

# 세포-신경계-혈류역학 시스템 통합모델에 의한 심장역학 분석

전형민<sup>†</sup>·심은보<sup>\*</sup>

## Computational analysis of heart mechanics using a cell-autonomic nerve control-hemodynamic system coupled model

Hyung Min Jun, Eun Bo Shim

**Key Words:** Autonomic Nerve Control(자율신경계), Cell(세포), Hemodynamic System model(혈류역학적 시스템), Hemorrhage(혈액유출)

### Abstract

A model of the cardiovascular system coupling cell, hemodynamics and autonomic nervecontrol function is proposed for analyzing heart mechanics. We developed a comprehensive cardiovascular model with multi-physics and multi-scale characteristics that simulates the physiological events from membrane excitation of a cardiac cell to contraction of the human heart and systemic blood circulation and ultimately to autonomic nerve control. Using this model, we delineatedthe cellular mechanism of heart contractility mediated by nerve control function. To verify the integrated method, we simulated a 10% hemorrhage, which involves cardiac cell mechanics, circulatory hemodynamics, and nerve control function. The computed and experimental results were compared. Using this methodology, the state of cardiac contractility, influenced by diverse properties such as the afterload and nerve control systems, is easily assessed in an integrated manner.

### 1. 서론

피지옴(Physiome)은 생명 과학 현상을 이해하고 접근하는 획기적인 학문이다. 특히 심장 피지옴 [1]은 여러 생명과학 분야 전문가들 사이에서 가장 활발하게 연구되는 분야이며 세포수준에서부터 조직, 장기 그리고 시스템까지 컴퓨터에 의해 수치적으로 모델링 되었다. 심장의 메카니즘은 혈류역학적 시스템 모델과 긴밀하게 연관되어 있다. 심근 벽 두께를 포함한 심장의 기능 및 심혈관 시스템의 혈류역학은 자율신경계에 영향을 받

는다. 그러므로 본 연구에서는 세포를 기반으로 하는 라플라스(Laplace) 심장모델[2]과 자율신경계 (autonomic nervous system) 모델[3]을 혈류역학적 시스템 모델에 통합하였다. 생리학적 관점에서 심혈관계를 조절하는 자율조절 신경은 매우 중요하다. 특히 자율 조절 신경에 의해 변하는 심박 동수(heart rate)와 수축력(contractility)은 심장 기능 유지 및 생존에 있어 중요한 역할을 한다. 혈압의 항상성을 유지하기 위해서 신경계 말단에서는 신경 전달 물질인 norepinephrine 또는 acetylcholine를 방출한다. 신경전달물질에 의해 활성화 된  $\beta$ -adrenergic receptor는 심장의 수축력과 심박 동수를 증가 시킨다. 혈류 순환계에서 혈압의 항상성은 세포 사이의 관계에 의해 조절되므로 세포와 혈류역학적 시스템 모델과의 연동은 매우 중요하다. 이전 연구에서는 심실세포 모델

---

<sup>†</sup> 전형민, 강원대학교 기계메카트로닉스공학부  
E-mail : cincus@kangwon.ac.kr  
TEL : (033)242-2102

<sup>\*</sup> 심은보 강원대학교 기계메카트로닉스공학부

과 수축모델과 통합하였다[2]. 본 연구에서는 심장의 기능을 분석하기 위하여 세포를 기반으로 하는 Laplace heart에 자율조절 신경모델을 결합하고 혈류역학적 심혈관 모델에 통합하였다. 심근세포의 컴퓨터 시뮬레이션의 접근은 Nygren[6]과 ten Tusscher[4]에 의해 전기생리학적으로 모델링된 인간의 수치적 심방세포와 심실세포 모델에 기반한다. 또한 Negroni-Nascano 모델[5]은 두께를 가진 Laplace heart의 수축력을 발생하는데 사용된다. Laplace heart에서 발생한 수축력은 혈류역학적 시스템 모델의 대동맥 압력을 발생시킨다. 자율조절신경 모델은 Heldt에 의해서 제안된 baroreflex system 과 cardiopulmonary reflex system 모델을 사용하였다[3]. 신경계 모델에 의한 심근의 수축력에 대한 반응은 L-type  $Ca^{2+}$  channel과 sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase(SERCA)의 기능변화로 모델링 된다. 위의 2가지 세포차원의 기능변화는 실험적 데이터에 의해 수치적으로 모델링 되었다.

