

RR간격변동과 혈압변동간의 페루프 귀환 모델을 통한 압수용체반사감도의 평가

Assessments of Baroreflex Sensitivity through the closed-loop feedback model between RR fluctuation and Arterial blood pressure fluctuation

°신 건수*, 최 석준**, 이 명호**

* 연세대학교 의료기기 기술연구소(Tel : +82-361-2770; Fax : +82-392-4677; E-mail : sks@bmelab.yonsei.ac.kr)

** 연세대학교 전기공학과(Tel : +82-361-2770; Fax : +82-392-4677; E-mail : mhlee@bubble.yonsei.ac.kr)

Abstracts In this study, the method is proposed, which enable us to noninvasively assess baroreflex sensitivity through the closed-loop feedback model between RR fluctuation and arterial blood pressure fluctuation. The proposed indexes of baroreflex sensitivity, BRS_{LF} 와 BRS_{HF} , are calculated by the modulus (or gain) of the transfer function between fluctuations in blood pressure and RR interval in the LF band and HF band, where the coherence is more than 0.5. To evaluate the performance of the proposed method, it is applied to various cardiovascular variability signals obtained from subjects under the submaximal exercise on bicycle ergometer. In result, it is concluded that the proposed method can noninvasively assess the baroreflex sensitivity.

Keywords Baroreflex sensitivity, the closed-loop model, Transfer function analysis, RR fluctuation, arterial blood pressure fluctuation

1. 서론

심혈관계(cardiovascular system)는 항상성을 유지하기 위해 여러 신경조절계의 제어를 받게된다[1]. 그중에서도 압수용체반사계(baroreflex system)는 내·외란으로 인해 초래된 혈압변화를 신속하게 회복함에 있어서 매우 중요한 역할을 수행하는 것으로 알려져 왔다. 이와 같은 압수용체반사계의 역할을 정량적으로 평가하기 위한 지표로서 압수용체반사감도(baroreflex sensitivity)가 널리 사용되어 왔다.

지금까지 압수용체반사감도는 neck suction/pressure, low body negative pressure(LBNP) stress, 혈압상승제 및 하강제의 투여와 같은 방법중 어느 한 방법을 사용하여 혈압을 변동시킨 후, 그 변동에 대한 RR간격의 선형응답, 즉 $\Delta RR/\Delta SAP$ 에 의해 평가되어 왔다 [2]. 그러나 이와 같은 방법은 환자는 물론 정상인에게조차 적용함에 있어서 매우 큰 위험성을 내포하고 있다.

일반적으로 혈압은 안정시에서도 끊임없이 변동하며, 압수용체반사계는 심장이나 혈관계에 분포하는 자율신경계의 활동을 결정함으로써 RR간격이나 혈관저항을 조절하여 혈압변동을 원래의 상태로 회복시킨다. 즉, 심박과 혈압은 압수용체반사계를 통해 상호작용하여 심혈관계의 항상성을 유지한다. 이와 같은 사실은 위에서 언급한 방법을 사용하지 않고서도 안정상태에서의 RR간격과 혈압을 측정함으로써 압수용체반사감도를 측정할 수 있는 가능성을 제공해준다.

따라서, 본 연구에서는 RR간격과 혈압간의 상호작용을 반영하는 페루프 귀환 모델(the closed-loop feedback model)의 전달함수분석(transfer function analysis)을 통해 압수용체반사감도를 평가할 수 있는 방법을 제안하고, 제안된 방법의 유효성을 검증하기 위해 운동시에 측정된 심전도와 혈압신호에 제안된 방법을 적용하였다.

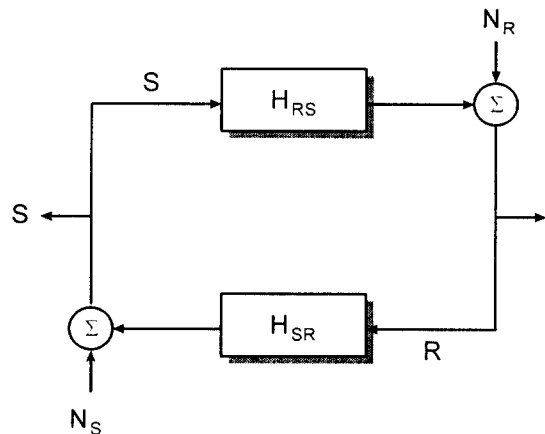


그림 1 RR간격과 혈압간의 페루프 귀환 모델
Fig. 1 The closed-loop feedback model of RR interval-SAP interactions

