

3차원 심실모델을 이용한 심장의 활성화 과정에 대한 시뮬레이션 연구

이경중* · 박금수** · 윤형로*

= Abstract =

A Simulation Study on Cardiac Activation Process Using the Three Dimensional Ventricular Model

K young Joung Lee*, Gum Soo Park**, and Hyung Ro Yun*

The cardiac activation process 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 of the results of model simulation with the physiological data was performed. In conclusion, this model shows the similar results which is comparable to the real conduction of the cardiac excitation.

1. 서 론

심전도를 이용하여 심장의 전기생리현상 및 심장질환을 진단하기 위한 연구는 크게 두 방향으로 이루어지고 있는데 첫째로 체표면에서 측정된 신호를 근거로 심장내부의 상태를 진단하는 연구로서 부정맥의 발생위치 검출, 심근허혈 및 심근경색의 발생 기전에 대한 연구등 이론적으로 고려해야 할 문제들이 많고 해를 구하는 것이 쉽지 않다.

[1],[2]. 반면 둘째로는 심장내부에서 발생하는 전기적인 신호가 전파됨에 따른 심근세포의 활성화 및 활동전위의 측정에 대한 연구로서 심장의 모델을 구성하고 모델 변수들을 변화시킴에 의해 심전도 파형 변화의 관찰 및 모델변수들의 상호 상관관계를 규명하며 비교적 정량적인 분석을 할 수 있다[3],[4].

심근세포의 활성화 및 활동전위에 대한 연구는 심장기능의 이상유무를 결정해주는 중요한 파라미터이며 또한 심근세포의 활성화 과정과 체표면 전위와의 관계는 심장질환의 검진 및 질환이 있는 심장의 내부상태를 정확히 알 수 있는 자료를 제시해 주기 때문에 매우 중요하다. 특히 심근경색 bundle branch block과 같은 상태가 되면 흥분은 정상적인 경로를 통과하지 않기 때문에 체표면에

<접수 : 1992년 4월 24일>

* 연세대학교 보건과학대학 의용전자공학과

** 연세대학교 원주의과대학 내과학교실

<본 연구는 1991년도 한국과학재단 연구비 지원에 의한 결과임>

서 측정된 심전도 파형은 왜곡을 일으키게 되며 이 파형을 이용하여 심장의 이상유무를 진단할 수 있다. 파형이 왜곡된 경우 심장내부의 상황을 정확히 알 수 없으며 이를 위해서는 먼저 흉부를 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 고양이 등의 심장을 이용하여 실험하였으나 1970년에 Durrer 등[5]에 의해 인간의 심장을 이용한 활성화 과정에 대한 기초연구가 이루어졌다. 그후 Okajima[6], Solomon & Silvester 등[7]에 의해 초보적인 탈분극 모델이 제시되었고, Van Capelle와 Durrer[8]는 결합된 흥분성 세포들이 2차원으로 배열되어 있는 상태에서 부정맥을 시뮬레이션 하였으며, Ahlfeldt[9]는 심장을 190개의 마디와 1300개의 세그먼트로 표시한 2차원 모델을 제시하였는데 모델이 2차원이기 때문에 해부학적 정보와 체표면의 전위측정이 불가능한 단점을 지니고 있다. Miller와 Geselowitz[10]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 단점이 있다. 또한 Rudy 등[11]은 심장의 전도경로에 대한 이론적인 모델링 연구 및 reentry 과정에 대한 모델링 연구를 통해 전도경로의 차단과 심근의 활성화에 대한 연구를 시도하고 있다.

그러므로 본 연구에서는 수학적 모델을 근거로 심실의 3차원 모델을 구성하고 자극전도에 의한 심근의 활성화 과정에 대한 모델링 및 각 심근세포들의 활동전위와 전도속도를 측정하여 흥분시 심근세포를 통해서 전파되는 전기현상을 정량적으로 분석하려고 한다.

