

노화에 따른 동맥벽 탄성도 저하가 심근세포의 Cross-bridge 동역학에 미치는 영향에 대한 수치적 연구

전형민[†], 심은보^{*}

Numerical analysis of the effect of the age-related increase of arterial wall stiffness on the Cross-bridge dynamics of the cardiac myocyte

Hyung Min Jun, Eun Bo Shim

Key Words: Arterial wall elasticity(동맥벽 탄성도), Cross-bridge dynamics(크로스브릿지 동역학)

Abstract

본 연구에서는 심장의 세포 변화에서부터 혈류 순환의 시스템 변화까지 일련의 과정을 시뮬레이션 할 수 있는 통합모형을 개발하였다. 본 통합 모형을 이용하여 대동맥의 탄성도 변화 따른 Pulse Wave Velocity를 추정하였으며 심근의 수축 Mechanics의 변화를 시뮬레이션 하였다. 심장은 단순한 구 형상으로 모델링 되었다. 특히 동맥순환의 특성인 Wave propagation 과 Wave deflection의 현상을 모델링하기 위해 기존 모델에서 사용된 동맥계 순환 모델을 수정하였다. 즉 기존의 동맥 모델을 1차원의 운동방정식과 연속방정식을 기반으로 하는 Distributed arterial model로 대체하였다. Distributed arterial model은 혈액의 점성에 의한 에너지 손실, 혈관의 점탄성 효과 그리고 분지 되는 혈관에서의 에너지 손실을 포함하는 정교한 동맥 순환 모델이다. 정교한 동맥계 순환 모델의 동맥 탄성도 값을 조절함으로써 탄성도 변화에 대한 PWV를 계산 할 수 있었다. 이러한 수치적 방법을 사용하여 노화에 따른 동맥벽 탄성도의 저하가 심근세포의 Cross-bridge 동역학에 미치는 영향을 시뮬레이션 하였다.

1. 서 론

동맥은 심장 박동에 의해 박출된 혈액을 운반으로 보내는 혈관이다. 특히 탄성섬유가 많은 대동맥은 나이에 따라 혈관 벽의 구조적, 기능적 변화가 발생하게 된다. 나이가 증가함에 따라 혈관의 팽창성은 감소하게 되며 동맥의 강성은 증가하게 된다. 동맥의 강성 증가로 인하여 Systolic blood pressure는 증가하게 되며, Left ventricle workload의 증가를 야기하고, Afterload의

증가로 인하여 고혈압이 발생된다. 본 연구에서는 시스템의 순환과 관련된 혈류역학과 정교한 심장 역학을 동시에 고려 할 수 있는 모델을 개발하였다. 통합 모델은 이전 연구[1]에서 구현된 통합 모델을 기반으로 하였으며, Lumped parameter model로 구현된 동맥계 순환 모델을 동맥계 파형의 특성을 반영하는 정교한 Distributed arterial model로 대체 하였다. 이로써 나이에 증가에 따른 대동맥 혈관의 탄성도 변화로 pulse wave velocity 추정 할 수 있었다. 또한 대동맥 탄성도 변화에 따른 심근 수축 Mechanics의 변화를 계산 할 수 있었다.

† 강원대학교 기계메카트로닉스공학부

E-mail : cincus@kangwon.ac.kr

TEL : (033)250-6595 FAX : (033)257-6595

* 강원대학교 기계메카트로닉스공학부

2. Methods

2.1 Human myocyte model, NL model and Laplace's Law

본 연구에서 구현된 심장모델은 기존에 사용하였던 접근 방법[1,2]을 그대로 사용하였다. 심장은 단순한 구 형상으로 가정하였으며 심방과 심실은 세포차원에서 모델링을 하였다. 심실을 구성하는 심근세포는 ten Tusscher(TNNP model)[3]에 의해 발표된 심실세포의 전기생리학 세포 모델을 사용하였으며 심방은 1998년 Nygren [4]에 의해 발표된 수치적 심방 세포모델을 사용하였다. 심실세포와 심방세포의 수축 현상을 표현하기 위하여 단일 심근 세포의 수축 현상을 모사하는 Negroni and Lascano(NL model)[5]에 의해 발표된 수치적 수축 모델을 사용하였다. 심방과 심실 세포의 Passive force는 Landesberg와 Sideman[6]에 의해 제안된 수식을 가지고 계산하였다.

