

기계식 인공판막 상태 평가를 위한 컴퓨터 보조진단 시스템

이혁수

안동대학교 정보전자공학교육과
(2004년 2월 13일 접수, 2004년 9월 18일 채택)

Computer Aided Diagnosis System for Evaluation of Mechanical Artificial Valve

Hyuk Soo Lee

Dept. of IT & Electronics Education, Andong National University
(Received February 13, 2004. Accepted September 18, 2004)

요 약 : 임상적으로 의사가 청진기를 이용해 초기 혈전이 생긴 기계식 판막 음향신호의 변화를 구분하기는 쉽지 않다. 기계식 판막의 이상은 환자의 죽음을 의미하기 때문에 기계식 판막의 신뢰성과 초기 혈전 현상을 비관혈적으로 조기 진단하는 방법은 매우 중요하다. 이 논문은 컴퓨터 보조진단 시스템과 음향신호의 주파수 스펙트럼의 이동을 관찰하여 기계식 판막의 혈전 현상을 비관혈적으로 평가하는 것을 목적으로 한다. 혈전 모델은 상용화된 기계식 판막에 폴리우레세인과 실리콘을 이용하여 제작하였다. 판막의 표면에는 폴리우레세인을 코팅하고, 봉합링에는 실리콘을 코팅하였다. 봉합링의 주위에서 혈전이 발생하고, 20%, 40%, 60%로 자라나는 현상은 실리콘을 이용하여 제작하였다. 실험 시스템에서 판막의 음향 신호는 마이크로폰과 증폭기를 사용하여 측정하였고, 마이크로폰에는 주위잡음을 제거하기 위해 커플러를 장착하였다. 측정된 음향신호는 A/D 컨버터를 이용하여 샘플링하고, 스펙트럼을 분석하였다. 정상적인 판막과 혈전이 형성된 판막의 주파수 구분을 위해 인공신경망을 구성하였고, 연속적으로 판막의 운동 주기성을 확인하기 위하여 return map을 사용하였다. 생체 내 실험에서는 기계식 판막을 사용하는 순환장치를 장착한 동물과 기계식 판막을 치환 받은 지 1년 이내와 1년이 넘는 환자에게서 데이터를 채집하였다. 실험에서 얻은 데이터 스펙트럼은 두 가지 형태의 침투치를 보였고, 이 중에서 두 번째 침투치는 혈전의 모델에 따라 변화를 보였다. 생체 내, 외 실험에서 얻은 데이터를 인공신경망에 적용한 결과 정상 판막과 혈전이 생성된 판막을 구분하였고, 환자를 대상으로 한 실험에서는 10명 중 1명이 두 번째 침투치가 이동하는 결과를 보였지만 다른 방법으로 확인하지는 못했다.

본 논문의 결과는 기계식 판막의 혈전현상을 비침습적으로 조기 진단하고, 상태를 지속적으로 감시할 수 있는 기술적 토대를 제공할 것이다.

Abstract : Clinically, it is almost impossible for a physician to distinguish subtle changes of frequency spectrum by using a stethoscope alone especially in the early stage of thrombus formation. Considering that reliability of mechanical valve is paramount because the failure might end up with patient death, early detection of valve thrombus using noninvasive technique is important. Thus the study was designed to provide a tool for early noninvasive detection of valve thrombus by observing shift of frequency spectrum of acoustic signals with computer aid diagnosis system.

A thrombus model was constructed on commercialized mechanical valves using polyurethane or silicon. Polyurethane coating was made on the valve surface, and silicon coating on the sewing ring of the valve. To simulate pannus formation, which is fibrous tissue overgrowth obstructing the valve orifice, the degree of silicone coating on the sewing ring varied from 20%, 40%, 60% of orifice obstruction. In experiment system, acoustic signals from the valve were measured using microphone and amplifier. The microphone was attached to a coupler to remove environmental noise. Acoustic signals were sampled by an A/D converter, frequency spectrum was obtained by the algorithm of spectral analysis. To quantitatively distinguish the frequency peak of the normal valve from that of the thrombosed valves, analysis using a neural network was employed. A return map was applied to evaluate continuous monitoring of valve motion cycle. The in-vivo data also obtained from animals with mechanical valves in circulatory devices as well as patients with mechanical valve replacement for 1 year or longer before. Each spectrum wave showed a primary and secondary peak. The secondary peak showed changes according to the thrombus model. In the mock as well as the animal study, both spectral analysis and 3-layer neural network could differentiate the normal valves from thrombosed valves. In the human study, one of 10 patients showed shift of frequency spectrum, however the presence of valve thrombus was yet to be determined.

Conclusively, acoustic signal measurement can be of suggestive as a noninvasive diagnostic tool in early detection of mechanical valve thrombosis.

Key words : Mechanical valve, Noninvasive diagnosis, Computer aided diagnosis, Acoustic signal, Frequency spectrum

이 연구는 2003년도 안동대학교 학술연구지원사업에 의하여 연구되었음.

통신저자 : 이혁수, (760-749) 경북 안동시 송천동 388번지

안동대학교 정보전자공학교육과

Tel : 054-820-5430, Fax : 054-820-6261

E-mail : rainmm@dreamwiz.com, korea@andong.ac.kr

서 론

심장판막질환으로 판막치환술을 시행 받은 환자에서 인공판막 혈전증은 신속한 치료를 요하는 치명적인 합병증이다

다. 인공판막 혈전증은 인공판막의 구조물에 생성된 혈전으로 인해 판막 기능이 소실되어 급성폐쇄부전으로 인한 심부전이나 폐 부종, 폐 고혈압 등을 유발하고, 생성된 혈전이 전신적인 색전증을 초래하여 뇌경색 및 급성 동맥색 등의 중요한 이차 합병증을 초래한다. 따라서 인공판막 치환술 후 혈전을 방지하기 위한 항 응고요법이 필수적이거나 항응고제의 용량이 과다할 경우 전신적인 출혈경향이 나타나 장출혈 및 뇌출혈 등의 합병증이 생길 가능성이 증가한다. 따라서 항 응고요법의 적절한 유지가 중요하지만 그 기준이 명확하지 않아 임상적인 어려움이 크다. 또한 인공판막 혈전증은 수술 후 항 응고요법을 지속적으로 유지하더라도 0.5~6 % 정도의 환자에서 발생한다[1,2]. 대동맥판막의 경우 항 응고요법에도 불구하고 판막 치환술을 받은 환자에서 연간 0.1~0.25 %, 승모 판막의 경우 연간 0.1~2.5 %의 기계식 판막 혈전증이 보고되고 있다[3]. 이는 환자의 혈액점도와 관계되며, 판막주위로 섬유조직이 증식되어 발생하기도 한다.

