

급성 심근경색증에서 일차적 중재시술 후 Index of Microcirculatory Resistance를 이용한 심근 생존능의 평가: FDG-PET와의 비교

아주대학교 의과대학 순환기내과학교실

임홍석 · 탁승제 · 윤명호 · 우성일 · 최운정 · 황정원 · 이동호 · 서경우
박진선 · 김진우 · 강수진 · 최병주 · 최소연 · 황교승 · 신준한

A Novel Index of Microcirculatory Resistance for Invasively Assessing Myocardial Viability after Primary Angioplasty for Treating Acute Myocardial Infarction: Comparison with FDG-PET Imaging

Hong-Seok Lim, MD, Seung-Jea Tahk, MD, Myeong-Ho Yoon, MD, Soung-lil Woo, MD, Woon-Jung Choi, MD, Jung-Won Hwang, MD, Dong-Hao Li, MD, Kyoung-Woo Seo, MD, Jin-Sun Park, MD, Jin-Woo Kim, MD, Soo-Jin Kang, MD, Byoung-Joo Choi, MD, So-Yeon Choi, MD, Gyo-Seung Hwang, MD and Joon-Han Shin, MD

Department of Cardiology, School of Medicine, Ajou University, Suwon, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : The state of the coronary microcirculation is an important determinant of the myocardial viability and clinical outcomes for patients suffering with acute myocardial infarction (AMI). However, there are scant comparative studies on the most reliable invasive, on-site measurement for assessing the microvascular integrity and myocardial viability in AMI patients. The aim of this study is to evaluate the usefulness of a novel index of microcirculatory resistance (IMR) and the coronary physiologic parameters for predicting the myocardial viability after primary percutaneous coronary intervention (PCI) in AMI patients. **Subjects and Methods :** Twenty-four patients (21 males, mean age: 55 ± 11 years) underwent primary PCI for AMI (LAD: 17, RCA: 6, LCX: 1) were enrolled. After successful PCI, using a pressure-temperature sensor-tipped coronary wire, the thermodilution-derived CFR (CFR_{thermo}) and coronary wedge pressure (P_{cw}) were measured and the ratio of the P_{cw} and the mean aortic pressure (P_{cw}/P_a) was calculated, along with the IMR, which was defined as the distal coronary pressure divided by the inverse of the hyperemic mean transit time. ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) PET was performed after primary PCI at 7 days post-AMI to evaluate the myocardial viability by the regional percentage of FDG uptake in the infarct-related segments. **Results :** There were good correlations between all the coronary pressure measurements and the regional FDG uptake (CFR_{thermo} , $r=0.454$, $p=0.026$; P_{cw} , $r=-0.407$, $p=0.048$; P_{cw}/P_a , $r=-0.480$, $p=0.018$; IMR, $r=-0.696$, $p<0.001$, respectively). Multiple logistic regression analysis demonstrated that the IMR was an adjusted predictor for myocardial viability as defined by the 50% FDG-PET threshold value among all the coronary pressure measurements (OR=0.884, $p=0.021$). The cut-off value of IMR for predicting myocardial viability was 22 U (a sensitivity of 82%, a specificity of 85% and an accuracy of 85%). **Conclusion :** Intracoronary pressure wire-based indexes are useful for on-site assessment of myocardial viability after primary PCI. IMR is a novel index that represents the microvascular integrity, and it is a better predictor of myocardial damage than the current techniques for evaluating the microvasculature after primary PCI. (Korean Circulation J 2007;37:318-326)

KEY WORDS : Myocardial infarction ; Pressure ; Viability ; Positron-emission tomography.

논문접수일 : 2007년 3월 16일

수정논문접수일 : 2007년 5월 18일

심사완료일 : 2007년 5월 25일

교신저자 : 탁승제, 443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지 아주대학교 의과대학 순환기내과학교실

전화 : (031) 219-5723 · 전송 : (031) 219-5708 · E-mail : sjtahk@ajou.ac.kr

서 론

급성 심근경색증 환자에서 심근의 생존능에 대한 정확한 평가는 심기능 회복과 향후 심장사건의 예측을 위해 중요하다.¹⁾ 또한, 이러한 환자에서 관상동맥의 미세혈관 기능과 손상 정도는 심근의 생존능과 좌심실 기능의 회복을 비롯한 임상적 예후를 결정짓는 가장 중요한 요소 중의 하나로 잘 알려져 있다.²⁻⁶⁾

관상동맥 미세혈관 기능 평가를 위해 많은 침습적 지표들이 소개되어 사용되고 있다. 특히, 급성 심근경색증 환자의 일차적 중재시술 후에 침습적 검사법은 비침습적 검사법의 경우와 달리 실시간으로 정확한 측정이 가능하여 시술 중 치료 방침 설정과 예후 판정에 이용할 수 있으며, 비침습적 방법으로는 평가하기 어려운 지표들을 측정할 수 있는 장점이 있다.⁷⁾ 그러나, 현재 사용되고 있는 침습적 미세혈관 기능 평가 방법들은 각 지표의 특성에 따라 측정 방법과 분석이 다소 복잡하고, 정량적인 평가가 어렵기도 하며, 독립적으로 미세혈류의 손상 정도만을 반영하지 못하는 등의 제한점이 있다.²⁾⁸⁾⁹⁾

최근, pressure-temperature sensor-tipped coronary wire를 이용하여 관상동맥내 압력과 혈류를 동시에 평가할 수 있는 방법이 도입되어 사용되고 있다.¹⁰⁾¹¹⁾ 관상동맥내로 실은 생리식염수를 주입하고 thermodilution 기법을 이용하여 측정된 mean transit time(T_{mn})이 절대 혈류량과 밀접한 역 상관관계가 있음이 밝혀졌으며,¹⁰⁾ 상기 방법을 이용하여 측정된 CFR(thermodilution-based CFR; CFR_{thermo})이 Doppler를 이용하여 측정된 CFR(Doppler-derived CFR; $CFR_{Doppler}$) 및 절대 혈류량과 잘 일치함이 보고된 바 있다.¹¹⁾¹²⁾ 또한, thermodilution을 이용한 새로운 지표인 index of microcirculatory resistance(IMR)는 관상동맥의 협착 정도와 비교적 독립적으로 미세혈류의 상태를 평가하는데 유용한 것으로 검증되었다.¹³⁾ IMR은 최대 충혈시 T_{mn} (hyperemic mean transit time; hT_{mn})의 역수로 원위부 관상동맥압을 나눈 값으로 정의하며, 동물실험을 통해 심근내의 미세혈류 저항을 잘 반영하는 것으로 보고되었고,¹³⁾ 특히, 측정값이 안정적이며 기저시의 혈관 긴장도와 혈류역학적 변화에 비교적 영향을 적게 받는 장점이 있는 것으로 알려져 있다.¹³⁾ 또한, 최근의 여러 연구들을 통해 압력철선을 이용하여 측정된 pressure-derived collateral flow index(CFIb) 및 coronary wedge pressure to mean aortic pressure ratio(P_{cw}/P_a)도 급성 심근경색증 환자에서 심근의 생존능과 미세혈관의 손상 정도를 평가할 수 있는 유용한 지표로 보고되었다.³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾

