

## 심근세포-심혈관계 혈류역학이 결합된 복합적 순환계 모델에 관한 연구

### A Multi-scale Simulation Model of Circulation Combining Cardiovascular Hemodynamics with Cardiac Cell Mechanism

심 은 보\*, 고 형 중, 임 채 현  
(Eun Bo Shim, Hyung Jong Ko, and Chae Hun Leem)

**Abstract :** A new multi-scale simulation model is proposed to analyze heart mechanics. Electrophysiology of a cardiac cell is numerically approximated using the previous model of human ventricular myocyte. The ion transports across cell membrane initiated by action potential induce an excitation-contraction mechanism in the cell via cross bridge dynamics. Negroni and Lascano model (NL model) is employed to calculate the tension of cross bridge which is closely related to the ion dynamics in cytoplasm. To convert the tension on cell level into contraction force of cardiac muscle, we introduce a simple geometric model of ventricle with a thin-walled hemispheric shape. It is assumed that cardiac tissue is composed of a set of cardiac myocytes and its orientation on the hemispheric surface of ventricle remains constant everywhere in the domain. Application of Laplace law to the ventricle model enables us to determine the ventricular pressure that induces blood circulation in a body. A lumped parameter model with 7 compartments is utilized to describe the systemic circulation interacting with the cardiac cell mechanism via NL model and Laplace law. Numerical simulation shows that the ion transports in cell level eventually generate blood hemodynamics on system level via cross bridge dynamics and Laplace law. Computational results using the present multi-scale model are well compared with the existing ones. Especially it is shown that the typical characteristics of heart mechanics, such as pressure volume relation, stroke volume and ejection fraction, can be generated by the present multi-scale cardiovascular model, covering from cardiac cells to circulation system.

**Keywords :** hemodynamics of cardiovascular system, a multi-scale model, laplace law

#### I. 서론

심혈관계 질환이 인류의 주요 사망 원인의 하나가 됨에 따라 질환의 기전(mechanism)을 밝히고 적절한 치료법을 찾기 위한 수많은 실험 및 임상 연구가 진행되고 있다. 이와 병행하여 컴퓨터를 활용한 수학적 모델링도 심혈관계를 해석하기 위한 중요한 방법의 하나로 자리 잡고 있다. 1959년 Grodins[1]의 심혈관계 통합 역학 모델 연구를 기점으로 하여 집중형 파라미터(lumped parameter) 또는 분산형 시스템(distributed system)을 사용하는 많은 심혈관계 모델이 제시 되어 왔다. 최근에는 Ursino와 Magosso[2]가 집중형 모델을 사용하여 혈류역학과 심혈관계 조절 사이의 상호관계를 조사하기 위한 수치해석 연구를 수행하였다. Melchior 등[3]과 Heldt 등[4]은 우주여행시의 급격한 중력 변화가 심혈관계에 미치는 영향을 생리학적으로 조사하기 위한 집중형 파라미터 모델을 제안하였으며, 역시 집중형 파라미터 모델을 사용하여 환자의 병리학적 상태를 조사하여 정성적, 정량적으로 의미 있는 결과를 제시한 연구도 있었다[5,6].

지금까지의 심혈관계 모델에서 심장은 단순히 시간에 따라 변하는 커패시터(capacitor)로 묘사되었고, 그 데이터(커패

시터 값)는 동물실험에서 측정된 심실의 압력과 체적 관계로부터 얻어진 것을 이용하였다. 그리고 이 심장조건을 입력으로 하여 전체 혈관계의 혈류역학적 변화를 시스템차원에서 해석한다. 그러나 심혈관계의 전체 혈류역학은 심장 세포 수준(cardiac cell level)의 생리학과 밀접하게 연관되어 있기 때문에 시스템 수준(level)으로 국한된 모델은 생물학적, 임상적 적용에 한계를 지니게 된다.

전기생리학 분야에서는 1952년에 Hodgkins와 Huxley에 의하여 신경 활동전위(nerve action potential) 이론이 발표된 이후, 심근 세포의 거동을 시뮬레이션하기 위한 수많은 이론적 모델들이 제시되었는데, Noble 그룹[7], Winslow 그룹[8], Hunter 그룹[9], 그리고 최근에 새로운 심장 세포의 전기생리학 모델을 제시한 Noma 그룹[10] 등을 예로 들 수 있다. 주목할 만한 연구로서 Hunter 등[9]과 Winslow 등[8]은 모델을 심장 세포에서 조직(tissue) 수준까지 확장하고 실제 심실 형상에서 활동전위(action potential)에 의한 3차원 전기파동 전파를 수치적으로 구현하는데 성공하였다. 특히 Hunter 등[9]에서는 전기파동의 전파 현상과 심장 근육의 고체역학(solid mechanics)이 결합됨으로써 심장의 수축과정이 실제와 유사하게 재현되었다. 그러나 기존의 연구들이 조직과 장기 수준에서 심장의 생리적 메커니즘을 통찰하는 데 많은 도움을 주기는 하였지만, 심혈관계의 혈류역학이 고려되지 못했다는 단점을 지니고 있다. 일반적으로 혈관계의 혈류역학은 심장의 역동적 운동과 밀접히 연관되어 있으며, 그 기저에는 심근세포의 활동전위와 이에 따른 수축현상이

\* 책임저자(Corresponding Author)

논문접수 : 2004. 9. 20., 채택확정 : 2004. 10. 26.

심은보 : 강원대학교 기계메카트로닉스공학부

(ebshim@kangwon.ac.kr)

고형중 : 금오공과대학교 기계공학부(kohj@kumoh.ac.kr)

임채현 : 울산대학교 의대 생리학교실(leemch@ulsan.ac.kr)

있다. 이런 생리학적 메커니즘을 고려할 때, 혈관계의 혈류 역학을 기술하는 시스템수준의 모델을 심근세포수준의 전기생리학과 통합하여 기술하는 종합적 연구방법이 절실히 요구된다. 그러나 지금까지 세포 수준의 메커니즘을 심혈관계와 결합하여 모델링한 통합적 연구는 시도되지 못하였다.