1996년 Edmunds 등은 심장 판막 수술 후 합병증을 구조적 판막 기능이상, 비구조적 판막 기능이상, 판막 주위의 혈전 형성, 색전증, 출혈, 수술을 시행한 판막에 생긴 심내막염 등으로 분류하였다. 이 중에서 비구조적 기능 이상은 혈전증이나 심내막염에 의한 기능 이상을 제외하고, pannus나 기타 조직 및 봉합사에 의한 판막첩의 운동정지, 판막주위 유출, 부적절한 판막 크기나 심장 내 위치, 판막 치환이나 성형술 후의 판막을 통한 잔여 유출이나 폐색, 임상적으로 의미를 갖는 용혈성 빈혈을 초래한 경우 등으로 규정하였다[4]. 인공 판막이 폐쇄되거나 좁아지는 경우는 1년에 0.1~4 % 정도가 보고되고 있다[4]. 인공판막 치환술 후 협착의 원인에 대해 Derivi 등은 pannus만이 원인이 되는 경우가 11.6 %, 혈전만이 원인이 되는 경우가 77.7 %라고 보고하였다[5]. John Barbetseas 등은 1998년에 24례를 분석하여 pannus와 혈전 형성을 구분하려고 하였다. 이들은 부적절한 항응고제 치료력, 치환 후 비교적 조기 폐쇄 증상 등이 혈전 형성 환자들의 특징이며, 특히 혈전은 pannus에 비해 그 크기가 큰 것이 보통이고, pannus는 대동맥 판막의 위치에서 잘 생기는 경향이 있다고 하였다. 또한 이 구분은 수술적 치료여부를 결정하는 중요한 선택에 도움이 된다고 하였다[5].

기계적인 고장의 경우 환자의 급작스런 죽음을 야기하기 때문에, 고장상태를 비침습적으로 조기에 탐지하려는 연구가 여러 연구팀에서 비교적 활발하게 이루어져 왔다. L.G. Durand 등은 승모판 위치에 있는 돼지 조직 판막으로부터 나오는 소리의 스펙트럼을 modern parametric 방식으로 추정하여서 판막의 음향 정보를 분석하였고[10,11], J.V. Candy 등은 Bjork-Shiley 판막에서 'Single Leg Separation' 현상을 음향으로부터 추정하는 연구를 하였다[12]. 국외 연구진들은 음향 스펙트럼에 대해 수학적 모델링과 스펙트럼 분석을 하였으나 이는 기계식 판막에 혈전이 생긴 경우에 대한 분석에 초점이 맞추어진 것이 아니고, 기계식 판막의 strut 또는 hinge의 이상유무, 이미 혈전 형성이 어느 정도 진행된 환자로부터 채집한 음향신호에 대해 스펙트럼의 분포에 대해서만 분석한 것이다.

본 연구에서는 이러한 기초 지식을 가지고, 기존의 연구진들이 진행하지 않은 기계식 판막에 대한 여러 가지 형태의 혈전현상을 시뮬레이션하고, 기계식 판막을 장착한

모의 순환장치에서 각각의 현상에 대한 스펙트럼을 구하고자 한다. 또한 다른 음향신호는 무시하고 실제 인공판막의 열리고 닫히는 음향에 대해서만 분석하고, 초기 혈전이 판막의 음향신호에 어떠한 영향을 미치는지 확인하고자 한다. 또한 이 결과를 가지고 동물실험과 환자에서 얻은 음향신호를 비교하고, 객관적으로 기계식 판막의 이상유무를 진단하는 컴퓨터 보조 진단 시스템을 구성하고자 한다.

재료 및 방법

1. 실험 시스템의 구성

인공판막으로부터 발생하는 음향 신호를 컴퓨터로 받아들이기 위해 사용된 마이크로폰은(ACO Pacific Inc., Japan) 주파수 응답이 0~50 KHz 까지 신호를 거의 감쇄없이 ± 1 dB 이내에서 측정할 수 있는 condenser 마이크로폰을 사용하였다. 마이크로폰을 통해 전달되는 신호는 Pre-Amp를 통해 증폭된 다음 다시 Main Amp를 통해 A/D 변환기의 입력 조건에 맞게 증폭시켰다. 본 실험에 사용된 A/D 변환기는(Daqbook 100, IO tech Inc., USA) 12 bit 100 KHz sampling이 가능한 변환기이며, 이 변환기를 통해 전달된 신호는 컴퓨터로 입력되어 필요한 신호만을 컴퓨터에서 가공할 수 있도록 하였다. 또한 신호를 입력 받을 때 주변잡음을 제거하기 위하여 horn type의 coupler를 제작하여 마이크로폰 앞부분에 부착하였다.

심장판막질환으로 판막치환술을 시행 받은 환자의 인공판막에 가해지는 혈류는 박동형 혈류이다. 따라서 생체 외 실험에서 인공판막의 음향신호를 분석하기 위해서는 자연심장과 비슷한 펌프가 필요하다. 본 연구에서는 국내에서 연구되고 있는 심실보조장치(Ventricular Assist Device; VAD, Biomedlab co., Korea)를 순환 펌프로 사용하였다. 또한 이 심실보조장치는 박동성 혈류를 만들기 위하여 기계식 판막을 장착하였다. 심실보조장치를 구동할 때 다양한 박동수와 압력을 조절하기 위해서는 모의 순환장치가 필요하다. 따라서 심방과 대동맥을 대신한 모의 순환장치를 심실보조장치에 연결하고, 박동수(Pump Rate; PR)를 60~80회, 대동맥압(Aorta Pressure; Aop)을 평균 80~100 mmHg로 조정하며 실험하였다. 또한 여러 가지 정보를 측정하기 위해 혈류량측정기(T206, Transonic system Inc., USA; Cliniflow II, Carolina Medical Electronics Inc., USA)와 다채널 신호 측정기(Polygraph, Fukuda Denshi Inc., Japan) 별도로 설치하였다.

2. 기계식 판막에서의 혈전현상 시뮬레이션

본 연구에서는 기계식 판막의 혈전현상을 다음과 같이 3가지 패턴으로 가정하여 각각의 경우에 대해 시뮬레이션했다. 첫째는 판막의 디스크 상에 혈전이 형성되는 경우이고, 두 번째는 sewing ring 근처에 원형의 혈전이 형성되고, 형성된 혈전의 섬유 조직이 성장하여 판막을 막는 경우이다. 세 번째로는 혈전이 판막의 hinge 부분에 발생하여 기능 이상이 생긴 경우이다. 각각의 경우에 대해 다음과 같이 시뮬레이션 했다.

1) 판막의 디스크에 형성된 혈전

이는 판막 주위에서 혈전이 생기거나, 장기간 사용으로 인한 단백질 등의 점착에 의해 생길 수 있는 혈전현상을 가정하여 만든 것이다. 제작은 그림 1과 같이 판막의 디스크 상에 50 μm 두께의 펠레세인 막을 임의의 모양으로 코팅하였다. 또한 판막류 주위에 형성된 혈전, 혈전이 판막 전체 면적의 20%, 40%, 60%를 덮었을 때, 판막의 hinge 부분에 혈전이 발생하여 기능이상이 생긴 경우를 시물레이션 하여 이를 심실 보조장치에 장착하여 음향신호를 받았다.