2.2 Venous circulation model and distributed arterial model

이전 연구에서는 Heldt 모델[7]을 사용하여 순환계 시스템을 모델링 하였다. 이전 통합 모델에서는 Heldt 모델의 심장 부분을 Laplace heart로 대체 하였다. 본래의 Heldt 모델에서는 동맥계, 정맥계 시스템 모두를 Lumped parameter에 의해서 모델링 하고 있다. Heldt의 순환 모델은 Resistance-capacitance 를 기반으로 하는 Lumped parameter model이기 때문에 동맥의 Propagation 나 Reflection 현상을 반영하지 못하는 단점을 가지고 있다. 따라서 동맥의 정교한 순환현상을 모사하기 위해 Ozawa에 의해 발표된 Distributed arterial circulation 모델[8]로 Heldt 모델의 동맥계 부분을 대체하였다. Ozawa model은 혈액을 비압축성, 뉴턴 유체로 가정하였으며 1차원 유동으로 동맥계 순환을 모델링 하였다. 동맥의 벽은 선형 탄성적이며 혈관의 뒤틀림은 무시되었으며 1차원의 운동방정식과 연속방정식으로 수식화 된다. Ozawa 모델은 보다 정교한 동맥의 특성을 반영하기 위하여 혈액 점성에 의한 마찰 손실, 혈관벽의 점탄성 성질을 포함하고 있으며 분지되는 혈관 사이의 에너지 손실에 대해서도 모델링 되었다. 따라서 본 통합 모델에서는 Heldt의 정맥계 순환 모델만 사용되었다. 본래의 Heldt 모델에서 이들의 말초 값의 평균 값을가지고 상수화 시켰으며 upper body는 11.53mmHg, Renal part는 12.43mmHg, splanchnic part는 11.20mmHg 그리고 leg part는 13.17mmHg 값을 사용하였다.

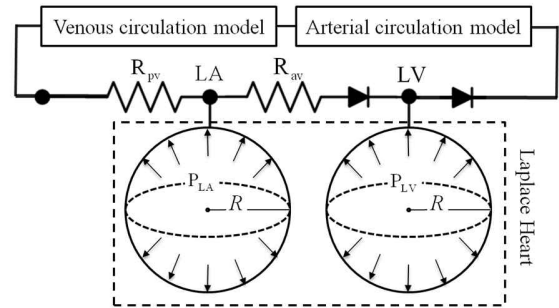


Fig. 1 the connection method for each models.

2.3 Method of coupling arterial model and Laplace's heart

Ozawa model과 Laplace heart 그리고 정맥계 순환을 표현하는 Lumped parameter model 사이의 연동에 대한 개략도는 Fig. 1 로 표현된다. Pulmonary vein을 통과한 혈액은 점차적으로 좌심방을 채우게 되며 압력은 서서히 증가된다. 증가된 좌심방의 압력(P_{LA})이 좌심실 압력보다 커지면 Mitral valve가 열리게 되고 혈액은 심실로 재빨리 이동하게 된다. 심실의 압력이 대동맥의 압력보다 커지면 Aortic valve는 열리게 되고 혈액은 순환계 시스템으로 빠져 나가게 된다. Ozawa model에서는 각 Phase 마다 심장에서 구출되는 압력과 속도 그리고 단면적을 계산하게 된다. Laplace heart와 Distributed arterial model의 연동은 식(1)로 표현된다.

$$\frac{dV_{LV}}{dt} = U_{ao} \times A_{ao} - \frac{P_{LA} - P_{LV}}{R_{av}} \quad (1)$$

위의 식에서 V_{LV} 는 좌심실의 볼륨이며 U_{ao} 는 대동맥의 혈류속도 A_{ao} 는 대동맥의 반지름, P_{LA} 는 좌심방의 압력, P_{LV} 는 좌심실의 압력 그리고 R_{av} 는 Mitral valve의 저항을 표현한다. Laplace heart의 시간에 따른 심실 체적 변화는 심장으로 들어오는 혈류량과 심장으로 박출되는 혈류량의 차로써 표현된다. 심장으로 박출되는 혈류량은 Ozawa model에서 계산이 되며 대동맥 입구의 속도와 단면적의 곱으로 표현된다.

