Original Articles Korean Circulation J 2002;32(4):330-338

# 압력과부하 좌심실 비후-퇴행모델의 확립과 그에 따른 심자도 변화

충북대학교 의과대학 내과학교실,[1] 신경외과학교실[2]
한국표준과학연구원 초전도그룹,[3] 충북대학교 의학연구소[4]
연태진[1,4] · 김영규[2,4] · 오광식[1,4] · 박해남[1,4] · 권진숙[1,4]
최소영[1,4] · 김동운[1,4] · 조명찬[1,4] · 이용호[3] · 권혁찬[3]

# Establishment and Magnetocardiographic Changes of Pressure Overload Left Ventricular Hypertrophy and Its Regression in Rats

**Tae-Jin Youn, MD[1,4], Young-Gyu Kim, MD[2,4], Kwang-Sik Oh, MD[1,4], Hainan Piao, MD[1,4], Jin-Sook Kwon, DVM[1,4], So-Young Choi, BSc[1,4], Dong-Woon Kim, MD[1,4], Myeong-Chan Cho, MD[1,4], Yong-Ho Lee, PhD[3] and Hyukchan Kwon, PhD[3]**

*[1]Department of Internal Medicine and [2]Neurosurgery, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju; [3]Superconductivity Group, Korea Research Institute of Standards and Science, Taejon; [4]Chungbuk National University Medical Research Institute, Cheongju, Korea*

## ABSTRACT

**Background and Objectives** : Regression of left ventricular hypertrophy (LVH) is important because development of myocardial ischemia, heart failure or arrhythmias may be reduced. However, an animal model for LVH regression is not well established and there are no useful parameters to predict LVH regression. Magnetocardiogram (MCG), magnetic signal generated from the heart, has recently been investigated for the detection of electrical current changes of the heart. This study was undertaken to establish rat models of LVH-regression and to assess MCG changes during LVH induction and regression. **Materials and Methods** : Rat models of pressure overload LVH were established by transverse aortic constriction (TAC) and LVH regression was generated by untying 2 weeks after TAC. Hemodynamic, echocardiographic and biochemical evaluation were performed in order to confirm this model. Magnetic fields were recorded with a SQUID gradiometer before and after TAC, and also recorded at 1, 3, 7, and 14 days after untying, respectively. **Results** : Rat models of LVH-regression were established successfully by TAC and untying. The pressure gradient across TAC disappeared within 10 minutes after untying. LV weight, LV weight/body weight ratio, LV mass and expression level of atrial natriuretic factor were significantly increased following TAC and decreased to baseline value after pressure unloading. Deeper S waves and strain patterns were observed after LVH induction and gradually returned to basal levels over the 2 weeks after untying. **Conclusion** : MCG changes in the rat models of LVH-regression indicate that MCG can be a helpful modality for the diagnosis and evaluation of LVH as well as follow-up after treatment of LVH. **(Korean Circulation J 2002;32(4):330-338)**

**KEY WORDS** : Hypertrophy, left ventricular ; Magnetocardiogram ; SQUID.

논문접수일 : 2002년 1월 23일
심사완료일 : 2002년 3월 5일
교신저자 : 조명찬, 361 - 711 충북 청주시 흥덕구 개신동 62 충북대학교 의과대학 내과학교실
전화 : (043) 269 - 6356 · 전송 : (043) 273 - 3252 · E - mail : mccho@med.chungbuk.ac.kr

## 서 론

좌심실 비후는 그 자체로는 증상이 없지만 심근허혈, 심부전 혹은 심실성 부정맥의 발생 등 심장병에 의한 이환율 및 사망률의 증가를 가져오는 강력한 독립인자이다.[1] 고혈압으로 압력과부하에 의한 좌심실 비후가 동반된 환자에서 혈압을 조절하면 좌심실 비후의 퇴행 (regression)이 발생하고, 심혈관 합병증에 의한 사망을 낮추며 생명연장에 기여하는 바가 크므로 고혈압 환자에서 좌심실 비후의 진단과 치료는 중요한 임상적 의의를 갖는다.[2-5] 좌심실 비후를 진단하는데 가장 기본적으로 이용되는 방법은 심전도로서 QRS complex 전위의 증가와 심실의 재분극의 변화로 인한 ST 분절의 하강, T파의 역위 등의 소견이 특징적이다. 그러나 좌심실 비후의 심전도 진단 기준은 만족할 만한 예민도와 특이도를 갖지 못하며, 심전도 신호는 흉곽 조직에 의해 심한 전기적 영향을 받아 QRS complex 전위의 크기가 차이를 보일 수 있어 비만한 환자의 경우는 위음성이 많이 나오며 흉벽이 얇은 경우는 위양성을 보일 수 있다.[6] 좌심실 비후를 평가하는 다른 방법인 심초음파는 빠르고, 비침습적이며 비교적 좌심실 비후를 잘 검출하는 등의 장점이 있기는 하나 검사비가 비싸고, 관찰자간 혹은 관찰자 내에서의 차이가 발생하는 단점이 있다. 이외에도 좌심실 비후를 알기 위한 방법으로 자기공명영상 등의 방법이 있기는 하나 검사비가 너무 비싸 특별한 경우를 제외하고는 임상에서 잘 사용되지 않는다.