## 2. 세포-신경계-시스템 통합모델

### 2.1 수치적 세포 모델

본 연구에서는 심근의 수축을 모델링 하기 위하여 TNNP 모델[4]에 NL 모델[5]을 결합하였다. 심방세포는 Nygren 모델[6]을 사용하였으며 심실 모델과 같은 방법으로 NL 모델을 적용하였다.

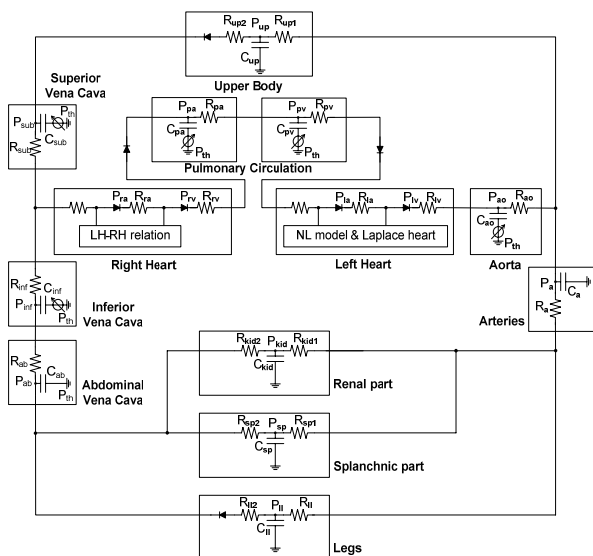


Fig. 1 Lumped parametric representation of our model of the cardiovascular system.

TNNP 모델과 NL 모델의 결합은 이전 연구에서 자세히 설명 되어 있다[2].

### 2.2 수치적 수축모델과 Laplace 심장 모델

심방과 심실세포의 Passive force는 Landesberg와 Sideman에 의해서 제안된 방법을 사용하였다[7]. NL 모델에 의해서 발생하는 힘은 Laplace 법칙에 의해 심방과 심실 압력으로 대체된다. 심실 압력은 Systemic circulation에 직접 적용된다. 구로 표현된 Laplace heart의 반지름 변화는 심방과 심실의 볼륨의 변화로부터 얻어지는 혈액의 분출 및 흡수와 연동된다. NL모델과 Laplace heart의 연동은 이전 연구에서 자세히 설명되었다[2].

### 2.3 혈류 시스템 모델과 자율신경계 모델

본 연구에서는 Cardiovascular system을 시뮬레이션하기 위하여 Lumped parameter model을 사용하였다. 심장부분을 제외하고는 Heldt 모델에서 사용된 혈류 역학적 시스템 모델과 유사하다. Fig. 1는 Heldt의 혈류 역학적 시스템 모델을 보여준다. Heldt 모델은 upper body, renal, splanchnic 그리고 extremity의 4개 영역으로 표현되며 15개의 compartment로 구성된다. 각각은 선형적, 비선형적 그리고 시간에 종속적인 저항(resistance), 캐패시턴스(capacitance)로 표현된다. 두 개의 다이오드는 심장 밸브를 모델링 한다. NL 모델과 Laplace's law는 심장 수축을 모델링 하기 위하여 적용된다.

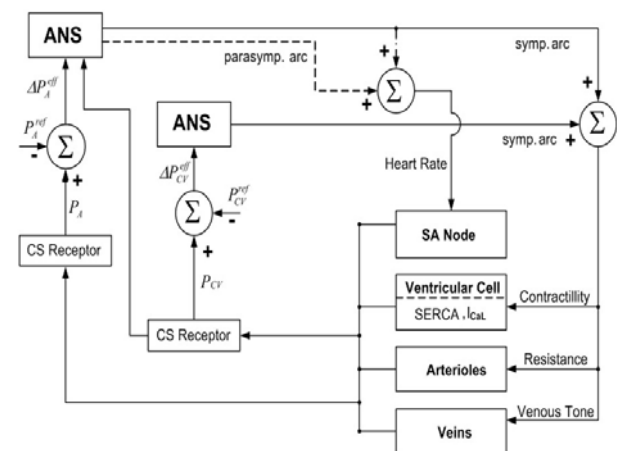
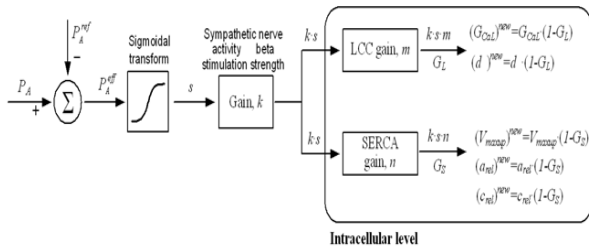


