

폐순환계 저주파진동과 전신순환계 저주파진동과의 역동적관계 : 자기회귀 및 상호스펙트럼을 이용한 분석* **

한양대학교 의과대학 소아과학교실

염 명 걸 · 김 남 수

= Abstract =

A Low Frequency Oscillation in Pulmonary Circulation and its Dynamic Relation to the Low Frequency Oscillation of Systemic Circulation : Power Spectrum and Phase Estimation by Autoregressive Algorithm and Cross Spectral Analysis

Myung Kul Yum, M.D., Nam Su Kim, M.D.

Department of Pediatric Cardiology, Hanyang University, College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Low frequency oscillation of systemic artery pressure was known as the marker of sympathetic modulation. Recently the low frequency oscillation of pulmonay artery pressure in pulmonary hypertensive patient was reported. But no further study about its quantitative relationship and phasic coupling between the low frequency oscillation of pulmonary artery pressure and systemic artery pressure. Power spectral analysis with autoregressive algorithm and cross spectral analysis are powerful tool for investigating these relationship.

Method : Analog signals of simultaneous measured left pulmonary and femoral artery pressure in thirty one patients with ventricular septal defect were digitized and stored. After modeling each time series with autoregressive algorithm, power spectral density function was obtained by calculating the frequency response function of each model, and then low frequency power was computed. Cross spectral density function provided squared coherence and phase spectrum. Phase between the low frequency oscillation of the two signal was measured from the phase spectrum when the squared coherence is above 0.5.

Results : The advantage of using autoregressive model was that the power spectral density function was continous and sharp spectral peak was usually found. In patients with $Rp/Rs < 0.25$, the low frquency power of pulmonary artery pressure(12 ± 12) was significantly smaller than that of the systemic artery pressure(144 ± 242). In patients with $Rp/Rs \geq 0.25$, there was no significant difference between the low frequency power of pulmonary artry pressure(384 ± 461) and that of the systemic artery pressure(752 ± 1241). In patients with $Rp/Rs \geq 0.25$, it was more

* 본 연구는 1993년도 한국학술진흥재단 자유공모과제 연구비의 일부보조로 이루어지었음.

** 본 연구의 일부는 1994년 제44차 대한소아과학회 추계학술대회 및 38차 대한순환기학회 학술대회석상에서 발표되었음.

probable that low frequency oscillation of pulmonary and systemic artery pressure was timely coherent (squared coherence > 0.5) than in patient with $R_p/R_s < 0.25$. And their phase difference was $0 \sim 1.96$ radian.

Conclusion : Autoregressive algorithm is a more powerful tool for spectral analysis than the method of conventional spectrum estimation. When pulmonary vascular resistance remains low, the low frequency oscillation of pulmonary artery pressure was negligible compared to systemic artery pressure. But as pulmonary vascular resistance elevates, the low frequency power of pulmonary artery pressure is much the same as that of systemic artery pressure, and there is a explicit time relationship that pulmonary artery pressure leads the systemic artery pressure about $0 \sim 3$ seconds in the low frequency range.

KEY WORDS : Pulmonary hypertension · Low frequency oscillation · Autoregressive model.

서 론

최근 연구에 의하면 고혈압을 가진 사람 또는 실험동물 혈관의 역학적 특성(dynamic property)이 정상 혈압인 사람 또는 실험동물 혈관과 차이가 있음이 알려져있다¹⁻³⁾. 즉 고혈압이 있는 경우 혈관의 자발적혈관운동(spontaneous vasomotion)의 빈도가 증가되고 노어 에피네프린과 같은 촉진제(agonist)의 자극에 의한 수축력에 주기적인 진동(rhythmic oscillation)의 빈도가 증가된다는 사실이다. 이렇게 증가된 주기적진동은 여러종류의 혈관에서 관찰되고 있다⁴⁾. 염⁵⁾등은 폐동맥고혈압(pulmonary hypertension)이 있는 환자에서 0.1Hz미만의 폐동맥압의 저주파진동(low frequency oscillation of pulmonary artery : pLFO)이 발생하고 이 pLFO의 크기는 평균폐동맥압 크기와 폐동맥저항/전신동맥저항(R_p/R_s)의 크기에 직선적으로 비례하는 것으로 보아 폐순환계에서도 전신순환계에서와 마찬가지로 고혈압이 발생하면 저주파진동이 발생하고 이는 혈관저항의 증가와 밀접한 관계가 있음을 증명하였다. 그렇다면 과연 이 pLFO는 우리가 기존에 알려져있는 전신동맥압의 저주파진동(low frequency oscillation of systemic artery pressure : aLFO)과 어떻게 다를까. 이는 두가지 관점에서 비교할 수 있다. 첫째 크기에 대한 비교이고 둘째는 시차에 대한 비교일 것이다. 첫째, 크기의 비교에 대한 연구는 전통적인(classical) 방법으로 얻은 파워스펙트럴 밀도함수(power spectral density function : PSDF)에 의존하는데 여기에는 방법적으로 몇가지 단점을 가지고 있다. 즉 이 전통적인 방법으로 PSDF를

