

심부전 정도에 따른 좌심실보조장치의 박동효율예측을 위한 심장의 전기역학적 유한요소 모델의 응용[§]

정 대 현* · 임 기 무**†

* 금오공과대학교 기전공학과, ** 금오공과대학교 메디컬 IT 융합공학과

Application of Cardiac Electromechanical FE Model for Predicting Pumping Efficacy of LVAD According to Heart Failure Severity

Dae Hyun Jung* and Ki Moo Lim**†

* Dept. of Mechatronics Engineering, Kumoh Nat'l Univ.,

** Dept. of Medical IT Convergence Engineering, Kumoh Nat'l Univ.,

(Received March 30, 2014 ; Revised June 9, 2014 ; Accepted June 12, 2014)

Key Words: Left Ventricular Assist Device(좌심실보조장치), Ventricular Unloading(심실부하감소), Finite Element Model(유한요소감소모델), ATP Consumption(수축성 ATP 소모율)

초록: 좌심실보조장치(LVAD)가 심실부하감소에 미치는 영향을 극대화 하기 위해, 심실보조장치 치료를 위한 최적의 심부전 심각도 단계를 찾는 것은 중요하다. 우리는 심부전 정도에 따른 LVAD의 박동효율을 이론적으로 예측하였다. 우리는 혈관시스템의 6 컴파트먼트의 Wind-kessel 모델과 연동된 심실의 삼차원 유한요소모델을 사용하였다. 이 모델을 이용하여, LVAD 치료 하에서 심부전의 정도에 따라 심실의 수축성 ATP 소모율, 좌심실압력, 심박출량, 심박출 분획, 1회심박출량 등과 같은 심장응답을 예측하였다. LVAD 치료 중에 에너지학적 부하조건을 암시하는 수축성 ATP 소모율은 5 단계 심부전 조건에서 가장 크게 감소하였다. 따라서, 우리는 LVAD를 회복으로의 가교로서 고려하고 있을 때, 심부전 5 단계에서 LVAD 치료를 시작하는 것이 가장 적절하다는 결론을 내린다.

Abstract: In order to maximize the effect of left ventricular assist device (LVAD) on ventricular unloading, the therapy should be begun at appropriate level of heart failure severity. We predicted pumping efficacy of LVAD according to the severity of heart failure theoretically. We used 3 dimensional finite element model of ventricle coupled with 6 Wind-kessel compartmental model of vascular system. Using the computational model, we predicted cardiac responses such as contractile ATP consumption of ventricle, left ventricular pressure, cardiac output, ejection fraction, and stroke work according to the severity of ventricular systolic dysfunction under the treatments of continuous LVAD. Contractile ATP consumption, which indicates the ventricular energetic loading condition decreased maximally at the 5th level heart-failure under LVAD therapy. We conclude that optimal timing for LVAD treatment is 5th level heart-failure when considering LVAD treatment as "bridge to recovery".

1. 서 론

좌심실보조장치(Left Ventricular Assist Device; LVAD)란 심부전 환자의 좌심실의 기능을 부분적

으로 대체하여 혈액순환을 돕는 전기기계적 장치이다. LVAD 처방은 심박출량(Cardiac output) 증가, 심실의 부하감소(Ventricular unloading) 및 관상순환(Coronary circulation) 개선을 통한 심실 기능회복 등의 장점들이 있다.^(1,2) 하지만 출혈, 감염, 우심실부전 등의 심각한 부작용을 동반하기도 한다.⁽³⁾ 따라서 LVAD 처방의 장단점을 고려하여, 적절한 시기에 치료를 시작하는 것이 매우 중요하다. 특히 심실회복을 목표로 LVAD 치료를 시작하는 환

§ 이 논문은 2014년도 대한기계학회 바이오공학부문 춘계 학술대회(2014. 4. 9.-11., The-K 경주호텔) 발표논문임

† Corresponding Author, kmlim@kumoh.ac.kr

© 2014 The Korean Society of Mechanical Engineers

자의 입장에서는 심실의 부하감소 측면에서 LVAD의 효율성을 고려하여 치료시기를 결정하여야 할 것이다. 그러나 현재까지는 LVAD 치료의 적절한 시기를 위한 명확한 기준은 없고, 임상인들의 경험적 노하우에 의한 판단에 의해 그 시기가 결정이 되었다.

