

동맥경화 진단을 위한 맥파전달속도 측정시스템 개발 및 재현성 평가

이낙범*, 임재중**, 박영배***, 전영주****

*웨일즈 대학병원 심장연구소 **전북대학교 공과대학 전자정보공학부

경희대학교 한의과대학 진단·생기능의학과학교실 *전북대학교 메카트로닉스공학과 대학원

Development of a Pulse Wave Velocity Measurement System and Assessment of the System Reproducibility for the Diagnosis of Arteriosclerosis

Nak B. Lee*, Jae J. Im**, Young B. Park***, Young J. Jeon****

*Dept. of Cardiology, Heart Research Institute, University Hospital of Wales, U.K.

**Division of Electronics & Information Eng., Chonbuk National Univ., Korea

***Dept. Biofunctional Medicine and Diagnosis, College of Oriental Medicine, Kyung-Hee Univ., Korea

****Department of Mechatronics Eng., Chonbuk National Univ., Korea

Background: PWV is determined by dividing the distance by the time taken for the pulses traveling between two measuring sites, used as a marker of arterial stiffness and an important indicator for cardiovascular disease.

Methods: A PWV measurement system, which offers a non-invasive, simple method of measurement, and simultaneous recording of six signals(ECG, PCG and four pulse waves from carotid, femoral, radial and dorsalis pedis arteries) was developed. Seventeen healthy subjects with a mean age of 33 years(22 to 52) without any cardiovascular disease were participated for the experiment. Two observers(A and B) performed two consecutive measurements from the same subject in a random order. For the evaluation of stability and accuracy of the PWV measurement system, reproducibility of PWV from between-observer were also evaluated.

Results: PWV values(Mean±SD) measured by A were 7.07±1.48m/s, 8.43±1.14m/s, 8.09±0.98m/s for aorta, arm, and leg, respectively. The values obtained from B were 6.76±1.00m/s, 7.97±0.80m/s, and 7.97±0.72m/s for aorta, arm, and leg, respectively. Between-observer differences(mean±SEM) from the aorta, arm and leg were 0.14±0.15m/s, 0.18±0.10m/s and 0.07±0.10m/s. Reproducibility coefficients(2SD) from the aorta, arm, and leg were 0.62m/s, 0.84m/s and 0.86m/s. Correlation coefficients were significantly higher in aortic PWV, 0.93, compared to the coefficients for arm and leg. Coefficient of variance which reflects the reproducibility of the system ranged from 4.4~5.8% in all regional PWV.

Conclusion: Reproducibility of PWV in the study shows that the developed system has reliable and reproducible characteristics. The PWV measurement system used for the study offers comfortable and simple operation and provides accurate analysis and results with high reproducibility. Results of the PWV measurement system could contribute to various clinical applications in the future.

Key Words: PWV(pulse wave velocity), pulse measurement system, cardiovascular disease, arterial stiffness, reproducibility, arteriosclerosis

I. 서론

현대 사회의 발전과 더불어 환경오염과 스트레스 등으로 인한 사망률이 크게 증가하고 있으며, 그 중에

서도 높은 비율을 차지하고 있는 질환 중의 하나가 심혈관 질환(cardiovascular disease)으로, 특히 대동맥과 관련된 질환은 심혈관 질환의 사망률에 큰 요인으로 작용되어진다. 이러한 심혈관 위험 요소들은 잠재적 형태로 존재하고, 질환의 초기단계에서는 자각증상이 나타나지 않으며, 질환의 발생에 따른 예후가 좋지 않기 때문에 심혈관 질환에 대한 조기진단은 매우 중요하다. 그럼에도 불구하고 동맥경화(arteriosclerosis)나 고혈압(hypertension) 등과 같은 대동맥에서의 병인에 대한 기능적, 구조적 변화의 발생 및 진행에 관련된 기전은 완전히 설명되어지고 있지 않다. 따라서 심혈관 질환에서 동맥 손상에 대한 병인학적 기전의 완전한 이해와 조기 검진을 위한 활용 가능성에 대한 연구는 심혈관 질환의 발생으로 인한 임상적 합병증 및 사망률을 줄이는데 크게 기여할 수 있다^{1)·2)}.

과거에는 대동맥의 기능은 혈액을 수동적으로 전도하는 통로의 역할을 수행하는 것으로 고려되어져 왔지만, 최근의 연구들은 대동맥이 전도와 분배의 역할을 수행하는 도관(conduit)기능 뿐만 아니라 혈액 맥동의 완충(cushion)기능을 가진 매우 복잡하고 다양한 역할을 수행하는 기관으로 구성되어 있음을 보여주었다. 대동맥의 전도기능은 인체의 기관과 조직에 요구되어지는 혈액을 평균 관류압력의 손실을 최소화하여 배달하는 것이고, 대동맥의 완충기능은 간헐적으로 수축된 심장에 의해 강요된 맥동의 흐름을 부드럽게 하여 혈액이 항상 안정된 흐름을 유지하여 인체의 기관과 조직에 전달하는 것이다. 따라서 맥파 흐름의 수축기 동안에 탄력적으로 에너지를 흡수하면서 주어진 심박출을 위해 요구되어지는 심장의 부하를 감소시키는 역할을 수행한다. 이러한 대동맥의 기계적인 특성들은 건강상태와 질환상태에서의 순환생리를 결정하는데 중요한 역할을 한다^{3)·4)}. 연령이 증가하면 대동맥

은 혈관 벽이 두꺼워지고 탄력성(compliance)이 낮아지고 혈관의 경직성(stiffness)이 증가하게 된다. 또한 동맥경화와 같은 대동맥 질환이 발생하면 혈관 벽 내의 콜레스테롤, 혈전 등의 영향으로 혈관의 탄력성은 떨어지고 경직성은 증가한다. 따라서 정상인에서는 혈관질환을 가진 사람들에 비해 혈관의 탄력성이 높고 경직성은 낮게 나타나고 있으며, 이는 혈관의 탄력성 및 경직성이 대동맥 혈관의 상태를 평가하는데 매우 유용한 지표임을 보여준다^{5)·6)}.

혈관의 특성을 평가하기 위한 방법으로 널리 사용되고 있는 방법 중의 하나가 맥파전달속도(pulse wave velocity, PWV)측정을 이용하는 방법으로, 맥파전달속도의 측정은 시술상의 어려움과 환자에게 위험적인 요소가 따르는 심도자술이나 혈관조영술 같은 침습적인 측정방법과 초음파 영상진단이나 자기공명장치 등을 이용하는 비침습적인 측정방법들에 비해 측정방법이 매우 간단하고 경제적이다. 또한 반복측정이 쉽기 때문에 혈관 상태를 평가하는데 매우 우수하고, 그 임상적 활용성이 매우 높은 것으로 보고되고 있다^{7)·8)}.