이와 같이 여러 가지 침습적 지표들이 급성 심근경색증 환자에서 미세혈류의 상태와 심근의 생존능을 평가하기 위해 사용되고 있으나, IMR과 PET를 이용하여 정량적으로 평가한 심근 생존능과의 연관성에 대한 연구는 시행된 바 없다. 본 연구에서는 미세혈류의 손상 정도를 평가하는 새로운 지표인 IMR을 비롯하여 다양한 혈류역학 지표들을 급성 심근경색증의

일차적 중재시술 후에 압력철선을 이용하여 측정하고 정량적 심근 생존능 평가의 표준 검사법인 ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) Positron emission tomography(PET) 영상¹⁶⁾¹⁷⁾ 결과와 비교하여 유용성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

대상 환자는 처음 진단된 ST절 상승 급성 심근경색 환자로서 전형적 흉통이 발생한 후 24시간 내에 일차적 중재시술을 성공적으로 시행 받은 24명의 환자를 대상으로 하였다. 성공적인 시술은 시술 후 혈관조영술상 잔여협착이 25% 이하인 경우로 정의하였으며, 급성 심근경색의 정의는 전형적인 흉통이 30분 이상 지속되고, 심전도에서 ST 절의 상승이 전흉부 유도에서 2 mm 이상, 사지 유도에서 1 mm 이상의 상승이 2개 이상의 연속된 유도에서 나타나며, 최대 심근 효소 수치(CK, CK-MB)가 정상 상한치의 3배 이상 증가한 경우로 하였다. 내원 당시 심인성 쇼크인 환자, 좌주관부에 병변이 있는 환자, 경색관련 병변이 원위부 관상동맥에 위치한 환자, 과거력에서 진구성 심근경색이 있었던 환자, 심방세동이나 2도 이상의 방실 차단 등의 부정맥으로 아테노신을 이용한 관상동맥 혈류 역학적 검사 및 분석이 어려운 환자의 경우는 대상에서 제외하였다.

중재 시술

모든 환자에서 중재시술 전 aspirin 300 mg과 clopidogrel 600 mg 또는 ticlopidine 500 mg을 투여하였으며, 내원 당시 heparin 5,000 U을 일시에 주사 투여 후 1,000 U/kg/hr로 정주하였다. 중재시술 중 activated clotting time은 300초 이상을 유지하도록 하였으며 필요한 경우에는 heparin을 추가로 정주하였다. 진단 직후 금기증이 없는 경우 0.5 mg/kg/min의 속도로 nitroglycerin을 정주하였다. Seldinger씨 방법으로 대퇴동맥에 동맥 유도초(arterial sheath)를 삽입하고 7 Fr 유도 도자를 관상동맥 입구에 위치시킨 후 스텐트를 이용한 관상동맥 중재시술을 시행하였다. 스텐트 삽입 후 표준 방법을 따라 항혈소판 요법 및 약물치료를 시행하였다.

혈관 조영술 분석

모든 환자의 혈관 조영 동영상을 computer-assisted, automated edge detection algorithm(Philips Medical System, Eindhoven, Netherlands)을 이용하여 분석하였다. 일차적 중재시술 후 경색관련 병변의 내경 협착 정도를 백분율로 평가하였으며, 최종적으로 TIMI와 TIMI myocardial perfusion grade(TMPG)를 표준 방법에 의거하여 평가하였고,⁸⁾¹⁸⁾ 관상동맥 측부 순환은 Rentrop classification을 기준으로 측정하였다.¹⁹⁾

압력 철선을 이용한 경색관련 관상동맥의 혈류역학 평가

중재시술로 경색관련 병변에 대한 성공적인 시술 후에, 관상 동맥 내로 100~300 μg 의 nitroglycerin을 투여하고 0.014-inch fiber optic pressure monitoring guide wire (Radi Medical System, Uppsala, Sweden)를 보정한 후 관상동맥 개구부에 압력철선의 압력 센서를 위치시켜 유도 카테터의 압력과 일치시켰다. 경색 관련 병변의 원위부 압력 철선을 전진시킨 후 CFRthermo 및 IMR을 이전의 연구에서 기술된 방법에 따라 측정하였다.¹²⁾¹³⁾ 압력철선의 shaft와 말단부의 온도센서를 각각 근위부와 원위부 thermistor로 이용하며, 실온의 생리식염수를 관상동맥내로 주입하여 thermodilution 기법에 의한 혈류의 transit time을 측정하였다.¹⁰⁾¹¹⁾ 기저시의 mean transit time(baseline mean transit time, bT_{mn})과 아데노신을 정주(140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)하여 유발한 최대충혈시의 mean transit time(hyperemic mean transit time, hT_{mn})을 측정하였으며, 각각 실온의 생리식염수 3 mL을 3회 주입한 측정치의 평균값을 채택하였다. 동시에 평균 대동맥압(mean aortic pressure, P_a)과 원위부 평균 관상동맥압(mean distal coronary pressure, P_d)을 유도 카테터와 압력철선을 이용하여 각각 측정하였다. CFR_{thermo} 은 hT_{mn} 을 bT_{mn} 으로 나누어 산출하였으며, IMR은 최대충혈시의 P_d 을 hT_{mn} 의 역수로 나누어 계산하였다. P_{cw} 는 중재시술 후에 압력 철선을 병변의 원위부에 위치시킨 후 풍선 도자를 이용하여 병변 부위에서 풍선을 한 상태에서 병변 원위부의 평균압력을 측정하여 평가하였고, 관류압을 고려한 지수로서 P_{cw} 를 P_a 로 나눈 P_{cw}/P_a

을 산출하였다.

PET 영상 검사

급성 심근경색 발생 1주일(6.4 ± 1.7 일) 후에 최소 4시간의 금식상태에서 50 g의 포도당을 경구 투여 후 370 MBq의 FDG를 정맥 내로 주사한 후 40분 뒤에 전신 PET scanner(Discovery ST scanner, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA)를 이용하여 영상을 얻었다. PET 영상에서 경색 관련 심근 부위의 FDG activity에 대한 정량화 분석을 위해 정상 심근에서의 FDG 흡수율과 경색 관련 심근 부위의 FDG 흡수율을 비교하여 경색 관련 심근의 FDG 흡수율의 상대적 비율(%FDG uptake)을 quantitative color scale로 나타낸 polar map을 이용하였다. 경색관련 심근부위의 FDG 흡수율 평가를 위해 20-segment scoring system²⁰⁾을 사용하였으며(Fig. 1), 경색 관련 심근의 %FDG uptake가 50% 이상인 경우에 심근의 생존능이 있는 것으로 평가하였다.²¹⁾

통계 분석

모든 자료의 연속변수에 대해서는 평균±표준편차로 표시하였다. 두 군간의 연속 변수의 비교는 student t-test를 사용하였으며, 명목 변수의 비교는 chi square 검정을 이용하였다. 각각의 압력철선을 이용한 혈류역학 지표와 %FDG uptake 사이의 상관관계는 단순 상관 분석(bivariate correlation)을 이용하였다. %FDG uptake 50% 이상으로 정의한 심근의 생존능 예측에 대한 각 지표의 임계수치 및 정확도를 알아보기 위하여 receiver operating characteristics(ROC) curve 분석을 시행하였으며, Best cut-off value(BCV)는 ROC curve 분석에서 예민도와 1-특이도가 가장 높은 값으로 정의하였고, 압력철선 지표들 중 심근 생존능 예측의 독립 변수를 알아보기 위해 다중 로지스틱 회귀분석을 이용하였다. p값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다. 모든 통계분석은 응용 통계 프로그램인 windows용 SPSS version 11.0(SPSS Inc., Chicago, Illinois)을 사용하였다.