따라서 본 연구에서는 순환계의 종합적 이해를 위하여 세포에서 시스템까지를 포괄하는 복합적도(multi-scale) 모델을 개발하고, 이를 심장의 역학적 특성 해석에 적용하였다. 개발된 복합적 순환계 모델에서 심근 세포의 전기생리학적 Ten Tusscher 등(TN 모델)[11]에 의해 제안된 인체 심장 세포 모델을 이용하였고, 전체 시스템의 순환은 집중형 파라미터 모델을 사용하였다. 심근 세포의 흥분-수축 커플링 기술에 필요한 심근 세포 장력(tension)의 시간에 따른 변화는 심근 세포에 대한 Negroni와 Lascano의 모델(NL 모델)[12]을 이용하여 기술하였다.

II. 계산 모델

그림 1은 4가지 모델들이 결부된, 복합적도 모델의 개요도이다. 여기에 포함된 4가지 방법은 인체 심실의 심근세포에 대한 TN 모델(세포 수준), NL 모델(cross bridge 역학), 라플라스 법칙(간단한 심실 모델), 그리고 혈류역학에 대한 집중형 파라미터 모델(시스템 수준)이다. TN 모델에서 얻어진 세포 내 칼슘 이온의 농도변화는 NL 모델에서 입력조건으로 작용하여 cross bridge에 의한 역학적 힘을 구할 수 있게 한다.

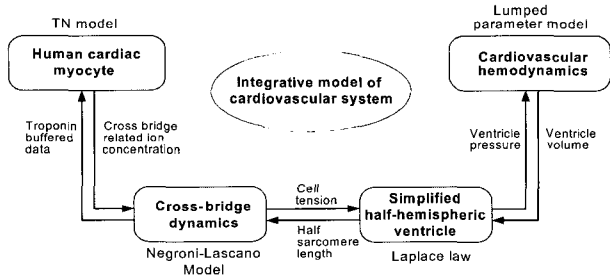


그림 1. 심혈관계의 통합 모델링 개요도.  
Fig. 1. Schematic of the integrative modeling of cardiovascular system.

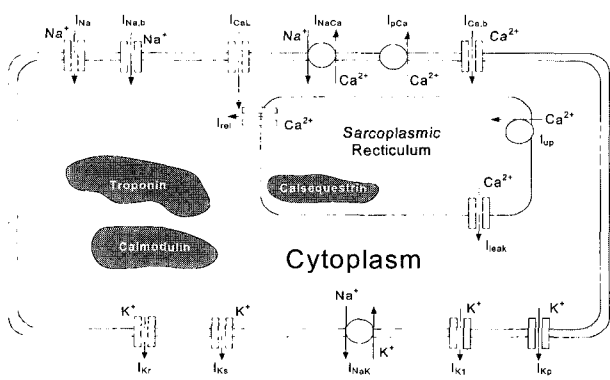


그림 2. 인체 심근세포 모델의 개요도.  
Fig. 2. Schematic of a human myocyte model.

NL 모델에 의해 얻어진 세포수준의 장력은 라플라스 법칙에 의해 심실 내부 압력으로 변환되며, 이것을 입력으로 전체 심혈관계의 압력 및 체적에 관한 해를 구하게 된다. 이와 같은 전달경로와는 역으로 심혈관모델에서 구해진 좌심실체적은 라플라스 법칙에 의해서 세포의 반근장절 길이로 변환되고, 이는 NL 모델의 입력으로 전달된다. 주어진 반근장절 길이에 해당하는 이온분포(특히 트로포닌)가 NL 모델에서 구해지고, 이것은 TN모델로 전달되어 최종적으로 새로운 칼슘이온농도를 구하게 된다.

1. 인체 심근세포 모델(세포 메커니즘)

심장은 인체에서 기계시스템의 펌프와 같은 역할을 하는데, 이를 통하여 혈액이 인체 곳곳에 도달할 수 있도록 한다. 이때 심장이 혈액을 가압하는 기본적 원동력은 심근의 수축작용이며, 이것은 우심방조직 상부에 있는 동방결절(sinoatrial node, 심장에서 발전기 역할을 함)에서 발생한 활동전위에 의해 유발된다. 이것은 틈새이음(gap junction)을 통하여 심방세포, 방실결절(atrio-ventricular node), 퍼킨제섬유 등을 거쳐서 최종적으로 심실세포로 전이된다. 이때 활동전위는 심근 세포막에 있는 이온통로의 개폐 정도를 변화시켜 막을 통한 이온들의 이동을 유발시킨다. 이로 인하여 세포내 칼슘 이온의 농도가 증가하면 cross bridge의 작용으로 반근장절 길이(half sarcomere length)가 감소하는데 이것이 바로 심근세포의 수축을 의미한다. 이때 증가된 세포내 칼슘 이온은 주로 세포 내 칼슘의 저장고인 근장구조물(SR, sarcoplasmic reticulum)로부터 배출된 것이다. 활동전위가 종결되면 세포질 내 칼슘 이온은 세포 내 저장고인 SR 내부로 되돌아오며, 일부는 세포막을 통하여 세포 외부로 방출된다. 칼슘 이온의 농도가 감소하면 세포내의 수축된 반근장절이 원래의 상태로 회복되며 이것이 바로 심근세포의 이완에 해당된다.

본 연구에서는 이와 같은 심실세포의 전기생리학적 메커니즘을 구현하기 위하여 TN 모델을 사용하였는데, 이에 대한 자세한 설명은 부록 A에 나와 있다.