동물실험 또는 임상실험을 통한 다양한 사례연구로 LVAD의 적절한 치료시기를 결정하는 기준을 만들 수 있을 것이다. 그러나, 시간적, 경제적 비용과 측정 장비의 성능의 한계로 그 기준을 제시하는 것은 어려운 일이다. 우리는 수학적 방법으로 개발한 심혈관계 모델을 이용하여 박동형과 연속형 심실보조장치의 분석 및 삽관 방법에 따른 혈류역학적 응답을 예측한 논문을 게재한 바 있다.^(4,5) 또한, 심혈관계의 집중 파라미터식 수학적 모델을 이용하여, 심부전의 정도에 따라 LVAD 치료가 심혈관계 응답에 미치는 영향을 예측하고, 심실의 부하감소 측면에서 최적의 LVAD 이식시기를 결정하고자 한다. 그러나, 이 연구에서 사용한 모델은 한계점이 있다. 부전 심실의 박동을 시변컴플라이언스(Time-varying compliance)를 이용하여 표현하였기 때문에 심근세포에서의 cross-bridge dynamics를 모델에 적용하지 못하였고, 심실의 국소적 응력과 에너지 소모율 등을 계산할 수가 없었다.

따라서, 본 연구에서는 선행연구의 한계점을 극복하기 위해 심실의 전기역학적 삼차원 유한요소 모델과 혈관계의 Wind-kessel 기반의 집중 파라미터식 모델을 결합하여, 다양한 심부전 단계에서 연속형 LVAD의 박동효율 및 부전심장에 미치는 부하감소 효과를 예측하였다.

2. 방법

LVAD가 이식된 심혈관 시스템의 통합된 모델을 구축하기 위해, 부전심실의 삼차원 의료영상 기반 전기역학적 모델이 혈관계와 LVAD 기능의 집중 파라미터식 모델과 연동되었다. Fig. 1은 통합모델의 모식도이다.

2.1 부전심장의 전기역학적 삼차원 유한요소 모델

심장의 전기역학적 모델은 전기적 컴포넌트와 역학적 컴포넌트가 있다. 모델의 전기적인 컴포넌트는 전기전도 방정식을 적용하여 활동전위 전도를 모사하는 것이다.⁽⁶⁾ 심근세포 및 조직 내부만을 계산 영역으로 제한하여 모델을 단순화한

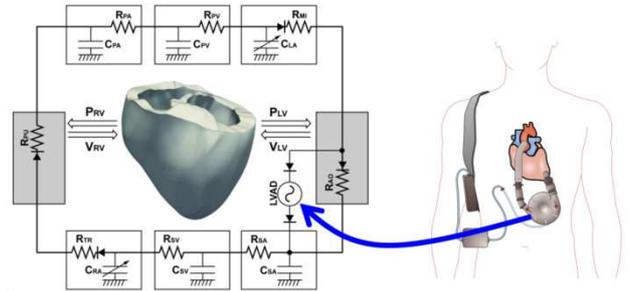


Fig. 1 Schematic diagram of the finite-element ventricular electromechanical model coupled with the circulatory and LVAD models. PRV, RV pressure; VRV, RV volume; PLV, LV pressure; VLV, LV volume; RPA, pulmonary artery resistance; CPA, pulmonary artery compliance; RPV, pulmonary vein resistance; CPV, pulmonary vein compliance; RMI, mitral valve resistance; CLA, left atrium compliance; RAO, aortic valve resistance; RSA, systemic artery resistance; CSA, systemic artery compliance; RSV, systemic vein resistance; CSA, systemic vein compliance; RTR, tricuspid valve resistance; CRA, right atrium compliance; and RPU, pulmonary valve resistance

모노도메인 방법⁽⁶⁾을 사용하였다. 조직에서의 전류는 세포막을 통한 능동적 이온교환에 의해 발생한다. 이것은 Fox 등⁽⁷⁾의 이온모델에 잘 나타나 있다. 전기전도 현상을 모사하기 위한 편미분 방정식과 막간 이온교환모델을 모사하기 위한 상미분 방정식들을 동시에 계산함으로써, 심장에서의 활동전위의 전도를 모사할 수 있다.