맥파전달속도의 계산은 다른 두 지점에서 측정되어진 압맥파의 특징점들 사이의 시간차와 두 측정 지점 간의 거리를 이용하여 계산되어진다. 심장에서 혈액 분출에 의해 발생하는 맥파는 혈관 내에 포함된 혈액의 점탄성 특성과 동맥벽의 기하학적 특성에 의해 결정되어지는 속도로 동맥 가지를 통하여 말초로 전달된다. 그리고 에너지의 전달은 동맥벽을 따라서 나타나며, 혈액을 통하여 전달되지는 않는다. 따라서 동맥벽의 두께와 구조적인 특성은 맥파전달속도의 중요한 인자가 된다. 탄력성을 가진 혈관에서 맥파전달속도가 그 혈관 벽의 탄력성을 나타낸다는 것은 이미 널리 알려져 있다⁹⁾. 특히 맥파전달속도와 탄력성, 혈관의

· 접수 : 2005년 6월 25일 · 심사 : 2005년 7월 11일 · 채택 : 2005년 7월 16일

· 교신저자 : 이 낙 범, 전북대학교 공과대학 메카트로닉스공학과

Tel. 063-273-4064 E-mail : biomecca@bmsp.chonbuk.ac.kr

용적변화 등에 대한 관계는 Bramwell, Hamilton 등에 의해 만들어졌으며, Womersley, Cox 등에 의해 수학적 모델로도 증명되었다. 그 중에서 인체의 동맥 가지에 대한 맥파전달속도는 Moens-Korteweg 방정식이거나 Bramwell-Hill 방정식에 의해 예측되고 평가되었다.¹⁰⁾⁻¹¹⁾

$$\text{Moens-Korteweg: } PWV = \sqrt{\frac{E \cdot h}{2r \cdot \rho}} \quad \text{식 1}$$

여기에서 h 는 동맥벽의 두께이고, r 은 내부 직경, ρ 는 혈액 밀도, E 는 혈관벽의 Young's modulus를 나타낸다. 그리고 이러한 방정식은 식 2와 같이 용적(V)과 탄력성($\Delta V/\Delta P$)의 관계로도 표현되어진다.

$$\text{Bramwell-Hill: } PWV = \sqrt{\frac{1}{\rho} \cdot \frac{\Delta P}{\Delta V}} V \quad \text{식 2}$$

ΔP 와 ΔV 는 압력과 용적의 변화를 나타내며, V 는 기본 용적(baseline volume)을 나타낸다. 여기에서 용적에 대한 팽창성은 $\frac{\Delta V}{\Delta P \cdot V}$ 이므로 Bramwell-Hill 수식을 변형하여 맥파전달속도 값을 계산하면 팽창성은 식 3과 같이 표현된다.

$$D = \frac{1}{\rho(PWV^2)} \quad \text{식 3}$$

이는 단위 길이 당 탄력성으로 표현할 수도 있으며 r 은 동맥의 내부 직경, ρ 를 혈액의 점성(viscosity)이라 할 때 탄력성의 계산식은 식 4와 같게 된다.¹²⁾

$$\text{compliance} = \frac{\pi r^2}{\rho(PWV^2)} \quad \text{식 4}$$

이러한 맥파전달속도는 동맥의 강도 및 탄성과 직접적인 관련성을 가지기 때문에 혈관의 상태를 나타내는 중요한 요소이다. 맥파전달속도 변화에 영향을 주는 요인으로는 연령, 혈압, 당뇨(diabetes), 동맥경화, 인종, 성별 등 매우 다양하며, 이러한 요인들과 관련된 임상적 연구는 지속적으로 이루어지고 있다. 연령의 증가에 따라 혈관기능의 저하로 맥파전달속도는

상승하고, 혈압 증가에 의해서도 상승하며, 특히 수축기 혈압과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다¹³⁾⁻¹⁶⁾. 당뇨 및 동맥경화 환자의 경우는 정상인에 비해 높은 맥파전달속도 값을 가진다. 인종별 맥파전달속도에 대한 연구에서는 흑인이 백인에 비해 높은 값을 보였으며, 아시아인이 유럽인들에 비해 높은 값을 나타내었다¹⁷⁾. 그리고 남성의 경우가 여성의 경우보다 동일한 연령층에서 높은 맥파전달속도 값을 나타내었으며, 특히 여성의 경우는 폐경기 이후부터 상승 폭이 커졌다¹⁸⁾. 이러한 맥파전달속도의 임상적 활용은 동맥경화나 심혈관질환의 조기진단을 위한 예측지수로서 활용되어지며, 당뇨나 고혈압 환자군의 치료에 있어 질환의 호전성 평가에 활용되어지고 있다¹⁹⁾⁻²⁰⁾.

정확한 맥파전달속도 측정은 맥파의 측정방법과 맥파전달속도를 계산하는 방법에 따라서 좌우되어진다. 측정되어지는 맥파 파형은 환자의 측정상태나 정확한 센서부착, 실험실 환경 등에 영향을 받을 뿐만 아니라, 측정센서와 하드웨어의 특성 등에 의해서도 영향을 받는다. 최근 측정기술의 발전과 자동계산 방법의 적용으로 맥파전달속도를 이용하는 임상적 연구들이 많이 이루어지고 있지만, 혈관 특성 파악 및 혈관질환과의 관련성에 대한 많은 임상적 연구에 비해 정확한 맥파전달속도의 측정과 계산을 위한 연구 개발은 매우 미흡한 실정이다²¹⁾⁻²²⁾.

장비의 개발을 통한 임상적 활용을 위해서는 무엇보다도 인체에 위험을 주지 않는 안전한 시스템이어야 하며, 정확한 결과 제공을 통해 임상적으로 신뢰성을 제시하여야 한다. 이러한 임상 진단 시스템의 신뢰성 평가를 위한 방법으로, Bland와 Altman에 의해 제안된 두 가지 측정 사이에서 수집된 데이터 값들의 일치도를 비교하는 재현성 평가 방법이 널리 활용되어지고 있다²³⁾. 재현성 평가는 두 가지 방법 또는 연속된 측정을 통해 측정된 값의 차이에 대한 평균(mean)과 표준편차(SD)를 계산하고, 표준편차의 2배되는 범위($\pm 2SD$)를 두 방법간의 차이에 대한 95%의 통계학적 신뢰수준을 가지는 범위로 결정하고 재현성 계수로 표현하였다. 그리고 측정된 값들의 차이에 대

한 평균의 표준오차(standard error of mean, SEM)를 계산하여 표준오차의 두 배 되는 범위($\pm 2SEM$)를 평균에 대한 95%의 통계적 신뢰수준을 가지는 범위로 결정하였으며, 이러한 통계적인 방법을 이용한 재현성 평가는 이후 수많은 연구자들에 의해 사용되었다.

Wright²⁴⁾ 등은 30명과 23명의 피험자를 대상으로 맥파전달속도를 측정하고 1개월과 3개월 후에 다시 측정하여, 반복 측정된 맥파전달속도 값들 차이에 대한 재현성 평가를 수행하여 측정 시스템의 특성을 평가하였고, Asmar²⁵⁾ 등은 맥파전달속도 계산에 있어 수동적인 방법과 자동적인 방법 사이의 재현성을 평가를 통해 자동 계산 방법의 우수성을 주장하였다. 그리고 Lehmann²⁶⁾ 등은 실험자간 재현성과 반복측정에 대한 재현성 평가를 통해 동맥의 탄력성을 평가하는데 초음파 도플러 장비를 이용한 측정 방법의 우수성을 주장하였으며, Wilkinson²⁷⁾ 등은 압력센서를 이용하여 실험자간의 재현성과 반복 측정된 데이터의 재현성 평가를 통해 측정시스템의 신뢰성을 검증하였다.

