creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

의학박사 학위논문

삼첨판폐쇄로 폰탄 수술을 받은 무증상 성인에서 부하 의존성 심실 Dyssynchrony와 심근 변형성 평가

2016년 8월

서울대학교 대학원

의학과 소아과학 전공

권 보 상

삼첨판폐쇄로 폰탄 수술을 받은 무증상 성인에서 부하 의존성 심실 Dyssynchrony와 심근 변형성 평가

지도교수 배 은 정

이 논문을 의학박사 학위논문으로 제출함

2016년 4월

서울대학교 대학원

의학과 소아과학 전공

권 보 상

권보상의 의학박사 학위논문을 인준함

2016년 6월

위 원 장	(인)
부 위 원 장	(인)
위 원	(인)
위 원	(인)
위 원	(인)

Load-Dependent Mechanical Dyssynchrony and Myocardial Deformation of Left Ventricle in Asymptomatic Adult Fontan Patients with Tricuspid Atresia

by

Bo Sang Kwon

A thesis submitted to the Department of Pediatrics in partial fulfillment of the requirements for the Degree of Doctor of Philosophy in Medicine (Pediatrics) at Seoul National University College of Medicine

June 2016

Approved by Thesis Committee:

Professor _____ **Chairman**

Professor _____ **Vice chairman**

Professor _____

Professor _____

Professor _____

초록

폰탄 수술 후에 장기적인 합병증으로 발생하는 폰탄 부전은 심실 기능 부전 또는 심실 기능은 보존되지만 폰탄 순환 부전으로 나타나는 경우가 있다. 폰탄 부전에 대한 치료는 어려워 조기 진단이 중요하다. 이 연구는 폰탄 수술 후 장기간 경과한 상태에서 심실 기능과 폰탄 순환의 변화 양상 및 부하 조건에 대응한 심실기능의 변화를 알아봄으로써 폰탄 부전의 병태생리와 잠재적 심실기능 저하 여부를 규명하고자 하였다. 이에 폰탄 수술 후에 무증상인 정상 심실 박출을 보이는 성인 삼첨판폐쇄 환자에서 심실 부하 후에 심실 기능의 변화 및 폰탄 순환의 변화에 대해 평가하였다.

29명의 정상 좌심실 박출율(left ventricular ejection fraction > 50%)을 가지는 제 I형 삼첨판폐쇄 환자와 21명의 정상 대조군에서 비교 분석을 시행하였다. 안정 시 심장초음파 검사를 시행한 후에 후부하를 증가시키기 위해 isometric hand grip test (IHGT)를 시행하였으며, 전부하의 변화를 보기 위해 nitroglycerin 설하정을 투여하였다. 각 경우마다 심장초음파 검사를 시행하였으며, 좌심실 strain, arterial- ventricular coupling, 좌심실 dyssynchrony index, 좌심실 torsion을 측정하였다. 심부전 지표로 B-type natriuretic peptide (BNP)와 soluble ST2를 측정하였다.

Soluble ST2 는 환자군과 대조군에서 차이가 없었으며 (35.8 ± 9.8 ng/mL vs. 29.8 ± 10.3 ng/mL; P = 0.115), BNP는 환자군에서 증가되어 있었다 (58.0 ± 74.2 pg/mL vs. 15.8 ± 3.1 pg/mL; P = 0.005). 안정 시에 삼첨판폐쇄 환자에서 정상 대조군에 비해 이완

기말 sphericity index는 증가되어 있었으며 (0.74 ± 0.13 vs. 0.49 ± 0.05; P < 0.001), 좌심실 longitudinal strain은 감소되었다(−16.7 ± 2.3% vs. −20.1 ± 2.0%; P < 0.001). 좌심실 Tei index 는 환자군에서 대조군에 비해 더 높았으며 (0.50 ± 0.17 vs. 0.32 ± 0.08; P < 0.0001), arterial−ventricular coupling은 환자군에서 증가되어 있었다 (0.72 ± 0.41 vs. 0.52 ± 0.15; P = 0.023). 좌심실 dyssynchrony 여부를 확인하기 위해 심실 중간 단면(mid−ventricular level)에서 anteroseptal segment와 posterior segment에서 peak radial strain에 이르는 시간 차이(LVdys−2; ms)와, 6 segments에서 peak radial strain에 이르는 시간 차이(LVdys−6; ms)를 측정하였으며, 이는 환자군에서 대조군에 비해 증가되어 있었다 (32.4 ± 73.4 ms vs. 3.8 ± 10.3 ms; P = 0.047), (62.3 ± 88.9 ms vs. 7.0 ± 13.7 ms; P = 0.003). 좌심실의 torsion은 양군에서 의미 있는 차이가 관찰 되었다. 안정 시 환자군에서 대조군에 비해 좌심실 torsion (12.6 ± 7.9° vs. 19.2 ± 8.6°; P = 0.007), basal rotation (−1.1 ± 2.4° vs. −4.4 ± 1.7°; P < 0.001), twist rate (50.9 ± 27.0°/s vs. 87.8 ± 31.3°/s; P < 0.001), untwist rate (51.2 ± 28.7°/s vs. 75.4 ± 28.9°/s; P = 0.005), torsional rate (76.0 ± 36.9°/s vs. 123.5 ± 39.6°/s; P < 0.001)이 모두 감소되어 있었다.

IHGT와 nitroglycerin 투여 후에 각각의 반응에 대해 환자군과 대조군을 repetitive measured−ANOVA by Greenhouse−Geisser method로 비교하였을 때, 좌심실 longitudinal strain (group P < 0.001, within P = 0.848, interaction P = 0.045), LVdys−6

(group P = 0.042, within P = 0.026, interaction P = 0.379), 좌심실 torsion (group P = 0.027 within P = 0.106, interaction P = 0.058)은 양군 간의 비교에서 심실 부하에 따른 반응의 차이를 보였다.

결론적으로 폰탄 수술 후의 무증상의 성인 삼첨판폐쇄 환자에서 정상 좌심실 박출율을 보이더라도, 심실 변형성이 감소되어 있고, 심실 부하의 변화에 대해 부적절한 반응을 보였다.

주요어: 삼첨판폐쇄, 폰탄, 심부전, 심실 변형성, dyssynchrony, 심실 부하

학번: 2007-30487

목차

초록---------- i

목차---------- iv

도표목록

List of Tables---------- vi

List of Figures---------- vii

서론 ---------- 1

연구재료 및 방법 ---------- 5

연구결과

I. 환자 및 대조군의 특징 ---------- 16

II. 경흉부 심장초음파 검사 및 심실 부하 시의 변화 ----20

III. 도플러 및 speckle tracking 심초음파 검사 ---------- 24

IV. Arterial-ventricular coupling ----------26

V. 다른 심실 부하 상태에 따른 좌심실의 dyssynchrony ----------29

VI. 좌심실 부하 변화에 따른 심실 torsion의 변화 --------31

VII. 삼첨판폐쇄 환자에서 상관 분석 ----------33

VIII. 다른 심실 부하에 따른 심실 변형의 차이 분석 --------38

고찰 ---------- 47

참고문헌 ---------- 58

영문초록 ---------- 64

List of Tables

Table 1. Baseline data of the subjects ---------- 17

Table 2. Laboratory data ---------- 17

Table 3. Current medications of patients with tricuspid atresia --------- 18

Table 4. Comparisons among the types of Fontan procedure ----------19

Table5. The changes depending on each loading condition ---------- 22

Table 6. Echocardiographic data under each loading condition -------- 23

Table 7. Load-dependent changes from Doppler and speckle tracking echocardiography ---------- 25

Table 8. Arterial-ventricular coupling under each loading condition ---------- 27

Table 9. Arterial-ventricular coupling reserve ---------- 28

Table 10. Left ventricular dyssynchrony index ---------- 30

Table 11. Left ventricular torsion under different loading conditions ---------- 32

List of Figures

Figure 1. Ventricular pressure-volume diagram from which effective arterial elastance and left ventricular end-systolic elastance ----------11

Figure 2. Left ventricular torsion, twist rate and untwist rate ---------- 13

Figure 3. Left ventricular torsional rate, peak torsional rate and peak diastolic untwist velocity. ----------14

Figure 4. Comparison between patients and control for B-type natriuretic peptide and soluble ST-2 ----------16

Figure 5. Correlation analysis between each factor in tricuspid atresia patients ---------- 34

Figure 6. Changes in left ventricular deformation under different loading conditions. ---------- 39

서론

기능적 단심실인 삼첨판폐쇄 환자에서 폰탄 수술이 처음으로 보고된 후 40년 이상 동안 여러 가지 변형된 방법으로 발전하면서 수술이 행해지고 있다. 폰탄 수술 받은 환자들은 20년 이상 장기 생존하게 되었으나 폰탄 수술의 혈역학적 특징으로 인하여 심방 부정맥, 정맥 혈전, 방실 판막 부전, 단백소실성장병증, 간기능 부전 및 진행성 심실 기능 부전 등 필연적인 장기 합병증이 발생하는 것으로 보고 되고 있다 {Deal, et al. 2012}.

이러한 합병증과 관련하여 폰탄 부전(Fontan failure)이라는 용어가 사용되는 데, 폰탄 부전은 크게 두 가지 요인으로 보는 견해가 있다. 첫 번째는 기존의 양심실 환자에서 같이 좌심실의 수축기능 또는 이완기능의 장애를 보이는 심근 부전 (myocardial failure)이다{Michielon, et al. 2003}. 이 경우 심장초음파에서 심기능 부전의 진단 지표로 쓰이는 심실의 박출율(ejection fraction)의 감소 및 이완기능의 장애 등을 뚜렷하게 볼 수 있다. 심근 부전으로 인한 폰탄 부전은 비교적 정확해 보이는 수치로 나타나기 때문에 상대적으로 진단이 쉽고, 조기에 심근 부전에 대한 치료를 할 수 있고, 말기 심부전인 경우에 심장 이식을 고려하게 된다. 두 번째 형태의 폰탄 부전은 심실 부전이 없으나 심박출량이 낮게 유지되는 상태(low cardiac output)로 폰탄 순환 부전(circulatory failure)이라는 개념이다{Griffiths, et al. 2009}. 심장초음파에서는 심실 기능은 정상적으로 보이고, 수치로 나타나는 심실 심박출율 등은 정상 범위이나, 운동 능력의 제한 및 간 장애, 신장 장애, 단백소실성장병증 등이

나타나 환자의 삶의 질은 매우 떨어지게 된다. 폰탄 순환 부전의 경우에도 말기가 되면 심실 기능 부전까지 진행하기도 한다.

폰탄 수술을 받은 기능적 단심실에서는 심근 섬유의 구조적 이상 및 다양한 원인에 의한 심근 섬유화, 심실 상호 의존성의 소실, 비정상적인 심장 부하 상태 등으로 인하여, 구조적으로 정상인 심실에서 보이는 것과는 다른 양상의 심실 운동을 보일 것으로 추측된다. 따라서 단심실 환자에서의 심부전 때에는 체순환을 담당하는 심근 변형의 정도, 방향, 속도, 방식 등이 구조적으로 정상 심장에서의 심부전 시의 변화와 다를 수 있을 것으로 보인다{Michielon, et al. 2003}. 또한, 구조적으로 정상인 심장에서 심실 기능 부전 및 심부전의 발생의 중요한 원인으로 대두되고 있는 심실 운동의 기계적 부조화(mechanical dyssynchrony)도 폰탄 환자의 심부전 발생의 한 원인이 될 것으로 추측된다. 그러나 폰탄 환자에서 심근의 변형 및 심실 운동의 기계적 부조화에 대한 연구는 매우 제한적이다. 최근에는 반점 추적 심초음파(speckle tracking echocardiography)을 이용하여 심근의 변형, 심실 운동의 기계적 부조화를 비교적 용이하게 평가할 수 있게 되었다.

폰탄 환자에서 심박출량을 결정하는 인자로 심실수축력, 전부하 및 후부하가 모두 중요게 작용하나 그 중요성과 기전에는 구조적으로 정상 심장의 경우와 많은 차이가 있다. 일반적으로 폰탄 순환에서는 체혈관 저항의 증가와 함께 전부하의 감소로 인하여 만성적으로 낮은 심박출량 상태를 보인다{Gewillig, et al. 2010}.

따라서 심실 부하 상태가 정상 심실과 다른 폰탄 환자에서 심부전을 평가함에 있어서는 폰탄 순환의 특성을 고려하여야 하며, 기존에 알려진 양심실 환자에서의 좌심실 부전의 기준으로 평가하는 것은 제한이 있다{Kaneko, et al. 2012}. 또한 안정시에 시행한 심장초음파 검사 결과는 전부하나 후부하의 변화를 반영하지 못하므로 일상 생활에서의 심근 상태를 완전히 대변하지 못할 수 있다.

심부전 표지자로서 B-type natrituretic peptide (BNP) 유용성은 이미 알려져 있으나, 이는 성인 폰탄 환자에서 흔히 동반되는 간 장애, 신장 장애 등 전신 질환의 영향을 받으므로 심장의 고유의 부전을 평가하는 데는 제한이 있다. 최근에 널리 쓰이는 심장 특이적 심부전 표지자로서 soluble ST2 (sST2)가 매우 유용하다고 알려져 있으나, 폰탄 환자의 심부전 평가의 유용성은 아직 알려져 있지 않다{Chida, et al. 2014},{Dieplinger, et al. 2015}.

이에 본 연구에서는 기능적 단심실 환자 중에 정상 좌심실 구조와 가장 비슷하여 기존의 심장 초음파의 좌심실 평가 방법이 가장 용이한 제 I형 삼첨판폐쇄 환자를 대상으로 혈액 내의 심부전 표지자 검사를 통해 심부전의 정도를 평가하고, 심장초음파 검사를 통해 폰탄 환자의 특이점에 대해 3가지 부분에 대해 평가하고자 한다. 첫째는 심박출율 외의 다른 심장초음파 지표를 통해 정상 심박출율을 보이는 폰탄 환자에서 심근 기능의 저하(subclinical myocardial failure) 여부와 심근 변형의 특성을 평가하고, 두 번째로 비침습적인 방법을 통해 심박출량 및 arterial –ventricular

coupling 정도를 포함한 순환 부전을 평가 하고자 한다. 세 번째로 폰탄 환자에서 운동 시와 같은 심실 부하의 변화를 주었을 때 심장 기능 지표들의 변화를 평가하여, 안정 시나 정상 대조군에 비해 다르게 변하는지 알아보고자 한다. 이에 폰탄 환자에서 심실 상태 및 폰탄 순환에 대한 이해를 통해 장기적 치료에 대해 도움이 되고자 한다.

연구재료 및 방법

1. 환자 및 대조군

이 연구는 2015년 1월부터 2016년 2월까지 서울대학교병원 외래를 방문한 폰탄 수술을 받은 만 18 세에서 43 세 사이의 29 명의 무증상 (NYHA functional class 1)의 제 I형 삼첨판폐쇄 환자와 21 명의 건강한 한국인 대조군을 비교 분석하였다. 17명의 환자에 대해서는 의무기록 및 기존의 심초음파 검사 자료를 이용한 후향적 분석만 이루어졌으며, 33명에 대해 단면적 연구를 시행하였다. 심초음파의 영상이 분석이 불가능할 정도로 좋지 않거나, 심초음파 검사 시 영상을 얻기 위한 호흡 중지를 할 수 없는 경우 및 심방 부정맥이나 잦은 기외 수축 등 부정맥이 있는 경우 및 심실 조율이 필요한 환자는 제외하였다. 또한, 판막치환술을 받거나, 중등도 이상의 승모판 또는 대동맥 판막 역류가 있어 판막 질환이 심근 mechanics에 영향을 줄 수 있는 환자 및 관상 동맥 이상이 동반된 환자는 모두 제외하였다.

환자군에서 처음 폰탄 수술을 받은 날짜, 수술 시 나이, 수술 후 추적 관찰 기간, 심장 수술 받은 회수, 심장 박동기 삽입 유무, 최근 약 복용력, NYHA functional class, 운동 부하 심폐기능 검사 최대 산소소모량(maximal oxygen consumption) 및 VE/VCO2 slope를 후향적 의무기록 분석을 통해 추가로 얻었다.

건강 대조군은 모집 공고를 통해 자발적으로 참여 하였으며, 과거력 문진 및 혈액 검사 및 심전도, 심장 초음파에서 모두

정상임을 확인한 후에 포함하였다.

환자 및 건강 대조군 모두 12- 1ead 심전도를 측정하여 120 ms 이하의 정상 QRS 간격을 확인하였으며, 심장초음파, 키, 몸무게, 혈압, 경피적 산소포화도, 심박동수를 측정하였다. 혈액 검사는 20분 이상 안정된 상태에서 채혈하였으며, 일반혈액검사 및 일반화학검사 시행 후 B-type Natriuretic peptide (Cobas 8000 c702, Roche, Almere, the Netherlands) 와 soluble ST2 (Presage ST2 assay; Critical Diagnostics, San Diego, California, USA)를 측정하였다. 이 연구는 IRB 승인을 받았다.

