전기 기계 심장 모델을 이용한 심장 재 동기화 요법의 환자별 시뮬레이션

박민철* · 정의철* · 임철현* · 심은보** · 엄재선***

Patient-Specific Simulation of Cardiac Resynchronization Therapy Using an Electromechanical Heart Model

Min-Cheol Park*, EuiCheol Jung*, Chul Hyun Lim*, Eun Bo Shim**, Jae Sun Uhm***

Abstract : Cardiac resynchronization therapy (CRT) is one of the treatment techniques to prevent cardiac arrest due to abnormal QRS waveform. The purpose of this study is to examine the new technological direction of ventricular resynchronization therapy, to establish a virtual surgical environment through future simulations, and to predict the function and state of the heart according to the shape of the heart after ventricular resynchronization therapy using computer simulation. In order to predict this, we developed an integrated cardiac model that takes into account the cell-to-organ unit and will study the electrical conduction and contraction dynamics of patient-specific ventricular model. As a result, the data derived from the electrical conduction model of the patient and the contraction model obtained from the contraction, diastolic blood pressure and ejection fraction were compared and analyzed through three results. We propose a simulation technique that can predict the ventricular condition of patients after the actual procedure.

1. 서 론

현재 심장 재 동기화 요법(cardiac-resynchronization therapy; CRT)은 비 정상적인 QRS 파형으로 인한 심정지 상태, 심실 세동을 치료하기 위한 중요한 치료기법으로 자리를 잡았다[1]. 심장 재 동기화 요법은 환자의 생존율을 높이고 고혈압으로 인한 입원율을 낮추었으며, 심부전증을 앓는 환자들에게 더 나은 생활을 영위할 수 있게 하였다. 하지만, 모든 환자의 임상결과에서 호전적인 심장 재 동기화 요법의 결과를 나타낸 것은 아니다. 현재 심실 재 동기화 요법의 임상결과를 개선하기 위해서 전기 및 기계적 오류를 수정하고 최적화하는 방법을 진행하고 있다[1]. 본 연구에서는 심장 재 동기화 요법의 새로운 기술 방향성을 검토하며, 향후 시뮬레이션을 통해 가상의 시술 환경을 구축하여, 컴퓨터 시뮬레이션을 이용해 심실 재 동기화 요법 시술 이후 심장 형태에 따른 심장의 기능 및 DBP(diastolic blood pressure), SBP(systolic blood pressure), EF(ejection fraction) 값을 예측하려고 한다. 이를 예측하기 위해서, 환자별 특이점인 좌, 우심실의 전기전도가 차단된 LBBB(left bundle branch block) 혹은 RBBB(right bundle branch block) 모델을 제안하였으며, 세포(cell) 단위에서 장기(organ) 단위까지 고려한 통합 심장 모델을 개발하였다. 환자 맞춤형 심실 모델의 전기전도 및 수축역학에 대한 연구를 진행할 것이다. 이는 심실 재 동기화 요법 시술 전과 후에 대해 비교 분석을 할 예정이며, 실제 시술 이후 환자의 심실 상태에 대해 예측할 수 있는 새로운 시뮬레이션 기법을 제안하고자 한다.

* 강원대학교 기계의용공학과 생체시스템공학연구실
** 강원대학교 기계의용공학과
*** 연세대학교 의과대학 세브란스병원 심장내과

2. 이론 및 실험

2.1. 수치 해석적 방법

본 연구에서는 가상심장을 구현하기 위해 3차원 가상 심실 모델(3-dimensional virtual ventricular model)을 구성하고, 전기전도 해석을 진행하였다. 심장 세포의 흥분 정도를 계산하기 위해서, 전기생리학적 상미분 방정식을 사용하였으며, 세포로부터 흥분된 자극이 조직 단위로 전도되는 것 계산하기 위해 유한요소법(finite element method)을 이용하였다. 심장의 수축은 근육 소포체(endoplasmic reticulum)에서 Ca ion이 방출되고, 마이오신(myosin)이 액틴 필라멘트(actin filament)와 결합하면서 심근의 수축이 진행된다. Ca ion은 심근의 수축에 있어 매우 중요한 요소로써 세포의 흥분 정도에 따라 계산된 Ca ion 값을 통해서 심장의 수축기전을 해석하였다.