2. NL 모델(cross bridge 역학)과 라플라스 법칙

심근수축은 ATP가 가진 생화학적 에너지가 cross bridge에 의한 역학적 에너지로 바뀌는 과정이며, 이것을 수학적 인 식으로 기술한 것이 바로 NL모델이다. 심근세포에서 수축부위는 반근장절로 구성되는데, 이것은 탄성요소와 나란히 설치된 미오신(굵은 필라멘트)과 액틴(가는 필라멘트)으로 이루어져 있다(그림 3). 미오신에 부착된 cross bridge는 ATP의 작용에 의해 액틴을 대칭축 쪽으로 끌어당겨 반근장절의 길이를 줄이는 방식으로(이 경우 Z 선이 왼쪽으로 이동) 수축력을 발생시킨다. 이때 심근에서 발생하는 힘은 cross bridge에 의한 수축력과 변형에 따른 병렬 탄성저항력(parallel elastic resistive force)으로 이루어지며 이 둘 모두 반근장절의 길이와 연관되어 있다.

NL 모델에서 수축 메커니즘은 병렬 탄성 요소에 의해 연결된, 미오신과 액틴으로 구성된 수축요소에 의하여 표현된다(그림 3). 이완 시 Cross bridge와 액틴의 결합부위는 트로포미오신(tropomyosin)에 의해서 봉쇄되어 있다. 그러나 칼슘이온이 트로포닌(troponin)과 결합하면 트로포미오신은 결합

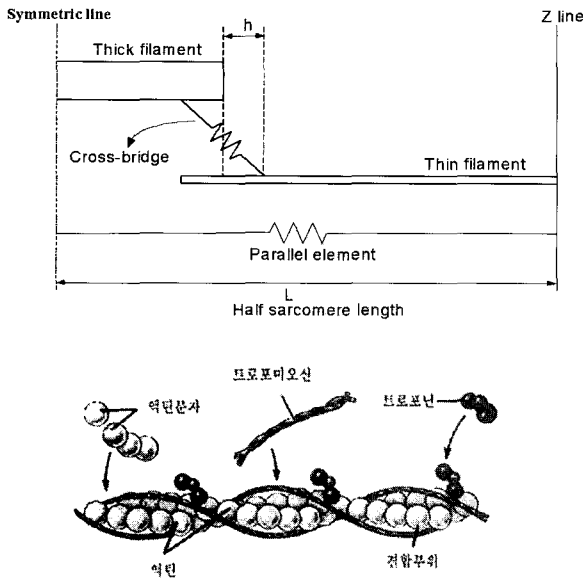


그림 3. NL 모델에서 사용된 근육 단위의 구조.  
Fig. 3. Muscle unit structure used in NL model.

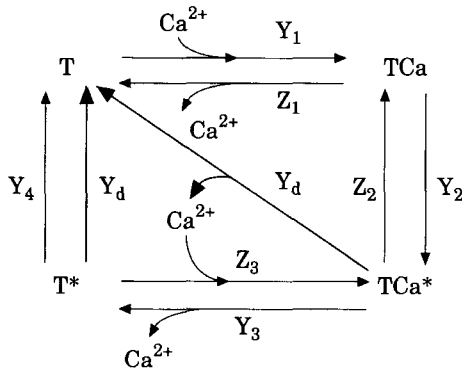


그림 4. 칼슘과 cross-bridge 역학의 모형도.  
Fig. 4. Diagram of calcium and cross-bridge dynamics.

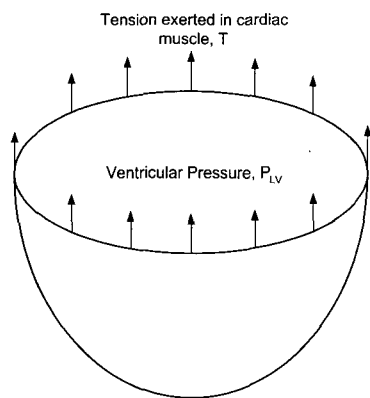


그림 5. 단순하게 표현한 심실의 형상. 여기서 좌심실압은 라플라스 법칙  $P_{LV} = 2T/R_{Heart}$  으로 계산한다.  
Fig. 5. Simplified configuration of ventricle, where the left ventricle pressure is calculated from the Laplace law,  $P_{LV} = 2T/R_{Heart}$ .

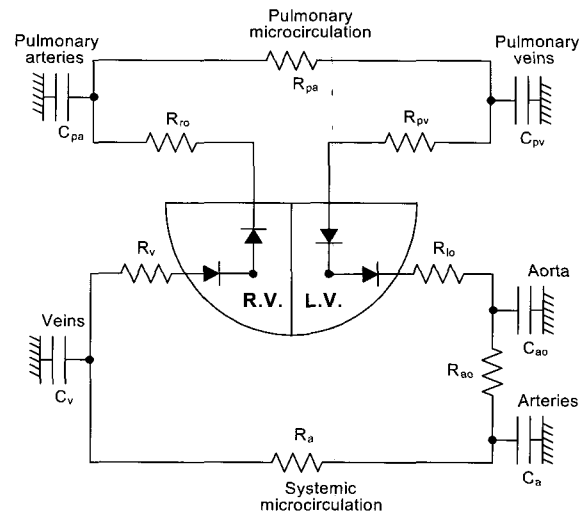


그림 6. 일곱 개의 요소로 이루어진 집중형 파라미터 순환 모델의 회로도.  
Fig. 6. Circuit diagram of lumped parameter circulation model consisting of seven compartments.

