

압력 파형을 이용한 좌심실 확장 이완율의 실시간 추정

천홍구, 김희찬, 손대원

서울대학교 대학원 협동과정 의용생체공학 전공, 서울대학교 의과대학 의공학교실, 내과학교실

Real Time Estimation of the Left Ventricular Diastolic Relaxation Rate using Intraventricular Pressure Waveform

H. G. Chun, H. C. Kim, and D. W. Sohn

Interdisciplinary Program, Biomedical Engineering Major, Graduate School,

Departments of Biomedical Engineering and Internal Medicine, College of Medicine,

Seoul National University

ABSTRACT

The left ventricular relaxation rate is used as a golden standard which describes the left ventricular diastolic function. So far, to get the rate of relaxation one should calculate the data after full recording, that is, off-line method. Therefore one cannot get the rate of relaxation in real-time while changing loading condition or infusing drug. But real time monitoring of the relaxation rate is necessary while changing loading condition or infusing drug to control the mechanics of heart and to get more information. We propose a new criterion to get the left ventricular relaxation rate and a real time algorithm. By comparison, it was turned out that our criterion outperforms others criterion.

서론

좌심실의 이완기 기능장애(Left Ventricular Diastolic Dysfunction)는 심부전(heart failure)에 대한 중요한 기본요소로서 여겨져왔다. 좌심실의 이완기 기능을 정량적으로 평가하기 위한 여러 가지 방법들이 제안되었으며, 각기 서로 다른 변수들이 정의되어 사용되고 있다. 그 중에서도 좌심실의 등용적이완구간(Isovolumic Relaxation Period)내에서의 심실근의 이완능력을 평가하는 확장 이완율(Diastolic Relaxation Rate)은 새롭게 제안되는 여러 방법이나 변수들의 성능 평가를 위한 비교 대상으로 사용되고 있을 만큼 일찍부터 절대적인 기준으로 인정되고 있다.[1,11] 따라서 좌심실 내의 압력 파형으로부터 심실근의 확장 이완율을 정확히 추정하는 것은 매우 중요한 의미를 가진다. 그러나 좌심실 확장 이완율의 계산을 위해서는 좌심실내 혈압 파형중 상대적으로 매우 짧은 구간에 대한 파형 분석을 실시해야하기 때문에 실시간 추정은 이루어지지 않고 있다. 현재까지 보고되는 모든 연구

에서는 좌심실 확장 이완율을 계산하는 방법으로 압력 센서로부터 측정된 좌심실 압력 파형을 아날로그 혹은 디지털 형태로 저장한 뒤, 사후에 분석하는 오프라인(off-line) 방법이 사용되고 있다. 이러한 방식은 크게 두 가지의 문제점을 내포하고 있는데,

첫째, 실시간의 추정이 불가능하기 때문에 약물 투여나 부하변동등과 같이 시변하는 상황에 대한 심기능의 분석이 불가능하다. 또한 심방조기박동(APB; Atrial Premature Beat)과 같은 질환의 환자에 대한 분석의 경우에는 오프라인 방식에 의해 한 두 비트에 대한 계산만으로는 정확한 결과를 얻기 어려워 실시간 추정이 필수적으로 요구된다.

둘째, 좌심실내 압력 파형만으로는 등용적 구간의 종료에 해당하는 승모판(Mitral Valve)이 열리는 시점을 정확하게 알 수 없다. 계산되는 확장 이완율의 수치는 계산에 사용되는 압력 파형의 구간에 따라 민감하게 변하기 때문에 정확한 등용적이완기의 종료지점에 대한 기준이 필요하다.

본 논문에서는 좌심실 압력 파형을 이용하여 심실근의 확장 이완율을 실시간으로 계산하는 알고리즘과 계산에 사용되는 압력 파형의 구간 설정에 대한 객관적인 기준을 제안하였다. 제안된 알고리즘과 기준을 통해서 구한 좌심실 확장 이완율은 기존의 오프라인 방법으로 계산한 결과와 비교해 볼 때, 확장 이완율 계산의 정확도를 평가하는 기준으로 사용되고 있는 계산 구간의 실제 압력 파형에 대한 제곱근 오차(root mean square error)의 측면에서 우수한 성능이 확인되었다.