2. 모델구성

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

2.1 심장의 해부학적 구조 및 전기생리

심장은 2개의 심방과 심실로 구성되어 있고, 심장을 흥분시키기 위한 전기전도 시스템인 동방결절(SA node), 방실결절(AV node), bundle branch, Purkinje fiber 회로망 등으로 구성되어 있다. 전기전도 시스템에 의해 전달된 전기적인 흥분이 심근층을 통해 전파된다는 것은 심근 세포간의 전기적인 저항이 낮은 특성을 지닌 connexion이라 부르는 특수한 구조물이 삽입되어 있기 때문이다. 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. 실험적으로 밝혀진 것에 의하면 종방향으로의 전도도가 횡방향으로의 전도도에 비해 4배 정도 크며, 그 결과 흥분 임펄스의 종방향으로의 전파속도가 횡방향으로의 전파속도에 비해 2배 정도 크다[12],[13],[14]. 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.

특히 심방(우심, 좌심방)등은 두께가 1mm 정도로 2차원으로 모델링하며, 우심실은 두께가 0.5cm 이며 좌심실은 두께가 1cm 정도가 되므로 3차원으로 모델을 구성하여야 한다. 이와같은 개념을 bidomain [심실내부와 외부간에 존재하는 영역]이라 부른다. 중격(septum)은 두께가 약 1cm 정도로 right bundle과 left bundle로 부터 합입되었기 때문에 기계적으로는 좌, 우측으로 분리되어 있으나 전기적으로는 서로 연결되어 있다. 또한 심근의 전기생리적 특성은 전기자극에 매우 민감하며 하나의 세포가 활성화 될 때 인접한 주위의 심근 세포들이 단계적으로 활성화되어 전체적인 심조직들이 수축과 이완 작용을 일으킨다. 심실에서의 활성화과정을 관찰하기 위해서는 심실의 여러 부위에 전극을 삽입시킨 후(보통 수 백개), 기록 전극 부위를 흥분 파두면(wavefront)이 지나갈 때 전극에서의 전위변화를 얻을 수 있으며 또한 부착된 모든 전극의 위치에서 흥분 파두면의 도달 시간을 알 수 있다. 흥분 파두면에 의하여 심장근육이 활성화되

는 과정을 그래프로 나타낸 것이 등시선도(iso-chrones map)라 부르며 이것은 심장의 활성화 경로를 밝히는데 매우 중요하다. 본 연구에서는 Durrer 등의 실험결과를 이용하여 심실의 흥분상태를 시뮬레이션 하였다.

2.2 심실 모델의 구성

심실의 모델을 구성하기 위한 일반적인 방법으로는 심실의 각 세포들은 3차원 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 Miller[10]등에 의해 이용된 해부학적 데이터를 근거로 33×25×28개의 직육면체 내부에 존재하는 미세한 정육면체들의 집합으로 가정하였으며 정육면체의 중심점이 그 세포의 대표값을 갖는다고 가정한다.

심실모델을 구성하기 위한 기본적인 수학적 모델은 식 1에 나타난 타원방정식이다.

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

그러나 심실은 이상적인 타원형을 이루지 않고 있으므로 4개의 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 4개의 방정식들의 논리조합 등을 이용하여 구성하였다.

3. 심근의 활성화 시뮬레이션

심장의 심박출은 심실근육의 흥분에 의한 수축, 이완 작용에 의해 이루어지므로 심실근육에서의 활성화 과정을 시뮬레이션하는 것이 매우 중요하다. 심근은 해부학적 구조상 anisotropic 하지만 Wei 등[15]에 의해 연구된 결과에 의하면 anisotropic인 경우 심근에서의 활성화 패턴이 isotropic인 경우의 패턴과 비교해 볼때 크게 차이가 나지 않는다고 보고되었기 때문에 심근은 isotropic하다고 가정하고 활성화과정을 모델링 하였다. 본 연구

에서 구성한 모델에서는 한 세포가 흥분되었을 때 시간이 지남에 따라 흥분은 27개의 방향으로 인접한 세포들로 전파된다.

