

심실 세포에서 탈분극 과정의 세포 오토마타 모델

o 장용훈, •전계록, 이권순, 엄상희, 이상렬
(동아대학교 전기공학과, •부산대학교 의공학과)

Cellular Automata Model of Depolarization Process in Myocardial Cells

oYong-Hoon Chang, •Gye-Rok Jeon, Kwon-Soon Lee, Sang-Hee Eom, Sang-Yeol Lee
(Dept. of Electrical Eng., Dong-A Univ., •Dept. of Biomedical Eng., Pusan National Univ.)

Abstract

Using electrocardiography is a common method to diagnose heart disease, Modeling and simulation of activation process for the heart system is useful to understand electrocardiography. This paper proposes a two-dimensional cellular automata model for the activation process of the ventricles. The model represents the geometry of the ventricles by the ellipsoidal shape in two dimension. In the model, ventricles are divided into four layers, each of which has a set of cells with preassigned properties. The proposed model takes into account the local orientation of the myocardial fibers and their distributed velocity, and refractory period. Simulation experiment is performed to measure activation potential for each cell in each layer within the ventricles

I. 서 론

심혈관 시스템(cardiovascular system)은 혈액을 전신으로 공급하는 심장과 혈액이 통과하는 여러 종류의 혈관(blood vessel)으로 구성되어 있다. 이러한 심혈관 시스템에서 심장은 주기적으로 혈액을 박출하는 일종의 펌프로서 작용한다. 심장의 펌프 기능은 심장에 존재하는 세 가지의 심근(cardiac muscle) 즉, 심방근(atrial muscle), 심실근(ventricle muscle), 그리고 특수흥분전도근섬유(special excitatory and conduction muscle fiber)에 의하여 이루어 진다. 심장 내에 존재하는 특수흥분전도시스템에 의해 심장은 두 가지 기본적인 기능을 수행한다. 즉, 심근의 규칙적인 수축을 야기하기 위한 규칙적인 임펄스의 발생과 발생된 임펄스를 심근을 통하여 신속하게 전도되는 기능을 수행한다. 이러한 특수흥분전도시스템의 전도 현상을 외부에서 관측할 수 있으며, 이를 심전도(electrocardiogram: ECG)라고 한다. 불행하게도, 심장은 심질환에 의한 손상에 매우 민감하게 반응한다. 예를 들어 허혈(ischemia) 또는 심근경색(myocardial infarction)은 관상동맥에 혈액의 공급이 부족하여 발생되며 환자의 생명을 위협하는 심각한 심질환이다. 이러한 심질환을 진단하기 위해 가장 보편적으로 사용하는 방법이 심전도이며 심전도 파형을 분석하여 심장의 이상 유무와 병변 주위를 진단할 수 있다.

심근의 활성화 과정에 관한 연구는 ECG의 이해와 정량적인 해석에 필수적이다. 이러한 연구는 심근을 통하여 전도되는 임펄스의 전도 과정과 심근을 구성하는 각 세포들에서의 전도되는

시간 그리고 심근의 특성(활성 시간, 불응기)들을 고려하여야만 수행될 수 있다.

심근의 활성화 과정에 대한 연구의 한 방편으로서 심근의 모델링과 시뮬레이션의 수행은 많은 연구자들에 의해 수행되어 왔다. 1969년에 Robert와 Her, 1970년에 Durrer, 1988년에 Huiskamp와 Osterom, 그리고 1982년에 Robert와 Scher는 동물의 심장 내에 다중 'plung-type' 전극을 삽입하여 동물의 심장 활성화 과정에 대해 연구하였다 [1] [2] [3] [4]. 또한 단순한 탈분극 (simple depolarization) 모델은 1968년 Okajima와 1973년 Solomon과 Silvester에 의해 제시되었다 [5]. 그리고 1980년에 Van Capellen와 Durrer는 2차원적으로 연결된 흥분성 세포에서 부정맥(arrhythmia)을 시뮬레이션하였다 [6]. 1978년에 Miller와 Geselowitz는 Durrer의 실험적인 결과에 근거하여 3차원 탈분극 (depolarization) 모델을 제안하였다 [7].

