

## 세포-시스템 차원의 혈류역학적 심혈관 시스템 모델의 개발

심은보\*, 전형민\*

### Development of an integrative cardiovascular system model including cell-system and arterial network

Eun Bo Shim\*, Hyung Min Jun\*

**Key Words** : Cardiovascular system(심혈관 시스템), Cardiac cell(심근 세포), arterial system(동맥계 모델), numerical model(수치적 모델)

#### Abstract

In this study, we developed a whole cardiovascular system model combined with a Laplace heart based on the numerical cardiac cell model and a detailed arterial network structure. The present model incorporates the Laplace heart model and pulmonary model using the lumped parameter model with the distributed arterial system model. The Laplace heart plays a role of the pump consisted of the atrium and ventricle. We applied a cellular contraction model modulated by calcium concentration and action potential in the single cell. The numerical arterial model is based upon a numerical solution of the one-dimensional momentum equations and continuity equation of flow and vessel wall motion in a geometrically accurate branching network of the arterial system including energy losses at bifurcations. For validation of the present method, the computed pressure waves are compared with the existing experimental observations. Using the cell-system-arterial network combined model, the pathophysiological events from cells to arterial network are delineated.

#### 1. 서론

본 연구에서는 심혈관 시스템의 생리학적 현상을 모사하기 위하여 생리학, 유체역학을 기반으로 하는 수치적 심혈관 시스템 모델을 개발하였다. 심혈관 시스템 통합모델은 이전 다른 연구자에 의해 발표된 전기화학적 심근 수치 세포모델[1,2]을 기반으로 하여 단순한 구 형태로 심장을 표현하였으며 동맥계와 정맥계의 순환 모델을 통합 구성하였다. 구 형상의 심장은 3차원의 실제 심장의 형상을 가지고 접근한 가상심장모델과 다소 차이가 있지만 심장의 펌프기능을 충분히 수행하며 컴퓨터 시뮬레이션 수행속도가 매우 개선된다는 장점을 가진다. 3차원의 가상심장모델[3]은 정교한 심장 형상에서 연속체 개념을 가지고 모델링 되었기 때문에 정교한 수축 현상을 모델링 할 수 있다. 하지만 가상심장의 지배방정식은 편미분 방정식으로 표현되며 복잡한 형상에서 편미분 방정식을 풀기 위해서는 많은 컴퓨터 계산 시간과 복잡함이 생긴다. 그러므로 본 연구에서는 심장의 펌프 역할을 충분히 수행 할 수 있는 간단한

라플라스 심장으로 모델링 하였다. 동맥계 순환 시스템은 정맥계 순환 보다 임상적으로 매우 중요한 측정, 진료 수단이다. 그러므로 동맥계 순환 시스템 모델은 보다 정교한 모델을 요구한다. 본 연구에서는 동맥계의 순환 모델은 1차원 운동방정식과 연속 방정식을 기반으로 하는 유체역학적 모델로 구성하였으며 정맥계 모델은 순환 현상을 잘 표현하는 lumped parameter 모델로 구성하였다. 심근세포로 구성된 라플라스 심장은 심근 세포 차원에서의 이상변화가 순환계 시스템 차원에서 어떠한 영향을 미치는지에 대한 시뮬레이션을 가능하게 하였다. 또한 본 모델을 통하여 심혈관 시스템에서의 유체역학적 흐름을 시뮬레이션 함으로써 심혈관 질환 질병 진단 및 질병 원인 규명에 대한 정보를 얻을 수 있다.

#### 2. 수치적 모델

본 연구는 크게 기존 3개의 수치적 모델(심근세포 모델, 심근수축 모델, 혈류 역학적 순환 시스템모델)을 단순한 구 형상의 라플라스 심장으로 통합하여 인체의 심혈관계를 시뮬레이션 할 수 있는 통합 심혈관 시스템 모델을 개발 하였다.

\*강원대학교기계메카트로닉스공학부, ebshim@kangwon.ac.kr

### 2.1 수치적 심근 세포 모델

본 연구에서는 2004년 ten Tusscher와 Noble에 의해 발표된 인간의 심근 세포 모델[1]을 사용하여 심실을 구성하였다. ten Tusscher에 의해 발표된 인간의 심실 세포 모델은 빠른 나트륨 전류(fast sodium current), L-형 칼슘전류(L-type calcium current), 과도외향전류(transient outward current)등 주요 이온채널 전류 대부분이 최근 실험 데이터에 기반을 두고 있다. ten Tusscher 모델에서 세포막 사이의 이온전류 합은 다음과 같이 표현된다.