본 연구에서는 혈관관련 질환의 조기진단 및 치료 호전성 평가에 사용되는 맥파전달속도의 임상적 유용성을 더욱 높이기 위해 쉽고 간편한 측정이 가능하면서 정확한 맥파전달속도의 계산을 자동으로 수행하는 맥파전달속도 측정시스템을 설계하고 개발하고자 하였다. 이를 위해 시스템에 적용되는 생리신호를 측정하기 위한 센서들을 결정하고, 데이터 수집을 위한 하드웨어 및 소프트웨어의 설계 및 제작을 통해 측정 신호들의 동시 측정 및 실시간 모니터링이 가능하고, 맥파전달속도의 자동계산이 가능한 맥파전달속도 측정시스템을 구현하였다. 그리고 개발된 맥파전달속도 측정 시스템에 대한 재현성 평가를 통해, 개발된 시스템의 우수성 및 신뢰성을 검증하고자 하였다. 본 연구를 통해 개발되어진 맥파전달속도 측정시스템은 정확하고 신뢰성 있는 맥파전달속도의 측정을 가능하게 함으로써, 맥파전달속도를 이용한 혈관질환의 평가에 활용될 수 있을 것이다.

II. 맥파전달속도 시스템 개발

본 연구에서는 심전도, 심음, 경동맥, 대퇴동맥, 요골동맥, 족배동맥의 6채널 데이터가 동시에 측정 가능하고, 측정되는 신호들의 실시간 모니터링 및 자동저장 뿐만 아니라 측정된 신호를 이용한 특징점 자동검출을 통해 임상적 진단의 기초가 되는 맥파전달속도를 제공하는 측정시스템을 개발하였다.

1. 센서 개발

맥파전달속도는 그림 1에 나타난 것처럼 두 측정 지점 사이에서 측정된 거리에서 맥파가 전달된 맥파 전이시간을 나누어줌으로써 계산되어진다. 맥파전달속도 계산을 위한 맥파전이시간의 결정에 있어 이론적인 적용이 가능한 방법은 두 측정부위에서 수집된 맥파의 시작점(upstroke time) 검출을 통해 시작점과 시작점 사이의 시간차를 이용하는 방법이 있고, 대동맥 출구에서 제 II 심음의 시작점과 맥파 절흔(dicrotic notch)점이 동기화 되는 점을 이용하여, 이 두지점 사이의 시간차를 이용하는 방법이 있다. 따라서 맥파전달속도 계산을 위해서 일반적으로 심전도, 심음, 맥

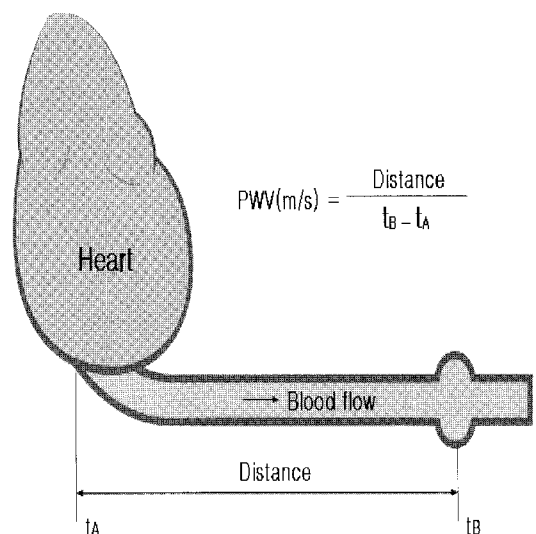


Figure 1. Principle of pulse wave velocity measurement

파의 측정이 요구되어진다. 본 연구에서는 심전도, 심음, 맥파를 측정하기 위한 센서를 개발하였다.

심전도는 맥파전달속도의 측정에 있어서 중심이 되는 신호라기보다는 맥파전달속도를 계산하는데 있어 기준적인 역할을 수행한다. 맥파를 동시에 측정할 수 없는 단 채널의 맥파계를 이용하는 경우 맥파전이 시간 계산을 위해 사용되고, 측정된 심음에서 제 I 심음과 제 II 심음을 분리하기 위한 기준점으로 사용된다. 또한 심전도의 R-피크 검출을 이용하여 심박수를 계산할 수 있으며, 심전도 신호의 시계열 분석을 통한 여러가지 변수들을 이용하여 심장활동에 대한 정보를 제공할 수 있다. 본 연구에서는 표준사지 유도법을 이용하여 양쪽 팔에서 심전도 신호를 측정하기 위한 심전도 전극을 개발하였다. 심전도 전극은 측정의 편의성과 경제성을 고려하여 구리와 니켈의 합금인 백동(cupro-nickel)을 재료로 하는 집게형의 금속전극으로 만들었다. 전극의 부작용으로 인한 피부 임피던스의 영향을 최소화하기 위하여 전극을 표면처리 하였고, 심전도 전극용 젤(gel)을 사용하도록 하였다. 그리고 왼팔에 부착되어지는 집게에는 활동전극과 접지전극이 부착되고, 오른팔에 부착되는 집게에는 기준전극을 부착되도록 설계하였다.

심음도는 심장의 주기와 매우 밀접한 관계를 가진다. 심장의 주기는 수축기와 이완기로 크게 구분되어 지는데 심음에서는 제 I 심음에서 제 II 심음까지를 수축기, 제 II 심음에서 다음의 제 I 심음까지를 이완기라고 한다. 제 I 심음은 승모판(mitral valve)과 삼첨판(tricuspid valve)이 폐쇄되고 폐동맥판(pulmonary valve)과 대동맥판(aortic valve)이 개방되어질 때 나타나고, 제 II 심음은 대동맥판과 폐동맥판이 폐쇄되고 삼첨판과 승모판이 개방되어질 때 발생한다. 심장 주기와 심음 발생의 관계는 대동맥압 곡선, 심전도 등과 밀접한 관계가 있다. 그림 2에 심전도와 심음도, 압맥파의 시간적 관계를 그래프를 통해 나타내었다. 승모판의 폐쇄는 좌심실 내압의 급격한 상승을 가져오게 되고, 이 때 제 I 심음이 시작되어진다. 그리고 제 I 심음의 시작은 심전도의 R-피크와 동기화 된다.

