

3 차원 심실모델을 이용한 심장의 탈분극 시뮬레이션

이 경중*, 윤 형로

연세대학교 보건과학대학 의용전자공학과

Simulation of the cardiac depolarization based on
three dimensional ventricular model.

K. J. LEE, H. R. YOON

Dept. of Biomedical Eng. College of Health Science, Yonsei Univ.

ABSTRACTS

The cardiac depolarization model using three dimensional ventricular model is simulated. To study this theme, we constructed a cardiac ventricular model and simulated the cardiac activation process using the action potential duration and the activation time. The cardiac ventricular model is generated by the logical combination of the elliptic equations. The action potential duration could be obtained from the fact that it is linearly distributed between model cells. The cardiac activation process was simulated by the law of "all-or-none". Based on the activation time and the action potential duration the cardiac potential at the arbitrary time after the activation of the model cell was computed. To test the validity of model, the comparison the results of model simulation with the physiological data was performed.

1. 서 론

심근세포의 활성화 및 활동전위에 대한 연구는 심장기능의 이상 유무를 결정해주는 중요한 파라미터로서 이로부터 구한 심근세포의 활성화 과정과 체표면 전위와의 관계는 심장질환의 진단 및 질환이 있는 심장의 내부상태를 정확히 알 수 있는 자료를 제시해 주기 때문에 매우 중요하다. 특히 심근경색 bundle branch block 과 같은 상태가 되면 흥분은 정상적인 경로를 통과하지 않기 때문에 체표면에서 측정된 심전도 파형은 왜곡을 일으키게 되는데 이 경우 심장내부의 상황을 정확히 알 수 없으며 이를 위해서는 먼저 흥분을 절개한 후 심장에 전극을 설치하여 실험적으로 흥분과정을 측정한 후 체표면에서의 전위와 심장내에서의 흥분의 전파 과정과의 관계를 규명해야 하므로 실제 실험상 많은 어려움이 있다.

이와같은 연구를 위해 초기에는 주로 개나 고양이등의 심장을 이용하여 실험하였으나 1970 년에 Durrer 등[1]에 의해 인간의 심장을 이용한 활성화 과정에 대한 기초연구가 이루어졌다. 그후 Okajima[2], Solomon & Silvester 등[3]에 의해 초보적인 탈분극 모델이 제시되었고, Van Capelle 와 Durrer[4]는 결합된 흥분성 세포들이 2차원으로 배열되어 있는 상태에서 부정맥을 시뮬레이션 하였다. Miller 와 Geselowitz[5] 는 Durrer의 실험결과를 이용한 3차원 탈분극 모델을 제시하였으나 활성화과정을 수동적으로 표시함으로써 심장의 비정상적인 전도를 시뮬레이션 할 경우 심근세포가 흥분되는 시간이 변하게 되어 정확한 결과를 얻지 못하는 단점

이 있다.

그러므로 본 연구에서는 수학적 모델을 근거로 심실의 3차원 모델을 구성한 후 자극전도에 의한 심장의 탈분극 모델을 제시하려고 한다.

2. 모델구성

심장의 활성화 과정을 시뮬레이션 하기 위한 모델은 심장의 해부학적 구조와 전기생리학적 특성을 근거로 구성한다.

심장내에서의 흥분은 전기전도 시스템에 의해 전달되는데 특히 심근 세포간에 전기적인 저항이 낮은 특성을 지닌 connexion 이라 부르는 특수한 구조물이 삽입되어 있기 때문에 효과적으로 흥분이 전달될 수 있다. 또한 심장을 전체적으로 볼때 심근을 구성하는 근섬유들은 방향성을 갖고 있는 것을 관찰할 수 있다. 즉 근섬유가 위에서 아래방향으로 뻗어있는 것이 아니라 심장 중심을 향하여 나선 (spiral) 방향으로 뻗어있기 때문에 횡방향으로의 전도특성과 종방향으로의 전도특성이 다르다[6], [7], [8]. 그러나 심근의 연결구조가 전체적인 측면에서 볼 때 합포체(syncytium) 구조를 갖기 때문에 근육세포간의 저항성분이 작아 신호를 균일하게 전달한다고 가정할 수 있으므로 심근은 isotropic 하다고 가정한다. 또한 심방(우심, 좌심방)은 두께가 1 mm 정도로 2 차원으로 모델링하며, 우심실은 두께가 0.5 cm 이며 좌심실은 두께가 1 cm 정도가 되므로 3 차원으로 모델을 구성하여야 한다.