심근의 흥분현상은 자발적인 흥분(spontaneous excitation)과 전도성 흥분(conductive excitation)으로 나누어 시뮬레이션 한다. 자발적흥분은 흥분시작 시간과 심주기(cycle length)에 의해 결정되는데 흥분시간이 0보다 크면 이 모델은 자동적으로 흥분되며 삼주기 마다 흥분은 반복적으로 발생한다. 반면 전도성 흥분은 한 모델세포의 흥분 결과가 인접 모델 세포들에 영향을 줌으로 인해 흥분이 전되는 현상이다. 임의의 시간 t에서 모델세포 i가 인접한 세포에 의해 활성화되는 과정은 식 2와 같다.

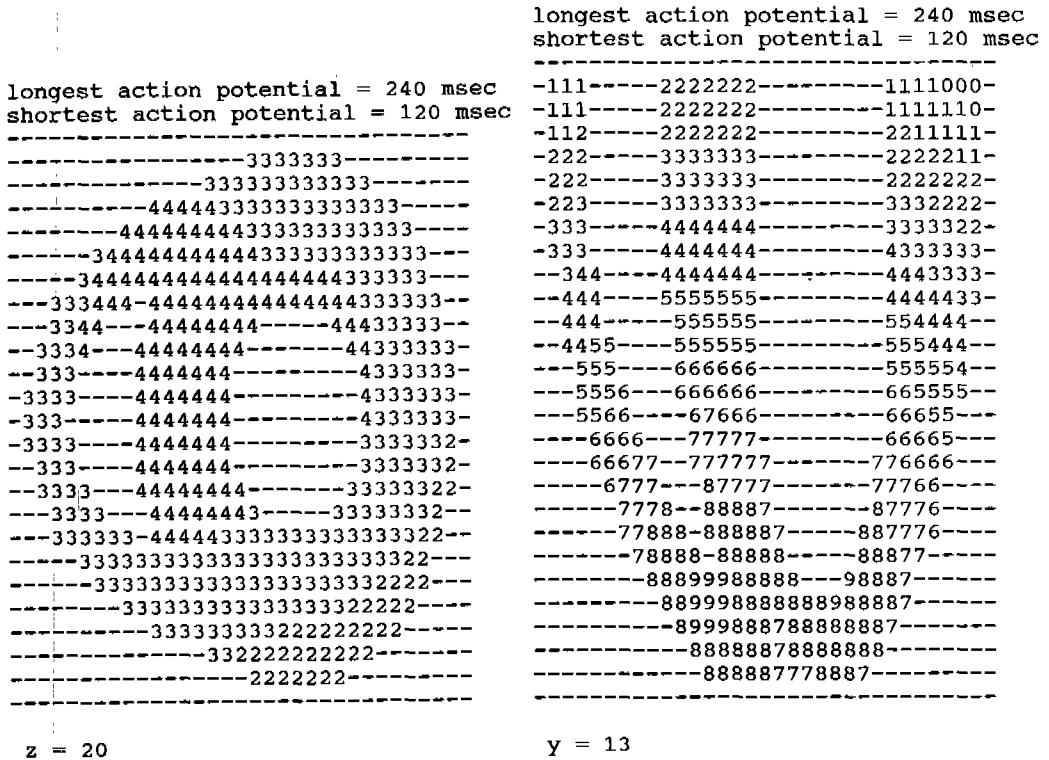
$$t - T_i > RF \quad (\text{식 2})$$

단 T_i 는 현재의 세포가 흥분된 시간이며, RF는 불응기이다. 이 식은 모델세포가 흥분된 후 불응기 상태를 벗어났는가를 결정해 주는 식이다. 또한 이 식에서는 불응기를 절대불응기와 상대 불응기로 분리하지 않고 시뮬레이션 하였기 때문에 RF는 거의 활동전위 지속시간과 유사하다. 특히 심근세포의 흥분은 다음의 조건을 근거로 이루어진다.