살아있는 생명체의 심장, 근육 또는 뇌신경 조직에서는 세포의 활동에 의해 이온전류가 발생하는데 이로 인해 체표면에 발생되는 전위차인 전기적 신호를 기록하는 것이 심전도, 근전도 또는 뇌파이다. 이러한 이온전류에 의해 발생하는 미세한 자장을 생체자기라 하며 인체의 각 부위에서 발생되는 미세한 자장을 고감도 센서인 초전도 양자 간섭장치(Superconducting Quantum Interference Device, SQUID)로 측정할 수 있다.[7-9] 생체자기 계측기술이 최근 많은 발전이 있어 왔고 측정한 생체자기를 의학적 진단이나 예후 판정 혹은 치료에 활용하기 위한 연구도 꾸준히 진행되고 있으며 그 중 뇌자도와 심자도(magnetocardiogram, MCG)가 가장 먼저 개발되어 일부 임상에 응용되고 있다.[9-11] 자기장의 전도는 인체 조직에서 거의 진공과 같은 상태이기 때문에 SQUID와 자기장 원천 사이의 정확한 신호를 얻을 수 있으며, 자기장 신호의 원천을 비침습적으로 평가할 수가 있다는 장점이 있으며[7] 각종 생체자기 측정은 비접촉, 비파괴적이면서 자장을 발생시키는 체내 활동전류에 대한 3차원적인 정보를 얻는데 유용하게 사용될 수 있다. 또한 자기공명영상 등으로부터 얻은 해부학적인 정보와 결합했을 때 매우 유용한 의학적 정보를 얻을 수 있다.

심자도는 심장의 전기적 활동에 의하여 발생되는 자기장을 감지, 분석, 해석하는 새로운 생체자기 계측기술이다.[7-10] 여러 연구에서 심자도를 이용하여 여러가지 심실성 혹은 상심실성 부정맥들의 기원과 부전도로(accessory pathway) 등의 위치를 비교적 용이하게 찾을 수 있다고 알려져 있고,[12][13] 심전도에서 확인이 되지 않는 심근허혈을 더욱 예민하게 진단할 수 있다는 보고들이 있다.[14] 1970년대에 처음으로 SQUID로 심자도를 측정한 이후에 많은 연구들이 진행되어 오고 있으나 현재까지 좌심실 비후의 심자도 소견에 관한 보고는 일부 있지만[15-17] 좌심실 비후의 퇴행에 관한 심자도 변화에 대해서는 보고가 전무한 실정이다.

본 연구는 백서에서 압력과부하에 의한 좌심실 비후를 유발시키고 부하의 제거로 좌심실 비후의 퇴행을 가져오는 모델을 확립하고, 이에 따른 심자도 소견을 분석하여 심자도가 좌심실 비후의 진단과 추적관찰에 유용하게 이용될 수 있는지를 알아보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 압력과부하 심비후-퇴행 모델

체중 250~300 g의 백서(Sprague-Dawley rat)를 대상으로 ketamine(100 mg/kg)과 xylazine(2.5 mg/kg)을 복강내로 투여하여 전신 마취를 시킨 후 기관내 삽관을 하고 소동물 인공호흡기(Harvard rodent ventilator, Model 683, USA)에 연결시켜 인공호흡을 실시하였다. 이후 모든 수술은 수술현미경하에서 이루어졌으며 미세수술기법을 이용하였다. Needle electrode로 심전도를 관찰하면서 좌측 두 번째 늑간 부위에 작은 구멍을 만든 후 박리하여 횡행대동맥이 잘 관찰되면 microcurette으로 좌우 경동맥 중간의 횡행대동맥을 떠올렸다. Microcurette 구멍으로 7-0 black silk를 통과시켜 횡행대동맥 아래로 빼내고 횡행대동맥 위에 22G의 blunt needle을 위치시켜 완전 결찰하고 needle을 빨리 제거하였다. 이렇게 하면 횡행대동맥 부분협착(tr-

ansverse aorta constriction, TAC)에 의해 좌심실에 압력과부하가 발생하고 2주 후에 좌심실 비후가 발생되는 모델이 형성된다(Fig. 1A).[18] 음압으로 흉곽내 공기를 제거함으로서 기흉을 없애고 절개부위를 봉합하였다.

TAC 시행 2주 후에 TAC 전후의 압력을 측정하여 압력차(pressure gradient)를 확인한 후 결찰을 풀어 압력과부하를 제거함으로서 심비후의 퇴행이 발생하는 심비후-퇴행모델을 확립하였다. TAC을 만들 때와 같은 방법으로 미세수술을 다시 실시하여 횡행대동맥에 결찰하였던 silk tie를 TAC 2주 후에 제거하였다(Fig. 1B). 본 실험에 이용한 백서는 다음과 같이 분류하였다. 대조군(Control group)은 TAC은 하지 않고 sham 수술만 실시한 군(n=11)이며, 좌심실 비후군(TAC group)은 TAC 수술 2주 후에 압력과부하에 의한 좌심실 비후가 발생한 군(n=19)이고, 좌심실비후의 퇴행군(TAC-U group)은 TAC 수술 2주 후에 TAC을 풀어줌(untying)으로서 좌심실의 압력과부하를 제거한 군으

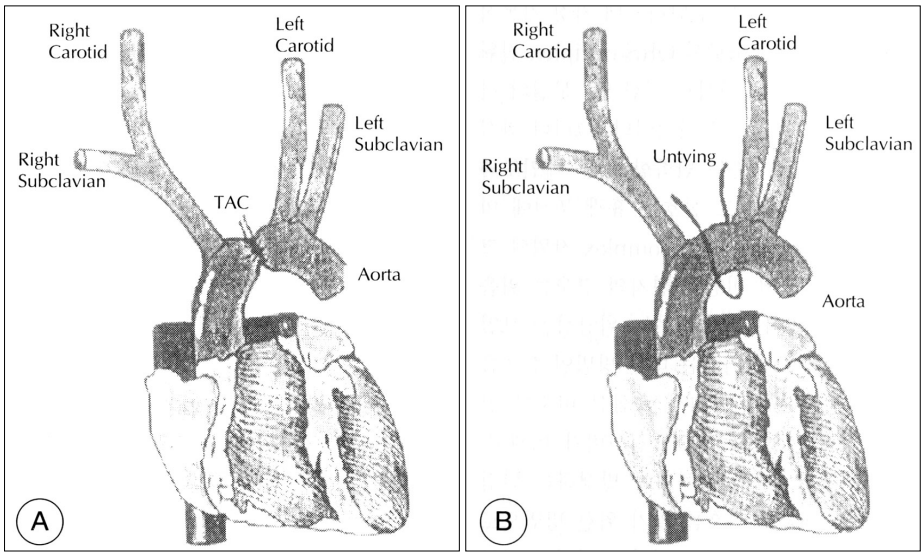


**Fig. 1.** Schematic illustration of the pressure overload induced left ventricular hypertrophy (LVH) and regression model in rats. LVH was developed 2 weeks after transverse aortic constriction (TAC) (A). Regression of LVH was induced by the untying at 2 weeks after TAC (B).

