# *In-Vivo* 및 *In-Vitro* 실험을 통한 기계식 판막의 혈전현상 검출을 위한 기초연구

이 혁 수, 이 상 훈, 김 삼 현*
단국대학교 의과대학 의공학교실, *단국대학교 의과대학 흉부외과

# Basis for *In-Vivo* and *In-Vitro* Thrombosis Detection of Mechanical Valve

H. S. Lee, S. H. Lee, S. H. Kim*
Laboratory of Biomedical Engineering and *Thoracic & Cardiovascular Surgery,
College of Medicine, Dankook University

## Abstract

In this paper we detected the thrombosis formation by spectral analysis and neural network. Using microphone and amplifier, we measured the sound from the mechanical valve which is attached to the pneumatic ventricular assist device. The sound was sampled by A/D converter and the periodogram is the main algorithm for obtaining spectrum. We made the valvular thrombosis models using pellethane and silicon and they are thrombosis model on the disk, around the sewing ring and fibrous tissue growth across the orifice of valve. The spectrum of normal and 5 kinds of thrombotic valve were obtained and primary and secondary peak appeared in each spectrum waveform. So to distinguish the secondary peak of normal and thrombotic valve quantatively, 3 layer back propagation neural network.

## 서 론

심장판막의 이상으로 여러 형태의 심부전증이 나타나며 적당한 시기에 치료하지 않을 경우 비가역적 심장기능부전까지도 초래될 수 있다. 심장판막증의 외과적 수술의 원칙은 가능한 한 고유의 판막 기능을 살리는 재건술을 시도하는 것이나, 이것이 불가능 할 경우 환자의 상황에 따라 인공판막을 사용하여 치환하게 된다. 인공심장 판막 치환술을 받은 환자들 중 판막혈전에 의한 인공심장 판막 기능이상, 판막혈전이 떨어져 나가 말초혈관에서 전색증을 일으키는 합병증, 특히 관상동맥 폐쇄로 인한 급성 심장사나 뇌혈관 발작들은 그 결과가 환자에게 매우 위험하다. 따라서 이러한 판막혈전 형상을 조기에 발견하는 것은 매우 중요하다. 인공심장 판막 치환술을 시행한 뒤 나타날 수 있는 여러 합병증 중에서 기계적인 고장의 경우는 환자의 급작스런 죽음을 야기할 수 있다. 따라서 고장상태를 비침습적으로 조기에 탐지하기 위해 기계식 판막 주위에서 형성되는 혈전에 대한 모델을 만들었다. *in-vitro* 실험을 통하여 방법의 타당성을 입증하기 위해 공압식 심실보조장치에 장착한 기계식 인공판막으로부터 나오는 음향 스펙트럼을 이용하였고, 혈전을 정량적으로 탐지하기 위해 인공신경망을 이용하였다.

## 방법 및 재료

### 1. 실험 시스템의 구성

### 1-1. 공압식 심실보조장치 및 모의순환시스템

공압식 심실보조장치는 혈액펌프와 구동장치로 구성되어 있으며, 혈액펌프는 blood housing, 다이아프램 및 back plate로 구성되어 있다. 구동장치는 압축공기와 진공을 번갈아 혈액펌프에 가함으로 blood housing과 다이아프램 사이에 있는 혈액을 박출하는 역할을 한다. 혈액펌프에 기계식 인공판막(ATS, 23 mm)을 장착하고, 이를 그림 1과 같이 모의순환장치에 부착한 후 구동장치를 작동시킴으로 혈액순환을 시작하였다. 판막이 장착된 부위에 소리 채집장치를 고정시켜 판막으로부터 나오는 소리를 컴퓨터로 입력시킬 수 있도록 하였다.

