

심근경색 병변에 따른 심실의 전기역학적 특성 분석

백동근, 임기무*

메디컬IT융합공학과, 금오공과대학교, 경상북도 구미시 대학로 61

chaos2255@naver.com, kmlim@kumoh.ac.kr*

초록 이 연구의 목적은 심근경색의 발생 위치와 그 부피에 따른 심실의 여러 가지 생리학적인 특성들을 분석하는데 있다. 우리는 심근경색의 발생 사례를 총 8가지로 분류하여 각 병변의 발생 위치와 부피를 달리 하였으며 대조군으로 정상 상태의 심장을 두어 기준 값으로부터 각 사례 별로 전체 심장 대비 심근경색 부위가 차지하는 비율, 압력-부피 선도, 1회 박출량(SV), 분당 심박출량(CO), ATP 소모율, 박출 효율(EF), 1주기의 1ATP 당 소모한 일의 양(SW/ATP) 등을 조사하였다. 또한 본 연구는 심근경색의 발생 위치와 부피에 따른 이의 심각성을 나타내고자 했기 때문에, 각 사례 별로 압력-부피 선도, 들의 변화율 및 세포가 괴사한 정도에 따른 수치 변화율을 퍼센트(%)로 표시하여 그 정도를 조사하였다. 심근경색을 가진 심장은 그렇지 않은 심장에 비해서, ATP 소모량이나 EF의 경우 각 사례 마다 상이한 결과를 가지기는 하지만, 대체적으로 더 적은 1주기 일량(SW) 및 1회 박출량(SV) 분포를 보였으며 SW/ATP의 값은 거의 일괄적으로 감소하였음을 확인하였는데, 이는 심실의 효율이 정상 심장에 비해서 떨어졌음을 의미한다. 결과적으로, 본 연구는 심근경색의 생리학적 특징들을 재확인함과 동시에 임상적으로 확인할 수 없는 특징들의 수학적 분석과 더불어 심근경색의 공간 특징적인 현상들을 밝히고 있다.

서론

심근경색이란 심장 관상동맥의 이상에 의해 생기는 질환으로, 2013년에만 무려 860만여 명이 심근경색 질환을 앓았을 정도로 인간의 병적 죽음의 원인에 큰 부분을 차지하고 있어 임상적으로 상당히 중요한 문제 중 하나이다. 심장은 자율적으로 수축과 이완을 반복하여 전신으로 혈액을 공급하는 기관인데, 심장을 둘러싸고 있는 관상동맥의 지속적인 혈액공급이 이를 가능하게 한다. 한편, 고혈압, 당뇨병, 흡연 등에 의한 죽상 동맥 경화 플라크의 생성은 특정 위치의 관상동맥을 막게 되며 그 부분을 통과하는 혈액 경로가 차단되어 결과적으로 주위 세포의 괴사로 이어지게 되는데 이는 심근경색에 주요한 요인이 되며 주로 좌심실에서 일어나게 된다.

이러한 특징 및 위험성들은 심근경색의 활발한 연구를 촉진시키는 계기가 되었으며, 지금까지도 활발하게 연구들이 이루어지고 있다. 그러나 이러한 연구들은 임상적인 연구결과에 초점을 맞추고 있으며 대개 심근경색의 발생 후의 현상들에 관한 내용으로 주로 심전도를 이용한다. 따라서 본 연구에서는 심근경색의 발생 그 자체에 초점을 맞추어 심근경색의 전기 역학 생리학적인 특성들이 그 발생 위치와 그 체적에 따라 어떻게 달라지는가를 알아보기 위해 수행되었는데, 컴퓨터 계산 시뮬레이션의 방법을 통해 진행되었다. 이는 Markov model을 이용한 Ten Tusscher 의 이론, Hodgkin-Huxley의 ion model에서부터 Windkessel model에 이르기 까지 이미 수십여 년간 검증되어온 생리학적 모델들과 3차원 모델링을 위한 수학적 기법들을 사용하여 신뢰성을 확보하였으며 윤리적인 제약을 받지 않아 다양한

조건들을 자유롭게 지정하여 연구의 제약을 비약적으로 감소시키는 성과를 기대할 수 있다.