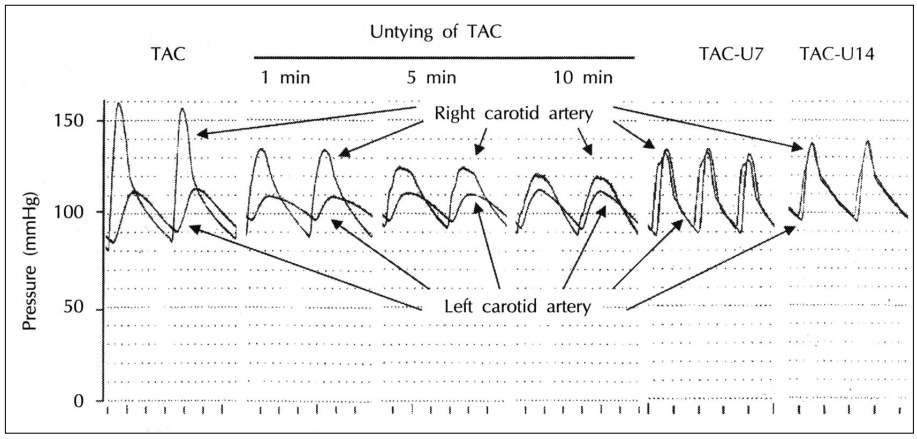


**Fig. 2.** Changes of pressure gradient in the left ventricular hypertrophy-regression model. Pressure gradient developed by transverse aortic constriction (TAC) was decreased immediately after untying of TAC and pressure tracings of both carotid arteries were identical from 1 week after untying.

로 하였다. TAC-U1 군(untying 1일 후), TAC-U3 군(untying 3일 후), TAC-U7 군(untying 7일 후), TAC-U14 군(untying 14일 후)으로 나누어 분석하였으며 각각 7마리씩 할당되었다.

### 혈역학적 분석과 심초음파 소견 및 좌심실의 무게 분석

TAC 수술 2주 후에 좌심실 비후의 확인과 퇴행의 유도를 위해 횡행대동맥에 결찰하였던 silk tie를 untying할 때 우측 경동맥과 좌측 경동맥에 PE50 tube를 삽관하여 pressure transducer에 연결한 후 양쪽의 압력을 동시에 측정하여 TAC 전후의 압력차(pressure gradient)를 확인하였다(Fig. 2). TAC을 푼 후 시간에 따른 압력의 변화를 기록하였으며 압력차가 소실되는 것이 확인되면 수술부위를 봉합하고 TAC-U 군으로 분류하였다.

압력과부하 좌심실 비후-퇴행모델에서 좌심실의 형태적 및 기능적 변화는 심초음파 검사로 확인하였다. 이면성 및 M-형 심초음파 검사는 2.5% avertin(15 μL/g)으로 전신마취 후 TAC 수술 전(n=4), TAC 수술 2주 후(n=8) 및 untying 7일(n=4)과 14일 후(n=3)에 실시하였다. 확장기말 심실 중격의 두께(IVSd)와 좌심실 후벽의 두께(LVPWd), 확장기말 좌심실 내경(LVIDd)을 측정하였으며, LV mass(LVM)는 다음과 같은 공식으로 구하였다.

$$LVM(mg) = ((LVIDd + IVSd + LVPWd)^3 - LVIDd^3) \times 1.055$$

대조군(n=4), TAC 군(n=8), TAC-U1 군(n=2), TAC-U3 군(n=3), TAC-U7 군(n=4), TAC-U14 군(n=4)의 심장을 각각 적출하여 좌심실만 분리하여 무게(LVW)를 측정하였으며 체중으로 나누어 표준화(LVW/BW ratio)하였다. 초음파로 구한 LVM와 실제 측정한 좌심실 무게의 상관관계를 분석하였다.

### Atrial Natiuretic Factor(ANF) mRNA의 발현 분석

대조군(n=3), TAC 군(n=5), TAC-U 군(각각 n=2)에서 좌심실만을 적출하여 RNeasy Mini Kit(Qiagen, USA)로 RNA를 추출한 후, 10 μg의 RNA를 1% formaldehyde agarose gel(1×MOPS buffer)에서 전기영동(100V, 4시간)을 실시하였다. Agarose gel을 여러 번 세척하여 formaldehyde를 제거하고 nitrocellulose membrane으로 capillary transfer 시켰다. Membrane은 UV crosss linking으로 RNA를 immobilize 시키고 Quick hybridization solution(Stratagene, USA)으로 65℃에서 30분간 prehybridization하였다. 좌심실 비후를 나타내는 표식자로 ANF probe를 이용하였다. Radiprime II(Amersham, USA)로 random labeling한 후 2분간 boiling하여 denaturation 시켜 membrane과 hybridization하였다(65℃, 15시간). Hybridization이 끝나면 membrane을 washing solution으로 여러 번 세척한 뒤 X-ray film(Kodak-OMAT AR)에 -70℃에서 하룻밤 감광한 후 현상하였다. Nothern blot 분석시의 internal standard는 GAPDH를 이용하였으며 ANF mRNA의 발현정도를 각각 정량하여 비교하였다.