Fig. 2 Diagrammatic representation of the reflex model.



**Fig. 3** Schematic showing the modulation of heart contractility by LCC and SERCA.

자율신경계 모델은 심장의 수축력을 제외하고는 Heldt 모델을 기반으로 모델링 되었다[3]. Fig. 2 은 신경계 모델에 대한 개략도이다. 본 연구에서는 심혈관 시스템 모델의 단기간 조절을 위하여 Heldt 모델의 Atrial baroreflex system 모델과 Cardiopulmonary reflex system 모델을 통합하였다. 경동맥(carotid sinus)에 있는 Baroreflex receptor와 Central veins에 있는 Cardiopulmonary receptor는 자율조절신경계(ANS)에 압력의 변화를 전달한다.

심장 수축력에 대한 조절은 세포와 시스템의 통합적 방법으로 모델링 된다. Saucerman과 McCulloch의 연구[11]에서와 같이  $\beta$ -stimulation 효과는 교감신경에 의해서 활성화 된다. Fig. 3은 교감신경에 의한 심장 수축력에 대한 개략도이다. 첫 번째 단계는 Error signal를 구하는 것이다. Error signal은 식(1)과 같이 Baroreceptor에서 측정된 압력에서 미리 지정된 압력의 차로써 얻어질 수 있다.

$$s = 18 \cdot \arctan\left(\frac{P_A - P_A^{ref}}{18}\right) \quad (1)$$

Error signal은 교감신경계의 세기로 바뀌며 두 변수 사이의 관계를 얻기 위해 Gain value, k를 설정하였다.  $\beta$ -stimulation의 결과는  $k \cdot s$ 로 표현되며 전체의 Gain value는 동맥의 Error signal을 LCC와 SERCA의 활성으로 변환하여 구할 수 있다. LCC에 대한 Gain value는  $G_L = k \cdot s \cdot m$ 으로 표현되며 SERCA에 대한 Gain value는  $G_S = k \cdot s \cdot n$ 으로 표현된다.

Gain value, k를 구하기 위해 본 연구에서는 실험적 데이터 참고하였다. Suga와 Sagawa의 실험적 연구[8]에서는 경동맥 압력이 200mmHg에서 50mmHg로 감소가 되었을 때 End-systolic pressure

/ volume (ESPV) 선도의 기울기가 33%변화 했다. 그러므로 본 연구에서는 50mmHg 혈압이 감소하였을때 ESPV선도의 기울기가 33%증한 Gain value, k를 구했다.

$$(G_{CaL})^{new} = G_{CaL} \cdot (1 - G_L) \quad (2)$$

$$(d_{\infty})^{new} = d_{\infty} \cdot (1 - G_L) \quad (3)$$

$G_{CaL}$ 은 TNNP model에서 사용된 Maximal conductance이다. Gain value,  $G_S$ 에 의한 SERCA 기능의 변화는  $I_{up}$ 의 최대 전류와  $I_{rel}$ 의 최대 전류를 변화 시킴으로 모델링 되었다.  $a_{rel}$ 과  $c_{rel}$ 은  $I_{rel}$ 의 계수이며 이 두 개수를 변화로  $I_{rel}$ 의 최대 전류를 변화 시킬수 있다.

