

수축기말 좌심실 압력-용적관계를 이용한 좌심실의 수축예비능 평가

석주현*, 윤영로**, 정남식***, 장양수***, 하종원***

*연세대학교 의공학 연구소

**연세대학교 보건과학대학 의용전자공학과

***연세의대 심장내과

Analysis of LV Contractil Reserve Using End-Systolic Pressure Volume Relation(ESPVR)

*J. S. Hyun, **Y. R. Yoon, ***N. S. Chung, ***Y. S. Jang, ***J. W. Ha

*Department of Biomedical Engineering Lab, Yonsei University

**Department of Biomedical Engineering, College of Health-Science, Yonsei University

***Yonsei Cardiovascular Center

1. 서론

본 연구는 심근의 이상 유무를 판단하기 위하여 좌심실의 압력 및 용적의 변화 상태를 A/D board를 통해 얻은 후 델파이 프로그램을 통하여 심실의 압력과 용적의 관계를 이용하여 심실의 운동중 얻어진 각 사이클에서의 압력을 용적으로 나누어 얻어진 값인 E_{max} 점들을 linear regression을 통해 얻은 일차원 방정식의 기울기 그리고 y-절편을 구할 수 있는 장비를 개발하여 심근의 이상유무를 판단하기 위한 것으로 하드웨어부분과 소프트웨어부분으로 개발한 후 임상실험을 하였다.

2. 본론

본 연구에서의 특발성 확장성 심근증(idiopathic dilated cardiomyopathy)은 원인이 불분명한 심근 질환으로서 좌심실 또는 좌, 우심실의 수축력 저하와 함께 확장을 동반하여 울혈성 심부전증을 일으키는 예후가 불량한 질환으로 알려져 있다.

이 질환에 있어서 예후를 측정할 수 있는 여러 가지 지표들이 그 동안 연구되어 왔다. 임상적인 지표로서는 환자의 기능적인 분류(NYHA Class), S3, 분박음, 심전도의 이상 환자의 연령이 있으며, 혈액학적인 지표로서는 폐동맥쇄기압상승, 심박출량의 감소, 저혈압, 폐동맥압의 상승 등이 불량한 예후를 초래하는 것으로 알려져 있다. 그 외에도 운동 능력의 감소, 혈액의 Na농도, norepinephrine치의 상승, 그리고 atrial natriuretic peptide와 renin치의 상승등이 불량한 예후의 관련이 있는 것으로 보고되고 있다.

하지만 이러한 여러 가지의 지표보다도 더욱더 일반적으로 중요한 것은 좌심실의 수축 기능 부전의 정도라고 할 수 있겠다. 임상적으로 좌심실 구혈율이 감소할 때 특히 불량한 예후를 초래하는 것으로 알려져 있으나, 그 수치가 25%이하인 환자군만이 미약한 것으로 알려져 있다. 이는 좌심실구혈 자체가 심근의 순수한 수축력을 반영하지 못하고 오히려 환자의 부하 상태/loading state에 따라 영향을 많이 받는 지표(load dependent index)이기 때문으로 사료된

다.

In Vivo 상태에서 이러한 목적을 이루고자 하는 여러 지표들을 예로 들면 V_{pm} , V_{max} , $dp/dt \max$ 등의 isovolumic index들이 연구되었으나 이들은 압력의 개념만 들어 있고 용적에 대한 개념이 결여되어 있으나 전부하와 후부하에 의해 또한 영향을 받을 뿐 아니라 수학적이고 이론적인 개념에 근거하고 있으므로 그 제한점들이 많아서 실제 임상적으로 그 응용이 매우 제한되어 있다.

따라서 부하 상태에 영향을 받지 않는 심근수축력을 반영할 수 있는 지표(load independent contractile index)를 이용할 수 있다면 보다 나은 방법으로 환자를 평가하는데 큰 도움을 될 수 있는 것으로 사료된다.