2. 심박과 혈압간의 페루프 귀환 모델

앞에서 언급했듯이 혈압의 변동은 RR간격의 변화를 초래하며, 또한 역으로 RR간격의 변화는 혈압을 변화시킨다. 이와 같은 RR간격과 혈압간의 상호작용은 그림 1과 같은 페루프 귀환 모델에 의해 묘사될 수 있다. 그림 1에서 S와 R은 각각 수축기혈압(SAP : systolic arterial blood pressure)과 RR 간격을 나타낸다. 또한 두 전달함수 H_{SR} 와 H_{RS} 는 각각 S에 미치는 R의 영향과 R에 미치는 S의 영향을 각각 묘사한다. N_S 는 RR간격의 변화

와는 무관하게 SAP에 직접적으로 영향을 미치는 외부입력으로서 흉곽내압(intrathoracic pressure)의 변화, 혈관의 평활근(smooth vascular muscle)의 주기적인 수축으로 인한 말초혈관저항(peripheral vascular resistance)의 변화 등을 들 수 있다. 유사하게 N_R 는 SAP의 변화와 관계없이 RR간격에 영향을 미치는 모든 외부입력을 나타내며, 이것은 중추신경계에 있어서 호흡중추와 심혈관중추간의 직접적인 영향, 압수용체(baroreceptor) 이외의 다른 수용체로부터의 입력등을 포함한다.

그림 1과 같은 페루프 모델은 다음과 같은 두 개의 식으로 묘사할 수 있다.

$$R(t) = S(t) * h_{SR}(t) + N_R(t) \quad (1.1)$$

$$S(t) = R(t) * h_{RS}(t) + N_S(t) \quad (1.2)$$

여기서 h_{SR} 과 h_{RS} 는 각각 임펄스응답을 나타낸다. 만일 N_R 와 N_S 를 무시할 수 있다면, 즉 S 에 대한 모든 동요는 N_S 에 의해, R 에 대한 모든 동요는 N_R 에 의해 발생한다면 페루프 모델에 대한 전달함수는 다음과 같이 구할 수 있다.

$$|H_{RS}| = \left[\frac{P_{RR}(f)}{P_{SS}(f)} \right]^{1/2} \quad (1.3)$$

$$|H_{SR}| = \left[\frac{P_{SS}(f)}{P_{RR}(f)} \right]^{1/2} \quad (1.4)$$

여기서 $P_{RR}(f)$ 와 $P_{SS}(f)$ 는 각각 RR간격과 SAP의 자기스펙트럼(autospectrum)을 나타낸다. 또한 H_{RS} 와 H_{SR} 은 h_{RS} 와 h_{SR} 의 푸리에 변환을 나타낸다.

특히, 식(1.3)의 계수(modulus) $|H_{RS}|$ 는 SAP변동과 RR간격변동간의 관계에 대한 이득(gain)으로서 압수용체반사감도를 의미한다.

3. RR간격변동신호와 SAP변동신호간의 크로스 스펙트럼 분석

식(1.3)을 토대로 압수용체반사감도를 계산함에 있어서 주의할 점은 시간 영역에서의 회귀계수(regression coefficient)와 같이 두 변동간에 coherence가 높아야 된다. 이를 위해 본 연구에서는 두 변동신호간의 크로스 스펙트럼 분석을 수행하였다. 2채널 스펙트럼 분석의 목적은 다음과 같이 정의되는 Hermitian 파워스펙트럼 밀도(power spectral density) 매트릭스를 추정하는 것이다.

$$P(f) = \begin{bmatrix} P_{RR}(f) & P_{RS}(f) \\ P_{SR}(f) & P_{SS}(f) \end{bmatrix} \quad (3.1)$$

식(3.1)에서 크로스 스펙트럼은 일반적으로 MSC(magnitude squared coherence)와 위상스펙트럼(phase spectrum)의 관점에서 해석되며, 다음과 같이 정의된다.

$$k^2(f) = \frac{|P_{RS}(f)|^2}{P_{RR}(f)P_{SS}(f)} \quad (3.2)$$

$$\theta(f) = \tan^{-1} \left(\frac{\text{Im}[P_{RS}(f)]}{\text{Re}[P_{RS}(f)]} \right) \quad (3.3)$$