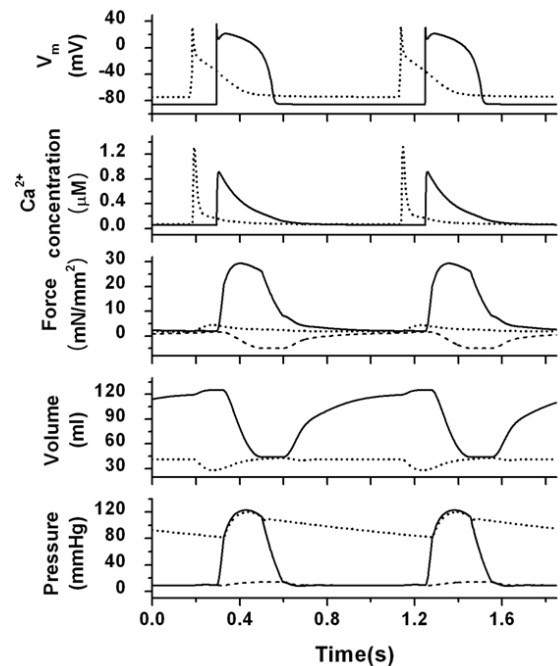
$$(V_{maxup})^{new} = V_{maxup} \cdot (1 - G_S) \quad (4)$$

$$(a_{rel})^{new} = a_{rel} \cdot (1 - G_S) \quad (5)$$

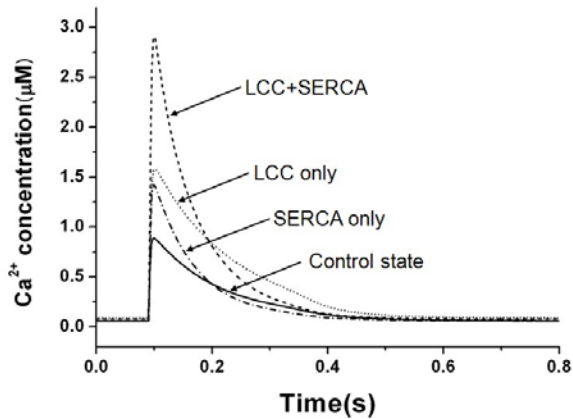
$$(c_{rel})^{new} = c_{rel} \cdot (1 - G_S) \quad (6)$$

### 3. 컴퓨터 시뮬레이션의 결과

#### 3.1 세포-시스템 모델의 시뮬레이션 결과



**Fig. 4** Computed results for the sequential events in the cell-system model.

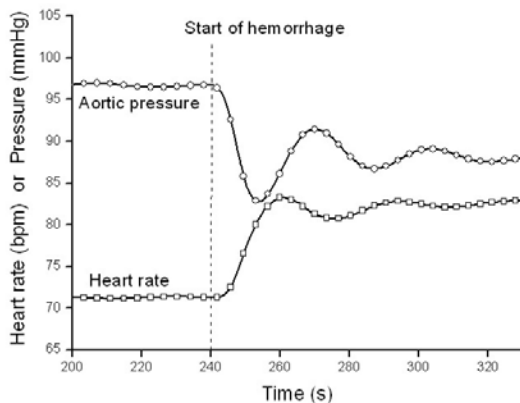


**Fig. 5** Role of the LCC and SERCA in ventricular cell calcium handling.

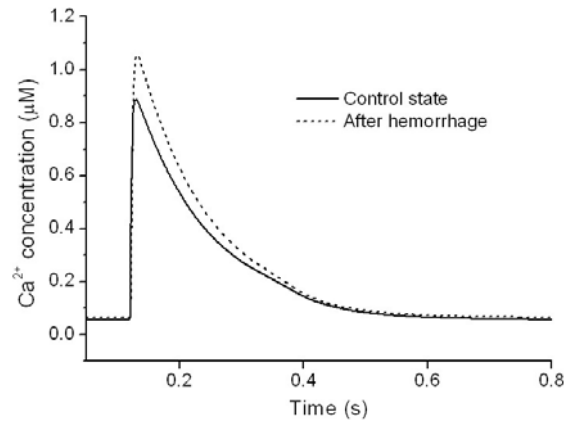
세포 모델과 혈류 역학적 시스템 모델의 연동 결과는 심박동수 72bpm(beat/min)에 의해 시뮬레이션 되었다. Fig. 4는 세포에서 발생된 활동전압과  $Ca^{2+}$  농도이며 이로써 발생된 수축력으로 만들어진 심실압력 그리고 볼륨에 대한 결과 그래프이다. 실선은 심실 모델의 결과이며 점선은 심방 모델에 대한 결과 그래프이다. 휴지기 상태의 활동전압은 -86mV 정도이며 심실세포에 의해 발생된 최대 힘은 25kPa 정도이다. 심실의 Ejection fraction은 0.63이며, 볼륨의 변화도 실제 임상 데이터와 잘 맞는다.