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{CaL} + I_{NaCa} + I_{NaK} + I_{pCa} + I_{pK} + I_{bCa} + I_{pK} + I_{bCa} + I_{bNa} \quad (1)$$

식(1)에서  $I_{Na}$ 는 빠른  $Na^+$  전류,  $I_{CaL}$ 은 L-type  $Ca^{2+}$  전류,  $I_o$ 는 과도외향(transient outward)전류,  $I_{Ks}$ 는 느린 지연정류(slow delayed rectifier)  $K^+$ 전류이다.  $I_{Kr}$ 은 빠른 지연정류(rapid delayed rectifier)  $K^+$ 전류이다.  $I_{K1}$ 는 내향정류(inward rectifier)  $K^+$ 전류이며,  $I_{NaCa}$ 는  $Na^+-Ca^{2+}$  교환전류(exchanger current),  $I_{NaK}$ 는  $Na^+-K^+$  펌프(pump)의 전류,  $I_{pCa}$  및  $I_{pK}$ 는 고원기(plateau)의  $Ca^{2+}$  및  $K^+$  전류이며,  $I_{bCa}$  및  $I_{bNa}$ 는 배경(background)  $Ca^{2+}$  전류와  $Na^+$  전류를 뜻한다. ten Tusscher의 심근 세포 모델에 개략도는 Figure 1에 나타나 있다.

심방의 구성은 1998년에 발표된 수치적 심방 세포 모델인 Nygren 모델을 사용하였다. Figure 2은 인간의 심방세포 모델인 Nygren에 대한 전기 회로 표현이다. Nygren 모델은 심방세포의 활동전압에 기여하는 이온전류( $I_{Na}$ ,  $I_{CaL}$ ,  $I_t$ ,  $I_{sus}$ ,  $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$ ,  $I_{K1}$ )를 포함하고 있으며 세포 내부의 이온농도를 유지하는  $Ca^{2+}$  및  $Na^+-K^+$  펌프(pump) 그리고  $Na^+-Ca^{2+}$  교환전류, 배경(background)전류( $I_{bNa}$ ,  $I_{bCa}$ )를 포함한다. 활동전압은 식(2)와 같이 상미분 방정식으로 표현된다. 위 식(2)에서  $C_m$ 은 세포막의 캐패시턴스(capacitance)를 나타내며  $t$ 는 시간이다.

$$\frac{dV}{dt} = \frac{I_{Na} + I_{CaL} + I_t + I_{sus} + I_{K1} + I_{bNa}}{-C_m} + \frac{I_{bCa} + I_{NaK} + I_{CaP} + I_{NaCa} - I_{stm}}{-C_m} \quad (2)$$

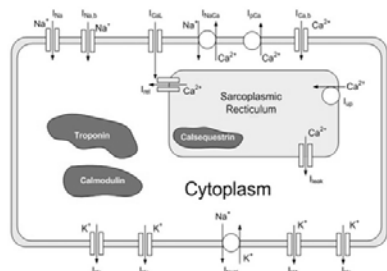


Figure 1. Scheme of the ten Tusscher model

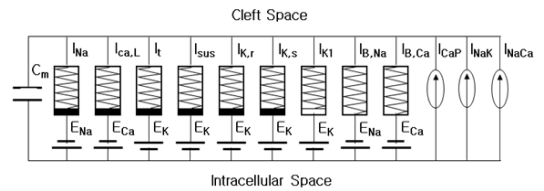


Figure 2. Electrical equivalent circuit for the sarcolomma.

### 2.2 수치적 심근 수축 모델

심근 세포의 수축현상은 심장의 생리학적 이론인 활주설을 기반으로 하는 1995년 Negroni&Lascano[3]에 의해 발표된 수학적 수축 모델을 사용하였다. NL 모델의 개략도는 Figure 3과 같다.

NL모델은 칼슘농도에 따른 cross-bridge에 의해 발생된 힘으로 수축력을 표현한다. 단일 수축 모델에서 발생된 총 힘은 cross-bridge와 parallel elastic element에 의해 발생된 힘의 합으로 표현된다.