일반적으로 심실에서의 활성화과정은 심실의 여러 부위에 전극을 삽입시킨 후(보통 수 백개), 기록 전극 부위를 흥분 파두면(wavefront)이 지나갈 때 전극에서의 전위변화 및 흥분 파두면의 도달 시간을 관측함으로써 알 수 있다. 흥분 파두면이 동시에 도달한 점들을 연결한 것을 동시선도(isochrones map)라 부르며 이것은 심장의 활성화 경로를 밝히는데 매우 중요하다. 본 연구에서는 Durrer 등의 실험결과를 이용하여 심실의 흥분상태를 시뮬레이션 하였다.

심실의 모델을 구성하기 위한 일반적인 방법으로는 심실의 각 세포들을 3 차원 공간내에 존재하는 좌표값으로 표시하는데 이 방법은 정밀하게 모델링을 할 수 있는 장점이 있으나 매우 많은 시간이 소요되며 비효율적이다. 반면 본 연구에서 사용하려고 하는 방법은 여러개의 수식을 조합하여 심실모델을 구성하려고 한다. 구성하려고 하는 심실의 모델은 33 X 25 X 28 개의 직육면체 내부에 존재하는 미세한 정육면체들의 집합으로 가정했으며 정육면체의 중심점이 그 세포의 대표값을 갖는다고 가정한다.

심실모델을 구성하기 위한 기본적인 수학적 모델은 식 1에 나타

난 타원방정식이다.

$$((X-d)^2/a^2) + ((Y-e)^2/b^2) + ((Z-f)^2/c^2) = 1 \quad (\text{식 1})$$

그러나 심실은 이상적인 타원형을 이루지 않고 있으므로 4 개의 타원방정식들을 조합하여 해부학적인 데이터를 근거로 변수들(a, b, c, d, e, f)을 조정하면서 인간의 심실과 유사한 모델을 구성한다. 즉 우심실과 좌심실의 심내벽(endocardial wall)과 심외벽(epicardial wall)을 각각 하나의 타원방정식으로 나타내어 이들 4 개의 방정식들의 논리조합등을 이용하여 구성하였다.

3. 심실의 탈분극 모델

심근은 해부학적 구조상 anisotropic 하지만 Wei 등[9]에 의해 연구된 결과에 의하면 anisotropic 인 경우 심근에서의 활성화 패턴이 isotropic 인 경우의 패턴과 비교해볼 때 크게 차이가 나지 않는다고 보고되었기 때문에 심근은 isotropic 하다고 가정하고 활성화 과정을 모델링하였다. 본 연구에서 구성한 모델에서는 한 세포가 흥분되었을 때 시간이 지남에 따라 흥분은 27개의 방향으로 인접한 세포들로 전파된다. 이때 한 모델세포의 흥분 결과가 인접 모델 세포들에 영향을 줌으로 인해 흥분이 전도되는데 임의의 시간 t 에서 모델세포 i 가 인접한 세포에 의해 활성화되는 과정은 식 2와 같다.

$$t - T_i > RF \quad (\text{식 2})$$

단 T_i 는 현재의 세포가 흥분된 시간이며, RF는 불응기이다. 이 식은 모델세포가 흥분된 후 불응기 상태를 벗어났는가를 결정해주는 식이다. 흥분의 전도는 빠른전도(fast conduction)와 느린전도(slow conduction)로 구분된다. 빠른전도 현상은 심실내의 특수전도 조직에서 흥분이 전파되는 경우이며 느린전도 현상은 단순한 심근에서의 흥분전도를 나타낸다. 한 모델세포가 흥분된 후 인접 세포들로 퍼져나갈때 지연시간을 갖는데 연구에서는 표 1에 나타난 것과 같이 27개 방향을 세 그룹으로 나누어 각 그룹에 대하여 일정한 지연시간을 할당하는 방식으로 시뮬레이션 함으로써 모델의 정밀도의 향상을 기하였다. 표1에 기입된 수치들은 Durrer 등의 실험결과를 근거로 설정한 값들이다.