### 3.2 수축력 조절을 위한 gain value 측정

심장 수축력 조절과 관련된 적절한 Gain value를 얻기 위하여 본 연구에서는 Saucerman과 McCulloch[11] 연구에서 측정된  $Ca^{2+}$ 의 최대 값을 가지고 계산하였다.



**Fig. 6** Temporal variation in the average values of the hemodynamic variables after hemorrhage.

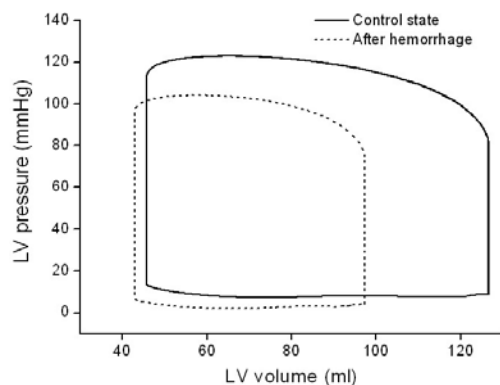


**Fig. 7** Variation in the free  $Ca^{2+}$  concentration.

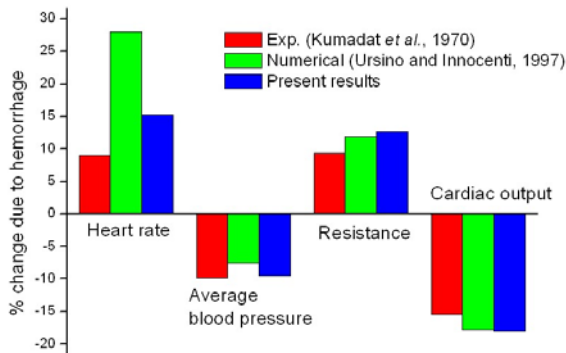
계산된  $m$ 의 값은 0.3이며  $n$ 의 값은 0.436이다. Fig. 5는 계산된  $m, n$ 으로 계산된 세포내  $Ca^{2+}$  이온 농도에 대한 결과이다.

### 3.3 10% 혈액유출에 대한 시뮬레이션 결과

세포를 기반으로 하는 혈류 역학적 시스템 모델과 신경계 모델의 통합 모델을 평가하기 위하여 10%의 혈액이 유출되었을 경우에 대하여 시뮬레이션을 수행 하였다. 전체 혈액의 감소는 동맥압과 정맥 압력의 감소를 초래 하며 신경계 모델의 Baroreflex와 Cardiopulmonary reflex system model을 활성화 시킨다. 두 개의 reflex system model에 의한 시스템 저항의 증가는 증가된 혈압과 심장의 볼륨을 감소 시킨다. 10% 혈액유출 후 심박동수와 대동맥 압력의 변화는 Fig. 6에 나타나 있다. 10% 혈액유출 후 대동맥 압력과 심박동수는 큰 변동을 가지고 있지만 시간이 지남에 따라 정상상태로 도달하는 것을 볼 수 있다. Fig. 7은 정상상태와 10% 혈액유출 후  $Ca^{2+}$  농도 변화를 보여준다.



**Fig. 8** Pressure-volume curve.



**Fig. 9** Percentage changes in the hemodynamic variables after a 10% hemorrhage.

정상상태와 비교하여 10% 혈액이 유출되었을 경우  $Ca^{2+}$  농도는 33% 증가된 것을 보여준다. Fig. 8은 pressure-volume curve에 대한 그래프이다. 점선은 정상상태의 선도이며 실선은 10% 혈액이 유출되었을 경우에 대한 시뮬레이션 결과이다. Fig. 9은 10% 혈액이 유출되었을 경우 본 연구에서 구현된 컴퓨터 시뮬레이션의 결과와 Ursino[10]의 시뮬레이션 결과 그리고 실험적인 결과[9]를 비교 한 그래프이다. 기존 Ursino 모델의 결과와 비교 하여 심박출량에 대한 비교는 다소 오차가 있지만 전체 저항과 평균 혈압 변화 그리고 심박동 수는 본 연구에서 계산된 결과와 실험의 데이터 값에 더 근접함을 알 수 있다.