구하기 위해선 창함수(window function)를 사용하여야하며 비교적 장기간의 신호가 필요하며 또 이 방법으로 구한 PSDF의 변이(variance)가 크다는 단점이 있다. 최근에는 이러한 문제점을 보완하기위해 공학에서는 신호를 수학적으로 모형화(modeling)한후 하여 여기서 PSDF를 구하는 방법이 많이 응용되고 있다. 수학적 모형방법중 자기회귀방법(autoregressive algorithm : AR)이 가장 널리 쓰이고 있다⁶⁾. 따라서 폐동맥압신호에서 이런 방법으로 PSDF를 구한다면 좀더 정확하고 일관성있는 진동의 비교를 할 수있을 것으로 생각된다. 둘째 pLFO와 aLFO간의 시차에 대한 비교는 아직 문헌에 보고된 바 없다. 공학에서 두신호사이의 상호스펙트럴밀도함수(cross spectral density function : CSDF)를 구하여 주파수대역별 상호상관(cross correlation in same frequency band)과 시차 또는 위상차를 계산한다⁷⁾. 따라서 이 방법을 이용하면 pLFO와 aLFO간의 상호상관과 시차 또는 위상차를 구할 수 있을 것이다.

따라서 본 연구의 첫째 목적은 폐동맥압과 전신동맥압의 신호를 AR으로 모형화하고 여기서 PSDF를 구하여 pLFO와 aLFO의 크기를 비교하고 둘째 CSDF를 이용하여 pLFO와 aLFO 사이의 상호상관을 구함으로써 pLFO와 aLFO간의 역학적 상호관계(dynamic relationship)를 알아보고자 한다.

연구대상 및 방법

1993년 6월 부터 1994년 6월사이에 경상대학교병원 소아과에 입원하여 심실중격결손증으로 진단받았던

1세 부터 15세 사이의 31명의 소아 환자를 대상으로 하였다. 모든 환자들에게는 심도자술 및 심혈관촬영에 대한 충분한 설명으로 그에 따른 부작용들에 대해 이해를 시키며, 서면 동의를 받은 환자에 한하여 본 연구를 진행하였다.

1. 아날로그 신호처리

모든 환자는 ketamine 1mg/kg로 정맥마취시킨 후 심도자술을 시행하여 심도자용 정맥 카테터를(Cordis NIH catheter 5, 6, 7) 좌폐동맥에 위치시키고 동시에 18 gauge medicut로 좌측 대퇴동맥을 천자하여 좌폐동맥과 대퇴동맥의 압력을 Staham disposable pressure transducer와 압력 증폭기인 VR 12/16, V2203 (Howneywell, USA)를 통하여 전기신호로 증폭시킨다. 동시에 ECG, respiration monitor(Kontron A6, USA)를 이용하여 환자의 심전도와 호흡을 관찰한다. 환자가 움직이지 않는 것을 확인한 상태에 최소 5 분이상 환자의 좌폐동맥압, 대퇴동맥압, 호흡 신호 및 심전도를 관찰하면서 각 앰프에 있는 출력단자(analog out)로 부터 전선을 통하여 좌폐동맥압(이하 폐동맥압), 대퇴동맥압(이하 전신동맥압)의 아날로그 신호를 출력받아 이를 아날로그 디지털 변환기(PCL-718 analog to digital converter, Taiwan)의 어답터에 연결한다.

2. 혈액학적검사

이렇게 아날로그 자료를 받는 동안에 환자의 호흡수, 심박수를 기록하여둔다. 자료를 받은 즉시 좌폐동맥, 대퇴동맥을 포함한 심장 각부위의 압력 및 산소포화도를 구하여 Qp/Qs , Rp/Rs 를 계산한다. 환자는 주로 폐동맥저항/전신동맥저항 비율(Rp/Rs)이 0.25 이상과 0.25 이하의 경우로 각각 나누어 비교하였다.