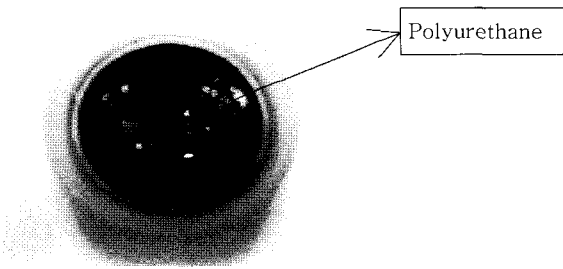


그림 1. 판막의 디스크위에 만든 모의혈전

3. 기계식 판막의 혈전현상에 따른 음향 특성에 관한 생체 외 실험

정상 판막과 혈전현상을 시물레이션 한 판막을 심실 보조 장치에 장착한 다음 모의순환장치를 통하여 작동 시키면서 구축한 시스템을 이용하여 음향 신호를 측정하였다. 이때 샘플링 주파수는 10, 20, 30, 40, 50 KHz로 측정하였으며, 30 KHz 이상의 주파수로 샘플링 하였을 때 음향신호의 스펙트럼 분석 시 왜곡 없이 분석 되었다. 따라서 본 연구에서는 스펙트럼을 구하기 위한 최적의 샘플링 주파수를 30 KHz로 고정하고 음향신호를 측정하였다.

4. 기계식 판막의 혈전현상에 따른 음향 특성에 관한 생체 내 실험

1) 동물실험에서 음향 신호 측정

일반적으로 임상에서도 기계식 판막을 2개 이상 이식한 경우가 거의 적기 때문에 동물실험에서도 좌심실 보조장치로 실험하는 경우에만 음향신호를 채집하였다. 동물에 심실 보조장치를 이식 한 후 동물이 어느 정도 안정된 시기라고 할 수 있는 이식 후 24시간이 지난 후에 2시간 간격으로 음향신호를 채집하였고, 기계식 판막에 혈전이 발생하여 심실보조 장치가 이상 동작하는 시점에서 음향 신호 채집을 중단하였다. 동물실험의 심실보조 장치의 Pump Rate(PR)은 실험동물의 상태에 따라 80~120 사이에서 동작하였고, 평균 대동맥압은 80 mmHg이었다. 실험 방법에 대한 모식도를 그림 2에 도시하였다.

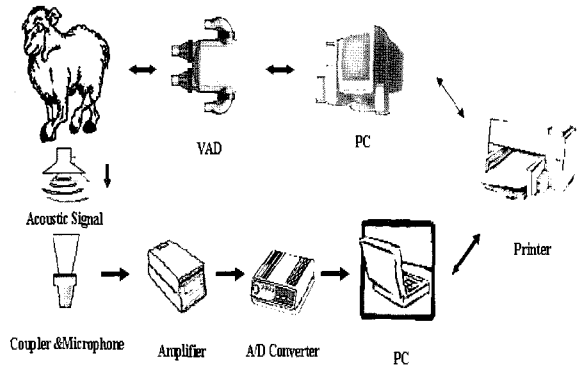


그림 2. 동물실험 실험장치 모식도

2) 환자에서 음향신호 측정

심장 판막질환으로 병원에서 판막 치환술을 시행 받은 환자 중 기계식 인공판막을 이식 받은 환자를 대상으로 하였다. 데이터 취득을 위한 환자군은 승모판과 대동맥판을 Bjork-Shiley valve로 치환한 환자 10명을 선택했다. 이들 중 5명은 수술한지 1년이 되지 않은 환자이고, 5명은 수술한지 1년이 넘은 환자이다. 모의 순환장치에서와 같은 방법으로 마이크로폰을 환자의 가슴에 부착하고 음향신호를 채집하였다.

5. 음향 신호 분석을 위한 신호처리

유한개의 데이터로부터 통계적 추정으로 스펙트럼을 구하는 방법에는 periodogram과 parametric spectrum estimation이 있다. 본 연구에서는 인공판막에서 나오는 음향 신호를 마이크로폰을 통해 컴퓨터로 입력 받은 후 이 데이터를 가지고 위에서 언급한 두 가지 방법으로 어떠한 방식이 적합한지 실험을 통해 확인 한 후 가장 적합한 방법으로 스펙트럼의 이동을 관찰하였다. 프로그램은 널리 알려진 Matlab의 신호처리 라이브러리를 이용하였다. 우선 시간 영역에서 정상적인 기계식 판막의 음향신호와 유량 파형의 음향신호를 컴퓨터로 받은 다음 판막이 열리고 닫히는 부분을 분할하여 주파수 영역에서 주파수가 어디 부분에서 많이 발생하는지를 확인 하였다. 그런 후 3가지 유형의 비정상 인공 판막의 음향신호 역시 주파수 영역에서 개폐 부분의 주파수가 어디 부분에서 많이 발생하는지 확인하고, 정상 인공판막의 음향 신호와 비교 하였다.

6. 컴퓨터 보조 진단 시스템

1) 인공신경망

본 연구에서 사용된 인공 신경망 모델은 7000개의 입력 노드, 1개의 은닉층, 하나의 출력층으로 구성했다. 인공 판막에서 채집한 음향 신호 데이터의 power spectrum density를 구하고, 이들 데이터를 입력 노드에 입력 하였으며, 출력은 0~1 사이의 값으로 출력하였다. 출력값이 0에 가까울수록 이상이 있는 판막을 나타내며, 출력값이 1에

가까울수록 정상 판막을 나타내도록 하였다. 학습율 (learning rate)은 0.002, 에러의 목표치(error goal)는 10^{-4} , 최대 epoch는 10^5 을 주었다. 학습을 하기 위해 사용한 데이터는 정상판막의 신호 20개, 비정상 판막의 신호 20개 중 각각 10개씩을 임의 선택하여 학습하였다. 인공 신경망으로 분석한 결과는 실험 case 별로 각각 20번의 결과를 가지고 평균, 표준편차, p-value를 구하였다.

2) Return map

시계열의 return map은 가장 간단하게 계에 내재되어 있는 동력학을 확인하는 방법 중 하나이고, 위상 공간에 재구성된 끌개의 단면을 지나는 점들의 return map은 복잡한 끌개의 동력학을 이해하는 좋은 방법이다. 또한 시계열의 국소적 최대값을 이용하므로 계 내부에서 작용하는 동력학을 보여 준다. 시계열의 국소적 최대값 사이 시간 간격도 최근 주기적, 비주기적 자극을 받고 있는 생체계, 특히 동력학적 신경계를 이해하는 방법으로 많이 사용되고 있다.

본 연구에서 사용된 실험 시스템 구성에서 인공판막 음향 신호를 측정된 결과를 보면 항상 판막이 열리고 닫힐 때마다 peak가 발생하는 것을 볼 수 있다. 마이크로폰을 통해 일정하게 들어오는 음향 신호의 peak를 보면 마이크로폰을 통해 들어오는 시간의 수열 T_1, T_2, T_3, \dots 을 알 수 있고, 그들간의 차이 수열인 $t_n = T_{n+1} - T_n$ 을 구할 수 있다. 2차원에서는 (t_n, t_{n+1}) 의 점들을 그리고, 3차원에서는 (t_n, t_{n+1}, t_{n+2}) 의 점들을 그리면 수열이 주기적인지 비주기적인지 아니면 그 수열들 속에 숨은 규칙이 있는지 찾아 낼 수 있다 (그림 3).

