

Title	Real-Time Simulation and Control of Spatio-Temporal Cardiac Excitation using an Analog-Digital Hybrid Circuit Model
Author(s)	Farhanahani, Binti Mahmud
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/1121
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	ファルハナハニ・ビンティ・マハムッド Farhanahani Binti Mahmud
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 24623 号
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 基礎工学研究科機能創成専攻
学位論文名	Real-Time Simulation and Control of Spatio-Temporal Cardiac Excitation using an Analog-Digital Hybrid Circuit Model (アナログ・デジタル回路モデルの実時間シミュレーションを用いた心臓興奮の時空間動態と制御に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 野村 泰伸 (副査) 教授 大城 理 教授 潮 俊光

論文内容の要旨

Action potential of a cardiac cell membrane and its conduction in the cardiac tissue provide a basis of the electrophysiological function of the heart through the cardiac excitation-contraction coupling mechanism. Towards a better and a quantitative understanding of electrophysiological mechanisms of the reentrant cardiac arrhythmias at cellular, tissue, and organ levels, mathematical models of cardiac cells, tissues, and the heart have been developed and analyzed by simulating conduction of action potentials in a variety of conditions. However it is inevitable for those models to become large scale in the number of dynamical variables, requiring immense amount of computational time for their dynamic simulations. In this study, an analog-digital hybrid circuit model of electrical excitation of a cardiac cell based on Luo-Rudy phase I (LR-I) model, a typical mathematical model of a cardiac cell was developed. Through its hardware implementation, real-time simulations of the cellular excitations as well as their propagation in a cardiac tissue model have been performed with the hybrid circuit model.

This thesis is organized as follows. It is started with a general introduction in Chapter 1. The research background is discussed in Chapter 2, where physiology of the heart and the mechanism of electrical system which controls the cardiac contraction are elaborated. These are then followed by explaining the basis of knowledge on electrical potentials that exist across cell membranes and describing how they are modeled. Computational techniques of mathematical modeling and hardware-implemented circuits that have been developed over past few decades in understanding the dynamics of cells and excitation-conduction are also reviewed especially in cardiac cell modeling.

Chapter 3 is focusing on the work presented in a single cell model, where a design method of the analog-digital hybrid circuit cell is overviewed, followed by details of the analog-digital hybrid active circuit. The design method of current-voltage (I - V) relationships between ion currents and the membrane potential reproduced by analog and digital circuits is also explained. Furthermore, action potential of the hybrid circuit model is initiated by an external stimulus and the result is

compared to the result of the LR-I model. Action potential generation of the hybrid circuit model in response to periodic current impulse trains with different interval (period) T are carried out and comparisons to the result from the LR-I model are presented. Classification of excitation response patterns on the parameter plane spanned by the period T and the intensity A of the impulse trains in the hybrid model and LR-I model are analyzed, and the results between the two models are also compared. According to the simulations results, the action potential characteristics of the hybrid cell model and the LR-I cell model are comparable as the hybrid cell model generally well reproduces the I - V relationships of ion currents described in the LR-I model, as well as the action potential waveform, and the excitation dynamics in response to periodic current impulse trains with various intervals and intensity levels.

In Chapter 4, the work on investigating the spatio-temporal dynamics and control of reentrant action potential conduction in active cable models is being reviewed. Manner and underlying mechanisms in the initiation of the reentrant action potential conduction in a one dimensional ring-topology-network of the hybrid active circuit cable model are constructed as a model of anatomical reentrant tachycardia. Dynamics of the hybrid active circuit cable model are then compared with those in the numerical simulation of the LR-I cable model. Resetting and annihilation of the reentrant wave under the influence of single and sequence of stimulations are investigated by using the hybrid cable model and comparisons to the result from the LR-I cable model are carried out. Resetting and annihilation of the reentrant wave are of crucial importance in clinical situations where the reentrant cardiac arrhythmias are often controlled and terminated by delivering electrical stimulations to the heart through catheters. Phase resetting curves (PRCs) of both models are presented to show the relationship between the phase reset of the reentry and the phase of single stimulation. According to the PRCs, sequential phase resetting by periodic stimulation that leads to annihilations of the reentry are predicted and illustrated with one-dimensional discrete Poincare mappings. As the results in the simulations of the reentrant action potential conduction, quantitative correspondence between the hybrid cable model and the LR-I cable model was demonstrated using a one dimensional active cable as a model of the anatomical reentry in a cardiac tissue with various conditions. Those include (1) unidirectional block to initiate reentry, (2) phase resetting by single impulsive stimulations, (3) annihilations of the reentry by appropriately timed single stimulations, (4) phase resetting curves (PRCs) that can characterize the reentry dynamics in response to single stimulations at various timings, and (5) sequential phase resetting that leads to annihilation of the reentry as predicted by the one dimensional discrete Poincare mappings.