칼슘 운동학( $Ca^{2+}$  kinetics)은 troponin C와 관련된 가는 필라멘트 내의 4가지 상태로 표현된다[4,5,6,7]. 4가지 상태는 free troponin C(T), troponin C와 결합된 칼슘상태(TCa), troponin C와 결합된 칼슘과 cross-bridge와 결합된상태(TCa\*) 그리고 칼슘과 결합되지 않은 troponin C와 cross-bridge가 붙은 상태(T\*)로 구성된다. TCa와 TCa\* 그리고 T\* 사이의 상호관계에 대해서는 Peterson[6]에 의해 연구되었다.

### 2.3 수치적 라플라스 심장 모델

라플라스 심장은 심방과 심실로 이루어진 완전한 구형상을 가진 심장이다. 심방은 Nygren의 수치적 심근 세포 모델로 구성되며, 심실은 ten Tusscher의 수치적 심근 세포 모델로 구성된다. 또한 이들 세포 모델의 칼슘농도 변화에 반응하여 LN모델과 연계하여 수축을 표현하고 있다. 라플라스 심장의 심실은 Figure 4과 같이 표현된다. 라플라스 심장의 심실은 반지름(r)로 표현되는 반구의 체적으로 표현된다.

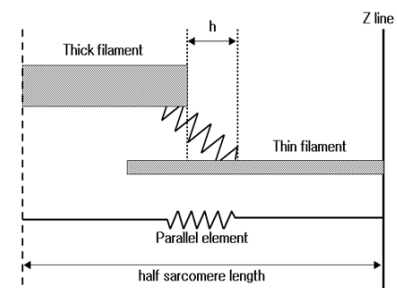


Figure 3. muscle unit structure and cross-bridge dynamics. The muscle unit of length L( half-sarcomere length) is composed of thick and thin filaments in parallel with an elastic element.

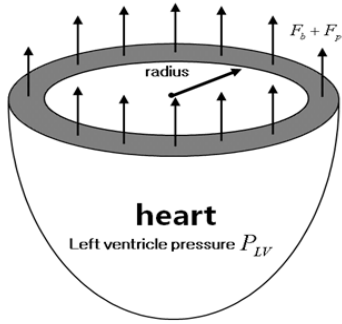


Figure 4. Scheme of the Laplace heart

라플라스 심장내부에 작용하는 압력( $P_{LV}$ )과 심실의 벽에 작용하는 힘(수축모델에 발생된 힘) 사이의 힘 평형 관계식으로 표현된다. 라플라스 심장에서 심실에 대한 힘 평형 방정식은 식(3)로 표현된다.

$$P_{LV} = \frac{2(F_b + F_p)}{R_{LV}} \quad (3)$$

$R_{LV}$ 는 라플라스 심장의 반지름이며  $F_b$ 와  $F_p$ 는 심근에서 발생한 힘 그리고  $P_{LV}$ 는 라플라스 심장의 내부 압력을 나타낸다. 위의 식에서  $F_b$ 와  $F_p$ 는 심근 수축 모델에 의해 얻어진 값이며  $R_{LV}$ 값은 심실의 체적 변화에 따라 변화 되는 값이다. 칼슘의 변화에 따른 수축 모델의 힘 변화는 좌심실의 압력에 변화를 주게 되며 심실의 반지름은 체적 변화에 의해 결정이 된다. 라플라스 심장의 심실부분의 세포의 개수는 라플라스 심장의 초기 체적 그리고 수축 모델의 초기 HSL(half Sarcomere Length)에 의해서 결정된다. 라플라스 심장에서 심실의 압력은 동맥 네트워크 모델의 경계 조건이 된다. 심실의 압력 변화는 동맥계 순환 시스템 모델에 압력 변화를 주게 된다.

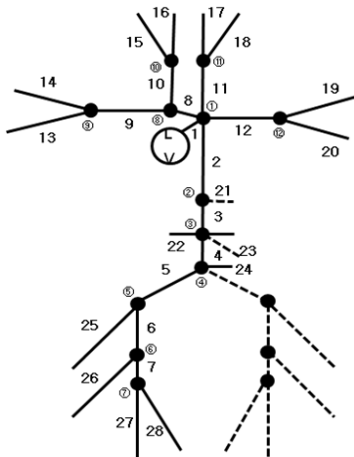


Figure 5. The 28 element distributed model of the arterial system. Dashed elements represent those that are reflected by symmetry

#### 2.4 수치적 동맥계 모델

동맥계의 순환모델은 1996년 Ozawa[8]에 의해 발표된 유체역학을 기반으로 하는 연속계 순환 모델을 사용하였다. Ozawa 모델은 동맥의 전체 혈류 모델을 1차원 모델로 가정하였다. 탄성적인 혈관에서의 1차원 운동방정식과 연속 방정식은 다음과 같다.