Sagawa는 심장을 시간에 따라서 변화하는 일종의 탄력체라는 개념(time varying elastance model)으로 도입하고 전부하나 후부하를 변화시켜 그림1과 같이 여러 개의 좌심실의 압력 용적 loop를 생성한 다음, $E(t) = P(t)/V(t) - V(d)$ (E = elastance, P = 순간 좌심실 압력, V = 좌심실 압력, Vd = positive pressure를 생성할 수 없는 좌심실의 용적, t = time)의 방정식을 도입하여 최대의 $E(t)$ 값, 즉 maximum elastance인 E_{max} 를 구하고 이 값은 endsystolic line에 놓이게 되며(endsystolic pressure volume relation) 심근의 수축력을 의미한다고 하였다. Time varying elastance model에는 전부하 또는 후부하의 변화가 이미 포함되어 있으므로 E_{max} 값은 그 심장에서 전부하와 후부하의 변화에 영향을 받지 않는 심근의 수축력을 나타내는 자료라 하였으며, 그림 1에서처럼 E_{max} 의 경사도는 단지 심근의 수축력의 변화에 의해서만 변화한다고 하였다.

이러한 개념은 그 동안 여러 동물실험에서 입증되었지만, 인간을 대상으로한 임상 연구에서는 좌심실의 용적을 압력처럼 지속적으로 측정할 수 없는 애로점이 있고 또 전부하와 후부하를 변화시키면서 여러 상태에서 변화하는 지속적인 좌심실의 용적값을 구하기가 거의 어려워 매우 단편적으로 이를 이용한 연구가 발표되어왔다. 따라서 본 연구에서 인간을 대상으로 이와 같은 실험을 실현하고자 한다.

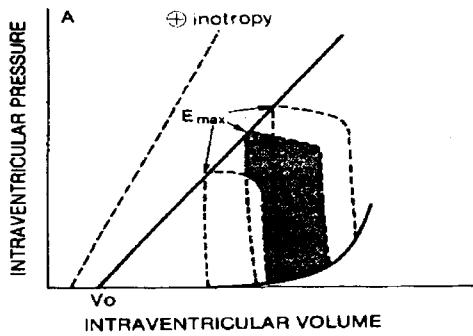


그림 1. E_{max} 와 contractile state와의 관계

2-1. 연구 대상 및 방법

본 연구에서는 모두 14예에서 검사를 시행하였으며 이중 자료의 분석이 가능하였던 10예(남 7, 여 3, 평균 55세)를 대상으로 하였다. 그림 2에서와 같이 좌심실의 용적은 Hewlett packard사제의 Sonos 1500의 automatic boundary detection 프로그램을 이용하여 좌심실 용적을 측정하였다. 좌심실의 급속한 전부하의 조절은 하대정맥을 풍선도자를 이용하여 좌심실의 압력은 우측 대퇴동맥을 통하여 5Fr.pigtail catheter를 좌심실에 삽입하여 측정하였으며 5-10초 동안 폐쇄한 다음 혈압이 급강하하면 다시 폐쇄를 풀어주는 방법을 이용하였으며 이 신호는 10msec 간격으로 digitize 하여 동시에 ADC technique를 이용한 좌심실의 용적곡선을 10msec 간격으로 digitize 한 값과 plotting하여 좌심실의 압력용적 loop를 구한 다음 fb-line으로 ESPVR 값을 구하였다.

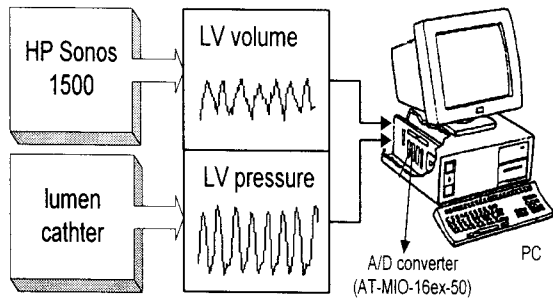


그림 2. 시스템 구성도.