### 심자도의 측정과 분석

심자도는 대조군(n=3), TAC 군(n=4)과 TAC-U 군 (각각 n=4)을 대상으로 한국표준과학연구원에 설치된 자기차폐실에서 64-채널 초전도 양자 간섭장치(64-channel SQUID)를 이용하여 과거에 기술한 방법대로 측정하였다.[9] 요약하면 자장검출코일은 외변의 크기가 12 mm×12 mm인 두 개의 코일이 연결된 1차 직렬 평면형 미분계(planar gradiometer)를 사용하였고, 두 검출코일의 중심에서 중심사이의 거리, 즉 baseline은 40 mm이었으며 검출코일은 공간적 기울기(tangential component)를 측정하였다. 마취시킨 백서를 앙와위로 누인 후 백서와 검출코일 중심부와의 거리는 25 mm 정도를 유지하며 심자도를 측정하였다. 잡음수준은 회로를 작동시켰을 때 1 Hz 이상에서 10 $fT\sqrt{Hz}$ 이하이었다. 자기장은 0.1~100 Hz 주파수의 대역통과 필터(bandpass filter)와 60 Hz notch filter를 사용하여 1분간 기록하였다. 이렇게 얻어진 심자도를 대조군, 횡행대동맥 결찰 2주 후인 TAC 군, 결찰을 풀어준 2주 후인 TAC-U14 군을 비교 분석하였다.

### 통계처리

모든 자료의 값은 평균±표준편차로 표시하였으며, 통계분석은 SPSS ver 7.0를 사용하였고, 대조군과 TAC 군 및 TAC-U 군 간의 측정값의 차이 및 유의성은 Students t-test를 통해 검증하였으며, $p<0.05$인 경우를 통계적으로 의미가 있는 것으로 하였다.

## 결 과

### 압력과부하와 부하의 제거에 의한 좌심실 비후-퇴행모델의 확립

대표적인 예를 살펴보면 TAC에 의해 유발한 좌심실 비후모델는 양쪽 경동맥 사이에 50 mmHg 정도의 압력차(pressure gradient)를 보였다. TAC을 untying한 1분 후에 압력차는 25 mmHg로 감소하였고 5분 후에는 15 mmHg로 더욱 더 감소하였으며 10분이 경과하면 압력차는 거의 소실되어 7 mmHg 정도의 압력차만 남았다(Fig. 2).

백서의 횡행대동맥을 부분 결찰을 시행하여 2주가 경과한 좌심실 비후군(TAC 군, n=15)에서 우경동맥의 평균 수축기압은 151.1±21.5 mmHg이고 좌경동맥은 117.1±20.1 mmHg로 우경동맥압이 유의하게 증가되어 있었으며($p<0.0005$) 평균 압력차는 30 mmHg 정도이었다. Untying 1주와 2주 후에는 우경동맥과 좌경동맥 간의 압력차가 완전히 소실된 후 지속되어 압력과부하와 부하의 제거에 의한 좌심실 비후-퇴행모델을 혈역학적으로 확인하였다.

### 좌심실 비후-퇴행모델의 심초음파 소견 및 좌심실 무게 분석

좌심실의 내경이나 수축기 지표인 fractional shortening 및 심박수는 대조군, TAC 군, TAC-U7 군 및 TAC-14군 간에 차이를 보이지 않았다(Table 1). IVSd와 LVPWd는 TAC 군(n=7)이 각각 1.94±0.38 mm와 2.24±0.37 mm로 대조군(n=6)의 1.28±0.13 mm와 1.30±0.26 mm에 비해 유의하게 증가되었으나(Fig. 3, $p<0.005$), TAC의 untying 1주에 유의하게 감소하여 untying 2주 후에는 대조군의 수준으로 유지되었다(Table 1). LV mass도 같은 소견을 보여 TAC 군(958.8±294.7 mg)이 대조군(515.4±180.8 mg)에 비해 1.86배 증가하였으나($p<0.01$) untying 1주와 2주 후에는 각각 581.9±135.5 mg과 515.9±115.9 mg으로 감소하였다($p<0.05$). 체중으로 좌심실질량을 표준화시키더라도 같은 소견을 보여 체중에 따른 좌심실질량 지표는 큰 차이를 보이지 않았다.

**Table 1.** Echocardiographic data

| Group | n | BW (g) | IVSd (mm) | LVPWd (mm) | LVIDs (mm) | LVIDd (mm) | FS (%) | LVM (mg) | HR (/min) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Control | 6 | 233.7±12.6 | 1.28±0.13 | 1.30±0.26 | 3.97±1.36 | 6.52±0.99 | 40.7±14.3 | 515.4±180.8 | 278.0±35.6 |
| TAC | 7 | 265.6±21.6† | 1.94±0.38* | 2.24±0.37† | 3.39±0.89 | 6.23±0.86 | 45.9±11.2 | 958.8±294.7† | 277.0±19.8 |
| TAC-U7 | 5 | 233.0±20.5‡ | 1.39±0.01‡ | 1.58±0.34‡ | 3.50±1.39 | 6.30±0.57 | 45.6±17.3 | 581.9±135.5‡ | 252.6±58.4 |
| TAC-U14 | 4 | 240.4±10.3 | 1.39±0.02‡ | 1.36±0.28§ | 4.02±0.48 | 6.22±0.46 | 35.5±3.3 | 512.5±115.9‡ | 262.8±24.4 |

BW : body weight, IVSd : diastolic interventricular septal thickness, LVPWd : diastolic left ventricular posterior wall thickness, LVIDs : systolic left ventricular internal dimension, LVIDd : diastolic left ventricular internal dimension, FS : fractional shortening, LVM : left ventricular mass, HR : heart rate, TAC : transverse aortic constriction, * : $p<0.05$, † : $p<0.01$ vs Control group, ‡ : $p<0.05$, § : $p<0.01$ vs TAC

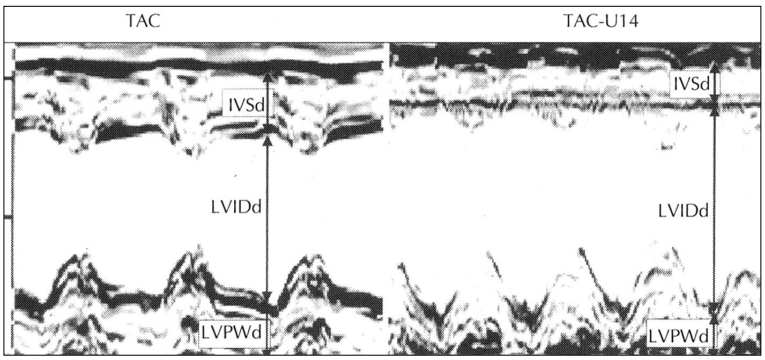


**Fig. 3.** M-mode echocardiogram of left ventricular hypertrophy (LVH)-regression model. In pressure overload induced LVH group (TAC group), diastolic thickness of interventricular septum (IVSd) and LV posterior wall (LVPWd) was markedly increased with normal LV cavity size (LVIDd). Two weeks after untying of TAC (TAC-U14 group), IVSd and LVPWd was returned to baseline value.