결 과

대상 환자 및 병변의 임상적 특성과 관상동맥 조영술 결과

대상 환자의 임상적 특성, 관상동맥 조영술 및 중재 시술 결과를 Table 1에 기술하였다. FDG-PET 영상 검사를 통해 경색 관련 심근부위의 FDG 섭취율 50% 이상을 생존 심근으로 정의하고,²¹⁾ 이에 따라 대상 환자를 심근 생존군(PET-viable group, n=11)과 심근 비생존군(PET-nonviable group, n=13)으로 나누었다. 대상 환자의 평균 연령은 55 ± 11 세였으며, 남자가 88%였고, 연령과 성별은 두 군 간에 차이가 없었다. 증상의 발생 후 재관류까지의 경과시간은 심근 생존군에서 짧았으나 통계학적 차이는 없었고(247 ± 117 분 대 443 ± 332 분, $p=0.065$), CK 최고치는 심근 생존군에서 낮았으나 통계학적

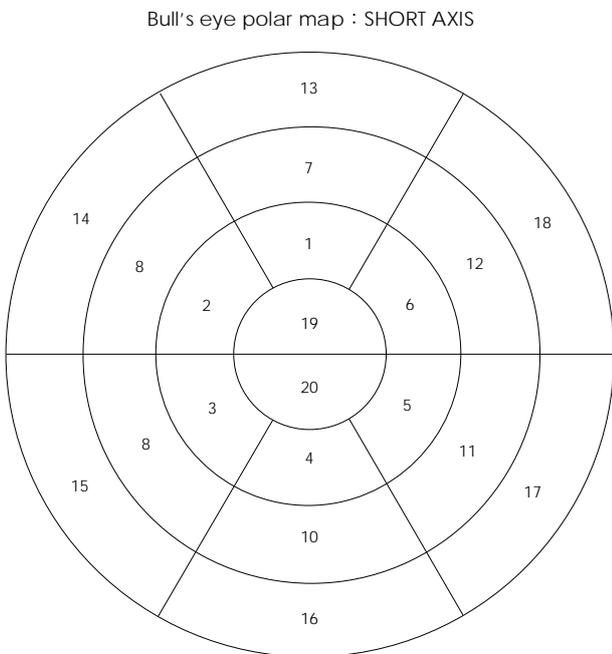


Fig. 1. Diagrammatic representation of the 20-segment model of FDG-PET imaging: for regional analysis, the anterior region is defined by segments 1,7 and 13, the septal region by segments 2, 3, 8, 9, 14 and 15, the inferior region by segments 4, 10 and 16, the lateral region by segments 5, 6, 11, 12, 17 and 18 and the apex by segments 19 and 20. FDG: ¹⁸F-fluorodeoxyglucose, PET: positron emission tomography.

Table 1. Clinical, angiographic and FDG-PET characteristics

	'PET-viable' group (n=11)	'PET-non-viable' group (n=13)	p
Age (years)	51 ± 10	59 ± 11	0.081
Male	10(91%)	11(85%)	0.642
Risk factors			
Diabetes mellitus (%)	0 (0%)	2 (15%)	0.174
Hypertension (%)	1 (9%)	4 (31%)	0.193
Dyslipidemia (%)	2 (18%)	2 (15%)	0.855
Smoking (%)	9 (82%)	11 (85%)	0.855
LVEF (%)	55 ± 11	47 ± 8	0.032
Results of reperfusion			
Peak CK (IU)	2229 ± 1834	3080 ± 2104	0.306
Time to reperfusion (min)	247 ± 117	443 ± 332	0.065
Coroanry angiographic findings			
Culprit vessel			0.360
LAD/RCA/LCx	7/4/0	10/2/1	
Location of occlusion			0.237
Proximal	7	11	
Mid	4	2	
Reference vessel size (mm)	3.47 ± 0.37	3.32 ± 0.21	0.243
Lesion length (mm)	27.8 ± 13.9	25.8 ± 8.1	0.663
Stent length (mm)	29.4 ± 12.0	30.1 ± 9.8	0.883
Pre-PCI			
MLD (mm)	0.28 ± 0.35	0.17 ± 0.23	0.329
DS (%)	92.5 ± 9.2	95.1 ± 6.7	0.428
Post-PCI			
MLD (mm)	3.1 ± 0.4	3.0 ± 0.3	0.262
DS (%)	9.7 ± 6.7	10.3 ± 7.0	0.830
Collateral flow before PCI			0.401
Grade 0	6	5	
Grade 1	3	4	
Grade 2	2	4	
Grade 3	0	0	
TMP grade after PCI			0.002
Grade 0	0	4	
Grade 1	1	6	
Grade 2	5	2	
Grade 3	5	1	
Regional FDG-uptake (%)	60.0 ± 8.2	39.9 ± 7.5	<0.001

DS: diameter stenosis, LAD: left anterior descending artery, LCx: left circumflex artery, LVEF: left ventricular ejection fraction, MLD: minimal lumen diameter, CK: creatine kinase, PCI: percutaneous coronary intervention, RCA: right coronary artery, TMP: TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) myocardial perfusion, FDG: ¹⁸F-fluorodeoxyglucose, PET: positron emission tomography

유의성은 없었다(2229 ± 1834 대 3080 ± 2104, p=0.306). 내원 당시의 좌심실 구혈률은 47 ± 8%와 55 ± 11%로 심근 생존군에서 높았다(p=0.032). 경색 관련 관상동맥과 병변의 위치, 병변의 길이, 시술 전후 병변의 협착정도 및 삽입된 스텐트 길이는 두 군 간에 차이가 없었으며, 혈관 조영술 소견에서 측부