본 논문은 다음과 같은 여섯 부분으로 구성되어 있다.

1. 좌심실 확장 이완율과 관련된 배경 지식.
2. 좌심실 확장 이완율을 구하기 위한 기준 제시.
3. 좌심실 확장 이완율을 실시간으로 계산하기 위한 방법 제시.
4. 실험 결과 제시.
5. 토론.
6. 결론.

본 론

1. 좌심실 확장 이완율과 관련된 배경 지식.

좌심실의 확장 이완율은 심방과 심실의 압력 기울기(gradient)에 영향을 주기 때문에 좌심실의 초기 확장기의 압력, 부피의 관계에 영향을 끼치며 따라서 확장기의 빠른 충전(filling) 구간 동안에 영향을 미친다.[4] 그리고 일반적으로 후기 확장기에는 직접적으로 영향을 미치지 않는다.

기존의 확장기 이완율 측정 방법.

좌심실 확장 이완율은 Weiss et al[5]이 제안한 지수함수(exponential) 관계식에서 얻을 수 있다. 그들은 dP/dt 가 최소가 되는 점을 시작점으로 하여 승모판이 열리기 전까지 압력이 등용적성으로 떨어진다고 가정하고 이것을 다음과 같은 식으로 나타내었다.

$$p(t) = p_0 e^{-t/\tau} \quad (1)$$

여기서 p_0 는 dP/dt 가 최소가 되는 지점에서의 압력이고 t 는 그 때부터의 시간이며 τ 는 등용적성 압력강하를 단일 지수 함수적 감소로 모델링 한 경우의 시정수로서 이것을 확장 이완율로 정의한다. 이 식은 τ 하나만으로 좌심실 확장 이완율을 나타낼 수 있으며 양변에 로그를 취하면 일차 함수가 되므로 계산하기 간단하나 다음과 같은 문제점이 있다.

식 (1)은 좌심실이 승모판이 막힌 채로 끝까지 이완된다면 압력이 0으로 수렴한다는 것을 가정하고 있다. 압력이 0이라는 것은 완전히 이완된 상태에서의 심실의 벽이 압박(stress)을 전혀 받고 있지 않다는 뜻이다. 좌심실의 압력은 부피가 평형 부피(equilibrium volume), V_0 , 일 경우만 0이므로 위 식이 맞으려면 완전 수축(end systolic) 부피와 평형 부피가 같아야하나 이는 일반적으로 같지 않다.

따라서 이 평형 부피와 완전 수축 부피의 불일치에 따른 문제점을 없애기 위해 완전 수축 부피에서 충전 없이 등용적성 팽창을 끝까지 했을 때의 압력을 나타내는 p_∞ 의 항이 필요하고 식 (1)을 다음과 같이 수정할 수 있다.

$$p(t) = (p_0 - p_\infty)e^{-t/\tau} + p_\infty \quad (2)$$

이 식은 좌심실 확장 이완을 표현하는 좀더 정확한 식이지만 다음과 같은 문제점이 있다.

좌심실이 끝까지 이완하기 전에 승모판이 열리기 때문에 p_∞ 값은 일반적인 좌심실 압력 파형에서는 구할 수 없다. 이 값을 구하기 위해서는 승모판을 막아 좌심실이 확장될 때 충전이 되지 못하게 해야 하므로 특별한 동물실험의 환경 하에서만 가능하다. 그리고 양변에 로그를 취해도 식 (1)의 경우에서처럼 일차함수가 되지 않기 때문에 확장 이완율 τ 를 계산하기 어렵다.

그 밖의 방법으로는 식 (2)의 양변을 미분해 구하는 법[6], p_∞ 값과 미분을 이용하지 않고 구하는 법[7], 다항함수 근사(polynomial fitting)를 이용해 구하는 법[8,9] 등이 제시되었으나 모두 만족스럽지 않은 결과를 나타내었다.