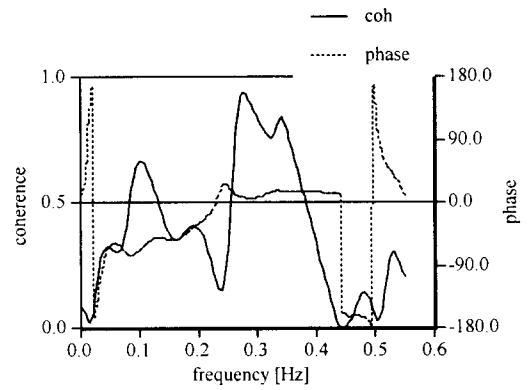


그림 2 크로스 스펙트럼의 한 예

Fig. 2 An example of the crossspectrum

0과 1 사이의 값을 갖는 MSC $k^2(f)$ 는 임의 주파수에서 두 변동신호간의 상관도를 나타내며, 일반적으로 그 값이 0.5이상일 때 두 신호는 높은 상관도를 갖는다. 그리고, 위상스펙트럼 $\theta(f)$ 는 -180° 와 180° 사이의 값을 갖으며, 임의 주파수에서 신호 R 의 위상이 신호 S 에 대해 앞서는지 지연되는지를 나타낸다.

식(3.1)의 매트릭스는 일반적으로 Blackmann-Tukey방법, Welch의 방법등에 의해 추정되었으나, 이들 방법은 짧은 신호에 대해 주파수 해상도가 떨어지는 단점을 안고 있다. 따라서, 본 연구에서는 식(3.1)의 매트릭스를 구하기위해 AR 모델링 방법에 근거한 다채널 스펙트럼 분석법을 사용하였다[3]. 또한 본 논문에서는 다채널 AR 계수를 얻기 위한 Yule-Walker 방정식의 해를 구하기위해 Nuttall-Strand 방법을 이용하였다.

그림 2는 임의 RR간격변동신호와 SAP변동신호에 다채널 스펙트럼 분석법을 적용하여 얻은 크로스 스펙트럼의 한 예를 나타내고 있다. 그림 2에서 알 수 있듯이 RR간격변동과 SAP변동간의 MSC는 LF영역(일반적으로 0.06~0.14Hz)과 HF영역(일반적으로 호흡률과 일치)에서 0.5이상의 높은 값을 나타내고 있다. 따라서 본 연구에서는 이 두영역에 대해 식(1.3)을 적용하여 압수용체반사감도를 계산하였으며, 이들을 각각 BRS_{LF} 와 BRS_{HF} 로 나타내었다.

4. 실험

본 연구에서 제한한 압수용체반사감도의 지표인 BRS_{LF} 와 BRS_{HF} 의 유효성을 검증하기 위해 운동시에 측정된 데이터에 적용하였다.

4.1 운동 프로토콜

6명의 젊고 건강한 피검자에 대해 15분간의 안정상태를 유지한 후, bicycle ergometer를 이용한 submaximal exercise(운동부하 $\leq 100W$)를 수행하였다. 운동중 부하는 2분당 25W씩 증가시켰다. 운동을 마친 후, 다시 10분간 안정상태를 유지하였다. 각 단계에서 심전도, 혈압신호, 호흡신호가 기록되었다. 기록된 신호는 500Hz로 샘플링되었다.

4.2 신호처리

그림 3에 나타냈듯이, 우선 심전도신호에 R피크 검출알고리즘을 적용하여 R피크를 검출한 후, RR간격을 구하여 인터발 타코그램(interval tachogram), $RR(i)$ 를 구성하였다. 또한 혈압신호로

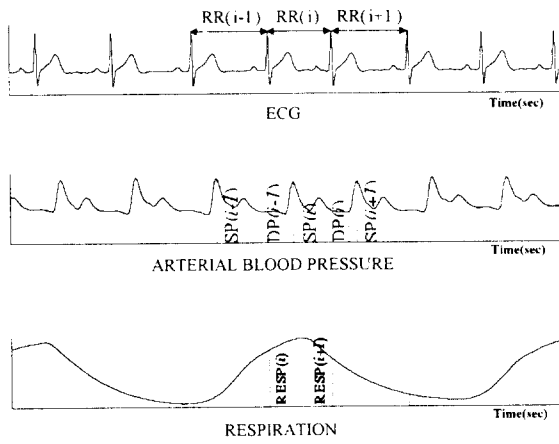


그림 3 심전도, 혈압신호, 호흡신호로부터 beat-to-beat 시계열의 유도

Fig. 3 The derivation of beat-to-beat series from ECG, blood pressure, and respiration signals

부터 수축기혈압(systolic blood pressure)과 확장기혈압(diastolic blood pressure)을 구한 후, 시스토그램(systogram : $SP(i)$)과 다이아스토그램(diastogram : $DP(i)$)을 구성하였다. 레스피로그램(respirogram)은 R 피크와 일치되는 위치에서 호흡신호의 샘플값을 취함으로써 구성하였다.