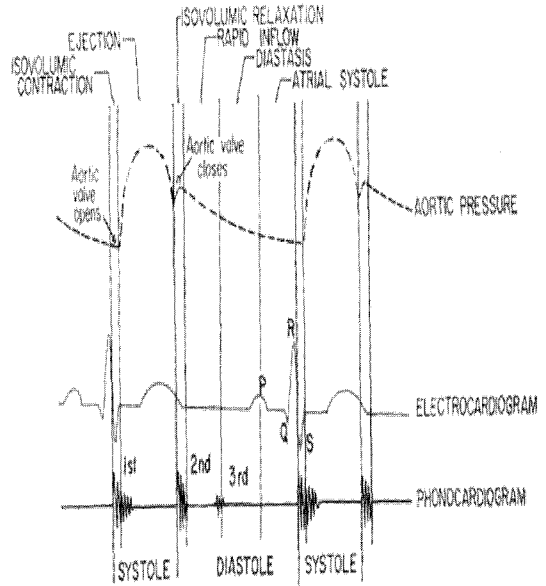


Figure 2. Explanation of the relationship among ECG, PCG, and pulse waves

그리고 대동맥판의 개방과 함께 I 심음은 끝나게 되고 대동맥판의 개방은 대동맥의 내압을 급격히 상승시킨다. 즉 대동맥판의 개방은 제 I 심음의 끝에서 소리로 청취되고, 이것은 맥파의 시작점과 동기화 된다. 심실에서 대동맥으로 혈액의 분출이 끝나게 되면 대동맥판이 닫히게 되는데 이때 제 II 심음이 발생한다. 이러한 제 II 심음은 대동맥 압력이나 맥파에서 나타나는 절흔점과 동기화 된다. 따라서 맥파전달속도의 측정에 있어, 심음 파형은 제 II 심음 시작점과 맥파의 절흔점 사이의 시간차를 이용하여 맥파전달속도를 계산하는데 사용되어질 수 있으며, 심전도 Q-wave에서 제 I 심음이 종료되는 시점을 이용하여 심장의 수축기간을 결정하는데도 활용되어진다. 본 연구에서 맥파전달속도 측정을 위해 사용되어지는 심음 센서는 접촉형 마이크로폰을 이용하여 측정 주파수의 응답특성을 높였으며, 접촉면을 넓게 하여 감도를 좋게 설계하였다. 심음의 측정은 누워있는 피험자에게서 측정되어지기 때문에 고무재질을 이용한 라운딩 처리를 통해 센서의 미끄러움을 방지하였고, 특히 여성의 경우에는

가슴으로 인한 굴곡과 호흡으로 인한 문제점을 해결하기 위해서 실험 시 모래주머니를 놓아두도록 하였다.

맥파전달속도의 계산에 있어서 맥파는 가장 중요한 신호이다. 심장의 수축 및 확장과 동시에 발생하는 동맥계의 박동현상을 맥파라고 하는데, 각각의 심박 주기 동안에 탄성 동맥의 확장과 수축의 교차는 맥파를 발생시키고, 동맥 가지를 통하여 각 동맥으로 전달된다. 인체에는 혈액을 온몸으로 전달하기 위한 수많은 동맥과 동맥가지가 존재하기 때문에, 측정부위에 따라 여러 가지 맥파가 측정되어질 수 있다. 많은 동맥가지들 중 임상적으로 널리 활용되고 있는 맥파를 살펴보면 측두동맥, 경동맥, 안면동맥, 쇄골동맥, 상완동맥, 요골동맥, 대퇴동맥, 슬와동맥, 경골동맥, 족배동맥 등이 있다. 본 연구에서는 맥파의 측정 기준을 혈관관련 질환과 관련성이 높은 동맥 부위의 맥파전달속도를 측정하고자 하였고, 맥파 측정의 편의성을 고려하여 측정 부위를 결정하였다. 먼저 대동맥 맥파전달속도의 계산을 위해 대퇴동맥에서 맥파를 측정하였고, 말초동맥 맥파전달속도의 계산을 위해 상지에서는 요골동맥, 하지에서는 족배동맥에서의 맥파를 측정하였으며, 이러한 맥파들의 기준이 되는 맥파로서 경동맥 부위에서 맥파를 측정하였다.

맥파를 측정하기 위한 방법은 여러 가지가 활용되고 있는데, 커프의 압력을 측정하는 방식과, 적외선 체적변동 센서(photo-plethysmograph, PPG)를 이용한 측정방식, 반도체형 압력센서를 이용한 측정방식이 있는데, 각각 측정동맥 부위와 측정방법에 따라 장단점을 가지고 있다. 커프의 공기압을 이용한 센서는 상완동맥의 측정에 주로 사용되어지고 있으며, 요골동맥의 측정은 쉽고 간편하지만 경동맥, 대퇴동맥, 족배동맥에서는 커프 적용방법에 제한이 따른다. 적외선 체적변동 센서를 이용한 용적맥파의 측정방법은 동맥가지의 말단부위에서 측정이 가능하지만, 다른 큰 동맥가지에서는 측정이 불가능하다. 하지만 반도체형 압력센서를 이용한 맥파측정은 축진을 통해 진맥이 가능한 대부분의 동맥부위에서 측정 가능하기 때문에 다른

방식에 비해 측정의 편리성이 좋고, 맥파의 검출 특성이 우수하다.

본 연구에서는 측정하고자하는 경동맥, 대퇴동맥, 요골동맥, 족배동맥을 동시에 측정할 수 있는 맥파 센서에 대한 개발을 수행하였다. 맥파를 측정하기 위한 방법으로 인위적인 움직임에 대해서 매우 안정적이고, 압력 변화에 의한 감도가 우수하며, 모든 맥파의 측정에 적용 가능한 반도체형 압력 센서를 사용하였다. 반도체형 압력센서에 접단성이 높은 젤을 채우고 필름을 씌워 밀봉처리 함으로써, 측정되는 맥파는 압력 손실 없이 센서에 전달되도록 설계하였으며, 하우징 처리를 통해 동맥이 지나가는 부위에서 피부와 접촉하는 센서부분을 동맥의 진행방향과 수직이 되는 방향으로 접촉면적을 넓게 제작하여 보다 손쉬운 맥파측정을 가능하게 하였다. 개발된 센서를 피부에 고정하기 위한 방법으로는 벨크로(velcro)를 사용하여 압력 조절이 용이하도록 제작하였다. 특히 경동맥 파형의 측정을 위한 클립 형태의 기구 개발을 통해 경동맥의 측정 및 압력 조절을 쉽게 할 수 있으며, 호흡에 의한 영향도 줄일 수 있도록 개발되었다. 그림 3에는 개발된 심전도, 심음, 맥파 센서를 나타내었다.

2. 하드웨어 개발

심전도, 심음 및 4채널의 맥파 신호를 동시에 측정하기 위한 하드웨어를 구성하였다. 하드웨어 구성은 크게 회로구동을 위한 전원부와 센서에서 들어오는 신호에서 동상을 제거하고 차동신호를 증폭하는 차동증폭부, 잡음을 제거하고 필요한 신호를 추출하기 위한 저역통과필터와 고역통과필터로 이루어진 필터부, 전원 주파수에 의한 잡음 제거를 위한 대역제거(notch) 필터부, 직류전압의 오프셋(offset)을 조절하는 회로를 포함하는 주증폭부 그리고 채널간의 간섭을 제거하고, 전기적 안전을 고려한 전원분리부로 구성되어 있다. 전원부의 설계는 전원의 출력에 bypass 회로를 이용하여 전원을 안정화 시키고, 안정화된 회로를 DC-DC 변환기를 이용하여 5V의 전압을 12V로 변환

시켰다. 5V의 전압은 심음과 맥파 센서를 구동하는데 사용되어지고, 12V의 전압은 회로를 구동하는데 사용되도록 하였다.

차동증폭부에 쓰이는 증폭기(INA-121)는 1012Ω의 높은 입력 임피던스를 가지는 의료용 계측증폭기를 사용하여 동상제거를 통한 신호의 증폭과 센서부에서 발생하는 임피던스의 영향을 최소화함으로써 완충용 증폭기의 역할도 함께 수행하였다. 차동증폭기에서 전압이득의 결정은 이후 주증폭부에서 신호의 충분한 증폭을 수행하기 때문에 낮게 설정하였다. 주증폭기에서는 측정되는 신호의 특성에 따라 증폭이득을 다르게 결정하였으며, 분극형 전극을 사용하는 심전도의 경우에는 측정 신호가 매우 작기 때문에 증폭되는 전압이득을 높게 설정하였다. 전원분리부에서 활용되어지는 증폭기(ISO-124)는 계측기의 전원과 피험자에 부착된 센서 간에 전원분리를 통하여, 전기적 안전사고의 위험을 제거하였다.