한편, Yellin et al[10]은 실험에 의해 p_∞ 를 0으로 가정하고 구한 좌심실 확장 이완율이 승모판을 막아 진짜 p_∞ 값을 구해서 얻은 값보다 작게 나타나지만 10% 이내의 적은 오차로 잘 들어맞는다는 것을 밝혀냈다. 즉, Weiss et al[5]이 제시했던 방법으로 구한 값이 실제 좌심실 확장 이완율보다 조금 작게 나타나지만 그 오차가 적어 현실적으로 사용 가능한 추정치라 할 수 있다. 따라서 이 논문에서는 Weiss et al[5]이 초기에 제시했던 모델을 따르기로 한다.

다음으로 좌심실의 이완구간 중 어디서부터 어디까지가 지수 함수적으로 변하는 구간인가를 결정해야 한다. 시작점은 Weiss et al[5]이 제시했던 것처럼 dP/dt 가 최소가 되는 점(negative peak)으로 잡는 것이 등용적성 이완기 내에 존재하는 것이 확실하므로 타당하나 끝나는 점은 승모판이 열리는 지점 바로 이전을 찾아야하기 때문에 모호한 점이 있다. 이에 대해 Paulus et al[11]은 좌심실의 압력이 완전 확장(end diastolic) 근사 압력에 5mmHg를 더한 값과 같아지는 지점이 끝점, 즉 승모판이 열리는 지점이라고 제안하였으나 정확한 기준으로 받아들이기 어렵다. 왜냐하면 환자가 빈맥이거나 부정맥인 경우에는 완전 확장 근사 압력을 구하기 전에 다음 박동이 시작될 수도 있기 때문이다.

따라서 본 논문에서는 다음과 같은 방법을 제안한다.

2. 좌심실 이완율을 구하기 위한 기준 제시

앞서 말한 바와 같이 좌심실의 확장기에서 지수 함수적으로 압력이 떨어지는 구간의 끝점을 찾기 위해서는 다음과 같은 과정을 거친다.

시작점에서부터 데이터가 들어올 때마다 좌심실 확장 이완율을 반복 계산(iterative calculation)해 그 값으로 재구성한 데이터와 실제 데이터 사이의 제곱근 오차를 구한다. 계속 이렇게 구해 나가면 제곱근 오차는 완만하게 증가하다가 갑자기 튀어오르는 것을 발견할 수 있는데, 이 때가 승모판이 열려서 부피가 변하는 순간, 즉 압력이 지수 함수적으로 감소하는 등용적성 이완의 끝지점이라고 생각할 수 있다. 그림 1에 이와 같은 방법으로 하나의 박동에 대해 구한 좌심실 확장 이완율 및 그에 따른 오차가 나타나있다.

이와 같은 기준으로 구한 이완율과 Paulus et al[11]의 기준으로 구한 이완율, 그리고 이들로부터 각각 재구성한 데이터와 실제 데이터사이의 제곱근 오차에 대해서는 추후에 논하기로 한다.

3. 좌심실 이완율 실시간 계산 방법.

좌심실 압력 파형 측정

좌심실 압력 파형은 8F pig-tail 카테터(catheter)

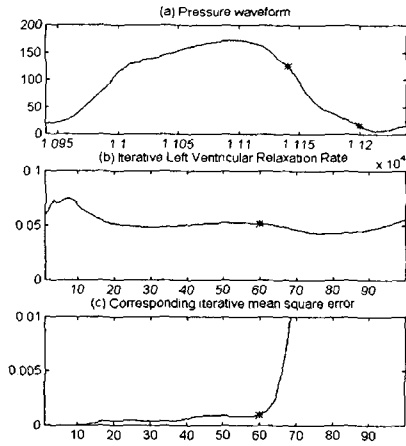


그림 1. (a)는 원래 박동의 모습을, (b)번 그림은 dP/dt가 최소가 된 지점부터 계속 해서 좌심실 확장 이완율을 구해나간 값을, 그리고 (c)는 이에 따른 오차를 보이고 있다. (a)에서 첫 번째 별표는 기울기가 최소가 되는 점이고 두 번째 별표는 지수함수 근사가 끝나는 지점이고 (b), (c)에서의 별표는 지수함수 근사가 끝나는 지점에서의 값을 나타낸다. (c)에서 알 수 있듯이 오차는 완만하게 증가하다가 갑자기 증가하여 우리는 이 지점을 승모판이 열리는 순간이라고 생각하고 지수함수 근사가 끝나는 지점으로 잡았다.