심근세포들은 한번 흥분하면 심근특유의 활동전위 파형을 발생하는데 활동전위 파형의 폭을 활동전위 지속시간(Action Potential Duration:APD)이라 부른다. 심근세포들의 활동전위의 파형은 형태면에 있어서는 매우 비슷하지만 심실내의 세포의 위치에 따라 다르다. 인간의 심장 및 동물의 심장에 대한 실험결과에 의하면 활동전위 지속시간은 심장의 심외막과 base 부분에서 짧고, 심내막과 apex 부분에서 길다. 이와같은 활동전위 지속시간을 근사적으로 시뮬레이션 시키기 위해 본 연구에서는 좌심실(P_L)과 우심실(P_R)에 가장 긴 활동전위 지속시간(APD_L)을 설정하고 또한 base 부분(P_B)에 가장 짧은 활동전위 지속시간(APD_B)을 할당한 후에 생리학적인 데이터 및 활동전위 지속시간 분포의 선형관계를 나타내는 식 3과 식 4를 이용하여 활동전위 지속시간을 할당하였다.

$$t1 = [APD_L - ((APD_L - APD_B) * R_L/R1)] \quad (\text{식 3})$$

$$t2 = [APD_L - ((APD_L - APD_B) * R_R/R2)] \quad (\text{식 4})$$

단 R_L , R_R 은 임의의 점 P(i, j, k)에서 각각 P_L, P_R 까지의 거리이며 $R1, R2$ 는 각각 P_B 점에서 P_L, P_R 까지의 거리이다. 이식에서 구한 t1, t2 값중 더 큰 값을 P 점에서의 활동전위 지속시간으로

할당한다. 활성화 시간과 활동전위 지속시간을 근거로 각 모델세포에서의 활동전위를 시뮬레이션 시키기 위해 그림 1과 같은 심장의 활동전위 파형을 이용하였다. 이 파형을 컴퓨터로 시뮬레이션 시키기 위해 전체 파형을 6개의 구간으로 나누었으며 이 파형을 근거로 모델세포가 흥분후 임의의 시간이 지난 후의 전위를 구할 수 있다. 특히 활동전위 지속시간이 감소된 경우를 시뮬레이션 하기 위해서는 세그먼트 1, 2만을 가변시키고 세그먼트 3, 4, 5, 6 은 변화시키지 않는다.

4. 실험 및 결과 고찰

수학적 수식 모델을 근거로 심근에 대한 3차원 모델을 구성한 후 심근의 탈분극 과정, 활성화 시간, 활동전위 지속시간 및 임의의 시간에서 각 모델 세포의 전위를 근거로 심실의 탈분극 과정을 시뮬레이션 하였다. 컴퓨터는 IBM 386(DX)을 이용하였고 프로그래밍 언어로는 C 언어를 사용하였다.

여러개의 타원방정식의 논리조합으로 구성된 심실의 3차원 모델이 그림 2에 나타나 있다. 그림 2-a 와 2-b는 각각 심실의 종방향 및 횡단면을 나타내고 있다. 그림에서 '*'부분이 근육부분을 나타내고 있으며, 좌심실의 두께가 우심실의 두께에 비하여 약 2 배 정도 크도록 모델링되었다.