2.4 동맥계 모델의 탄성도

나이 증가함에 따라 동맥은 점차적으로 딱딱해

진다. 동맥의 탄성도 증가는 심장의 후부하 증가를 야기하게 되며 증가된 후부하는 심장내의 수축 Mechanics의 변화를 주게 된다. 동맥의 탄성도 변화에 대한 시뮬레이션을 수행하기 위하여 Ozawa model에서 대동맥의 탄성도 값을 증가시켰다. Gozna[9]에 의한 실험 결과 의하면 60대 인간의 대동맥 탄성도는 20대의 대동맥 탄성도 보다 4배 증가 한다고 보고 되었다. Ozawa 모델에서 정상상태의 1번, 2번, 3번의 동맥 탄성도는 $4.0 \times 10^6 \text{ dyn/cm}^2$ 이며 대동맥의 증가된 탄성도 모델을 시뮬레이션 하기 위하여 같은 Element의 탄성도를 4배 증가 시킨 $16.0 \times 10^6 \text{ dyn/cm}^2$ 의 값으로 시뮬레이션을 수행하였다.

3. Result

3.1 Baseline simulation of the cell system

본 연구에서 구현된 통합 모델을 검증하기 위하여 세포 차원에서부터 시스템 차원까지의 일련의 시간변화에 따른 결과를 계산하였으며 Nygren 모델과 ten Tusscher 모델의 활동전압과 칼슘 농도의 결과를 재 구현하였다(Fig. 2). 심실세포의 Resting potential은 -87.3mV 이며(a) 인간 심근 세포의 활동전압의 특성인 Spike-notch-dome 형태를 잘 보여준다. 또한 심방세포의 활동전압은 Sharp-spike 형태의 활동전압 형태가 관찰된다.

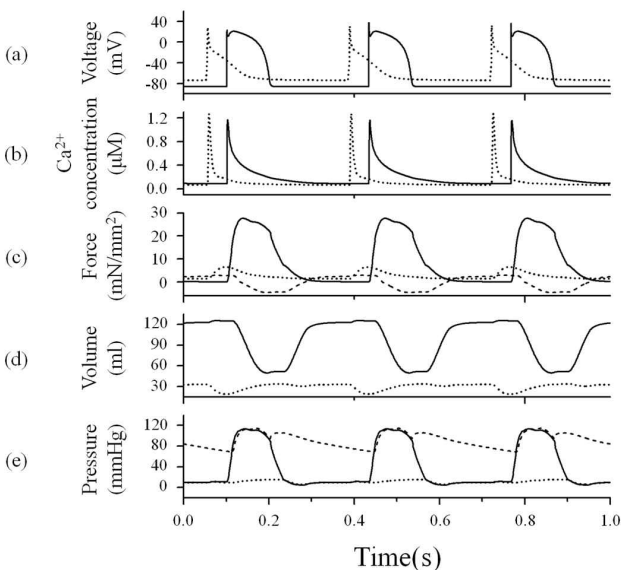


Fig. 2 The results from cellular events to arterial pressure pulses.

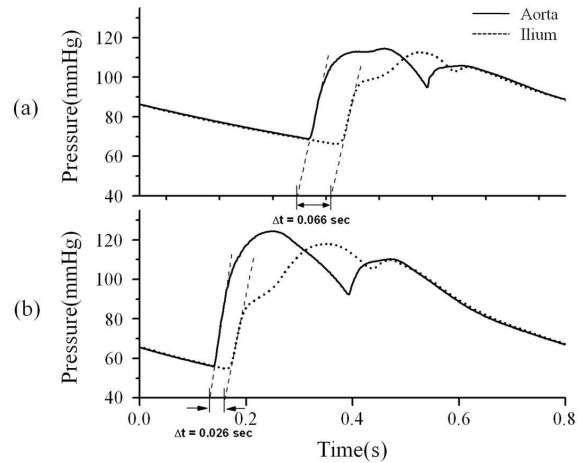


Fig. 3 The results of the PWV.

