

심혈관계의 페루프 귀환 모델을 통한 압수용체반사감도의 평가에 관한 연구

최석준*, 신건수**, 이명호*

*연세대학교 공과대학 전기공학과

**연세대학교 의료기기기술연구소

A Study on Assessments of Baroreflex Sensitivity through the Closed-loop Feedback Model of Cardiovascular System

S. J. Choi*, K. S. Shin**, M. H. Lee*

*Department of Electrical Engineering, College of Engineering, Yonsei University

**Institute of Medical Instruments Technology, College of Engineering, Yonsei University

ABSTRACT

In this paper, the method is proposed, which enables us to assess baroreflex sensitivity noninvasively through the closed-loop feedback model between RR fluctuation and arterial blood pressure fluctuation, which are obtained in blood flow signals. The proposed indexes of baroreflex sensitivity, BRS_{LF} and BRS_{HF} , are calculated by the modulus(or gain) of the transfer function between two fluctuations above in 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 blood flow signals obtained from subjects at tilt angles of 0° , 45° , 90° and 0° successively. In result, it is concluded that the proposed method enables us to assess baroreflex sensitivity noninvasively.

1. 서 론

인체의 심혈관계는 항상성을 유지하기 위해 여러 신경조절계의 제어를 받게 된다[1]. 그 중에서 압수용체반사계(baroreflex system)는 내·외란으로 인해 초래된 혈압의 변화를 신속하게 심혈관중추(cardiovascular center)에 전달하여 RR간격이나 혈관저항 등을 조절함으로써 변화된 혈압을 빠르게 회복하는 데에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. 이러한 압수용체반사계의 역할을 정량적으로 평가하기 위한 지표로서 압수용체반사감도(baroreflex sensitivity : BRS)가 널리 사용되어 왔다.

최근에는 흡연으로 인한 압수용체반사의 손상이 고혈압 등을 유발할 수 있다는 연구결과가 나와 있으며[2], 실신 환자에 대한 압수용체반사감도를 평가함으로써 아직 명확히 밝혀지지 않은 실신의 유발 기전에 대한 연구 또한 활발히 진행되고 있다 [3]. 그러나, 지금까지 압수용체반사감도는 neck suction/pressure, low body negative pressure (LBNP) stress, 혈압상승제 및 하강제의 투여와 같은 방법들을 사용하여 혈압을 변동시킨 후, 그 변

동에 대한 RR 간격의 선형응답, 즉 $\Delta RR/\Delta SAP$ (systolic arterial blood pressure)에 의해 평가되어 왔다[4]. 그러나, 이러한 방법들은 관혈적(invasive)이므로 환자는 물론 정상인에게 적용하는 데에도 매우 큰 위험성을 내포하고 있다.

일반적으로 혈압은 안정 시에도 끊임없이 변동하며, 압수용체반사계는 심장이나 혈관계에 분포하는 자율신경의 활동을 결정함으로써 RR간격이나 혈관저항을 조절하여 혈압은 원래의 상태로 회복시킨다. 이와 같은 사실은 위에서 언급한 방법을 사용하지 않고도 안정상태에서의 RR간격과 혈압을 측정함으로써 압수용체반사감도를 측정할 수 있는 가능성을 제공해 준다.

따라서, 본 연구에서는 데이터 획득이 훨씬 용이할 뿐만 아니라, 간접적으로 RR간격변동과 혈압변동의 정보를 모두 얻어낼 수 있는 혈류량신호를 이용하여, 두 변동신호 간의 상호작용을 반영하는 페루프 귀환 모델(closed-loop feedback model)의 전달함수분석(transfer function analysis)을 통해 비관혈적으로 압수용체반사감도를 평가할 수 있는 방법을 제안하고자 하며, 직접부하 실험을 통해 얻은 데이터로부터 압수용체반사감도를 계산하여 직접부하에 따른 압수용체반사감도를 비교해봄으로써 제안된 방법의 유효성을 검증하고자 한다.

2. 심혈관계의 페루프 귀환 모델

심혈관계를 제어하는 가장 큰 제어변수는 심박(heart rate)과 혈압인데, 이 두 파라메타는 심혈관계의 항상성 유지를 위해 서로 영향을 주고받게 된다. 이러한 RR간격과 혈압 간의 상호작용은 그림 1과 같은 페루프 귀환 모델(closed-loop feedback model)에 의해서 묘사될 수 있다.