1. 세포가 절대불응기인 경우 인접세포에 의하여

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, -10, 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



(a)

(b)

그림 3 활동전위 지속시간의 분포
Fig. 3 A distribution of the action potential duration

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 표준화시킨 값으로서 숫자가 작을수록 빨리 활성화 됨을 의미한다. 심근이 활성화될 때 두 심실의 심내막 표면이 신속히 활성화되고 시간이 지남에 따라 심내막에서 심외막 방향으로, apex에서 base쪽으로 활성화 된다. 또한 우심실은 좌심실에 비해 두께가 얇기 때문에 우심실이 먼저 활성화되고 좌심실이 활성화된다. 그림에 나타난 결과에 의하면 '0' 부위에서 시작된 심근의 활성은 apex 부분을 활성화 시킨 후 동시에 우심실과 좌심실을 향하여 진행하며 우심실이 좌심실 보다 먼저 활성화 됨을 관측할 수 있다. 심실

전체가 활성화되는 시간은 85 ms로 나타났으며 이 값은 정상적인 QRS 폭이 70 ms-90 ms인 것을 고려해 볼 때 적절함을 알 수 있다.

특히 심근세포에서 전도계통의 장애 및 심근상태의 불량은 부정맥을 발생시키는 주요 원인이 되기 때문에 빠른전도와 느린전도 현상의 조정하거나 및 특정 심근에서 전도현상을 차단하거나 느리게 한다면 모델의 활성화 과정을 변화시킬 수 있고 그 결과 심근의 활성화와 관련된 여러 종류의 부정맥을 시뮬레이션 시킬 수 있다.

그림 5는 심근세포가 활성화된 후 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(활동전위 지속시간)이 필요하다. 현재까지 밝혀진