필터부에 사용되어지는 고역통과 필터와 저역통과 필터는 심전도, 심음, 맥파신호의 주파수 응답특성을 고려하여 필터의 차단주파수 범위를 결정하고, RC 필터와 연산증폭기를 이용한 필터를 설계하였다. 심전도 신호는 기타 신호의 기준이 되는 역할을 수행하며, R-피크의 검출이 목적이기 때문에 심전도의 주파수 대역폭을 1Hz에서 30Hz가 되도록 필터의 차단 주파수 특성을 설계하였다. 일반적으로 심음도의 측정에

사용되어지는 필터는 크게 세 가지 정도의 주파수 대역이 활용되어지고 있는데, 필터의 주파수 차단특성에 따라 측정되기 쉬운 심음의 특성들이 달라진다. 20~100Hz 정도의 저음 대역범위에서는 정상적인 제 I, III, IV 심음 특성이 잘 나타나고, 100~300Hz 정도의 중음 대역범위에서는 항진된 제 I 심음 및 정상적인 제 II 심음의 특성이 잘 나타나며, 300~600Hz 정도의 고음 대역범위에서는 판막 폐쇄부전 등으로 인한 잡음특성이 잘 나타난다. 따라서 심음도의 측정에 사용되는 필터특성은 정상적인 심음을 모두 기록할 수 있도록 25Hz의 고역통과 특성과 250Hz의 저역통과 특성을 지니도록 필터를 설계하였다.

일반적으로 맥파의 전형적인 형태는 좌심실의 수축에 의해 좌심실에서 대동맥으로 혈액구출이 시작될 때 맥압의 상승이 시작되는데, 이러한 급격한 압력 증가가 시작되는 부분을 맥파 시작점이라고 하며, 혈액이 구출되면서 맥파의 크기는 가파르게 상승하여 수축기의 정점에 날카로운 봉우리를 형성한다. 이후 혈액의 구출 후기에 접어들면서 맥파는 점점 하강하고, 대동맥관의 폐쇄와 동시에 맥파의 절흔이 발생하는데, 절흔은 말초혈관의 저항과 관련이 깊으며, 반사파의 영향을 많이 받게 된다. 절흔 이후 맥파는 다음 주기의 시작점까지 점점 하강한다. 맥파의 측정은 대동맥 출구에서 멀어질수록 시간 지연현상이 발생하게 되고, 측정되어지는 파형의 형태도 달라진다.

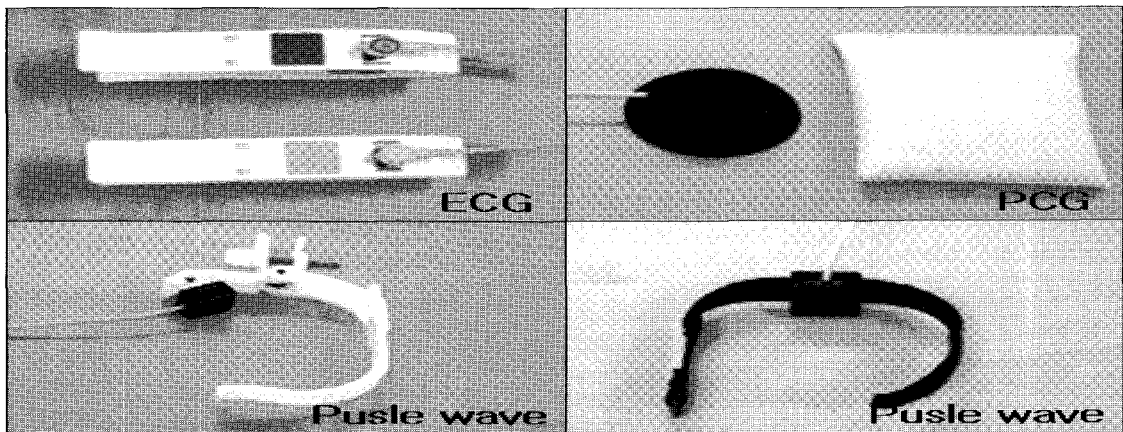


Fig. 3. Sensors for the measurement of ECG, PCG, and pulse waves

맥파 신호는 매우 낮은 주파수 성분으로 구성되어 있다. 따라서 맥파의 측정에 적용되는 필터는 0.1Hz의 고역통과 특성과 40Hz의 저역통과 특성 가지도록 설계하였으며, 충분한 맥파 신호의 측정 주파수 범위를 확보하였다. 그리고 전원잡음을 제거하기 위한 대역제거(notch)필터를 사용하였다. 대역제거 필터는 50Hz와 60Hz 차단 특성 두 가지를 설계하여 선택가능하게 함으로써 우리나라에서 뿐 아니라 일본이나 유럽등에서도 활용 가능하도록 하였다. 대역통과 필터의 감쇠 특성은 데이터 수집 프로그램에서 사용되어지는 실시간 디지털 필터에 의해 더욱 높아지게 된다.

3. 소프트웨어 개발

개발된 하드웨어를 이용하여 검출되는 심전도, 심음, 경동맥, 대퇴동맥, 요골동맥, 족배동맥 파형을 실시간 모니터링을 통해 수집하고, 수집된 데이터에서 맥파의 특징점 자동계산 알고리즘을 이용하여 맥파전달속도를 계산하고 피험자의 정보나 맥파전달속도 값에 대한 임상 데이터베이스 구축을 포함하는 소프트웨어를 개발하였다. 개발된 소프트웨어는 LabVIEW 6.1 프로그램을 이용하여 프로그래밍 되었다. 개발 소프트웨어의 구성은 크게 환자정보 입력부분, 데이터 수집 및 처리부분, 그리고 분석 결과부분으로 이루어지며, 각 부분은 데이터베이스와 연동이 되도록 설계하여 임상 활용에 적합하도록 하였다.

피험자 정보입력 부분에서는 피험자 ID, 성명, 연령, 신장, 체중 등의 피험자 정보들과 혈압, 생화학 수치 등의 임상정보들이 입력되며, 피험자의 거리정보가 입력된다. 그리고 실험을 위한 측정 채널 및 분석 방법들을 선택 가능하도록 하였다. 피험자 정보가 입력되면 피험자 정보에 대한 데이터베이스가 생성되며, 이후 피험자 정보를 이용한 측정데이터 및 맥파전달속도 분석결과 등에 대한 정보 검색이 가능하도록 프로그래밍 하였다.

