2차원 조직모델을 사용한 심실세동 현상의 수치적 해석

최승윤†·홍승배*·임기무*·심은보*

Numerical analysis of the ventricular fibrillation phenomena using two-dimensional Tissue Model

Choi Seung Yun, Hong Seung Bae, Lim Ki Moo, Shim Eun Bo

Key Words: Ventricular fibrillation(심실세동), Two dimensional tissue model(2차원 조직모델)

Abstract

Arrhythmia causes sudden cardiac death. In the past, there were medical limitations in finding the cause of arrhythmia. As an alternative solution for research of arrhythmia, there have been studies to find the causes of arrhythmia by producing a virtual heart model. Medically, arrhythmia has two main causes: abnormal occurrence of action potential and abnormal conduction of action potential. Based on these, the tachycardia, which is one of the arrhythmia, was manifested and the phenomenon of ventricular fibrillation was numerically analyzed in this study. For this purpose, an electrophysiological model of ventricular cells was implemented, which was subsequently applied to the reaction-diffusion partial differential equation to interpret the macroscopic conduction phenomenon in two-dimensional tissues. The ventricular fibrillation refers to a condition where several irregular waves occur in cardiac tissue, whose generation mechanism is pathologically related to the cardiac tissue.

1. 서 론

인간의 심장은 SA node의 자발적인 전기자극에 의해 수축이완작용을 한다. 심장에 이상이 있을 경우 주변 환경과 무관하게 평소와 다른 리듬으로 박동하게 되는데 이를 부정맥이라 한다. 부정맥은 빠르게 혹은 느리게 뛰는 빈맥과 서맥, 그리고 불규칙하게 뛰는 경우를 말한다. 특히, 빈맥은 심장의 근육이 정상과 같이 수축하지 못하고 떨리는 세동으로 발전할 수 있다. 세동은 빠른 시간 안에 치유를 하지 못하면, 심인성 급사를 일으켜 환자를 사망에 이르게 한다. 빈맥, 서맥, 불규칙한 리듬을 유발하는 수많은 메커니즘이 있다. 많은 연구자들이 이러한 메커니즘을 밝혀 부정맥 치료에 기여하고자 했다. 최근 의학적인 동물 또는 임상실험의 대안으로 수치적인 접근 방법이 사용되고 있으며, 이를 통해 수많은 관련 이론 및 연구결과들이 제시되었다[1-5]. 심장 수축의 원인이 되는 활동전압(AP;aciton potential)은 많은 이온들이 만드는 전류의 복잡한 현상에 의해 이루어진다. 그 중 Na^+, Ca^+, K^+는 활동전압을 이루는 중요한 이온들이다. 이들 이온의 변화는 활동전압기간(APD;action potential duration) 및 전도속도(CV;conduction velocity) 등 활동전압의 변화를 가져온다[4]. 이는 전기자극 및 전기전도에 영향을 미치며 심각할 시, 부정맥 및 심실세동을 야기시킨다. 본 연구에서는 dynamic restitution[1] 변화 및 I_{Na} dynamic[2]의 변화에 따른 빈맥에서의 심실세동 발전과정을 보고자 한다.

† 회원, 강원대학교 기계메카트로닉스공학과
E-mail : tirun82@kangwon.ac.kr
TEL : (033)762-4932 FAX : (033)257-6595
* 강원대학교 기계메카트로닉스공학과