Return map을 그리기 위한 실험은 두 가지로 나누었다. 첫 번째로는 심실 보조 장치에서 인공판막의 주기성을 확인하기 위해서 심실 보조장치의 컨트롤 모드를 고정 시키고 실험하였고, 두 번째로는 실제 사용되고 있는 동물실험에서 인공판막의 주기성을 확인하기 위해서 심실 보조장치의 컨트롤 모드를 Auto 모드로 하고 실험하였다. Auto 모드는 심실 보조장치가 대상에게 제공하는 박출량을 기준으로 PR을 조정한다. 동물실험은 실험환경상 Auto 모드로 동작할 때의 return map을 구하였다. 각각의 실험 조건은 다음과 같다.

- a. 컨트롤 고정
 - Pump Rate: 80 beat/min, Mean Aorta Pressure: 80 mmHg, Left Atrium Pressure: 15 mmHg
- b. 컨트롤 자동
 - 심실보조장치 박출량: 2.5, 3.5, 4.5 L/min, Mean Aorta Pressure: 80 mmHg, Left Atrium Pressure: 5~15 mmHg

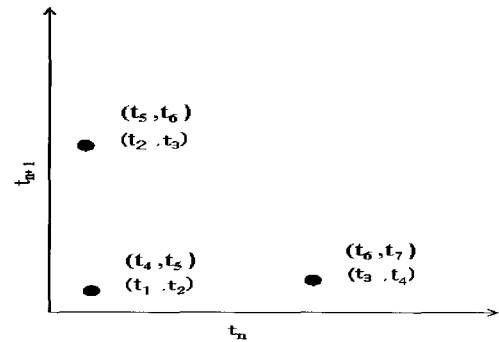
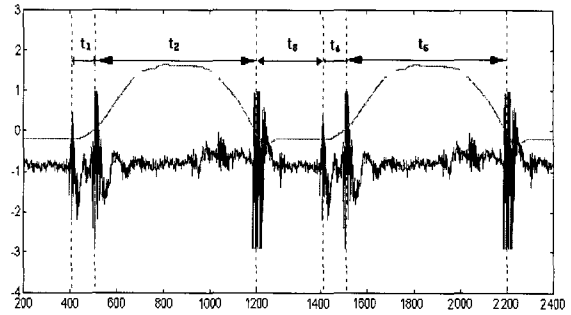


그림 3. 음향 신호에 대한 return map

실험 결과

1. 기계식 판막의 혈전현상에 따른 음향 특성에 관한 생체 외 실험 결과

1) 정상적인 기계식 판막의 음향신호 특성

그림 4는 정상적인 기계식 판막에서 채집한 음향신호의 스펙트럼 파형이다. 그림에서 보면 300 Hz 근처에서 primary peak가 발생하고, 6 KHz에서 secondary peak가 발생한다. 유량 파형과 음향 신호에서 판막의 개폐시의 신호만 분리하여 스펙트럼을 분석하여 보니 판막의 개폐 시 주파수 정보는 6 KHz이었다. 따라서 그림 4에서처럼 판막 한 주기의 신호의 스펙트럼에서 나타나는 primary peak와 secondary peak중 secondary peak가 판막의 개폐시 주파수를 나타내는 정보이다.

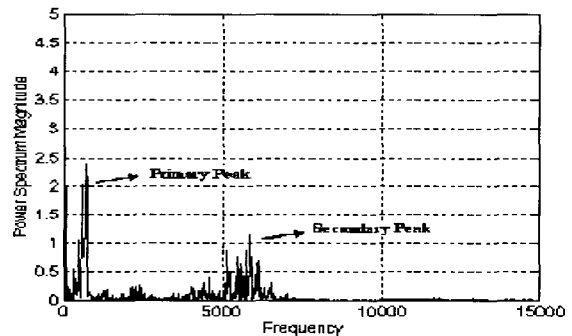


그림 4. 정상적인 기계식 판막의 power spectrum density

2) 기계식 판막의 디스크에 혈전이 발생한 경우 음향신호 특성

그림 5는 기계식 판막 디스크에 모의 혈전을 만든 후 정상 판막과 같은 실험방법으로 채집한 음향 신호의 스펙트럼을 분석한 결과이다. secondary peak가 6 KHz에서 4~5 KHz로 이동되어 나타났다.

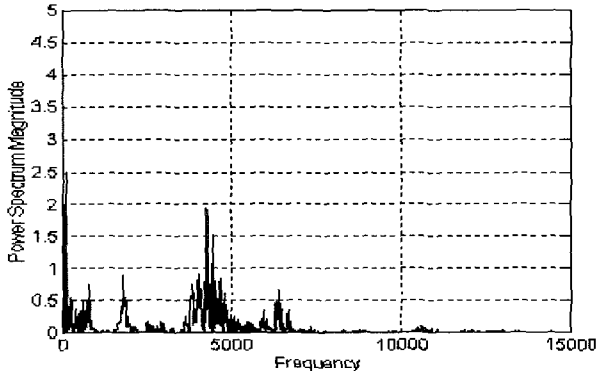


그림 5. 인공관막 디스크에 혈전이 발생한 경우의 power spectrum density

3) 기계식 판막의 판막륜에 혈전이 발생한 경우 음향신호 특성

Pannus 현상을 시뮬레이션 하기 위해 인위적으로 만든 4가지 혈전모델 중 sewing ring 부분에 혈전의 초기 단계부터 음향신호를 채집하였다. 다음으로 혈전이 sewing ring에서 20%, 40, 60% 정도로 자라 혈액의 흐름을 막고, 기계식 판막의 개폐를 막는 경우의 음향 신호를 채집하여 각각의 스펙트럼을 구했다. 고리 주변에서만 혈전이 형성된 경우 4.5 KHz 근처에서 secondary peak가 발생했고, 20, 40, 60%로 혈전이 조직화 되어 자란 경우에는 4.2 KHz, 4.8 KHz, 6.5 KHz 부분에서 secondary peak가 발생하는 것이 관찰되었다.

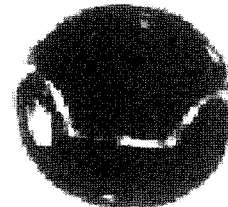
생체 외 실험 결과에서는 정상적인 인공 판막에 비해 혈전이 형성된 판막의 secondary peak가 이동하는 결과를 보이는 것을 알 수 있었다. 판막 디스크 부분에 혈전이 생긴 경우는 약 1 KHz, sewing ring 부분에 혈전이 생긴 경우는 약 1.5 KHz, 20% 혈전이 자란 경우는 약 2 KHz, 40% 혈전이 자란 경우는 1.5 KHz 정도 저주파수대로 이동한 것으로 관찰 되었다. 이는 디스크나 고리 주변의 혈전이 인공 판막의 물리적인 특성을 변하게 한 것으로 판단 된다. 혈전이 60% 정도 자란 경우에는 약 1 KHz정도 고주파수대로 이동한 것으로 관찰 되었다. 다른 경우와 다르게 고 주파수대로 이동하였다. 이는 혈전이 자라 입구를 막은 막과 판막 사이에서 유체의 와류가 발생하여 고 주파수 성분이 많이 발생한 것으로 판단되지만 확인하지는 못하였다. 하지만 이들 결과에서 분명한 결과를 보인 것은 주파수대가 이동한다는 것을 확인하였다.