2. 경흉부 심장초음파 검사

경흉부 심장초음파 (Vivid E9, GE Medical Systems, Milwaukee, Wis)를 M5S probe를 이용하여 좌측 측와위에서 시행하였다. 경흉부 심장 초음파에서 측정 항목은 다음과 같다.

(1) 좋은 이면성 심초음파 영상을 얻기 위해 호기 말 호흡 중지 상태에서 적절한 frame rate (80-100 frames/s)와 probe frequency (1.7-3.6 MHz)상태에서 심초음파를 시행하였다. 3 연속 박동에 대해 cineloop format 으로 영상을 저장하였다. 심첨4방도, 심첨2방도, 심첨3방도를 저장하고, 흉골연단축단면도에서 심실 기저부(basal) 단면, 심실 중간(mid-ventricular) 단면, 심실 첨부(apical) 단면에 대해 각각의 영상을 저장하였다. 색도플러(color Doppler) 검사를 통해 반정량적인 방법으로 승모판 역류의 정도를 평가하였다. M-mode 영상에서 이완기말 심실중격 두께 및 좌심실

후벽 두께(posterior wall thickness), 수축기말 및 이완기말의 좌심실(left ventricle: LV) 내경을 측정하였으며, biplane Simpson method 를 통해 좌심실 이완기말 용적(end-diastolic volume: EDV), 좌심실 수축기말 용적(end-systolic volume: ESV), 좌심실 박출율(ejection fraction: EF)을 구하였다. 승모판 도플러 혈류 속도에서 mitral valvular early velocity (E)와 late diastolic inflow velocity(A), E/A ratio, deceleration time을 측정하였다. 조직 도플러 영상(tissue spectral Doppler imaging)에서 sample volume을 left-sided free wall-mitral valve annular junction에 두고, peak myocardial velocities at systole(s), early diastole (e), late diastole (a) 측정하였고, E/e' 값을 구하였다{Li, 2014}.

심첨4방도, 심첨2방도, 심첨3방도에서 automated function imaging (AFI) 를 통해 16 segments 에서의 좌심실 peak longitudinal strain 의 평균값을 구하였다.

심초음파 영상 저장을 안정 시(resting)뿐만 아니라, isometric hand grip test (IHGT) 시 및 nitroglycerin 투여 후에도 같은 방식으로 시행하였다.

(2) 안정 시의 심장초음파를 시행한 후에 IHGT를 시행하였다. IHGT 는 자마 플러스 디지털 악력계 (Jamar Plus+Digital Hand Dynamometer, North Coast Medical, Gilroy, CA, USA)를 사용하였다.

최대 악력을 확인하기 위해, 왼손으로 3회 반복적으로 1 초 maximum-effort handgrip test 를 시행한 후에 3 회의 maximum

grip의 평균치를 구하였다. 3회의 시행 값 중에 1회의 시행 값이 최대값의 25% 이상 벗어날 때는 그 값은 제외하고, 평균치는 2번의 값에서만 구하였다{Weiner, et al. 2012}.

검사는 maximum effort 에서 추정하여 endurance hand grip test 를 하였는데, 3분간 40% maximum effort 는 환자에게 maximum fatigue를 유발할 수 있는 수치이며, 40% 이상의 힘으로 유지하는 경우 추가적으로 혈압 상승 등이 생길 수 있다고 알려져서 40% 까지만 제한 하였다. 3 분 동안 실시간으로 force generation 을 확인하면서 검사를 진행하였다. Valsalva physiology 를 예방하기 위해 IHGT를 하는 동안 환자에게 규칙적으로 숨을 쉬도록 교육하였다. 혈압과 심박동수, 경피적 산소포화도를 검사가 진행되는 3 분간 매 1 분마다 측정하였고, 검사 후 회복기 3 분 동안 매 1 분마다 측정하였다. 심장초음파검사는 peak-IHGT 인 마지막 1 분간 이면성 영상 및 Doppler 영상을 얻었고, 디지털화 영상으로 저장한 후 분석하였다{Forsey , et al. 2013},{Ryo, et al. 2012}

(3) IHGT 회복기 후에 추가적으로 최소 5 분 후에 nitroglycerine 설하정 (SL-NG) 0.6 mg 을 투여하였으며, 혈압, 심박동수, 경피적 산소포화도를 매 분마다 지속적으로 측정하여 혈압이 안정될 때까지 측정하였다. 3 분 경과 후부터 심장 초음파를 시행하여 디지털화 영상으로 저장한 후에 분석하였다. {Kim, et al. 2012}

3. Arterial-ventricular coupling

우상완 혈압 측정과 심장초음파 검사를 통해 비침습적인 방법으로 좌심실의 end-systolic wall stress (ESWS)를 구하였다 {Chantler, 2008}. Arterial elastance (Ea), left ventricular end-systolic elastance (Ees), arterial-ventricular coupling (Ea/Ees)를 다음과 같은 공식으로 구하였으며(figure 2), 안정시에 비해서 IHGT 시의 Ea/Ees의 변화 값을 arterial-ventricular coupling reserve 1로 하였으며, IHGT 시와 nitroglycerin 투여 시의 Ea/Ees 차이를 arterial-ventricular coupling reserve 2 로 정하였다.

① LV end-systolic wall stress (LV-ESWS) = Pes[Des/{Hes/(1+Hes/Des)}](0.34)

LV-ESWS (g/cm^2); Pes, LV end-systolic pressure (mmHg) Des, LV end-systolic dimension (cm); Hes, LV wall thickness (cm); 0.34 factor for Pes from mmHg to g/cm^2

LV end-systolic pressure (Pes) 는 0.9 x systolic (peak) BP로 하였다 {Kelly et al. 1992}.

LV mass / volume ratio 를 구하기 위해 M-mode 에서 LV posterior wall thickness 와 biplane Simpson method 를 통한 LV EDV 측정하여 비율을 구하였다.

② Simplified LV mass /volume ratio = LV wall thickness / LV EDV

③ Arterial elastance (Ea) (mmHg/ml) = end-systolic pressure / stroke volume =systolic BP x 0.9 / (LV EDV-LV ESV)

Ea를 체표면적으로 보정하여 arterial elastance indexed to body surface area (EaI) (mmHg/ml/m^2)로 나타내었다.
Left ventricular end-systolic elastance (Ees) 는 End systolic pressure /(ESV-V0)로 구할 수 있는 데, 비침습적 검사에서 Ees를 예측함에 있어 V0 는 ESV 비해 미미하여 V0 은 0에 가까운 것으로 간주하고 무시할 수 있다고 알려져 있다{Chantler et al. 2008},{Argulian, et al. 2014},{Briand, et al. 2005}.

④ Left ventricular end-systolic elastance (Ees) = Pes/(ESV-V0) = SBP x 0.9 / (ESV)

체표면적으로 보정하여 Left ventricular end-systolic elastance indexed to body surface area (EesI) (mmHg/ml/m^2)를 구하였다.

⑤ Arterial-ventricular coupling (Ea/Ees) = ESV/ (EDV-ESV)
⑥ Arterial-ventricular coupling reserve 1 (Ea/Ees R 1)
= Ea/Ees peak IHGT - Ea/Ees baseline
LV end-systolic elastance indexed to body surface area reserve 1 (EesI R 1)
= EesI peak IHGT - EesI baseline (mmHg/ml/m^2)

⑦ Arterial-ventricular coupling reserve 2 (Ea/Ees R 2)

= Ea/Ees peak IHGT - Ea/Ees NG

LV end-systolic elastance indexed to body surface area reserve 2 (EesI R 2)

= EesI peak IHGT - EesI NG (mmHg/ml/m^2)

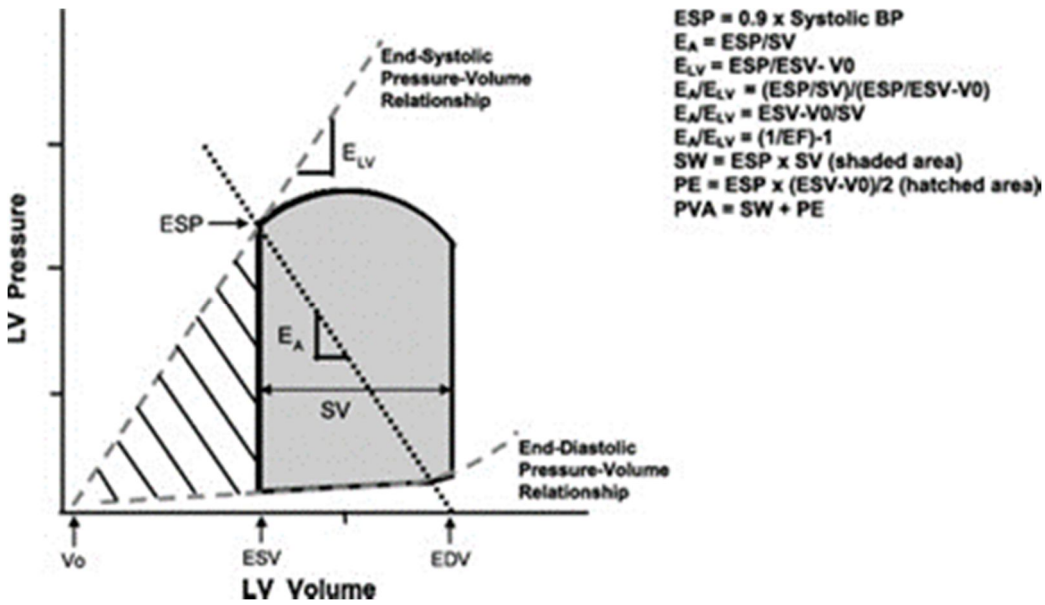


Figure 1. Ventricular pressure-volume diagram from which effective arterial elastance and left ventricular end-systolic elastance, {Chantler et al. 2008}

4. Speckle tracking echocardiography (STE) 평가

이면성심초음파로 얻어 저장된 영상을 customized software package (EchoPac 5.0.1 for PC, GE Medical System, Milwaukee,

Wis)를 이용하여 분석하였다. 흉골연단축단면도에서 심실 기저부 단면, 심실 중간 단면, 심실 첨부 단면에 대해 각각의 영상에서 각 segment 에 대해 peak circumferential strain, peak radial strain을 구하고 각 level에서의 평균값을 계산하였다.

(1) Radial strain 값을 이용하여 좌심실의 dyssynchrony 의 3 가지 항목을 측정하였다. ① 6 segments 에서 peak radial strain 에 도달하는 최대 시간 차이 (LVdys-6), ② anteroseptal segment 와 posterior segment 에서 peak radial strain에 이르는 시간 차이(LVdys-2) 측정하였다. 또한, ③ 6 segments 의 peak radial strain 에 이르는 값의 표준편차(LVdys-SD)를 구하였다. Circumferential strain rate 를 통해 diastolic dyssynchrony 를 구하였다. 이는 early diastolic contraction의 최대치에 도달하는 6 segments 중 최대 시간 차이(diastolic LVdys-6)로 하였다 {Stiver , et al. 2015},{Hsu, et al. 2013}.

(2) 좌심실 최대 torsion 값 (peak LVtor)은 apical rotation에서 basal rotation 의 차이를 구한 값으로 수식은 다음과 같다 (figure 3) {Park, et al. 2008}.

① Peak LVtor (degree)= apical LV rotation − basal LV rotation,

② Twist rate = (peak LVtor−peak negative LVtor in early systole)/(time difference between peak LVtor and peak negative LVtor in early systole),

③ Untwist rate =(peak Lvtor− Tor_MVO)/time difference

between peak LVtor and MVO),

④ Tor_MVO = torsion at mitral valve opening,

⑤apex-to-basal rotation delay = time interval between peak apical rotation and peak basal rotation

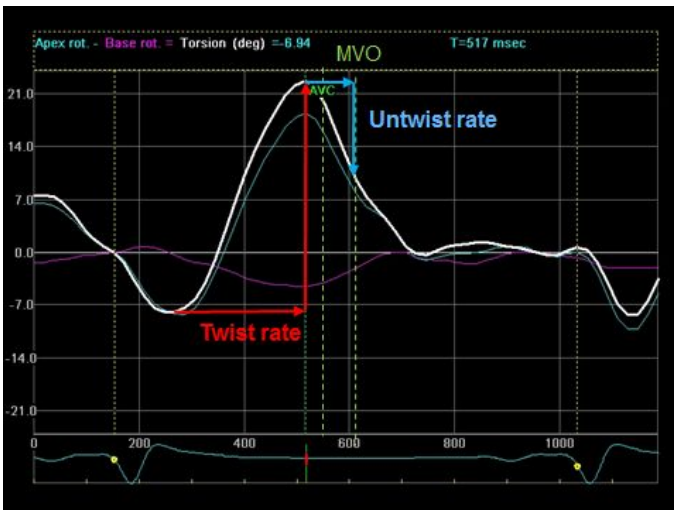


Figure 2. Left ventricular torsion, twist rate and untwist rate. Twist rate = (peak left ventricular torsion - peak negative left ventricular torsion in early systole)/(time difference between peak left ventricular torsion and peak negative left ventricular torsion in early systole), Untwist rate =(peak left ventricular torsion – Torsion at mitral valve opening)/time difference between peak left ventricular torsion and mitral valve opening), AVC; aortic valve closure, MVO; mitral valve opening

(3) Torsional rate (degree/sec)는 apical rotational rate – basal rotational rate 차이로 구하였다. Peak torsional rate 는 수축기의

torsional rate 최대값으로 peak diastolic untwisting velocity 는 이완기 초기의 torsional rate 최저값으로 정하였다. 각각에 이르는 시간을 systolic duration 을 100% 로 보고 상대적인 %로 표시하였다 (figure 4).

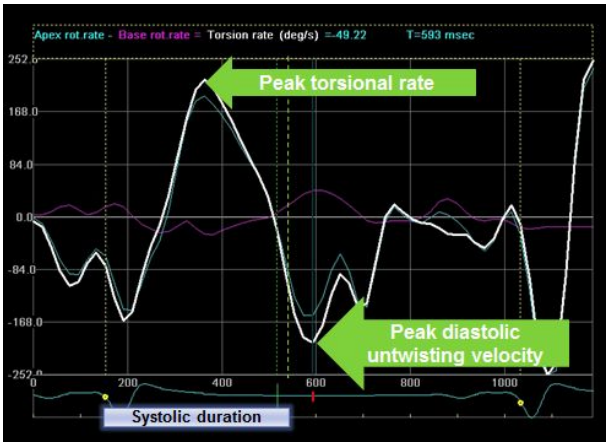


Figure 3. Left ventricular torsional rate, peak torsional rate and peak diastolic untwist velocity.

5. 자료 분석 및 통계 분석 방법

모든 연속형 변수는 평균 ± 표준 편차, 범주형 변수는 빈도 또는 백분율로 표시하였다. 측정한 각 항목에 대해 환자군과 정상 대조군을 독립 t-test를 통해 비교하였다. 세 가지 다른 부하 조건에 따른 연속 변수 값을 repetitive measured-analysis of variance (RM-ANOVA) by Greenhouse-Geisser method 를 통해 between group, within the group, interaction에 대해 동시에 비교하였다. 환자군내에서 심장초음파의 측정 방법에 따른 연속 변수에 대해 상관 관계를 Pearson's correlation 을 연관 분석을 하였다. 모든 분석에서는 유의 수준은 p-value <0.05 로 하였다. 통계 분석은 기존의 통계 프로그램(SPSS version 15.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA and MedCalc version 16.4.3, MedCalc software, Ostend, Belgium)을 사용하였다.

연구 결과

I. 환자 및 대조군의 특징

29 명의 삼첨판 폐쇄로 인한 폰탄 수술을 받은 환자 및 21 명의 대조군이 포함되었으며, 검사 시 연령은 25.0 ± 6.0 세 였다. 처음 폰탄 수술 후 추적 관찰 기간은 22.2 ± 3.9 년이었다. IHGT 및 nitroglycerin 설하정 투여하는 부하 검사는 12명의 환자 및 대조군 21 명에서 시행하였다. 검사 대상자들의 특징 및 결과는 다음과 같다 (table 1, 2). 혈소판, 혈청 요산, 총빌리루빈은 환자군과 대조군에서 차이를 보였다. 1 초 최대 악력은 환자군과 대조군에서 차이는 없었다. 3 명의 환자를 제외하고, 26명의 환자에서 항응고제 또는 항혈소판제를 포함한 약을 복용하고 있었다 (table 3). Soluble ST2 는 환자군에서 대조군과 차이가 없었으나, BNP 는 환자군에서 증가되어 있었다 (figure 5). Subgroup analysis 에서 BNP는 atripulmonary connection 형태로 폰탄 수술한 환자에서만 높았다 (table 4).