### 1-2. 소리 채집장치

음향신호를 채집하기 위해 사용된 마이크로폰은 Aco Model(ACO Pacific, Inc. USA)로 50KHz 까지 신호를 거의 감쇠 없이 측정할 수 있으며, 마이크로폰을 거쳐 나오는 신호는 전치증폭기를 통해 증폭된 다음 다시 주 증폭기를 통해 A/D 변환기의 입력조

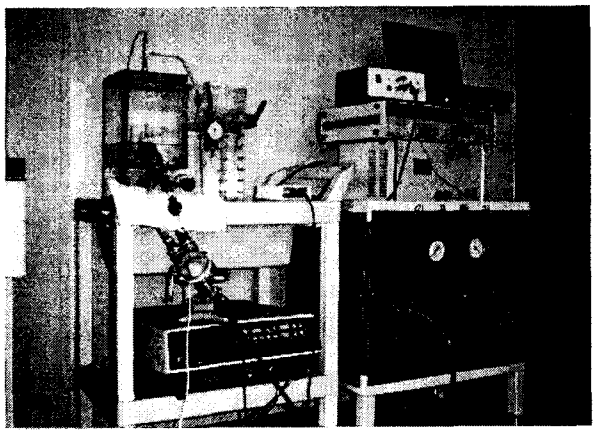


그림 1. 구축한 모의 순환 장치
Fig 1. Mock ciculatory system

건에 맞게 증폭시켰다. 본 실험에서 사용된 A/D 변환기는 Daqbook 100(Iotech Inc. USA)으로 100KHz 까지 샘플링이 가능한 장치이다. A/D 변환기를 거친 신호는 컴퓨터로 입력되어 파일로 저장되며 필요한 신호 성분만을 컴퓨터에서 가공할 수 있다. 그리고 신호를 받을 때 주변잡음에 대한 영향을 최소로 줄이기 위해 별도의 고무와 폴리우레탄으로 제작된 coupler를 제작하여 사용하였다. 그림 2는 실험에 사용된 coupler가 부착된 마이크로폰을 보여주고 있다.

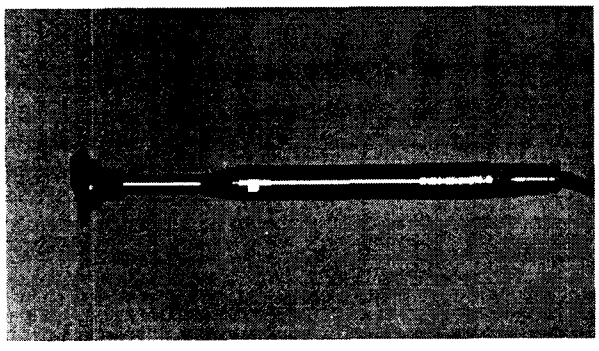


그림 2. 고감도 Microphone에 대한 사진
Fig 2. High sensitive microphone with coupler

### 1-3. 혈전이 발생된 판막의 모델

본 논문에서는 기계식 판막의 혈전현상을 2가지 패턴으로 가정하였다. 첫째는 판막의 디스크 상에 혈전이 형성되는 경우이고, 두 번째는 봉합링 근처에 원형의 혈전이 형성되거나 섬유 조직이 성장하여 판막을 막는 경우이며, 각각은 다음과 같이 만들었다.

a) 판막의 디스크 상에 형성된 혈전

이는 판막 주위에서 혈전이 생기거나, 장기간 사용으로 인한 단백질 등의 점착에 의해 생길 수 있는 혈전현상을 가정하여 만든 것이다. 제작은 판막의 디스크 상에 50 μm 두께의 펠레세인 막을 임의의 모양으로 코팅하였으며, 이를 좌심실 보조장치에 장착하여 음향신호를 받았다.

b) 봉합링 근처에 형성된 혈전

일반적으로 판막에 이상이 있어 기계식 인공판막을 장착하는 환자에 있어서는 판막을 판막륜 부위와 봉합(Suturing)한 부분에서 혈전이 자라나는 경우가 있으며[11,12], 이러한 판막혈전증은 기계식 판막치환술을 받은 환자 중 0.5-6 %의 빈도로 발생되는 것으로 보고되고 있다. 이것의 발생기전은 인공판막 주위에 섬유성 증식으로 인한 판막의 기능장애로 혈전형성이 유발되거나 항응고제의 복용중단으로 급성 혈전이 초래되는 것으로 설명되고 있다. 그림 3과 그림 4는 판막 고리부분에 형성된 혈전현상을 실리콘을 이용하여 모의로 제작한 것을 보여주고 있다.