Table 2. Intracoronary pressure wire measurements

	'PET-viable' group (n=11)	'PET-nonviable' group (n=13)	P
P _a (mmHg)			
Baseline	98 ± 9	93 ± 15	0.324
Hyperemia	94 ± 13	89 ± 15	0.415
P _d (mmHg)			
Baseline	95 ± 8	90 ± 16	0.486
Hyperemia	89 ± 13	85 ± 15	0.337
T _{mn} (s)			
Baseline	0.53 ± 0.30	0.79 ± 0.42	0.105
Hyperemia	0.19 ± 0.10	0.46 ± 0.20	0.001
CFR _{thermo}	2.5 ± 1.0	1.8 ± 0.7	0.048
P _{cw} (mmHg)	24 ± 7	29 ± 9	0.130
P _{cw} /P _a	0.25 ± 0.08	0.32 ± 0.07	0.034
IMR (U)	18 ± 11	39 ± 19	0.005

CFR_{thermo}: thermodilution coronary flow reserve, IMR: index of microcirculatory resistance, P_a: mean aortic pressure, P_{cw}: coronary wedge pressure, P_{cw}/P_a: coronary wedge pressure to mean aortic pressure ratio, P_d: mean distal coronary artery pressure, T_{mn}: mean transit time

순환은 두 군 간에 차이가 없었으나, 시술 후 평가한 TMP grade 3 획득율은 심근 생존군에서 유의하게 높았다(p=0.002).

중재시술 후 압력 절선을 이용한 관상동맥 혈류역학 검사 결과

성공적인 일차적 중재시술 후 압력절선을 이용하여 측정된 관상동맥내 혈류역학 검사 결과를 Table 2에 기술하였다. P_a 와 P_d는 기저시와 최대 충혈시에 모두 두 군 간에 차이가 없었다. T_{mn}의 경우 기저시에는 두 군 간에 차이가 없었던 반면, 최대 충혈시에는 심근 비생존군에서 유의하게 높았다(0.19 ± 0.10 초 대 0.46 ± 0.20 초, p=0.01). CFR_{thermo}는 심근 생존군에서 높았으며(2.5 ± 1.0 대 1.8 ± 0.7, p<0.048), P_{cw}/P_a 및 IMR은 심근 비생존군에서 유의하게 높았으나(0.25 ± 0.08 대 0.32 ± 0.07, p=0.034; 18 ± 11 대 39 ± 19 U, p=0.005), P_{cw}는 두 군 간에 차이가 없었다(24 ± 7 대 29 ± 9 mmHg, p=0.130).

FDG 섭취율과의 연관성을 알아보기 위해 상관 분석을 시행하였으며, 결과를 Fig. 2에 나타내었다. CFR_{thermo}는 FDG 섭취율과 양의 상관관계를 보였고(r=0.413, p=0.045), P_{cw}, P_{cw}/P_a 및 IMR은 유의한 역상관관계를 나타내었으며, IMR이 가장 높은 상관계수를 보였다(r=-0.407, p=0.048; r=-0.480, p=0.018; r=-0.696, p<0.001).

중재시술 후 압력절선으로 측정된 관상동맥 혈류역학 지표의 심근 생존능 예측 비교

FDG 섭취율 50% 이상을 생존 심근으로 정의하였을 때 심근의 생존능을 예측할 수 있는 각 지표들의 임계수치와 민감도, 특이도 및 정확도를 ROC curve를 이용하여 분석하였으며, Fig. 3에 나타내었다. 생존 심근 예측에 대한 각 지표들의 임계수치는 CFR_{thermo} ≥ 1.8, P_{cw} ≤ 27 mmHg, P_{cw}/P_a ≤ 0.29, IMR ≤ 22 U였다. 임계수치에 따른 각 지표들의 민감도, 특이도 및

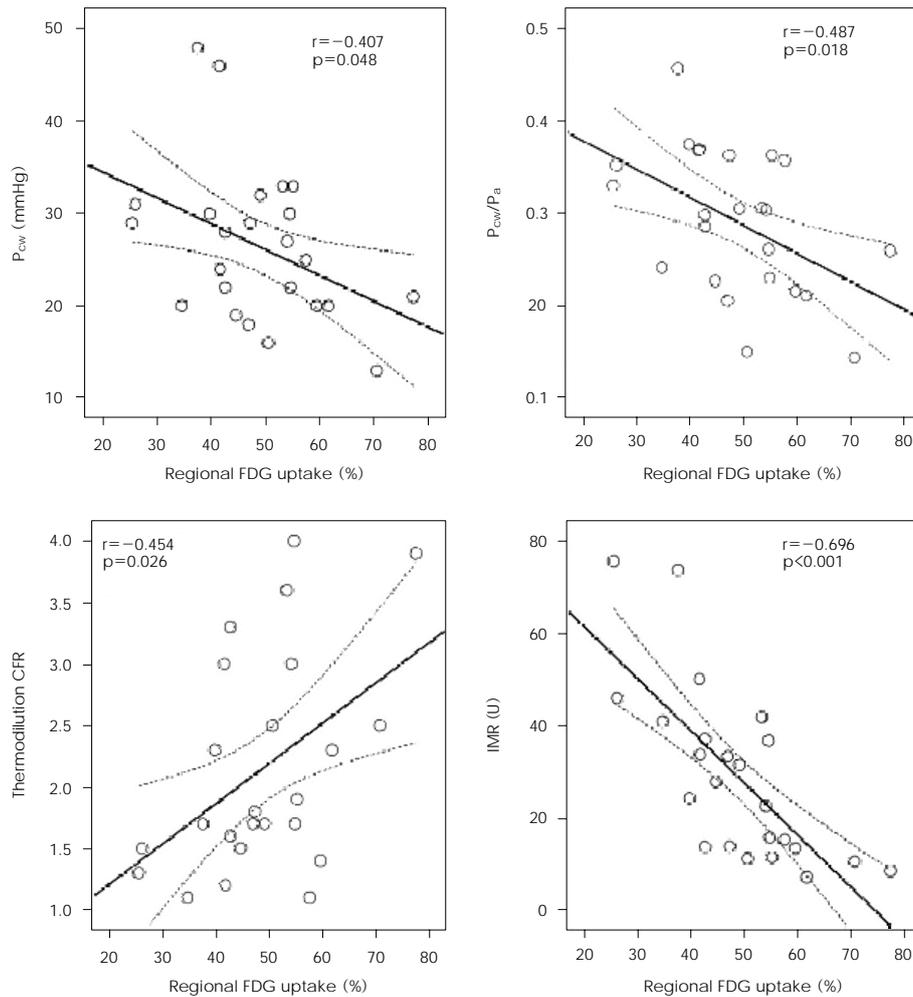


Fig. 2. The relationship between intracoronary pressure wire measurements and FDG-uptake. Regional FDG uptake is plotted against coronary wedge pressure (P_{cw}), P_{cw} to mean aortic pressure (P_a) ratio (P_{cw}/P_a), thermodilution coronary flow reserve (CFR_{thermo}) and index of microcirculatory resistance (IMR). Correlation coefficients are shown. FDG: ^{18}F -fluorodeoxyglucose.