(b)는 시간변화에 따른 세포 내 칼슘농도의 변화를 보여주고 있다. 세포내부에 칼슘농도의 변화에 따라 심근에서 발생하는 힘은 빠르게 증가하고 있으며 심실의 Active force와 Passive force를 계산하였으며 심방에서는 Active force를 계산하여 그렸다. 좌심실의 Active force의 최대값은 27.7kPa 의 값을 가진다(c). (d)는 시간 변화에 따른 심실과 심방의 볼륨 변화를 보여준다. 좌심실의 계산된 Ejection friction은 0.66이며 좌심방의 수축은 심실 수축 전에 발생하는 것을 보여 주고 있다. 좌심실의 볼륨과 비교하여 좌심방의 볼륨 변화는 작을 것을 보여준다. (e)는 심실과 심방 그리고 대동맥의 압력 변화를 시간에 따라 보여 주고 있다.

3.2 증가된 혈관 탄성도에 따른 PWV 추정

증가된 혈관 탄성도는 정상상태의 탄성도에 4배의 값을 가지고 시뮬레이션을 수행하였다. Fig. 3은 PWV 계산하기 위해 대동맥과 Ilium에서 한 주기의 시간 변화에 따른 압력을 계산한 결과이다. (a)는 정상상태의 압력 결과 값이며 (b)는 대동맥의 탄성도 값이 4배가 증가되었 때 압력의 계산 결과 값이다. 정상상태에서는 두 압력의 전파되는 시간(Δt)은 0.066sec이며 증가된 탄성 값을 가진 모델에서의 Δt 는 0.026초이다. 동맥계 모델에서 aorta와 ilium까지의 거리는 29.3cm이다. 따라서 정상상태 모델의 PWV를 계산하게 되면 443.94cm/sec 이며 증가된 혈관의 탄성도를 가진 모델에서 계산된 PWV는 919.23cm/sec 이다. 탄성도가 4배가 증가되었을 경우 PWV는 2배 정도

빨라진 것을 보여 준다. 위의 결과는 Gozna[9]에 의한 실험적 데이터와 일치하는 것을 보여준다.

3.3 혈관의 탄성도 변화에 따른 PWV와 심장 메카니즘의 변화

본 연구에서는 대동맥의 탄성도가 4배가 감소되었을 경우 심장의 수축 기전에 미치는 영향을 시뮬레이션 하였다. Fig. 4는 정상모델(실선)과 동맥의 탄성도가 감소된 모델(점선)에서 수축모델과 심장모델의 메카니즘의 변화를 계산한 것이다. 심실의 수축기시 압력의 증가는 심실에서 발생된 힘의 증가로 설명될 수 있다. 또한 심실의 증가된 힘은 Cross-bridge elongation의 증가로 설명될 수 있다. 심실에서 발생하는 힘은 Cross-bridge와 관련되어 있는 칼슘농도와 Cross-bridge의 elongation에 의해서 결정된다. 그러나 fig. 4에서와 같이 Cross-bridge와 관련된 칼슘농도의 변화는 거의 일정한 반면 Cross-bridge elongation의 변화는 급격히 증가된 것을 볼 수 있다. 대동맥 탄성도의 감소는 세포의 수축기전인 Cross-bridge elongation의 감소에 의한 결과로 볼 수 있다.