이러한 연구 결과는 수치적으로 나타나게 되고, 기존의 심근경색 환자 임상 데이터를 기반으로 하여 이러한 계산 시뮬레이션의 수학적인 결과들을 비교, 보강하여 환자의 상태를 좀 더 객관적으로 진단할 수 있을 뿐만 아니라 심근경색 진단의 선행연구로서 추후의 연구들에 기반 데이터로서 이용될 수 있을 것이다.

이론 및 계산방법

심장 시뮬레이션은 크게 두 가지의 과정으로 구성되어 있는데, 전기전도 과정과 역학 수축 과정이 그것이다. 먼저 바탕이 되는 배경그림으로 인간 심장의 유한요소 모델이 필요하며, 실제 심장의 영상 데이터를 기반으로 하여 'Hypermesh' 라는 소프트웨어를 이용해서 구현하였고, 결과적으로 구현된 총 심장의 부피는 319.528mL이고 좌심실의 부피는 215.59mL이다. 심근경색을 구현하기 위해 유한 요소 해석으로 경색이 일어난 부위의 해당 메쉬(mesh)를 선택하여 전기 전도도를 100배 감소시켜 block시키는 효과를 내는 방법을 이용하였고, 시뮬레이션 시간, 미분방정식의 증분 간격, 세포 이온 모델, 심장 모델, 심장의 한 주기 설정, 전도속도, 심근경색 부분의 전기전도 감소율, 푸르키네 섬유 전도 속도 등 여러 심장 모수(parameter) 들을 설정하여 전기 시뮬레이션을 진행하였다. 전기 시뮬레이션 완성 이후 역학 수축 과정을 진행하게 되는데, 각 노드(node) 마다 시간 별로 수축의 정도를 나타내는 매핑(mapping) 파일들과 칼슘 데이터를 기반으로 완성하였다. 세포 모델의 경우 Ten Tusscher 등이 제안한 단일 세포 모델(2004)을 사용하였으며 심장 박동의 한 주기는 600ms로 설정하였고 전기역학 시뮬레이션 데이터의 경우 모두 0~3초까지

총 5주기의 데이터를 획득하였는데 각 사례 별로 2.4초부터 3.0초까지의 마지막 한 주기만을 보고자 하였다. 심근경색의 발생 위치에 따른 여러 가지 특성들을 확인하는 것이 주요 목적이기 때문에 유한 요소 해석으로 만든 8가지의 서로 다른 심근경색 위치의 메쉬 데이터만이 조작변인이며 나머지 모든 모수 들은 통제변인으로 설정하였다.

전기역학 시뮬레이션을 수행하여 얻은 데이터에는 시간에 따른 칼슘 농도와 심장 위치 별 막전위의 데이터를 비롯하여 좌우 심실 및 심방과 동맥계 및 정맥계, 그리고 폐동맥과 폐정맥의 혈압 및 체적이 나타나 있으며, 이첨판, 삼첨판 등 각 판막 및 동맥계, 정맥계, 폐동맥 등의 유체 흐름 정도 또한 나타나 있어 심장의 전기역학적 특성들을 적분과 같은 수학적인 방법을 통하여 수치적으로 분석할 수 있게 하였다.

결과 및 논의

그림 1. 은 각 케이스 별로 2.4~3.0초 동안의 전기역학 시뮬레이션만을 가시화한 결과이고 2.6초일 때의 전도 및 수축 결과를 나타내면 다음과 같다. 마지막 한 주기만을 가시화한 이유는 보다 안정된 데이터를 얻고자 하기 위함이다.