2. 수치적 방법

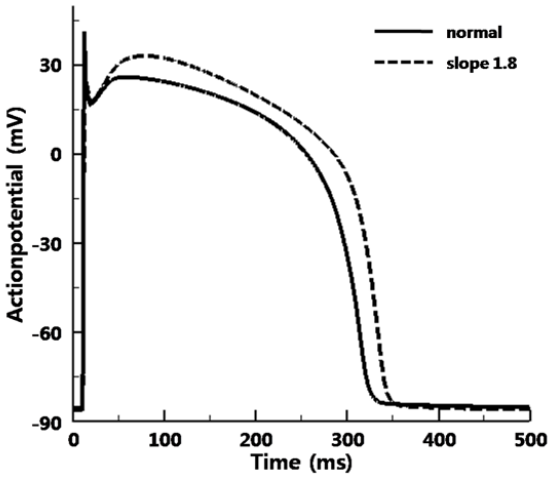

Fig.1 Action potentials for a basic cycle length of 1000 ms

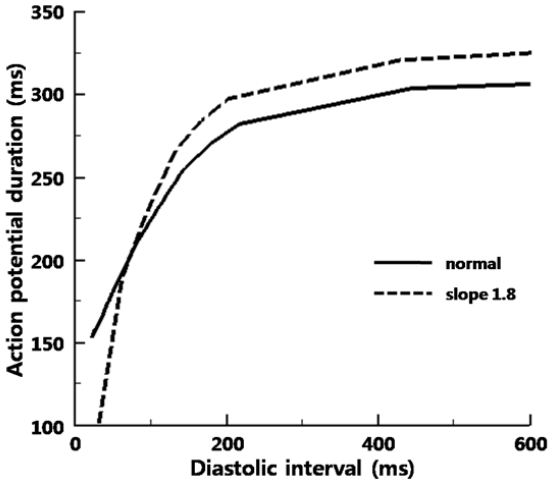

Fig.2 Dynamic restitution curves for a basic cycle length of 1000 ms

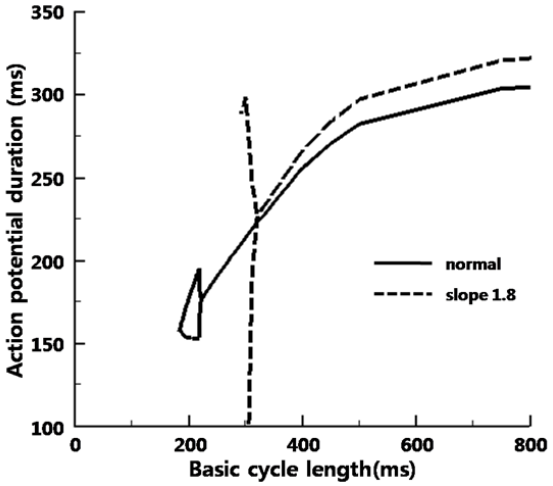

Fig.3 Splitting of the restitution curves indicate the presence of 2 APDs for a single period

Table 1 V_{max}, dV/dt and APD for various I_{Na} dynamics

	Vmax(mV)	dV/dt(mV/ms)	APD(ms)
standard	40.694	360.197	308.060
intermediate	36.422	355.283	308.540
LRd	49.840	376.338	306.860

본 연구에서는 인간 심실 세포를 수치적으로 모사한 TNNT model[2]을 사용하였다. 세포 외부의 변화는 일정하다는 가정 하에 세포내부의 변화만을 고려하여 세포의 전기적 흥분 특성을 모사하였다. 심근 세포의 경우 다음 식으로 모사된다.

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

V는 전위, C_m는 세포막 capacitance, t는 시간, I_{ion}은 세포막 사이의 이온전류의 합, I_{stim}은 외부에서 가한 자극전류를 나타낸다.

조직 모델의 경우 세포의 흥분을 해석하는 reaction term과 활동전압의 전도를 해석하는 diffusion term으로 구성되며 다음과 같이 모사된다.

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -\frac{I_{ion} + I_{stim}}{C_m} + \left(\frac{\partial}{\partial x} D_x \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial y} D_y \frac{\partial V}{\partial t}\right) \quad (2)$$

D_x, D_y 각 방향에 해당하는 확산계수(diffusion coefficient)이다.

조직모델에서 빈맥의 하나인 spiral wave를 생성하기 위하여 우선 x축 방향의 평면파를 발생시켰다. 평면파가 조직의 중간에 도달하였을 때 조직의 상단 절반을 휴지기로 만들어 일시적으로 전도 장애상태로 만들었다[6]. 조직 모델은 250X250(25cm)로 구성하였으며, 시간간격 $t = 0.01ms$, 격자간격 $\triangle x = \triangle y = 1mm$로 설정하여 해석하였다.

빈맥에서 심실세동으로 발전하기 위해서는 그에 맞는 조건이 필요하다. 현재 밝혀진 많은 조건 중에서 restitution hypothesis에 따라 dynamic restitution curve의 기울기를 증가 시켰다[2,3]. I_{Na} recovery dynamic의 변화에 따른 빈맥의 변화를 보았다[2]. 본 연구에서는 dynamic restitution curve의 기울기를 1.8로 설정하였다.