데이터 수집 및 처리부분에서는 신호들이 12bit의 해상도와 $\pm 10V$ 의 입력 범위를 가지는 A/D 변환기(NI

6023E, National Instrument, Inc.)를 통해 디지털 신호로 변환된 측정 신호들을 실시간으로 모니터링 할 수 있고, 측정 신호들은 충분한 호흡주기를 포함하도록 고려하여 10초 동안의 데이터가 저장되도록 구성되었다. 그리고 저장과 동시에 심전도 R-피크의 검출 및 심박수 계산, 제 II 심음 시작점 계산, 맥파 신호의 특징점 검출을 통한 맥파전이시간 계산 및 입력된 거리정보를 이용한 맥파전달속도의 계산 등이 자동으로 처리되고 데이터베이스에 저장되어지도록 프로그래밍 하였다. 맥파전달속도의 계산은 맥파신호에서 반사파 등의 외부 영향이 최소화 되는 부분인 시작점을 특징점으로 검출하여 맥파 측정지점 사이의 거리에서 검출된 시작점 사이의 시간차를 나누어줌으로써 계산되었다. 맥파의 시작점 검출방법은 맥파 수축기 상승부분에 대한 접선-교점 방법(intersecting tangent method)을 이용하였다. 접선-교점 방법은 맥파 시작점 검출의 자동적인 계산이 이루어지기 이전에 수동적인 방법에 의한 특징점 검출에서도 적용된 방법으로 우수한 특징점 검출 알고리즘으로 알려져 있다. 이 방법은 측정된 맥파의 1차 미분 최고점에 위치하는 접선과 최저점을 통과하는 수평선 사이의 교점에 의해 시작점을 결정하는 방법이다.

분석 결과부분에서는 측정된 신호와 각 신호에서 검출된 특징점을 화면상에 나타내며, 계산된 맥파전달속도 값이 표현되어진다. 그리고 각 피험자에 대하여 측정된 날짜별로 데이터베이스 검색이 가능하도록 프로그래밍 되었다. 그림 4에 환자 정보입력과 데이터 수집 및 분석화면을 나타내었다.

III. 재현성 실험 및 데이터 분석

개발된 맥파전달속도 측정 시스템의 정확성과 신뢰성을 검증하기 위하여 재현성 평가실험을 수행하였다. 실험은 영국 웨일즈 대학병원, 심장 연구소에서 수행되었으며, 심혈관 질환이 없는 17명의 건강한 남성 피험자가 실험에 참여하였다. 실험에 참여한 피험자의

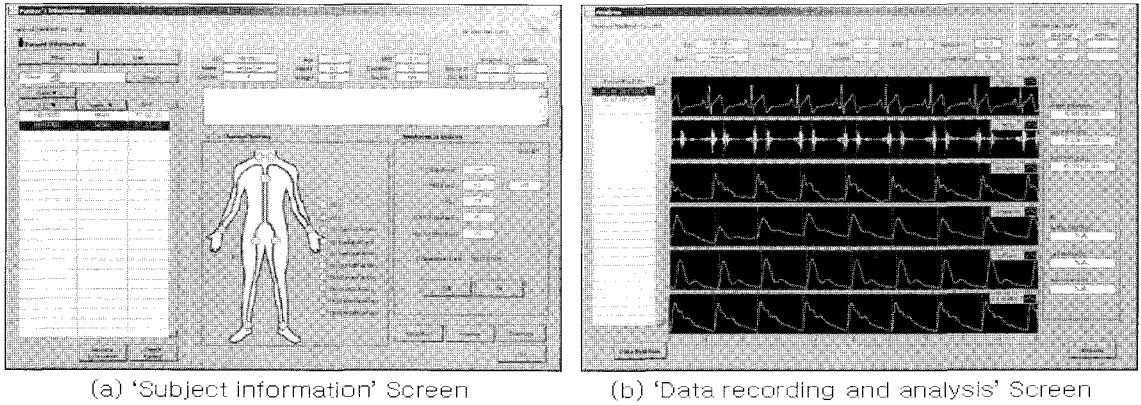


Figure 4. Software screen of the PWW measurement system showing subjects' information management, data recording, and analysis

임상정보를 표 1에 나타내었다. 피험자는 실험실에 입실하여 키와 몸무게를 측정하고, 침대에 누운 뒤에 10분간의 안정상태를 유지하도록 하였다. 이 동안에 실험자는 맥파 측정부위에 손가락을 이용한 촉진을 실시하여 맥의 박동이 느껴지는 곳에 펜을 이용하여 표시를 하고, 목안점(supra-sternal notch)에서 각 측정부위까지의 거리를 측정하였다. 먼저 턱선이 몸과 수직이 되도록 목을 똑바로 뻗은 상태로 약간만 젓혀지 하고 팔은 몸과 수직이 되도록 벌린다. 그리고 다리는 굽히지 않은 상태에서 발끝은 약간 바깥쪽으로 돌아가게 편안한 상태를 유지하게 한 후에 각 측정지

점까지의 동맥이 흐르는 이동경로를 따라 직선거리를 측정하였다. 거리 측정이 끝나면 손목형 전자혈압계를 이용하여 혈압을 2회 반복하여 측정하였고 실험준비가 완료되면 센서를 부착하였다. 심전도 측정은 입력 임피던스를 낮추기 위해 심전도용 젤을 바르고 집게형 센서를 오른손과 왼손에 부착하여 데이터를 수집하였으며, 심음의 측정은 대동맥판의 개폐음이 잘 측정되어지는 제 3 늑간 흉골 좌측 가장자리인 Erb 영역에 센서를 위치시키고, 모래주머니를 이용하여 고정시킨 후 데이터를 수집하였다. 맥파의 측정은 각 측정부위에 촉진을 통하여 박동이 가장 잘 느껴지는 부위

Table 1. Clinical Information of the Participants for the Experiment

Subjects N=17	Mean ± SD	Min ~ Max
Age(yrs)	32.9 ± 7.1	22 ~ 52
Height(cm)	176.6 ± 7.2	163 ~ 189
Weight(kg)	76.5 ± 7.6	63 ~ 89
BMI(kg/m ²)	24.6 ± 2.9	19.6 ~ 29.8
SBP(mmHg)	116.5 ± 7.8	105.4 ~ 132.1
DBP(mmHg)	66.1 ± 5.9	53.5 ~ 75.8
MBP(mmHg)	82.9 ± 6.0	70.8 ~ 94.5
HR(bpm)	61.7 ± 7.9	46.2 ~ 76.5

Abbreviations: BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MBP, mean blood pressure; HR, heart rate

에 센서를 부착시키고, 벨크로와 기구를 이용하여 센서를 움직이지 않게 고정한 후 파형을 모니터링 하면서 파형이 안정된 것을 확인한 후에 데이터를 수집하였다. 좌측 경동맥, 좌측 요골동맥, 좌측 대퇴동맥, 좌측 족배동맥에서 측정 되어지는 맥파 4채널과 심전도 1채널, 심음도 1채널을 포함하는 6채널의 데이터가 12bit의 해상도를 가지는 1 kHz 샘플링 주파수로 10 초 동안 동시에 측정되어 피험자의 임상정보와 함께 컴퓨터에 저장되었다. 맥파전달속도의 계산은 데이터의 저장과 동시에 수행되며, 계산된 값은 각 피험자별 임상 데이터베이스에 저장되었다. 재현성 평가를 위해 한명의 피험자에 대한 실험은 두 명의 실험자에 의해 동일한 방법으로 반복 수행되었다. 최대한 동일한 조건에서의 실험을 유지하기 위하여 첫 번째 실험자가 한명의 피험자에 대하여 맥파전달속도의 측정이 끝나면 휴지 시간 없이 두 번째 실험자가 첫 번째 실험자와 동일한 실험을 반복적으로 수행하였다. 실험자의 순서는 무작위로 결정하였고, 실험자간의 독립성을 유지하기 위해 다른 실험자의 실험에 대한 관여를 금하였다. 그림 5에 개발 시스템을 이용한 실험 수행 장면을 나타내었다.