그림 1에서 S 와 R 는 각각 최고혈압(SAP)과 RR간격을 나타낸다. 두 개의 전달함수 H_{RS} 와 H_{SR} 는 동시에 일어나는 R 에 미치는 S 의 영향과 S 에 미치는 R 의 영향을 각각 묘사한다. N_S 는 RR간격의 변화와는 무관하게 SAP에 직접적으로 영향을 미치는 외부입력으로서 흉곽내압(intrathoracic pressure)의 변화, 혈관의 평활근(smooth vascular muscle)의 주기적인 수축으로 인한 말초혈관저항의 변화 등을

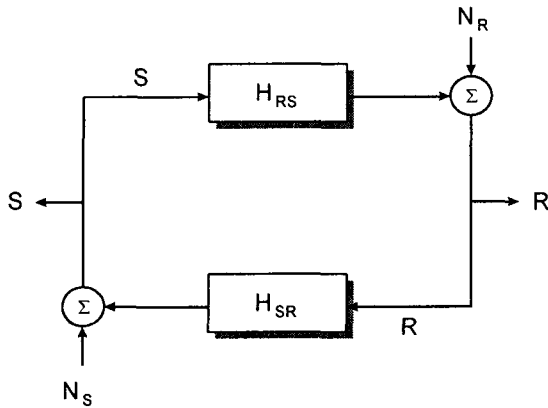


그림 1 RR간격과 혈압 간의 폐루프 귀환 모델
Fig. 1 The closed-loop feedback model of RR-interval and SAP interactions

들 수 있다. 이와 마찬가지로 N_R 는 호흡중추와 심혈관중추 간의 직접적인 영향, 압수용체 이외의 다른 수용체로부터의 입력 등과 같은 SAP의 변동과 관계없이 RR간격에 직접적인 영향을 끼치는 모든 외부입력을 나타낸다. 이 폐루프 귀환 모델은 식 (2.1), (2.2)와 같이 묘사될 수 있다.

$$R(t) = S(t) * h_{RS}(t) + N_R(t) \quad (2.1)$$

$$S(t) = R(t) * h_{SR}(t) + N_S(t) \quad (2.2)$$

여기서, h_{RS} 와 h_{SR} 은 각각의 임펄스 응답을 나타낸다. 만일 위의 두 식에서 N_R 과 N_S 를 무시할 수 있다고 가정한다면 폐루프 귀환 모델에 대한 전달함수를 식(2.3), (2.4)와 같이 구할 수 있다.

$$|H_{RS}| = \left[\frac{P_{RR}(f)}{P_{SS}(f)} \right]^{1/2} \quad (2.3)$$

$$|H_{SR}| = \left[\frac{P_{SS}(f)}{P_{RR}(f)} \right]^{1/2} \quad (2.4)$$

여기서, $P_{RR}(f)$ 와 $P_{SS}(f)$ 는 각각 RR간격과 SAP변동 신호의 자기스펙트럼(autospectrum)을 나타낸다. 또한, H_{RS} 와 H_{SR} 는 각각 h_{RS} 와 h_{SR} 의 푸리에 변환(Fourier transform)을 나타낸다. 특히, 식(2.3)의 계수(modulus) $|H_{RS}|$ 는 SAP변동과 RR간격변동 간의 관계에 대한 이득(gain)으로서 압수용체반사감도(BRS)를 의미한다. 이와 같이 압수용체반사감도를 계산함에 있어서 주의할 점은 두 변동 간의 코히어런스(coherence)가 높아야 한다는 것이다.

3. RR간격과 혈압변동 신호처리

최대혈류량(systolic blood flow : SBF) 검출을 위해 본 연구에서는 혈류량의 변화율이 최저혈류량(diastolic blood flow : DBF)과 SBF 사이에서 가장 크다는 점을 이용하여, 식(3.1)과 같이 정의되는 최소자승다항미분근사(Least-squares polynomial derivative approximation) 방법을 사용하여 한 주기의 혈류량에서 변화율이 가장 큰 점을 찾아 그

