

氏名 (本籍地)	^{リズィー エレナ} RHYZII, Elena
学位の種類	博士 (医工学)
学位記番号	医工 第 2 号
学位授与年月日	平成 27 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
論文題目	Computer Simulation of Cardiac Electrical Activity by Three-dimensional Whole Heart and Heterogeneous Oscillator Models (三次元心臓モデルと不均一振動モデルによる心臓活動電位のコンピュータシミュレーション)
論文審査委員	(主査) 東北大学教授 西條 芳文 東北大学教授 梅村 晋一郎 東北大学教授 吉澤 誠

論文内容の要旨

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in the modern industrialized world. The most dangerous cardiac arrhythmias are ventricular tachycardia and fibrillation, which increase heart rate and, in severe case, result in chaotic heart muscle contraction leading to sudden cardiac death. Despite intensive research efforts, the mechanisms involved in the origin and maintenance of these arrhythmias remain unclear. Nowadays, mathematical modeling and computer simulations have proved to be perfect instruments to integrate the quantitative data from research and experiments with a qualitative understanding for safely testing different hypothesis without any cardiac risk for the patient.

Computer modeling of cardiac electrophysiology became very important in understanding real processes taking place in healthy and diseased hearts. The most well-known and widely used in clinical and theoretical research set of physiological signals produced by electrical activity of the heart is electrocardiogram (ECG). The ECG is a record of electric potentials generated by the heart on the body surface because of propagation of activation and recovery waves through cardiac muscle tissue.

For the modeling of the electrical processes in the heart, various heart models with different levels of details have been proposed and utilized.

In our thesis, we present two different approaches to study cardiac arrhythmias: modeling with three-dimensional heart model and heterogeneous oscillator model of cardiac conduction system.

This dissertation consists of the following chapters:

- Chapter 1 - Introduction

The chapter presents background and general information on the heart anatomy, physiology

on organ and cellular levels.

- Chapter 2 - Computer simulation of atypical Brugada syndrome with whole heart model

- a) Mathematical description of three-dimensional Wei-Harumi heart model, including propagation of the excitation front, cardiac electric source, and calculation of body surface electrocardiographic potentials are given.

- b) Computer simulation of atypical Brugada syndrome

This chapter deals with the development and implementation of computer simulation model for the investigation of sudden cardiac death disease due to specific ventricular arrhythmia (fibrillation).

- Chapter 3 - Study of T wave morphology with combined biventricular and ion-channel models

- a) The chapter presents combination of the heart model with our modified ion-channel model in ventricular myocytes in order to incorporate M cells absent in the original Wei-Harumi model.

- b) With the developed combined model, we investigated the role of M cells in genesis of T wave by verifying different spatial action potential distributions.

- Chapter 4 - Computer simulation of cardiac conduction system with heterogeneous oscillator model

- a) In this chapter, we describe a model of cardiac electrical system consisting of a network of heterogeneous oscillators described by nonlinear differential equations. We used modified van der Pol equations for the cardiac pacemakers and FitzHugh-Nagumo-type equations for atrial and ventricular muscles.

- b) We present the investigation of diffusive voltage and current couplings between natural pacemaker oscillators in the heterogeneous coupled oscillator model. We study the synchronization behavior of the oscillator system for normal and fast cardiac sinus rhythms and reproduce different mode-locked cases, which correspond to incomplete atrioventricular blocks.

- Chapter 5 - Summary and future work

In this chapter the contents of this thesis is summarized, and some possible directions for future research are proposed.

論文審査結果の要旨

心血管疾患は現代社会における死因の第1位である。心室頻拍と心室細動という2種類の不整脈は、死に直結する危険な不整脈であるが、その原因と持続に関するメカニズムはいまだに解明されていない。

数学モデルやコンピュータシミュレーションは患者に危険性を及ぼすことなく、これらの疾患の原因解明のための仮説検証を行いうる点で有用なツールである。

本論文は、三次元心臓モデルおよび不均一心臓モデルを用いて不整脈の原因をコンピュータシミュレーションにより解明すべく検討したものである。

論文は全5章で構成されている。

第1章は総論であり、本研究の背景および目的、臓器レベル、細胞レベルにおける心臓の組織学および生理学について述べている。

第2章では、まず、三次元 Wei-Harumi モデルに関して、興奮伝搬、心臓電位の発生源、体表心電図などを含めて数学的に記述している。次に、このモデルを用いた異型性ブルガダ症候群のコンピュータシミュレーションを行い、突然死の原因となる心室細動の発生メカニズムのシミュレーションを行っている。

第3章では、心電図におけるT波の形状について両心およびイオンチャンネルモデルを用いて述べている。Wei-Harumi モデルで欠けていたM細胞を心室筋の改良型イオンチャンネルモデルに合致させることで、M細胞のT波形成における役割について考察している。

第4章では、不均一振動モデルを用いて心臓刺激伝導系のメカニズムについて述べている。ペースメーカー細胞には van der Pol の式、心房および心室筋には FitzHugh-Nagumo の式を用いて、正常洞調律、洞性頻脈および不完全房室ブロックについてシミュレーションを行っている。

第5章は総括であり、各章の成果をまとめるとともに将来的な展望について述べている。

以上、要するに、本論文は、三次元心臓モデルおよび不均一心臓モデルを用いて、心電図上のT波の出現や致死的不整脈の発生などを明らかにし、心臓の電位伝導に関して新たな知見を与えたものであり、臨床心臓病学および医工学の発展に寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士（医工）の学位論文として合格と認める。