Lastly, general discussion and conclusions are being reviewed in Chapter 5. The overall results of the hybrid circuit model are satisfied with those of the LR-I model, corresponding to the subjects examined in the study. Therefore, by taking into account the satisfactory results and the real-time simulation capability of the hybrid model, these can be concluded that the hybrid model might be a useful tool for large scale simulations of cardiac tissue dynamics, as an alternative to numerical simulations, toward further understanding of the reentrant mechanisms. As a matter of fact, minimizing power consumption and physical size of the circuits need to put into consideration regarding to large-scale development of the hybrid model.

論文審査の結果の要旨

心筋細胞の活動電位生成と心筋組織上の伝播は、心臓の拍動機能の電気生理学的基盤である。活動電位の異常な伝播に起因する不整脈はリエントリー性不整脈として知られており、その発生メカニズムを、細胞レベル、心筋組織レベル、および心臓器官レベルにおいて定量的に理解することは、医科学・生理学および臨床医学上、重要な課題である。心筋細胞における活動電位生成とその空間的伝播の動態を微分方程式によって数理モデル化し、様々な条件下におけるモデルのダイナミクスを数値シミュレーションにより明らかにすることは、この目的を達成するための重要な

方法の1つである。しかしながら、細胞レベルの計測技術の向上は、単一心筋細胞の数理モデルの詳細・定量化をもたらしており、細胞の集団である心筋組織の動態は、膨大な数の動力学変数を含む大規模モデルで記述されるようになった。このため、モデルの動態の数値シミュレーションは、膨大な計算時間と計算コストを要する。本学位論文は、単一心筋細胞の活動電位生成を記述する代表的な数理モデルであるLuo-Rudy Phase Iモデル（以下LR-Iと呼ぶ）の動態を定量的に再現するアナログ・デジタルハイブリッド電気回路モデル（以下ハイブリッド細胞モデルと呼ぶ）を設計・実装し、さらに多数のハイブリッド細胞モデルを結合したハイブリッド組織モデルを構築し、組織モデル上におけるリエントリー性の活動電位伝播の実時間シミュレーションを実現した成果をまとめたものである。

本論文では、まず第1章および第2章において、本研究の生理学および工学的背景と、関連分野の現状が述べられている。第3章は、LR-Iモデルが有する6個のイオンチャネルの時変で非線形な電流-電圧特性をアナログおよびデジタル回路によって定量的に再現する方法、および、単一ハイブリッド細胞モデルの設計および実装の詳細を述べている。その後、実装した回路を用いた実時間シミュレーション（回路実験）により、ハイブリッド細胞モデルの単一および周期的パルス電流刺激に対する応答を明らかにしている。ハイブリッド細胞モデルにおいて得られた位相同期応答やカオスの応答は、LR-Iモデルの数値シミュレーション動態と比較され、様々な刺激の強度や周期に対して両者が一致することが示されている。第4章では、長さが4.7cmの1次元円環状の形態をもつ心筋組織モデル上における活動電位伝播の動態をハイブリッド組織モデルによる実時間シミュレーション（回路実験）によって実現し、ハイブリッド組織モデルを用いることで、LR-Iを構成要素とする対応する組織モデルの数値シミュレーションよりもおよそ100倍の計算速度で系の動態シミュレーションが実施できることを示している。特に、リエントリー性不整脈を模擬した一方向性の活動電位伝播（周期リエントリー興奮波）の発生と、単一および複数個の制御電流パルスによるリエントリー興奮波の停止制御を実現し、その動態がLR-Iを構成要素とする対応する組織モデルの数値シミュレーション動態と定量的に一致することを示している。本論文は、以上の結果に基づき、開発したハイブリッド組織モデルは大規模心筋組織モデルにおける活動電位伝播動態の高速シミュレーションの実施に有効であると結論付けている。本研究の成果は、様々な形態や規模の心筋組織における活動電位伝播動態や個々の心筋細胞のイオンチャネル動態が活動電位伝播に与える影響に関する実時間シミュレーションに応用できるものと期待される。したがって、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。