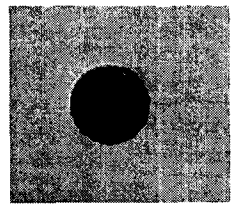
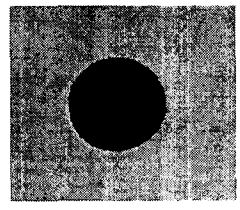
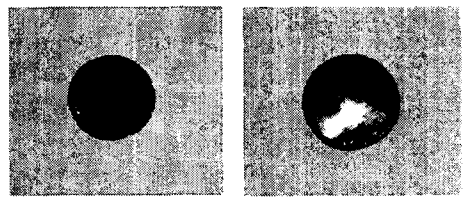


그림 3. 판막 고리 주위에 형성된 혈전
Fig 3. Model of thrombsis around



a) 20% 혈전막의 경우



b) 40% 혈전막의 경우 c) 60% 혈전막의 경우

그림 4. 판막 연결부위에 20%, 40%, 60% 성장한 모의 혈전현상
Fig 4. Model of fibrous tissue 20%, 40%, 60%
a) Model of fibrous tissue 20%
b) Model of fibrous tissue 40%
c) Model of fibrous tissue 60%

### 1-4. 데이터 채집을 위한 환자의 구성

*in-vivo* 실험을 위해 판막 이상으로 병원에서 이미 수술한 환자들 중에서 ATS 판막을 사용한 환자 10명을 채집 군으로 선정하였으며, 이들을 96년 6월

을 기준으로 1년 전 환자와 1년 후 환자로 구분하였다. 모의 순환장치에서와 같은 방법으로 마이크로폰을 환자의 가슴에 부착하고 데이터를 채집하였다.

## 2. 실험방법

### 2-1. VAD에 부착된 인공판막의 음향 측정

준비한 3 가지 형태의 기계식 판막을 가지고 다음과 같은 실험을 하였다.

1) 정상판막을 이용한 시간영역에서의 파형 특성 분석

정상판막에서 나오는 소리신호의 시간영역에서 위치를 확인해야할 필요가 있다. 이를 위해 전자식 유량계(CliniFlow II, Carolina Medical Electronics, Inc. USA)를 설치하고 판막 주위에 혈류를 측정하여 A/D 변환기에 입력시켰다. 인공판막에서 나오는 소리 파형과 유량계의 출력 파형을 동시에 측정함으로 판막이 열리기 전, 열리는 순간, 혈액이 통과하는 순간, 닫히는 순간 및 역류 시의 신호를 분리하여 측정할 수 있으며, 이를 이용해 시간에 따른 소리정보의 의미를 파악할 수 있다. 그림 5는 소리신호와 유량계로부터 나오는 신호를 동시에 측정한 것이다.

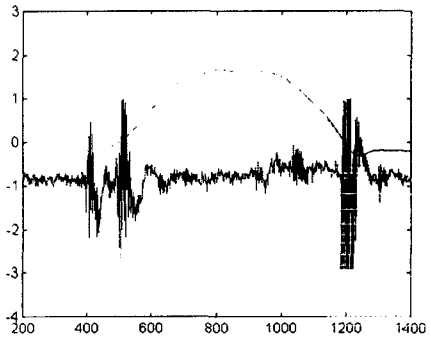



그림 5. 기계식 인공 판막에서 나오는 시간 영역에서의 파형

Fig 5. Waveform of acoustical signal from mechanical valve and blood flow

### 2-2. 스펙트럼의 계산

기계식 판막에서 나오는 전형적인 파형과 판막을 통해 나가는 혈류량을 동기 시켜 시간 영역에서 그린 그림 5에서 판막이 열리는 시점과 닫히는 시점 및 역류 현상이 발생하는 시점에서 나오는 음향에 관한 정보를 알 수 있다. 여기서 주파수 영역의 특성을 알기 위해 Periodogram방식을 사용하였다.

#### Periodogram방식

유한개의 데이터로부터 통계적으로 안정된 스펙트럼을 구하는 방법 중 Periodogram이 있으며, 이를 계산하는 식은 다음과 같다.

$$P_{xx}(w) = \sum_{m=-n}^{n} R_{xx}(m)\, e^{-j\omega m} \qquad \text{식 (1)}$$

계산은 MatLab을 이용하여 스펙트럼을 계산하였다.