Table 1. Baseline data of the subjects

	Patients (N=29)	Control (N=21)	*p*-value
Age (year)	25.0 ± 6.0	28.7 ± 7.4	0.062
Age at op (year)	3.5 ± 2.9 (0.8-8.8)		
Follow-up (year)	22.2 ± 3.9 (15.5-28.7)		
Male: Female	16:13	8:13	0.241
Weight (kg)	59.1 ± 10.1	63.0 ± 14.1	0.283
Height (cm)	164.8 ± 9.9	167.4 ± 7.8	0.321
Body surface area	1.6 ± 0.2	1.7 ± 0.2	0.236
QRS duration (ms)	105 ± 22	93 ± 9	0.016

Data are expressed as mean ± SD. Op, operation

Table 2. Laboratory data

	Patients (N=29)	Control (N=21)	*p*-value
WBC (/mm^3)	5,872 ± 1,690	6,347 ± 2,115	0.305
Platelet (x 1000/mm^3)	173 ± 52	263 ± 73	< 0.001
Uric acid (mg/dL)	6.6 ± 1.5	5.1 ± 1.5	0.001
BNP (pg/dL)	58.0 ± 74.2 (< 10~335)	15.8 ± 3.1 (< 10~19)	0.005
Soluble ST2 (ng/mL)	35.8 ± 9.8 (19.9~56.9)	29.8 ± 10.3 (18.4~58.4)	0.115
T. bilirubin (mg/dL)	1.6 ± 1.1	0.7 ± 0.2	< 0.001
AST (IU/L)	24 ± 7	21 ± 7	0.102
ALT (IU/L)	22 ± 7	17 ± 11	0.077
VO2 max (ml/kg/min)	27.9 ± 6.5		
VE/VCO2 slope	36.0 ± 5.9		
1 s Max of IHGT (lbs)	51.5 ± 17.7	59.9 ± 18.3	0.210

Data are expressed as mean ± SD. BNP, B-type natriuretic peptide; T., total; AST, aspartate aminotransferase; ALT, Alanine transaminase; VO2 max, the maximum rate of oxygen consumption; VE/VCO2 slope, the minute ventilation/carbon dioxide production slope; Max, maximum effort; IHGT, isometric hand grip test; lbs, pounds

Table 3. Current medications of patients with tricuspid atresia

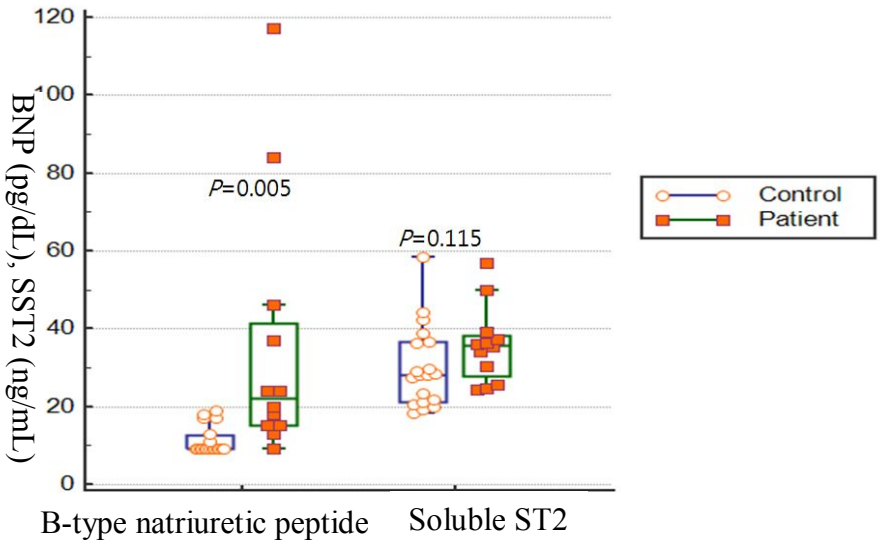
No medication	3 (10%)
Warfarin	10 (34%)
Aspirin	16 (55%)
Digoxin	13 (45%)
Carvedilol	11 (38%)
Sotalol	5 (17%)
Atenolol	2 (7%)
Enalapril	11 (38%)
Losartan	3 (10%)
Spironolactone	3 (10%)

Table 4. Comparisons among the types of Fontan procedure

	Atriopulmonary connection (N=5)	Lateral tunnel (N=14)	Extracardiac conduit (N=10)	*p*-value
Age (year)	25.4 ± 4.8	20.9 ± 2.0	30.6 ± 5.4	< 0.001
Male: Female	3:2	9:5	4:6	0.514
BNP (pg/ml)	181.5 ± 114.7	19.7 ± 8.8	49.8 ± 32.8	< 0.001
Sphericity index	0.77 ± 0.09	0.70 ± 0.13	0.79 ± 0.13	0.222
LV EF (%)	59.0 ± 8.9	62.5 ± 6.1	63.8 ± 10.2	0.566
Indexed LVIDd (mm/m^2)	30.0 ± 4.1	30.0 ± 4.0	33.1 ± 7.3	0.348
LV longitudinal strain (%)	-15.5 ± 2.4	-16.8 ± 2.3	-17.1 ± 2.4	0.451
peak LV torsion (°)	13.4 ± 8.5	11.4 ± 9.1	13.8 ± 6.2	0.759
peak LV torsional rate (°/sec)	79.6 ± 40.3	68.1 ± 37.0	85.3 ± 36.5	0.533
LV apical rotational rate (°/sec)	62.5 ± 33.0	62.0 ± 35.3	84.6 ± 35.3	0.276
LVdys-6 (ms)	91.8 ± 18.5	104.6 ± 33.6	103.6 ± 39.1	0.758
VO2 max (ml/kg/min)	27.7 ± 8.8	30.6 ± 4.9	23.5 ± 5.9	0.042
LV Tei index	0.63 ± 0.22	0.46 ± 0.13	0.47 ± 0.18	0.140

Data are expressed as mean ± SD. BNP, B-type natriuretic peptide; sphericity index, diastolic sphericity index; LV, left ventricular; EF, ejection fraction; LVIDd, diastolic left ventricular internal dimension; LV dys-6, the maximal time delay measured between the first and last segments to reach the peak radial strain at the mid-ventricular level; VO2 max, the maximum rate of oxygen consumption

Figure 4. Comparisons for B-type natriuretic peptide and soluble ST2.



II. 경흉부 심장초음파 검사 및 심실 부하 시의 변화

안정 시에 비해 IHGT를 시행하였을 때 수축기말 혈압 상승을 보였으며 (99 ± 11 (79−114) mmHg vs. 105 ± 10 (87−124) mmHg; $P < 0.001$), nitroglycerin 설하정 투여 시에는 혈압 감소가 있었다 (99 ± 11 (79−114) mmHg vs. 85 ± 9 (70−107) mmHg; $P < 0.001$). 환자 군에서는 경피적 산소포화도가 대조군에 비해 낮았으며 (92±3% vs. 98±1%; $P < 0.001$), IHGT 시행 시에 경피적 산소포화도는 변화가 없었으나, nitroglycerin 설하정 투여 시에는 경피적 산소포화도 증가하는 경향을 보였다. 적혈구용적율은 환자군에서 높았다 (47 ± 6 (37−56)% vs. 41 ± 4 (36−50)%; $P < 0.001$)

환자군에서 이완기 shericity index 가 더 높았으며, 이는 환자군에서 좌심실의 모양이 좀 더 구형을 띄는 것을 알 수 있었다 (0.74 ± 0.13 vs. 0.49 ± 0.05; $P < 0.001$). 대조군 내에서 비교 시 ESWS 는 안정 시에 비해 IHGT 시 증가하였으며 (154 ± 39 g/cm^2 vs. 173 ± 30 g/cm^2; P = 0.0074), 이완기말 좌심실 용적은 안정 시에 비해 nitroglycerin 설하정 투여 시에는 감소하였다 (82 ± 20 (50−131) mL vs. 73 ± 20 (46−123) mL; P = 0.0498). 환자군 내에서 비교 시 심실 부하에 따른 변화가 뚜렷하지 않았다 (168 ± 36 g/cm^2 vs. 161 ± 46 g/cm^2; P = 0.5186), (88 ± 34 (46−155) mL vs. 87 ± 27 (49−150))mL; P = 0.9097) (table 5, 6).

Table 5. The changes depending on each loading condition

	Baseline			Isometric hand grip test			Sublingual nitroglycerin		
	Patients	Control	*p*-value	Patients	Control	*p*-value	Patients	Control	*p*-value
SBP (mmHg)	111 ± 12	107 ± 12	0.196	116 ± 8	118 ± 13	0.652	91 ± 8	97 ± 10	0.092
ESBP (mmHg)	100 ± 10	96 ± 11	0.196	104 ± 8	106 ± 11	0.652	82 ± 7	87 ± 9	0.092
HR (bpm)	76 ± 13	67 ± 8	0.007	73 ± 9	71 ± 9	0.651	73 ± 8	74 ± 8	0.642
SpO_2 (%)	92 ± 3	98 ± 1	< 0.001	92 ± 2	98 ± 1	<0.001	93 ± 2	97 ± 1	< 0.001
Sphericity index (diastole)	0.74 ± 0.13	0.49 ± 0.05	< 0.001						
Sphericity index (systole)	0.60 ± 0.14	0.43 ± 0.05	< 0.001						
LVOT VTI (cm)	19.6 ± 6.3	20.6 ± 2.7	0.472	20.3 ± 6.2	19.4 ± 3.4	0.658	21.3 ± 6.2	18.6 ± 3.3	0.190
LVOT diameter (cm)	2.3 ± 0.3	2.3 ± 0.2	0.566	2.29 ± 0.17	2.18 ± 0.24	0.186	2.24 ± 0.23	2.22 ± 0.28	0.787
HR (bpm)*	68 ±119	67 ± 10	0.919	74 ± 12	71 ± 9	0.527	73 ± 8	75 ± 8	0.416
C.I. ($L/min/m^2$)	3.31 ±1.27	3.17 ± 0.56	0.591	3.62 ± 0.91	2.92 ± 0.41	0.024	3.6 ± 0.8	3.1 ± 0.5	0.025

Data are expressed as mean ± SD. SBP, systolic blood pressure; ESBP, end-systolic blood pressure; HR, heart rate; SpO2, peripheral capillary oxygen saturation; LVOT, left ventricular outflow tract; VTI, velocity-time integral; C.I.,cardiac index
* Echocardiographic measurement

Table6. Echocardiographic data under each loading condition

	Baseline			Isometric hand grip test			Sublingual nitroglycerin		
	Patients	Control	*p*-value	Patients	Control	*p*-value	Patients	Control	*p*-value
LVIDd (cm)	5.0 ± 0.9	4.7 ± 0.4	0.049	5.16 ± 0.86	4.66 ± 0.50	0.084	4.97 ± 0.76	4.57 ± 0.40	0.113
indexed LVIDd (cm/m2)	3.1 ± 0.5	2.8 ± 0.3	0.008	3.12 ± 0.52	2.74 ± 0.294	0.037	3.01 ± 0.50	2.70 ± 0.28	0.062
LVIDs (cm)	3.3 ± 0.6	3.1 ± 0.4	0.077	3.37 ± 0.73	3.08 ± 0.44	0.163	3.25 ± 0.64	2.88 ± 0.36	0.092
IVSd (cm)	0.87 ± 0.23	0.77 ± 0.15	0.079	0.97 ± 0.29	0.76 ± 0.12	0.034	0.84 ± 0.21	0.80 ± 0.17	0.561
PWd (cm)	0.82 ± 0.2	0.76 ± 0.16	0.239	0.84 ± 0.23	0.74 ± 0.16	0.155	0.85 ± 0.19	0.76 ± 0.14	0.157
WS (cm)	0.84 ± 0.18	0.76 ± 0.15	0.114	0.90 ± 0.23	0.75 ± 0.13	0.044	0.85 ± 0.14	0.78 ± 0.14	0.237
FS (%)	34 ± 6	35 ± 5	0.401	35 ± 5	34 ± 5	0.513	35 ± 6	37 ± 5	0.348
EF (%)*	62 ± 8	64 ± 7	0.341	64 ± 7	62 ± 7	0.647	63 ± 8	66 ± 6	0.237
Mass / Vol ratio	0.011 ± 0.005	0.010 ± 0.002	0.237	0.0105 ± 0.003	0.0095 ± 0.0020	0.251	0.010 ± 0.003	0.011 ± 0.003	0.381
EDV (ml) †	88 ± 34	82 ± 20	0.420	91 ± 26	82 ± 21	0.304	87 ± 27	73 ± 20	0.088
ESV (ml) †	36 ± 19	28 ± 9	0.061	34 ± 12	28 ± 8	0.109	32 ± 11	25 ± 8	0.065
EF †	60 ± 9	66 ± 6	0.011	64 ± 6	66 ± 4	0.142	64 ± 6	66 ± 6	0.390
ESWS (g/cm2)	168 ± 36	155 ± 39	0.222	161 ± 46	174 ± 30	0.331	136 ± 23	142 ± 27	0.568

Data are expressed as mean ± SD. * Linear-by-linear association test. †Biplane modified Simpson's method. LV, left ventricular; LVID, LV end-diastolic dimension; LVIDs, LV end-systolic dimension; IVSd, end-diastolic interventricular septal thickness; LVPWd, LV end-diastolic posterior wall thickness; WS, wall thickness = (IVSd+LVPWd)/2; FS, fractional shortening; EF, ejection fraction; Vol, volume; EDV, end-diastolic volume; ESV, end-systolic volume; ESWS, end-systolic wall stress

III. 도플러 및 speckle tracking 심초음파 검사

좌심실의 Tei index 는 환자군에서 대조군에 비해 더 높았으며 (0.50 ± 0.17 vs. 0.32 ± 0.08; P <0.001), 조직 도플러 검사에서 환자군에서 대조군에 비해 s' 값과 e' 값이 낮았으며, a' 값 및 E/e' 은 차이가 없었다 (6.5 ± 2.3 vs. 57.5 ± 1.6; P =0.092) (5.9 ± 2.2 vs. 5.2 ± 1.2; P =0.131). E/e' 값은 IHGT 시나, nitroglycerin을 투여하였을 때는 대조군 내에서는 안정 시에 비해 E/e' 이 감소하였으나(5.1 ± 1.2 vs. 4.6 ± 1.1; P =0.030), 환자군 내에서는 안정 시에 비해 증가하였다 (5.9 ± 2.2 vs. 7.6 ± 5.6; P =0.016). Longitudinal strain 은 환자군에서 대조군에 비해 의미 있게 감소하였으며(−16.7 ± 2.3% vs −20.1 ± 2%; P < 0.001), 이러한 감소는 심실 부하의 변화를 주었을 때도 같은 양상이었다. 그러나, radial strain과 circumferential strain은 대조군에 비해 환자군에서 apical radial strain 과 mid−ventricular radial strain 값이 감소한 경향을 보였으나, 통계적인 의미는 없었으며, 심실의 부하를 주었을 때도 차이가 없었다 (table 7).