3. 디지털 신호처리

아날로그 디지털변환기에 입력되는 이 2가지 아날로그 신호를 Borland C++로 본 심혈관연구소 연구자가 미리 제작한 프로그램을 이용하여 400 Hz로 디지털 변환시켜 신호 각각을 하나의 파일로 컴퓨터 디스크(disk)에 저장한다. 이렇게 받은 폐동맥압, 전신혈압, 호흡신호의 디지털 자료를 0.03~1 Hz의 버터워스 대역통과필터(Butterworth bandpass filter)를 거쳐 0.03 Hz미만과 1Hz이상의 잡음(noise)을 제거시킨 후 필터통과시 발생하는 초기 진동(damping)이 없어져 정상상태(stationary state)가 된 10초 후 부터

알리아이징(aliasing)이 발생되지 않는 최소 주파수인 2 Hz로 다시 부분샘플링(subsampling) 하여 이를 다시 컴퓨터 파일로 저장시킨다. 검사당시 환자의 심박수는 모두 분당 60회 이상이었으므로 심박에 의한 진동은 0.03~1Hz사이에는 전혀 포함되지 않았다.

4. AR을 이용한 PSD의 추정⁶⁾

일반적으로 신호를 선형모형화하는 방법은 공학에서 어떤 시스템을 모형화하는 것과 원칙적으로 동일하다. 차이점은 전자의 경우 입력이 백색잡음(white noise)이 되고 출력이 그 신호가 되는 것이다. 이를 간단한 식으로 표현하면 다음과 같다.

$$w(k) \rightarrow H(z) \rightarrow y(k)$$

여기서 $w(k)$ 는 입력으로 백색잡음을 나타내고 $y(k)$ 는 출력으로 환자의 폐동맥압, 전신동맥압의 신호이고 $H(z)$ 는 백색잡음 $w(k)$ 가 입력되었을 때 출력이 $y(k)$ 가 되게 만드는 선형시불변시스템(linear time invariant system)의 전달함수(transfer function)로 우리가 신호를 모형화한다는 것은 이런 관계를 만족시키는 선형시불변시스템을 구하는 것을 말한다. 신호를 모형화하는 방법, 신호의 선형시불변시스템을 구하는 방법은 여러가지가 있는데 그 중 가장 많이 쓰이는 AR에 의한 선형모형은 위의 입력인 백색잡음 $w(k)$ 와 출력인 폐동맥압 또는 전신동맥압신호 $y(k)$ 그리고 선형시불변시스템의 상관관계를

$$Y(k) = \sum_{i=1}^p a(i) * y(k-i) + w(k)$$

로 가정하고 원래 신호에 가장 잘 맞는 선형시불변시스템의 차수인 p 와 p 개의 모수(parameter)인 $a(i)$ 를 구하는 것이다. 이 과정은 차수의 결정을 위한 잠정적인 모형식별(model identification), 모형의 모수추정(parameter estimation), 모형의 진단(diagnostic checking)의 3단계로 이루어져있으며 이를 Box-Jenkins 모형구축방법⁸⁾이라 한다. 간단히 이를 설명하면 다음과 같다. 첫째 모형식별단계는 먼저 폐동맥 또는 전신동맥압 신호의 표본자기상관함수(sampled autocorrelation function), 표본부분자기상관함수(sampled partial autocorrelation function)등의 실제 환자 자료에서 구해진 모형식별통계량을 써서 잠정적인 차수 p 를 결정한다. 둘째 모수 추정단계는 전단계에서 잠정적으로 선택된 p 개의 모수 즉 $a(1), a(2), a(3) \dots a(p)$ 를 추정하는 것이다. 만약 폐동맥압 또는 전신동

맥압신호가 p차 자기회귀모형을 따르고 그 추정치를 y_t 라 할 때 실제 폐동맥압 또는 전신동맥압신호값을 y' 라 할 때 그 오차(또는 잔차)제곱합 $\sum \varepsilon_t^2 = \sum (y_t - y'_t)^2$ 을 최소화하는 조건부최소제곱추정법(conditional least squares estimation method)을 이용하여 $a(1)$, $a(2)\dots$, $a(p)$ 를 추정한다. 세제 모형진단단계는 추정단계로부터 구해진 잔차(residual error $= \varepsilon_t$)를 분석해서 선택된 모형을 검증하는 것으로 검진의 기본 가정(basic assumption)은 잔차들이 백색잡음과정(white noise process)이어야 한다는 것이다. 그러므로 추정된 모형이 시계열자료에 적합하면 추정잔차인 ε_t 는 다음과 같은 백색잡음의 특성을 가져야한다. ① 잔차의 평균은 0에 가깝다. ② 잔차의 분산은 상수값을 가진다. ③ 잔차들의 자기상관은 무시할 수 있을 만큼 작아야한다. 결국 모형의 적합성 진단은 잔차들의 자기상관함수를 이용하여 그들의 백색잡음(white noise)성여부를 검토함으로써 수행된다. 만약 잔차들이 이 특성을 만족치 않으면 첫째 단계인 모형식별 단계로 다시 돌아가 새로운 차수를 정하고, 모수의 추정, 다시 모형진단을 하여 이 특성에 맞을 때까지 반복한다. AR(p)의 모형구축이 완성되면 이 AR(p) 시스템의 주파수반응함수(frequency response function)을 구하면 그것이 바로 PSDF $P(f)$ 가 되며 다음과 같은 식으로 얻어진다.