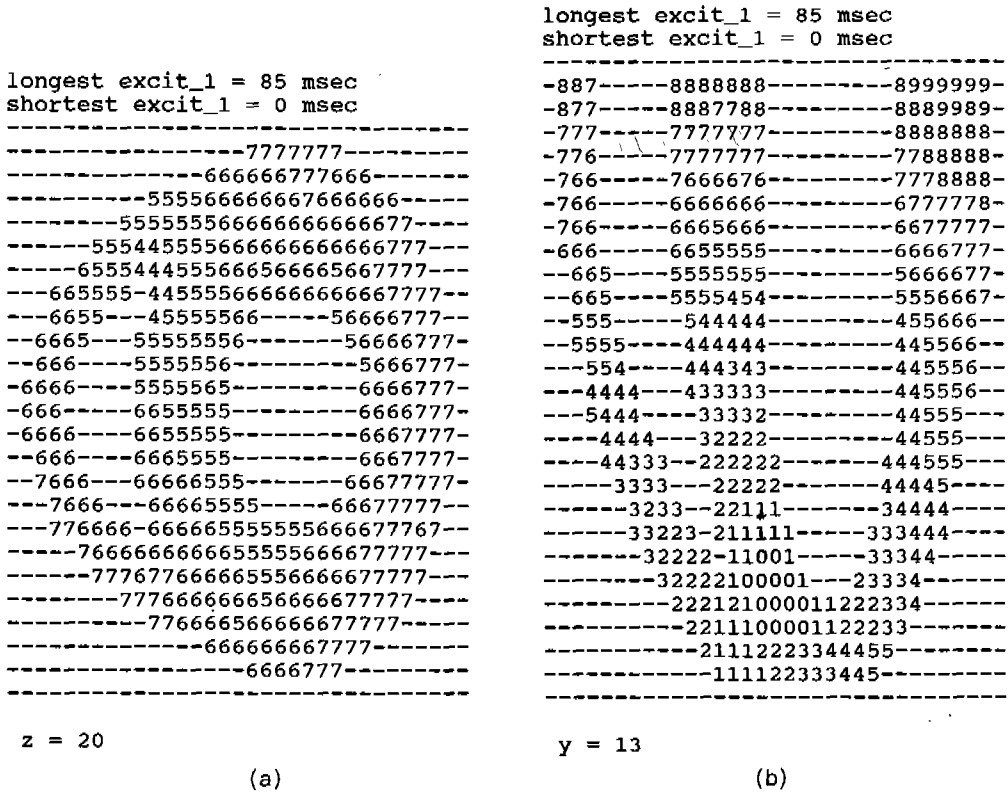


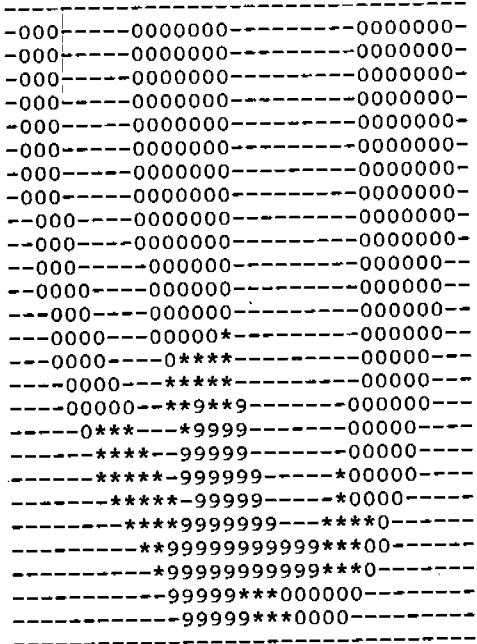
그림 4 활성화시간 시뮬레이션 결과
 Fig. 4 Result of the simulated activation time

한정된 전기생리학적 데이터들을 근거로 볼 때 상세한 활성화 과정과 활동전위 지속시간 분포에 대한 많은 가정이 필요하다. 만약 더욱 많은 데이터들을 얻는다면 세포내부에서의 전위의 계산 및 전위 분포를 상세히 알 수 있다. 더우기 활동전위 지속시간의 분포와 활성화 과정에 대한 정보를 이용한다면 심실의 탈분극 및 재분극 동안 체표면 전위의 분포변화에 대한 설명을 할 수 있다. 그림에서 '*' 표시는 특정 심근이 활성화된 초기상태의 전위로서 그림 1에서 10 mV 값을 의미한다. '0'은 아직 활성이 안된 경우이고, 각 숫자들은 완전히 흥분된 상태 후 서서히 회복된 상태를 나타내고 있는데 숫자가 클수록 덜 회복된 상태를 나타내고 있으며 '*' 주위에 존재하는 세포들의 전위는 상대적으로 숫자가 크며 거리가 멀수록 숫자가 작아짐을 관측할 수 있다. 그림에 나타난 바와 같이 등전위선은 시간이 지남에 따라 apex에서 base로 갈수록 변함을 알 수 있으며, 심근세포가 탈분극된

후 Miller 및 Durrer 등의 데이터와 유사한 등전위선의 변화를 갖고 있다.

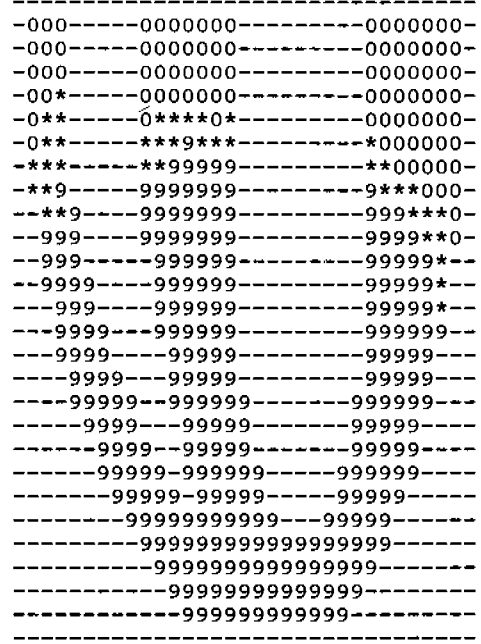
3차원 모델의 변화는 타원방정식의 파라미터를 조정함으로써 가능한데 더욱 실제에 가까운 모델을 만들기 위해서는 여러개의 타원방정식을 조합하여 심장전체의 모델을 구할 수 있다.