Figure 5. Picture of data acquisition using developed PWV measurement system

실험을 통해 대동맥(경동맥-대퇴동맥), 상지(경동맥-요골동맥), 하지(경동맥-족배동맥) 부위의 맥파전달속도를 측정하였다. 이렇게 개발시스템을 통해 계산된 맥파전달속도 값들을 이용하여 Bland와 Altman에 의해 제안된 재현성 평가를 수행하였다. 먼저 실험자간 재현성 실험을 통해 측정되어진 맥파전달속도 값들의 차이에 대한 평균(mean) 및 표준편차(SD)를 분석하고 평균에 대한 95%의 신뢰수준을 나타내는 표준오차(SEM)범위를 분석하여 관찰하였다. 또한 두 실험자에 의해 측정된 맥파전달속도의 상관분석을 수행하였으며, 모든 통계처리는 SPSS 10.0 프로그램을 이용하여 수행하였다.

IV. 분석 결과

개발된 맥파전달속도 측정 시스템을 이용하여 두 명의 실험자에게서 측정된 각 부위별 맥파전달속도 값들의 평균 및 표준편차를 표 2에 나타내었다. 두 명의 실험자에 의해 정상인에게서 측정된 맥파전달속도는 부위별로 $6.76 \pm 1.00 \text{ m/s} \sim 8.43 \pm 1.14 \text{ m/s}$ 의 범위를 나타내어 정상인의 범위 내에 존재함을 관찰하였으며, 표 3에는 두 명의 실험자에 의해 측정된 맥파전달속도 값들의 차이와 상관분석 결과, 그리고 변동계수 등의 재현성 평가 결과를 요약 정리하였다. 두 실험자간 맥파전달속도 차이에 대한 평균과 표준오차(mean±SEM)는 각 측정부위별로 $0.14 \pm 0.15 \text{ m/s}$, $0.07 \pm 0.10 \text{ m/s}$, $0.18 \pm 0.10 \text{ m/s}$ 로 나타났고, 재현성 계수(2SD)는 $\pm 0.63 \sim \pm 0.86 \text{ m/s}$ 의 범위를 나타내었다. 이러한 결과는 Wilkison 등이 수행한 재현성 평가에서 보여준 대동맥, 상지 부위에서의 $-0.30 \pm 0.26 \text{ m/s}$, $-0.44 \pm 0.23 \text{ m/s}$ 의 두 실험자간 맥파전달속도 차이에 대한 평균 및 표준편차 값들과 $\pm 2.18 \sim \pm 2.50 \text{ m/s}$ 의 범위를 가지는 재현성 계수(2SD)에 비교해 볼 때 더욱 높은 재현성 특성을 나타내었다. 또한 재현성 특성을 나타내는 CV(coefficient of variance) 결과도 개발시스템에서는 각 부위별로 $4.4 \sim 5.8\%$ 의 범위를 나타내어 Lehmann³⁶⁾ 등에

Table 2. Mean and Standard Deviation of Regional PWV Values Obtained from Two Observers, A and B

PWV(m/s)	Observer A			Observer B		
	1st PWV	2nd PWV	Ave	1st PWV	2nd PWV	Ave
Aortic	7.08±1.57	7.07±1.40	7.07±1.48	6.75±1.04	6.76±0.96	6.76±1.00
Arm	8.42±1.14	8.45±1.16	8.43±1.14	7.92±0.81	8.00±0.81	7.97±0.80
Leg	8.02±1.02	8.18±0.97	8.09±0.98	7.98±0.73	7.96±0.72	7.97±0.72

Abbreviations : PWV, pulse wave velocity; Ave, average

Table 3. Summary of the Reproducibility Analysis Results for Between-Observer from Regional PWV

Variables	Between-observer					
	M(m/s)	SD(m/s)	Std.E(m/s)	CC	regression line	CV(%)
Aortic	0.14	±0.31	±0.15	0.93**	y=1.37x-2.22	4.4
Arm	0.18	±0.42	±0.10	0.58*	y=0.73x+2.56	5.6
Leg	0.07	±0.43	±0.10	0.50**	y=0.68x+3.02	5.8

Abbreviations : M, mean difference; SD, standard deviation of mean difference; Std.E, standard error; CC, correlation coefficient; CV, coefficient of variance

*p<0.05, **p<0.01

의해 수행된 재현성 평가결과에서 나타난 8.5%보다 낮은 값을 나타내어 재현성 특성이 우수함을 관찰하였다.

V. 토의 및 고찰

혈관관련 질환의 진단에 있어 매우 중요한 지표로 활용되고 있는 혈관의 탄력성 및 경직성을 평가하는데, 비침습적 방법인 맥파전달속도를 이용하는 임상적 연구가 널리 진행되고 있음에도 불구하고, 정확한 맥파전달속도의 구현을 위한 측정시스템 및 측정 방법, 맥파전달속도 계산 방법들에 대한 연구는 매우 미비한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 정확하고 신뢰성 높은 비침습적인 맥파전달속도 측정을 위하여 측정이 간편하고 신호의 검출 특성이 우수한 센서 및 하드웨어를 개발하고, 심전도, 심음, 경동맥, 요골동맥, 대퇴동맥 그리고 족배동맥 파형의 동시 측정과 맥파전달속도의 자동 계산, 임상 데이터베이스 구축이 가능한

맥파전달속도 측정시스템을 개발하였다. 개발 시스템에 적용된 측정 센서 및 부착방법은 심전도 측정을 위해 집게형 전극을 사용하여 측정의 간편성과 경제적 효과를 높였고, 심음 측정을 위해 주파수 특성이 뛰어난 접촉형 마이크로폰을 사용하였다. 그리고 맥파 측정을 위해 감도와 선형성이 우수한 반도체형 압력 센서를 사용하였고, 맥파 센서의 정확한 부착 및 고정을 위해 각 맥파 측정 부위별로 적합하게 센서의 형태를 설계하고 기구 및 벨크로를 이용하여 고정하였다. 측정 하드웨어는 각 센서에서 입력되는 신호를 정확하게 재현하기 위해 의료용 소자를 사용하고, 센서와 하드웨어 부분의 전원분리를 통해 안정성을 보장하였다. 그리고 소프트웨어는 측정된 데이터의 수집 및 모니터링이 가능하게 하였고, 저장과 동시에 자동적으로 맥파전달속도가 계산되어진다. 그리고 각 피험자의 임상 정보와 맥파전달속도 정보는 임상 데이터베이스로 구축되었다. 그리고 본 연구를 통해 개발된 시스템의 정확성과 신뢰성을 평가하기 위한 재현성 평가에서 두 명의 실험자에 의해 측정된 맥파전달속

도 값 차이에 대한 평균과 표준오차(mean±SEM)는 개발 시스템이 기존 연구결과에 비해 50% 이내의 값과 범위를 나타내었고, 재현성 계수(2SD)도 1.35~1.85 m/s가 낮게 나타났으며, 변동계수도 4.4%로 기존 연구결과에 비해 4.1%가 개선되었다. 따라서 시스템의 재현성 평가 결과 개발 시스템은 매우 우수한 재현성 특성을 가지는 정확성이 뛰어난 장비임을 증명하였다.