심근 세포 내에서 칼슘은 트로포닌 C에 바인딩됨으로써, Cross-bridge 사이클을 형성하여 능동적인 수축력을 형성하기 때문에, 세포질내의 칼슘농도 프로파일은 세포모델의 입력 값으로 사용된다. Rice 등⁽⁸⁾의 심근세포 모델에 구현되어 있는 자발적 장력생성에 의해 심실의 수축이 구현 된다. 심부전에 의한 심실의 리모델링을 적용하기 위해 기존의 정상모델에 몇 가지 변화를 주었다. 첫째, Helm 등⁽⁹⁾의 실험결과를 바탕으로 심실 전체로 전파되는 전기적 흥분 시간이 150ms 임을 감안하여, 전기 전도도를 30% 감소시켰다. 둘째, 부전 심근 조직의 증가된 강성을 부여하기 위하여 변형률-에너지 함수에서 수동적 비례계수를 5 배 증가시켰다.^(8,10) 마지막으로, O'Rourke 등⁽¹¹⁾의 실험연구를 바탕으로 심부전 상태의 심근세포 내 Ca⁺ transient를 모델에 적용하였다. 또한, 다양한 심부전 정도를 모사하기 위해 Ca⁺ transient의 피크 값에 비례계수를 1.0, 0.8, 0.75, 0.7, 0.65, 0.6으로 적용하여 6 단계의 심부전을 구현하였다.(Table 1 참조).

2.2 심장의 전기역학적 유한요소모델과 LVAD
가이식된 순환계 모델의 결합

본 연구그룹의 선행연구에서 부전심실의 전기역학적 유한요소 모델과 순환계 집중 모델과 LVAD의 기능을 연동한 적이 있다.⁽¹²⁾ 본 연구에서 이 연동된 모델을 사용하였다. LVAD의 입구 캐놀라는 심실의 내부에, 출구캐놀라는 대동맥에 삽관된 것을 가정하였다. 그리고, LVAD는 4L/min의 연속형 유량을 생성해내는 유량 생성기로 모사하였다.

2.3 심근의 수축기 ATP 소모율

심근의 수축성 에너지소모율은 Rice 등⁽⁸⁾의 심근 필라멘트 모델에서 수축기 ATP 소모율을 계산함으로써, 정량화 하였다. 단위체적 당 수축기 ATP 소모율 E는 ATP를 소모하는 Cross-bridge 분리율(g_{xbT})과 굵은 필라멘트의 단일 중첩 부분($SOVF_{Thick}$)의 곱으로 나타낸다.

$$E = g_{xbT} \times SOVF_{Thick}, \tag{3}$$

g_{xbT} 는 ATP를 소모하는 분리비율을 의미하고 $SOVF_{Thick}$ 는 Rice 등⁽⁸⁾의 근 필라멘트 모델을 바탕으로 한 굵은 필라멘트의 단일 중첩부위를 나타내는 함수를 의미한다. g_{xbT} 는 다음과 같이 표현할 수 있다.

$$g_{xbT} = g_{xb} \times g_{xbmd} \times xbmod_{species} \times Qg_{xb}^{\frac{TmpC - 37}{10}} \tag{4}$$

$xbmod_{species}$ 는 종에 따라 다른 비율을 가진다.(개의 경우 0.2) 온도의 의존성인 g_{xbT} 는 Q10의 기본값인 6.25로 설정된다. g_{xbT} 는 다음과 같이 정의되는 g_{xbmd} 의 변형률에 의존성을 가진다.

$$g_{xbmd} = \begin{cases} \exp\left(\sigma_p \left(\frac{x_0 - xXB_{PostR}}{x_0}\right)^2\right) & \text{if } xXB_{PostR} < x_0 \\ \exp\left(\sigma_n \left(\frac{x_0 - xXB_{PostR}}{x_0}\right)^2\right) & \text{if } xXB_{PostR} > x_0 \end{cases} \tag{5}$$

σ_p 와 σ_n 는 각각 양과 음의 수축속도에 대한 변형률의 영향을 반영한다. x_0 는 Cross-bridge 헤드의 굽힘, xXB_{PostR} 은 XB_{PostR} 상태에 대한 평균 굽힘 값을 의미한다. Cross-bridge 분리율인 g_{xbT} 는 g_{xbmd} 에 비례하며 이는 cross bridge의 변형률에 종속적이다. 그리고 이 변형률은 수축속도에 의존한다.⁽¹¹⁾