본 연구에서는 심실근의 활성화 과정을 관측하기 위하여 2차원 세포 오토마타 모델(cellular automata model)을 제시하였다. 심실의 형태는 2차원의 타원 모양으로 구성하였고, 심실근은 4개의 섬유층으로 구분되며 구분된 각 심실근 섬유들은 본 연구에서 지정한 특성(전도 속도, 활성 시간, 불응기)들을 지닌다. 시뮬레이션은 심실근 내의 각 섬유층에서 세포의 활성전위(activation potential)를 측정하기 위해 실행하였다.

II. 본 론

1. 세포 오토마타 모델

세포 오토마타 모델은 공간적으로 분포된 세포들의 유한 집합으로 구성되고, 각 세포들은 인접한 세포들과 유사한 연결 패턴을 가지며 국부적으로 또는 전체적으로 균일한 계산 법칙을 가진다. 일반적으로 세포 오토마타 모델을 다음과 같은 특성을 지니는 계산기(computational machine)라고 부른다. 첫째, 물리학자들이 복잡한 물리적인 현상을 규명하기 위하여 사용하는 편미분 방정식과 같은 수학적 기법을 컴퓨터 분야의 과학자들이 대응하여 사용하는 형식론이며, 둘째, 다양한 동적 현상을 나타내는 실세계의 자연 현상을 이산시간 또는 이산사건 시스템으로 모델링할 수 있는 유용한 모델링 파라다임이며, 셋째, 이산시간 또는 이산사건에서의 상태전이는 이웃하는 세포들의 상호 작용에 의해 결정되어 진다. 이러한 특성을 지니는 세포 오토마타 모델의 응용 분야는 생물학(biology), 지리학(ecology), 다양한 수식의 계산(combinatorial mathematics), 그리고 컴퓨터학 등에 사용되며, 매력적인 한 분야의 적용 예는 GLSA(Game of Life in Scientific American) [8] 이다.

세포 오토마타 모델은 새가지 중요한 특징을 지닌다. 즉, 단순

심실 세포에서 탈분극 과정의 세포 오토마타 모델

성 (simplicity), 균일성 (uniformity), 그리고 가시화 (visualization) 등이다. 여기서 단순성이란 국부적인 작용 맵 (local behavior map)의 조합에 의해 전체적인 작용 맵 (global behavior map)을 알 수 있음을 의미하며, 균일성이란 상태천이와 상호 연결패턴이 균일함을 의미하고, 가시화란 시뮬레이션의 수행 후 공간적인 분포도 (spatially invariance)를 그래프적으로 나타낼 수 있음을 의미한다. 한다. 이해를 돕기 위해서 한가지 예를 들어 보자. 만약 소문이 한 지역에서 다른 지역으로 전파되는 법칙이 규정되고 각 지역에서의 소문의 전파가 정확히 일치한다면 가정하면, 한 지역에서의 소문의 전파는 국부적인 작용을 의미하며 전체 지역의 소문의 전파는 전체적인 작용을 의미한다. 따라서 국부적인 작용 맵을 전체적인 작용 맵으로 대응할 수 있다. 이 경우 균일성이란 각 지역에서의 소문의 전파가 일치함을 의미한다. 여기서, 상태천이는 소문의 전파를 의미하고 상호 연결패턴은 각 지역의 상호연결을 의미한다. 그리고 가시화란 시뮬레이션을 수행한 후 각 작용의 공간적인 분포도를 나타냄을 의미한다.

그러면 세포 오토마타 모델을 어떻게 수학적인 형태로 정의하는지 고려하여 보자. 세포 오토마타 모델은 공간적으로 분포된 무한 세포의 집합으로 구성되며, 각 세포에서의 상태천이 법칙은 동일하고 모든 세포에서 이웃하는 세포의 패턴은 일정하므로 어떠한 세포에서의 다음 상태는 세포의 현재 상태와 세포 자신의 이웃하는 세포들의 정의는 그림 1과 같다 [9].

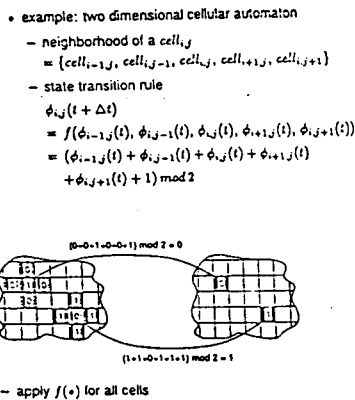


Fig. 1. Example of Two Dimensional Cellular Automata.

그리고 세포 오토마타 모델의 수학적인 형식론 (mathematical formalism)과 시뮬레이션 알고리즘은 그림 2와 같다.