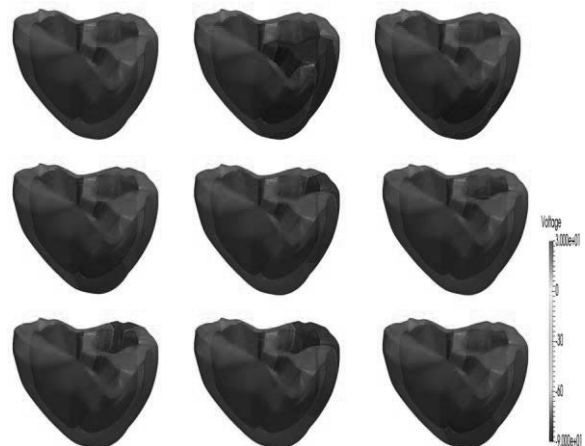


그림 11. 정면에서 바라본 각 케이스 별 고원기 때(2.6s)의 심장의 전기 전도 상태를 나타냄. 오른쪽 위의 심장이 정상상태이며 오른쪽

방향부터 사례 1~사례 8 을 나타냄

심근경색의 발생 위치를 8가지로 분류하였으며 좌심실만을 그 대상으로 삼았고 좌심실 벽면의 상, 중, 하, apex 등의 부위를 사례에 따라 다양하게 선택하였다. 그림에서 왼쪽 위의 심장이 대조군이며 오른쪽 방향부터 각각 사례1, 사례2, 사례3, 사례4, 사례5, 사례6, 사례7, 사례8이고 경색이 일어난 부피는 각각 113.005, 75.418, 27.109, 36.204, 19.480, 25.301, 61.506, 37.543으로, 단위는 모두 mL이다.

한편, 2.4~3.0초의 한 주기 중 2.6초일 때의 심장 전도 및 수축 상태를 나타내었는데, 이는 막전위의 여러 단계 중 고원기일 때(약 30mV)의 심장 상태이며 적색으로 표시된 부분은 전기 전도가 되었음을 의미하고 청색으로 표시된 부분은 세포의 괴사가 일어나 아무런 반응을 하지 않은 상태, 즉 여전히 휴지 전위(약 -85mV)를 유지하고 있음을 의미한다.

표 1. 은 각 케이스 별 전기 역학 시뮬레이션의 결과 데이터들로 심장의 상태를 해석하기 위해 수행한 수치적인 분석 결과이다. Infarcted Volume은 전체 체적(319.528mL) 중 심근경색이 일어난 체적을 의미하며 Total Ratio는 전체 체적 대비 심근경색이 차지하는 체적의 비율, LV Ratio는 좌심실 대비 심근경색이 차지하는 비율이다. SW는 stroke work의 약자로서 한 주기 동안 심장이 한 일의 양으로서 압력-부피 선도의 면적을 적분하여 구할 수 있으며 ATP는 한 주기 동안 소모한 ATP로, 역시 적분을 통해 계산하였다. 한편 SW/ATP는 단위 ATP 당 소모한 일의 양으로 심장의 에너지 효율을 의미하며 EF는 Ejection Fraction의 약자로서 단위 박동 당 심장의 박동 효율성을 나타내는 수치이다. 마지막으로 CO는 Cardiac Output의 약자로서 1분당 심장이 박출하는 혈액의 총량을 의미한다.

	Infarcted Volume (mL)	Total Ratio (%)	LV Ratio (%)	SW/ATP	CO (L/min)	EF (%)
0case	0.000	0.00	0.00	207.08	4.316	45.53
1case	113.005	35.37	52.42	80.64	1.667	13.52
2case	75.418	23.60	34.98	185.66	4.070	42.39
3case	27.109	8.48	12.57	186.50	4.084	42.66
4case	36.204	11.33	16.79	185.02	4.256	45.46
5case	19.480	6.10	9.04	185.70	4.190	44.29
6case	25.301	7.92	11.74	193.63	4.316	45.53
7case	61.506	19.25	28.53	178.58	3.917	39.07
8case	37.543	11.75	17.41	186.45	4.084	42.67

표 4. 각 케이스 별 전기 역학적 특성 비교.