**Table 2.** Changes of left ventricular weight (LVW) and left ventricular weight-to-body weight (LVW/BW) ratio during the induction and regression of LV hypertrophy

| Group | n | BW (g) | RAW (mm) | LAW (mm) | RVW (mm) | LVM (mg) | LVW/BW (mg/g) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Control | 6 | 233.7±12.6 | 14.5± 1.1 | 21.1± 4.3 | 175.7± 9.7 | 524.6±38.7 | 2.26±0.28 |
| TAC | 7 | 265.6±21.6† | 16.4± 3.2 | 22.7± 4.7 | 172.3±30.5 | 714.3±91.8† | 2.69±0.31* |
| TAC-U1 | 4 | 227.6± 8.7§ | 18.1± 4.5 | 20.9± 5.9 | 145.8±27.5 | 544.2±90.6‡ | 2.39±0.37 |
| TAC-U3 | 5 | 199.8±15.9§ | 17.7± 5.8 | 21.2±11.0 | 133.8±38.5 | 526.5±22.6§ | 2.64±0.17 |
| TAC-U7 | 5 | 233.0±20.5‡ | 20.1±12.4 | 22.5± 5.2 | 177.0±52.0 | 516.7±23.8§ | 2.21±0.09‡ |
| TAC-U14 | 4 | 240.4±10.3 | 21.9± 7.8 | 23.5± 5.9 | 153.6±23.8 | 573.0±36.4‡ | 2.38±0.07 |

RAW : right atrial weight, LAW : left atrial weight, RVW : right ventricular weight, TAC : transverse aortic constriction, * : p<0.05, † : p<0.01 vs Control group, ‡ : p<0.05, § : p<0.01 vs TAC group

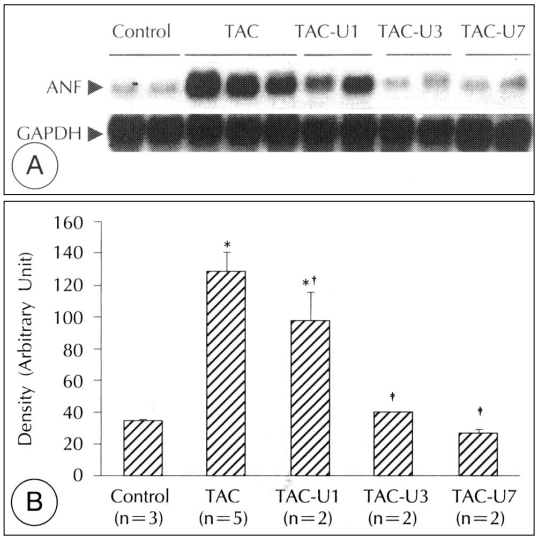


**Fig. 4.** Expression level of atrial natriuretic factor (ANF) mRNA in left ventricular hypertrophy-regression model. ANF mRNA expression was significantly increased after transverse aortic constriction (TAC) and decreased after induction of LVH (left ventrichlar hypertrophy) regression by untying. The expression level was nearly normal from 3 days after pressure unloading. * : p<0.05 vs Control group, † : p<0.05 and ‡ : p<0.005 vs TAC group.

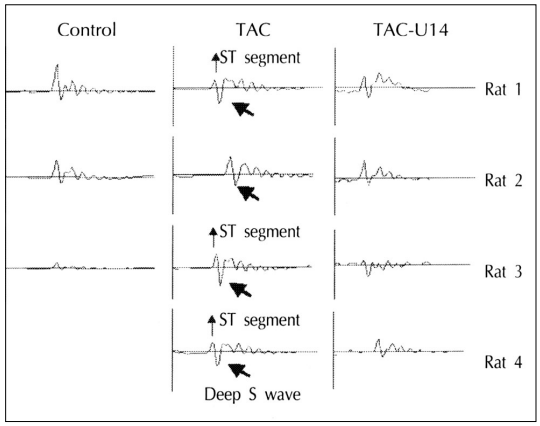


**Fig. 5.** Magnetocardiographic finding in the left ventricular hypertrophy (LVH)-regression model. Deep S wave and elevated ST segment (LV strain pattern) was observed in the rats of pressure overload induced LVH (TAC group). Two weeks after pressure unloading (TAC-U14 group), LV strain pattern was not evident and S wave of TAC-U14 group became more shallow than that of TAC (transverse aortic constriction) group.

적출한 심장을 각 방실로 나누어 무게를 측정하였을 때 우심방, 좌심방 및 우심실의 무게는 대조군, TAC 군, TAC-U 간에 차이를 보이지 않았다(Table 2). 체중(BW)으로 표준화한 좌심실의 무게의 비(LVW/BW ratio)는 대조군(2.16±0.28)에 비해 TAC 군(2.69±0.31)이 유의하게 증가되었으며($p<0.005$), untying 1일(2.39±0.37)과 3일(2.64±0.17)에는 유의한 차이를 보이지 않으나 untying 1주(2.21±0.09) 후부터 유의하게 감소하였다($p<0.05$). 심초음파로 구한 LV mass와 실제로 측정한 LVW간에는 유의한 상관관계가 있었다($y=0.24x+426.5$, $r=0.73$, $p<0.01$).