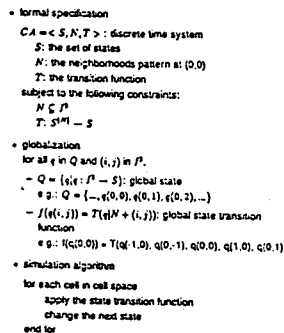


Fig. 2. Formal Specification of Cellular Automata.

2. 심실의 활성화 과정

심장의 특수 흥분전도 시스템은 그림 3과 같이 동방결절 (SA

node), 결절간 경로 (internodal pathway), 방실결절 (AV node), 히스속 (His Bundle), 각 전도 (Bundle Branch), 퍼킨스 섬유 (Purkinje Fiber) 등으로 구성된다. 여기서 심장의 특수 흥분전도 시스템은 일정한 패턴을 지니기 때문에 심실 부분만 고려하면 다음과 같다. 방실결절에서 출발한 임펄스는 각 전도를 통과하여 퍼킨스 섬유까지 연결된다. 각 전도는 중격 (septum)의 좌/우 양면에 존재하는 심외막 (endocardium) 아래의 각 층 (Subendocardial Layer: SL, Midlevel Layer: ML, Epicardial Layer: EL)으로 전도되며 심실의 침두부 (Apex)를 향해 아래로 전도되고 퍼킨스 섬유가 심실근 섬유의 종착지인 심실근의 1/3까지 통과되어 전도한다. 임펄스가 퍼킨스 섬유의 종점에 도달하면 심실근 자체의 근육으로 전도된다. 즉, 임펄스가 퍼킨스 섬유를 통하여 빠른 속도로 전 심실의 심외막까지 전도되면 그 후 심실의 심내막 (epicardium)으로 천천히 전도된다. 심실근의 전기생리학적인 특성은 전기 자극에 매우 민감하고, 심근 세포들을 통하여 전기 자극을 전도시킨다. 즉, 전기 자극을 받은 세포는 각자의 고유 특성 (활성화 시간, 종축/횡축 전도 속도)에 따라 인접한 세포들을 활성화 시켜 전 심실이 활성화되면 심장은 수축하게 되며 각 세포들이 지닌 회복기 (refractory period)가 지나면 심장은 다시 이완하게 된다. 이러한 일련의 과정이 수 없이 반복하게 되나 이 경우 재복귀 (Reentrance)상의 문제가 발생할 경우 이소성 중추에 의한 심장 질환이 발생하게 된다.

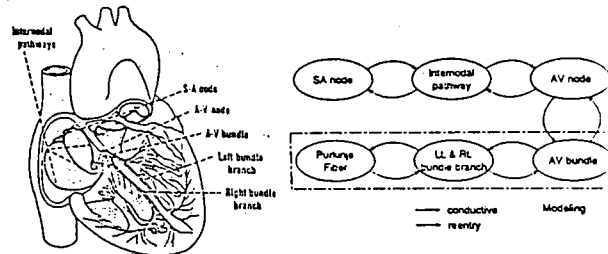
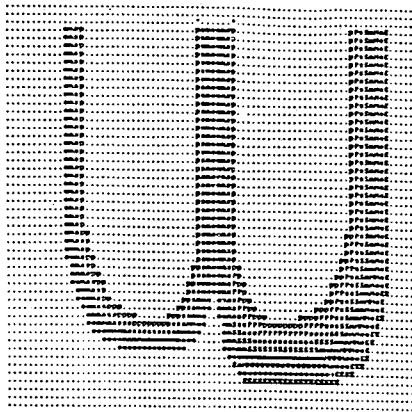


Fig. 3. Cellular Automata Modelling of Activation in Myocardial Muscle.

3. 심실근에서의 활성화 과정 모델링

심장의 특수 흥분전도 시스템의 활성화 과정을 심실근에서 수행할 수 있는 심실근 모델을 그림 4와 같이 구성하였다. 그림 4는 심실근 세포들이 공간적으로 분포된 형태이며 좌/우 심실은 80 + 50 세포들로 구성된 사각형 블록 내에서 모자이크 형태를 나타내며, 좌/우 심실과 두 가지 타원체로 정의된 심실은 네 개의 층 (퍼킨스 섬유, 심외막층, 심외막과 심내막 사이인 중간층, 심내막층)으로 구성된다. 그리고 그림 4에는 7가지 세포들이 분포되어 있다. 즉, 'i', 'p', 's', 'm', 'e', 'a', 그리고 '0'이며 이들의 의미는 빈 공간, 퍼킨스 섬유, 심외막층, 중간층, 심내막층, 정상 심박조율원 (normal pacemaker/activation source), 그리고 비정상 심박조율원 (abnormal pacemaker/activation source) 등이다. 여기서 심박조율원은 전기 자극을 인가하는 초기점을 의미한다. 구성된 심실근 모델의 모델링 파라미터는 각 심근 세포들의 종축/횡축 전도 속도와 이완기, 그리고 활성화 시간이며 표 1과 같이 정의하였다 [10].