정확도는 Fig. 3에서 보는 바와 같으며, IMR에서 가장 높았다 (민감도: 81.8%, 특이도: 84.6%, AUC: 0.846). FDG 섭취율과 유의한 상관관계를 보였던 압력철선 지표를 포함시켜 다중 로지스틱 회귀 분석을 시행한 결과 IMR이 심근의 생존능 예측에 있어서 유의한 독립 인자인 것으로 나타났다($OR=0.884$, $p=0.021$).

심근 생존능 예측에 대한 IMR 임계수치에 따라 분류한 대상환자군의 특성

생존 심근 예측에 대한 IMR의 임계수치인 22 U를 기준으로 대상 환자를 분류하여 임상적 특성과 관동맥 조영술 및 시술결과를 비교하였으며, Table 3에 나타내었다. 두 군간에 임상적 특성이나 관동맥 조영술 및 시술 결과에서 TMP grade 만이 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며($p=0.017$), 다중 로지스틱 회귀분석 결과 IMR 기준치 22 U 이하를 예측할 수 있는 통계학적으로 유의한 독립 예측인자로 나타났다($OR=3.0$, $p=0.042$).

IMR 임계수치를 기준으로 분류한 두 군에서 압력철선 지

표를 Table 4에 나타내었으며, 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

고 찰

급성 심근경색증을 비롯한 많은 관상동맥 질환으로 중재시술 치료를 받는 환자에서 관상동맥의 협착정도 뿐만 아니라 미세혈관의 손상정도 또한 심장기능 및 예후와 밀접한 연관이 있음은 주지의 사실이다.⁴⁾⁵⁾⁸⁾ 그러나, 급성 심근경색증 환자의 급성기에 심장의 미세혈류 상태와 향후 심근의 생존능을 특정하게, 높은 재현성을 가지고 예측할 수 있는 침습적인 지표에 대한 연구는 부족했다. 본 연구에서는 급성 심근경색증으로 일차적 중재시술을 시행 받은 환자를 대상으로 관상동맥내 압력철선을 이용하여 측정하는 미세혈류 평가 지표들의 심근 생존능 예측에 대한 유용성을 평가하고자 하였고, 시술 중 압력철선을 이용하여 다양한 관상동맥 미세혈류 평가 지표들을 측정하고 심근 생존능 평가의 대표적 표준 검사법인 FDG-PET 영상 결과를 비교하는 방법을 이용하였으며, 핵심적인 소

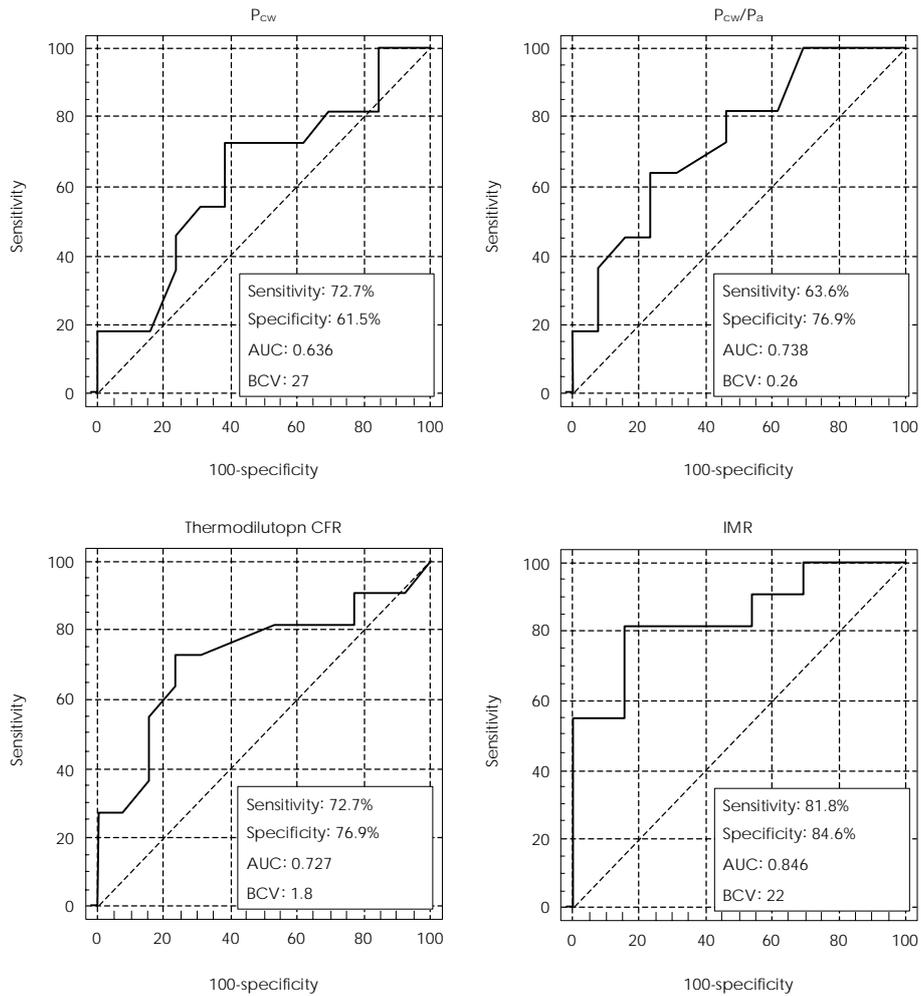


Fig. 3. Comparison of receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of physiologic parameters using intracoronary pressure wire for the prediction of myocardial viability as defined by the 50% FDG-PET threshold value. The best cut-off value (BVC) and the area under ROC curve (AUC) of each parameter were shown.

견은 다음과 같다. 1) 현재까지 임상적으로 사용되고 있는 관상동맥내 압력철선을 이용한 혈류역학 지표인 CFR_{thermo} , P_{cw} 및 P_{cw}/P_a 는 심근의 생존능을 잘 반영하였으며, 2) 최근 새로이 소개된 미세혈류 평가 지표인 IMR의 경우 심근경색증 환자의 급성기에 심근의 생존능을 평가할 수 있는 유용한 지표로 심근의 생존여부를 예측하는데 있어서 높은 정확도를 보였다.