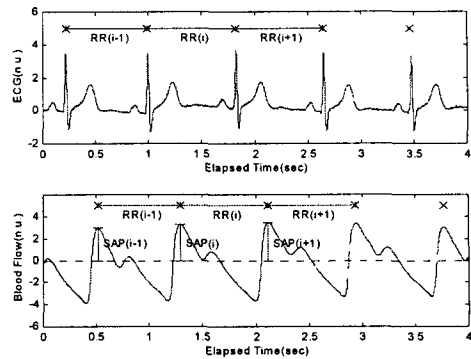


그림 2 심전도 신호와 혈류량 신호
Fig. 2 ECG and blood flow signal

점으로부터의 첫번째 극대값을 검출하였다.

$$Diff(n) = -2 * BF(n-2) - BF(n-1) + BF(n+1) + 2 * BF(n+2) \quad (3.1)$$

여기서, $Diff(n)$ 은 임의의 점 n 에서의 미분치를, $BF(n)$ 은 혈류량을 가리킨다.

그림 2는 동시에 기록한 4초 간의 심전도와 혈류량신호를 보여주고 있다. 혈류량신호로부터 SBF를 검출하여 RR간격 시리즈, $RR(i)$ 와 최고혈압을 반영하는 최대혈류량의 크기로부터 SAP변동 시리즈, $SAP(i)$ 를 구성한 것을 볼 수 있다. 이와 같이 얻은 두 변동 시리즈를 256개의 샘플로 구성되는 세그먼트(segment)로 분할하고, 256개의 RR간격 샘플의 평균을 중간격으로 하는 인터벌 타코그램(interval tachogram)과 시스토그램(systogram)으로 재구성하여, 각 세그먼트에 포함된 선형성분(linear trend)를 제거한 후, 2채널 스펙트럼 추정을 수행하였다.

2채널 스펙트럼 분석의 목표는 다음 식(3.2)와 같이 정의되는 Hermitian 전력스펙트럼 밀도(power spectral density) 행렬을 추정하는 것이다.

$$P(f) = \begin{pmatrix} P_{RR}(f) & P_{RS}(f) \\ P_{SR}(f) & P_{SS}(f) \end{pmatrix} \quad (3.2)$$

여기서, $P_{RR}(f)$ 와 $P_{SS}(f)$ 는 각각 RR간격신호와 혈압 변동신호의 자기스펙트럼을 나타내고, $P_{RS}(f)$ 와 $P_{SR}(f)$ 은 크로스 스펙트럼(cross-spectrum)을 나타낸다. 일반적으로, 두 채널 사이의 크로스 스펙트럼은 식(3.3), (3.4)와 같은 MSC (magnitude squared coherence)와 위상 스펙트럼(phase spectrum)의 관점에서 해석되며, 다음과 같이 정의된다.

$$MSC = k^2(f) = \frac{|P_{RS}(f)|^2}{P_{RR}(f)P_{SS}(f)} \quad (3.3)$$

$$\theta(f) = \tan^{-1} \left(\frac{Im[P_{RS}(f)]}{Re[P_{RS}(f)]} \right) \quad (3.4)$$

0과 1 사이의 값을 갖는 MSC $k^2(f)$ 는 그 주파수에서의 두 변동신호 간의 코히어런스를 나타내며, -180° 와 180° 사이의 값을 갖는 위상 스펙트럼 $\theta(f)$ 은 신호 R 의 위상이 신호 S 에 대해서 앞서는지 지연되는지를 나타낸다.

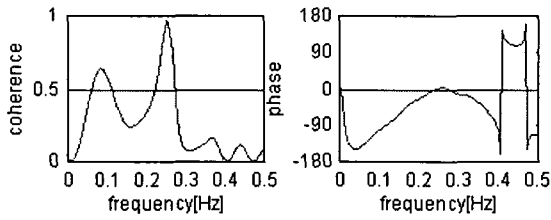


그림 3 크로스 스펙트럼의 예
Fig. 3 An example of the cross-spectrum

식(3.2)의 Hermitian 행렬은 일반적으로 Blackmann-Turkey 방법, Welch의 방법 등에 의해 추정되었으나, 이 방법들은 짧은 신호에 대해 주파수 해상도가 떨어지는 단점을 가지고 있다. 따라서, 본 논문에서는 주파수 해상도가 좋으며, 극대치를 잘 반영하는 AR 모델링 방법을 이용하여 2채널 스펙트럼 분석을 행하였다. 또, 2채널 AR 모델의 계수를 얻기 위한 Yule-Walker 방정식의 해를 구하기 위해서는 Nuttall-Strand 방법을 사용하였다[5].