부위의 봉쇄를 풀고 위로 물러난다. 여기에 cross bridge가 결합하여 액틴을 끌어당기게 된다. 따라서 심근의 수축력은 세포 내 칼슘/트로포닌 이온들의 동역학과 연관되어 있다. 칼슘이온의 트로포닌과의 결합과 그에 따른 cross bridge의 액틴 부착에 그림 4의 상태모델에서  $T \rightarrow TCa$ ,  $TCa \rightarrow TCa^*$ 로 각각 묘사되어 있다. 이와 같이 NL모델에서는 심근의 수축력을 생화학적인 이온분포의 함수로서 결정한다. 이와 관련된 메커니즘 및 수치적 모델에 대한 좀 더 자세한 설명은 부록 B에 있다.

NL 모델로부터 얻어진 장력(T)은 라플라스 법칙을 이용하여 심실의 압력으로 전환되는데 이 때 심실은 반구형의 얇은 벽을 가진 셸(shell)로 가정하였다(그림 5). 이때 심혈관 순환은 심근의 장력에서 얻어진 심실압력에 의해 구동된다.

3. 순환 모델

심혈관계의 역학적 시뮬레이션에는 Heldt 등[4]과 Shim 등[6]에 개발된 것과 같은 집중형 파라미터(lumped parameter) 모델을 이용한다. 이 모델에서는 좌심실과 우심실, 대동맥, 동맥과 정맥, 폐동맥과 폐정맥을 선형적인 저항을 갖는 도관으로 연결된 선형적인 커패시터 요소로 나타낸다. 모델은 그림 6에 보인 것처럼 전하로 혈액체적을, 전류로 유량을, 전압으로 압력을 나타내는 유사 전기 회로도를 이용하여 기술된다. 심방은 모델에 명시적으로 포함시키지 않았다. 그 대신에 이웃하는 요소들에 대한 구성 파라미터를 선정할 때 그 효과가 부분적으로 흡수되게 하였다. 좌우심실을 제외한 각 요소는 힘을 받지 않았을 때의 체적, 커패시턴스, (실수 값을 갖는) 저항에 의하여 정의된다. 심장 요소에 들어있는 다이오드는 심실과 정맥계에 해당하는 부분을 통하여 한 방향 유동을 보장할 수 있도록 하는 심장판막(cardiac valve)을 나타낸다. 아울러 혈액 유동의 관성효과는 혈압에 비해서 그 효과가 상대적으로 미미하기 때문에 모델에서 고려되지 않았다.

표 1. 정상적인 경우에 대한 혈류역학 파라미터 값.  
Table 1. Summary of the hemodynamic parameters for normal case.

Compartment	$R_i$	$R_o$	C (ml/mmHg)	$V_0$ (ml)
	(mmHg · s/ml)			
Left heart	0.01	0.006		40
Systemic arteries	0.006	1.0	1.6	715
Systemicveins	1.00	0.025	100	2750
Right heart	0.025	0.003		40
Pulmonary arteries	0.003	0.08	4.3	90
Pulmonary veins	0.08	0.01	8.4	490
Heart rate	75 bpm			

순환모델에 대한 파라미터 값들은 표 1에 제시한 것과 같으며 참고문헌의 값[13,14]을 근거로 하였다. 각 요소는 유입 유동저항  $R_i$ , 컴플라이언스 C 및 혈관벽간 압력이 0 일 때 (즉, 압력을 받지 않을 때의 체적)  $V_0$ , 그리고 유출 유동 저항  $R_o$ 에 의하여 규정된다. 이때 심박수(heart rate)는 분당 75회로 가정하였는데, 이것은 800 msec의 심장주기에 해당한다.

심혈관계의 혈류역학을 지배하는 방정식들은 각 노드에서의 체적-유량 관계로부터 유도된다. 각 노드에서 유입 또는 유출되는 유량은 노드들 사이 저항에 대한 압력차에 의하여 결정된다. 회로 내 한 노드에 키르히호프의 법칙을 적용하면 요소체적에 대한 하나의 선형미분방정식을 얻는다. 이 방정식의 해는 노드 압력에 따라서 변하는 체적의 변화 양태를 보여준다. 이 모델에 대한 추가 설명은 부록 C에 나타나 있다.

III. 결과

먼저 여기에서는 세포모델에서 얻어진 결과를 제시한다. 그림 7은 0.8초의 심박동주기 동안에 모델에 의하여 생성된 활동전위를 나타낸다. 이 경우는 심장의외막 심실세포를 묘사

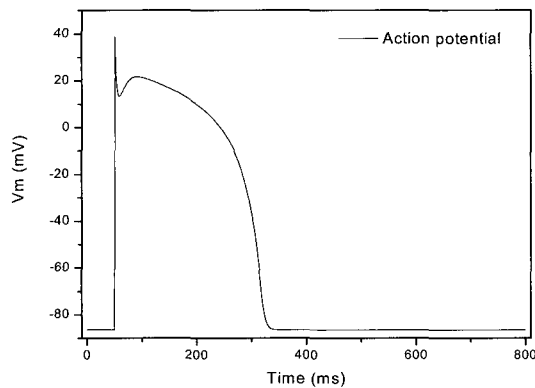


그림 7. 한 심장 주기 동안의 활동전위.  
Fig. 7. Action potential in a cardiac cycle.

한 것으로서, 활동전위 그래프에는 심장의외막 세포에서 발견되는 특징적인 스파이크-노치-덤 구조가 나타나 있다. 그리고 휴지전위는 -87.3 mV이고, 최대 고원전위는 21.7 mV이다. 모델에서 활동전위의 유지기간은 약 280 msec인데, 토끼 또는 개 등의 작은 동물 모델(약 120-180 msec)에 비해 현저하게 길다. 이것은 인간이 작은 동물에 비해 좀 더 긴 심장 주기를 가진다는 것을 의미한다.