심실모델을 이용하여 구한 활동전위 지속시간에 대한 시뮬레이션 결과가 그림 3에 나타나있다. 나타난 숫자는 APD_L 과 APD_B 차이를 기준으로 규준화 시킨 값으로서 숫자들간의 해상도는 $0.1 * |APD_L - APD_B|$ 이며, 크기가 클수록 활동전위 지속시간이 큰 경우이다. 활동전위 지속시간을 시뮬레이션 하기 위해 $APD_L(240 \text{ ms})$ 과 $APD_B(120 \text{ ms})$ 는 심장의 apex부분과 base 부분에 할당시켰다. 이 결과들은 볼 때 심실의 심내막에서 심외막으로 갈수록, apex에서 base쪽으로 갈수록 활동전위가 감소함을 알 수 있고 이 결과는 인간의 심장에 대한 활동전위 지속시간 모델링 결과와 유사함을 알 수 있다[5], [10].

그림 4는 심실의 활성화 과정을 시뮬레이션 시킨 결과이다. 심실에서 가장 먼저 활성화되는 부분은 심실간에 존재하는 중격과 유두근(papillary muscle) 부분인데 본 모델에서는 유두근과 같은 특정 근육에 대한 모델이 제시되어 있지 않으므로 심실에서 처음으로 활성을 시작하는 부위로서 apex 부근의 좌심실 중격부분을 설정하여 활성화 과정을 시뮬레이션 하였다.

그림에 나타난 숫자는 심근의 활성화 시간을 최대 활성화 시간에 대하여 규준화시킨 값으로서 숫자가 작을수록 빨리 활성화 됨을 의미한다. 그림에 나타난 결과에 의하면 '0' 부위에서 시작된 심근의 활성화는 apex부분을 활성화 시킨 후 동시에 우심실과 좌심실을 향하여 진행하며 우심실이 좌심실 보다 먼저 활성화 됨을 관측할 수 있다. 심실전체가 활성화되는 시간은 85 ms 로 나타났으며 이 값은 정상적인 QRS 폭이 70 ms - 90 ms 인 것을 고려해 볼 때 적절함을 알 수 있다.

그림 5는 심근세포가 활성화된후 임의의 시간(30, 60, 90, 120 ms) 이 지난후 심근세포에서의 활동전위를 나타낸 그림이다. 활동전위 즉 세포내부의 전위를 계산하기 위해서는 모델세포의 각 점에서의 활성화시간(activation time)과 활동전위 파형(APD)이 필요하다. 그림에서 '*' 표시는 특정 심근이 활성화된 초기상태의 전위로서 그림 1에서 10 mV 값을 의미한다. '0'은 아직 활성이 안된 경우이고, 각 숫자들은 완전히 흥분된 상태후 서서히 회복된 상태를 나타내고 있다.

본 연구결과는 심장내의 전기적인 현상들을 관측하여 매핑함으로써 부정맥의 근원을 정확히 예측할 수 있으며, 심장의 이상상태를 파악함으로써 불규칙적인 심장상태를 모델링할 수 있는 자료로 사용 가능하다.

5. 결 론

본 연구는 심실의 3차원 모델을 구성하여 심실의 탈분극 모델을 시뮬레이션시킨 것으로서 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 타원방정식들에 대한 논리조합을 이용하여 근사적인 심실의 3차원 모델을 구성할 수 있다.
2. 선형방정식에 의한 활동전위 지속시간을 시뮬레이션시킬 수 있으며 활동전위 지속시간들간에 경도의 존재 및 전기생리학적 데이터와 유사한 활동전위 지속시간에 대한 분포를 시뮬레이션 시킬 수 있었다.
3. 심장의 탈분극에 따른 등전위선을 구하였으며 심근이 활성화된 후 임의의 시간에서의 심근의 전위를 구할 수 있었다.