본 연구결과를 통해 흥분파형이 심근을 따라 전파하게 될 때 전기적인 현상들을 관측할며 매핑함으로써 부정맥의 근원을 정확히 예측할 수 있으며, 심장의 이상상태를 파악함으로써 불규칙적인 심장상태를 모델링할 수 있는 자료로 사용이 가능하다. 심근경색부위에 대한 시뮬레이션도 가능한데 이것은 좌심실쪽에서 타원방정식의 파라미터를 조정하여 시뮬레이션이 가능하며 심근경색의 정도를 나타낼 수 있다[18]. 또한 다른 방법으로는 분석하기 어려운 심장질환을 시뮬레이션 파라미터를 조정하여 모델링을 할 수 있으며[19], 병리적인 상황에서 생리적 해부학적 파라미터에 대한 전기적인 환



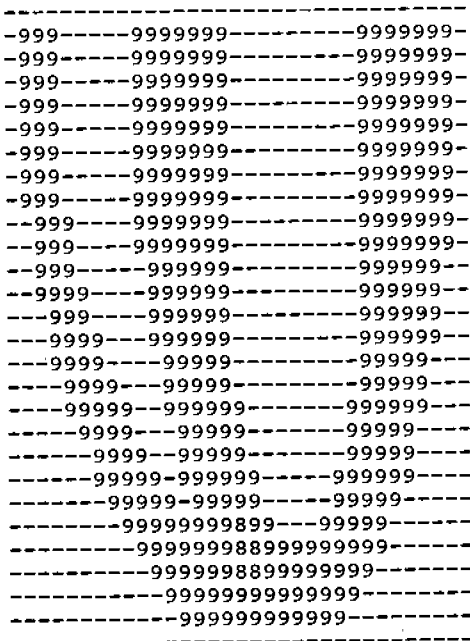
elapsed time = 30
y = 13

(a)



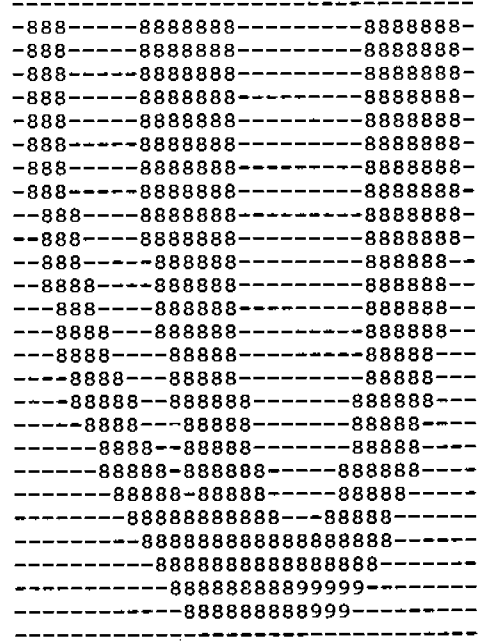
elapsed time = 60
y = 13

(b)



elapsed time = 90
y = 13

(c)



elapsed time = 120
y = 13

(d)

그림 5 임의의 시간에서의 활동전위 분포

Fig. 5 Distribution of the action potentials at the arbitrary time

성도를 알 수 있고 더우기 교육측면에서 심장내부에서 발생하는 생리현상과 이에 대응되는 체표면전위와의 관계를 이해하는데 기초자료로서 도움을 줄 수 있다[20],[21].