2. 기계식 판막의 혈전현상에 따른 음향 특성에 관한 생체 내 실험 결과

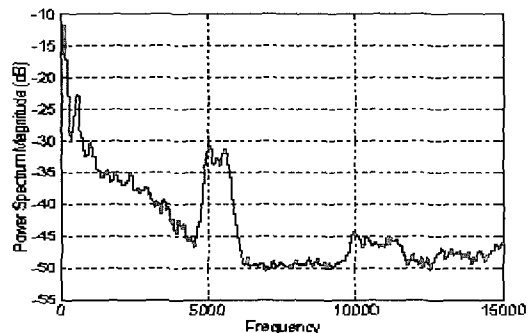
1) 기계식 판막을 장착한 심실보조장치 동물실험 결과

그림 6은 동물실험에서 채집한 음향신호의 스펙트럼이다. (a)는 동물실험 후 혈전이 발생하지 않은 인공관막의 그림이고, (b)는 혈전이 발생하지 않은 판막의 스펙트럼이다. (c)는 동물실험 후 혈전이 발생한 인공관막의 그림이고, (d)는 혈전이 발생하지 않은 판막의 스펙트럼이다.

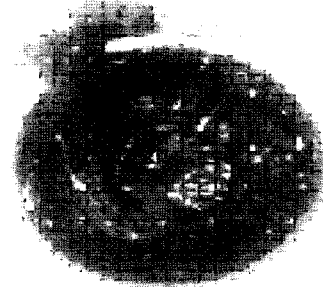
동물실험에서는 그림 6과 같이 혈전이 발생한 인공관막의 주파수대가 6 KHz에서 4 KHz 대로 이동한 것을 보이고 있고, 혈전이 생긴 판막을 분명하게 구분할 수 있었다.



(a)



(b)



(c)

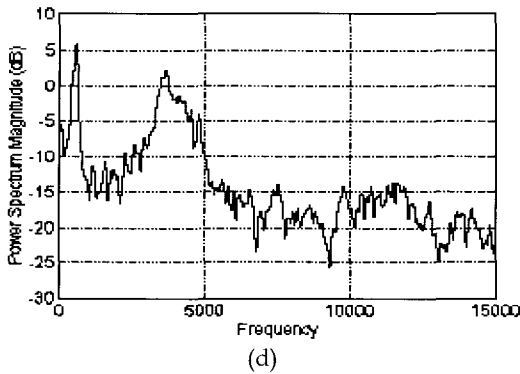


그림 6. 동물실험에서 채집한 기계식 판막의 음향신호 스펙트럼

2) 환자 실험 결과

기계식 판막을 치환 받은 환자의 경우는 그림 7과 같은 결과를 보였다. 그림 7은 승모판과 대동맥판을 치환한 환자를 10명에게서 채집한 음향신호의 스펙트럼이다. 그림 7의 (a)~(e)는 수술한지 1년이 넘는 환자이고, (f)~(j)는 수술한지 1년이 되지 않은 환자의 스펙트럼 데이터이다.

9명의 환자는 모의실험 결과와 같이 판막의 음향 스펙트럼이 6 KHz 대를 이루고 있는 결과를 보이고 있다. 그림에서 보면 (c) 환자의 경우 약 1 KHz 정도의 이동을 보이고 있다. 경흉부 초음파를 실시하여 혈전의 생성 여부를 확인하려 하였으나 환자의 사정상 이루어지지 못했다.

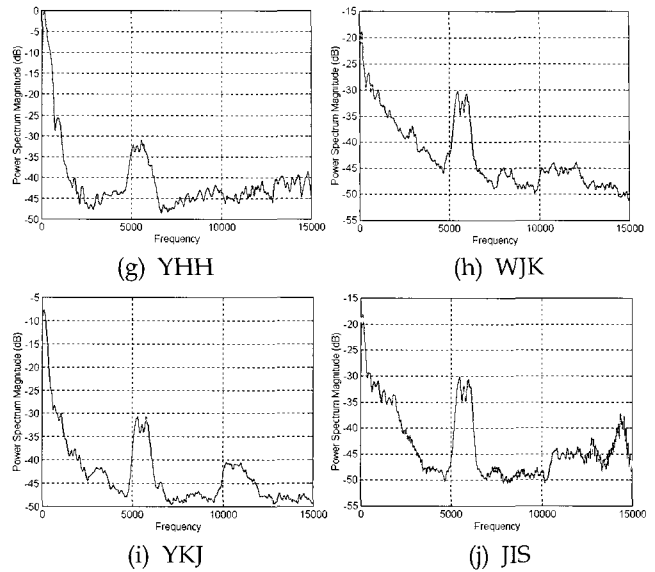
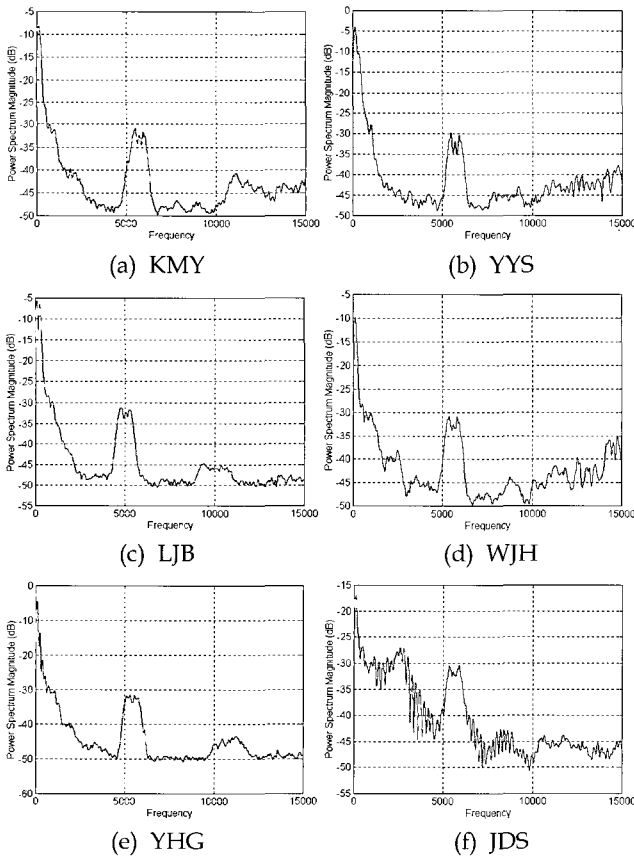