이러한 E_{max} 의 측정은 baseline, 점차적인 dobutamine의 점적주사($10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 각각 3분)하에 이루어졌다. 마지막으로 좌심실의 심근생검을 실시하였으며 심근의 비후정도와 interstitial fibrosis 정도를 평가하였다.

2-2. 소프트웨어 부분

Graphic User Interface

DAQ program은 Delphi 2.0을 이용하여 32Bit로 구현되었으며, 기존의 메뉴형식이 아닌 창 위에 버튼으로 기능을 선택하도록 하여 사용자 위주의 프로그래밍을 하였다. 데이터의 분석과정에 대한 결과를 데

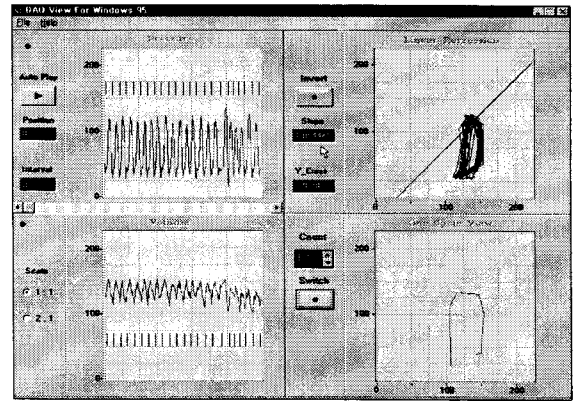


그림 3 DAQ Program 실행화면

이터의 변화에 실시간으로 나타내며, 각 구간의 P/V의 최대값과 그 데이터에 대한 그래프를 보고서 형식으로 프린터로 출력한다. 프로그램의 실행화면은 그림 3과 같다.

2.2.1. 데이터 구간 선택 알고리즘

구간을 선택하는 이유는 파형 데이터의 분류기준을 마련하기 위해서인데 타 프로그램에서 16개 샘플 데이터마다 구간을 정해서 파형이 불일치한 결과를 가져왔다.

이 결과를 볼 때 각각의 파형 데이터에 따른 구간의 선택 알고리즘이 필요함에 따라 심박의 하나의 구간을 선택하는 알고리즘을 개발하게 되었다.

Volume 데이터는 대부분의 데이터가 노이즈가 많은 편이어서 그 구간을 나누는데 문제가 많기에 데이터의 구간을 선택하기 위해서 기준을 pressure에 두었다. 기준을 선택하기 위해서 비교적 파형의 진폭이 크고 뚜렷한 pressure데이터를 이용하여 구간을 나누었다.

각 구간을 나누기 위해서 각각의 데이터는 주변 데이터와의 평균값으로 어느 정도 파형을 부드럽게 만들었다. 그 후에 파형의 하위 변곡점을 추출한 값들을 기초로 하여 구간을 선택하였다.

2.2.2. Linear regression 알고리즘

각 데이터들의 구간에서는 P/V의 최대값을 취해 그 값들의 중심을 지나는 일차방정식을 구하는 방법으로 linear regression을 이용하였다. 이 결과는 그림 3의 오른쪽 상단에 그 결과가 나타나며 그 해당 기울기와 y절편도 화면에 출력이 되어진다. 또 데이터의 선택여부에 따라 그 값이 바로 바뀌어 지며 선택된 데이터만 창에 나타나므로 하나의 구간 데이터의 추가에 따른 파형의 변화를 관찰하기 쉽게 되어 있다. 여기에 사용된 linear regression 공식은 다음과 같다.

$$m = S_{xy} / S_{xx}$$

$$b = \bar{y} - m\bar{x}$$

$$S_{xx} = \sum(x_i - \bar{x})^2$$

$$S_{yy} = \sum(y_i - \bar{y})^2$$

$$S_{xy} = \sum(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})$$

그림 4. Linear regression 공식

2.2.3. 파형의 display

파형의 display는 구간에 따른 파형데이터를 화면에 표시하며 이 때 사용자의 편이를 돕기 위해 각각의 구간을 나타내는 선을 두어 선택을 편하게 하였다. Volume 데이터의 크기에 따라 scale 버튼을 이용하여 2배로 축소하여 관찰할 수 있다. 또 선택의 유무에 따라 파형의 색에 명암을 두어 시각적으로 바로 알 수 있게 하였고, 스크롤바를 두어 파형 데이터를 빠르게 검색할 수 있다.