- Dimension: 80 x 50 cells
 - Layers: 4 layers
 p purkinje fiber . empty space
 s subendocardial layer * normal activation source
 m midlevel layer @ ectopic activation source
 e epicardial layer
 - thickness: left = 2 x right
 septum = 2 x right

그림 4. State Transition Diagram.

	Long. Vel. (cm/s)	Norm. Vel. (cm/s)	RP (ms)	AT (ms)
Ventricular layer				
Purkinje fibers	225	75	130	38
Subendocardial layer	66	22	120	38
Midlevel layer	84	28	105	32
Epicardial layer	84	28	90	28

- Long. Vel.: propagation velocity along the fiber longitudinal axis
- Norm. Vel.: propagation velocity transverse to the fiber axis
- RP: the "cellular" refractory period, in which it cannot be reexcited
- AT: activation time, the period in which a "cell" may activate its neighborhoods

Table 1. Modelling Parameter.

비록 심실근의 세포들이 이질종(heterogeneous)의 세포들로 구성되어 있다고 하더라도 심실근의 세포 오토마타 모델(CMCA)은 심실근 섬유층의 세포막사이의 전위(transmembrane potential) 특성에 의해 그림 5와 같은 상태천이도(state transition block diagram)로 나타낼 수 있다.

그림 5에서 심실근을 구성하는 각 세포들은 초기 상태에는 모두 안정전위(Resting Potential: 그림 5의 PASSIVE) 상태에 있기 때문에 인접한 세포에 영향을 미치지 못한다. 그러나 그림 4에 표시된 방실결절과 각전도 사이의 히스속 위치에 존재하는 심박조를 원에 전기적인 자극(electrical stimulation)이 인가 되면 자극을 받은 세포는 활동전위(Action Potential: 그림 5의 ACTIVE) 상태로 천이되고, 표 1에서 정의한 파라메타에 의존하여 인접한 세포에 전기적인 자극을 전도시켜 결국에는 심실근 내의 모든 세포들은 ACTIVE 상태로 천이된다. 심실근의 모든 세포들이 ACTIVE

상태로 된 후에는 심실근의 각 세포들은 표 1에 정의된 회복기 상태(그림 5의 REFRACTORY)로 순차적으로 상태천이를 하게 된다.

그림 5의 상태천이도를 프로그램 형태로 표시하면 그림 6과 같은 CMCA의 상태천이 함수로 나타낼 수 있다.

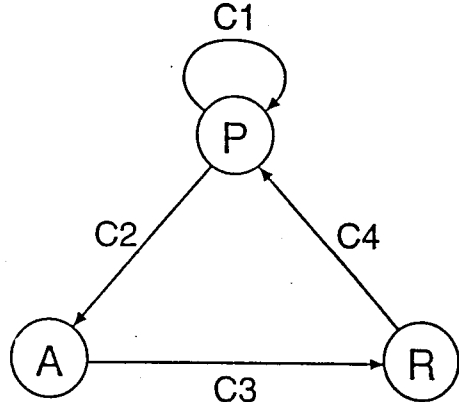


그림 5. State Transition Function CMCA

그림 5의 상태천이도와 그림 6의 상태천이 함수를 이산사건 시스템의 형식론에 의해 정의하면 그림 7과 같다.

```

FUNCTION NEXT( $s_{i,j}, s_{i+1,j}, s_{i-1,j}, s_{i,j+1}, s_{i,j-1}$ )
switch  $s_{i,j}$ 
case ACTIVE:
return REFRACTORY;
case REFRACTORY:
return PASSIVE;
case PASSIVE:
if any one of  $s_{i+1,j}, s_{i-1,j}, s_{i,j+1}, s_{i,j-1}$  is ACTIVE
return ACTIVE;
else
return PASSIVE;
end if
end switch
    
```

