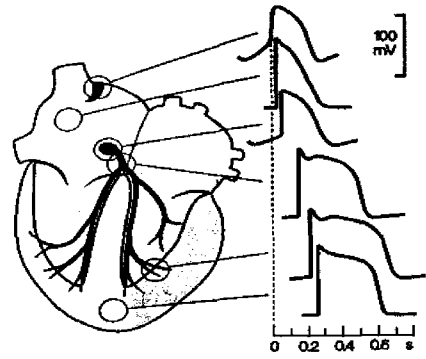
(d) ATP-dependent potassium current

Fig. 3 Electrophysiological results of the ventricular cell.

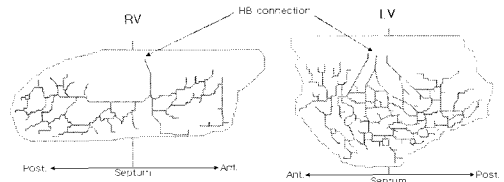
본 연구에서 사용된 세포모델의 개략도가 그림 3의 (a)에 나타나 있다. 그림 3의 (b,c,d)에서 보는바와 같이 I_{CaL} 전류 크기 변화와 I_{KATP} 전류의 생성에 의해 action potential duration(APD)이 정상 APD보다 짧아진다. 이러한 세포단위에서의 APD의 단축은 전체

심실의 전기 전도 변화에 큰 영향을 끼치게 된다.

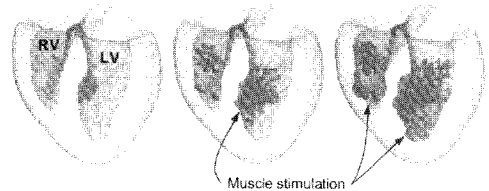
심장에서의 전기전도는 심방에 있는 동방결절(SA node)에서 시작하여 심방근조직-방실결절(AV-node)-His bundle-Purkinje fiber를 거쳐서 최종적으로 심실근 세포에 흥분이 도달한다. 그림 4(a)는 심장전체의 전도과정과 각 세포들에서의 활동전위 형태를 나타내고 있다, 그림 4(b)는 본 연구의 심실모델에서 사용된 Purkinje fiber 전기전도계를 표시하고 있다. Purkinje fibrg를 통하여 심실세포 곳곳에 전달된 전기적 흥분은 심실세포의 흥분을 발생시킨다.(그림 4(c)).



(a) Schematic of electric conduction system in heart



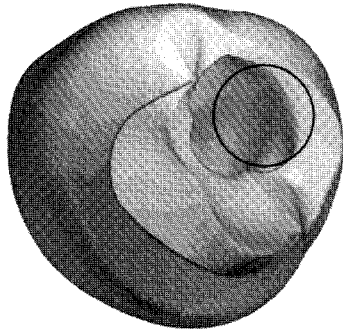
(b) Purkinje fiber networks in ventricle



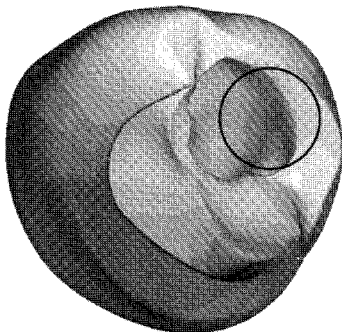
(c) Muscle excitation by the electric conduction system

Fig. 4 Electric conduction systems.

그림 5에서 보듯이 정상상태에서의 전기전도가 이루어 질 때와 심장허혈시의 전기전도가 이루어 질 때는 다소의 차이를 보여준다.



(a) Normal state of the ventricle



(b) Ischemia state of ventricle

Fig. 5 Electric propagation in the 3D ventricle model at $t=250$ msec.

그림 5(a)는 정상인 심장에서의 심실의 재분극 시작 상태를 나타내며, 그림 5(b)는 허혈이 발생하였을 시의 심실의 재분극 시작상태를 나타내는 그림이다. 두 그림을 비교하여 보면 허혈이 있는 경우 재분극 파동이 빨리 나타남을 볼 수 있다. 그리고 시간이 지속됨에 따라서 허혈 부분에서 전위의 전파의 진행이 지연되고 전체 심장에 영향을 미치게 된다.

4. 결 론

본 연구에서는 심근세포의 전기생리학 모델을 기반으로 하여 심장의 3차원 모델을 구축 하였고, 이를 통하여 가상심장의 전기전도에 관련한 계산 결과를 제시 하였다. 먼저 심근세포들의 전기생리학 모델에 대한 상미분방정식을 통하여 세포단위의 전기흥분 분포를 구였다. 그리고 이를 조직 및 심장전체 레벨에서 monodomain방법을 이용해서 유한요소법으로 해석하였다. 아울러 심장에 허혈이 발생되었을 때의 전기 전

도 전파를 분석하였고 이를 정상인 경우와 비교검토 하였다.

참고 문헌

- (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) Robin M. Shaw, yoram Rudy. "Electrophysiologic effects of acute myocardial ischemia: a theoretical study of altered cell excitability and action potential duration." *Cardiovascular Research* 35. 1997