#### 4. 결론

본 연구에서는 세포를 기반으로 하는 혈류 역학적 시스템 모델과 신경계 모델을 결합하였다. 이전 연구에서는 세포모델은 심실 모델로만 구성이 되어 있었지만 Nygren모델을 추가 하여 심방 모델을 추가 하였다. 심장은 Laplace heart로 가정함으로써 세포와 신경계와의 복잡함을 단순화 시켰다. Laplace heart로 가정은 계산속도를 향상 시켰다. 실제 지오메트리를 가진  $4 \times 4 \times 4$  mm 조직 모델의 경우 한번의 수축 계산시간은 43시간이 걸리지만 본 연구의 시뮬레이션 시간은 1ms 이므로 소요된다. 심근 세포와 신경계 모델 사이의 관계를 모델링 하기 위하여 본 연구에서는 LCC와 SERCA의 증가로 모델링 하였다. LCC와 SERCA에 대한 gain value는 실험적인 데이터를 통하여서 계산되었고 10% 혈액이 유출되었을 경우 심박동수와 대동맥 압력의 변화를 계산 하였

다. 그리고 10% 혈액유출이 되었을 경우 대하여 실험적인 데이터와 결과를 비교 하였다. Ursino 모델과 비교 하여 본 연구의 계산결과는 실험적 데이터에 더욱 근접하게 시뮬레이션 되었다. 세포와 신경계 모델 사이의 상호관계를 모델링 함으로 심장의 역학적 기능에 대한 이해를 높일 수 있다.

#### 참고문헌

- (1) Nickerson, D.P., Nash, M.P., Nielsen, P.M.F., Smith, N.P., Hunter, P.J. 2006 Computational multiscale modeling in the physiome project: modeling cardiac electromechanics IBM J. Res. Devel. 50(6):617-630.
- (2) Shim, E. B., Leem, C. H., Abe, Y. & Noma, A. 2006 A new multi-scale simulation model of the circulation: from cells to system. Phil. Trans. R. Soc. A,364. 1483-1500
- (2) Clancy CE, Rudy Y. 2002. Na(+) channel mutation that causes both Brugada and long-QT syndrome phenotypes: a simulation study of mechanism. Circulation. 105(10):1208-1213.
- (3) Heldt, T., Shim, E. B., Kamm, R. D., Mark, R. G. 2002. Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress. J. Appl. Physiol. 92: 1239-1254.
- (4) ten Tusscher, K. H. W., Noble, D., Noble, P. J., Panfilov, A. V. 2004 A model for human ventricular tissue. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 286: H1573-H1589.
- (5) Negroni, J. A., Lascano, E. C. 1996. A cardiac muscle model relating sarcomere dynamics to calcium kinetics. J. Mol. Cell. Cardiol. 28: 915-929.
- (6) Nygren A., Fiset C., Firek L., Clark J. W., Lindblad D. S., Clark R. B., Giles W. R. 1998. Mathematical model of an adult human atrial cell: the role of K+ currents in repolarization. Circ. Res. 82: 63-81.
- (7) Landesberg, A, Sideman, A. 1994. Mechanical regulation of cardiac muscle by coupling calcium kinetics with cross-bridge cycling: a dynamic model. Am. J. Physiol. 267: H779-H795.

- (8) Suga, H., K. Sagawa, D. P. Kostiuk. 1976. Controls of ventricular contractility assessed by pressure-volume ratio Emax. *Cardiovasc. Res.* 10: 582-592, 1976.
- (9) Kumada, M., Schmidt, K., Sagawa, K., and Tan, K. S., 1970, Carotid sinus reflex in response to hemorrhage, *Amer. J. Physiol.*, 243, H499-H504.
- (10) Ursino, M. and Innocenti, M, 1997, Modeling arterial hypotension during hemodialysis, *Artificial Organs*, Vol. 21, 873-890.
- (11) Saucerman, J.J., McCulloch, A.D. 2004. Mechanistic systems models of cell signalling networks: a case study of myocyte adrenergic regulation. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 85:261-278.