위와 같이 얻어진 변동신호를 256개의 샘플로 구성되는 세그먼트로 분할하고, 각 세그먼트에 포함된 선형트렌드(linear trend)를 제거한 후, 다채널 AR스펙트럼 분석을 수행하였다.

최종적으로 크로스 스펙트럼으로부터 MSC가 0.5 이상이 되는 영역(앞에서 언급했듯이 LF영역과 HF영역)을 탐색한 후, $RR(i)$, $SP(i)$, $DP(i)$ 의 자기스펙트럼으로부터 LF파워와 HF파워를 계산한다. 그 후, BRS_{LF} 와 BRS_{HF} 를 계산하였다.

4. 결과 및 고찰

그림 4는 인터발 타코그램, 시스토그램, 다이아스토그램, 레스피로그램에 다채널 AR 스펙트럼 추정알고리즘을 적용하여 얻어진 자기스펙트럼과 크로스스펙트럼을 나타내고 있다. 인터발 타코그램과 시스토그램의 크로스스펙트럼(하단 우측 패널)에서 알 수 있듯이, MSC는 LF영역과 HF영역에 걸쳐서 높은 값을 나타내고 있으며, 이는 이영역에서 RR간격과 수축기혈압이 상호작용함을 의미한다. 또한 이와 같은 상호작용의 관계는 위상스펙트럼으로부터 알 수 있다. LF영역에서 위상은 음의 값을 나타내었다. 이는 혈압변동이 RR간격의 변동보다 앞서고 있음을 의미한다. 즉, 내·외란에 의해 혈압이 변동하고, 이와 같은 변동은 대동맥궁이나 경동맥에 분포되어 있는 압수용체에 의해 감지된 후, 구심성경로(afferent path)를 통해 뇌간(brain stem)에 존재하는 심혈관센터(cardiovascular center)에 전달된다. 심혈관센터는 압수용체(baroreceptor)가 감지한 혈압변화를 원래의 상태로 복원하기 위해 심장 및 혈관에 분포하는 교감신경계와 부교감신경계의 활동을 조절한다. 즉, 혈압이 상승한 경우, 압수용체반사체는 심박 및 심박출량을 감소하는 방향으로 심장에 분포하는 교감신경계와 부교감신경계의 활동을 조절함과 동시에 말초혈관저항을 감소시키기 위해 혈관계에 분포하는 교감신경계의 활동을 억제한다. 그러나 HF영역에서의 위상은 거의 0에 가까운 값을 나타내고 있다. 따라서 혈압변화와 RR간격변동간의 상호관계를 알 수 없다. 그러나 Macor등[4]은 심장이식수술을 받은 환자로부터

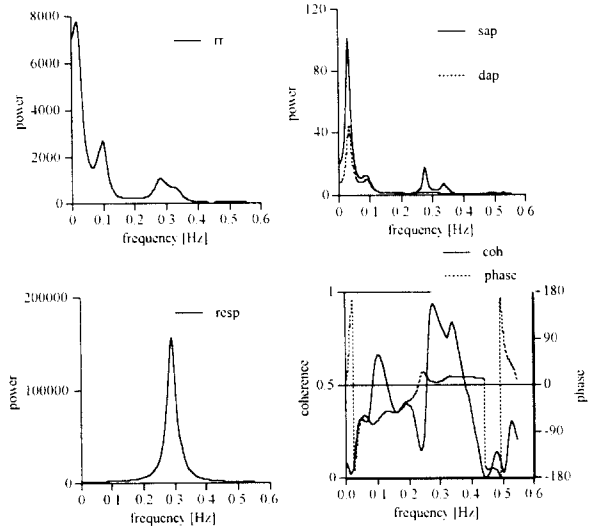


그림 4 여러 심혈관 변동신호에 대해 다채널 AR스펙트럼 추정알고리즘을 적용하여 얻어 진 결과

Fig. 4 The auto- and cross-spectra obtained by applying multichannel AR spectrum estimation algorithm to various cardiovascular variability signals

기록한 RR간격변동신호와 혈압변동신호의 파워스펙트럼분석을 통해 혈압은 RR간격의 변동에 의해 거의 영향을 받지 않는다고 보고하였다. 이와 같은 사실로부터 본 연구에서 제한한 BRS_{LF} 와 BRS_{HF} 는 비관절적으로 압수용체반사감도를 평가할 수 있는 지표로서 사용될 수 있음을 알 수 있다.