관상동맥 혈류 예비력(CFR), 관상동맥 쇄기압(P_{cw}) 및 P_{cw}/P_a 을 이용한 심근 생존능의 평가

관상동맥 혈류 예비력은 미세혈류 상태 평가에 널리 이용되고 있는 지표로서 심도자실에서 중재시술 후 평가한 관상동맥 혈류 예비력은 일반적으로 심근의 생존능과 관련이 있고, 향후 좌심실 기능의 개선을 예측할 수 있는 지수로 알려져 있다. 그러나, 급성 심근경색증 환자의 급성기에 측정할 경우에는 그 유용성에 대해 논란이 있는 것이 사실이며,²²⁻²⁴⁾ Doppler를 이용하여 측정하는 CFR은 미세혈류 상태뿐 아니라 기저시 혈류 속도, 심박수 등의 많은 혈류 역학적 변화에 독립적이지 않으며

특히, 급성기의 심근경색증 환자에서는 기저시의 혈류속도가 증가되어 있어 미세혈류 손상정도를 평가하는 데 제한이 있는 것으로 보고된 바 있다.⁹⁾²⁵⁾ 한편, 압력철선을 이용하여 측정하는 CFR_{thermo} 는 동물 실험을 통해 $CFR_{Doppler}$ 에 비해 absolute flow-derived CFR과 더 좋은 상관관계를 보인 바 있으며,¹²⁾ 혈관의 굴곡이 심한 경우 Doppler센서를 혈관 내경의 중심부에 위치시키기 어려운 등의 기술적인 면에 있어서도 CFR_{thermo} 가 장점이 있다고 보고되었다. 본 연구에서는 CFR_{thermo} 가 심근 경색증 환자의 급성기에 측정시 심근의 생존능 평가에 유용한 것으로 나타났으나, thermodilution-based CFR은 Doppler-derived CFR과 기본적으로 기저시 혈류량에 많은 영향을 받는 동일한 제한점을 가지고 있다. 따라서 심근경색의 급성기에 측정할 경우 심근의 생존능이나 회복 가능성을 평가하는데 CFR_{thermo} 의 유용성은 향후 대상 환자를 추가하고 $CFR_{Doppler}$ 과 CFR_{thermo} 을 함께 측정하여 비교하는 추적 연구를 시행하여 재평가할 필요가 있을 것으로 사료된다.

P_{cw} 은 미세혈류 손상정도와 연관이 있는 것으로 알려져 있

Table 3. Clinical and procedural characteristics in patients with low and high IMR

	IMR ≤ 22 (n=11)	IMR > 22 (n=13)	p
Age (years)	53 ± 12	57 ± 11	0.359
Male	10(91%)	11(85%)	0.642
Risk factors			
Diabetes mellitus (%)	0 (0%)	2 (15%)	0.174
Hypertension (%)	2 (18%)	3 (23%)	0.769
Dyslipidemia (%)	1 (9%)	3 (23%)	0.360
Smoking (%)	9 (82%)	11 (85%)	0.855
LVEF (%)	54 ± 11	47 ± 8	0.068
Results of reperfusion			
Peak CK (IU)	2263 ± 1870	3050 ± 2090	0.346
Time to reperfusion (min)	255 ± 121	435 ± 336	0.092
Coroanry angiographic findings			
Culprit vessel			0.638
LAD/RCA/LCx	8/0/3	9/1/3	
Location of occlusion			0.813
Proximal	8	10	
Mid	3	3	
Reference vessel size (mm)	3.40 ± 0.36	3.38 ± 0.25	0.927
Lesion length (mm)	28.1 ± 13.9	25.5 ± 8.0	0.560
Stent length (mm)	30.0 ± 11.9	29.7 ± 10.0	0.934
Pre-PCI			
MLD (mm)	0.22 ± 0.26	0.22 ± 0.32	0.987
DS (%)	94.1 ± 6.9	93.7 ± 8.9	0.905
Post-PCI			
MLD (mm)	3.0 ± 0.4	3.1 ± 0.3	0.850
DS (%)	11.1 ± 7.4	9.1 ± 6.3	0.474
Collateral flow before PCI			0.401
Grade 0	6	5	
Grade 1	3	4	
Grade 2	2	4	
Grade 3	0	0	
TMP grade after PCI			0.017
Grade 0	1	3	
Grade 1	1	6	
Grade 2	4	3	
Grade 3	5	1	
Regional FDG-uptake (%)	56.8 ± 10.6	41.2 ± 9.0	0.001

DS: diameter stenosis, LAD: left anterior descending artery, LCx: left circumflex artery, LVEF: left ventricular ejection fraction, MLD: minimal lumen diameter, CK: creatine kinase, PCI: percutaneous coronary intervention, RCA: right coronary artery, TMP: TIMI myocardial perfusion

다. 또한, $[P_{cw}$ -central venous pressure(P_v)]를 $[P_a - P_v]$ 로 나눈 값으로 정의하는 지표인 CFib는 급성 심근경색증에서 좌심실 기능의 회복과 임상적 예후를 평가하는 유용한 검사법으로 알려져 있으며, P_v 의 측정값을 제외하여 공식을 간편화한 지표인 P_{cw}/P_a 도 좌심실 기능 회복과 의미있는 역상관계가 있음을 보고한 바 있다.¹⁴⁾¹⁵⁾ 본 연구에서는 관상동맥 스텐트 삽입과 관상동맥 스텐트 삽입을 관상동맥 관류압으로 보정한 지표인 P_{cw}/P_a

Table 4. Intracoronary pressure wire measurements in two groups categorized by threshold value of IMR for myocardial viability

	IMR ≤ 22 (n=11)	IMR > 22 (n=13)	p
CFR _{thermo}	2.3 ± 0.8	2.0 ± 0.9	0.432
P_{cw} , mmHg	23 ± 6	29 ± 9	0.068
P_{cw}/P_a	0.26 ± 0.08	0.31 ± 0.07	0.113

CFR_{thermo}: thermodilution coronary flow reserve, IMR: index of microcirculatory resistance, P_{cw}/P_a : coronary wedge pressure to mean aortic pressure ratio

모두 심근의 생존능을 예측하는 유용한 지표였으며, 이는 앞서 언급한 타 연구결과와 부합되는 결과라 할 수 있겠다.

IMR을 이용한 심근 생존능의 평가

관상동맥내 압력철선을 이용하여 측정된 지표들이 미세혈관 상태와 심근의 생존능을 평가하는 데 이용될 수 있음이 최근의 연구들을 통해 알려졌다. 이들 연구 중, 동물 모델을 이용하여 새로운 지표인 IMR이 관상동맥의 상태와 비교적 독립적으로 미세혈류 기능을 잘 반영하는 것이 밝혀졌으며,¹³⁾ 인체를 대상으로 시행된 연구에서 IMR은 다양한 혈류역학적 변화에 영향을 적게 받고 반복 측정시에도 재현성이 우수한 미세혈류 측정 지표임이 보고되었다.²⁶⁾

본 연구를 통해 IMR은 심근 경색증의 급성기에 일차적 중재시술 후 심근의 생존능을 예측할 수 있는 유용한 지표임을 알 수 있었다. 급성 심근경색증으로 일차적 중재시술의 적응증에 해당되는 환자의 특성상 조속한 재관류를 위해 심도자 검사가 우선적으로 시행되는 점을 고려하면 심도자실 내에서 시술 중 심근의 생존능을 예측하고 치료방침과 예후 판정에 도움이 되는 침습적인 지표로 IMR이 이용될 수 있을 것으로 기대된다. 또한, 압력철선을 이용하여 동시에 측정할 수 있는 P_{cw}/P_a , CFR_{thermo} 등의 지표를 함께 이용하여 미세혈류 손상 정도 및 심근 생존능의 정확한 평가에 추가적인 정보를 얻을 수 있으며, 관상동맥의 협착정도를 평가하는 심근 분획 혈류 예비력(fractional flow reserve, FFR_{myo})도 동시에 측정할 수 있다는 특징이 장점이라 할 수 있겠다.