그림 2. 의 (A)~(D)에 그 결과들을 막대 그래프로 표시하였는데, 사례1에서는 SW/ATP, CO, EF의 순으로 각각 126.44, 2.649L/min, 32.01% 감소하였고, 사례2도 마찬가지로 21.42, 0.246L/min, 3.14%, 사례3은 20.58, 0.232L/min, 2.87%, 사례4는 22.06, 0.06L/min, 0.07%, 사례5는 21.38, 0.126L/min, 1.24%, 사례6은 13.45, 0L/min, 0%, 사례7은 28.5, 0.399L/min, 6.46%, 마지막으로 사례8은 20.63, 0.232L/min, 2.86% 만큼 각각 감소하였다. 모든 사례들에서 LV Ratio가 Total Ratio보다 큰 것은 심근경색이 대부분 좌심실에서 일어난다는 것을 의미하며 모든 케이스에서 정도의 차이는 있지만 심근경색은 심장의 일의 효율을 떨어뜨리고 심박출량과 박동 효율 또한 감소시킨다는 것을 알 수 있었다.

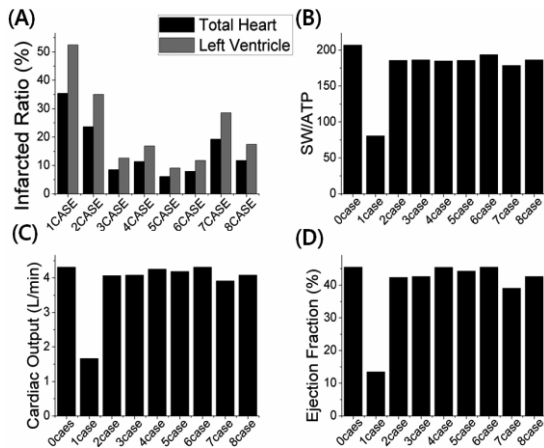


그림 2. 전기 역학 시뮬레이션의 결과 데이터를 표로 정리한 것. (A)는 전체 심장 및 좌심실 부피 대비 심근경색의 부피를 각각 나타낸 것이고 (B)~(D)는 심장 진단의 주요 지표들을 각 사례마다 비교한 것.

그림 3. 은 대조군과 각 실험군들의 혈압-부피 선도를 한 번에 두 사례씩 비교하여 사례 1년부터 사례 8번까지의 비교 결과를 각각 나타낸 것이다. (A)는 대조군 및 사례1, 사례2번을 함께 비교한 그래프이고 사례1의 경우 확장기말용적(EDV) - 수축기말용적(ESV)이 약 20mL으로, 정상 수치인 45mL보다 약 25mL정도 낮았으며 혈압은 100mmHg이상 감소하여 더 이상 심장의 기능을 하지 못하는 것을 확인하였다. 사례2는 EDV - ESV가 40mL으로 정상 수치보다 5mL감소하였으며 (B)~(D)에 해당하는 사례3부터 사례8까지는 각각 2mL, 5mL, 0mL, 1mL, 4mL, 5mL 감소하였고 혈압 또한 일정 수치 감소하였음을 확인하였다. 또한 사례4와 사례6을 제외한 모든 사례에서 그래프가 오른쪽으로 평행 이동하는 경향을 보였는데, 이는 확장기말용적의 증가와 수축기말용적의 감소와 일맥상통하며 특히 사례6의 경우는 정상 혈압-부피 선도와 거의 일치하였다.

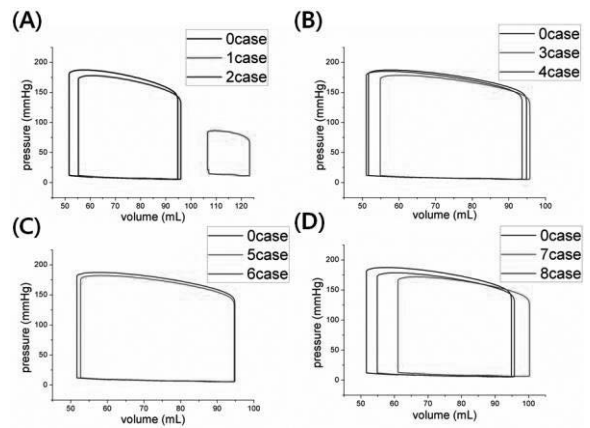


그림 3. 정상 상태의 심장과 심근경색 사례 들의 압력-부피 선도 비교. 각 그림마다 두 가지의 사례를 한번에 비교하였으며, 사례 4 를 제외한 모든 사례들에서 오른쪽 밑으로 평행 이동하였음.