Table 7. Load-dependent changes from Doppler and speckle tracking echocardiography

	Baseline			Isometric hand grip test			Sublingual nitroglycerin		
	Patients	Control	*p*-value	Patients	Control	*p*-value	Patients	Control	*p*-value
E wave (m/s)	0.69 ± 0.19	0.85 ± 0.16	0.003	0.72 ± 0.24	0.82 ± 0.16	0.173	0.69 ± 0.21	0.70 ± 0.13	0.829
A wave (m/s)	0.43 ± 0.13	0.44 ± 0.10	0.772	0.46 ± 0.17	0.49 ± 0.12	0.556	0.49 ± 0.16	0.47 ± 0.12	0.662
E/A ratio	1.75 ± 0.68	2.01 ± 0.50	0.137	1.84 ± 1.17	1.77 ± 0.52	0.859	1.50 ± 0.57	1.51 ± 0.45	0.932
DT (ms)	173 ± 54	149 ± 29	0.0495	140 ± 59	145 ± 31	0.783	173 ± 110	176 ± 38	0.923
Tei index	0.50 ± 0.17	0.32 ± 0.08	< 0.001	0.57 ± 0.24	0.34 ± 0.11	0.008	0.49 ± 0.20	0.34 ± 0.14	0.025
s' (cm/s)	6.9 ± 1.5	11.4 ± 2.6	< 0.001	7.3 ± 1.4	10.7 ± 1.9	< 0.001	7.6 ± 1.2	12.6 ± 2.5	< 0.001
e' (cm/s)	12.6 ± 3.7	16.6 ± 2.8	< 0.001	12.4 ± 3.5	16.0 ± 3.4	0.008	11.0 ± 4.0	15.7 ± 3.0	< 0.001
a' (cm/s)	6.5 ± 2.3	7.5 ± 1.6	0.092	6.0 ± 2.3	8.7 ± 1.9	0.001	7.0 ± 2.0	8.6 ± 2.9	0.106
E/e' (cm/s)	5.9 ± 2.2	5.2 ± 1.2	0.131	6.2 ± 2.3	5.2 ± 1.4	0.149	7.6 ± 5.6	4.6 ± 1.1	0.087
Long Strain (%)	-16.7 ± 2.3	-20.1 ± 2.0	< 0.001	-15.7 ± 2.5	-20.6 ± 2.0	< 0.0001	-16.7 ± 2.1	-19.8 ± 2.3	< 0.0001
Apical Cir strain (%)	-19.8 ± 6.7	-20.3 ± 6.9	0.824	-17.3 ± 10.8	-18.4 ± 4.6	0.737	-17.6 ± 6.0	-20.8 ± 6.0	0.164
Apical Rad strain (%)	13.5 ± 13.2	19.2 ± 17.2	0.192	11.0 ± 15.5	22.0 ± 14.8	0.053	9.8 ± 15.1	22.1 ± 18.0	0.053
Mid-LV Cir strain (%)	-16.2 ± 4.3	-17.9 ± 3.0	0.128	-15.8 ± 3.0	-16.7 ± 2.8	0.423	-17.5 ± 3.5	-17.5 ± 3.1	0.993
Mid-LV Rad strain (%)	22.0 ± 15.7	45.8 ± 18.8	< 0.001	23.7 ± 12.7	30.1 ± 11.8	0.155	21.7 ± 21.2	36.4 ± 18.1	0.043
Basal Cir strain (%)	-14.6 ± 3.7	-17.7 ± 2.9	0.003	-14.8 ± 3.5	-16.6 ± 3.1	0.125	-16.7 ± 3.9	-17.1 ± 2.1	0.717
Basal Rad strain (%)	20.5 ± 13.5	48.1 ± 38.4	0.004	25.4 ± 17.4	30.4 ± 27.4	0.576	28.8 ± 23.8	29.1 ± 18.7	0.970

Data are expressed as mean ± SD. DT, deceleration time; LV, left ventricular; Long, longitudinal; Cir, circumferential; Rad, radial;

IV. Arterial-ventricular coupling

Arterial elastance (Ea), arterial elastance indexed to body surface area (EaI)와 left ventricular end-systolic elastance (Ees), left ventricular end-systolic elastance indexed to body surface area (EesI)은 모두 환자군에서 증가한 경향을 보였으나, 통계적인 유의성은 없었다. 안정 시 arterial-ventricular coupling (Ea/Ees)은 환자군에서 증가되어 있었으나 (0.72 ± 0.41 vs 0.52 ± 0.15; P =0.023), IHGT 또는 nitroglycerin 투여 시에는 변화가 없었다. 심실부하의 변화 따른 arterial-ventricular coupling reserve는 환자군과 대조군 간에 차이는 없었다 (table 8, 9).

Table 8. Arterial-ventricular coupling under each loading condition

	Baseline			Isometric hand grip test			Sublingual nitroglycerin		
	Patients	Control	*p*-value	Patients	Control	*p*-value	Patients	Control	*p*-value
Ea (mmHg/ml)	2.20 ± 0.85	1.85 ± 0.31	0.052	1.96 ± 0.62	2.03 ± 0.42	0.670	1.61 ± 0.52	1.93 ± 0.45	0.073
EaI (mmHg/ml/m^2)	1.41 ± 0.77	1.10 ± 0.23	0.052	1.22 ± 0.51	1.22 ± 0.32	0.981	1.01 ± 0.43	1.15 ± 0.33	0.281
Ees (mmHg/ml)	3.46 ± 1.60	3.79 ± 1.16	0.434	3.53 ± 1.37	3.99 ± 0.84	0.230	2.87 ± 0.94	3.84 ± 1.35	0.037
EesI (mmHg/ml/m^2)	2.17 ± 1.08	2.27 ± 0.79	0.723	2.19 ± 1.02	2.40 ± 0.70	0.485	1.78 ± 0.71	2.30 ± 0.91	0.096
Ea/Ees	0.72 ± 0.41	0.52 ± 0.15	0.023	0.59 ± 0.15	0.52 ± 0.10	0.119	0.58 ± 0.14	0.54 ± 0.14	0.396
ESWS (g/cm^2)	168 ± 36	155 ± 39	0.222	161 ± 46	174 ± 30	0.331	136 ± 23	142 ± 27	0.568

Data are expressed as mean ± SD. Ea, arterial elastance; EaI, arterial elastance indexed to body surface area; Ees, left ventricular end-systolic elastance; EesI, left ventricular end-systolic elastance indexed to body surface area; Ea/Ees, arterial-ventricular coupling; ESWS, end-systolic wall stress

Table 9. Arterial-ventricular coupling reserve

	Patients	Control	*p*-value		Patients	Control	*p*-value
Ea/Ees reserve 1 (mmHg/ml)	-0.017 ± 0.080	-0.003 ± 0.150	0.731	Ea/Ees reserve 2 (mmHg/ml)	0.007 ± 0.096	-0.018 ± 0.139	0.596
EesI reserve 1 (mmHg/ml/m^2)	1.588 ± 1.060	1.882 ± 0.772	0.366	EesI reserve 2 (mmHg/ml/m^2)	1.612 ± 1.050	1.867 ± 0.744	0.420

Data are expressed as mean ± SD. Ea/Ees reserve 1, arterial-ventricular coupling reserve 1; EesI reserve 1, left ventricular end-systolic elastance indexed to body surface area reserve 1; Ea/Ees reserve 2, arterial-ventricular coupling reserve 2; EesI reserve 2, left ventricular end-systolic elastance indexed to body surface area reserve 2

V. 다른 심실 부하 상태에 따른 좌심실의 dyssynchrony

흉골연단축단면도에서 심실 중간 단면에서 시행한 좌심실의 dyssynchrony index는 환자군에서 대조군에 비해 증가하였으며 (LVdys−2, 32.4 ± 73.4 ms vs. 3.8 ± 10.3 ms; P = 0.047), (LVdys−6, 62.3 ± 88.9 ms vs. 7.0 ± 13.7 ms; P = 0.003). 양군 모두 <130 ms 로 임상적으로 의미가 큰 dyssynchrony 는 없었다. IHGT 시나 NG 투여 시에는 환자군과 대조군 간에 차이가 없었다. Diastolic dyssynchrony index 는 안정 시에는 차이가 없었으나, nitroglycerin 투여 시에 환자군에서 대조군에 비해 diastolic dyssynchrony index 증가하였다 (116.1 ± 30.9 ms vs. 89.0 ± 35.6 ms; P = 0.035) (table 10).

Table 10. Left ventricular dyssynchrony index

	Baseline			Isometric hand grip test			Sublingual nitroglycerin		
	Patients	Control	*p*-value	Patients	Control	*p*-value	Patients	Control	*p*-value
LVdys6 (ms)	62.3 ± 88.9	7.0 ± 13.7	0.003	41.9 ± 60.0	16.1 ± 21.6	0.174	16.2 ± 29.0	6.0 ± 11.6	0.263
LVdys2 (ms)	32.4 ± 73.4	3.8 ± 10.3	0.047	37.2 ± 59.2	8.8 ± 14.0	0.128	14.2 ± 29.2	3.0 ± 7.5	0.218
LVdys SD (ms)	24.7 ± 36.4	3.1 ± 6.1	0.004	18.6 ± 27.4	7.3 ± 9.1	0.192	7.3 ± 13.4	2.6 ± 4.9	0.266
Diastolic LVdys6 (ms)	102.1 ± 33.0	96.9 ± 35.7	0.600	100.7 ± 50.8	109.3 ± 33.7	0.560	116.1 ± 30.9	89.0 ± 35.6	0.035

Data are expressed as mean ± SD. LVdys6, the maximal time delay measured between the first and last segments to reach the peak radial strain; LVdys2, the absolute time difference in time-to-peak radial strain for the anteroseptal versus posterior segment; LVdys SD, standard deviation of the time to peak radial strain for 6 myocardial segments; diastolic LVdys6, the maximal time delay measured between the first and last segments to reach the peak time of early diastolic contraction by circumferential strain rate

VI. 좌심실 부하 변화에 따른 심실 torsion의 변화

안정 시의 좌심실의 torsion 값은 환자군에서 대조군에 비해 감소하였으며(12.6 ± 7.9° vs. 19.2 ± 8.6°; $P < 0.001$), 이는 상대적으로 큰 값을 가지는 apical rotation 이 환자군에서 감소된 경향을 보이며 basal rotation 또한 낮아 net torsion 값이 감소하였음을 알 수 있었다. IHGT 를 시행하였을 때는 환자군은 대조군과 비슷한 torsion 값을 보였는 데, 이는 환자군 내에서 안정시와 IHGT 시의 torsion 값이 변화가 없는 반면에, 대조군에서만 IHGT 시 apical rotation 이 현저하게 감소한 것에 기인한 것으로 보였다. Nitroglycerin을 투여하였을 때는 apical rotation 이 환자군에서는 안정시에 비해 변화가 없었으나, 대조군에서는 apical rotation 과 torsion 값이 감소하는 경향을 보였다. 대조군에 비해 환자군에서 수축기의 twist rate 가 감소하였으며 (50.9 ± 27.0 °/s vs. 87.8 ± 31.3 °/s; $P < 0.001$), IHGT 후에는 대조군과 달리 증가하는 경향을 보였다. 안정시의 untwist rate 와 peak diastolic untwist velocity 는 삼첨판폐쇄 환자에서 모두 감소되어있었다. IHGT 후에는 환자군에서 peak diastolic untwist velocity가 대조군과 달리 증가하였으며, nitroglycerin 투여 시에는 변화가 없어 대조군과 다른 양상을 보였다 (table 11).

Table 11. Left ventricular torsion under different loading conditions

	Baseline			Isometric hand grip test			Sublingual nitroglycerin		
	Patients	Control	*p*-value	Patients	Control	*p*-value	Patients	Control	*p*-value
Apical rotation (°)	12.7 ± 7.5	16.8 ± 7.6	0.068	12.4 ± 7.4	12.2 ± 6.2	0.964	12.2 ± 8.9	17.8 ± 8.1	0.073
Basal rotation (°)	-1.1 ± 2.4	-4.4 ± 1.7	<0.001	-2.2 ± 3.7	-3.0 ± 1.9	0.507	-2.0 ± 3.0	-4.7 ± 2.6	0.012
LV torsion (°)	12.6 ± 7.9	19.2 ± 8.6	0.007	12.9 ± 9.1	13.4 ± 6.8	0.842	13.3 ± 10.0	20.0 ± 9.7	0.067
Negative LV torsion (°)	-1.4 ± 1.7	-3.0 ± 2.1	0.004	-3.0 ± 4.3	-4.5 ± 3.6	0.296	-2.2 ± 2.6	-3.6 ± 2.5	0.134
Twist rate (°/s)	50.9 ± 27.0	87.8 ± 31.3	< 0.001	65.2 ± 27.8	77.0 ± 24.5	0.214	65.6 ± 38.4	96.8 ± 41.3	0.040
Tor_MVO (°)	7.8 ± 6.6	13.1 ± 8.6	0.017	8.2 ± 6.8	9.5 ± 5.8	0.570	8.5 ± 8.9	13.6 ± 7.9	0.092
Untwist rate (°/s)	51.2 ± 28.7	75.4 ± 28.9	0.0051	59.4 ± 42.1	61.7 ± 41.5	0.877	52.1 ± 32.1	84.8 ± 57.9	0.045
ATBRD (ms)	85 ± 124	63 ± 63	0.403	96 ± 103	65 ± 83	0.357	108 ± 151	53 ± 92	0.208
Apical RR (°/s)	70.0 ± 35.4	97.5 ± 33.7	0.008	85.7 ± 41.9	83.0 ± 24.8	0.838	80.8 ± 38.8	115.4 ± 43.3	0.029
Basal RR (°/s)	-29.6 ± 20.1	-49.6 ± 22.4	0.002	-32.7 ± 33.7	-51.3 ± 41.7	0.196	-37.6 ± 29.9	-60.3 ± 22.6	0.019
Torsional rate (°/s)	76.0 ± 36.9	123.5 ± 39.6	< 0.001	103.4 ± 45.0	107.5 ± 30.9	0.764	96.7 ± 53.4	135.1 ± 47.6	0.041
PDUTV (°/s)	-75.1 ± 30.2	-101.0 ± 39.0	0.011	-87.5 ± 42.0	-104.3 ± 50.7	0.338	-76.0 ± 40.3	-126.1 ± 53.9	0.009
Q –PTRT/ S.D.	0.53 ± 0.13	0.60 ± 0.12	0.041	0.59 ± 0.19	0.63 ± 0.12	0.435	0.51 ± 0.18	0.60 ± 0.19	0.197
Q- PDUTV / S.D.	1.26 ± 0.22	1.28 ± 0.16	0.665	1.15 ± 0.17	1.28 ± 0.14	0.019	1.26 ± 0.26	1.30 ± 0.21	0.570

Data are expressed as mean ± SD. Tor_MVO, torsion at MVO; ATBRD, apex-to-basal rotation delay; RR, rotational rate; S.D., systolic duration; PTRT, peak torsional rate time; PDUTV, peak diastolic untwist velocity,

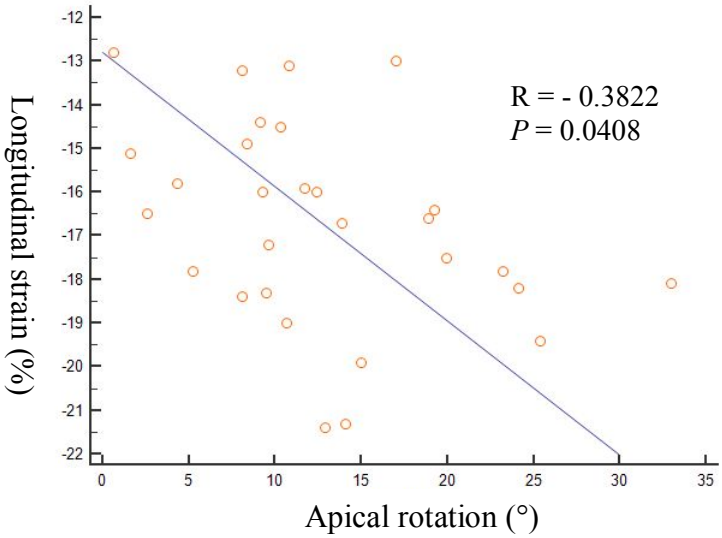
VII. 삼첨판폐쇄 환자에서 상관 분석

좌심실의 longitudinal strain은 apical rotation (R = −0.3822, *P* = 0.0408) 및 torsional rate (R = −0.4976, P = 0.006) 와 음의 상관 관계를 보였으며, 좌심실의 Tei index 와는 양의 상관 관계 (R = 0.4284, *P* = 0.0204)를 보였으며, torsion 과는 음의 상관 관계의 경향성을 보였으나, 통계적인 의미는 없었다(R = −0.3329, *P* = 0.0776). Torsion 과 좌심실의 박출율과의 상관 관계는 없었다 (R = 0.2757, *P* = 0.1478).

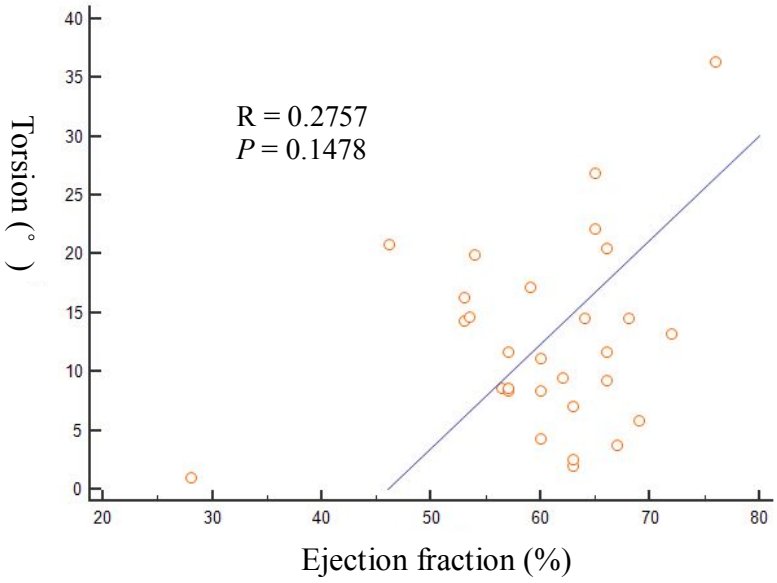
좌심실의 dyssynchrony index 인 LVdys −6 는 torsion (R = 0.3943, *P* = 0.0343)및 apical rotation (R = 0.3936, *P* = 0.0347), apical rotational rate (R = 0.5877, *P* = 0.0016)과는 양의 상관관계를 보였다. LVdys−6는 longitudinal strain (R = −0.1304, *P* = 0.5003), 좌심실의 sphericity (R= −0.1156, *P* = 0.5502), 좌심실의 박출율 (R = −0.1879, *P* = 0.3290), basal rotation (R = −0.09403, *P* = 0.6275), basal rotational rate (R = −0.0307, *P* = 0.8744), apical circumferential strain (R = 0.06991, *P* = 0.7189), apical radial strain (R = 0.3099, *P* = 0.1018), mid ventricular circumferential strain (R = −0.1982, *P* = 0.3026), mid ventricular radial strain (R = 0.1191, *P* = 0.5382)과 모두 관련이 없었다 (figure 6).