Table 1 Heart failure level according to scale factor of peak concentration in intracellular Ca^{2+} transient

Scale factor of Ca^{2+} peak concentration	1.0	0.8	0.75	0.7	0.65	0.6
Heart failure level	L1	L2	L3	L4	L5	L6

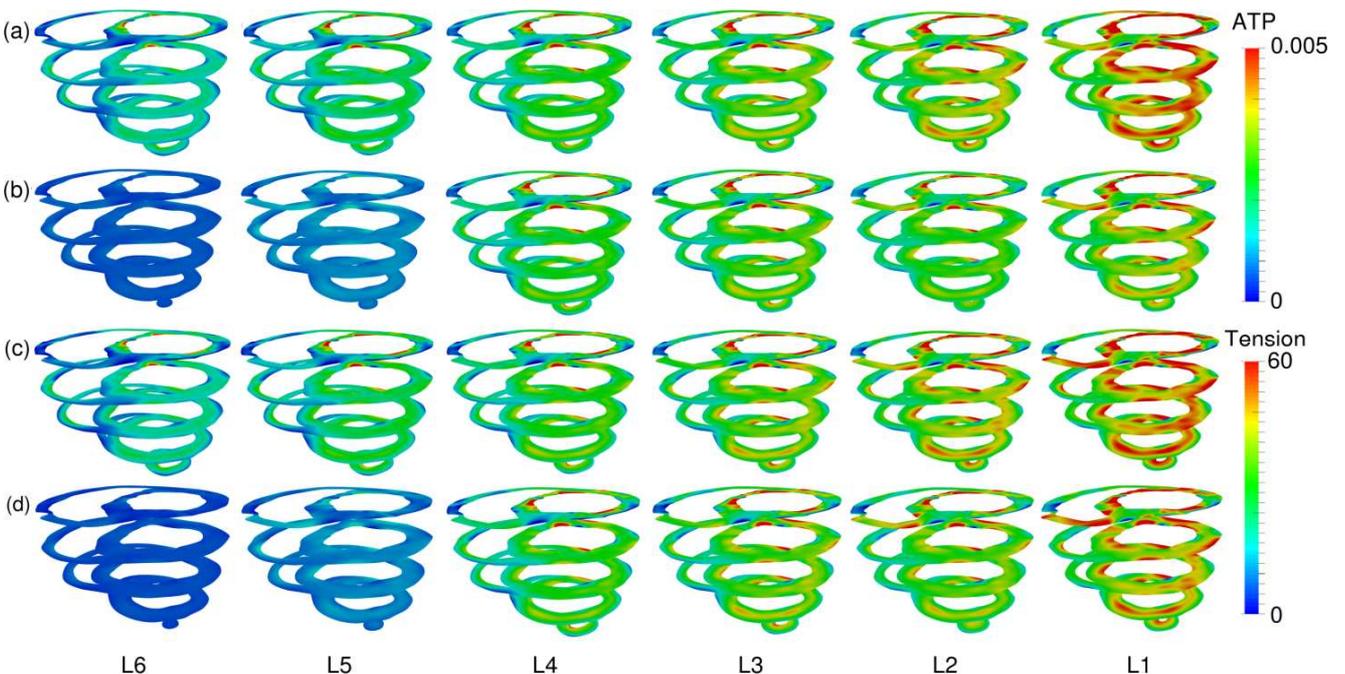


Fig. 2 Transmural distribution of ATP consumption (a,b) and tension (c,d) in ventricles. (a),(c) control group; (b),(d) LVAD treatment group

2.4 시뮬레이션 프로토콜

심부전의 6 단계 레벨에 대해 LVAD 치료가 없는 대조군과 LVAD 처방을 받는 치료군으로 나누어 시뮬레이션을 수행하였다. 모든 시뮬레이션에서 심장의 박동주기는 600ms 이다. 심실의 수축기 ATP 소모율, 응력, 심실내부의 부피, 압력, 혈관계 응답 등을 계산하였다.