오른쪽하단의 구간 파형 화면에서는 구간데이터를 전후로 확인하며 검색할 수 있게 하였고 그 데이터를 선택할 것인지는 스위치를 통하여 전환 한다.

그 값이 바뀔 때마다 오른쪽 상단의 화면에 아래 구간의 한 사이클이 상단에 나타날 유무를 정하며 그 때 마다의 linear regression 값을 알 수 있다.

파형의 전반적인 형태를 보기 위한 자동 스크롤 모드가 있는데 이것은 auto play 버튼을 클릭하면 실시간으로 데이터가 스크롤 되며 이 때 버튼을 다시 누르면 멈춘다.

이 스크롤은 윈도우의 이벤트 중의 하나인 On Timer 이벤트를 특정시간마다 발생하게 하여 구현하였다. 이 때 횡방향으로 스크롤이 움직임에 따라 구간 데이터 창에 데이터도 함께 변하므로 시간에 따른 변화도 관찰이 가능하다.

2.2.4. 파형 블록 데이터의 선택 처리

왼쪽 상하단의 창에서 일정한 구간의 데이터를 선택하려면 왼쪽 버튼을 드래그하여 마우스의 버튼을 놓는 순간에 창에 그 선택된 구간이 반전되어 나타난다. 이 때 대화상자가 실행되는데 해당 데이터에 대한 선택이나 취소할 수 있으며 오른쪽 윗창에 Invert 버튼은 지금의 선택된 데이터를 반전시켜 관찰할 수 있도록 해준다.

2.2.5 데이터 저장

데이터 저장 기능은 지금의 데이터의 선택부분만을 저장할 수 있으므로 필요에 따라 지금의 데이터에서 필요한 부분만을 추출하여 새로운 데이터를 구성, 분석 할 수 있다. 또 저장된 데이터는 마이크로소프트 엑셀에서 이용 가능하게 Float형의 데이터를 string 형태의 데이터로 바꾸어 저장을 한다.

3. 결과

표1~6에서와 같이 병리조직학적 검사당 심근세포의

비후정도가 경한군과 심한군으로 나누었을 때 비후가 심한 군은 경한군에 비해 baseline과 dobutamine 10ug/cg/min으로 투여하였을 때 심근의 수축력이 의의있게 감소하였음을 알 수 있었다. 하지만 다른 변수 즉 이면성 심초음파소와 혈액학적 변수 (hemodynamic variance)는 모두 두 군만에 유의한 차이를 보이지 않았다. doppler변수에는 심한군이 제한성 혈액학 반응을 보였으며 폐정맥 혈류에서는 이완기성혈류가 증가함을 알 수 있었다. interstitial fibrosis 의 정도는 그 정도가 심한군과 경한군 사이에 모두 상이한 변수들이 차이가 없었다.