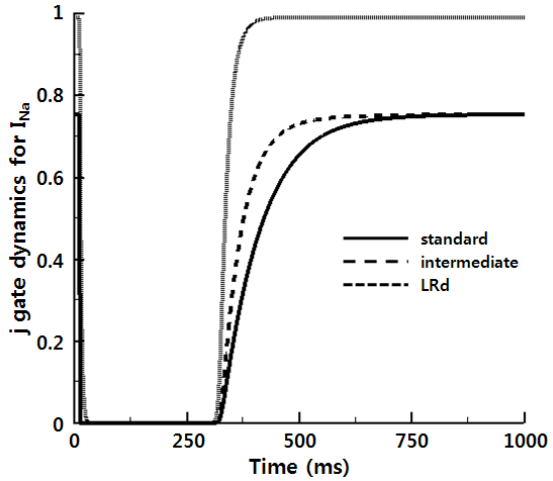

Fig.4 j gate dynamics for the three different models

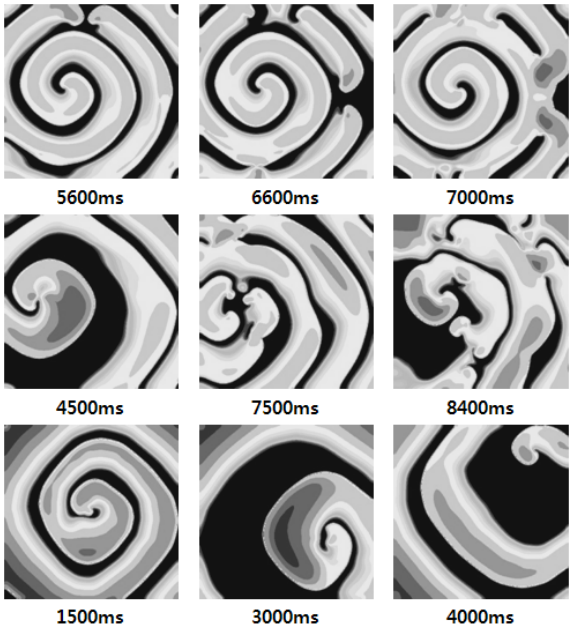

Fig.5 Snapshots of spiral wave dynamics for the 3 different model. Rows(top to bottom): row 1, standard I_{Na} dynamics; row 2, intermediate I_{Na} dynamics; row 3, LR I_{Na} dynamics.

3. 결과

세포 모델의 경우 dynamic restitution curve의 기울기 증가시 정상보다 활동전압기간(APD; action potential duration)이 더 길게 나온 것을 확인할 수 있었다. 정상의 경우(slope 1.1), APD=308ms이며 slope 1.8인 경우, APD=327ms 이다(Fig.1). Dynamic restitution curve의 경우, 이완기(DI; diastolic interval) 감소에 따른 APD의 감소량이 slope 1.8에서 더 큼을 확인할 수 있었다(Fig.2). 자극주기의 감소에 따른 APD의 변화를 관찰하였다. 정상의 경우(slope 1.1), 237ms 이하부터 APD가 두 개의 주기를 가진 형태를 띄었다. slope 1.8의 경우, 350ms 이하부터 APD가 두 개의 주기를 가진 형태를 띄었다. slope 1.8이 정상(slope 1.1)보다 더 빠르게 APD에 변화를 일으키고 또한 두 주기의 차이가 큼을 확인 할 수 있었다.(Fig.3).

I_{Na} dynamics의 경우, 활동전압의 변화는 눈에 띄지 않았다(Table 1). m, h gate는 시간에 따른 변화가 세 모델에서 차이가 없었다. 반면 j gate의 경우 각각의 모델에서 차이가 존재 했으며, 이는 LRd model에서 inactivation gate의 회복이 더 빠르다는 것과 일치 하였다(Fig.4)[5].

조직 모델에서 빈맥 발생후 10초까지의 spiral wave의 변화를 지켜보았다. Standard I_{Na} dynamics의 경우, 빈맥의 가장자리부터 붕괴 되었다. 하지만 spiral wave의 중심까지 그 영향을 미치지 못하였다. Intermediate I_{Na} dynamics의 경우, spiral wave의 중심을 시작으로 붕괴가 이루어져 multiple spiral wave가 발생하였다. 반면 LRd I_{Na} dynamics의 경우, 큰 변화는 발생하지 않았지만 spiral wave의 중심이 고정되지 않고 이동하는 모습을 관찰할 수 있었다(Fig.5).

4. 결 론

우리는 세포 모델을 통해 dynamic restitution curve를 얻을 수 있었다. 이에 따라 기울기가 1이 넘을 경우, DI의 감소에 따라 APD가 두 개의 주기를 가짐을 확인 할 수 있었다. 또한 기울기가 급격할 수 록 APD의 변화가 빠르게 찾아오며 두 APD 차이가 큼을 확인 할 수 있었다. 이를 통해 dynamic restitution curve의 기울기가 1이 넘을 경우 APD의 변화가 존재하며 부정맥으로 발전할 수 있는 조건을 갖추게 된다는 restitution hypothesis의 타당성을 검증할 수 있었다.

조직 모델을 통해서 APD가 동일하다 하더라도 I_{Na} dynamics를 구성하는 inactivation의 회복 시간이 더 빠를수록 부정맥에서 심실세동으로의 발전 가능성이 높음을 확인 할 수 있었다.

후 기

This work was supported by Korea Science & Engineering Foundation through the NRL program. Grant(R0A-2008-000-20127-0)

참고문헌

(1) Flavio H. F., Elizabeth M. C., Harold M. H., Steven J. E., 2002, "Multiple mechanisms of spiral wave breakup in a model of cardiac electrical activity", *CHAOS*, Vol. 12, pp. 852~892

(2) ten Tusscher, K. H. W., Panfilov, A. V., 2006, "Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model", *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, Vol. 291, pp. 1088~1100

(3) Marcus L. K., Mark L. R., Robert F. G., 1998, "Dynamic restitution of action potential duration during electrical alternans and ventricular fibrillation", *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, Vol.275, pp. 1635-1642

(4) Jeffrey J. F., Jennifer L. M., Robert F. G., "Ionic mechanism of electrical alternans", *Am. J. Physiol., Heart Circ. Physiol.*, Vol. 282, pp. 516-530

(5) ten Tusscher, K. H. W., Noble D., Noble P. J., Panfilov A. V., 2003, "A model for human ventricular tissue", *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, Vol. 286, pp. 1573-1589

(6) Lukas A., Antzelevitch C., 1996, "Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in cannine epicardium exposed to simulated ischemia", *Cardiovascular Research*, Vol. 32, pp. 593-603