### 좌심실 비후와 퇴행에서 ANF mRNA의 발현정도

심비후 지표인 ANF mRNA의 발현은 대조군에 비해 TAC 군이 4.3배 증가하였다가 untying 1일 후에는 TAC 군에 비해서는 유의한 감소를 보이나($p<0.05$) 대조군에 비해서는 2.7배 증가된 상태이었다(Fig. 4). Untying 3일 후 부터의 ANF mRNA의 발현정도는 대조군과 차이를 보이지 않았다. 압력과부하의 제거시 LV mass와 LVW/BW ratio의 감소보다 ANF mRNA의 발현이 더 빨리 감소하였다.

### 좌심실 비후-퇴행모델의 심자도 소견

대조군(n=3)의 심자도 소견에 비해 좌심실 비후를

유발시킨 TAC 군(n=4)의 심자도는 좌심실의 자장변화를 반영하는 채널 2, 3, 12에서 보다 깊은 S파의 모양을 모든 TAC 군에서 보였으며, 75%에서 QRS complex의 벡터와 ST 분절의 벡터가 서로 다른 방향인 MCG strain pattern을 나타내었다(Fig. 5). TAC의 untying으로 좌심실 비후의 퇴행이 일어난 TAC-U14 군(n=4)의 심자도는 TAC 군에서 관찰되었던 LV strain pattern이 없어지면서 QRS complex의 벡터와 ST 분절의 벡터가 같은 방향인 정상적인 패턴이 되었으며 채널 2, 3, 8, 13에서 깊은 S파가 감소하였다(Fig. 5).

## 고 찰

동물모델은 질병의 발생기전, 병태생리에 관한 연구를 가능케 할 뿐만 아니라 치료모델로 이용하여 치료효과의 판정과 예후의 결정 등에 이용할 수 있어 유용하며 임상으로의 적용성도 높다. 심비후와 심부전의 동물모델은 심근허혈모델, 압력과부하 혹은 용적과부하모델, 장기적인 빈맥성 심박조율모델, 심근손상모델과 유전적으로 형질을 변환시킨 동물모델 등이 있다.[19-22] 심비후에서 심부전으로 이행되는 과정이나 심실의 재형성(remodeling) 등에 대한 연구를 위해서 사람을 대상으로 할 수 없어 동물모델이 필수적이며 새로운 약물치료의 효과를 평가하기 위해 혈역학적 변화와 신경호르몬계 활성 등에 대한 연구와 전임상단계(preclinical stage)에서의 생존율 연구도 동물모델에 의존할 수 밖에 없다.[21)23)]

임상적으로 매우 흔하고 중요한 고혈압은 압력과부하에 의한 심비후가 발생하며 치료를 제대로 하지 않으면 심부전으로 이행된다. 이를 해결하기 위한 노력의 일환으로 압력과부하에 의한 심비후와 그에 따른 심부전의 분자생물학적 기전을 이해하면 치료방법이 도출해 낼 수 있으며, 고혈압의 치료시 발생되는 혈압의 감소 즉 부하의 소실이 심장의 구조나 기능 및 유전자의 발현양상에 어떤 변화를 가져오는지를 알기 위해 좌심실 비후-퇴행모델을 확립하고 심자도로 그 과정을 예측할 수 있는 지를 연구하였다. TAC 수술 2주 후에 측정한 TAC 전후의 평균 압력차는 30 mmHg 정도이나 좌심실 비후가 잘 유발되었고 좌심실의 크기나 수축기 기능에는 영향을 미치지 않았다. 압력과부하를 제거하면 압력차는 즉시 소실되나 좌심실 비후의 퇴행은 점진적으로 진행하여 1주가 지나서야 좌심실의 질량과 무게가 원상태로 회복되었다. 압력과부하시 증가된 ANF mRNA의 발현은 untying 시에 LV mass와 LVW/BW ratio의 감소 보다 더 빨리 감소하여 태아형 유전자의 발현의 변화가 좌심실 퇴행을 일찍 예견할 수 있는 지표가 될 수 있음을 시사하였다. 그러나 실제 임상에서는 좌심실의 조직으로 RNA를 얻어 Northern blot analysis, reverse transcriptase-polymerase chain reaction 혹은 cDNA microarray 등을 하여야 하나 현실적으로 고혈압 환자에게서 생검을 통해 좌심실의 조직을 얻는 것은 불가능하다. 심초음파로 구한 LV mass와 실제로 측정한 LVW 간에 유의한 상관관계가 있어 좌심실 비후와 퇴행의 진단 및 추적에 심초음파가 유용하나 검사비가 비싸고 검사자에 의해 다소 달라질 수 있다는 단점이 있어 왔다.

전기적 신호는 비교적 측정이 용이하기 때문에 일찍 발견되었지만, 자기신호는 있을 것으로 추정만 했을 뿐 너무 미약하여 측정이 늦었으나 1963년 Baule 등[24)]에 의해 2백만회나 감은 코일 2개를 사용하여 최초로 심자도(MCG)를 측정하였다. 당시에는 현재와 같은 자기차폐실에서 측정하지 않았으며, 따라서 개방형 회로 내에서는 지구의 자기장이 심장 자기장의 수백만 배나 크기 때문에 많은 신호 왜곡을 가져올 수 밖에 없었다. 이를 극복하기 위해 현재는 자기차폐실내에서, 즉 폐쇄형 회로에서 심자도를 측정을 하게 되었는데, 1967년에 Safonov 등[25)]과 Cohen 등[26)]이 실험실적으로 제작된 자기차폐실에서 처음으로 심자도를 측정하였다. 생체자기계측에 대한 연구는 1969년 SQUID가 개발되면서 본격적으로 시작되어 고감도 SQUID 센서의 성능도 점차 향상되어 지금은 지자기의 100 억분의 1 정도의 작은 자기신호(10-14 테슬라)를 측정할 수 있게 되었으며 SQUID를 이용하여 저잡음의 심자도를 측정을 하고 있으며[27)] 이를 이용해 현재까지 많은 연구가 진행되고 있다. 본 연구진은 국내에서는 처음으로 급성심근경색 모델에서 심자도를 측정하여 보고하였다.[9)]