$$P(f) = \lambda^2 / \left| 1 - \sum_{i=1}^p a(i) \cdot \exp(-j2\pi f i) \right|^2$$

여기서 λ^2 는 신호의 분산(variance), p 는 차수, $a(i)$ 는 i 번째 모수를 나타낸다. 이 PSDF의 주파수성분중 0.03에서 0.1사이를 적분하여 pLFO, aLFO의 크기를 구한다. 또한 전체를 적분하여 각각의 전체진동의 크기를 구한다.

5. 폐동맥압, 전신혈압간의 상호스펙트럴분석

폐동맥압과 전신혈압간의 주파수대역별 상호상관 및 위상차이를 구하기 위한 상호스펙트럼분석은 다음과 같은 순서의 알고리즘을 이용하였다⁷⁾.

$$\begin{aligned} R_{yx}(t) &= E((x(k) - m_x) \cdot (y(k+t) - m_y)) \\ &= \lambda_{yx}(t) + \psi_{yx}(t) \\ S_{yx}(f) &= A_{yx}(f) + j\psi_{yx}(f) \\ K_{yx}^2(f) &= |S_{yx}(f)|^2 / S_y(f) \cdot S_x(f) \\ \phi_{yx}(f) &= \tan^{-1}(\psi_{yx}(f) / A_{yx}(f)) \end{aligned}$$

위에 기술된 함수들의 명칭과 그 의미는 다음과 같다. $x(k)$: 폐동맥압신호, $y(k)$: 전신동맥압신호, m_x : $x(k)$ 의 평균, m_y : $y(k)$ 의 평균, $R_{yx}(t)$: $x(k)$ 과 $y(k)$ 의 상호공분산함수(cross covariance function), $\lambda_{yx}(t)$: $R_{yx}(t)$ 의 우함수부분, $\psi_{yx}(t)$: $R_{yx}(t)$ 의 기함수부분, $S_{yx}(f)$: 상호스펙트럴함수(cross spectral function)로 $R_{yx}(t)$ 를 푸리에변환(Furier transformation)시킨 함수임, $A_{yx}(f)$: 상호스펙트럴함수중 실수부분으로 $\lambda_{yx}(t)$ 을 푸리에변환시킨 함수와 같음, $\psi_{yx}(f)$: 상호스펙트럴함수 중 허수부분으로 $\psi_{yx}(t)$ 를 푸리에변환시킨 함수와 같음, $S_y(f)$: $y(k)$ 의 파워스펙트럴 밀도함수, $S_x(f)$: $x(k)$ 의 파워스펙트럴 밀도함수, $K_{yx}^2(f)$: $y(k)$ 와 $x(k)$ 의 제곱일관함수(squared coherence function), $\phi_{yx}(f)$: 위상스펙트럴함수(phase spectral function).

이렇게 제곱일관함수와 위상스펙트럴함수를 구한 다음 먼저 제곱일관함수에서 저주파 및 호흡주파수 영역에서 제곱일관이 0.5이상 되면 폐동맥압과 전신동맥압은 그 주파수영역에서 서로 의미있는 상관 있다고 판단한다. 이렇게 의미있는 상관이 있으면 위상스펙트럼에서 그 주파수에서의 위상차를 구하고 이를 다시 시간으로 환산하여 폐동맥압의 저주파 또는 호흡주파수진동이 얼마나 앞서서 또는 얼마나 늦게 진동해 나가는지를 계산한다.

위와 같은 스펙트럼분석은 주로 DADisp signal processing package를 이용하였다.

통계분석) 모수추정에 이용한 최소제곱오차법을 사용했고, 잔차의 백색잡음과정의 검정을 위한 포트만토우 (Portmantoe)통계량 검정은 카이제곱검사(chi square test)를 사용했다. 또한 폐동맥압 대동맥압의 각주파수별 파워의 비교는 각각의 파워가 정규분포를 하지 않았기 때문에 비모수검사인 Wilcoxon sign rank test를 사용했다. 이러한 검정은 모두 SAS를 이용하였다.