그러나, 대상 환자의 심근 생존능을 예측함에 있어서 기존의 연구들을 통해 심근 경색 환자에서 임상적 예후와 좌심실 기능 회복을 잘 반영한다고 알려진 지표들인 CFR, P_{cw}/P_a 와 IMR를 이용한 평가가 일치하지 않는 경우가 있었으며, 결과를 Table 5에 나타내었다. 본 연구에서 FDG-PET를 심근 생존능의 기준 검사법으로 하여 CFR_{thermo}과 P_{cw}/P_a 의 임계 수치를 구하고 이를 기준으로 평가한 심근의 생존 여부에 따라 구분한 대상 환자를 IMR 임계수치 22 U로 분류한 결과 심근의 생존능을 평가함에 있어서 IMR과 CFR_{thermo}의 불일치는 대상 환자의 34%에서 나타났으며, IMR과 P_{cw}/P_a 의 불일치는 38%에서 관찰되었다. 이러한 불일치의 원인으로는 비록 심근 경색증의 급성기에 측정된 CFR_{thermo}과 P_{cw}/P_a 가 좌심실 기능 회복 및 임상적 예후와 관계가 있음은 주지의 사실이지만, 이를 예측할 수 있는 임계 수치(cutt-off value)가 아직까지 정

Table 5. Disagreement between CFR_{thermo}, P_{cw}/P_a and IMR for assessing myocardial viability

	CFR _{thermo}		P _{cw} /P _a	
	≤1.8	>1.8	≤0.26	>0.26
IMR (U)				
≤22 (n=11)	4 (17%)	7 (29%)	6 (25%)	5 (21%)
>22 (n=13)	9 (37%)	4 (17%)	4 (17%)	9 (37%)

CFR_{thermo}: thermodilution coronary flow reserve; IMR: index of microcirculatory resistance; P_{cw}/P_a: coronary wedge pressure to mean aortic pressure ratio

립되지 않았다는 점과 연구에 포함된 대상 환자의 특성상 심인성 쇼크를 비롯하여 혈액학적으로 불안정한 환자와 같은 중증의 심근경색증 환자는 제외하였으므로 심근 생존능의 경계선(borderline zone)에 해당하는 환자가 포함되었기 때문으로 생각된다. 향후 임상적 추적관찰과 추적 심초음파 또는 추적 PET검사 등을 통해 IMR을 비롯한 다른 지표들과 좌심실 기능의 회복 및 임상적 예후와의 비교평가가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

제한점

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 1) 비교적 적은 수의 선택적 환자를 대상으로 한 연구로, 혈액학적으로 불안정하거나 심인성 쇼크인 환자 및 심근경색의 기왕력이 있는 환자 등은 제외한 연구로 일차적 중재시술을 시행 받는 모든 환자에게 연구결과를 적용할 수 없는 제한점이 있다. 2) 대상 환자의 경색관련 관상동맥이 균일하지 않고, 경색관련 동맥 중 좌전하행지의 비율이 71%에 불과하다. 관상동맥의 혈류역학적 특성, 임상적 영향 및 중요도가 경색관련 동맥과 병변의 위치에 따라 달라질 수 있는 점을 감안해야 한다. 본 연구에서는 이를 고려하여 관상동맥의 해부학적 변이가 있거나 경색관련 병변이 원위부에 위치한 경우는 제외하였으나, 향후 좀 더 균일한 특성을 갖는 다수의 환자를 대상으로 추가적인 연구가 필요하리라 사료된다. 3) IMR을 이용하여 미세혈류 저항을 측정할 때 심외막 혈관 협착 정도에 따른 영향은 논란이 있다.²⁷⁻²⁹⁾ 심외막 관상동맥의 협착이 심한 경우 본 연구에서와 같이 측부 순환을 고려하지 않은 단순화된 공식으로 IMR을 산출할 경우 미세혈관 저항을 과대평가할 수 있다.²⁸⁾ 그러나, 본 연구에서는 성공적인 중재시술로 심외막 혈관의 협착을 성공적으로 제거한 후의 측정값을 이용하였으므로 영향이 거의 없다고 사료된다. 또한, 심근경색증의 급성기에 발생할 수 있는 일과성 혈관 수축, 원위부 미세 색전증 및 세포 부종 등은 미세 혈류 저항을 증가시킬 수 있으나, 반드시 심근의 비가역적 괴사를 초래하지는 않을 수 있으며, 급성기에 IMR로 평가한 미세 혈류 손상 정도를 이용하여 시술 후 7일째에 시행한 PET영상에서 경색관련 심근의 생존능을 평가하는 데에 제한점이 될 수 있다고 사료된다. 그러나, 이는 급성기에 측정된 모든 지수들의 제한점이라고 할 수 있으며, IMR은 앞서 언급한 바와 같이 다른 지수들에 비해 심박수, 혈압 및 심근의 수

축력과 같은 여러 혈액학적 변화나 기저시 혈류량에 영향을 적게 받을 뿐아니라 측정 재현률이 높은 지수이고,²⁶⁾ 직접적으로 손상된 심근 부위의 미세 혈류저항을 측정한다는 점이 다른 지수들에 비해 미세 혈류 손상과 심근의 생존능을 평가하는데 장점이라고 사료된다. 4) 심근의 생존능 평가를 위해 중재시술 후 7일째에 PET 영상 검사를 시행하였으며, 심근경색 발생 후 적절한 PET의 평가시기에 대하여는 아직 논란이 있다. 그러나 기존의 연구³⁰⁾에서도 일반적으로 경색 후 퇴원시거나 1주일 후의 PET를 평가한 경우가 많이 알려져 있으며 향후 더 정확한 심근의 생존능을 평가하기 위해서는 시기별 PET의 추가 측정이 도움이 되리라 사료된다. 5) 급성 심근경색증으로 일차적 중재시술 후 압력철선 측정 지표들과 단기 심근 생존능만을 FDG-PET검사를 통해 비교한 연구이며, 향후 좌심실 기능 및 임상적 추적관찰을 통해 각각의 지표들과 장기적인 예후와의 비교 평가가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

배경 및 목적 :

급성 심근경색증 환자에서 경색관련 심근의 미세혈관 손상 정도는 심근의 생존능에 영향을 미치며 좌심실 기능의 개선 및 환자의 예후와 밀접한 연관이 있는 것으로 잘 알려져 있으나, 이의 평가를 위한 침습적 검사법에 대한 비교 연구는 부족한 상태이다. 본 연구에서는 급성 심근경색증 환자의 일차적 중재시술 후 심근의 생존능 예측에 있어서 압력철선을 이용한 새로운 지표인 IMR을 비롯한 침습적 관상동맥 혈류역학 지표들의 임상적 유용성을 PET 영상과 비교하여 평가하고자 하였다.