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left( \frac{u^2}{2} + \frac{P}{\rho} \right) + F = 0$$

$$\frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} (uA) + \psi = 0 \quad (4)$$

$u$  와  $P$ 는 평균 속도와 평균 압력이며,  $A$ 는 단면적이다. 운동 방정식의  $F$ 는 점성에 의한 마찰을 표현하고 있으며, 연속 방정식에서의 누수 표현인  $\psi$ 는 잔가지들의 혈류 흐름으로 표현된다. Ozawa 모델은 혈액의 점성에 의해 마찰 손실을 포함하고 있으며 동맥벽의 점탄성 효과 또한 고려되었다. 점탄성을 고려한 tube-law의 결과식은 다음과 같다.

$$A^e = A_0^e(P_0, z) \cdot \exp\left(\frac{P - P_0}{\rho \cdot c(P_0, z) \cdot c(P, z)}\right) \quad (5)$$

Figure 5와 같이 28개의 element로 구성된 1차원의 동맥혈관 가지에 대하여 MacCormack scheme을 사용하여 위의 지배 방정식을 풀었으며 모세혈관과 심장을 경계조건으로 하였다. 정맥계 수치적 순환 모델은 2001년 Thomas heldt[9]에 의해 발표된 lumped parameter 모델을 사용하였다. lumped parameter 모델은 각 장기 및 인체의 부분을 Figure 6과 같이 저항(resistance)과 캐패시턴스(capacitance)로 표현하고 있다.

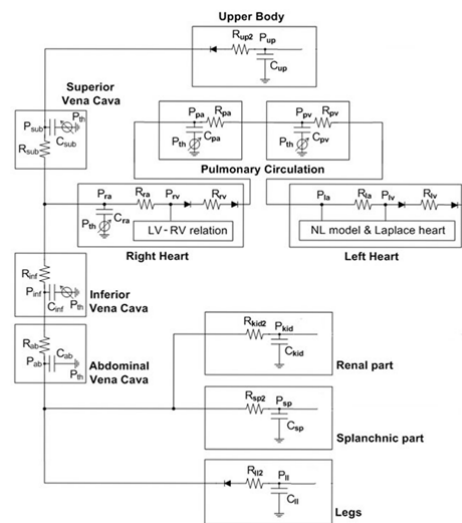


Figure 6. Circuit diagram of the hemodynamic system.

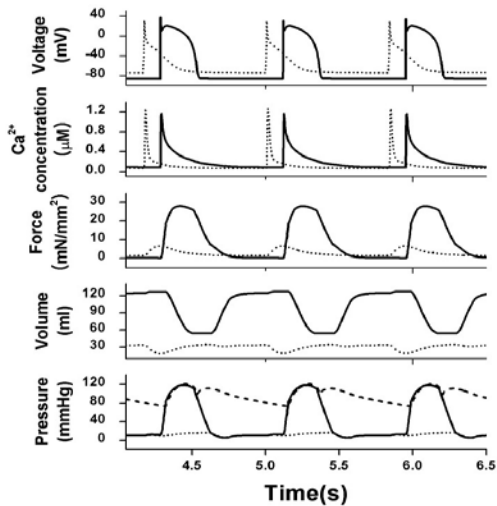


Figure 7. Computational results for the sequential events in the cell-system model.

### 3. 결과 및 검토

Figure 7은 시간변화에 따른 단일 세포의 활동전압, 칼슘농도 그리고 칼슘농도에 의한 수축력, 수축력에 의한 심실 압력 변화를 보여 준다. 실선은 심실세포 및 심실에 대한 결과이며 점선은 심방세포 및 심방에서의 결과 값이다. Figure 8은 심장으로부터 떨어진 거리에 따른 동맥의 평균 압력 및 유량에 대한 결과이다. Figure 8의 왼쪽 그림은 1987년 Latham에 의한 인간 동맥압력의 실험 데이터 값이며 컴퓨터 시뮬레이션을 수행한 하여 얻은 결과이다.

위의 결과는 실제 인간의 실험 데이터와 컴퓨터 시뮬레이션 결과가 일치하다는 것을 보여주고 있다. 따라서 생리학적인 결과와 일치하는 심장으로부터 멀어짐에 따른 동맥과형의 변화를 보여 주고 있다. 1970년 Mills는 대동맥에서 멀어짐에 따라 압력 및 속도의 과형 변화를 측정하였다(Figure 9, left). Figure 9은 같은 지점에서 계산된 컴퓨터 시뮬레이션 결과이다. 실험적 데이터와 컴퓨터 시뮬레이션의 결과는 동맥과형의 형태, 크기가 각 부위에서 잘 일치하고 있다.