계산한 스펙트럼으로부터 시스템이 정상인지 아니면 이상이 있는지를 판단하는 방법은 여러 가지가 있다. J.V. Candy[4] 등은 인공판막의 고장유무를 판단하는데 통계적인 방법을 사용하였고, Kim[7]은 신경망을 사용하여 전치환 인공심장의 기계적 이상을 찾는 방법에 관한 연구를 진행하였다.

#### 인공신경망

1980년대부터 단층 신경 망을 복합한 다층 신경망 구조에 대한 연구가 활발히 진행되어 현재는 다양한 형태의 다층 신경망 모델이 개발되었다. 특히 델타 학습법의 일종인 오류 역전파 학습법 즉, Back Propagation (BP) 알고리즘이 발표됨으로써 다층신경망의 학습이 용이해져서 다양한 분야에 널리 활용되고 있는 실정이다.[13] 본 논문에서는 BP알고리즘을 사용하여 판막의 이상유무를 정량적으로 해석하였다. 역전파의 학습은 시스템의 기대값과 출력값의 오차를 줄이기 위하여 오차를 네트워크의 역방향으로 전파시켜 연결강도를 변화시키면서 진행된다. 이번 연구에서 사용된 인공신경망 모델은 7000개의 입력 노드와 하나의 출력 노드, 그리고 20개의 중간층 노드를 가지고 있다. 입력은 판막에서 수집한 데이터의 스펙트럼을 구한 것 중 이상유무의 정보를 지니고 있는 것으로 생각되는 secondary peak 근처의 데이터를 사용하였으며, 출력은 0~1 사이의 값을 갖게 했다. 여기서 '0'은 이상이 있는 판막의 출력값이고, '1'은 정상인 판막의 출력값이다. 인공신경망의 학습법은 연속 활성화 함수만을 사용하는 델타 학습법을 사용했다.

## 3. 실험결과

### 3-1. VAD에 부착된 인공판막의 음향특성

① 정상적인 판막의 경우

그림 6의 정상판막에서 얻은 스펙트럼의 파형을 보면 300Hz 근처에서 primary peak이 발생하고 6 KHz 근처에서 secondary peak이 발생함을 관찰할 수 있다. secondary peak은 판막의 개폐시 정보를 담고 있다.

② 판막의 Disk에 혈전이 발생한 경우

그림 7은 디스크에 펠레세인으로 모조 혈전을 만든 판막에서 얻은 소리 스펙트럼에 대한 결과이다. 정상 판막과 비교하여 보면 secondary peak이 5 KHz 전후로 나타남을 알 수 있다.

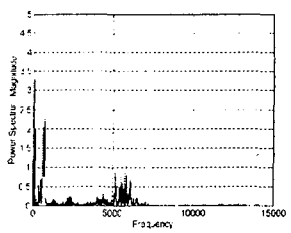


그림 6. 정상적인 판막의 Power Spectrum Density
Fig 6. Power Spectrum Density of nonthrombotic valve

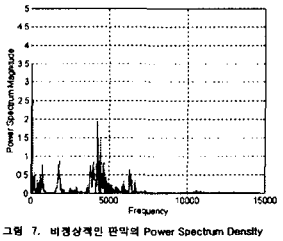
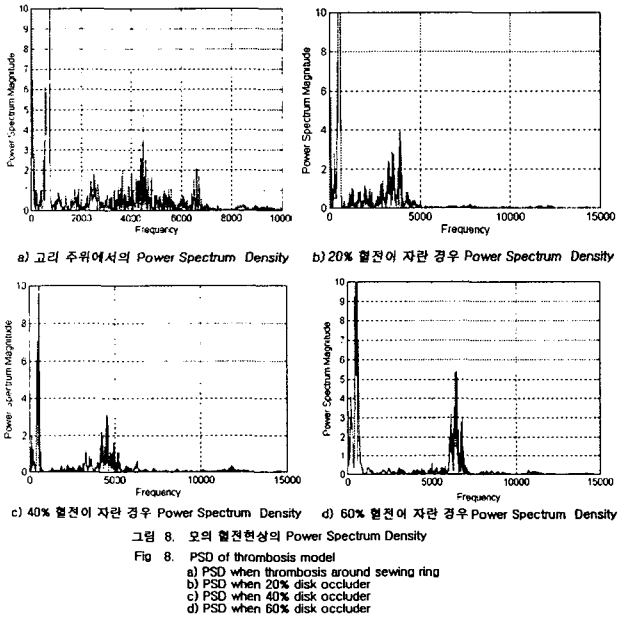