앞에서 언급했듯이, 심박(RR간격의 역수)은 혈압과 반대방향으로 변동한다. 그러나 그림 5에서 알 수 있듯이 운동중에는 운동부하가 증가됨에 따라 심박과 혈압은 동시에 증가하는 경향을 나타내었다. 이와 같은 결과는 운동중에 압수용체반사가 억제되거나 또는 압수용체반사의 작용점(operating point)이 좀 더 높은 값으로 재설정될 수 있음을 의미한다. 한편, 압수용체반사감도를 평가하기 위해 본 연구에서 제한한 지표 BRS_{LF} 와 BRS_{HF} 는 그림 6(f)와 (g)에서 알 수 있듯이 운동부하가 증가됨에 따라 감소되었다. 이는 압수용체반사가 운동중에 억제됨을 의미한다.

그림 4에서 인터발 타코그램과 혈압변동신호의 자기스펙트럼 상에는 3개의 주요한 피크가 존재한다. 이 둘 각각은 심혈관계의 조절에 관여하는 여러 가지 조절계의 활동을 반영하는 것으로 알려져 왔다 [5]. 일반적으로 0.04Hz근방의 피크 VLF성분은 체온조절계의 활동을 반영하는 것으로 알려져 왔으나 이와 같은 주기성분을 확실히 인식하기 위해서는 좀 더 긴 신호가 요구된다.

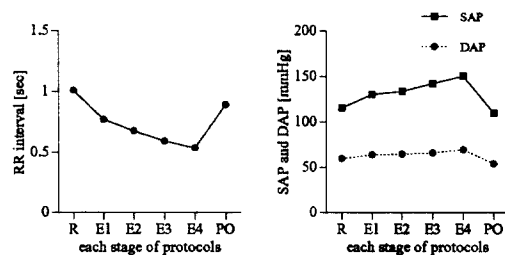


그림 5. 프로토콜의 각 단계에 있어서 RR간격, 수축기혈압 및 확장기 혈압의 경향

Fig. 5 Trend of RR interval, systolic blood pressure, and diastolic blood pressure at each stage of protocols

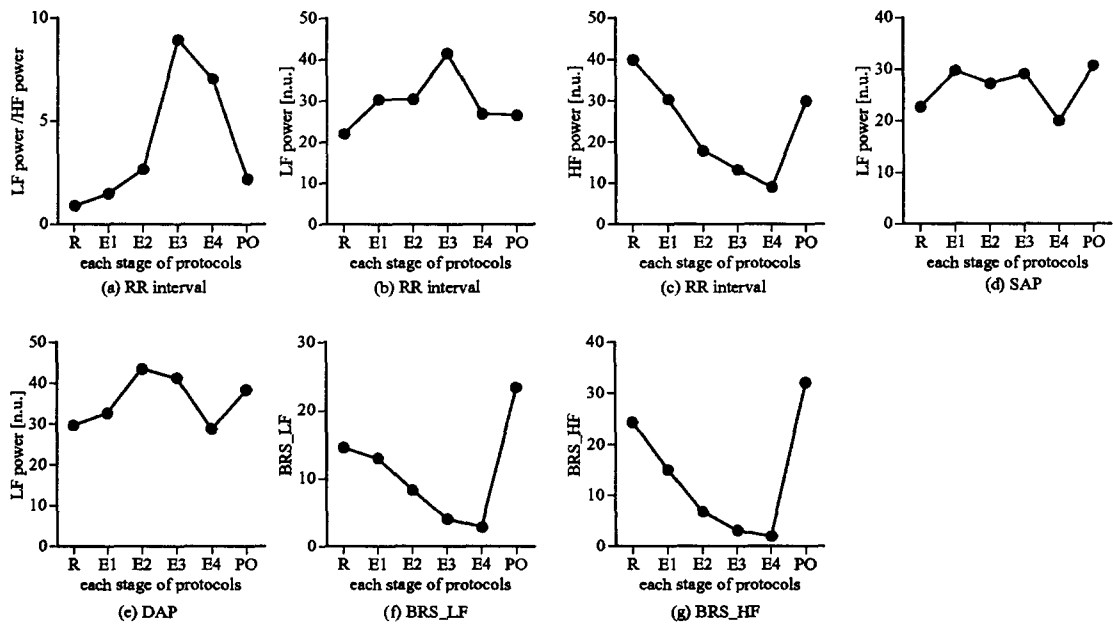


그림 6. 프로토콜의 각 단계에 있어서 자율신경계 활동지표 및 압수용체반사 감도지표의 추이
 Fig. 6 Trend of indexes for autonomic nervous system and baroreflex sensitivity