그림 8은 세포질에서의 칼슘농도가 시간에 따라 어떻게 변화하는지를 보여준다. 그림에서 볼 수 있는 것처럼 이완기에서의 칼슘 농도는 0.07  $\mu$ M이고, 0.8 sec의 심박동주기 동안의 최대 수축기 칼슘농도는 약 1.0  $\mu$ M인데, 이 값은 Priebe와 Beuckelmann [15]의 모델의 결과 및 Beuckelmann 등[16]의 실험결과와 잘 일치한다. 활동전위가 피크를 이루는 시점 직후, 칼슘의 농도가 최대에 이르고 이것이 바로 수축기 초기의 최대 힘 발생을 유도한다.

그림 9에서는 시뮬레이션에 의하여 얻은 대표적인 심혈관계의 압력파형을 보여주고 있다. 좌심실의 수축기 및 이완기 말기 압력은 각각 120 mmHg, 10 mmHg인 것으로 관찰된다. 동맥의 펄스압력(최대동맥압력 120 mmhg - 최소동맥압력 80 mmHg)은 약 40 mmHg이다. 이 수치는 심장의 변수들 뿐 아니라 대동맥 및 동맥혈관의 컴플라이언스 값들과 밀접하게 관련되어 있다.

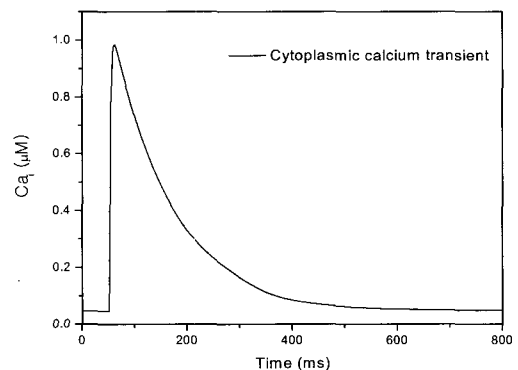


그림 8. 세포질 내에서의 자유 칼슘농도의 변화.  
Fig. 8. Variation of free calcium concentration in cytoplasm.

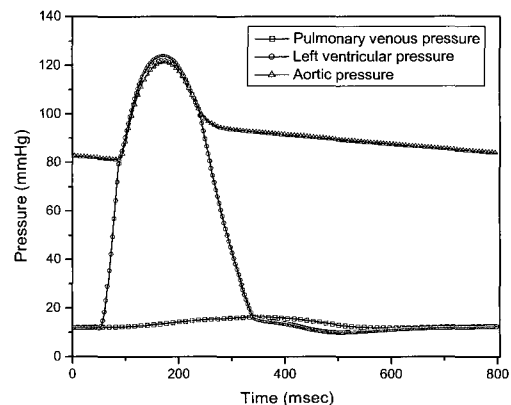


그림 9. 좌심실, 폐정맥, 대동맥에서의 압력의 계산 결과.  
Fig. 9. Calculated LV, PV, and aortic pressures.

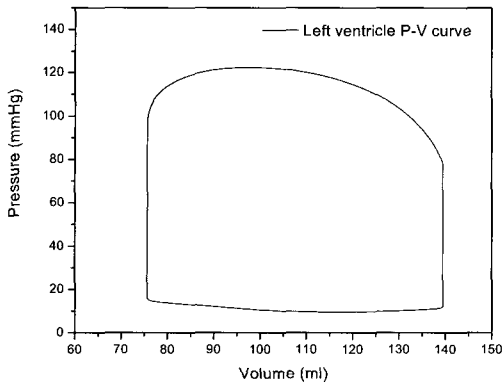


그림 10. 좌심실에 대한 압력-체적 관계의 계산 결과.  
Fig. 10. Calculated pressure-volume relation for left ventricle.

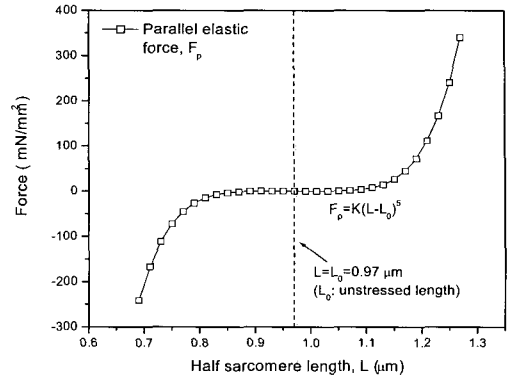


그림 13. 세포의 병렬 탄성요소에 의하여 생성되는 힘.  
Fig. 13. The force generated by the parallel elastic element of a cell.

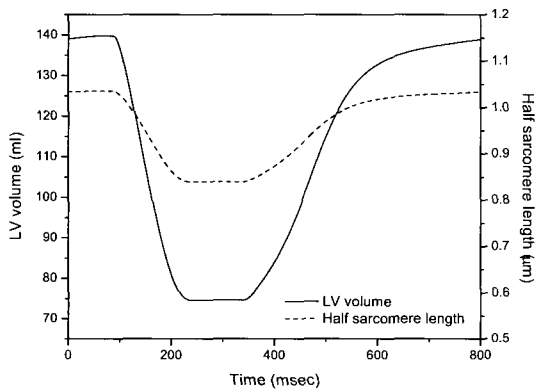


그림 11. 좌심실 체적과 반근장질 길이의 변화.  
Fig. 11. Changes of LV volume and length of a half sarcomere.