3. 결과

심부전의 단계를 6 단계로 나누어 각 심부전 단계에서 LVAD 치료의 효과를 예측하기 위해 LVAD 치료를 하지 않는 대조군과 LVAD 치료를 받는 치료군 간에 심혈관 응답들을 비교하였다. 심실 근육 층에서의 수축성 ATP 소모율, 응력, 압력-부피선도, 심박출작업량 등을 본 연구에서 제안한 모델을 이용한 시뮬레이션을 통해 예측하였다.

Fig. 2 는 심부전의 심각도에 따라 심실 근육 층에서의 ATP 소모율과 응력의 분포를 나타낸 것이다. Fig. 2(a)는 대조군의 수축성 ATP 소모율을 나타낸 것이고, Fig. 2(b)는 LVAD 치료군의 수축성 ATP 소모율을 나타낸 것이다. Fig. 2(c)는 대조군의 응력분포를 나타낸 것이고, Fig. 2(d)는 LVAD 치료군의 응력 분포를 나타낸 것이다. 모든 경우에 수축성 ATP 소모율과 응력이 최대가 되는 시점에서의 모습이다. 심부전의 심각도가 높을수록 심실근육층에서의 수축성 ATP 소모율과 응력이 감소하는 것을 볼 수 있다. 또한, 같은 단계의 심부전 조건에서 LVAD 치료군에서의 수축성 ATP 소모율과 응력이 대조군에서의 그것에 비해 더 낮았다. 모든 경우에 대해 수축성 ATP 소모율과 응력이 심외막(Epicardium)에서 심내막(Endocardium)으로 갈수록 증가하는 것을 볼 수 있다.

Fig. 3 는 심부전의 심각도에 따른 좌심실에서의 압력-부피선도를 나타낸 것으로 Fig. 3(a)는 LVAD 치료를 하지 않는 대조군이며, Fig. 3(b)는 LVAD 처방을 받는 치료군이다. 대조군에서 심부

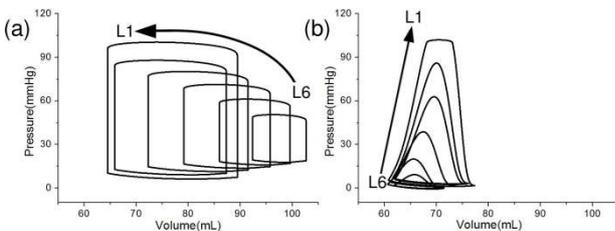


Fig. 3 Pressure-volume loops under normal and various heart-failure conditions (a) No LVAD treatment; (b) LVAD treatment

전 1 단계에서 6 단계로 심각도가 증가할수록 압력-부피 선도가 오른쪽으로 이동하며, 선도내부 면적이 감소하였다(최대압력이 감소하고, 최저압력이 증가함).

LVAD 치료군에서는 심부전 심각도가 증가할수록 압력-부피 선도의 크기가 감소하였다. 또한 여기서는 대조군과는 달리 등량적 수축과 등량적 이완구간이 관찰되지 않았다. 등량적 수축과 등량적 이완구간은 좌심실이 수축과 이완을 하는 과정에서 부피는 일정하지만 압력이 증가, 감소하는 구간을 의미한다.

Fig. 4(a)는 심실전체에서의 수축성 ATP 소모율, Fig. 4(b)는 심박출작업량을, Fig. 4(c)는 좌심실최대압력을, Fig. 4(d)는 ATP 소모율에 대한 심박출작업량의 비를 나타낸 것이다. 각각 좌측부터 심부전의 심각도 1 단계에서 시작해 6 단계로 증가한다. 막대그래프 옆 숫자는 각각 같은 심부전의 단계에서의 대조군과 LVAD 치료군의 차이값이다.

Fig. 4(a)는 총 ATP 소모율 그래프이다. 심부전의 심각도가 증가할수록 총 ATP 소모율은 감소한다. 같은 단계의 심부전의 심각도에서 LVAD 치료군의 총 ATP 소모율이 대조군의 그것에 비해 더 낮았다. 심부전 심각도 5 단계에서 대조군과 LVAD 치료군의 총 ATP 소모율의 차이가 가장 크게 나타났다.

Fig. 4(b)는 심박출작업량을 나타낸 그래프이다. 심부전의 심각도가 증가할수록 심박출작업량은 감소한다. 같은 단계의 심부전의 심각도에서 LVAD 치료군의 심박출작업량이 대조군의 그것에 비해 더 낮았다. 심부전 심각도 1 단계에서 대조군과 LVAD 치료군의 심박출작업량의 차이가 가장 크게 나타났다.