표 2. 와 표 3. 은 전체 심장의 부피 대비 심근경색의 발생 비율 및 좌심실의 부피 대비 심근경색의 발생 비율과 더불어 정상 심장의 기준 SW/ATP, CO, EF 대비 SW/ATP, CO, EF의 감소율을 나타내며 또한 지수라는 개념을 도입하였는데, 심근경색이 일어난 단위 체적 당 SW/ATP, CO, EF의 감소율을 의미한다. 따라서 각 사례 별로 이 세 가지의 지수를 각각 비교하면 심근경색의 진행 정도 및 발생 위치에 따른 그 결과의 심각성을 수치적으로 분석할 수 있고, 그림 4. 와 그림 5. 에 그 결과들을 막대 그래프로 정리하였다. 좌심실의 영역에서만 전기전도를 블록시켜 심근경색을 구현하였기 때문에, 전체심장에서 보다 좌심실에서 심근경색 비율이 모든 사례에서 더 높게 측정되었고, 따라서 각 지수들의 수치도 좌심실을 기준으로 한 데이터들에서 더 낮게 측정되는 경향을 보였는데, 이는 단순 계산 방식에서의 차이이며 두 경우의 수치 간에는 서로 관련이 없음을 밝혀 둔다.

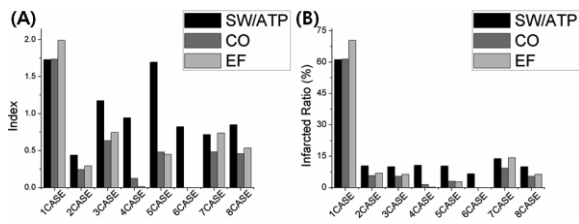


그림 4. 전체 심장을 기준으로 한 SW/ATP, CO, EF의 지수 값들. 각 지수는 SW/ATP, CO, EF의 감소비율을 심근경색의 비율로 나눈 값으로 계산됨.

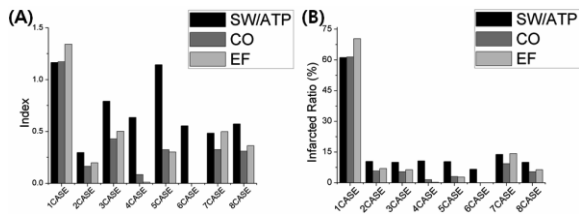


그림 5. 좌심실을 기준으로 한 SW/ATP, CO, EF의 지수 값들. 계산 방식은 그림 6. 과 동일.

	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)	E	F	G
0case	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1case	35.37	61.06	61.38	70.31	1.73	1.74	1.99
2case	23.60	10.34	5.70	6.90	0.44	0.24	0.29
3case	8.48	9.94	5.38	6.30	1.17	0.63	0.74
4case	11.33	10.65	1.39	0.15	0.94	0.12	0.01
5case	6.10	10.33	2.92	2.72	1.69	0.48	0.45
6case	7.92	6.50	0.00	0.00	0.82	0.00	0.00
7case	19.25	13.76	9.25	14.12	0.72	0.48	0.74
8case	11.75	9.96	5.38	6.23	0.85	0.46	0.54

표 2. 전체심장을 기준으로 한 각 사례 별 데이터의 비교. A는 심근경색의 비율, B는 SW/ATP감소비율, C는 CO감소비율, D는 EF감소비율, E는 SW/ATP지수, F는 CO지수, G는 EF지수.