그림 6. Discrete Formal Specification for CMCA

```

CMCA = < S, N, T >
S = { ACTIVE, PASSIVE, REFRACTORY };
N = { (0,0), (1,0), (-1,0), (0,1), (0,-1) }
 $s'_{i,j} = s_{i,j}(t+1)$ 
= T( $s_{i,j}, s_{i+1,j}, s_{i-1,j}, s_{i,j+1}, s_{i,j-1}$ )
= NEXT( $s_{i,j}, s_{i+1,j}, s_{i-1,j}, s_{i,j+1}, s_{i,j-1}$ )
where,
 $s_{i,j}$  denotes the state of the cell located at (i, j)
and NEXT is a function for the next state
    
```

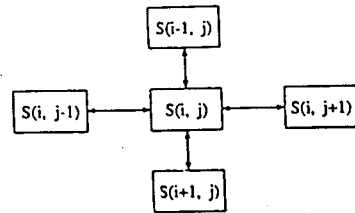


그림 7. Simulation Algorithm.

4. 세포 오토마타 모델(CMCA)의 이산사건 시뮬레이션

심실근의 활성화 과정은 그림 4에 표시한 심박조율원에 전기 자극이 인가된 시점 부터 시작된다. 그림 4에서 정의한 종축/횡축 전도시간에 의해 활성화 된 세포는 인접 세포에 전기자극을 전도하여 각 세포들은 활성화되며, 활성화 시간 동안은 절대불응기로서 작동한다. 이러한 과정을 거쳐 심실근 내의 모든 세포들이 순차적으로 활성화되며 각 세포들은 활성화된 시점부터 회복기까지 ACTIVE 상태에 머무르게 된다. 따라서 심실근 내의 심박조율원에 자극이 인가된 후 어느 시점에 심실근 내의 어떠한 세포들이 활성화 상태에 존재하는지를 측정할 수 있으며 시간 간격을 조밀하게 하면 심실근의 활성화 과정을 시나리오(scenario) 형태로 판독할 수 있다.

심실근 시스템이 비록 이산시간 시스템으로 모델링되었다고 하더라도 각 세포에서의 상태천이가 발생하는 시간은 세포들의 특성에 의존하기 때문에 본 연구에서는 이산시간 시뮬레이션을 수행하지 않고 이산사건 시뮬레이션을 수행하고자 한다. 왜냐하면 이산사건 시뮬레이션은 각 세포의 전도시간, 활성화 시간, 그리고 회복기 등이 다르기 때문에 이들 파라메타를 내부적인 시간 스케줄링에 의해 내부천이가 발생하게 하며 다른 조직으로 부터 전기 자극을 받을 경우는 외부천이가 발생하겠끔 하므로 이산사건의 개념하에 시뮬레이션을 수행할 수 있으므로 시간적으로 과부하가 걸리지 않으나, 이산시간 시뮬레이션의 경우에는 모델링된 시스템의 파라메타의 시간을 계속해서 제어하여야 하므로 시간적으로 많은 과부하가 걸리게 된다. 본 연구에서는 이산시간 모델 대신에 이산사건 시뮬레이션 파라다임을 적용하므로 시뮬레이션을 수행하는 시간이 드라마틱하게 감소되었다.

이산사건 수행의 지시는 세포들의 상태천이, 전체적인 데이터 구조(global data structure), 그리고 event_queue에 의해 이루어진다. event_queue에는 ACTIVE 상태에 있는 세포와 다음의 상태천이를 발생시키는 시간들이 증가하는 순서로 저장된다. 만약 어떠한 세포가 외부에서 자극을 받지 아니하고 유한시간 동안 자신의 상태에 머무르다가 유한시간 후 상태천이를 하였다면 이러한 세포는 ACTIVE 상태라고 할 수 있다. 따라서 세포 오토마타 모델에서 어떠한 세포의 인접한 세포들 중 최소한 하나라도 ACTIVE 상태에 있든지 또는 세포 자신이 ACTIVE상태 또는 REFRACTORY상태에 있으면 이러한 세포는 ACTIVE 상태에 있다고 할 수 있다. 본 연구에서는 event_queue가 단지 하나의 심박조율원을 가지는 경우를 고려하였다.

본 연구에 사용된 이산사건 시뮬레이션 알고리즘은 그림 8과 같다.