그림 3은 임의의 RR간격변동과 SAP변동신호 간의 2채널 AR 스펙트럼 추정을 통하여 얻은 두 변동신호의 크로스 스펙트럼을 보여주고 있다. 그림에서 알 수 있듯이 RR간격변동과 SAP변동신호 간의 코히어런스는 LF영역(일반적으로 0.06~0.15Hz)과 HF영역(호흡률과 일치)에서 높은 값을 나타내고 있다. 따라서, 본 연구에서는 이 두 영역에서 식(2.3)을 적용하여 식(3.5), (3.6)과 같이 압수용체반사감도를 계산하였고, 이를 각각 BRS_{LF} 와 BRS_{HF} 로 나타내었다. 코히어런스가 0.5 이상인 주파수가 LF영역에서 f_1 과 f_2 사이, HF영역에서 f_3 과 f_4 사이라면 BRS_{LF} 와 BRS_{HF} 는 다음과 같이 계산된다.

$$BRS_{LF} = \left(\frac{\int_{f_1}^{f_2} P_{RR}(f) df}{\int_{f_1}^{f_2} P_{SS}(f) df} \right)^{1/2} \quad (3.5)$$

$$BRS_{HF} = \left(\frac{\int_{f_3}^{f_4} P_{RR}(f) df}{\int_{f_3}^{f_4} P_{SS}(f) df} \right)^{1/2} \quad (3.6)$$

4. 실험 및 결과고찰

본 연구에서는 제안된 압수용체반사감도 BRS_{LF} 와 BRS_{HF} 의 유효성 검증을 위해 틸트테이블을 이용한 직립부하 프로토콜을 설계하여, 측정된 데이터를 제안된 방법에 적용하여 보았다.

실험은 10명의 건강한 남성 피검자(24세 전후)를 대상으로, 누워있는 상태에서 10분간 안정을 취한 후 틸트테이블의 각도를 $0^\circ \rightarrow 45^\circ \rightarrow 90^\circ \rightarrow 0^\circ$ 로 변화시켜가며 각 단계별로 10분간의 혈류량신호를 기록하였으며, 호흡률은 0.25Hz로 조절하였다. 측정된 혈류량신호는 앞 절의 신호처리 과정을 거쳐 압수용체반사감도를 평가하는 데에 사용되었다.

그림 4는 한 피검자의 혈류량으로부터 얻은 RR간격과 SAP변동의 자기스펙트럼과 크로스 스펙트럼이다. 앞에서 설명한 바와 같이 코히어런스는 LF영역과 HF영역에 걸쳐 0.5 이상의 높은 수치를 나타내고 있으며, 이는 이 영역에서 RR간격과 SAP

가 상호작용하고 있음을 알 수 있다. 또한, 이와 같은 상호작용 관계는 위상 스펙트럼으로부터 알 수 있다. LF 영역에서 위상은 모두 음의 값을 나타내고 있다. 이는 혈압변동이 RR간격변동보다 앞서고 있음을 의미한다. 즉, 내·외란에 의한 혈압변동이 먼저 일어난 후, 이와 같은 변동이 대동맥궁이나 경동맥에 분포되어 있는 압수용체에 의해서 감지된 후, 구심성경로(afferent path)를 통해 심혈관중추로 전달된다. 심혈관중추는 압수용체가 감지한 혈압변화를 원래의 상태로 회복하기 위해 심장 및 혈관의 분포하는 교감신경계와 부교감신경계의 활동을 조절한다. 그러나, HF영역의 위상은 거의 0에 가까운 값을 나타내고 있는데, 이것은 혈압변동과 RR간격변동 간의 상호관계를 알 수 없음을 가리킨다.

이와 같이 코히어런스와 위상을 통해 고찰하여 본 RR간격변동과 혈압변동과의 관계는 혈류량을 통해 얻은 것으로서, Pagani 등[6]이 실제의 심전도와 혈압으로부터 얻은 변동신호를 사용하여 분석한 결과와 일치하는 것으로서, 본 논문에서 제안한 혈류량을 이용한 압수용체반사감도 평가방법이 타당함을 알 수 있다. Macor 등[7]은 심장이식을 받은 환자로부터 기록한 RR간격변동과 혈압변동의 전력스펙트럼 분석을 통해 혈압이 RR간격변동에 의해서 거의 영향을 받지 않는다고 보고하였다. 이러한 사실로 볼 때 본 연구에서 제안한 BRS_{LF} 와 BRS_{HF} 가 비관혈적으로 압수용체반사감도를 평가할 수 있는 지표로서 사용될 수 있음을 알 수 있다.