를 좌심실에 넣어 3F Millar transducer (Millar Instruments)를 사용하여 측정하였다. 측정된 압력 파형은 Lab-PC-1200 (National Instruments)을 사용하여 600Hz로 AD 변환시키는데 Labview (National Instruments) 프로그램을 사용하였다.

알고리즘

시작점을 찾기 위해 dP/dt를 구해야한다. 이는 전체 데이터를 푸리에 변환(Fourier Transform)한 다음 jw를 곱해 다시 역변환(Inverse Fourier Transform)을 하면 얻을 수 있다. 그러나 이 방법은 전체 데이터가 다 들어올 때까지 기다려야 하기 때문에 실시간 계산에는 적합하지 않다. 물론 실시간으로 들어오는 데이터를 일정 단위 시간의 블록으로 나누어서 위와 같은 방법을 거쳐서 얻을 수도 있지만 이렇게 하면 블록과 블록의 경계선에 생기는 불연속점 때문에 별도의 처리를 더 해야한다. 여기서는 다음과 같은 방법으로 좌심실 확장 이완율을 계산했다.

- 1) 실시간으로 들어오는 데이터를 11차 FIR 필터로 근사시킨 미분기를 통과시킨다.

$$h_{diff}(n) = \frac{\cos \pi(n-5)}{n-5} - \frac{\sin \pi(n-5)}{\pi(n-5)^2}, -5 \leq n \leq 5 \quad (3)$$

- 2) 이 때 강조된 잡음 성분을 없애기 위해 11차로 근사시킨 차단(Cut off) 주파수가 $\frac{\pi}{6}$ (50 Hz)에 해당 인 저대역 통과 필터(Low pass filter)

를 통과시킨다.

$$h_{low}(n) = \frac{\sin \frac{\pi}{6}(n-5)}{n-5}, -5 \leq n \leq 5 \quad (4)$$

- 3) 이렇게 해서 얻은 dP/dt로부터 최소 점(negative peak)을 찾는다.
- 4) 필터를 통과하면서 생긴 지연을 보상하여 원래 데이터에서의 최소 기울기 점을 찾는다.
- 5) 최소 기울기점부터 데이터가 들어올 때마다 좌심실 확장 이완율을 반복 계산하고 그로부터 재구성한 데이터와 실제 데이터 사이의 제곱근 오차(E)를 구한다.

$$E(k) = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k (P_{orig}(i) - P_{pseudo}(i))^2 \quad (5)$$

- 6) 이 제곱근 오차는 완만하게 증가하다가 갑자기 증가하는데, 우리는 이 점을 승모판이 열려 충전이 시작되는 점으로 보고 지수 함수적으로 압력이 감소하는 등용적성 이완의 끝점으로 잡았다.
- 7) 한 박동에 대한 확장 이완율을 구했으면 1)로 돌아가 다음 박동의 이완율을 계속 계산해 나간다.

이상과 같은 계산 방법에 대한 흐름도(flow chart)가 그림 2에 있다.