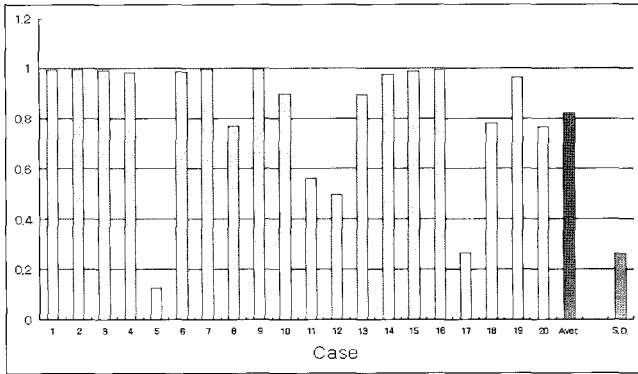
그림 7. 환자에게서 채집한 음향신호 스펙트럼

3. 인공 신경망을 이용한 진단 시스템 실험 결과

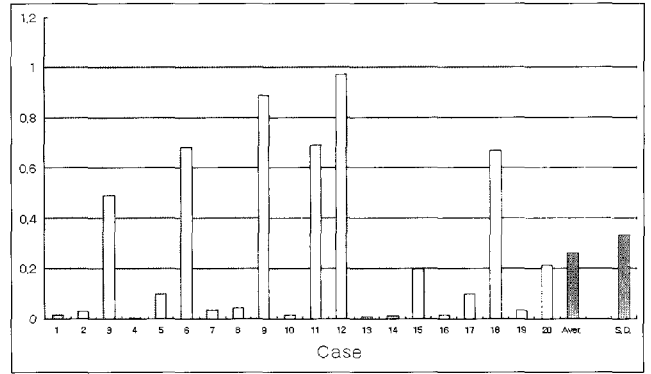
학습된 인공신경망 회로에서 정상적인 기계식 판막의 데이터와 비정상적인 기계식 판막의 데이터를 각각 20가지 입력하여 진단한 결과가 그림 8과 같다. 입력 데이터는 생체 외 실험에서 정상 판막의 스펙트럼과 비정상 판막의 스펙트럼에 대한 각각 20 case를 판단한 결과이다. 생체 내 동물실험에서 채집한 음향신호의 데이터는 그림9와 같다. 입력 데이터는 생체 내 동물실험에서 정상 판막의 스펙트럼과 비정상 판막의 스펙트럼에 대한 각각 20 case를 판단한 결과이다. 환자 10명의 음향 신호를 채집한 진단 결과는 그림 10과 같다.

각 case 별로 판단한 값을 평균한 결과 정상에서는 0.822, 혈전이 생긴 비정상 판막의 판단 결과는 0.274였다. 각각의 표준편차는 0.26, 0.28로서 각 군의 판단 값이 유의함을 보이고 있다. 통계적 유의성을 보기 위해 계산한 p-value는 0.05이하이었다. 동물실험에서 채집한 음향신호를 가지고 판단한 결과를 보면, 각 case 별로 판단한 값을 평균한 결과 정상에서는 0.770, 혈전이 생긴 비정상 판막의 판단 결과는 0.260이었다. 각각의 표준편차는 0.29, 0.33으로서 각 군의 판단 값이 유의함을 보이고 있다. 통계적 유의성을 보기 위해 계산한 p-value는 0.05이하이었다. 이들 결과에서 결론적으로 정상 판막은 인공 신경망으로 진단한 결과의 평균값이 0.75 이상, 비정상은 0.3 이하에서 정상 판막과 비정상 판막을 나눌 수 있는 기준이 될 것으로 생각된다. 그림 10의 데이터는 환자의 음향 신호를 한 환자당 10회씩 채집하여 인공신경망에서 각각 10회씩 진단한 결과를 평균한 것이다. 9명의 환자 모두 앞서 제시한 0.75의 값을 넘었고, 3번 환자만이 0.13으로 혈전이 생성된 것으로 판단하고 있다.

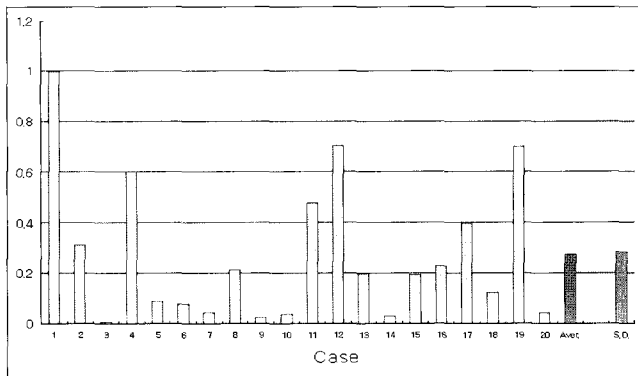




(a) 생체 외 실험에서 정상 판막 음향신호를 인공신경망으로 진단한 결과



(b) 동물 실험에서 비정상 판막 음향신호를 인공신경망으로 진단한 결과



(b) 생체 외 실험에서 비정상 판막 음향신호를 인공신경망으로 진단한 결과

그림 8. 생체 외 실험에서 채집한 음향신호를 인공신경망으로 진단한 결과 (P<0.05)

그림 9. 동물 실험에서 채집한 음향신호를 인공신경망으로 진단한 결과 (P<0.05)

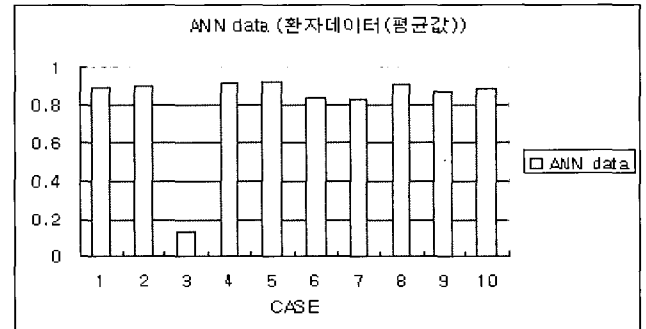
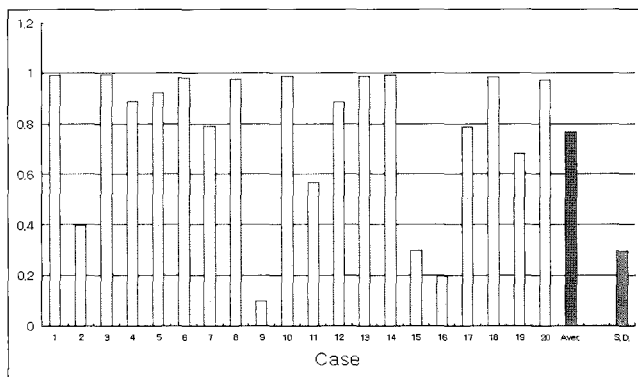


그림 10. 환자에게서 채집한 음향신호를 인공신경망으로 진단한 결과

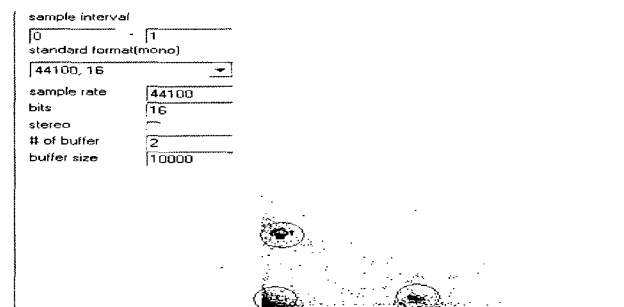


(a) 동물 실험에서 정상 판막 음향신호를 인공신경망으로 진단한 결과

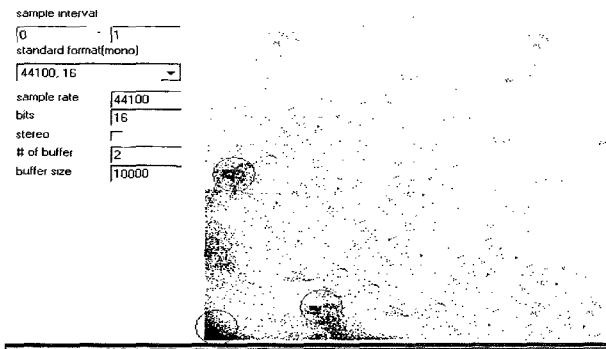
4. Return map을 이용한 진단 시스템 실험 결과

1) 심실보조장치 콘트롤을 고정한 결과

그림 11의 (a)는 생체 외 실험에서 정상적으로 동작하는 인공 판막의 음향신호를 실시간으로 저장하면서 peak 파형만을 찾아내어 2차원 맵에 도시한 return map이다. 콘트롤은 고정하였다. 총 10000개의 데이터를 이용하였고, 샘플링 주파수는 44 KHz, 16 bit로 하였다. (b)는 정상 동작하지 않는 인공판막의 음향 신호의 return map이다.