그림 7. 비정상적인 판막의 Power Spectrum Density
Fig 7. Power Spectrum Density of thrombotic valve

③ 봉합링 부근에서 섬유 조직이 자란 경우

고리에서 20%, 40%, 60% 정도로 조직이 자라 혈액의 흐름을 막고 있는 경우의 소리를 측정하여 스펙트럼을 구해 보았다. 그림 8은 각각의 경우에 대한 스펙트럼을 그린 것이며, 고리 주변에서만 혈전이 형성된 경우 4.5 KHz 근처에서 secondary peak이 관찰되었고, 20%, 40%, 60%로 혈전이 자란 경우에는 4.2 KHz, 4.8 KHz, 6.5 KHz 근처에서 secondary peak이 관찰되었다.



a) 고리 주위에서의 Power Spectrum Density b) 20% 혈전이 자란 경우 Power Spectrum Density

c) 40% 혈전이 자란 경우 Power Spectrum Density d) 60% 혈전이 자란 경우 Power Spectrum Density

그림 8. 모의 혈전현상의 Power Spectrum Density
Fig 8. PSD of thrombosis model
a) PSD when thrombosis around sewing ring
b) PSD when 20% disk occluder
c) PSD when 40% disk occluder
d) PSD when 60% disk occluder

### 3-2. 환자데이터 분석 결과

1년 전 환자들의 스펙트럼은 거의 5KHz 근처에서 secondary peak이 발생하였고, 1년 후 환자들은 6KHz 근처에서 secondary peak이 발생하였다. 환자들의 데이터를 분석한 스펙트럼의 결과를 모의 순환장치에서 얻은 정상 판막의 스펙트럼과 비교해 보았다. 1년 전 환자는 500Hz 정도의 스펙트럼 이동이 있었고, 1년 후 환자는 150Hz 정도의 스펙트럼 이동이 있었다.

### 3-3. 인공신경망을 이용한 판별결과

학습된 인공 신경망회로에 모의 순환장치에서 채집한 정상적인 판막의 스펙트럼과 비정상적인 판막의 스펙트럼을 각각 10가지 경우로 입력하여 구동시킨 결과가 표 1과 같다. 여기서 1번 실험에서는 비정상을 정상으로, 5번 실험에서는 정상을 비정상으로 잘못 판단하였으며, 나머지 경우는 정상과 비정상을 확실하게 판별할 수 있었다.

| 실험 | normal valve | fail valve |
|---|---|---|
| 1 | 0.9956 | 0.9996 |
| 2 | 0.9962 | 0.0122 |
| 3 | 0.9934 | 0.0056 |
| 4 | 0.9825 | 0.0028 |
| 5 | 0.1267 | 0.0886 |
| 6 | 0.9848 | 0.0749 |
| 7 | 0.9993 | 0.0360 |
| 8 | 0.9686 | 0.0114 |
| 9 | 0.9977 | 0.0244 |
| 10 | 0.9999 | 0.0360 |

표 1. 인공 신경망을 이용한 정량적인 해석 결과
Table 1. Result using artificial neural network

## 결론

이상의 실험을 통해서 내장형 인공장기의 이상유무를 음향 정보를 통해 평가할 수 있음을 알 수 있다. 본 실험에 사용된 장비만으로도 비교적 주변환경으로부터 나오는 잡음의 영향은 적었으며 이는 마이크로폰의 지향성과 펠레세인으로 만든 coupler의 외부 잡음 차단 효과 때문으로 생각된다. 본 연구의 결과는 앞으로 인공장기를 몸속에 지니고 있는 환자의 장기상태를 지속적으로 감시하여 이상 발생시 신속한 조처로 환자의 생명을 구할 수 있는 기술적 토대로 제공될 수 있다고 생각되며, 측정된 스펙트럼으로부터 이상유무를 해석하는 연구가 활발히 진행된다면, 의학 외에 산업분야에도 본 연구가 유용하게 적용될 수 있을 것으로 예상된다.