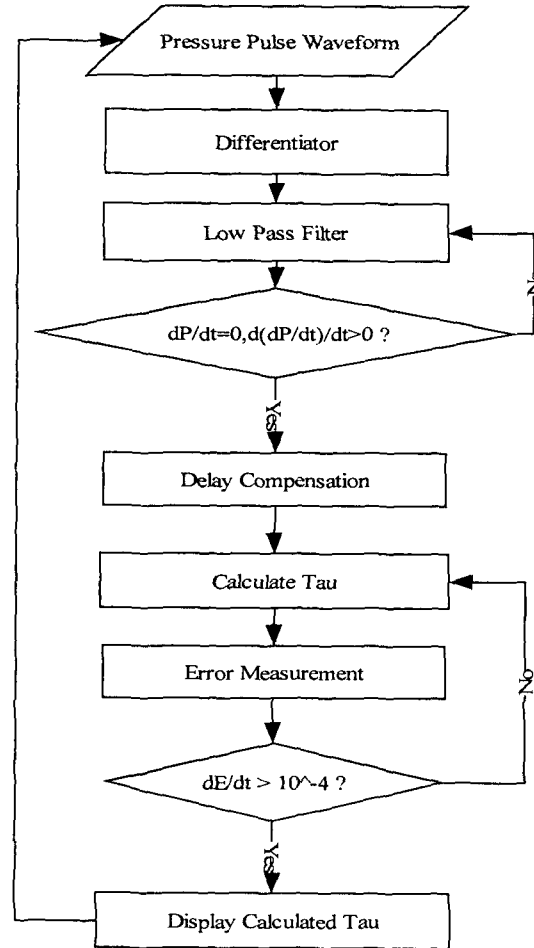


그림 2. 실시간으로 좌심실 확장 이완율을 계산하는 방법에 대한 순서도.

결 과

그림 3에 본 논문에서 사용한 APB 환자의 좌심실 압력 파형의 일부가 있다. 여기에 나타난 9개의 박동에 대해 위와 같은 방법으로 구한 좌심실 확장 이완율과 Paulus et al[11]의 기준으로 구한 값, 그리고 이들로부터 각각 재구성한 데이터와 실제 데이터사이의 제곱근 오차에 대한 비교가 표 1에 나타나있다.

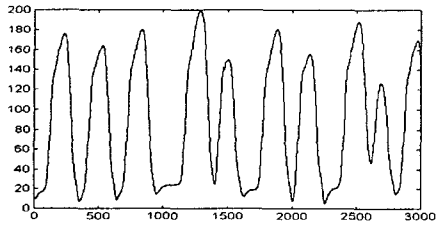


그림 3. APB 환자(K. W. H.)의 좌심실 압력 파형중 일부분. 9개의 박동이 포함되어있다.

	τ (ms)		error(10^{-4} mmHg)	
	기존방법	제안방법	기존방법	제안방법
1	51.9	51.2	0.52	0.64
2	50.6	55.0	2.33	0.43
3	50.6	51.6	1.74	1.11
4	58.7	56.4	1.02	0.63
5	56.1	56.1	0.62	1.23
6	52.5	52.1	0.38	0.47
7	56.7	54.4	3.09	0.43
8	X	62.9	X	0.55
9	63.6	64.7	0.19	0.65
평균			1.24	0.68

표 1. 8번째 펄스에 대해서는 Paulus et al의 방법으로는 확장 이완율을 구할 수 없는데 그것은 좌심실이 완전히 이완하기 전에 다음 박동이 시작되었기 때문이다. 오차는 평균적으로 Paulus et al의 기준을 따랐을 때 크다는 것을 알 수 있다.

고 찰

dP/dt값이 최소인 지점(negative peak)에서 시작하여 계속 좌심실 확장 이완율과 그에 따른 오차를 계산하면 오차는 처음에는 완만히 증가하다가 어느 순간 갑자기 튀어오르는데, 우리는 이 지점을 승모판이 열리는 지점으로 사용하였다.

제안된 알고리즘을 PC(Pentium 200MHz급) 상에서 구현하여 실시한 결과 좌심실 확장 이완율 τ 를 실시간으로 계산할 수 있었다.