5. 결 론

본 연구는 심실의 3차원 모델을 구성하여 심근의 활성화 과정을 시뮬레이션시킨 것으로서 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 타원방정식들에 대한 논리조합을 이용하여 근사적인 심실의 3차원 모델을 구성할 수 있다.

2. 선형방정식에 의한 활동전위 지속시간을 시뮬레이션 시킬 수 있었으며 활동전위 지속시간들간에 경도의 존재 및 전기생리학적 데이터와 유사한 활동전위 지속시간에 대한 분포를 시뮬레이션 시킬 수 있었다.

3. 전기생리학적 데이터를 근거로 심근의 활성화 과정을 시뮬레이션시켰으며 기존의 연구결과들과 비교할 만한 동시선도를 얻었다.

4. 심근의 활성화에 따른 등전위선을 구하였으며 심근이 활성화된 후 임의의 시간에서의 심근의 전위 및 회복과정에 대한 시뮬레이션이 가능하였다.

5. 수식에 의한 모델구성에 한계가 있지만 여러개의 수식들을 조합한다면 심장전체의 3차원 모델구성이 가능할 것이며 또한 심근세포와 관련된 활성화 시간 및 활동전위 지속시간을 조정하면 비정상 심장상태에 대한 시뮬레이션이 가능함을 보였다.

참 고 문 헌

- 1) Huiskamp G.J.M and A. van Oosterom, "The depolarization sequence of the human heart surface computed from measured body surface potentials", IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 35, pp. 1047-1058.
- 2) Rudy Y. and Plonsey R. "the Eccentric Spheres Model as the Basis for a Study of the Role of Geometry and Inhomogeneities in Electrocardiography", IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 7, pp. 392-399, 1979.
- 3) Malik, M., Cochrane, T. and Camm, A.J. "Com-

- puter simulation of the Cardiac conduction system", COMP BIOMED RES. vol. 16, pp. 454-468, 1983.
- 4) Barr, R.C., Gallie, T.M., Spach, M.S. "Automated Production of the Contour Maps for Electrophysiology II Triangulation, Verification, and Organization of Geometric Model," COMP BIOMED RES. vol. 13, pp. 154-170, 1980.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Ahlfeldt H, Tanaka H, Nygard M.E, "Computer simulation of cardiac arrhythmia. Computer Biomed. Res., vol 20, pp. 305-315, 1987.
- 10) Miller W.T. III and Geselowitz D.B, "Simulation studies of the electrocardiogram I : the normal heart. Circ. Res. vol. 43, pp. 301-315, 1978.
- 11) Rudy Y. and Quan W, "Unidirectional block and reentry of cardiac excitation : A model study", Circulation research, Vol. 66, No. 2, 1990.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) Aoki, M., Okamoto, Y., Musha, 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.
 - 17) Cohn R.L, Rush S and Lepeschkin E, "Theoretical analyses and computer simulation of ECG ventricular gradient and recovery waveforms," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 29, pp. 413-423, 1982.
 - 18) Miller W.T. III and Geselowitz D.B, "Simulation studies of the electrocardiogram II : ischemia and infarction. *Circ. Res.* vol. 43, pp. 315-323, 1978.
 - 19) Lorange M, Gulrajani RM : Computer simulation of the wolff-Parkinson-white preexcitation syndromewith a modified Miller -Geselowitz heart model, *IEEE Trans Biomed Eng, BME-33*, pp. 862, 1986.
 - 20) A. van Oosterom and Huiskamp G.J.M, "The effect of torso inhomogeneities on body surface potentials quantified by using tailored geometry," *Journal of Electrocardiology*, vol. 22, pp. 53-72, 1989.
 - 21) Huiskamp G.J.M and A. van Oosterom, "the depolarization sequence of the human heart surface potentials," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 35, pp. 1047-1058, 1988.