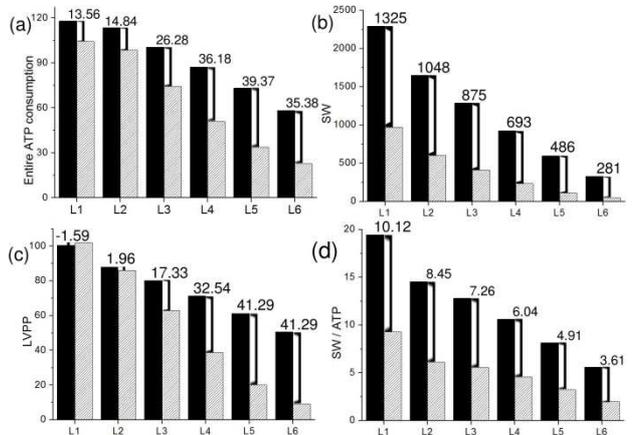


Fig. 4 Comparison of cardiac responses between control group and LVAD treatment group. (a) Entire ATP consumption rate; (b) SW; (c) LVPP; (d) SW / ATP. SW, left ventricular stroke work; ATP, ATP consumption rate; SV, stroke volume

Table 2 Cardiac responses in control group

HF	L1	L2	L3	L4	L5	L6
CO (L/min)	4.2	3.6	3.2	2.8	2.3	1.7
EDV (mL)	89	87	91	96	100	103
ESV (mL)	64	66	72	79	86	92
SV (mL)	25	21	19	17	14	10
EF (%)	28	25	21	17	14	10
SW (mmHg mL)	2293	1649	1287	927	595	327
LVPP (mmHg)	100	88	80	71	61	51

CO, cardiac output; EDV, end-diastolic volume; ESV, end-systolic volume; SV, stroke volume; EF, ejection fraction; SW, stroke work; LVPP, left ventricular peak pressure.

Table 3 Cardiac responses in LVAD treatment group

HF	L1	L2	L3	L4	L5	L6
CO (L/min)	4.5	4	4	4	4	4
EDV (mL)	77	76	76	74	71	71
ESV (mL)	61	62	62	61	61	62
SV (mL)	17	15	14	12	11	9
EF (%)	21	19	18	17	15	13
SW (mmHg mL)	968	600	412	234	109	46
LVPP (mmHg)	102	86	63	39	20	9

CO, cardiac output; EDV, end-diastolic volume; ESV, end-systolic volume; SV, stroke volume; EF, ejection fraction; SW, stroke work; LVPP, left ventricular peak pressure.

Fig. 4(c)는 좌심실최대압력을 나타낸 그래프이다. 심부전의 심각도가 증가할수록 좌심실최대압력은 감소한다. 심부전 1 단계에서는 LVAD 치료군에서 좌심실최대압력이 대조군의 그것에 비해 큰 반면에 심부전 2 단계에서 6 단계에서는 LVAD 치료군에서 좌심실최대압력이 대조군의 그것에 비해 작았다. 심부전 5 단계에서와 6 단계에서의 대조군과 LVAD 치료군의 좌심실최대압력의 차이가 가장 크게 나타났다.

마지막으로, Fig. 4(d)는 수축성 ATP 소모율에 대한 심박출작업량의 비를 나타낸 그래프이다. 심부전의 심각도가 증가할수록 수축성 ATP 소모율에 대한 심박출작업량의 비는 감소하였다. 같은 단계의 심부전에서 LVAD 치료군에서의 수축성 ATP 소모율에 대한 심박출작업량의 비가 대조군의 그것에 비해 더 낮았으며 그 차이는 심부전 1 단계에서 가장 크게 나타났다.