	Mild (< 2, N=3)	Severe (≥ 2, N=7)	p-value*
DT (msec)	162.2 ± 50.1	138.1 ± 48.3	.57
E (m/sec)	53.8 ± 12.0	76.4 ± 19.7	.14
A (m/sec)	76.8 ± 11.2	33.1 ± 16.5	.02
E/A ratio	0.70 ± 0.12	2.76 ± 1.26	.02
PV systolic v (cm/sec)	30.8 ± 2.62	39.8 ± 19.2	.73
PV diastolic v (cm/sec)	34.6 ± 9.05	53.0 ± 6.02	.02
PV atrial rev v (cm/sec)	23.9 ± 4.96	23.7 ± 6.06	.91
PV systolic TVI (m)	7.81 ± 0.76	9.57 ± 6.91	.73
PV diastolic TVI (m)	11.6 ± 4.71	10.9 ± 2.60	.91
PV atrial rev TVI (m)	2.63 ± 0.19	3.11 ± 1.27	.49

* : Mann-Whitney test

표1. Myocardial Hypertrophy (Doppler)

	Mild (< 2, N=3)	Severe (≥ 2, N=7)	p-value*
Baseline***			
Downward slope	1.79 ± 0.29	0.91 ± 0.49	.03
Upward slope	2.57 ± 0.60	1.42 ± 0.53	.03
Dobutamin 10 µg/kg/min			
Downward slope	2.68 ± 0.67	1.38 ± 0.85	.05
Upward slope	3.46 ± 0.60	1.95 ± 1.04	.05
Dobutamin 20 µg/kg/min			
Downward slope	2.69**	1.60 ± 0.94	.32
Upward slope	4.26**	2.15 ± 1.15	.32

* : Mann-Whitney test

** : One case is available.

*** : mmHg/ml

표2. Myocardial Hypertrophy (ESPVR)

	Mild (< 2, N=3)	Severe (≥ 2, N=7)	p-value*
2DE Variables			
LVEDD (mm)	74.7 ± 2.31	70.1 ± 7.82	.10
LVESD (mm)	67.0 ± 1.00	60.7 ± 7.06	.09
LVEDV (cm ³)	296 ± 20.3	260 ± 71.1	.11
LVESV (cm ³)	231 ± 7.82	188 ± 51.8	.09
LV mass/BSA (g/1.73m ²)	167 ± 12.7	159 ± 41.9	.57
Ejection fraction (%)	22.3 ± 6.66	25.6 ± 8.11	.42
Hemodynamic variables			
Stroke Vol (cm ³)	52.5 ± 27.2	53.6 ± 17.7	.73
LVEDP (mmHg)	22.7 ± 12.5	22.9 ± 11.1	1.0
MPAP (mmHg)	19.8 ± 9.14	29.4 ± 13.0	.36

* : Mann-Whitney test

표3. Myocardial Hypertrophy (Others)

수축기말 좌심실 압력-용적관계를 이용한 좌심실의 수축예비능 평가

	Mild (< 2, N=6)	Severe (≥ 2, N=4)	p-value*
DT (msec)	146.7 ± 61.0	143.3 ± 23.4	.67
E (m/sec)	68.1 ± 23.3	72.0 ± 17.6	.83
A (m/sec)	47.0 ± 21.2	44.9 ± 34.8	.67
E/A ratio	1.86 ± 1.25	2.56 ± 1.78	.52
PV systolic v (cm/sec)	38.5 ± 14.9	35.0 ± 20.4	.67
PV diastolic v (cm/sec)	45.9 ± 13.8	49.7 ± 5.86	1.0
PV atrial rev v (cm/sec)	22.9 ± 6.25	25.0 ± 4.65	.29
PV systolic TVI (m)	9.98 ± 5.63	7.63 ± 6.39	.20
PV diastolic TVI (m)	11.4 ± 2.11	10.6 ± 4.56	.39
PV atrial rev TVI (m)	3.18 ± 1.37	2.64 ± 0.16	.16

* : Mann-Whitney test

표4. Interstitial Fibrosis (Doppler)

	Mild (< 2, N=6)	Severe (≥ 2, N=4)	p-value*
Baseline***			
Downward slope	1.30 ± 0.59	0.98 ± 0.65	.45
Upward slope	1.96 ± 0.65	1.48 ± 0.91	.29
Dobutamin 10 μg/kg/min			
Downward slope	2.07 ± 1.13	1.33 ± 0.62	.29
Upward slope	2.80 ± 1.13	1.81 ± 1.04	.29
Dobutamin 20 μg/kg/min			
Downward slope	1.90 ± 1.31**	1.65 ± 0.79	.72
Upward slope	2.73 ± 1.40**	2.25 ± 1.43	.48