Figure 5. Correlation analysis between each factor in tricuspid atresia patients

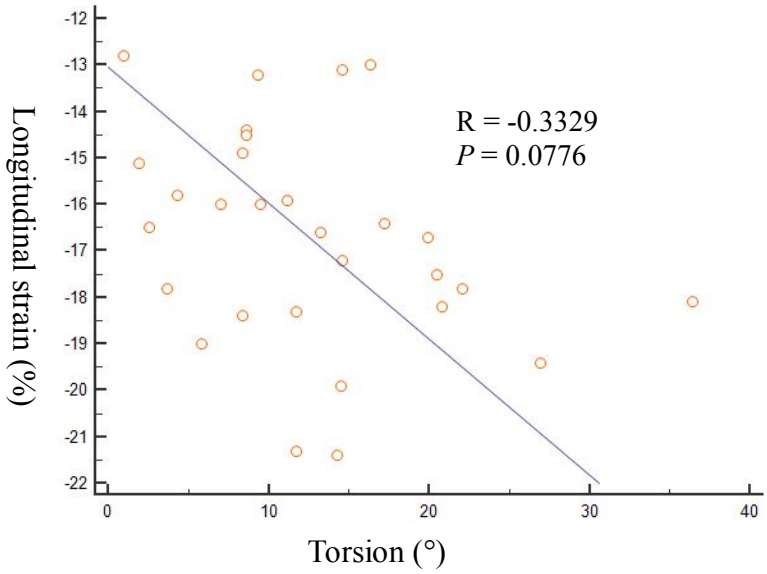
(a) Correlation between left ventricular apical rotation and left ventricular longitudinal strain



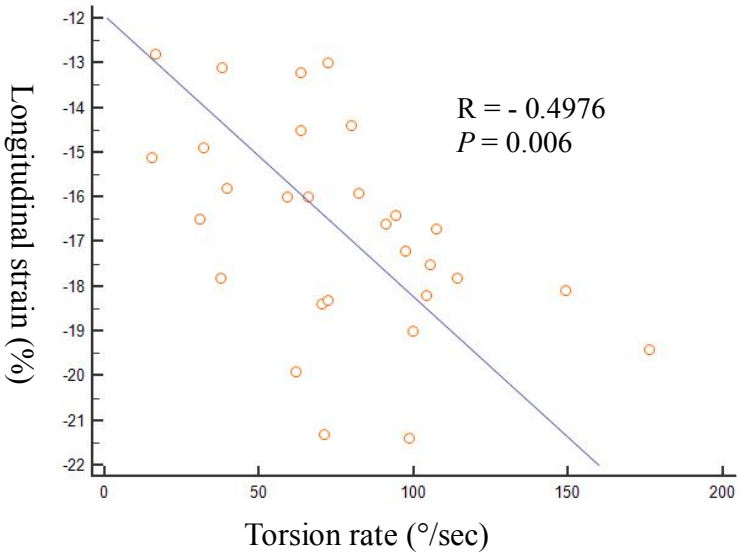
(b) Left ventricular ejection fraction and left ventricular torsion



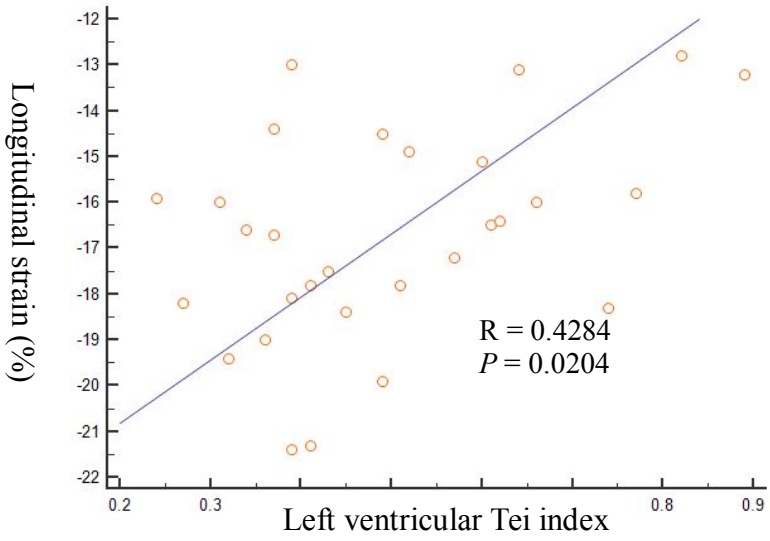
(c) Left ventricular torsion and left ventricular longitudinal strain



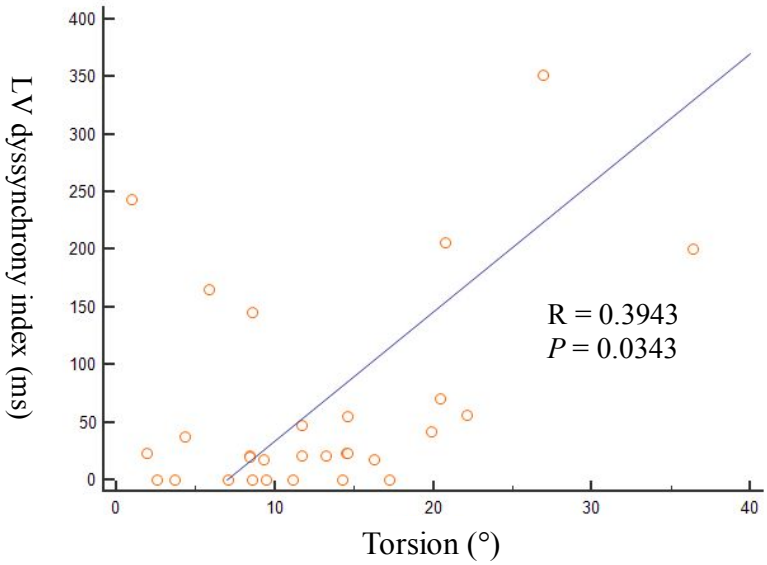
(d) Correlation between left ventricular torsional rate and left ventricular longitudinal strain



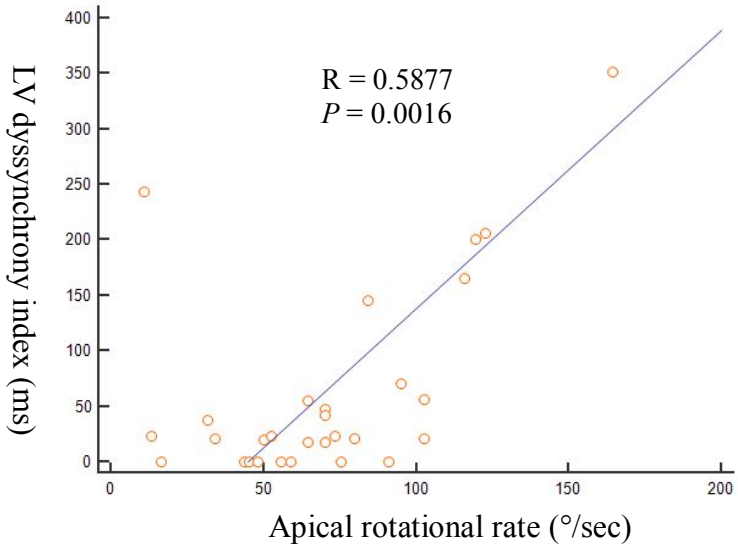
(e) Correlation between left ventricular performance index and left ventricular longitudinal strain



(f) Correlation between left ventricular torsion and left ventricular dyssynchrony index (LVdys6)



(g) Correlation between left ventricular apical rotational rate and left ventricular dyssynchrony index (LVdys6)

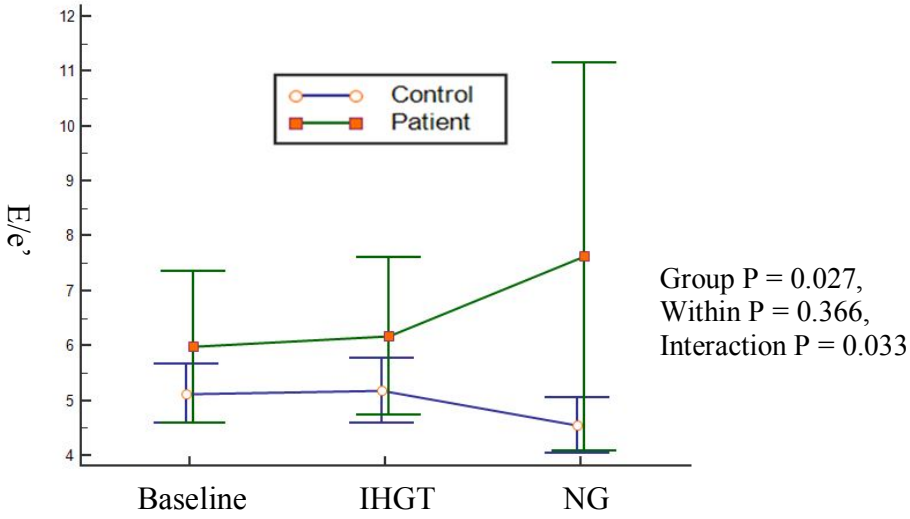


VIII. 다른 심실 부하에 따른 심실 변형의 차이 분석

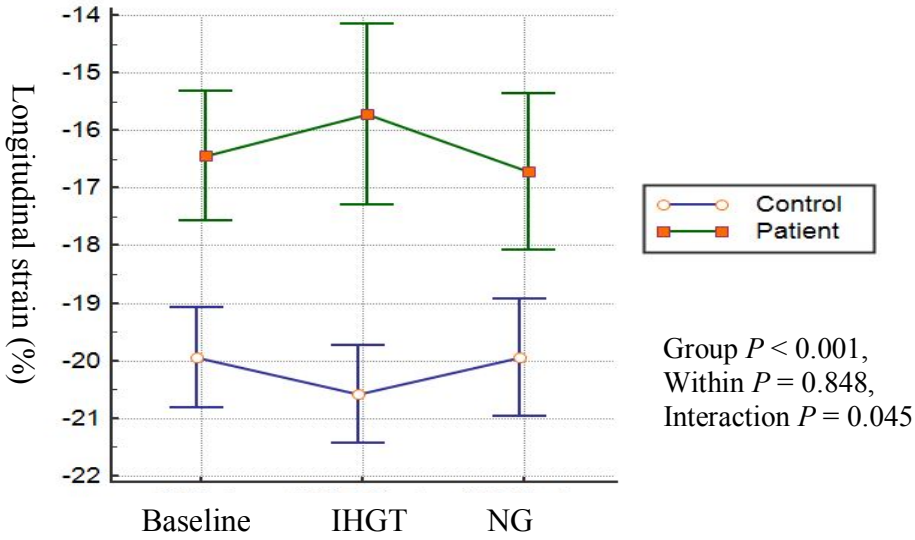
환자군 내에서 좌심실의 longitudinal strain 값은 부하 조건에 따른 차이는 없었으나, 대조군과 환자군 사이에 비교 시에는 환자군에서 IHGT 시 strain 값이 안정 시에 비해 증가하지 않고, 대조군과 달리 감소하는 양상을 보였다 (between group $P < 0.001$, within $P = 0.848$, interaction $P = 0.045$). 좌심실의 dyssynchrony index 중 LVdys-6는 환자군에서 IHGT 시 증가하는 양상으로 dyssynchrony 정도가 심해지는 양상이었으며, nitroglycerin 투여 시에는 안정 시와 비슷한 양상을 보였다 (between group $P = 0.042$, within the group $P = 0.026$, interaction $P = 0.379$). 좌심실의 torsion 값은 대조군에서 안정 시에 비해 IHGT 시에 감소하는 양상을 보였으나, 환자군에서는 IHGT 나 nitroglycerin 투여 시 모두 안정 시에 비해 변화가 없었다 (between group $P = 0.027$, within $P = 0.106$, interaction $P = 0.058$). 이는 apical rotation 이 환자군에서 부하에 따른 차이를 보이지 않는 것과 비슷한 양상을 보였다(between group $P = 0.096$, within $P = 0.121$, interaction $P = 0.069$) (figure 7).

Figure 6. Changes in left ventricular deformation under different loading conditions (IHGT, isometric hand-grip test; NG, sublingual nitroglycerin)

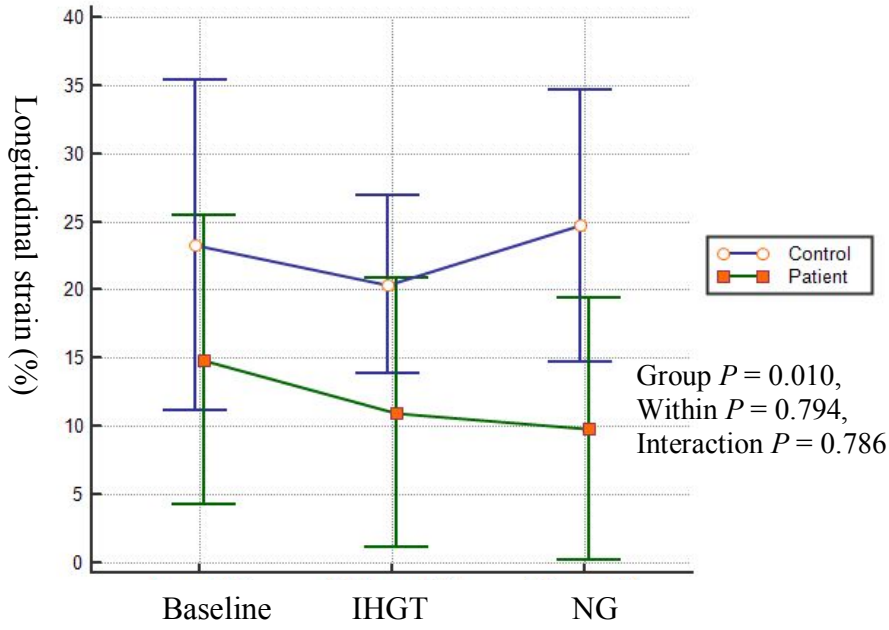
(a) E/e'



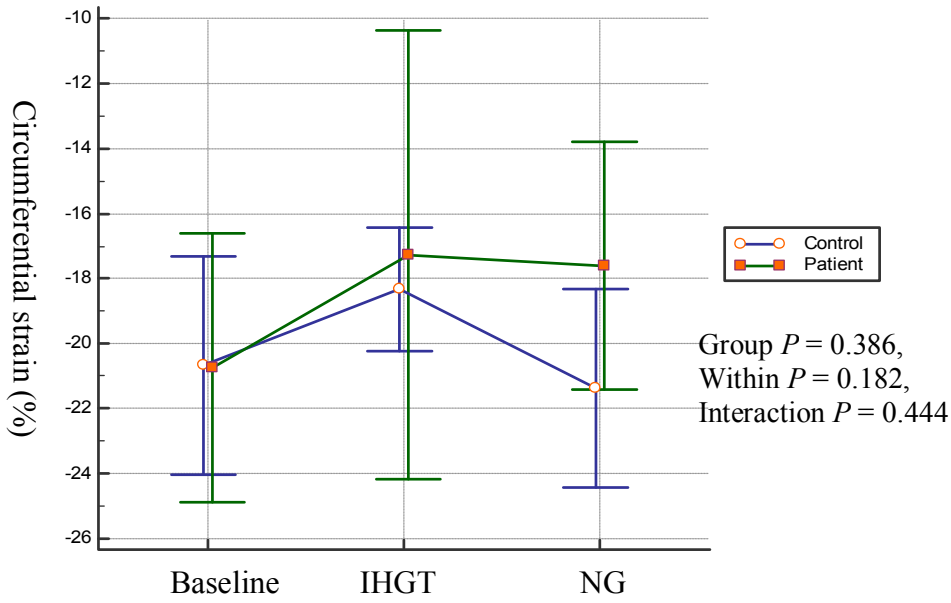
(b) Left ventricular longitudinal strain