결 과

고전적 스펙트럴밀도함수와 자기회귀방법의 스펙트럴밀도함수의 차이: 고전적인 방법으로 스펙트럴 밀도함수를 추정한 것과 자기회귀방법으로 스펙트럴 밀도함수를 추정한 것을 비교해 보면 Fig. 1과 같다. 좌측이 고전적인 방법으로 추정한 것이고 우측이 자

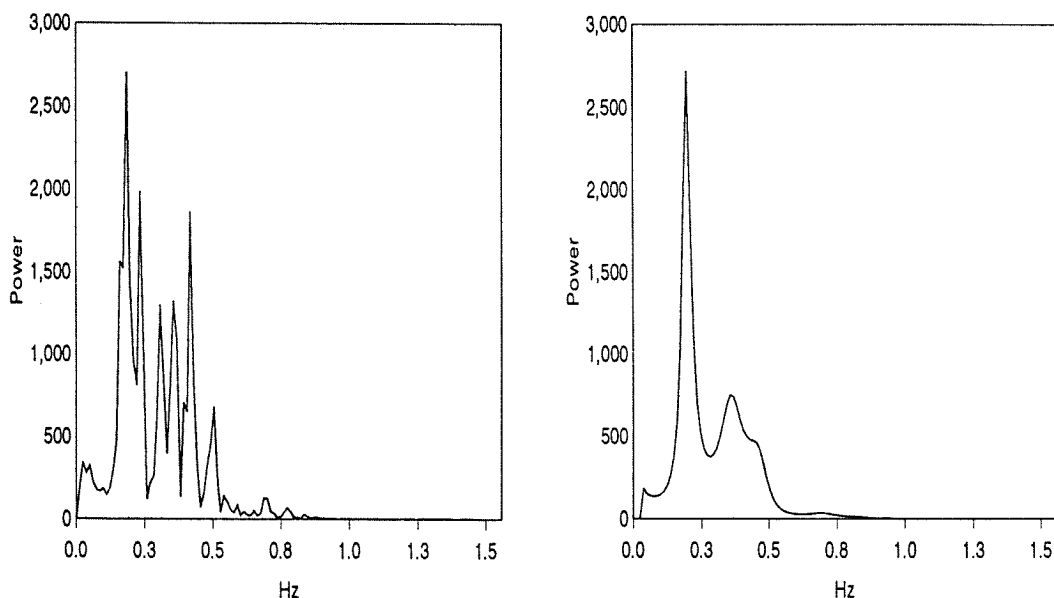


Fig. 1. The two power spectral density function(PSDF) from same data. The left-side one was estimated by conventional method and the right-side one was calculated from autoregressive algorithm. As it is clearly seen, PSDF from the latter method was continuous and peaks of PSDF are detected correctly.

기회귀모형으로 밀도함수를 추정한 것이다. 직관적으로 알 수있듯이 고전적인 밀도함수의 각 점이 이산적(discrete)인 반면 자기회귀방법으로 구한 스펙트럴밀도함수는 매끄럽고 연속적인 그래프를 나타내었다. 또한 고전적밀도함수가 여러개의 불규칙한 스펙트럴정점을 보여 어느 것이 의미있는 정점인지를 알 수없는 반면 자기회귀모형으로 추정한 경우는 통계적으로 의미있고(왜냐하면 모형진단과정에서 이미 통계적 검정을 거쳤으므로) 정확하고 분명한 스펙트럴정점(spectral peak)를 찾을 수 있었다.

폐혈류량과 폐혈관저항의 차이에 따른 폐동맥압과 전신동맥압의 저주파 및 중주파진동의 비교 : 환자의 혈역학적자료와 자기회귀모형의 스펙트럴밀도함수에서 계산된 각주파수영역의 파워는 Table 1에 요약되어있다. 첫째 폐혈류량의 크기에 따른 각주파수영역에서의 폐동맥압저주파진동과 전신동맥압저주파진동의 크기를 비교해보면 다음과 같다. ① $Q_p/Q_s < 2.0$ 의 경우 pLFO는 130 ± 311 , aLFO가 357 ± 768 로 pLFO이 aLFO보다 의미있게 작았으며($p < 0.05$) 두진동의 비율은 0.41 ± 0.65 이었다. 또한 전체진동중 저주파진동이 차지하는 비율은 pLFO에서 $4 \pm 13\%$ 였고 aLFO에서 $15 \pm 15\%$ 로 의미있는 차이를 보였다($p < 0.05$). ② $Q_p/Q_s \geq 2.0$ 의 경우 pLFO가 32 ± 44 , aLFO이