표 1을 보면 기존의 Paulus et al이 제안했던 기준을 따랐을 때 2, 3, 7번째 박동에서 특히 오차가 크다는 것을 알 수 있다. 그것은 그림 3을 보면 이유를 알 수 있다. 1-2, 2-3, 6-7번째 박동이 서로 가까이 있기 때문에 1, 2, 6번째 박동의 완전 확장 압력(end diastolic pressure)이 낮게 나타났다. 따

라서 그 다음 2, 3, 7번째 박동의 지수함수 근사 구간이 길게 잡히게 되는데 이렇게 되면 앞서 말한 이유로 오차가 커진다. 그러나 본 논문에서 제안한 방법을 따르면 연이은 박동이 가까이 붙어 있어도 오차가 갑자기 커지거나 하는 일이 없다. 8번 박동의 경우 Paulus et al의 방법으로는 값을 구할 수 없는데 그것은 8, 9번 박동이 너무 가까이 붙어 있어서 7번 박동의 완전 확장 압력에 5mmHg를 더한 값까지 8번 박동의 압력이 떨어지기 전에 9번 박동이 시작했기 때문이다.

결 론

좌심실 확장 이완율을 구하는데 사용되는 새로운 기준과 실시간 구현 알고리즘을 제안하였으며, 비교 결과 기존의 방법에 비해 외란에 강한(robust)한 추정 특성을 나타내었으며, 오차 또한 어느 수준 이상으로 커지지 않음을 확인하였다.

심도자술(Cardiac Catheterization) 시행시 사용되는 모니터링 시스템에 본 논문에서 제안된 방법을 사용하여 확장 이완율을 실시간으로 표시해주는 기능을 추가하면 임상적으로 유용하게 사용될 것으로 기대된다.

참고문헌

[1]Dae-Won Sohn, In-Ho Chai, Dong-Jun Lee, Hee-Chan Kim, Hyo-Soo Kim, Byung-Hee Oh, Myoung-Mook Lee, Young-Bae Park, Yun-Shik Choi, Jung-Don Seo, and Young-Woo Lee, "Assessment of Mitral Annulus Velocity by Doppler Tissue Imaging in the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function," Circ Res, 30, pp. 474-480, 1997.
 [2]G. K. Stillwell, The law of Laplace: Some clinical applications. Mayo Clin Proc. 1973;48:863.
 [3]L. Sherwood, Human Physiology from Cells to Systems, 2nd ed. West, 430.
 [4]John C.Gilbert, Stanton A. Glantz. "Determinants of Left Ventricular Filling and of the Diastolic Pressure-Volume Relation", Circ Res, 64, pp.827-852, 1989.
 [5]J. L. Weiss, J. W. Frederiksen, and M. L. Weisfeldt, "Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure," J Clin Invest, 58, pp.751-760,1976.
 [6]G. L. Raff, and S. A. Glantz, "Volume loading slows left ventricular isovolumic relaxation rate: Evidence of load-dependent relaxation in the intact dog heart," Am J Physiol, 250, pp. 620-629, 1986.
 [7]D. S. Thompson, C. B. Waldron, D. J. Coltart, B. S. Jenkins, and M. M. Webb-Peploe, "Estimation of time constant of left ventricular relaxation," Br Heart J, 49,pp.1426-1434, 1985.
 [8]W. J. Paulus, B. H. Lorell, W. E. Craig, J. Wynne, J. P. Murgo, and W. Grossman, "Comparison of the effects of nitroprusside and

nifedipine on diastolic properties in patients with hypertrophic cardiomyopathy; Altered left ventricular loading or improved muscle inactivation?," J Am Coll Cardiol, 2, pp.879-886, 1983.

[9]I. Mirsky, "Assesment of diastolic function; Suggested methods and future considerations," Circulation, 69, pp.836-841, 1984.

[10]E. L. Yellin, M. Hori, C. Yoran, E. H. Sonnenblick, S. Gabbay , and R. W. M. Frater, "Left ventricular relaxation in the filling and nonfilling intact canine heart," Am J Physiol, 250, pp.620-629, 1986.

[11]W. J. Paulus, P. J. Vantrimpont, and M. F. Rousseau, "Diastolic Function of the Nonfilling Human Left Ventricle," JACC, 20, pp.1524-1532, 1992.