VI. 결 론

초음파 도플러나 MR 등의 장비를 이용한 동맥의 특성 평가는 측정기술이 어렵고, 고가이며, 다채널의 측정 및 반복측정에 어려움이 따르기 때문에 임상적 활용에 있어 제약이 따른다. 그리고 커프방식이나 PPG를 이용한 맥파의 측정 및 이를 이용하여 맥파전달속도를 계산하는 방법은 간편하고, 경제적인 측정이 가능하지만 측정하고자 하는 동맥부위에 제한이 따르게 된다. 본 연구에서 개발된 맥파전달속도 측정 시스템은 비침습적인 맥파전달속도 측정 시스템으로 측정이 간편하고 경제적이며, 높은 정확성을 가지는 우수한 시스템이다. 그리고 반도체형 압력센서의 적용 및 측정방법의 개발을 통해 여러 동맥부위에서 동시 측정이 가능하기 때문에 더욱 정확하고 유용한 임상결과를 제공한다. 따라서 개발 시스템은 기존 맥파전달속도 측정 시스템들이 가지고 있는 단점들을 개선하고, 정확하고 신뢰성 높은 맥파전달속도 값을 제공함으로써 맥파전달속도를 이용하여 혈관질환의 조기진단 및 혈관 상태의 정확한 평가를 수행하려는 임상 연구에 크게 기여할 수 있을 것이다.

참고문헌

1. J.M. Arnold, G.E. Marchiori, J.R. Imrie, G.L. Burton, P.W. Pflugfelder and W.J. Kostuk, "Large artery function in patients with chronic heart failure", *Circulation*, Vol. 84, pp. 2418-2425, 1991.
2. D.K. Amett, G.W. Evans and W.A. Rieley, "Arterial stiffness : a new cardiovascular risk factor?", Vol. 140, pp. 664-682, 1994.
3. M. O'Rourke, "Mechanical principles in arterial disease", *Hypertension*, Vol. 26, No. 1, pp. 2-9, 1995.
4. M.E. Safar and E.D. Frohlich, "The arterial system in hypertension : a prospective view", *Hypertension*, Vol. 26, No. 1, pp. 10-14, 1995.
5. E.R. Gozna, A.E. Marble, A. Shaw and J.G. Holland, "Age-related changes in the mechanics of the aorta and pulmonary artery of man", *J. Appl. Physiol.*, Vol. 36, pp. 407-411, 1974.
6. A. Schmidt-Trucksass, D. Grathwohl, A. Schmid, R. Boragk, C. Upmeier, J. Keul and M. Huonker, "Structural, functional, and hemodynamic changes of the common carotid artery with age in mail subjects", *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, Vol. 19, pp. 1091-1097, 1999.
7. P. Hollock, "Arterial elasticity in man in relation to age as evaluated by the pulse wave velocity method", *Arch. Internal Medicine*, Vol. 54, pp. 770-794, 1934.
8. E.D. Lehman, J.R. Parker, K.D. Hopkins, M.G. Taylor and R.G. Gosling, "Validation and reproducibility of pressure-corrected aortic distensibility measurements using pulse-wave velocity Doppler ultrasound", *Biomed. Eng.*, Vol. 15, pp. 221-228, 1993.
9. H.C. Bazett and N.B. Dreyer, "Measurements of pulse wave velocity", *Am. J. Physiol.*, Vol. 63, pp. 94-109, 1922.
10. M.E. Safar, J. Blacher, J.J. Mourad and G.M. London, "Stiffness of Carotid Artery Wall Material and Blood Pressure in Humans : Application to Antihypertensive Therapy and Stroke Prevention", *Stroke*, Vol. 31, pp. 782-790, 2000.
11. A.J. Bank, D.R. Kaiser, S. Rajala and A. Cheng, "In Vivo Human Brachial Artery Elastic Mechanics : Effects of Smooth Muscle Relaxation" *Circulation*, Vol. 100, pp. 41-47, 1999.
12. J.S. Wright, J.K. Cruickshank, S. Kontis, C. Dore and R.G. Gosling, "Aortic compliance measured by non-invasive doppler ultrasound", *Clin. Sci.*, Vol. 78, pp. 463-468, 1990.
13. M. Monnier, "Changes in pulse wave velocity with age in man : a longitudinal series over 20 years", *Experientia*, Vol. 43, pp. 378-381, 1987.
14. S. Meaume, A. Benetos, O.F. Henry, A. Rudnichi and M.E. safar, "Aortic pulse wave velocity, predicts cardiovascular mortality in subjects > 70 years of age", *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, Vol. 21, pp. 2046-2050, 2001.
15. E.D. Lehmann, R.G. Gosling and P.H. Sonksen, "Arterial wall compliance in diabetes", *Diabetic Med.*, Vol. 9, pp. 114-119, 1992.
16. E. Simonson and K. Nakagawa, "Effect of age on pulse wave velocity and aortic ejection time in healthy men and in men

- with coronary artery disease", *Circulation*, Vol. 22, pp. 126-129, 1960.
17. A.P. Avolio, S.G. Chen, R.P. Wang, C.L. Zhang and M.F. O'Rourke, "Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community", *Circulation*, Vol.68, pp. 50-58, 1983.
18. H. Tanaka, C.A. DeSouza and D.R. Seals, "Absence of age related increase in central arterial stiffness in physically active women", *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, Vol.18, pp. 127-132, 1998.
19. R. Asmar, A. Benetos, K. Teyara, C.M. London and M.E. Safar, "Comparison of effects of felodipine versus hydrochlorothiazide on arterial diameter and pulse wave velocity in essential hypertension", *Am. J. Cardiol.*, Vol. 72, pp. 794-798, 1993.
20. R.G. Asmar, B. Pannier, J.P. Santoni, S. Laurent, G.M. London, B.I. Levy and M.E. safar, "Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension" *Circulation*, Vol. 78, pp. 941-950, 1988.
21. B.D. Bolster, "Accuracy of arterial pulse wave velocity measurement using MRI", *J. Magn. Reson. Imaging*, Vol. 8, pp. 878-88, 1998.
22. H. Kanai, "New method for evaluating local pulse wave velocity by measuring vibrations on arterial wall", *Electronic Letters*, Vol. 20, pp. 534-536, 1994.
23. J.M. Boland and D.G. Altman, "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement", *Lancet*, pp.307-310, 1986.
24. J.S. Wright, J.K. Cruickshank, S. Kontis, C. Dore and R.G. Gosling, "Aortic compliance measured by non-invasive doppler ultrasound", *Clin. Sci.*, Vol. 78, pp. 463-468, 1990.
25. R. Asmar, A. Benetos, J. Topouchian, P. Laurent, B. Pannier, A.M. Brisac, R. Target and B.I. Levy, "Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement : Validation and clinical application studies", *Hypertension*, Vol. 26, pp. 485-490, 1995.
26. E.D. Lehmann, R.G. Gosling, B. Fatemi-Langroudi and M.G. Taylor, "Non-invasive Doppler ultrasound technique for the in vivo assessment of aortic compliance", *J. Biomed. Eng.*, Vol. 14, pp. 250-256, 1992.
27. I.B. Wilkinson, S.A. Fuchs, I.M. Jansen, J.G. Spratt, G.D. Murray, J.R. Cockcroft and D.J. Webb, "Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis", *Hypertension*, Vol. 16, pp. 2079-2084, 1998.