2.2. 심근세포 및 조직의 전기적 흥분모델

심근 세포의 전기생리 자극을 계산하기 위해서 ten Tusscher가 개발한 수치적으로 표현된 세포모델을 사용하여 상미분 방정식을 계산하였다[(2)]. ten Tusscher 모델은 주요 이온전류의 인체 생리학 실험 데이터에 기인해서 제작된 세포모델이다. 세포막 전압을 구하기 위해서 시간의 변화에 따른 이온 흐름을 구하는 식이 아래 나타나 있다.

$$C_m\left(\frac{dV_m}{dt}\right) = -(I_{ion} - I_{stim}) \quad (1)$$

상기 식에서 C_m은 세포막의 수용량(capacitance)을 나타내며, V_m은 세포막 전위(membrane potential)를 나타낸다.

2.3. 심실의 수축역학적 모델

본 연구의 수축 시뮬레이션을 위해 개 심실(canine ventricle model)의 전기, 역학적 모델을 사용하였다[(3),(4)]. 수축모델은 전기전도 및 기계적 구성요소가 결합된 모델이고, Fig. 1의 LPM (lumped parameter model)로 표현된 순환 체계로 이루어져 있다[(5)]. 심실의 역학적 구성요소는 연속체 역학 방정식(continuum mechanics equation)을 기반으로 구성되어 있으며, 심장 근육은 지수 변형에너지 함수로 정의된 초탄성체(hyperelastic), 등방성 (orthotropic) 재료 그리고 비압축성(incompressible) 물질로 가정하였다[(6)]. 심실 역학 모델은 Hermite 모델로써 172개의 요소와 356개의 절점으로 구성되어있다. Rice et al. 에서 수행한 심실 근섬유 (ventricular muscle fiber)에 대한 역학적 내용을 포함하고 있다.

2.4. LBBB와 CRT 구현을 위한 심실모델의 설정

LBBB는 속(bundle)이 괴사로 인해 정상적인 전기신호가 좌 심실에 전달되지 않는 병세를 나타낸다. LBBB 해석을 구현하기 위해 퍼킨제 섬유(Purkinje fiber)를 통해 전달되는 전기적 신호를 좌심실은 전달이 되지 않도록 설정을 하였다.

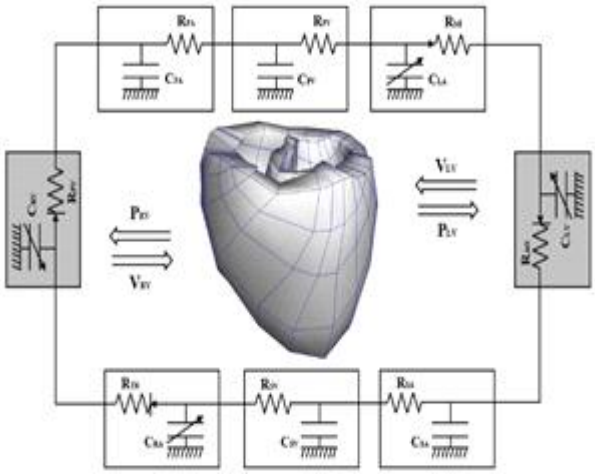

Fig. 1 Schematic diagram of ventricle model coupled with the circulatory model of Ki Moo Lim et al. (2015).

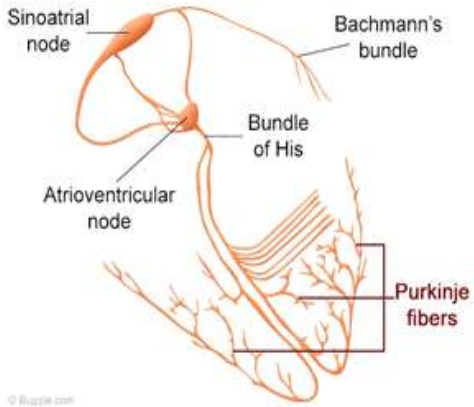

Fig. 2 Isolated heart electro-conduction system for His bundle and Purkinje-fiber

Table 1 The EF and ABP result of three case conditions for normal state, LBBB state and CRT treatment state.