0.1Hz근방의 피크성분인 LF성분은 압수용체반사계에 의한 혈관 운동을 반영하며, 주로 심장에 분포하는 β -교감신경계의 활동을 반영하는 것으로 알려져왔다. 유사하게 혈압변동신호의 파워스펙트럼상에도 LF성분이 존재하며, 이는 혈관계에 분포하는 α -교감신경계의 활동을 반영하는 지표로 널리 사용되어 왔다. 마지막으로, 인터발 타코그램의 3번째 피크인 HF성분은 호흡변동신호의 피크와 일치하는 부분, 즉 호흡물과 일치하는 곳에 형성되며, 주로 부교감신경계의 활동을 반영하는 지표로서 제안되어 왔다.

운동중에 심박은 운동부하가 증가됨에 따라 증가하였다. 또한 그림 6(b)에 나타냈듯이 β -교감신경계 활동을 반영하는 인터발 타코그램의 LF성분도 증가하였다. 반면에 그림 6(c)로부터 알 수 있듯이 부교감신경계 활동의 지표인 HF성분은 감소하였다. 이와 같은 교감신경계활동의 증가와 부교감신경계 활동의 감소는 자율신경계의 균형면에서 교감신경계의 우위를 초래하며 (그림 6(a)), 운동중 심박의 증가를 초래한다. 또한 SAP와 DAP의 LF성분도 운동부하가 증가됨에 따라 증가하는 성향을 나타내었다. 이는 혈관계에 분포하는 α -교감신경계의 활동이 증가됨을 의미한다.

따라서, 운동중 교감신경계의 우위로 인한 심박의 증가, 압수용체반사감도의 감소 및 α -교감신경계활동의 증가로 인한 혈압상승은 운동에 관여하는 근육에 충분한 혈액을 공급하여 필요한 산소, 영양분을 제공하게 되는 것이다.

5. 결론

본 연구에서는 RR간격변동과 혈압변동간의 페루프 귀환 모델에 근거하여 압수용체반사계의 활동을 비관혈적으로 평가할 수 있는 지표를 제안하고, 그들의 효율성을 평가하기 위해 운동중 기록한 심혈관변동신호에 적용한 결과, neck suction/pressure, low body negative pressure(LBNP) stress, 혈압상승제 및 하강제의 투여와 같은 방법을 사용함이 없이 압수용체반사감도를 매

우 효율적으로 평가할 수 있었다. 또한 다채널 AR스펙트럼 추정 알고리즘을 사용함으로써 압수용체반사계의 원심성경로인 자율신경계의 활동을 비관혈적으로 평가할 수 있는 수단을 제공하였다. 따라서 본 연구에서 제안한 방법은 정상인은 물론 자율신경계의 이상을 갖는 환자에게 어떠한 위험성도 초래함이 없이 간단히 적용할 수 있기 때문에 그와 같은 질병의 기저를 규명함에 있어서 매우 유효하리라 사료된다.

참고 문헌

- [1] S. Akselrod, F.A. Ubel, D.C. Shannon, A.C. Barger and R.J. Cohen, "Power spectrum analysis of heart rate fluctuations : a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control", Science, Vol. 213, pp. 220-222. 1981.
- [2] D.A. Ludwig and V.A. Conversion, "A statistical note on the redundancy of nine standard baroreflex parameters". Aviat. Space Environ. Med., Vol. 62, pp. 172-175, 1991.
- [3] L. Marple, "Multichannel spectral estimation", in Digital spectral analysis with applications edited by L. Marple, pp. 386-431, 1987.
- [4] F. Marcor, R. Fagard, J. Vanhaecke and A. Amery, "Respiratory-related blood pressure variability in patients after heart transplantation", J. Appl. Physiol., Vol. 76, pp. 1961-1962, 1994.
- [5] M. Pagani, F. Lombardi, S. Guzzetti, O. Rimoldi, R. Furlan et al., "Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog", Circulation Research, Vol. 59, pp. 178-193, 1986.