111 ± 84 로 pLFO가 aLFO보다 의미있게 작았으며 그 비율이 0.31 ± 0.23 이었다. 또한 전체진동중 저주파진동이 차지하는 비율은 pLFO에서 $1 \pm 1\%$ 였고 aLFO에서 $4 \pm 2\%$ 로 의미있는 차이를 보였다($p < 0.05$). 둘째 폐혈관저항의 크기에 따른 pLFO와 aLFO의 크기를 비교해보면 다음과 같다. $\% R_p/R_s < 0.25$ 의 경우 pLFO이 12 ± 12 , aLFO이 144 ± 242 로 pLFO가 aLFO보다 의미있게 작았으며($p < 0.005$) 두진동의 비율이 0.22 ± 0.20 이었다. 또한 전체진동중 저주파진동이 차지하는 비율은 pLFO가 $1 \pm 1\%$ 였고 aLFO가 $8 \pm 10\%$ 로 의미있는 차이를 보였다($p < 0.005$). ② $R_p/R_s \geq 0.25$ 의 경우 pLFO가 384 ± 461 , aLFO가 752 ± 1241 로 pLFO가 aLFO와 비교해 차이가 없었으며 전체진동중 저주파진동이 차지하는 비율은 pLFO가 $12 \pm 20\%$ 였고 aLFO가 $23 \pm 17\%$ 로 차이가 없었다. Fig. 2의 좌측은 R_p/R_s 가 0.15였던 환자의 폐동맥압 및 전신동맥압의 PSDF이다. 폐동맥압의 PSDF에서 0.1Hz미만의 면적 즉 pLFO는 의미없는 정도로 작고 aLFO와 비교해도 훨씬 작음을 알 수 있다. Fig.2의 우측은 R_p/R_s 가 0.56이었던 환자의 PSDF이다. Fig. 2의 좌측과는 현저히 다르게 폐동맥압 PSDF의 0.1Hz미만 면적인 pLFO이 전체 함수의 대부분을 차지하고 aLFO와 거의 비슷하다는 것을 잘 나타내주고

Table 1. Clinical profile and spectral data according to Qp/Qs and Rp/Rs. Values are listed as mean one standard deviation(range)

	Qp/Qs		Rp/Rs	
	<2.0	≥2.0	<0.25	≥0.25
No	22	9	8	23
Age(month)	67±56(1~180)	69±63(12~168)	75±60	46±44(1~108)
Pmean(mmHg)	21±16(8~74)**	34±17(10~62)**	20±12(8~62)**	42±17(21~69)
Amean(mmHg)	85±23(41~125)	72±23(46~116)	84±23(46~125)	71±23(41~99)
Qp/Qs	1.36±0.40(1.0~1.88)	3.22±0.11(2.20~4.44)	1.92±1.16(1.0~4.44)	1.41±0.67(1.15~2.23)
Rp/Rs	0.22±0.18(0.08~0.87)	0.16±0.11(0.03~0.38)	0.14±0.05(0.03~0.24)	0.42±0.23(0.25~0.87)
pLFO	130±311(3~1111)*	32±44(2~129)*	12±12(2~55)**	384±461(9~1111)
pTO	4593±4145(525~21219)*	6961±5567(86~16614)	3520±4614(525~16615)**	6869±6878(1830~21219)
aLFO	357±769(19~3276)	111±84(17~203)	144±242(17~1053)	752±1241(68~3276)
aTO	2400±2676(179~10855)	3215±1636(645~5361)	2191±1520(179~5361)	3844±4160(423~0855)
pLFO/pTO(%)	4±13(0~54)*	1±1(0~4)*	1±1(0~4)**	12±20(0~54)
aLFO/aTO (%)	15±15(1~47)	4±2(1~6)	8±10(1~40)	23±17(2~47)
pLFO/aLFO	0.41±0.66(0.01~2.74)	0.31±0.29(0.01~0.67)	0.22±0.20(0.01~0.67)	0.88±1.03(0.14~2.74)
pTO/aTO	3.94±5.91(0.65~26.38)	2.25±1.59(0.21~4.81)	3.81±5.87(0.21~26.38)	2.66±2.44(0.65~7.38)

Pmean : mean pulmonary artery pressure ; Amean : mean systemic artery pressure ; pLFO : low frequency oscillation of pulmonary artery pressure ; pTO : total oscillation of pulmonary artery pressure ; aLFO : low frequency oscillation of systemic artery pressure ; aTO : total oscillation of systemic artery pressure.

*p<0.05 **<0.005 : significance of difference between the variables of pulmonary and sytemic artery pressure.