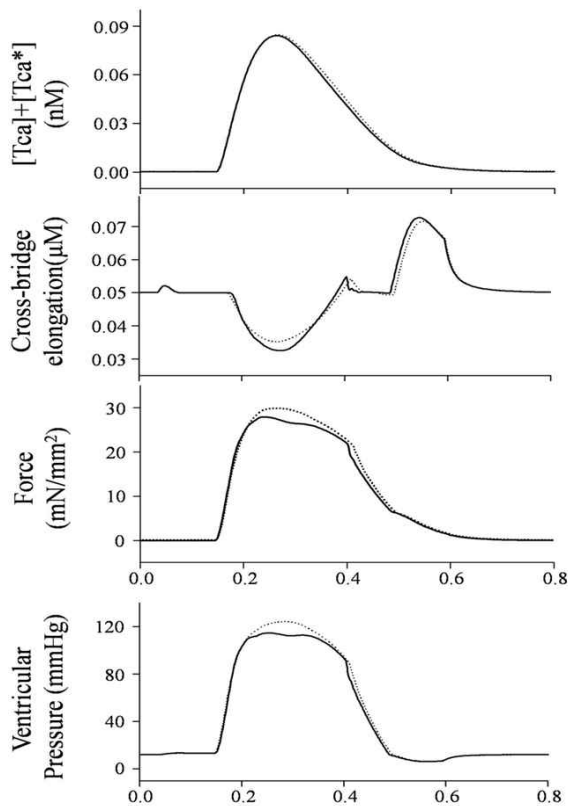


Fig. 4 The results of the changing heart contraction mechanics.

4. Discussion

본 연구에서는 세포차원에서 구성된 심장 모델과 정교한 동맥계 모델을 결합하여 통합 심혈관 시스템 모델을 개발하였다. 세포의 Processes는 혈류 순환 시스템 모델과 밀접하게 연결되어 있다. 때문에 본 모델을 활용하여 시스템 차원의 이상 변화가 혈류 순환 모델 뿐만 아니라 세포 차원에 미치는 변화를 예측 가능하게 되었다. 본 연구의 목적은 동맥계 순환의 대동맥 혈관 탄성도가 감소되었을 경우 PWV의 추정과 이전 다른 순환계 모델에서 확인 할 수 없었던 심장 내 수축 관련 Mechanics의 변화를 추정하였다. 본 연구는 3가지의 주요 관점에 초점을 맞추고 있다. 첫째, 심장 수축의 메커니즘을 가진 세포차원에서부터 혈류 순환의 시스템 차원까지 일련의 단계적인 생리학적 현상을 이해 할 수 있는 수치적 모델을 개발하였다. 둘째, 대동맥의 탄성도를 변화 시킴으로써 PWV를 추정을 하였다. 셋째, 대동맥의 탄성도 변화로 즉, Afterload의 증가로 인한 심장의 수축 기전과 관련된 세포레벨의 변화를 추정하였다.

후 기

This work was supported by Korea Science & Engineering Foundation through the NRL program. Grant(R0A-2008-000-20127-0)

참고문헌

- (1) Shim EB , Jun HM, Leem CH , Takahata A, Matusuoka S, Noma A, 2008, "A new integrative methodology for the analysis of heart mechanics using a cell-hemodynamics-autonomic nerve control coupled model of cardiovascular system," Progress in Biophysics and Molecular Biology ,44-59.
- (2) Shim EB , Leem CH, Abe Y, Noma A, 2006, "A new multi-scale simulation model of the circulation: from cells to system," Philos. Trans. R. Soc. Lond., A-Math. Phys. Eng. Sci. , 364, 1483-1500.
- (3) K. H. W. J. ten Tusscher model, D. Noble, P. J. Noble, A. V. Panfilov, 2004, "A model for

human ventricle tissue," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, Vol. 286, pp. 1573-1589.

(4) A. Nygren, C. Fiset, L. Firek, J.W. Clark, D.S. Lindblad, R.B. Clark, W.R. Giles, 1998, "Mathematical Model of an Adult Human Atrial Cell: The Role of K⁺ Currents in Respolarization," American Heart Association, Inc, pp.63-81.

(5) Negroni JA, Lascano EC, 1996, "A cardiac muscle model relating sarcomere dynamics to calcium kinetics," *J Mol Cell Cardiol*, Vol. 28, pp. 915-929.

(6) Beyar, R., Sideman, S., 1987, "Atrioventricular interactions: a theoretical simulation study," *Am. J. Physiol.* 252, H653-H665.

(7) Thomas Heldt, Eun B. Shim, Roger D. Kamm, and Roger G. Mark, 2002, "Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress," *J Appl Physiol* 92: 1239-1254.

(8) Ozawa, E.T., 1996, "A Numerical Model of the Cardiovascular System for Clinical Assessment of the Hemodynamic State," Ph.D. Thesis, Dept. of Health Sciences and Technology, Massachusetts Institute of Technology.

(9) Gozna, E.R., Marble, A.E., Shaw, A. et al., 1974, "Age-related changes in the mechanics of the aorta and pulmonary artery of man," *Journal of Applied Physiology* 36, 407-11.