	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)	E	F	G
--	-------	-------	-------	-------	---	---	---

0case	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1case	52.42	61.06	61.38	70.31	1.17	1.17	1.34
2case	34.98	10.34	5.70	6.90	0.27	0.16	0.20
3case	12.57	9.94	5.38	6.30	0.79	0.43	0.50
4case	16.79	10.65	1.39	0.15	0.63	0.08	0.01
5case	9.04	10.33	2.92	2.72	1.14	0.32	0.30
6case	11.74	6.50	0.00	0.00	0.55	0.00	0.00
7case	28.53	13.76	9.25	14.12	0.48	0.32	0.50
8case	17.41	9.96	5.38	6.23	0.57	0.31	0.36

표 3. 좌심실을 기준으로 한 각 사례 별 데이터의 비교. A는 심근경색의 비율, B는 SW/ATP감소비율, C는 CO감소비율, D는 EF감소비율, E는 SW/ATP지수, F는 CO지수, G는 EF지수.

결론

본 연구는 좌심실에서 심근경색이 발생하는 위치 및 그 정도에 따른 전기 역학적인 특성들을 분석하였다. 심근경색이 일어나 전기 전도가 되지 않으면 역학적인 수축도 일어나지 않는다. 이는 곧 심장 내부 부피의 상승 및 혈압의 감소를 의미하며, 그림 4. (C)와 (D) 및 그림 5. (A)~(D)의 압력-부피 선도 실험 결과는 이를 잘 뒷받침하고 있다. 또한 그림5. 에서 수축기말용적의 상승은 심장이 제대로 수축하지 못한다는 것을 뜻하는데, 잔류혈액은 다시 확장기말의 부피를 상승시키는 것으로 추측된다. 한편 정상적인 심장에 비해 심근경색이 일어난 심장의 심박출량, 일의 효율로 나타나는 SW/ATP, 그리고 박출 효율을 나타내는 EF가 모두 감소하였는데, 심박출량의 경우 지속적으로 감소된 양이 박출될 경우 신체에 심각한 영향을 끼칠 수 있을 것으로 판단된다. 특히 심근세포전체의 1/3 이상이 괴사한 사례1 (35.37%)의 경우 수치들이 급격히 감소한 것으로

보아 어떠한 임계점을 넘게 되면 그 수치가 급격히 감소하여 더 이상 심장 기능을 할 수 없음을 알 수 있었는데, 이는 심장 활동 유지에 필요한 최소한의 체적이 필요함을 암시한다. 또한 SW/ATP 및 EF의 감소는 심장의 효율이 떨어졌다는 것을 의미하며 이는 심근경색을 가진 심장이 박출을 제대로 하지 못하여 심박출량이 감소한다는 사실과 일치하고, 정상 상태의 심장과 비교하여 동일한 일의 양을 수행할 때 더 많은 ATP를 소모해야 하기 때문에 쉽게 피로함을 느낄 것이라고 판단된다.

마지막으로, 사례6의 경우처럼 압력-부피 선도가 정상의 경우와 일치하는 경우나 각 지수들이 단순히 심근경색의 체적에 비례적이지 않은 것은 심근경색이 공간 특징적인 성질을 가지고 있다는 것으로 해석된다.

감사의 글

본 논문은 2016년도 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단 첨단 사이언스·교육 허브 개발 사업의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2016-936606).

참고 문헌

- [1] Rice JJ, Wang F, Bers DM, and De Tombe PP, "Approximate model of cooperative activation and crossbridge cycling in cardiac muscle using ordinary differential equations," Biophysical journal, vol. 95, no. 5, pp. 2368-2390, 2008.
- [2] Lim KM, Shim EB, " Theoretical Estimation of Cannulation Methods for Left Ventricular Assist Device Support as a Bridge to Recovery," JKMS vol.25, pp.1591-1598 2011
- [3] Hodgkin, A.L., Huxley, A.F., 1952. A quantitative description of membrane current and its application

to conduction and excitation in nerve. J.Physiol. 117, 500e544

[4] Seemann, G., Hoper, C., Sachse, F.B., Dossel, O., Holden, A.V., Zhang, H., 2006. Heterogeneous three-dimensional anatomical and electrophysiological model of human atria. Phil. Trans. R. Soc.A 364,1465e1481

[5] Jeong, Phil Ho, et al. "Acute myocardial infarction in the young adult." Korean Circulation Journal 28.1 (1998): 8-12.

[6] Ten Tusscher, K., et al., A model for human ventricular tissue. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2004. 286(4): p. H1573-H1589