III. 시뮬레이션 결과 및 고찰

본 연구에서 제안한 심실근 세포 오토마타 모델을 두 가지 경우 즉, 심박조율원이 그림 4에 표시된 지점(방실결절과 각 전도사이와 base의 우측편에 있는 심실근에서의 이소성 중추)에서 전기자극이 발생한 경우에 대해 시뮬레이션을 수행하였다. 시뮬레이션의 결과는 그림 9와 그림 10과 그림 11, 그리고 그림 12와 같다. 그림 9와 그림 10은 심실근 모델의 활성화 과정 동안의 각 세포들의 상태를 나타내며 그림 11과 그림 12는 심실근 내의 모든 세포들이 완전히 활성화 된 상태를 나타낸다. 심박조율원에 의해 인가된 전기자극은 시뮬레이션 동안 그림 4에서 정의된 종축/횡축 전도속도로 심실근을 통해 전도되며 전도의 방향은 퍼킨즈 섬유를 통하여 종축으로 전도된다. 왜냐하면 표 1에서 정의된 바와 같이 종축의 전도속도가 횡축의 전도속도보다 3배 정도 빠르기 때문이다. 그 다음 퍼킨즈 섬유로부터 심의막으로 그리고 심내막 까지 전도된다.

그림 9는 정상상태의 활성화 과정을 나타낸다. 활성화 과정의 시뮬레이션을 위해 심박조율원은 좌/우각 전도의 맨 윗부분 즉, 그림 4에서 '*'로 표시된 지점에 위치하며 시뮬레이션 과정의

1 repeat until event_queue is empty

```

▷ get the imminent event set
2 t:= the minimum next event time;
3 while TIME.OF.FIRST(event_queue)≠t
4   remove FIRST(event_queue) from event_queue
   and add the cell associated with the removed
   event to current_event_set
5 end while
   ▷ determine the next state
6 for each cell in current_event_set
7   execute the state transition function and
   store the result;
   ▷ change the state
8 for each cell in current_event_set
9   change its state to the stored next state;
   ▷ schedule neighbor cells
10 for each cell in current_event_set
11   schedule state transition of the neighbor cell
   which become alive now;
12 flush current_event_set;
   ▷ for next loop
13 end repeat
    
```

Fig. 8. Normal Activation Process observed at each 0.01 second(Dark cells are activated).

관찰은 0.01초 단위로 심실근 세포의 활성화 상태를 측정하였다. 그림 9에서 시뮬레이션 결과를 관찰하면 다음과 같다. 심실의 활성화 과정은 좌심실이 우심실 보다 늦게 진행됨을 알 수 있다. 왜냐하면 그림 4에서 알 수 있듯이 좌심실의 근육 폭이 우심실 보다 2배 정도 두껍기 때문이다. 그림 9(e)에서 알 수 있듯이 심박조율원에서 전기자극이 인가된 후 0.05초가 경과 된 시점의 활성화 과정은 우심실은 완전히 활성화가 완료되었으나 좌심실은 부분적으로 활성화가 진행되고 있음을 알 수 있다. 그러나 0.06초인 시점에서는 좌/우심실이 모두 활성화되었음을 알 수 있다.

그림 10은 비정상상태의 활성화 과정을 나타낸다. 활성화 과정의 시뮬레이션을 위해 심박조율원은 좌심실 base 부분의 왼쪽 즉 그림 4에서 '0'로 표시된 지점에 위치하며 시뮬레이션 과정의 관찰은 0.005초 단위로 심실근 세포의 활성화 상태를 측정하였다. 그림 10에서 시뮬레이션 결과를 관찰하면 다음과 같다. 심실의 활성화 과정은 좌심실이 우심실 보다 늦게 진행됨을 알 수 있다. 이소성 중추 심박조율원에서 전기자극이 인가된 후 0.06초가 경과된 시점의 활성화 과정은 이소성 중추가 위치한 좌심실에서만 진행되고 있으며 우심실의 심실근은 모두 활성화되지 않은 상태를 알 수 있다.

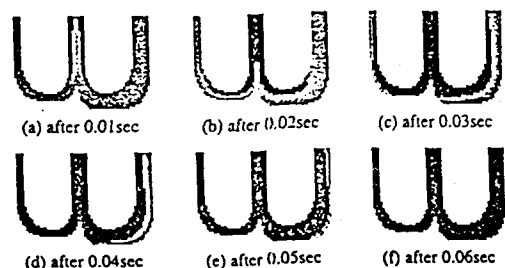


Fig. 9. Abnormal Activation Process. (Ectopic Stimulation is applied at the location marked '0' in Fig. 3. 그림 11과 그림 12는 정상/비정상 활성화 과정이 모두 완료된 시점의 활성화 시간을 3차원으로 나타내었다.