Table 2 와 Table 3 은 대조군과 LVAD 치료군에서의 심혈관계 응답을 보여준다; 심박출량(CO), 좌심실의 확장기말 부피(EDV)과 수축기말 부피(ESV), 1 회 심박출량(SV), 1 회 심박출분율(EF), 심박출작업량(SW), 좌심실피크압력(LVPP). 심부전의 단계가 증가할수록 심박출량이 감소하는 것을 볼 수 있으며, 확장기말부피와 수축기말 부피가 함께 증가하며, 1 회 심박출과 심박출 분율이 함께 감소하였다. 심박출작업과 좌심실피크압력도 심부전 정도가 증가할수록 감소하였다. LVAD 치료그룹에서는 심박출량은 1 단계 심부전에서 제외하고는 LVAD 의 박동유량인 4L/min 으로 동일하였다. 확장기말부피는 심부전 정도가 증가할수록 대조군에서와 달리 감소하였다. 심박출 작업량과 좌심실 피크압력 값이 대조군에 비해 LVAD 치료군에서 현저히 감소하였음을 확인할 수 있다.

3. 결론

심신회복을 목표로 LVAD 치료를 시작하는 환자의 입장에서는 심실의 부하감소 측면에서 LVAD 의 효율성을 고려하여 치료시기를 결정하여야 한다. 동물실험 또는 임상실험을 통한 다양한 사례연구로 LVAD 의 적절한 치료시기를 결정하는 기준을 만들 수 있지만, 시간적, 경제적 비용과 측정 장비의 성능의 한계로 그 기준을 제시하는 것은 어려운 일이다. 이 한계를 극복하기 위하여 본 연구에서는 심실의 전기역학적 삼차원 유한요소모델과 혈관계의 Wind-kessel 기반의 집중 파라미터식 모델을 결합하여, 다양한 심부전 단계에서 LVAD 의 박동효율 및 부전심장에 미치는 부하감소 효과를 예측하였다.

본 연구그룹의 선행연구에서 활용했던 전체 심혈관계의 Wind-kessel 모델 기반의 집중파라미터식 모델에서는 거시적인 관점에서 각 컴포넌트에서의 압력과 부피만을 알 수가 있었다. 그러나 본 연구에서 이용한 심실의 삼차원 유한요소모델은 심근조직 내부의 국소적 응력, 수축성 ATP 소모율 등을 계산할 수가 있었다(Fig. 2). 심실의 섬유결의 방향이 심실 벽의 두께방향으로 다르기 때문에 심실조직의 응력과 수축성 ATP 소모율이 다르게 나타난다.

본 연구에서는 세포질에서의 칼슘의 농도 프로파일을 심장의 수축력을 결정하는 주된 인자로 가정을 하고, Ca⁺ transient 의 피크 값의 비례계수를 6 단계로 나누어 칼슘의 농도프로파일을 6 단계로 적용함으로써, 6 단계의 심부전 단계를 만들었다. 심부전의 심각도 단계가 증가할수록 심실의 수축력이 감소하기 때문에 혈액을 심장 밖으로 박출하는 양이 줄어든다. 따라서 혈액이 심실에 누적되게 되고 그로 인해 확장기말부피와 수축기말 부피

가 증가하게 된다. 이것이 압력-부피 선도가 오른쪽으로 이동하게 되는 이유이다(Fig. 3(a)). LVAD 치료군에서는 LVAD 가 누적된 심실내부의 혈액을 혈관으로 박출하기 때문에 심실의 확장기말부피와 수축기말부피가 정상수준으로 유지가 된다. 또한, 심실의 부피를 지속적으로 감소시키기 때문에 심실의 피크압력도 감소하게 된다(Fig. 3(b)).

심실의 수축성 ATP 소모율은 심실이 실질적으로 혈액을 박출하는데 사용되는 에너지의 소모율이고 좌심실최대압력은 좌심실이 혈액을 박출하기 시작하는 시점에서의 압력이다. 이 두 지표는 각각 LVAD 치료 시에 에너지측면에서의 심실의 부하감소와 압력부하감소를 나타낸다.⁽¹²⁾ LVAD 치료군에서 수축성 ATP 소모율이 대조군에 비해 현저하게 감소하는데 심부전 5 단계에서 가장 높은 감소를 보였다(Fig. 4(a)). 좌심실최대압력도 LVAD 치료군에서 현저한 감소를 보였고 심부전 5,6 단계에서 가장 높은 감소를 보였다(Fig. 4(b)). 이는 심부전 5 단계에서 LVAD 가 심실의 부하감소에 가장 크게 기여함을 의미한다. 즉, 심부전 5 단계에서 가장 효율적인 LVAD 의 치료가 수행될 것을 암시한다.