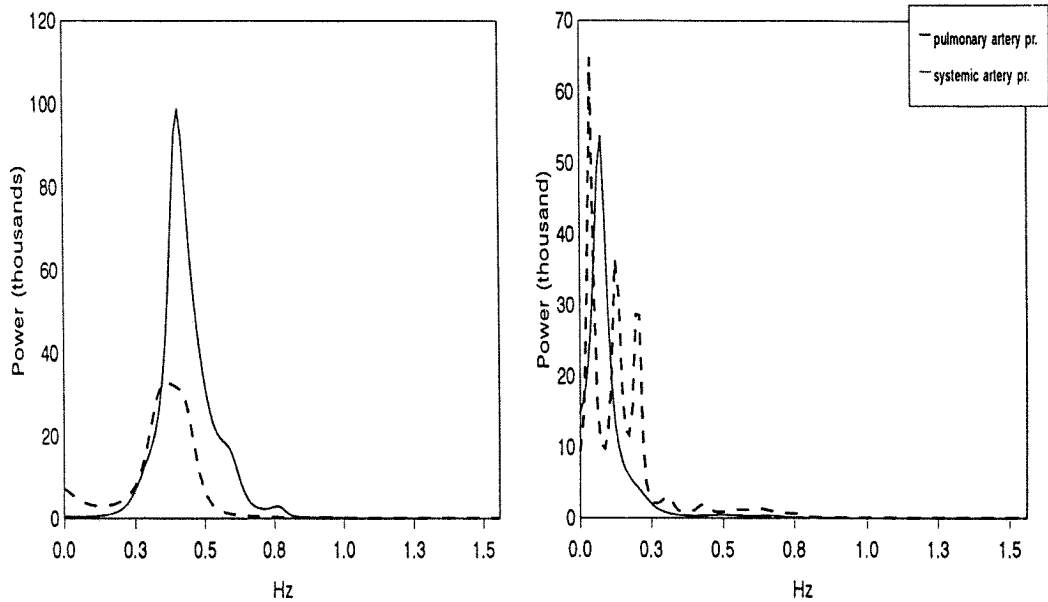


Fig. 2. Two examples of the power spectral density functions(PSDF) of pulmonary artery(straight line) and systemic artery(dashed line). The left hand side shows PSDF in one whose Rp/Rs is 0.15. In low frequency range(0.03~0.1Hz), note much smaller power in pulmonary artery pressure than in systemic artery. The right hand side shows PSDF in one whose Rp/Rs is 0.56. In contrast to the previous, the low frequency oscillation is much larger than the previous that no significant difference was found between the power of the two.

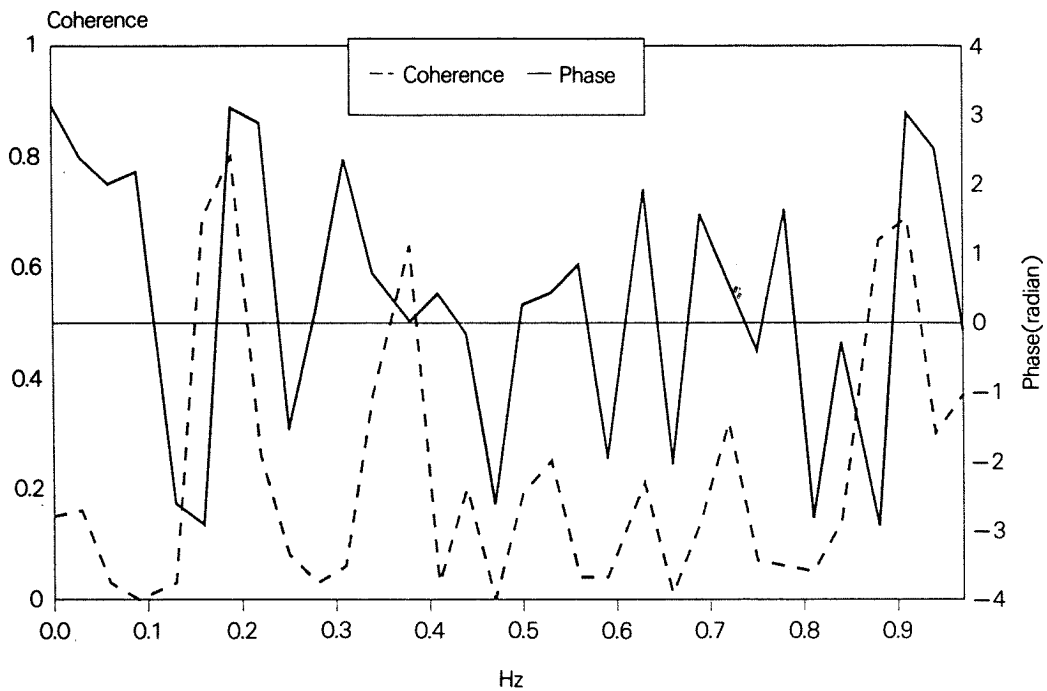


Fig. 3. Simultaneous plot of the squared coherence function and the phase spectral density function between pulmonary and systemic artery pressure in one patient. Note the coherence is below 0.5 in low frequency range.