참고문헌

1. Durrer, D., Vandam, R.T., Freud, G.E., Janse, M.J., Meigler, F., Arzbaecher, R., "Total Excitation of the Isolated Human Heart," CIRCULATION, vol. 41, pp. 899-912, 1970
2. Okajima, M., Fujino, T., Kobayashi, T., Yamado, K., "Computer simulation of the propagation process in Excitation of the Ventricles," CIRC RES vol. 23, pp. 203-211, 1968
3. Solomon J.C and Silvester R.H, "Simulation of measured activation sequence in the human heart," Amer. Heart J., vol. 85, pp. 518-524, 1973.
4. Van Capelle F.J.L and Durrer D, "Computer simulation of arrhythmias in a network of coupled excitable elements. Circ. Res., vol. 47, pp. 454-464, 1980.
5. Miller W.T. III and Geselowitz D.B, "Simulation studies of the electrocardio -gram I: the normal heart. Circ. Res. vol. 43, pp. 301-315, 1978.
6. Robert D.E and Scher A.M, "Effect of tissue anisotropy on extracellular potential fields in canine myocardium in situ," Circ. Res. vol. 50, pp. 342-351, 1982.
7. Roberts D.E, Hersh L.T and Scher A.M, "influence of cardiac fiber orientation on wavefront voltage, conduction velocity, and tissue resistivity", Circ. res. vol. 44, pp. 701-712, 1979
8. Streeter D.D Jr, Spotnitz H.M, Patel D.P, Ross J.Jr, and Sonnenblick E.H, "Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole", Circ. RES. Vol. 24. pp. 339-347, 1969
9. Wei D, Yamada G, Hasegawa K, et al., "Evaluation of the rotating anisotropy of the ventricular myocardium : a simulation study," PAIC of the IEEE in EMBS, vol. 11, pp. 80-81, 1989.

10. Aoki, M., Okamoto, Y., Mushi, T., Harumi, K., "Three dimensional of the ventricular Depolarization and Repolarization Process and Body Surface Potentials: Normal Heart and Bundle Branch Block. IEEE TRANS. BME-34, pp. 454-462, 1987

표 1 모델세포의 각 방향에 대한 전도지연시간
Table 1 Conduction delay time for all direction of model cells

| 그룹 | 방 향 | 빠른전도 지연시간 | 느린전도 지연시간 |
|--------|--|-----------|-----------|
| 그룹 I | (0, 1, 0)(0, -1, 0) (1, 0, 0)(-1, 0, 0) (0, 0, 1)(0, 0, -1) | 7 ms | 17 ms |
| 그룹 II | (0, -1, 1)(-1, 0, 1) (0, 1, 1)(1, 0, 1) (1, -1, 0)(-1, -1, 0) (-1, 1, 0)(1, 1, 0) (1, 0, -1)(0, -1, -1) (-1, 0, -1)(0, 1, -1) | 10 ms | 27 ms |
| 그룹 III | (1, -1, 1)(-1, -1, 1) (1, 1, 1)(-1, 1, 1) (1, -1, -1)(1, 1, -1) (-1, -1, -1)(-1, 1, -1) | 14 ms | 35 ms |

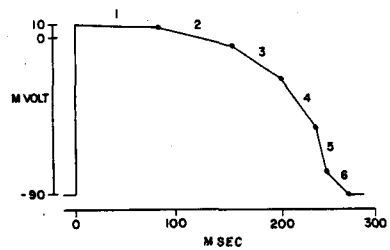


그림 1 심근의 활동전위 모델
Fig.1 The myocardial action potential model

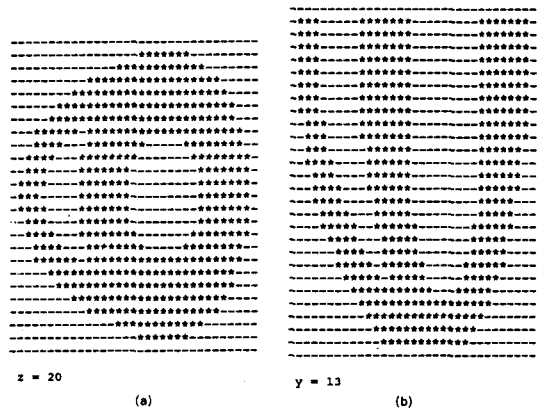


그림 2 구성한 심실의 3차원 모델
Fig.2 Three dimensional ventricular model