V. 참고 문헌

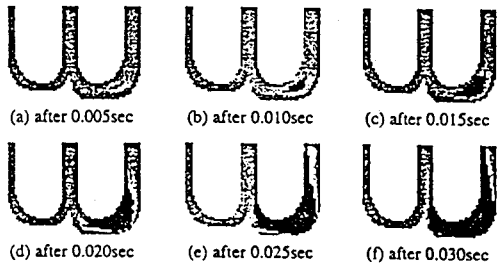


Fig. 10. Activation Time for Normal Process.

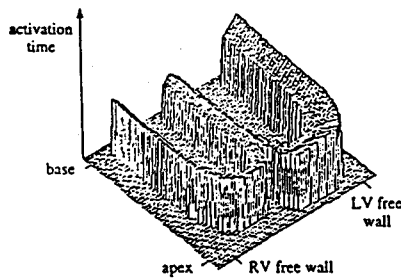


Fig. 11. Activation Process for Normal Process.

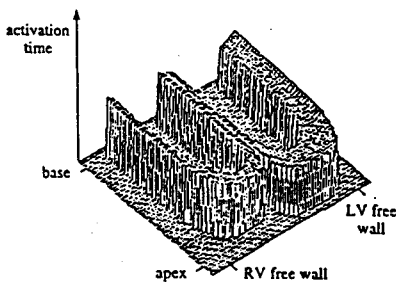


Fig. 12. Activation Process for Abnormal Process

IV. 결 론

본 연구의 결과는 심박동조율원(Pacemaker)에 의해 발생된 전기 자극이 심근의 각 세포를 따라 전도되는 과정의 시뮬레이션을 수행함으로써 심장근의 활성화 경로 및 전도 특성을 정확히 알 수 있다. 따라서 여러가지 병리생리적인 심장 질환의 발생 기전과 현상을 알 수 있다. 즉 정상 심근의 활성화 과정에서부터 변조율 기의 수축 및 탈락, 빠른 조율, 심장의 전도 차단, 비대, 그리고 심근 경색에 이르기 까지 다양한 심장 질환을 시뮬레이션 할 수 있으므로 매우 유용하게 사용되리라 생각한다.

- 1) Durrer D., Vandam R. T., Freud G. E., Janse M. J., Meigler F., Arzbaecher R., "Total Excitation of the Isolated Human Heart," *Circ.*, pp. 899-912, 1970.
- 2) Huiskamps G. M., and Van Osterom, "The Depolarization Sequence of the Human Heart Surface Computered from Measured Body surface Potentials," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, pp. 1047-1058, 1988.
- 3) Roberts D. E., Hersh L. T., and A. M. "Influence of Cardiac Fiber Orientation on Wavefront Voltage, Conduction Velocity, and Tissue Resistivity," *Circ. Res.*, pp. 7011-712, 1971.
- 4) Roberts D. E., and Scher A. M. "Effect of Tissue Anisotropy on Extracellular Potential Fields in Canine Myocardium in situ," *Circ. Res.*, pp. 342-251, 1982.
- 5) Okajima M., Fuhino T., Kobayashi T., and Yamado K. "Computer Simulation of the Propagation Processes in Excitation of the Ventricles," *Circ. Res.*, pp. 203-211, 1968.
- 6) Van Cappelle F. J. L., and Durrer D. "computer Simulation of Arrhythmias in a Network of Coupled Excitable Elements," *Circ. Res.*, pp. 454-464, 1980.
- 7) Miller W. T. III and Geselowitz D. B. "Simulation Studies of the Electrocardiogram I: The Normal Heart," *Circ. Res.*, pp. 301-315, 1982.
- 8) Gardner M. "The Fantastic Combinations of John Conway's New Solitaire Game Life," *Scientific American*, 23(4), pp. 120-123, 1970.
- 9) Zigler B. P. "Multifaceted Modeling and Discrete Event Simulation," Academic Process.
- 10) Adam D. R., "Propagation of Depolarization and Repolarization Processes in the myocardium an Anisotropic Model," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, pp. 133-141, 1991.