	LV vol	LV pre	EF
Normal	EDV:189.8	SBP:94.3	39.96%
	ESV:113.9	DBP:9.3	
LBBB	EDV:204.3	SBP:88.7	34.50%
	ESV:133.8	DBP:10.5	
CRT	EDV:119.2	SBP:99.4	42.61%
	ESV:68.4	DBP:8.5	

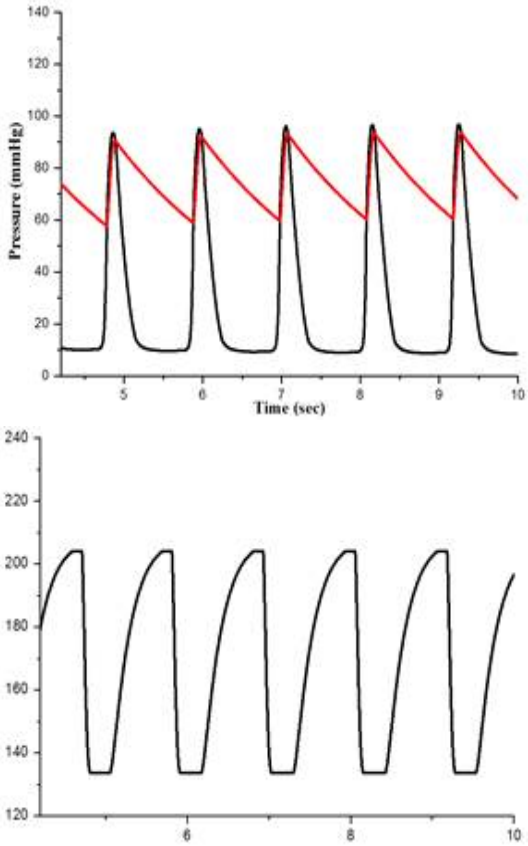

Fig. 3 Virtual heart simulation results for abnormal(LBBB) state.

2.5. 환자 개별 시뮬레이션 진행을 위한 과정

15명의 개별적인 모델링과 시뮬레이션을 진행하기 위해서 심실 근사모델인 Hermite 모델을 통해 실제 심실 형상에 근사화를 시킨 후 해석을 진행한다. 15명 환자 상태를 확인해 본 결과 심실 벽이 과도하게 두꺼운 심실비대증 환자의 경우 세심한 절점 위치 설정과

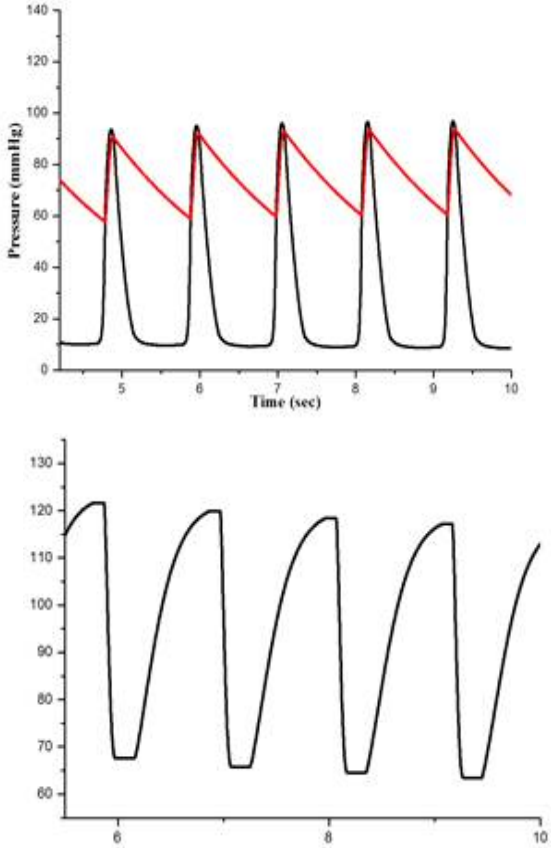

Fig. 4 Virtual heart simulation results for CRT state.