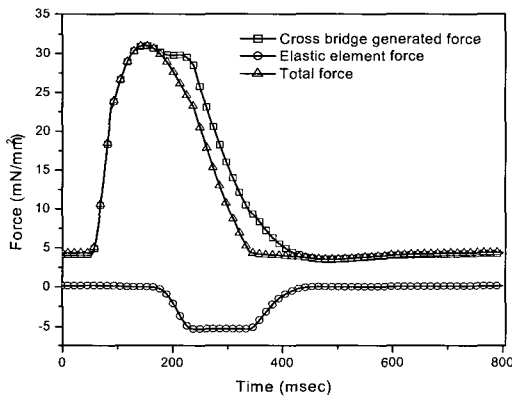
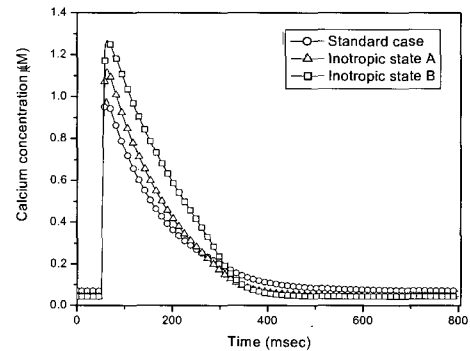
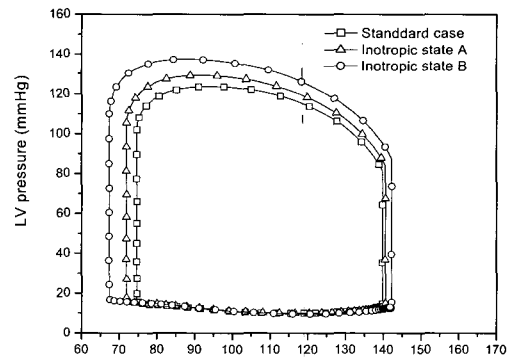


그림 12. 시간에 따른 세포 내 힘의 변화.  
Fig. 12. Force variation in a cell with respect to time.

그림 10은 좌심실에서의 압력-부피 관계를 나타내는데 명확하게 구분되는, 심장 역학의 네 단계를 잘 보여주고 있다. 곡선의 아래부분은 등장성 체적회복을 나타내는 것으로 수평에 가까운 모양을 보인다. 등체적수축이 일어나는 동안에는 모든 심장 판막이 닫혀있기 때문에 체적의 변화가 없고 그 대신에 좌심실에서의 압력이 상승한다(오른쪽 직선부). 압력이 계속 커져서 임계값을 넘으면 판막이 열리고 혈



(a)



(b)

그림 14. 심근 수축력의 영향. (a)시간에 따른 칼슘 농도 변화. (b) 압력-체적 관계  
Fig. 14. Effect of the inotropic state on, (a)calcium transient, and (b)pressure-volume curve.

액이 좌심실에서 빠져나가면서 그 체적이 급격히 감소한다(위쪽 곡선). 이 동안에는 좌심실 압력도 약간 증가한다.

그림 11은 좌심실에서의 체적 변화를 보여준다. 그림을 보면 대동맥 판막이 열림에 따른 급격한 체적 감소, 등체적 상태의 유지, 그리고 마지막으로 판막이 닫힘에 따른 말기 이완기 체적의 회복과정을 잘 볼 수 있다. 또 같은 그림에

나타낸 반근장절의 길이 변화도 부피변화와 양상이 비슷하게 나타나는데 이것은 세포수축이 라플라스법칙에 따라서 직접적으로 심장의 기전과 연계되어 있다는 것을 실증한다.

NL 모델에 의해서 얻어진 결과로서 cross bridge가 생성해 낸 힘은 그림 12에 묘사되어 있다. 이 힘은 cross bridge에 의하여 생성된 것과 선형병렬요소로 인해 생성된 탄성력의 두 가지 인자로 구성된다. 그림 13은 반근장절의 길이에 따른 탄성력을 나타낸다. 힘이  $(L - L_0)^5$ 에 비례하므로 수축 초기에는 요소의 탄성력이 아주 작다(여기서  $L$ 은 반근장절의 길이이고,  $L_0$ 는 힘을 받지 않은 상태에서의 반근장절의 길이를 뜻한다). 임계값을 넘는 급격한 증가가 아닌 작은 변화에 대해서는 0이 된다. 탄성요소의 반발력의 급격한 증가는 거의 180 msec 때부터 시작되며, cross bridge에 의한 힘을 약화시킨다(그림 12).

심근의 수축력 상태를 평가하기 위하여 세포질 내에 있는 칼슘농도의 증가로 인해 증가된 수축력을 계산하였다.

세포모델에서의 다른 파라미터들을 변화시키지 않으면서 세포질 부피를 50%(그림 14(a)에서 A로 표시된 수축력 상태), 75%(그림 14(a)에서 B로 표시된 수축력 상태) 감소시켰다. 이 경우 세포 내 칼슘농도가 증가되며 이로 인하여 수축압력과 1회 박출량의 증가가 관찰된다(그림 14(b)). 이것은 세포수축의 이온변화가 어떻게 전체 심장역학의 변화와 연관되는가를 단적으로 보여주는 것으로서, 세포-심혈관 시스템모델의 장점을 실증하고 있다.

#### IV. 결론

본 연구에서는 심근세포 모델과 심혈관계 모델을 통합한 새로운 복합 심혈관 시스템 모델을 구현하였으며, 이를 심장역학 해석에 적용하였다. Ten Tusscher 등[11]의 인체 심근세포모델, cross bridge 동역학에 대한 NL 모델로서 근사 심근세포의 수축-홍분에 의한 장력 생성 기전을 해석하였다. 이때 심근세포의 역학적 특성과 심실 압력 사이의 연관 관계를 설명하기 위하여 두께가 얇은 반구 모양의 좌심실에 라플라스법칙을 가정하였다. 아울러 심장역학과 연계된 심혈관 혈류역학을 시뮬레이션 하기 위해서 7개 구성 요소를 가지는 집중형 파라미터 모델을 사용하였다.