일반적으로, RR간격과 혈압변동의 전력스펙트럼 상에는 전형적인 3개의 주기성분이 존재한다. 이들 각각은 심혈관계의 조절에 관여하는 여러가지 조절계의 활동을 반영하는 것으로 알려져 왔다[6]. 이들 주파수 성분에 대한 학자들 간의 견해 차이가 있기는 하지만, 일반적으로 다음과 같이 해석된다. 첫째로, 0.04Hz 근방의 VLF 성분은 체온조절계의 활동을 반영한다고 알려져 있지만 이 주기성분을 정확히 인식하기 위해서는 좀 더 긴 신호가 요구된다. 둘째로, 혈압조절 메카니즘과 관련이 있는 0.1Hz를 중심으로하는 LF 성분으로 RR간격변동의 LF 성분은 주로 심장에 분포하는 β -교감신경계의 활동을, 혈압변동의 LF 성분은 주로 혈관계에 분포하는 α -교감신경계의 활동을 반영하는 것으로 알려져 있다. 셋째로, 0.2Hz와 0.5 Hz 사이에는 호흡활동과 관련있는 HF 성분이 존재하며, 주로 부교감신경계의 활동을 반영하는 것으로 정의되고 있다.

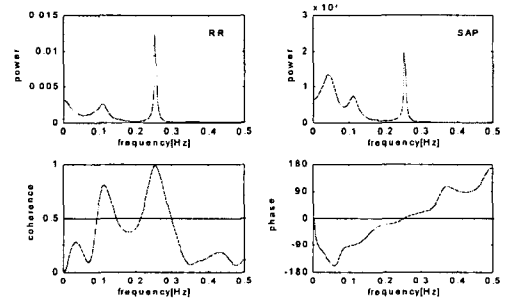


그림 4 RR간격변동과 혈압변동 신호간의 2채널 AR 스펙트럼 추정으로부터 얻어진 결과
Fig. 4 The auto- and cross-spectrum obtained by applying 2 channel AR spectrum between RR interval and SAP variability

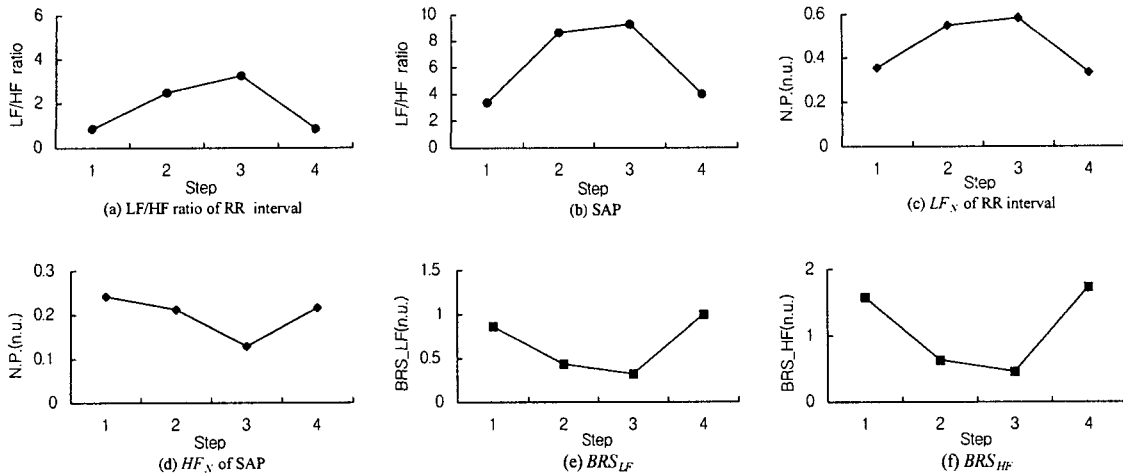


그림 5 각 프로토콜 단계의 자율신경계 활동 지표 및 압수용체반사감도 지표의 추이
 Fig. 5 Trend of indexes for autonomic nervous system and baroreflex sensitivity