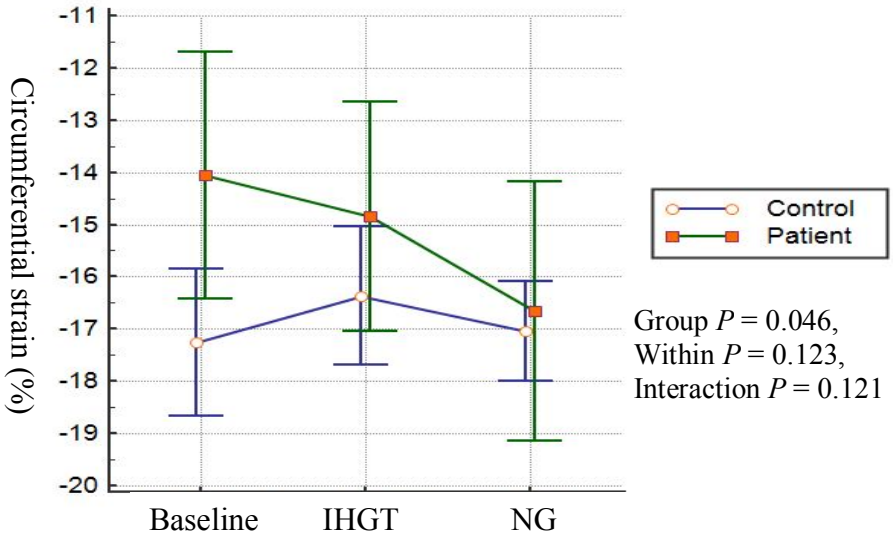
(c) Left ventricular apical radial strain



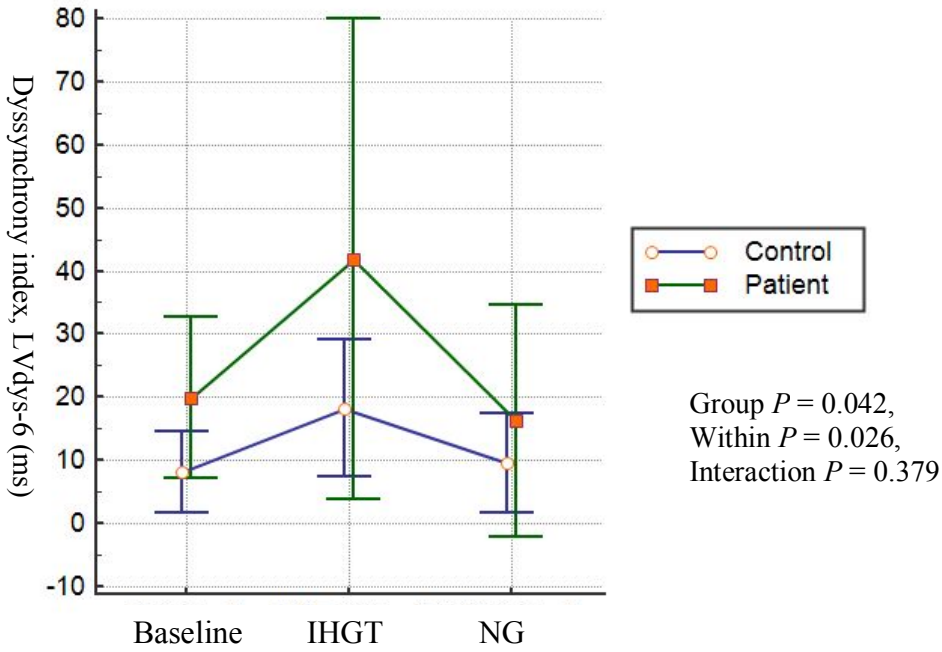
(d) Left ventricular apical circumferential strain



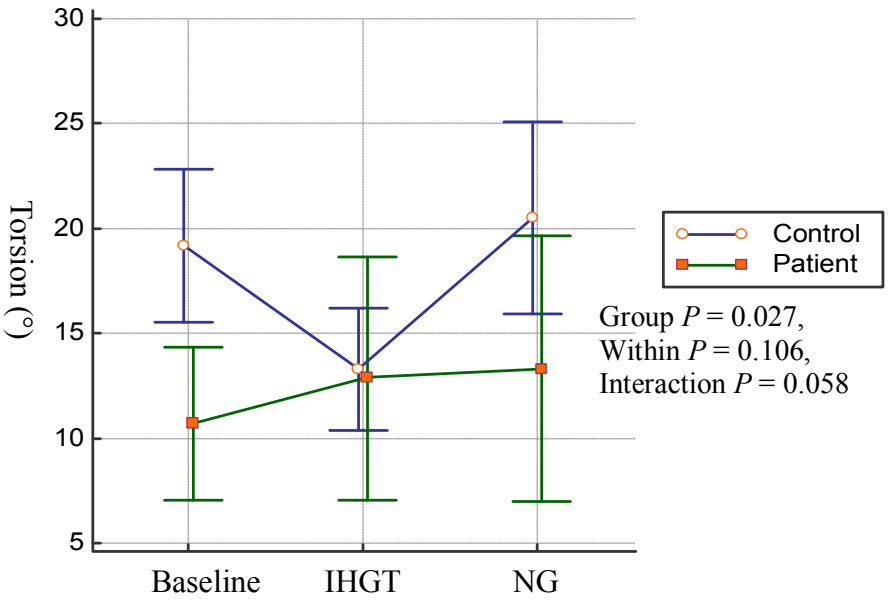
(e) Left ventricular basal circumferential strain



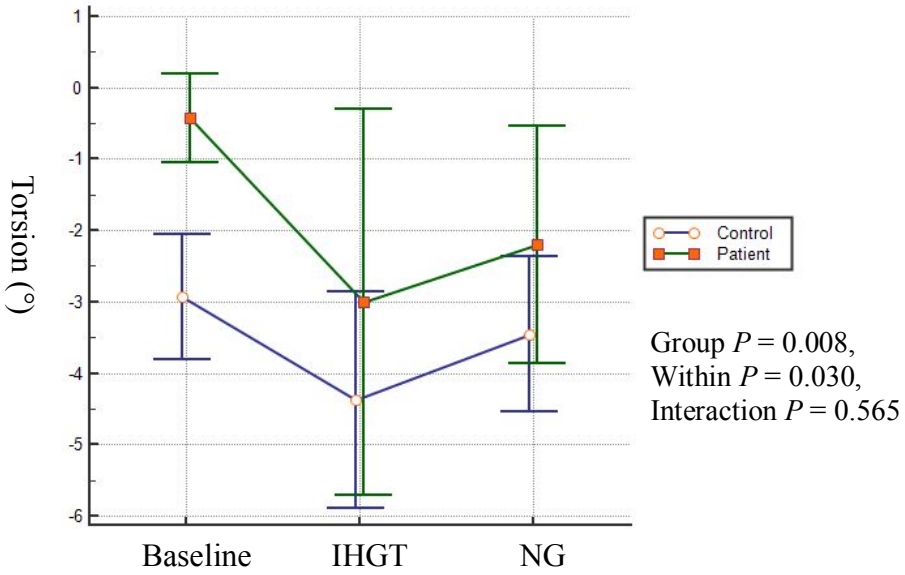
(f) Left ventricular dyssynchrony index, LV dys-6