본 연구에서는 아주 간단한 심실 형상을 사용하여 세포에서 시스템까지를 포괄하는 최초의 통합심혈관모델을 구현하였다. Auckland 대학의 Hunter 그룹에 의한 가상심장 연구[9]와 비교할 때 본 연구에서 제시한 모델은 강점은 물론 약점도 가지고 있다. 그들의 모델은 심근세포, 세포-장력 생성, 2영역법 (bidomain method)을 사용한 심장조직의 3차원 형상에서의 활동전위의 전파, 그리고 유한요소법(FEM)을 이용한 고체역학 모델링을 포함하고 있다. 만약에 포커스가 심장 자체에 맞춰져 있다면 그들의 가상심장 모델이 더욱 더 정확하며 실용적이다. 그러나 그들의 모델은 순환계 현상과 결합되지 못하였고, 이로 인하여 심혈관계 혈류역학에 대한 결과를 산출할 수 없다는 단점을 지니고 있는데, 이 점에서는 본 모델이 나름의 장점을 지닌 것으로 생각된다.

본 연구의 모델을 사용한 수치해석 결과는 순환계의 혈류역학적 상태를 비교적 정확하게 재현하고 있다. 얻어진

심실의 압력-부피 곡선은 심장의 역학적 특성을 잘 묘사하고 있으며, 이를 통하여 통합모델의 가능성을 확인하였다.

#### 참고문헌

- [1] F. S. Grodins, "Integrative cardiovascular physiology: a mathematical synthesis of cardiac and blood vessel hemodynamics," *Quarterly Review of Biology*, vol. 34, no. 2, pp. 93-116, 1959.
- [2] M. Ursino and E. Magosso, "Role of short-term cardiovascular regulation in heart period variability: a modeling study," *American Journal of Physiology Heart Circulatory Physiology*, vol. 284, no. 4, pp. H1479-93, 2003.
- [3] F. M. Melchior, R. S. Srinivasan, and J. B. Charles, "Mathematical modeling of human cardiovascular system for simulation of orthostatic response," *American Journal of Physiology*, vol. 262, no. 6-2, pp. H1920-33, 1992.
- [4] T. Heldt, E. B. Shim, R. D. Kamm, and R. G. Mark, "Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress," *Journal of Applied Physiology*, vol. 92, no. 3, pp. 1239-54, 2002.
- [5] J. Bai and Z. Bing, "Simulation evaluation of cardiac assist devices," *Methods of Information in Medicine*, vol. 39, no. 2, pp. 191-5, 2000.
- [6] E. B. Shim, C. H. Youn, T. Heldt, R. D. Kamm, and R. G. Mark, "Computational Modeling of the Cardiovascular System After Fontan Procedure," *Lecture Notes in Computer Science*, vol. 2526, pp. 105-114, 2002.
- [7] D. Noble, "Modelling the heart: insights, failures and progress," *Bioessays*, vol. 24, no. 12, pp. 1155-63, 2002.
- [8] J. L. Greenstein and R. L. Winslow, "An integrative model of the cardiac ventricular myocyte incorporating local control of  $Ca^{2+}$  release," *Biophysics Journal*, vol. 83, no.6, pp. 2918-45, 2002.
- [9] P. J. Hunter, A. J. Pullan, B. H. Smaill. "Modeling total heart function," *Annual Review of Biomedical Engineering*, vol. 5, pp. 147-77, 2003.
- [10] S. Matsuoka, N. Sarai, S. Kuratomi, K. Ono, and A. Noma, "Role of individual ionic current systems in ventricular cells hypothesized by a model study," *Japanese Journal of Physiology*, 2003, vol. 53, no.3, pp. 105-23.
- [11] K. H. Ten Tusscher, D. Noble, P. J. Noble, and A. V. Panfilov, "A model for human ventricular tissue," *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2003 Dec 4.
- [12] J. A. Negroni and E. C. Lascano, "A cardiac muscle model relating sarcomere dynamics to calcium kinetics," *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 28, no. 5, pp. 915-29, 1996.
- [13] J. E. W. Beneken, B. DeWitt, "A physical approach to hemodynamic aspects of the human cardiovascular

System,” in *Physical Bases of Circulatory Transport: Regulation and Exchange*, A. C. Reeve, Editor, W. B. Saunders, Philadelphia. pp. 1-45, 1967.

- [14] H. Senzaki, C.-H. Chen, and D. Kass, “Single-beat estimation of end-systolic pressure-volume relation in humans: a new method with the potential for non-invasive application,” *Circulation*, vol. 94, pp. 2497-2506, 1996.
- [15] L. Priebe and D. J. Beuckelmann, “Simulation study of cellular electric properties in heart failure,” *Circulation Research*, vol. 82, no. 11, pp.1206-23, 1998.
- [16] D. J. Beuckelmann, M. Nabauer, C. Kruger, and E. Erdmann, “Altered diastolic [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> handling in human ventricular myocytes from patients with terminal heart failure,” *American Heart Journal*, vol. 129, no. 4, pp. 684-9, 1005.

**부록 A**

TN 모델은 빠른 나트륨 전류, L-형 칼슘 전류, 과도외향 전류 등 중요 이온 전류에 대하여 축적된 실험 데이터를 바탕으로 개발되었다. 이 모델에서 세포막전위(membrane potential)  $V_m$  은

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

로 기술되는데, 여기서  $t$ 는 시간,  $C_m$ 은 세포의 단위 표면 적당 커패시턴스,  $I_{stim}$ 은 외부 자극에 의해 주어지는 전류를 나타낸다. 그리고  $I_{ion}$ 은 세포막 사이를 흐르는 이온전류의 합으로서 나트륨 이온, 칼륨 이온 등 각종 이온이 여기에 기여하게 되며

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

로 표현할 수 있다. 각 항의 정의 및 관련된 상수들에 대한 정보는 TN 모델에 주어져 있다.[11]

본 연구에서는 하나의 버퍼를 사용한 TN 모델을 약간 수정하여 세포질 내에 두 개의 칼슘 버퍼(칼모둘린과 트로포닌)를 사용하도록 하였으며, 이 점을 제외한 세포내 칼슘의 기전은 본래 TN 모델과 같다.