심장의 자기장은 심전도를 발생하는 것과 동일한 이온전류에 의해 형성되므로 심자도의 모양은 QRS complex, T, P 그리고 U 파 등 심전도와 동일한 모양을

하게 되나 자기신호는 심전도처럼 피부의 저항성이나 매질 등의 문제들에 의해 영향을 받지 않는다. 심장의 정상적인 기능을 저해하는 부분에서 활동전류의 흐름이 달라지기 때문에 심자도의 분포를 측정하면 그 위치를 정확하게 알 수 있다. 1984년 Fujino 등[16]이 좌심실 비후의 심자도 소견으로 QRS complex 전위의 증가와 T 파의 역위가 현저하다고 보고하였으며, 2000년 Karovan 등[15]은 좌심실 비후시 MCG strain pattern과 QRS area의 증가, QRS area에서 T 파의 area를 뺀 값(QRS - T combination)의 증가 등이 관찰된다고 하면서 이중 QRS - T combination이 예민도와 특이도가 가장 높다고 보고하였다. 이는 심전도나 심자도는 심장의 전기활동에 의한 동일한 이온전류에 의해 발생하고, 차이점은 자기장은 전류의 수직방향으로 형성되므로 심전도에서 좌심실 비후의 소견인 QRS complex 전위의 증가나 T 파의 역위 등이 심자도에서는 QRS area의 증가나 MCG strain의 소견을 보일 수 있음을 유추할 수 있다.

본 연구에서는 60 Hz 주위에서 notch filter에 의한 oscillating artifact로 T파의 oscillation이 일어나 QRS - T combination을 구할 수는 없었으나 좌심실 비후의 심자도 소견으로 과거에 보고되었던 MCG strain pattern이 관찰되었으며 이전에는 보고되지 않았던 깊은 S 파의 소견이 관찰되었고 좌심실 비후의 퇴행시에 다시 S 파가 얕아짐을 확인할 수 있었다. 이는 향후 심자도가 좌심실 비후와 퇴행의 진단, 치료, 치료효과의 판정, 추적관찰 등 임상에 이용될 수 있음을 시사하였고 또한 기초적 연구에 도움을 줄 수 있으리라 생각된다.

본 연구에서는 실험적으로 횡행대동맥의 부분 결찰에 의해 발생된 압력부하로 좌심실 비후 - 퇴행모델을 확립하였으며 혈역학적 분석, 초음파 소견, 좌심실의 무게 측정, ANF mRNA 발현 분석 등으로 확인하였다. 또한 이전에는 보고되지 않았던 좌심실 비후의 새로운 심자도 소견으로 깊은 S 파가 관찰되었으나 향후 보다 많은 대상으로 시행하여 통계적으로 유의함을 확인하고 사람에게 시행하여야만 하나의 진단적 도구로 이용될 수 있으리라 생각되어진다. 또한 좀더 선명하고 잡음이 적은 심자도를 얻는 것이 검사의 예민도와 특이도를 올릴 수 있으므로 임상에 널리 이용되기 위해서는 자기차폐의 문제와 128 채널 이상의 multichannel system에 의한 심자도 측정장치가 요구된다.[27][28]

## 요 약


**배경 및 목적 :**

좌심실 비후는 심근허혈, 심부전, 심실성 부정맥 발생의 중요한 위험 요소이다. 임상적으로 혈압을 낮춤으로써 좌심실 비후의 퇴행이 관찰되나 이에 관한 기초 및 임상연구를 할 수 있는 좋은 동물모델이 없다. 심자도는 심장의 전기적 활동에 의하여 생성된 자기장의 변화를 기록하는 것으로 최근에 여러 심질환에 응용되고 있다. 압력과부하에 의해 유발한 좌심실 비후와 부하의 제거로 좌심실 비후의 퇴행을 가져오는 동물모델을 확립하고, 좌심실 비후와 비후 퇴행시의 심자도 변화를 평가하기 위해 시행하였다.

**방 법 :**

백서에서 횡행대동맥을 부분결찰(TAC)하여 압력과부하에 의한 좌심실 비후의 모델을 생성하였으며, 결찰 2주 후에 TAC을 제거함으로써 좌심실 비후의 퇴행을 유발시켰다. 좌심실 비후 및 퇴행의 검증은 혈역학적, 심초음파, 생화학적 지표를 이용하여 확인하였다. 심자도의 측정은 자기차폐실에서 64채널 저잡음 초전도 양자간섭장치를 이용하여 TAC 전과 2주 후에 측정하였으며, 압력과부하를 제거하고 1, 3, 7, 14일 후에 각각 측정하였다.

**결 과 :**

백서에서 TAC을 시술함으로서 TAC 전후의 평균 압력차는 30 mmHg 정도이며 압력과부하에 의해 동심성 좌심실 비후가 발생하였다. TAC의 제거 10분 후에 압력차는 거의 소실되었으며 좌심실의 비후도 퇴행되어 성공적으로 좌심실 비후 - 비후모델을 확립하였다. 좌심실 무게, 체중에 대한 좌심실 무게의 비, 좌심실 질량과 atrial natriuretic factor의 mRNA 발현이 TAC 후에 유의하게 증가하였으며 결찰 제거 1주 후에는 기저치로 감소하였다. 대조군에 비해 좌심실 비후군에서 ST 분절의 상승인 strain pattern과 깊은 S파가 관찰되었으며, 이런 심자도 소견은 TAC을 제거한 2주 후에 점진적으로 기저치로 회복되었다.

**결 론 :**

백서 좌심실 비후 - 퇴행모델의 확립은 심비후와 심부전의 기초연구 뿐만 아니라 고혈압 연구에 유용할 것으로 사료되며, 좌심실 비후 - 퇴행모델에서의 심자도 변화

는 향후 심자도가 좌심실 비후의 진단, 평가 및 치료 효과의 판정에 유용한 도구로서 이용될 수 있는 가능성을 제시하였다.