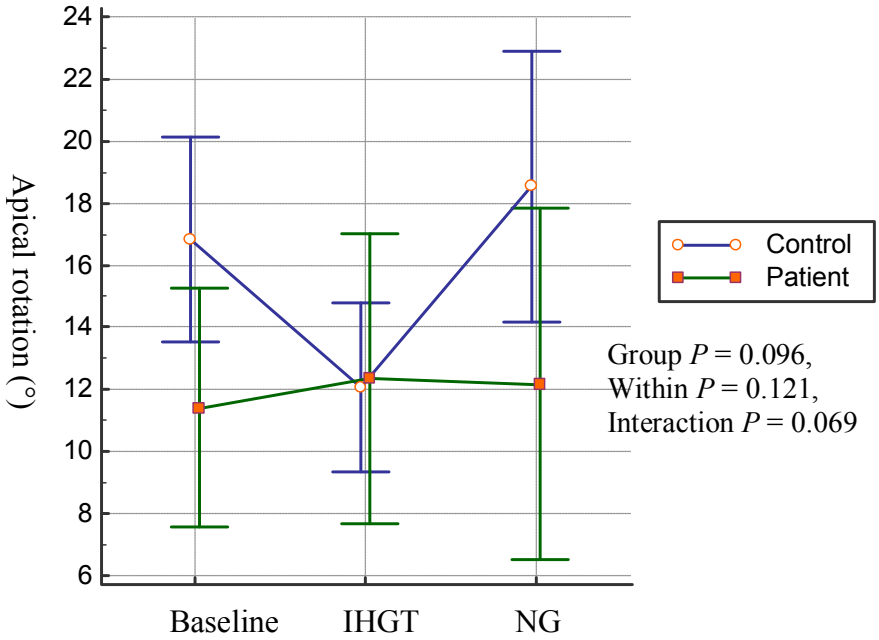
(f) Left ventricular torsion



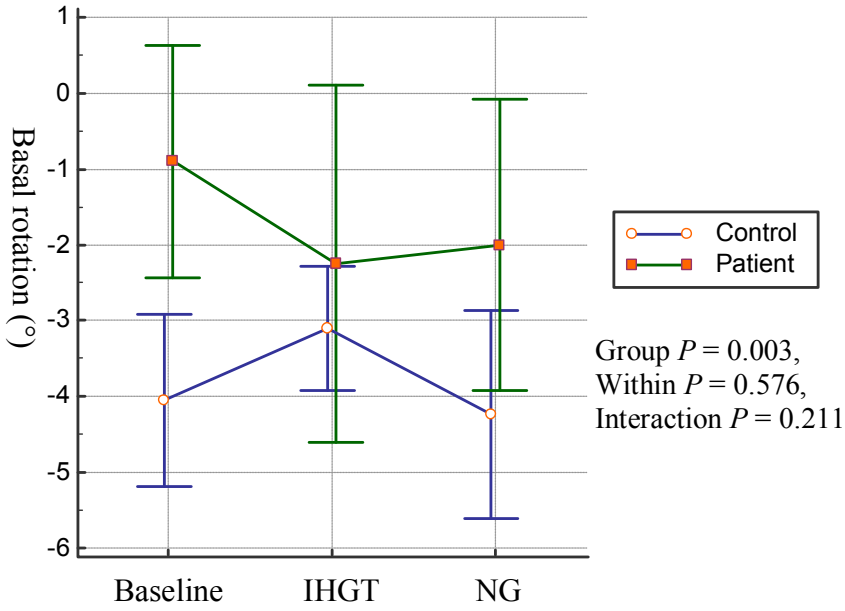
(h) Negative left ventricular torsion



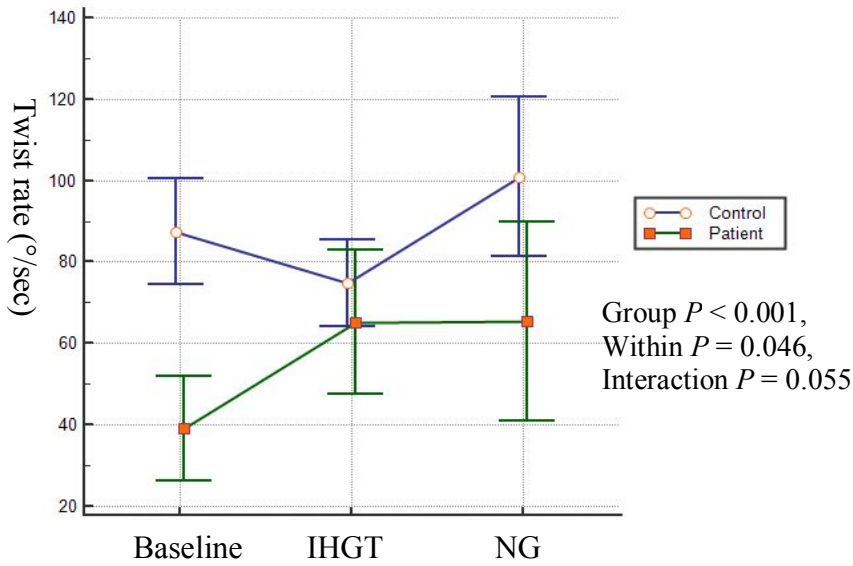
(g) Left ventricular apical rotation



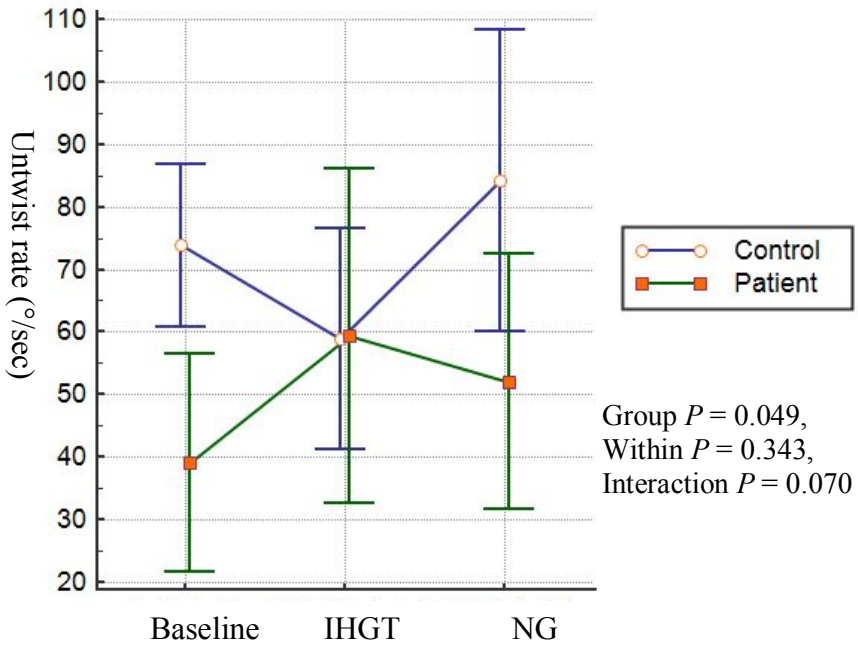
(j) Left ventricular basal rotation



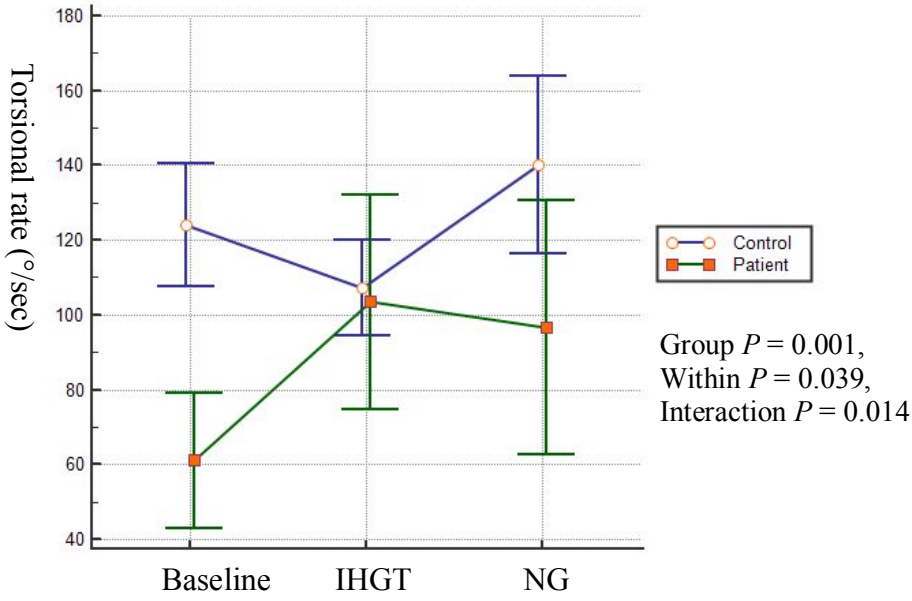
(k) Left ventricular twist rate



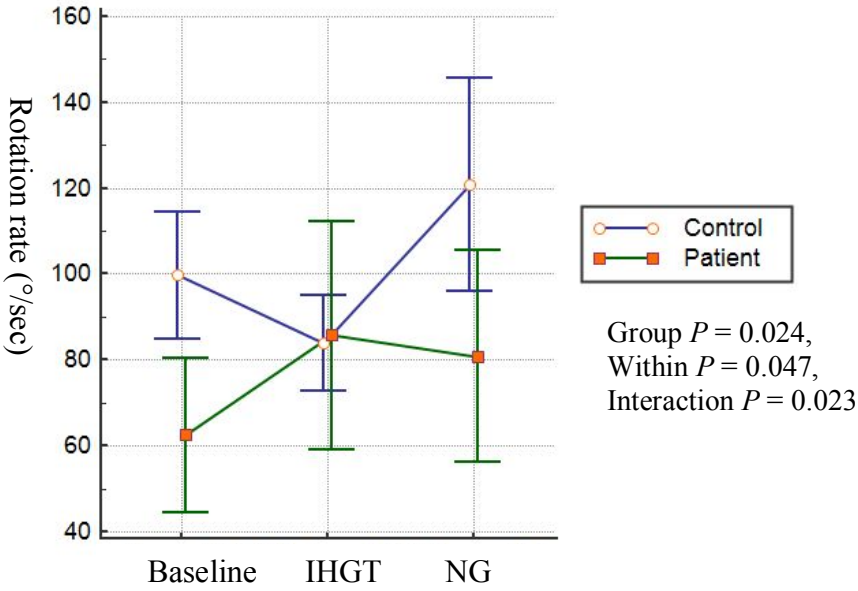
(l) Left ventricular untwist rate



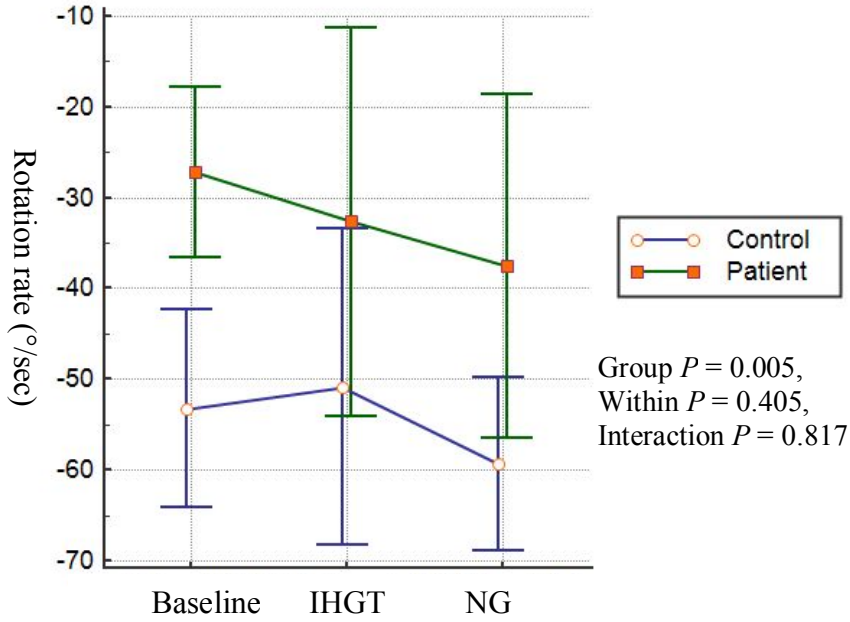
(m) Left ventricular torsion rate



(n) Left ventricular apical rotational rate



(o) Left ventricular basal rotational rate



고찰

본 연구에서는 삼첨판폐쇄로 인한 기능적 단심실로 폰탄 수술을 받은 무증상 성인에서 뚜렷한 좌심실 박출율의 감소가 없어도 심근 변형(myocardial deformation)의 장애를 보이며, 좌심실 torsion의 감소 및 dyssynchronous motion을 보이는 것을 알 수 있었으며, 통상적으로 후부하를 증가시키기 위해 시행하는 IHGT 와 전부하 및 후부하의 변화를 보기 위해 혈압 변화를 유발할 정도의 용량의 nitroglycerin 설하정 투여에서 정상 대조군과 매우 다른 반응을 확인할 수 있었다.

일반적으로 폰탄 수술 후의 단심실은 두 가지 측면에서 정상 대조군과 차이점을 보이는 데, 첫 번째는 단심실의 자체의 특징적인 형태학적인 모양과{Frescura C, et al. 2014}, 두 번째는 폰탄 순환을 위한 중요한 구성 요소로서 심실이 가지는 특이성이다. 따라서, 이러한 두 가지를 고려하여 삼첨판폐쇄의 고유한 좌심실의 형태학적인 모양에 따른 좌심실의 mechanics의 변화와 폰탄 순환으로 특징지어지는 전부하 및 후부하가 만성적으로 감소된 상태에 의한 좌심실의 변형의 변화에 대한 분석이 필요하다 {Ozawa, et al. 2014},{Gewillig, et al. 2016}. 기능적 단심실로 폰탄 수술을 받는 단심실 환자들은 매우 다양한 형태의 심실을 가지고 있으며, 각각의 심실 모양에 따른 심실 변형도 다를 수 있을 것으로 보인다. 본 연구에서는 정상 좌심실의 형태와 가장 가까우며, 좌심실형 단심실로서 폰탄 수술 환자 중에 가장 좋은 예후를 기대하는 삼첨판 폐쇄 환자를 대상으로, 정상 좌심실의 형태와 다른 선천성 심기형의

심실에서 심근 변형에 대한 연구를 하였으며, 이는 향후에 좀 더 복잡한 심실에서 심근 변형을 이해하는 데 기초가 될 것으로 기대하였다. 또한, 단심실 환자군 중에 삼첨판폐쇄 환자의 좌심실이 구조적으로 정상인 심장의 좌심실과 형태학적으로 가장 비슷하므로 폰탄 수술 후의 폰탄 순환 자체의 ventricular mechanics를 이해하는 데 도움이 될 것으로 예측하였다. 이에 안정 시 심장초음파 검사를 통해 삼첨판폐쇄 환자의 좌심실의 고유한 특성에 따른 변화와 폰탄 순환에서의 심실 변화를 복합적으로 보았다고 한다면, IHGT 나 nitroglycerin 투여 시에는 형태학적인 특징은 제외하고, 폰탄 순환에서 심부하에 따른 변화를 좀 더 보려고 하였다.

본 연구에서 환자군에서의 심부전 정도를 파악하기 위해 심장초음파 외에 혈액에서 심부전 표지자 검사로 BNP와 soluble ST2 (sST2) 에 대해서 검사를 시행하였다. BNP는 환자군에서 정상 대조군과 차이를 보였으나, 환자군 내에서 분석을 통해 폰탄 수술의 형태 중에 atriopulmonary connection으로 수술한 폰탄 환자에서만 BNP가 증가되어 있었다. 이는 기존에 알려진 atriopulmonary connection형태의 폰탄 수술환자에서 특징적인 소견이며{Atz, et al. 2012}, 따라서, 환자군에서 BNP 상승을 심부전 지표라고 하기는 어려울 것으로 보인다. sST2는 심부전 표지자 또는 심근 섬유화 표지자라고 할 수 있는 데 {Schmitter, et al. 2014}, 환자군에서 sST2는 정상 대조군과 차이가 없었다. sST2는 기존 연구에서 심부전으로 인한 재입원이나 예후 등을 예측하는 인자로서 알려져 있으나{Ky, et al. 2011}, {Breidthardt, et al. 2013}, 본 연구에서 폰탄 수술을 받은 무증상의 삼첨판폐쇄 성인들 중 대부분은 심부전

약을 예방적으로 복용하고 있었으나, sST2는 정상 대조군과 차이가 없었다. 이는 비록 sST2가 심근 섬유화와 관련한 심부전 표지자로 알려져 있지만{Shah, et al. 2014}, 심근 섬유화 여부를 다른 영상 진단으로 시행하지 않아 제한적인 해석만 가능하나, 무증상의 폰탄 환자에서의 심한 심근 섬유화가 진행하지 않았을 가능성이 크다. 결론적으로 폰탄 환자에서 심부전의 조기 진단 표지자로 sST2의 유용성이 떨어져 보이며, 본 연구에서 atriopulmonary connection 폰탄 환자를 제외하고, BNP 와 sST2 값이 모두 정상 범위에 있어 임상적인 심부전이 뚜렷하지 않는 환자군으로 볼 수 있었다.

제 I형 삼첨판폐쇄의 형태학적인 특징을 보면, 삼첨판막을 통한 우심실로의 혈액의 유입이 없이 주로 심실중격결손을 통한 적은 양의 혈액 유입이 있어, 우심실이 매우 작고 좌심실이 정상 좌심실에 비해 상대적으로 크다{Van Praagh, et al. 1971}. 심실 내강에서 작은 우심실 자체는 심실 중격을 공유하는 부위가 매우 작게 되며, 심장의 심실 중간 부위와 심실 첨부에서는 우심실과 ventricular interdependence 없이 좌심실만 단독으로 위치하게 된다. 심근은 helical heart 에서 {Torrent-Guasp, et al. 2001} 우심실과 좌심실이 모두 심장의 loop의 구성 요소로 되어 있는 데, right basal loop 에 해당 부위가 우심실의 free wall 에 해당하며, 삼첨판 폐쇄 환자는 아주 작은 right basal loop 와 상대적으로 큰 apical ascending loop 와 descending loop 를 가지고 있게 된다. 또한, 삼첨판폐쇄 환자에서 좌심실 모양은 좌심실의 좌-우 직경에 좌심실 장축의 비율 즉, sphericity index 가 크다고 할 수 있다. 이는 구조적으로 정상인 심장에서 일반적으로 심부전이 진행함에 따라 좌심

실은 좀 더 spherical shape 을 보이게 되고, 이는 심장의 수축에 있어 효율성을 떨어뜨릴 수 있다고 알려져 있다{Teerlink, et al. 1998}{Ky, et al. 2012}. 본 연구의 삼첨판폐쇄 환자군에서 일부는 확장성 심근병증의 환자군과 비슷한 정도의 sphericity index 를 가지고 있었다{Marchal, et al. 2013}. 이러한 좀 더 구형의 형태를 가지는 삼첨판폐쇄 환자의 좌심실은 정상 심박출율을 보이더라도 수축의 효율을 떨어뜨릴 수 있을 것으로 보인다.

폰탄 수술 후의 단심실 환자에서 심장초음파를 이용하여 심실의 기능을 평가할 때, 영상의 질의 제한과 정상 좌심실과는 근본적으로 다른 형태와 주심실의 비대칭성, 형태학적 가정 등의 차이로 인해 좌심실의 용적과 심박출율을 정확하게 측정하기 어려운 경우가 많다{Rhodes, et al. 2011}. 이에 심박출율 외의 심장초음파를 이용한 심근 기능을 평가하는 다른 지표를 함께 측정하였을 때, 본 연구에서는 심실의 용적의 측정에 의한 심근 수축력 측정뿐만 아니라, automated function imaging (AFI) 방법을 통한 좌심실의 longitudinal strain 측정을 하였으며, 의미 있는 차이를 보이고 있었다.

본 연구에서는 환자군에서 좌심실의 longitudinal strain, basal radial strain, basal circumferential strain, deceleration time, LV performance index, myocardial tissue Doppler velocity (s', e', a'), E/e'이 모두 감소되어 있었다. 좌심실 박출율과 좌심실 torsion, longitudinal strain 과 통계적으로 유의한 관련성은 없었으나, longitudinal strain 은 apical rotation, torsional rate가 증가함에 따라 strain 의 negative value도 커지는 양상을 보였다. 이는

기존의 양심실 순환에서와 일치하는 결과를 보여준다{Mornos, et al. 2011} {Bassareo, et al}.

좌심실의 dyssynchrony index는 모두 정상 대조군에 비해 환자군에서 증가되어 있는 양상이나, 임상적으로 의미있는 dyssynchrony 기준인 130 ms {Park, et al. 2010} {Suffoletto, et al. 2006} 보다는 낮은 수치로 기존에 알려진 dyssynchrony 기준으로는 환자군에서 임상적으로 의미있는 dyssynchrony 가 있다고 보기 어려웠다. 환자군 내에서만 상관 분석을 해보았을 때, LVdys-6 는 좌심실의 sphericity, 좌심실 박출율, basal rotation, basal rotational rate, apical radial strain, apical circumferential strain, mid ventricular circumferential strain, mid-ventricular radial strain 과 관련은 없었다. 오히려 좌심실의 apical rotation, apical rotational rate, torsion 이 증가함에 따라 LVdys-6 증가하는 양상으로 기존의 좌심실의 torsion 과 mechanical dissynchrony 가 음의 상관관계를 보이는 연구 결과와 상이한 결과를 보여주었지만 {Friedberg, et al. 2007},{Ho, et al. 2012},{Fujiwara, et al. 2016} {Moiduddin, et al. 2010}, LVdys-6 가 130 ms 이상인 환자 수가 6명 (21%)으로 매우 적어 제한이 있었다.

정상 대조군과 비교 시에 intraventricular conduction delay 없는 narrow QRS 를 가진 폰탄 수술 받은 삼첨판폐쇄 환자에서 좌심실의 systolic dyssynchrony index가 증가되어 있었으나, dissynchrony 기준에서는 평균 값은 정상 수치의 범위에 있었다. 이는 기존의 구조적으로 정상 좌심심의 dyssynchrony 기준에는 맞지 않지만, 환자군에서 좌심실의 motion 은 덜 synchronous 하게

움직인다는 것을 알 수 있었으며, torsion과는 비례하는 양상으로 정상 좌심실 박출율을 가질 정도의 subclinical disease 정도에서는 torsion 이 오히려 증가하는 방식으로 심근 수축력을 유지할 가능성도 있겠다 {Park, et al. 2008}.

좌심실의 torsion은 apical counter-clockwise rotation과 basal clockwise rotation과 산술적인 차이에서 얻어진 수치로, apical rotation 의 절대값이 basal rotation 값에 비해 크며 변화의 정도가 크고, 일반적으로 apical rotation 이 torsion과 global LV contractility 와 관련성이 큰 것으로 알려져 있다{Takeuchi, et al. 2007},{Kim, et al. 2007}. 삼첨판폐쇄 환자에서는 안정 시의 apical rotation 은 감소된 경향을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다. Basal rotation 은 환자군에서 감소하였으며, apex와 같은 방향으로 basal counter-clockwise rotation 을 보이는 경우도 있었다. Basal radial strain과 mid-ventricular radial strain 및 basal circumferential strain, initial negative LV torsion도 환자군에서 감소하였다. 정상 대조군과 비교 시 환자군에서 apical motion 에 비해 basal strain 과 basal rotation 이 더 많이 감소되어 있었는데, 이것은 폰탄 수술 후의 삼첨판폐쇄 환자의 좌심실 형태학적 특징과 더 관련이 있어 보인다. 예를 들면, 폰탄 수술 후의 환자에서 심방기능 저하 {Bossers, et al. 2015}와 관련된 좌심실의 기저부의 운동의 이상 및 작지만 남아 있는 심실중격결손 등의 원래 가지고 있는 구조적인 이상 및 반복적인 심장 수술로 인한 심낭과 심근의 변화와 관련될 수 있겠다. 또한 helical heart band 구조에서 ventricular activation 이 right basal loop해당하는 subpulmonic

right ventricular free wall 에서 처음 activation 하고, 이후 left basal loop 에 해당하는 좌심실 기저부가 activation 하는 것을 고려하면, 작아진 right basal loop 가 left basal loop 에 영향을 미칠 수도 있을 것이다. 이러한 변화는 nitroglycerin 투여 시 basal rotation 정도는 약간 증가하는 데, 통계적인 의미는 없었으며, 정상 대조군에 비해서는 감소되어 있었다.

정상 대조군과 비교 시 삼첨판폐쇄 환자군에서 apical rotation 과 basal rotation 모두 감소되어 안정 시의 torsion 은 감소되어 있었으며, apical rotational rate 및 basal rotational rate, torsional rate, 수축기의 twist rate 가 감소하고, 이완기 초반의 untwist rate 가 정상인에 비해 감소되었고, 최대 torsion까지 시간이 더 길게 소요되는 경향을 보였는 데, 이는 심박출율에서 차이가 없더라도 좌심실내의 혈액의 박출 효율이 떨어질 수 있을 것으로 보였다. 또한 좌심실 모양에서 구형인 경우에는 장축의 길이가 상대적으로 짧아 심장의 심첨부에서 기저부에 이르는 심실내의 압력차이가 낮고, 같은 정도의 좌심실 박출율을 보여도 혈류 이동의 효율이 떨어질 수 있겠다.