이 시뮬레이션 연구를 통해 예측된 심장혈관 응답은 앞으로 심장회복을 고려하여 LVAD 치료를 하고자 하는 임상연구자들에게 좋은 참조자료로써 활용될 것이다.

후 기

본 연구는 연구재단(No. 2011-0009335, 2011-0028925)과 한국 산업기술진흥원의 지원을 받아 수행 되었음.

참고문헌 (References)

- (1) Casarotto, D., Bottio, T., Gambino, A., Testolin, L., and Gerosa, G., 2003, "The Last to Die is Hope: Prolonged Mechanical Circulatory Support with a Novacor Left Ventricular Assist Device as a Bridge to Transplantation," *J Thorac Cardiovasc Surg*, Vol. 125, No. 2, pp. 417~418.
- (2) Goldstein, D.J., 2003, "Worldwide experience with the MicroMed DeBakey Ventricular Assist Device as a Bridge to Transplantation," *Circulation*, Vol. 108 Suppl 1, No. pp. II272~277.
- (3) Schweiger M., Vierecke, J., Potapov, E. and Krabatsch, T., 2013, "Management of Complications in Long-Term LVAD Support," *Int J Artif Organs*, Vol. 36, No. 6, pp. 444~446.
- (4) Lim K.M., Kim, I.S., Choi, S.W., Min, B.G., Won, Y.S., Kim, H.Y. and Shim, E.B., 2009, "Computational Analysis of the Effect of the Type of LVAD Flow on Coronary Perfusion and Ventricular Afterload," *J Physiol Sci*, Vol. 59, No. 4, pp. 307~316.
- (5) Lim, K.M., Lee, J.S., Song, J.H., Youn, C.H., Choi, J.S. and Shim, E.B., 2011, "Theoretical Estimation of Cannulation Methods for Left Ventricular Assist Device Support as a Bridge to Recovery," *J Korean Med Sci*, Vol. 26, No. 12, pp. 1591~1598.
- (6) Ten Tusscher, K., Noble, D., Noble, P. and Panfilov, A., 2004, "A Model for Human Ventricular Tissue," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, Vol. 286, No. 4, pp. H1573~1589.
- (7) Fox, J.J., McHarg, J.L. and Gilmour, R.F., Jr., 2002, "Ionic Mechanism of Electrical Alternans," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, Vol. 282, No. 2, pp. H516~530.
- (8) Rice, J.J., Wang, F., Bers, D.M. and de Tombe, P.P., 2008, "Approximate Model of Cooperative Activation and Crossbridge Cycling in Cardiac Muscle Using Ordinary Differential Equations," *Biophys J*, Vol. 95, No. 5, pp. 2368~2390.
- (9) Helm, R.H., Byrne, M., Helm, P.A., Daya, S.K., Osman, N.F., Tunin, R., Halperin, H.R., Berger, R.D., Kass, D.A. and Lardo, A.C., 2007, "Three-Dimensional Mapping of Optimal Left Ventricular Pacing Site for Cardiac Resynchronization," *Circulation*, Vol. 115, No. 8, pp. 953~961.
- (10) Wu, Y., Bell, S.P., Trombitas, K., Witt, C.C., Labeit, S., LeWinter, M.M. and Granzier, H., 2002, "Changes in Titin Isoform Expression in Pacing-Induced Cardiac Failure Give Rise to Increased Passive Muscle Stiffness," *Circulation*, Vol. 106, No. 11, pp. 1384~1389.
- (11) O'Rourke, B., Kass, D.A., Tomaselli, G.F., Käab, S., Tunin, R., and Marbán, E., 1999, "Mechanisms of Altered Excitation-Contraction Coupling in Canine Tachycardia-Induced Heart Failure, I Experimental Studies," *Circulation*, Vol. 84, No. 5, pp. 562~570.
- (12) Lim, K.M., Constantino, J., Gurev, V., Zhu, R., Shim, E.B., and Trayanova, N.A., 2012, "Comparison of the Effects of Continuous and Pulsatile Left Ventricular-Assist Devices on Ventricular Unloading Using a Cardiac Electromechanics Model," *J Physiol Sci*, Vol. 62, No. 1, pp. 11~19.