본 논문에서 제안한 압수용체반사감도 BRS_{LF} 와 BRS_{HF} 는 그림 5의 (e), (f)에서 볼 수 있듯이 직립 부하가 증가함에 따라 감소되었다. 그리고, 그림 5의 (a)~(d)를 보면 교감신경계 활동의 증가와 부교감신경계 활동의 감소로 자율신경계의 균형면에서 교감신경계의 우위를 볼 수 있다. 이와 같은 일련의 경향은 압수용체에 의한 심혈관계 제어에 따른 다음과 같은 생리학적 의미를 가지고 있다.

직립부하가 증가함에 따라 심장으로 돌아오는 혈액의 양이 감소하여 혈류량이 감소하게 되고, 이에 의해서 순간적으로 혈압이 떨어지게 된다. 이러한 혈압의 감소는 그림 5의 (e), (f)의 결과와 같이 심혈관중추에 전달되는 압수용체의 반사를 감소시키게 된다. 압수용체반사가 감소하면 심혈관계는 혈압을 회복하기 위해 교감신경계와 부교감신경계를 조절한다. 즉, 심장의 기능을 억제하는 부교감신경의 활동은 감소시키고, 심장 기능을 촉진하는 β -교감신경계의 활동을 증가시키며, 혈관을 자극하여 수축시키는 α -교감신경계의 활동을 증가시킨다.

따라서, 직립부하 상태에서의 압수용체반사의 감소가 심혈관중추에 전달되면, 이를 조절계에 반영함으로써 일어나는 교감신경계 활동의 우위가 심장 활동을 촉진하여 심박을 증가시키고, 혈관 수축을 유발하여 직립상태에서의 혈류량의 감소로 인한 혈압의 감소를 보상함으로써, 혈압은 누워있는 상태와 거의 변함없이 유지할 수 있게 되는 것이다.

5. 결 론

혈류량 신호로부터 RR간격변동과 혈압변동신호를 구하는 방법은 비록 간접적으로 RR간격변동과 혈압변동에 대한 정보를 얻는 것이기는 하지만, RR간격변동의 전력스펙트럼, 그리고 두 변동신호간의 2채널 AR 스펙트럼 추정을 통하여 기존의 연구결과와 비교하여 본 결과, 혈류량 신호로부터 얻은 두 변동신호가 실제의 RR간격변동과 혈압변동신호를 잘 반영하고 있었다. 또한, 두 변동신호간의 페루프 귀환 모델의 전달함수 분석을 이용하여 비관절적이고 효율적으로 압수용체반사감도를 평가할 수 있었다.

따라서, 본 논문에서 제안한 방법은 정상인 뿐만 아니라, 몸이 불편한 환자나 유아들에 대해서도 어떠한 위험성의 초래나 어려움 없이 간단히 실험을 통하여 데이터를 획득하여 압수용체반사감도를 측정함으로써 심혈관계를 조절하는 압수용체반사 메카니즘의 이상으로 인한 질병, 즉 고혈압과 실신 등과 같은 질병의 기저를 규명함에 있어서 매우 유용할 것으로 생각된다.

※ 이 연구는 1996년도 보건복지부 G7 의료공학 기술개발사업의 연구지원에 의해 수행되었음.(과제 번호:HMP-96-G-1-14)

6. 참고문헌

- [1] S. Akselrod, *et al.*, "Power spectrum analysis of heart rate fluctuations : a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control", *Science*, Vol.213, pp.220-222, 1981
- [2] Mancina G., *et al.*, "Smoking impairs baroreflex sensitivity in humans", *Am. J. Physiol.*, Vol.273(3 Pt 2), pp.H1555-H1560, 1997
- [3] Thomson H. L., *et al.*, "Baroreflex sensitivity in patients with vasovagal syncope", *Circulation*, Vol.95(2), pp.395-400, 1997
- [4] 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
- [5] L. Marple, "Multichannel spectral estimation", in *Digital spectral analysis with application* edited by L. Marple, pp.386-431, 1987
- [6] M. Pagani, *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, No.2, pp.178-193, 1986
- [7] F. Macor, *et al.*, "Respiratory-related blood pressure variability in patients after heart transplantation", *J. Appl. Physiol.*, Vol.76, pp.1961-1962, 1994