일반적으로, 좌심실 torsion 은 IHGT 같은 급격한 전부하 증가 시에 좌심실의 apical rotation 이 감소하면서, torsion 값이 감소되는 데, 이는 주로 수축기말 좌심실 용적증가와 일회 박출량의 감소에 의한 좌심실 용적 변화에 의해 radial shortening과 관련된다고 알려져 있으며{Weiner, et al. 2012}, 대조군에서는 이와 일치되는 결과를 보여 준다. 그러나, 일회 박출량은 비슷하나 상대적으로 큰 좌심실 이완기말 용적 및 수축기말 용적을 가지는 환자군에서는 다

른 양상을 보여주었다. 대조군과 비슷한 강도의 IHGT 를 시행하였고{Han et al. 2009}, 비슷한 정도의 혈압 상승을 보였으나, apical rotation 은 변화하지 않았고, basal rotation 은 오히려 약간 증가하여, torsion 값은 안정 시 에 비해 약간 증가하는 경향을 보였다. 이는 IHGT 가 basal rotation에 도움이 되는 양상으로 나타났다. 안정 시의 ESWS 는 환자군에서 대조군에 비해 약간 증가된 경향을 보였으나, IHGT 시 대조군 내에서는 안정 시에 비해 LV wall thickness 가 증가하고, 심장이 vigorous movement 하면서 ESWS 가 증가하였으나, Fontan 환자에서는 IHGT시에 ESWS 가 안정 시에 비해 증가하지 않았고, 오히려 감소하는 양상이었는 데, 이는 후부하를 주는 시간이 3분에서 5분정도로 짧아서, 반응이 느린 결과일 수도 있으며, IHGT 가 심실의 스트레스 요인으로 작용하지 못했거나, pressure-mediated stress 상황에서 좌심실의 변화를 가지를 정도의 reserve를 갖지 못했을 가능성이 있다{Hebson, et al. 2013}, {Myers, et al. 2013}. 본 연구의 삼첨판폐쇄 환자군에서 안정 시와 비교한 IHGT 시의 측정치의 변화를 보면, 이완기말 용적이 증가하는 데, 정상 군에 비해 그 증가 정도가 크고, 혈압이 오르면서 수축기말 용적도 증가하나, 이완기말 용적이 더 증가한 상태이므로 정상 대조군과 달리 IHGT 시 일회박출량이 감소하지 않고 오히려 증가하고, 심박동수 증가와 동반하여 심박출량이 전체적으로 증가하였다. 이는 ESWS 증가 없이 심박출량을 증가시킨 양상으로 IHGT 가 폰탄 수술 받은 삼첨판폐쇄 환자군의 심장에 도움을 준 것 같은 양상을 보였다. 이는 구조적으로 정상 심장에서 IHGT 와 다른 양상으로, 폰탄 수술을 받은 환자군에서 후부하를 증가시키기 위해 IHGT를 시행하는 것에 제한이 있어 보이며 폰탄

수술을 받은 환자군에서는 IHGT에 대한 자율신경계 및 생체 반응이 다르게 나타날 수도 있겠다. 또한 폰탄 환자에서 후부하를 변화시킬 수 있는 약제인 angiotensin-converting-enzyme inhibitor와 같은 심부전 약제의 반응이 다를 가능성이 있어 보인다.

Nitroglycerin 은 일반적으로 전부하를 감소시키고, 좌심실 이완기말 압력과 후부하를 낮춘다 {Hollenberg, et al. 2007}. Nitroglycerin 투여 시 환자군에서 ESWS 감소 및 혈압 감소를 보여 후부하의 변화가 있었음을 알 수 있었다. 안정 시에 비해 nitroglycerin 설하정 투여 시 대조군에서 일회박출량(stroke volume)이 감소하였으나, 환자군에서는 좌심실 이완기말 용적의 감소에 비해 좌심실 수축기말 용적의 감소 폭이 커서 일회박출량의 증가를 보였다. 또한 E/e' 이 안정 시에 비해 오히려 증가 하였는데, 이는 대조군에서와 다른 양상으로, nitroglycerin 일반적으로 보일 수 있는 전부하 감소를 보이지 않았음을 알 수 있었다. 이는 폰탄 순환에서 전부하가 정상인과 다른 것과 관련되어 보이는 데, 일반적으로. 폰탄 순환에서 심실 자체의 전부하에 대한 평가를 하는 것은 매우 어렵다고 알려져 있다. 폰탄 순환에서 전부하는 심박출량의 중요한 결정인자로, 심실의 preload 를 결정하는 주요 인자는 transpulmonary flow 와 fenestration 이며, transpulmonary flow 는 systemic venous pressure, pre-ventricular ('left') ventricular atrial pressure, Fontan connection resistance 에 영향을 받으며, 이들 중 폐혈관저항이 가장 중요한 결정 요인이며 {Gewillig, et al. 2010}, 폰탄 환자는 만성적으로 전부하가 감소되어 있다고 알려져 있다{Myers, et al. 2010}. 일반적인

nitroglycerin 작용 기전은 venous vascular smooth muscle 의 이완을 통해 말초 혈액의 pooling 을 증가시켜 전부하를 감소하는 것이다. 그러나, 폰탄 순환에서는 이러한 변화에 대해 전부하 주요 결정 인자인 transpulmonary flow 의 감소 효과가 불분명해 보이며, 또한 만성적인 전부하 감소 상태로 preload reserve 가 감소된 상태로 nitroglycerin 투여를 통한 preload 변화의 폭이 적었을 가능성이 있다. 그러나 nitroglycerin 투여 후에 의미 있는 혈압 감소가 있었으며 이는 후부하의 변화와 관련되어 보인다. 따라서, 폰탄 환자에서 nitroglycerin 의 투여를 통해 정상 대조군과 같은 양상의 전부하의 변화를 기대하기 어려우며, 오히려 후부하의 감소 효과는 있었을 것으로 보인다. 정상 대조군과 달리 환자군에서 nitroglycerin 투여 후에 longitudinal strain 과 apical rotation 이 증가하지 않았는 데, 첫 번째 가능성으로 nitroglycerin 약제의 반응의 차이로 후부하의 감소 및 전부하의 변화의 정도의 차에서 나온 결과일 수 있겠다. 두 번째 가능성은 일반적으로 대조군에서 부하 조건에 따른 좌심실의 torsion과 같은 값이 급격히 변하는 것과 달리 환자군에서는 일정하게 비슷한 값으로 심실 부하 변화에 따른 심장초음파 측정치들의 변화가 매우 적은 양상을 보이는 데, 이는 chronic unloading heart 에서 fundamental myocardial fiber 의 변화로 인해 ventricular deformation reserve 가 없는 상태일 수도 있겠다.

이 연구에서 제한점으로 연구 대상 질환의 희소성으로 표본수가 매우 적었으며, 추가적인 영상 검사 없이 심장초음파만으로 심실의 용적과 기능을 평가하여 제한이 있었고, 침습적 심도자술의 자료가 없

어 자료 해석의 한계가 있었다.

결론적으로, 삼첨판폐쇄로 폰탄 수술 받은 정상 심박출율의 무증상 환자에서 좌심실의 deformation은 정상 대조군에 비해 감소되어 있으며, 특히, 좌심실의 torsion 정도가 적고, 그 속도도 느리며, 좀 더 큰 좌심실 용적과 spherical 모양을 가지고 있어 심장의 전체적인 수축에 있어 효율성이 떨어졌다. 또한 좌심실의 부하 정도에 따른 반응이 정상 대조군과 매우 상이하여, 심기능의 reserve가 정상인과 다를 가능성이 크다. 이에 단심실 환자에서 심근 mechanics와 폰탄 순환 환자의 심근 mechanics 를 이해하기 위해 더 많은 연구가 필요하다.

참고문헌

Deal BJ, et al. Management of the failing Fontan circulation. Heart 2012;98(14): 1098-1104.

Michielon G, et al. Orthotopic heart transplantation for failing single ventricle physiology. Eur J Cardiothorac Surg. 2003; 24:502–510.

Griffiths ER, et al. Evaluating failing Fontans for heart transplantation: predictors of death. Ann Thorac Surg. 2009; 88:558–563.

Gewillig M, et al. The Fontan circulation: who controls cardiac output? Interact CardioVasc Thorac Surg 2010;10 (3):428-433.

Kaneko, S, et al. Single right ventricles have impaired systolic and diastolic function compared to those of left ventricular morphology. J Am Soc Echocardiogr 2012;25(11): 1222-1230.

Chida A, et al. Soluble ST2 and N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide Combination. Circulation Journal 2014;78(2): 436-442.

Dieplinger B, et al. Soluble ST2 in heart failure. Clin Chim Acta 2015;443: 57-70.

Li SJ, et al. Atrial and ventricular mechanics in patients after Fontan-type procedures: atriopulmonary connection versus extracardiac conduit. J Am Soc Echocardiogr 2014; 27(6): 666-674.

Weiner RB, et al. The impact of isometric handgrip testing on left ventricular twist mechanics. J Physiol. 2012 Oct 15;590(Pt 20):5141-50.

Forsey J, et al. Speckle tracking echocardiography in pediatric and congenital heart disease." Echocardiography 2013;30(4): 447-459.

Ryo K, et al. Efficacy of longitudinal speckle tracking strain in conjunction with isometric handgrip stress test for detection of ischemic myocardial segments. Echocardiography. 2012 Apr;29(4):411-8.

Kim HK, et al. Load independence of two-dimensional speckle-tracking-derived left ventricular twist and apex-to-base rotation delay in nonischemic dilated cardiomyopathy: implications for left ventricular dyssynchrony assessment. J Am Soc Echocardiog. 2012 Jun;25(6):652-60.

Chantler PD, et al. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. J Appl Physiol 2008 Oct;105(4):1342-51

Kelly RP, et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. Circulation. 1992:86:513-521..

Argulian E, et al. Association of exercise tolerance with effective arterial elastance obtained noninvasively in patients with exertional dyspnea. J Am Soc Echocardiogr 2014;27(6): 675-679.

Briand M, et al. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly on left ventricular afterload and function in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment. J Am Coll Cardiol 2005;46(2): 291-298.

Stiver C, et al. Diastolic dyssynchrony differences in patients with single right ventricles vs. control patients. Congenit Heart Dis 2015;10:326-332.

Hsu TH, et al. Left ventricular systolic and diastolic dyssynchrony assessed by phase analysis of gated SPECT myocardial perfusion imaging: a comparison with speckle tracking echocardiography. Ann Nucl Med 2013;27:764–771.

Park SJ, et al. Left ventricular torsion by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with diastolic dysfunction and normal ejection fraction. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(10):1129-37.

Frescura C, et al. The new concept of univentricular heart. Front Pediatr.2014;2;1-17.

Ozawa H, et al. Contractility-afterload mismatch in patients with protein-losing enteropathy after the Fontan operation. Pediatr Cardiol 2014;35(7): 1225-1231.

Gewillig M, et al. The Fontan circulation after 45 years: update in physiology. Heart 2016;0:1.

Atz AM, et al. Factors associated with serum brain natriuretic peptide levels after the Fontan procedure. Congenit Heart Dis. 2011 Jul; 6(4): 313–321.

Schmitter D, et al. Clinical use of novel biomarkers in heart failure : towards personalized medicine. Heart Fail Rev. 2014;19(3):369-81.

Ky B, et al. High-Sensitivity ST2 for Prediction of Adverse Outcomes in Chronic Heart Failure. Circ Heart Fail. 2011;4:180-187.

Breidthardt T, et al. Heart Failure Therapy-Induced Early ST2 Changes May Offer Long-Term Therapy GuidanceJ Cardiac Fail 2013;19:821-828.

Shah RV, et al. Soluble ST2 and Galectin-3 in Heart Failure. Clin Lab Med 2014;34:87–97.-6.

Van Praagh R, et al. Anatomic types of tricuspid atresia: clinical and developmental implications. Circulation. 1971. 44:115.

Torrent-Guasp F, et al. The structure and function of the helical heart and its

buttress wrapping. The normal macroscopic structure of the heart. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2001 Oct;13(4):301-19.

Teerlink JR, et al. Effect of left ventricular sphericity on the evolution of ventricular dysfunction in rats with diffuse isoproterenol-induced myocardial necrosis. J Card Fail. 1998;4(1):45-56.

Ky B, et al. Left ventricular remodeling in human heart failure: quantitative echocardiographic assessment of 1,794 patients. Echocardiography. 2012;29(7):758-65.

Marchal P, et al. Relationship between left ventricular sphericity and trabeculation indexes in patients with dilated cardiomyopathy: a cardiac magnetic resonance study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013;14(9):914-20.

Rhodes J, et al. Non-Geometric Echocardiographic Indices of Ventricular Function in Patients with a Fontan Circulation. J Am Soc Echocardiogr. 2011; 24(11): 1213–1219.

Mornos C, et al. Additive value of torsion to global longitudinal left ventricular strain in patients with reduced ejection fraction. Acta Cardiol. 2011;66(5):565-72.

Bassareo PP., et al. Evaluation of regional myocardial function by Doppler tissue imaging in univentricular heart after successful Fontan repair. Echocardiography 2010;27(6): 702-708.

Park HE, et al. Impact of Loading Condition on the 2D Speckle Tracking–-Derived Left Ventricular Dyssynchrony Index in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Imaging. 2010;3:272-281.

Suffoletto MS, et al. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. Circulation. 2006;113:960 .968.

Friedberg MK., et al. Right ventricular mechanical dyssynchrony in children with hypoplastic left heart syndrome. J Am Soc Echocardiogr 2007;20(9): 1073-1079.

Ho PK, et al. Three-dimensional mechanical dyssynchrony and myocardial deformation of the left ventricle in patients with tricuspid atresia after Fontan procedure. J Am Soc Echocardiogr. 2012 Apr;25(4):393-400.

Fujiwara S, et al. The association between left ventricular twisting motion and mechanical dyssynchrony: a three-dimensional speckle tracking study.Heart Vessels. 2016;31(2):158-64.

Moiduddin N, et al. Two-dimensional speckle strain and dyssynchrony in single right ventricles versus normal right ventricles. J Am Soc Echocardiogr 2010;23(6): 673-679.

Bossers SS, et al. Ventricular function and cardiac reserve in contemporary Fontan patients. Int J Cardiol. 2015;196:73-80.

Han SH, et al. Analysis of grip and pinch strength in Korean people. J Korean Orthop Assoc 2009; 44: 219-225.

Hollenberg SM. Vasodilators in acute heart failure. Heart Fail Rev. 2007;12(2):143-7.

Myers, CD, et al. Mechanisms of systemic adaptation to univentricular Fontan conversion." J Thorac Cardiovasc Surg 2010;140(4): 850-856, 856 e851-856.

Hebson CL, et al Hemodynamic phenotype of the failing Fontan in an adult

population." Am J Cardiol 2013;112(12): 1943-1947.

Myers KA, et al. Noninvasive assessment of vascular function and hydraulic power and efficiency in pediatric Fontan patients. J Am Soc Echocardiogr 2013;26(10): 1221-1227.

Abstract

Fontan failure as a late complication of Fontan operation represents a significant challenge to manage. Failing Fontan patients have two modes of presentation: those with impaired ventricular function and those with preserved ventricular function but with failing Fontan physiology. Therefore, it is important to early diagnose Fontan failure. In this study, we evaluated load-dependent mechanical dyssynchrony, myocardial deformation of left ventricle (LV) and the change of Fontan circulation in asymptomatic adults with tricuspid atresia (TA) after Fontan procedure.

Comparative analysis was performed between 29 asymptomatic tricuspid atresia (type 1) patients with normal LV ejection fraction (> 50%) and 21 normal healthy controls. After baseline measurements, isometric hand grip test (IHGT) was used to increase LV afterload. Subsequently, sublingual nitroglycerin was administered to modify preload. Conventional echocardiographic parameters, LV strain, arterial- ventricular coupling, LV dyssynchrony index and LV torsion, were calculated under each condition. B-type natriuretic peptide (BNP) and soluble ST2 as indicators of heart failure were obtained.

In soluble ST2, there was no significant difference between two groups (35.8 ± 9.8 ng/mL vs. 29.8 ± 10.3 ng/mL; P = 0.115) and BNP increased in the patient group (58.0 ± 74.2 pg/mL vs. 15.8 ± 3.1 pg/mL; P = 0.005). At baseline, in the TA group diastolic sphericity index increased (0.74 ± 0.13 vs. 0.49 ± 0.05; P < 0.001), LV longitudinal strain decreased (-16.7 ± 2.3% vs. -20.1 ± 2.0%; P < 0.001) and arterial-ventricular coupling elevated (0.72 ±

0.41 vs. 0.52 ± 0.15; $P = 0.023$). The difference in time-to-peak radial strain between the anteroseptal and posterior segments (LVdys-2) (32.4 ± 73.4 ms vs. 3.8 ± 10.3 ms; $P = 0.047$) and the absolute difference in time-to-peak radial strain for 6 segments (LVdys-6) (62.3 ± 88.9 ms vs. 7.0 ± 13.7 ms; $P = 0.003$) increased in the TA groups compared to the control group. At baseline, LV torsion (12.6 ± 7.9° vs. 19.2 ± 8.6°; $P = 0.007$), basal rotation (-1.1 ± 2.4° vs. -4.4 ± 1.7°; $P < 0.001$), twist rate (50.9 ± 27.0 °/s vs. 87.8 ± 31.3 °/s; $P < 0.001$), untwist rate (51.2 ± 28.7 °/s vs. 75.4 ± 28.9 °/s; $P = 0.005$), and torsional rate (76.0 ± 36.9 °/s vs. 123.5 ± 39.6 °/s; $P < 0.001$) decreased in the TA patients. The repetitive measured-ANOVA by Greenhouse-Geisser method among baseline, IHGT, and nitroglycerin administration showed the different load-dependent responses between two groups about LV longitudinal strain (group $P < 0.001$, within $P = 0.848$, interaction $P = 0.045$), LVdys-6 (group $P = 0.042$, within $P = 0.026$, interaction $P = 0.379$), and LV torsion (group $P = 0.027$ within $P = 0.106$, interaction $P = 0.058$).

In conclusion, although asymptomatic adult TA patients after Fontan procedure had normal LV ejection fraction, their LV deformations were impaired and abnormal load-dependent responses were also demonstrated.

Keywords: tricuspid atresia, Fontan, heart failure, ventricular deformation, dyssynchrony, ventricular load

Student Number: 2007-30487