**중심 단어** : 좌심실비후 ; Magnetocardiogram ; SQUID.

본 연구는 보건복지부 선도기술 · 의료 공학 기술개발사업 (HMP - 98 - G - 1 - 004 - A)의 지원에 의하여 연구되었음.
*Youn TJ and Kim YG contributed equally to this work.

## REFERENCES


1) Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. *Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the framingham heart study. N Engl J Med 1990;322:1561-6.*
2) Liebson PR, Grandits G, Grimm RH Jr. *Regression of left ventricular hypertrophy. JAMA 1996;276:526-7.*
3) Tsotetsi OJ, Woodiwiss AJ, Netjhardt M, Qubu D, Brooksbank R, Norton GR. *Attenuation of cardiac failure, dilatation, damage, and detrimental interstitial remodeling without regression of hypertrophy in hypertensive rats. Hypertension 2001;38:846-51.*
4) Lip GY. *Regression of left ventricular hypertrophy and improved prognosis: some hope now or hype? Circulation 2001;104:1582-4.*
5) Tarazi RC. *Regression of left ventricular hypertrophy by medical treatment: present status and possible implications. Am J Med 1983;75:80-6.*
6) Levy D, Labib SB, Anderson KM, Christiansen JC, Kannel WB, Castelli WP. *Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. Circulation 1990;81:815-20.*
7) Gehard S, Werner M, Stephan A. *Magnetism in medicine: cardiomagnetism. 1st ed. Berlin: Wiley-VCH;1998. p.136-40.*
8) Schneider S, Hoenig E, Reichenberger H, Abraham-Fuchs K, Moshage W, Oppelt A, Stefan H, Weikl A, Wirth A. *Multichannel biomagnetic system for study of electrical activity in the brain and heart. Radiology 1990;176:825-30.*
9) Kim MS, Park YS, Kwon SG, Ji JH, Shin JS, Oh KS, Yang YM, Youn TJ, Kim DW, Cho MC, Lee YH, Kwon H. *Sequential changes of magnetocardiogram in rat models of experimental myocardial infarction. Korean J Med 2002;62:42-8.*
10) Achenbach ST, Moshage W. *Magnetocardiography: clinical investigations with a biomagnetic multichannel system. Physiol Meas 1993;14(Suppl 4A):A61-8.*
11) Ricci GB. *The MEG in evaluation of generalized epilepsy. Physiol Meas 1993;14(Suppl 4A):A103-8.*
12) Makijarvi M, Nenonen J, Toivonen L, Montonen J, Katila T, Siltanen P. *Magnetocardiography: supraventricular arrhythmias and preexcitation syndromes. Eur Heart J 1993;14(Suppl E):46-52.*
13) Moshage W, Achenbach S, Gohl K, Bachmann K. *Evaluation of the non-invasive localization accuracy of cardiac arrhythmias attainable by multichannel magnetocardiography (MCG). Int J Card Imaging 1996;12:47-59.*
14) Killmann R, Jaros GG, Wach P, Graumann R, Moshage W, Renhardt M, Fleischmann PH. *Localization of myocardial ischemia from the magnetocardiogram using current density reconstruction method: computer simulation study. Med Biol Eng Comput 1995;33:643-51.*
15) Karovan M, Takala P, Kaartinen M, Korhonen P, Montonen J, Oikarinen L, Rossinen J, Nieminen MS, Katila T. *Detection of left ventricular hypertrophy by multichannel magnetocardiography. Proceedings of 12th international conference of biomagnetism; Helsinki;2000. p.579-82.*
16) Fujino K, Sumi M, Saito K, Murakami M, Higuchi T, Nakaya Y, Mori H. *Magnetocardiograms of patients with left ventricular overloading recorded with a second-derivative SQUID gradiometer. J Electrocardiol 1984;17:219-28.*
17) Takala P, Montonen J, Aalto T, Makijarvi M, Nenonen J, Yildirim P, Nieminen MS, Katila T. *Magnetocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: correlation with echocardiography. Proceedings of 10th international conference on biomagnetism; Santa Fe;1996. p.558-61.*
18) Rockman HA, Wachhorst SP, Mao L, Ross J Jr. *ANG II receptor blockade prevents ventricular hypertrophy and ANF gene expression with pressure overload in mice. Am J Physiol 1994;266:H2468-75.*
19) Bastien N, Lambert C. *Effect of treatment on survival in an animal model of chronic heart failure. Am J Cardiol 1998;82:50S-52S.*
20) Doggrell SA, Brown L. *Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. Cardiovasc Res 1998;39:89-105.*
21) Hasenfuss G. *Animal models of human cardiovascular disease, heart failure and hypertrophy. Cardiovasc Res 1998;39:60-76.*
22) Kadambi VJ, Kranias EG. *Genetically engineered mice: model systems for left ventricular failure. J Card Fail 1998;4:349-61.*
23) Lorell BH. *Transition from hypertrophy to failure. Circulation 1997;96:3824-7.*
24) Baule GM, McFee R. *Detection of the magnetic field of the heart. Am Heart J 1963;55:95-6.*
25) Safonov Y, Provotorov V, Lube V, Yakimenkov L. *Method of recording the magnetic field of the heart (magnetocardiography). Bull Exp Biol Med 1967;64:1022-4.*
26) Cohen D, Edelsack E, Zimmerman J. *Magnetocardiograms taken inside a shielded room with a superconducting point-contact magnetometer. Appl Phys Lett 1970;16:278-80.*
27) Moshage W, Achenbach S, Weikl A, Gohl K, Bachmann K, Abraham-Fuchs K, Harer W, Schneider S. *Clinical magnetocardiography: experience with a biomagnetic multichannel system. Int J Card Imiging 1991;7:217-23.*
28) Leder U, Schrey F, Haueisen J, Dorrer L, Schreiber J, Liehr M, Schwarz G, Solbrig O, Figulla HR, Seidel P. *Reprodu-cibility of HTS-SQUID magnetocardiography in an unshielded clinical environment. Int J Cardiol 2001;79:237-43.*