(a) 모의 순환장치 실험에서 정상 동작하는 인공판막의 return map

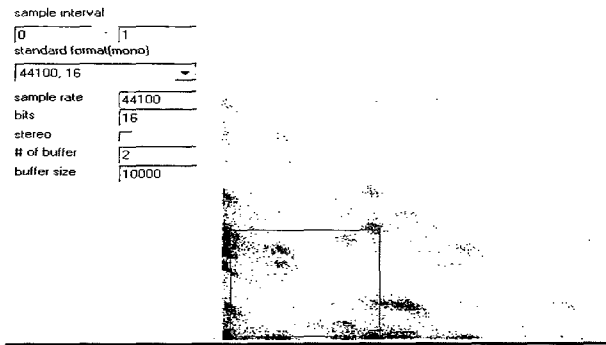


(b) 모의 순환장치 실험에서 비정상 동작하는 인공판막의 return map

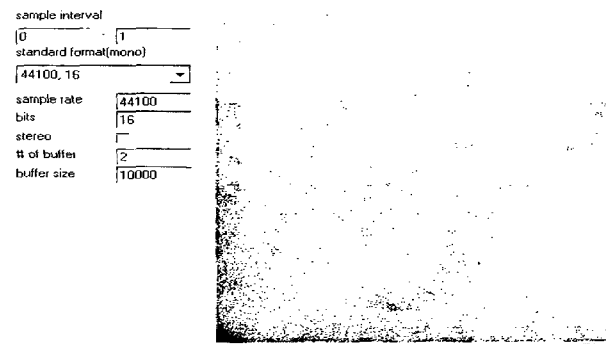
그림 11. 생체 외 실험에서의 return map (control fix)

2) 심실보조장치 컨트롤을 auto 모드로 한 결과

그림 12의 (a)는 생체 외 실험에서 정상적으로 동작하는 인공 판막의 음향신호를 실시간으로 저장하면서 peak 파형만을 찾아내어 2차원 맵에 도시한 return map이다. 컨트롤은 Auto mode로 하였다. 총 10000개의 데이터를 이용하였고, 샘플링 주파수는 44 KHz, 16 bit로 하였다. (b)는 정상 동작하지 않는 인공판막의 음향 신호의 return map이다.



(a) 모의 순환장치 실험에서 정상 동작하는 인공판막의 return map



(b) 모의 순환장치 실험에서 비정상 동작하는 인공판막의 return map

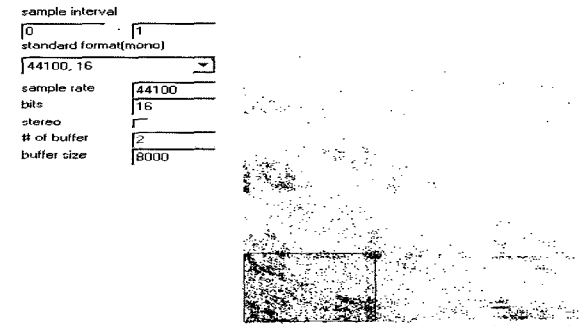
그림 12. 생체 외 실험에서의 return map (Auto mode)

심실보조장치의 컨트롤을 고정하여 주기성을 확인한 그림 11의 (a)를 보면 예상했던 3점의 주기를 보여주고 있고, (b)는 정상 판막의 주기에서 벗어난 형태를 보이고 있다. 하지만 실제 임상에서나 동물실험에서는 컨트롤이 고정되기 보다는 생리적 환경에 따라 변화되기 때문에 그림 12에서 보이고 있는 map 형태가 더 유의한 것으로 판단된다. 그림 12의 (a)에서 보면 정상 동작할 때에는 사각형 모양의 형태를 보이고 있고, 사각형 범위 안에서 계가 형성되고 있음을 보여주고 있다. (b)에서는 기계식 판막이 비정상적으로 동작하므로 한쪽으로 치우치거나 퍼져나가는 현상을 보이고 있다.

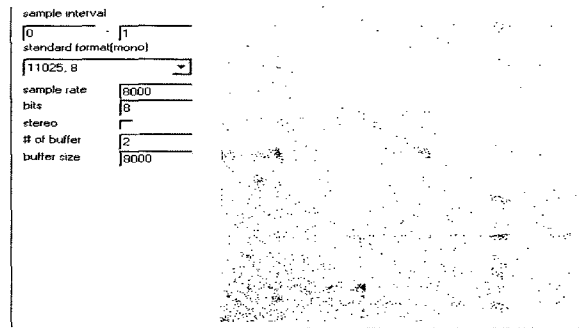
3) 동물실험에서의 return map 결과

그림 13의 (a)는 심실보조장치를 사용하는 동물실험에서 인공판막이 정상적으로 동작할 때 인공판막의 음향 신호를 실시간으로 저장하면서 peak 파형만을 찾아내어 2차원 맵에 도시한 return map이다. 컨트롤은 Auto mode로 하였다. 총 5000개의 데이터를 이용하였고, 샘플링 주파수는 44 KHz, 16 bit로 하였다. (b)는 동물 실험에서 정상 동작하지 않는 인공판막의 음향 신호의 return map이다.

동물실험에서 측정된 return map에서 보면, 판막이 정상적으로 동작할 때에는 그림 13 (a)와 같이 사각형 모양의 맵을 보여주고 있다. 그러나 비정상적으로 동작할 때에는 생체 외 실험에서와 같이 넓게 퍼져 나가는 모습을 보여주고 있다. 이들 결과를 보면 판막 기능 이상에 대해서 정상 판막과 뚜렷한 차이점을 보여주고 있다.