방 법 :

급성 심근경색증으로 진단되어 증상 발현 후 24시간 이내에 일차적 중재시술을 시행 받은 24명(남자 21명, 평균 연령 55±11세)의 환자를 대상으로 하였다. 경색 관련 관상동맥에 스텐트 삽입을 이용한 성공적인 중재시술 후 압력 철선을 이용하여 thermodilution-derived coronary flow reserve (CFR_{thermo}), coronary wedge pressure(P_{cw})를 측정하였다. P_{cw}를 mean aortic pressure(P_a)로 나누어 P_{cw}/P_a를 구하였으며, 최대 충혈 시 distal coronary artery pressure(P_d)와 mean transit time(T_{mn})의 곱으로 정의 되는 새로운 지표인 index of microcirculatory resistance(IMR)를 산출하였다. 심근의 생존능 평가를 위해 일차적 중재시술 후 7일 이내에 ¹⁸F-fluorodeoxyglucose(FDG) positron emission tomography(PET)영상 검사를 시행하고 경색 관련 심근 부위의 FDG 섭취율을 계산하여 관상동맥 혈류 역학 지표들과 비교하였다.

결 과 :

압력 철선을 이용한 지표들 중 IMR, P_{cw} 및 P_{cw}/P_a은 경색 심근부위의 FDG 섭취율과 유의한 역상관관계를 보였으며(r=-0.696, p<0.001; r=-0.407, p=0.048; r=-0.480, p=0.018),

CFR_{thermo}는 양의 상관관계를 나타내었다($r=0.454$, $p=0.026$). FDG 섭취율 50% 이상을 기준으로 생존 심근을 정의 하였을 때, 생존 심근의 예측에 대한 다중 회귀 분석결과 IMR이 유의한 변수로 나타났으며(OR=0.884, $p=0.021$), 임계수치 22 U에서 민감도 82%, 특이도 85%와 85%의 정확도를 나타내었다.

결 론 :

압력 철선을 이용한 관상동맥 혈류역학 지표들의 측정은 급성 심근경색증 환자의 일차적 중재시술 후 생존 심근을 평가하는데 유용하며, IMR은 미세혈관 손상정도를 정량적으로 평가할 수 있는 새로운 지표로서, 일차적 중재시술 후 급성기에 심근의 생존능을 예측하는데 우수한 지표이다.

중심 단어 : 급성 심근경색증 ; 압력철선 ; 심근 생존능 ; Positron-emission tomography.

REFERENCES

- Bonow RO. Identification of viable myocardium. *Circulation* 1996;94:2674-80.
- Ito H, Tomooka T, Sakai N, et al. Lack of myocardial reperfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:1699-705.
- Maes A, van de Werf F, Nuyts J, Bormans G, Desmet W, Mortemans L. Impaired myocardial tissue perfusion early after successful thrombolysis: impact on myocardial flow, metabolism, and function at late follow-up. *Circulation* 1995;92:2072-8.
- Yoon MH, Tahk SJ, Choi SY, et al. Microvascular integrity and ventricular function according to early ST-segment resolution in acute myocardial infarction. *Korean Circ J* 2003;33:183-95.
- Choi SY, Tahk SJ, Yoon MH, et al. Comparison of TIMI myocardial perfusion grade with coronary flow reserve for prediction of recovery of LV function and LV remodeling in acute myocardial infarction. *Korean Circ J* 2004;34:247-57.
- Yoon MH, Tahk SJ, Choi SY, et al. Effect of distal protection device on the microvascular integrity during primary stenting in acute myocardial infarction: distal protection device in acute myocardial infarction. *Korean Circ J* 2005;35:106-14.
- Topol EJ, Ellis SG, Cosgrove DM, et al. Analysis of coronary angioplasty practice in the United States with an insurance-claims data base. *Circulation* 1993;87:1489-97.
- Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000;101:125-30.
- Kern MJ. Coronary physiology revisited: practical insights from the cardiac catheterization laboratory. *Circulation* 2000;101:1344-51.
- De Bruyne B, Pijls NH, Smith L, Wievegg M, Heyndrickx GR. Coronary thermodilution to assess flow reserve: experimental validation. *Circulation* 2001;104:2003-6.
- Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation* 2002;105:2482-6.
- Fearon WF, Farouque HM, Balsam LB, et al. Comparison of coronary thermodilution and Doppler velocity for assessing coronary flow reserve. *Circulation* 2003;108:2198-200.
- Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation* 2003;107:3129-32.
- Yamamoto K, Ito H, Iwakura K, et al. Pressure-derived collateral flow index as a parameter of microvascular dysfunction in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1383-9.
- Yoon MH, Tahk SJ, Choi SY, et al. Comparison between microvascular integrity indexes assessed by pressure/doppler wire and %FDG uptake in AMI following primary PCI. *Korean Circ J* 2006;36:701-9.
- Saha GB, MacIntyre WJ, Brunken RC, et al. Present assessment of myocardial viability by nuclear imaging. *Semin Nucl Med* 1996;26:315-35.
- Udelson JE. Steps forward in the assessment of myocardial viability in left ventricular dysfunction. *Circulation* 1998;97:833-8.
- Topol EJ. *Textbook of Interventional Cardiology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p.832-3.
- Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:587-92.
- Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:535-43.
- Segall G. Assessment of myocardial viability by positron emission tomography. *Nucl Med Commun* 2002;23:323-30.
- Teiger E, Garot J, Aptekar E, et al. Coronary blood flow reserve and wall motion recovery in patients undergoing angioplasty after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20:285-92.
- Lepper W, Hoffmann R, Kamp O, et al. Assessment of myocardial reperfusion by intravenous myocardial contrast echocardiography and coronary flow reserve after primary percutaneous transluminal coronary angiography in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2368-74.
- Bax M, de Winter RJ, Schotborgh CE, et al. Short- and long-term recovery of left ventricular function predicted at the time of primary percutaneous coronary intervention in anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:534-41.
- de Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Pijls NH, Heyndrickx GR, Wijns W. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans: feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation* 1996;94:1842-9.
- Ng MK, Yeung AC, Fearon WF. Invasive assessment of the coronary microcirculation: superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve. *Circulation* 2006;113:2054-61.
- Chamuleau SA, Siebes M, Meuwissen M, Koch KT, Spaan JA, Piek JJ. Association between coronary lesion severity and distal microvascular resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H2194-200.
- Aarnoudse W, Fearon WF, Manoharan G, et al. Epicardial stenosis severity does not affect minimal microcirculatory resistance. *Circulation* 2004;110:2137-42.
- Fearon WF, Aarnoudse W, Pijls NH, et al. Microvascular resistance is not influenced by epicardial coronary artery stenosis severity: experimental validation. *Circulation* 2004;109:2269-72.
- Shimada K, Saknoue Y, Kobayashi Y, et al. Assessment of myocardial viability using coronary zero flow pressure after successful angioplasty in patients with acute anterior myocardial infarction. *Heart* 2003;89:71-6.