* : Mann-Whitney test
 ** : Three cases are available.
 *** : mmHg/ml

표5. Interstitial Fibrosis (ESPVR)

	Mild (< 2, N=6)	Severe (≥ 2, N=4)	p-value*
ZDE Variables			
LVEDD (mm)	73.5 ± 7.56	68.5 ± 5.00	.33
LVEDS (mm)	63.7 ± 7.50	61.0 ± 5.35	.67
LVEDV (cm ³)	288 ± 69.2	245 ± 41.8	.33
LVESV (cm ³)	209 ± 54.4	188 ± 38.2	.67
LV mass/BSA (g/1.73m ²)	164 ± 39.7	158 ± 31.8	.52
Ejection fraction (%)	25.7 ± 6.65	23.0 ± 9.42	.59
Hemodynamic variables			
Stroke Vol (cm ³)	59.2 ± 19.2	44.5 ± 18.2	.29
LVEDP (mmHg)	26.3 ± 12.2	17.5 ± 6.46	.24
MPAP (mmHg)	29.5 ± 14.0	22.0 ± 9.21	.59

* : Mann-Whitney test

표6. Interstitial Fibrosis (Others)

4. 결론

이상의 결과로 병리조직학적으로 심근의 비우가 심할수록 ESPUR 로 측정된 좌심실의 수축력이 감소하였으며 DOFYTANIME투여에 대한 수축예비능의 증가는 병리조직학적 소견에 관계없이 모두 증가하는 경향을 보였으며 두 군간에 유의한 차이는 없었다.

따라서 ESPVR의 측정이 심초음파도를 이용하여 환자에서 측정이 가능하며 이의 측정은 향후 환자의 치료와 그의 반응성도 그리고 예후를 측정하는데 많은 도움이 될것으로 사료된다.

5. 참고문헌

1. BOERTH, R.C., J.W.COVELL, P.E.POOL, AND J.ROSS. Increased myocardial oxygen consumption and contractile state associated with increased heart rate in dogs. Circ. Res. 24: 725-734, 1969
2. BRAUNWALD, E., J.ROSS, AND E. H. SONNENBLICK. Mechanisms of Contraction of the Normal and Failing heart(2nd ed.). Boston: Little,

- Brown, 1976, p. 166-199.
3. GIBBS, C.L. Cardiac energetics. Physiol. Rev. 58: 174-254, 1978.
4. GIBBS, C.L., AND J.B.CHAPMAN. Cardiac energetics. In Handbook of Physiology. The Cardiovascular System. The Heart. Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., 1979, sect. 2, vol. I, chapt. 22, p. 775-804.
6. KLOCKE, F. J., E. BRAUNWALD, AND J. ROSS. Oxygen cost of electrical activation of the heart. Circ. Res. 18: 357- 365 ,1966.
7. LAURENT, D., C. BOLENE-WILLIAMS, F. L. WILLIAMS, AND L. N. KATZ. Effects of heart rate on coronary flow and cardiac oxygen consumption. Am. J. Physiol. 185: 355-364, 1956.
8. MONROE, R. G., AND G. N. FRENCH. Left ventricular systolic pressure-volume relationships and myocardial oxygen consumption in the isolated heart. Circ. Res. 9: 362-374, 1961.
9. SUGA, H., Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption. Am.J.Physiol.236(Heart Circ.physiol.5):H498-H505 H505, 1979.
- 10.SUGA, H., T.HAYASHI, AND M. SHIRAHATA. ventricular systolic pressure-volume area as predictor of cardiac oxygen consumption. Am. J. Physiol.240(Heart Circ. physiol.6) : H39-H44, 1981.