(a) 동물실험에서 정상 동작하는 인공판막의 return map



(b) 동물실험에서 비정상적으로 동작하는 인공판막의 return map

그림 13. 동물 실험에서 인공판막의 음향신호를 이용한 return map (Auto mode)

결론 및 고찰

기초성능 테스트 단계에서 여러 가지 잡음이 생성되는 환경 하에서 얼마나 그 영향을 적게 받는지 평가해본 결과 잡음의 영향이 예상보다는 미미함을 알 수 있었다. 본 실험에 사용된 장비만으로도 비교적 주변 환경으로부터 나오는 잡음의 영향은 적었다. 이는 마이크로폰의 지향성과 자체 제작한 coupler의 외부잡음 차단 효과 때문으로 생각된다. 자체 제작되어 실험에 사용한 coupler의 모양 및 재질을 좀더 개선한다면 주변 잡음에 대하여서는 큰 영향을 받지 않을 것으로 예상된다. 인공 신경망 모델링은 학습지연으로 인해 매우 긴 학습 시간을 갖는 단점이 있다. 그러므로 인공신경망의 단점을 극복하기 위해 향상된 빠른 알고리즘을 사용한다면 학습 시간을 단축시킬 수 있고, 20%, 40%, 60%로 혈전이 자라나가는 혈전현상까지 구분하여 판단할 수 있을 것이라 생각된다. return map과 같이 연속적으로 모니터링 가능하며 시각화 할 수 있는 시스템은 판막 기능이상에 있어 연속적인 모니터링과 기능 이상 진단을 내리는데 사용될 수 있을 것으로 판단된다. 정상적인 기계식 판막에 비해 초기 혈전이 생긴 판막의 스펙트럼 이동은 약 1~1.5 KHz정도이다. 이 정도의 초기 혈전으로 인한 음향신호의 변화를 의사의 청진기로 구분하기는 어렵다. 따라서 스펙트럼 분석 그림과 인공 신경망을 이용한 진단 데이터는 의사에게 객관적인 정보를 제공할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 의사가 항상 청진기로 판막 치환환자를 항상 모니터링 하기는 어렵기 때문에 return map과 같이 연속적으로 모니터링이 가능하고, 시각화 할 수 있는 시스템은 판막 기능 이상에 대한 진단을 내리는데 유용할 것으로 생각된다. 결론적으로 이러한 음향신호를 이용한 컴퓨터 보조 진단 기법은 임상적으로 매우 중요한 기술적 토대를 마련할 것으로 판단되며, 환자의 생명 보호에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. 민병구, 이상훈 외., "인공장기", 서울대학교 출판부, 1994
2. Edmunds L. Henry Jr. "Thromboembolic complications of current cardiac valvular prosthesis", Ann. Thorac. Surg. Vol. 34, No. 1, pp. 96-106, 1982
3. Horstkotte D, Piper C, Schulte HD., "Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and management", Z Kardiol, Vol. 87, No. 4, pp. 20-32, 1998
4. Edmunds, L. Henry Jr. MD. Clark, Richard E. MD. Cohn, Lawrence H. MD. Grunkemeier, Gary L. PhD. Miller, D. Craig MD. Weisel, Richard D. MD., "Guidelines for Reporting Morbidity and Mortality after Cardiac Valvular Operations", Ann. Thorac. Surg. Vol. 112, No. 3, pp. 708-711, 1996
5. Derivi E, Sareli P, Wisenbaugh T, et al., "Obstruction of mechanical heart valve prosthesis: clinical aspects and surgical management", J. Am. Coll. Cardiol., Vol. 17, pp. 6462, 1991
6. Vitale N, Rensulli A, Cerasuolo F, Caruso A, Festa M, de Luca L, Cotrufo M., "Prosthetic valve

obstruction:thrombolysis versus operation", Ann. Thorac. Surg., Vol.57, pp. 365-370, 1994

7. Horstkotte D, Burckhardt D, "Prosthetic valve thrombosis", J. Heart Valve Dis, Vol. 4, pp. 141-153, 1995
8. Aoyagi S, Fukunaga S, Suzuki S, Nishi Y, Oryoji A, Kosuga K., "Obstruction of mechanical valve prostheses: clinical diagnosis and surgical or nonsurgical treatment", Surg Today, Vol. 26, pp. 400-6, 1996
9. Koller PT, Arom KV., "Thrombolytic therapy of left-sided prosthetic valve thrombosis", Chest., Vol. 108, pp. 1683-1689, 1995
10. L. G. Durand, J. D. Guise, G. Cloutier, R. Guardo and M. Brais, "Evaluation of FFT-based and modern parametric methods for the spectral analysis of bioprosthetic valve sounds", IEEE Trans. Biomedical Eng, Vol. 33, No. 6, pp. 572-578, 1986
11. R. A. Foale, T. H. Joo, et al., "Detection of Aortic Porcine Valve Dysfunction by Maximum Entropy Spectral Analysis", Circulation, Vol. 68, pp. 42-49, 1983
12. J. V. Candy, H. E. Jones, "Classification of prosthetic heart valve sounds: A parametric approach", J. Acoust. Soc. Am, Vol. 97, No. 6, pp. 3675-3687, 1995
13. Herkole P. Sava, J. T. Edward McDonnell, "Spectral Composition of Heart Sounds Before and After Mechanical Heart Valve Implantation Using a Modified Forward-Backward Prony's Method", IEEE Trans. Biomedical Eng, Vol. 43, No. 7, pp.734-742, 1996
14. S. H. Lee, B. G. Min, "Performance Evaluation of Implantable Artificial Organs by Sound Spectrum Analysis", ASAIO J, Vol. 40, No. 3, pp. 762-766, 1994
15. H. C. Kim, S. K. Park, et al., "Noninvasive Diagnosis of Mechanical Failure of the Implanted Total Artificial Heart Using Neural Network Analysis of Acoustic Signals", ASAIO J, Vol. 41, pp. 271-276, 1995
16. Habib G, Cornen A, Mesana T, Monties JR, Djiane P, Luccioni R., "Diagnosis of prosthetic heart valve thrombosis", The respective values of transthoracic and transesophageal Doppler echocardiography. Eur Heart J. Vol. 14, pp. 447-455, 1993
17. H.S. Lee, S.H. Lee, "In-Vitro Thrombosis Detection of Mechanical valve Using Artificial Neural Network", J. of KOSOMBE, Vol. 18, No. 4, pp. 429-438, 1997
18. Yuzuru, Kagawa, "Real-time sound spectroanalysis for diagnosis of malfunctioning prosthetic valves", J. Thrac. Cardiovasc. Surgery, Vol. 79, No. 5, pp. 671-679, 1980
19. K. H. Chon, R. J. Cohen, "Linear and Nonlinear ARMA Model Parameter Estimation Using an Artificial Neural Network", IEEE Trans. Biomed. Eng, Vol. 44, No. 3, pp. 168-174, 1997
20. L.G Durand, M. Blanchard, et al., "Comparison of Pattern Recognition Method for Computer Assisted Classification of Spectra of Heart Sounds in Patient with a Porcine Bioprosthetic Valve Implanted in the Mitral

- Position*", IEEE Trans. Biomed. Eng, Vol. 37, No. 12, pp. 1121-1129, 1990
21. A.J. Snyder, G. Rosenberg, et al., "In Vivo Testing of a Completely Implantable Total Artificial heart System", Am. Soc. Artif. Intern. Organs, Vol. 39, No. 3, pp. 177-184, 1993
 22. 김삼현, 신제균, 박인숙, 홍창의, "소아환자에서 St. Jude Medical 인공판막의 혈전현상", 대한흉부외과학회지, Vol. 24, No. 1, pp. 88-92, 1991
 23. H.L. Hinrichs, J.R. Fratto, et al., "Non-invasive Acoustical Evaluation of the Utah Electrohydraulic Total Artificial Heart", ASAIO J, Vol. 23, pp. 7, 1994
 24. 오창석, "뉴로컴퓨터" 지성출판사, 1996
 25. A.R. Barron, "Universal approximation bounds for superpositions of a sigmoidal function", IEEE Trans. on Information Theory, Vol. 39, pp. 930-945, 1993