**부록 B**

그림 4에 보이는 것처럼 cross bridge 매커니즘은 T (free troponin), TCa (Ca<sup>2+</sup> bound troponin), TCa\* (Ca<sup>2+</sup> bound troponin with attached cross-bridges), T\* (troponin with attached cross-bridges) 등 4가지 상태로 구성된 시스템으로 기술할 수 있다. 각 상태의 변화를 결정하는 미분방정식은 아래와 같다.

$$\frac{dX}{dt} = B(L - X - h_c) \quad (3)$$

$$\frac{d[TCa]}{dt} = Q_b - Q_a \quad (4)$$

$$\frac{d[TCa^*]}{dt} = Q_a - Q_r - Q_{d2} \quad (5)$$

$$\frac{d[T^*]}{dt} = Q_r - Q_d - Q_{d1} \quad (6)$$

여기서  $L$ 은 반근장절 길이,  $X$ 는 반근장절의 불연길이 (inextensible length),  $h_c$ 는 정상상태(steady state)에서 cross-bridge가 늘어난 길이이다. 그리고 우변에 있는 이온 플럭스들은 아래와 같이 정의된다.

$$Q_b = Y_1 [Ca^{2+}] [T] - Z_1 [TCa], \quad (7)$$

$$([T] = [T_t] - [TCa] - [TCa^*])$$

$$Q_a = Y_2 [TCa]_{eff} [T] - Z_2 [TCa^*], \quad (8)$$

$$([TCa]_{eff} = [TCa] e^{-R(L-L_0)^2})$$

$$Q_r = Y_3 [TCa^*] - Z_3 [T^*] [Ca^{2+}] \quad (9)$$

$$Q_{d2} = Y_d (dX/dt)^2 [TCa^*] \quad (10)$$

$$Q_d = Y_4 [T^*] \quad (11)$$

$$Q_{d1} = Y_d (dX/dt)^2 [T^*] \quad (12)$$

여기서  $Y_1, Z_1, Y_2, Z_2, Y_3, Z_3, Y_d$ 는 관련된 상태 파라미터이며[11],  $T_t$ 는 전체 트로포닌의 농도,  $L_0$ 는 힘이 가해지지 않은 상태에서의 길이이다. 하나의 근육단위에 의한 힘( $F$ )은

$$F = F_b + F_p \quad (13)$$

가 된다. 여기서  $F_b$ 는 하나의 근육단위에 병렬로 붙어있는 모든 cross bridge에 의하여 생성된 등가 cross-bridge 힘이며,  $F_p$ 는 병렬 탄성요소에 의해 생겨나는 힘을 나타낸다. 두 힘의 크기는 문헌 [12]에 따라

$$F_b = A ([TCa^*] + [T^*]) (L - X) \quad (14)$$

$$F_p = K (L - L_0)^5 \quad (15)$$

로 표현된다.

**부록 C**

시스템 순환 모델에 대한 미분방정식들은 원리적으로 유량( $Q$ )을 전류로, 압력( $P$ )을 전압으로 간주하여 키르히호프의 법칙을 사용함으로써 얻을 수 있다.

$i$  요소(compartment)의 체적을  $V_i$ 라고 할 때 단위시간당 체적 변화는 유입 유량과 유출 유량의 차이와 같으므로

$$\frac{dV_i}{dt} = Q_{in} - Q_{out} \quad (16)$$

이다. 그리고 요소  $a$ 와  $b$  사이의 유량은 압력차를 저항

( $R_{ab}$ )으로 나누어서

$$Q_{ab} = (P_a - P_b) / R_{ab} \quad (17)$$

$$P_i = V_i / C_i \quad (18)$$

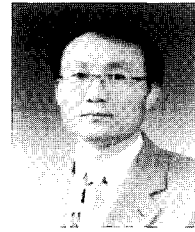
와 같이 구할 수 있다. 여기서  $C_i$ 는 요소  $i$ 의 커패시턴스이다. 오일러 방법과 같은 미분방정식의 해법을 이용하여 이 세 식을 연립하여 풀면 매 시간마다 전체 노드의 체적과 압력, 그리고 노드들 사이의 유량을 계산할 수 있다.



**심 은 보**

1987년 서울대 기계설계학과 졸업. 한국과학기술원 석사(1990), 동대학 박사(1994). 1995-2003년 금오공과대학교 기계공학부 조교수, 부교수 역임. 현재 강원대학교 기계메카트로닉스공학부 부교수, MIT기계공학과 박사후 연구원(1998.

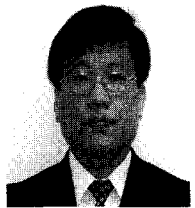
1-1999. 2). 하버드의대 초청연구원(2000. 6-2000. 8). Harvard-MIT Div. of Health Science and Technology 연구원(2002.3-2003.2) 관심분야는 심혈관시스템 모델링 및 심장역학. 현재 한국 순환기질환 의공학회 편집이사.



**고 형 종**

1981년 서울대학교 기계공학과 졸업. 한국과학기술원 석사(1983), 동대학원 박사(1988). 1988년~1992년 한국기계연구원 선임연구원. 1992년~현재 금오공과대학교 기계공학부 조교수, 부교수 및 교수. 1998년~1999년 미국 Penn Sylvania

State University 항공공학과 방문연구원. 관심분야는 전자기유체역학, 의공학 및 생체공학과 관련된 시스템 모델링임.



**임 재 현**

1989년 서울대학교 의과대학 의학과 졸업. 서울대학교 대학원 석사(생리학, 1990-1992), 박사 (생리학, 1992-1994). 옥스퍼드 대학 박사후 연구원 (1994-1997). 1997부터 현재까지 울산의대 전임강사, 조교수 및 부교수. 관심분야는 심혈관생리학 및 Physiome.

현 한국피지옴 연구회 간사.