## 고찰

본 연구의 원래 계획에서는 적응 잡음 제거기(Adaptive Noise Canceller:ANC)를 사용하여 주변 잡음을 제거하려고 하였으나 feasibility 실험단계에서 여러 가지 잡음이 생성되는 환경 하에서 얼마나 그 영향을 많이 받는지를 평가해 본 결과 잡음의 영향이 예상보다는 미미함을 알 수 있었다. 따라서 ANC를 사용하지 않고서도 실험이 충분히 가능하였으며, 이로 인해 별도의 마이크로폰을 사용하지 않아도 되었다. 따라서 시스템이 간단해지고, 알고리즘도 쉽게 작성할 수 있어 예상보다는 간단하게 음향신호를 이용하여 내장형 인공장기의 성능을 평가할 수 있었다. 그리고 현재 사용중인 펠레세인으로 제작된 coupler의 모양 및 재질을 개선한다면 주변 잡

음에 대하여서는 큰 영향을 받지 않을 것으로 예상된다. 환자들에 대해서 좀더 많은 데이터를 채집하여 이를 정량적으로 해석할 수 있다면 인공 판막을 장착한 환자의 판막 이상을 판단하는 부분에 좋은 결과를 얻을 수 있다고 생각된다. 이는 임상적으로 매우 중요한 것으로 생각되며, 앞으로 이에 대한 연구도 진행되어야 할 것이다.

## 참고문헌


[1] 민병구, 이상훈 외 : "인공장기", 서울대학교 출판부, 1994

[2] L. Henry Edmunds, Jr. M. D., "Throm boembolic Complications of Current Cardiac Valvular Prostheses", The Annals of Thoracic Surgery, Vol. 34, No. 1, July 1982

[3] L. G. Durand, J. D. Guise, G. Cloutier, R. Gu ardo and M. Brais, "Evaluation of FFT-based and modern parametric methods for the spectral analysis of bioprosthetic valve sounds", IEEE Trans. Biomedical Eng., BME Vol. 33, No. 6, pp 572-578, 1986

[4] R. A. Foale, T. H. Joo, et al. : "Detection of Aortic Porcine Valve Dysfunction by Maximum Entropy Spectral Analysis", Circulation, 68, pp. 42-49, 1983

[5] J. V. Candy, H. E. Jones, "Classification of prosthetic heart valve sounds : A parametric approach", J. Acoust. Soc. Am. Vol. 97, No. 6, June 1995

[6] Herkole P. Sava* and 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, July 1996

[7] S. H. Lee, B. G. Min, "Performance Evaluation of Implantable Artificial Organs by Sound Spectrum Analysis", ASAIO Journal, Vol. 40, No. 3, 1994

[8] 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", Trans ASAIO J., Vol. 41.

[9] S. Shawkat, S. A. Peterson, J. S. Bailey, "A New Technique for the Assessment of Mech anical Prosthetic Heart Valves : Analysis of Valve Disease ICR publishes, 1990, London

[10] Yuzuru, Kagawa, "Real-time sound spectro analysis for diagnosis of malfunctioning prosthetic valves" J. THRAC CARDIOVASC SURGERY, Vol. 79, No. 5, 1980

[11] 김삼현, 신제균, 박인숙, 홍창의, "소아환자에서 St. Jude Medical 인공판막의 혈전현상", 대한흉부외과학회지, 24권 1호, pp 88-992, 1991

[12] 유영선, 최세영 등, "인공판막혈전증에 대한 외과적 치료", 대한흉부외과학회지 29권, pp 1337 - 1341, 1996

[13] K. H. Chon, R. J. Cohen, "Linear and Non linear ARMA Model Parameter Estimation Using an Artificial Neural Network" IEEE BME, Vol. 44, NO. 3, March, pp.168-174, 1997