요소가 뒤틀리는 것을 HyperMesh 12.0을 통해 수정하였다. 또한, 심실 벽이 얇은 경우에 심장 수축력이 과도하게 전달되는 것을 방지하기 위해 Ca ion의 분포 수치를 낮게 설정하였다.

3. 결과 및 논의

심장에 정상적으로 전기전도가 진행이 된다고 가정하면 Fig. 2 같이 동방결절(SA node)로부터 나온 전기적 신호가 방실 결절(AV node)로 전달이 되고 좌측과 우측 속(right bundle)로 진행이 된다. 하지만, LBBB 질환을 앓고 있는 상태에서는 좌측 속(left bundle)으로 전달 되어야 하는 전기적 신호가 약하거나 없으므로 본 연구에서는 좌측 속 방향 전기 전도를 0으로 설정하여 LBBB 상태를 구현하였다. 본 결과를 토대로 심실 재 동기화 요법 후의 환자의 상태를 알아볼 수 있는 지표(ABP, DBP, SBP, EF)들을 시뮬레이션을 통

해서 확인할 수 있음을 보였다. 해당 결과들은 Fig. 3, 4 그리고 Table 1 에 나타내었다. 본 논문에서는 1명의 환자 케이스만 다룬다.

4. 결 론

본 연구는 심장 재 동기화 요법이 LBBB 혹은 RBBB를 앓는 환자에게 얼마나 호전적인 결과를 얻을 수 있는가에 대해 알 수 있는 시뮬레이션 논문이다. 총 15명의 각기 다른 환자에 대한 환자 개별 시뮬레이션을 진행하였다. 본 연구에서는 심실 모델을 통해 심실 재 동기화 요법의 적용으로 심실 예후 상태와 ABP, EF 값을 비교해 보았다. 정상, 비정상(LBBB) 그리고 심실 재 동기화 요법이 적용된 심실 상태에 대한 결과를 비교 분석 하였으며, 심장의 전기전도 및 수축 역학 해석 시뮬레이션을 수행하였다. 결과적으로 심실 재 동기화 요법 적용 이후 ABP, DBP, SBP, EF값이 개선이 되었음을 확인할 수 있었다.

후 기

본 연구는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단 첨단 사이언스·교육 허브 개발 사업의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2011-0020576).

참고 문헌

(1) W. Prinzen, K. Vernooy, A. Auricchio., 2013, “Cardiac Resynchronization Therapy” Circulation., Vol. 128, Issue. 22, pp. 2407~2418.

(2) ten Tusscher, K. HWJ, A. V. Panfilov, 2006,“A model for human ventricular tissue.”, American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, Vol. 291, Issue. 3, pp. 1088~1100

(3) Roberts, Byron N., et al., 2012, “Computational approaches to understand cardiac electrophysiology and arrhythmias”, American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, Vol. 303, Issue.7, pp. 766~783.

(4) Gurev, Viatcheslav, et al., 2011, “Models of cardiac electromechanics based on individual hearts imaging data”, Biomechanics and modeling in mechanobiology, Vol. 10, Issue. 3, pp. 295-306.

(5) Lim, Ki Moo, et al., 2015, “Computational analysis of the effect of valvular regurgitation on ventricular mechanics using a 3D electromechanics model”, The Journal of Physiological Sciences, Vol. 65 Issue. 2, pp. 159-164.

(6) Uk Bin Im, et al., 2008, “Theoretical analysis of the magnetocardiographic pattern for reentry wave propagation in a three-dimensional human heart model”, Progress in biophysics and molecular biology, Vol. 96, Issue. 1, pp. 339-356.