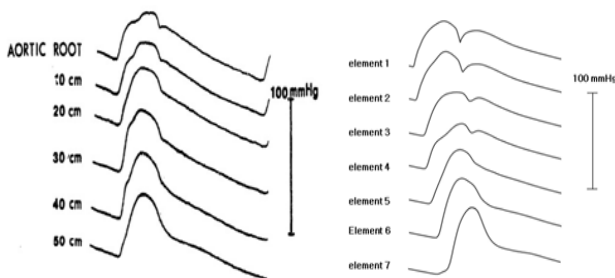


Figure 8. Computed pressure tracings along the aorta obtained from the standard case, proceeding from proximal to distal element 1-7.

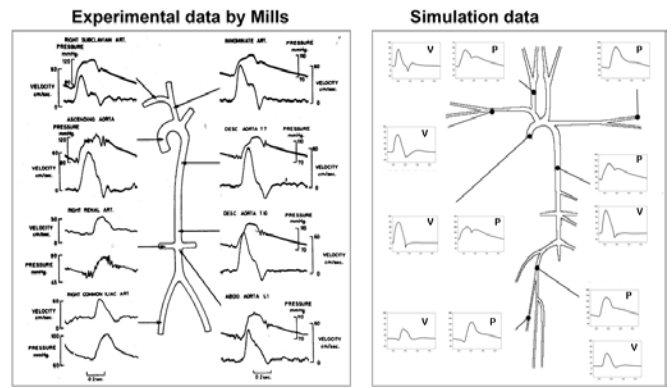


Figure 9. Left: Simultaneous pressure and blood velocity patterns recorded at points in the systemic circulation. From Mills et., 1970. Right: Simultaneous pressure and blood velocity patterns at points in the systemic circulation from the standard case.

### 4. 결론

본 연구에서는 통합 심혈관 시스템 모델을 개발하였다. 수치적 심실세포와 심방세포 모델로 구성된 심장 모델과 1차원의 운동방정식과 연속방정식으로 구성된 순환계 모델을 결합하여 세포 차원에서부터 시스템까지의 통합 심혈관 시스템 모델을 만들었다. 본 모델의 컴퓨터 시뮬레이션 결과는 기존의 실험적인 동맥과형과 일치하였다. 본 컴퓨터 시뮬레이션 모델의 가장 큰 장점은 세포 수준의 이상변화가 시스템 차원에서 어떠한 생리적 영향을 미칠 수 있는지에 대한 단계적 변화를 파악할 수 있다는 점이다.

### 참고문헌

- [1] K. H. W.J.ten Tusscher, D.Noble, P.J.Noble, A.V.Panfilov, 2004, "A model for human ventricle tissue," *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H1573-H1589.
- [2] 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<sup>+</sup> Currents in Repolarization," *American Heart Association, Inc*, pp.63~81.
- [3] Negroni JA, Lascano EC, 1996. A cardiac muscle model relating sarcomere dynamics to calcium kinetics. *J Mol Cell Cardiol* 28: 915-929.
- [4] BRANDT PW, COX RN, KAWAI M, 1980. Can the binding of Ca<sup>2+</sup> to two regulatory sites on troponin C determine the steep pCa-tension relationship of skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 77: 4717-4721.
- [5] PETERSON JN, HUNTER WC, BERMAN MR, 1991. Estimated time course of Ca<sup>2+</sup> bound to

- troponin C during relaxation in isolated cardiac muscle. *Am J Physiol* 260 (Heart Circ Physiol 29): H1013-H1024.
- [6] YUE DT, 1987. Intracellular  $[Ca^{2+}]$  related to rate of force development in twitch contraction of heart. *Am J Physiol* 252 (Heart Circ Physiol 21): H760-H770.
- [7] BURKHOFF D, 1994. Explaining load dependence of ventricular contractile properties with a model of excitation-contraction coupling. *J Mol Cell Cardiol* 26: 959-978.
- [8] Ozawa, E.T. 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: September, 1996.
- [9] Thomas, Heldt, Eun B. Shim, Roger D. Kamm, Roger G. Mark, Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress. *J Appl Physiol* 92: 1239-1254, 2002.