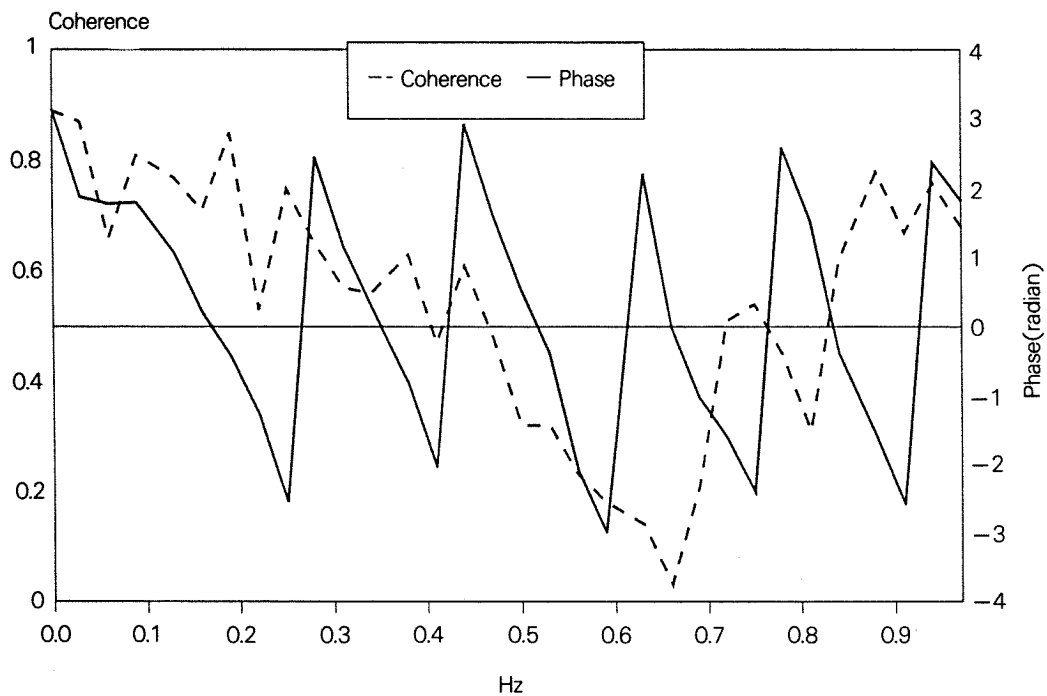


Fig. 4. In contrast to Fig. 3, the coherence, in the low frequency range, of the other patient is above 0.5 (0.66~0.87). The phase difference ranges from 1.88 to 1.92 radian.

Table 2. Squared coherence, phase and Rp/Rs in patients with coherence>0.5.

Squared coherence	Phase(rad)	Rp/Rs
0.55~0.69	-0.21~-0.28	0.15
0.68~0.72	-0.26~-0.30	0.20
0.51~0.89	-0.29~-0.30	0.17
0.62~0.81	0	0.43
0.78~0.92	0.16~ 0.70	0.28
0.52~0.79	0.18~ 0.51	0.16
0.71~0.89	1.28~ 1.67	0.51
0.66~0.87	1.88~ 1.92	0.56
0.55~0.74	1.89~ 1.96	0.87

있다.

pLFO와 aLFO의 상호상관과 그 위상차이 : 저주파 영역에서 폐동맥압과 전신동맥압의 CSDF를 이용하여 제곱일관함수와 그 때의 위상스펙트럼을 구했더니 한 것의 예가 Fig. 3와 Fig. 4에 나타나 있다. Fig. 3은 0.1Hz미만의 저주파영역에서 제곱일관이 0.5이하로 저주파영역에서 의미있는 상호상관이 없는 것을 나타낸다. 전체 31명의 환자 중 22명에서 이런 형태를 보였다. Fig. 4는 저주파영역에서 제곱일관이 0.5이상인 한 환자에서의 제곱일관함수와 그 때의 위상스펙트럼을 잘 보여주고 있다. 이 그림에서는 0.1Hz미만의 저주파영역에서 제곱일관이 0.66~0.87이며 그 때의 위상은 약 1.88~1.92rad인 것을 알 수 있다. 전체 31명 중 9명의 환자가 이렇게 저주파영역에서 제곱일관이 0.5이상이었다. 제곱일관이 0.5이상인 9명을 Rp/Rs의 크기로 나누어 생각해보면 $Rp/Rs < 0.25$ 인 환자 23명중 3명, $Rp/Rs \geq 0.25$ 인 환자 8명중 5명으로 $Rp/Rs \geq 0.25$ 인 환자에서 제곱일관이 0.5이상일 가능성이 높았다($p < 0.01$). 특히 $Rp/Rs > 0.25$ 인 경우의 위상을 살펴보면 4명이 양위상(positive phase)으로 그 범위는 0.16~1.96 radian이었고 1명은 영위상(zero phase)으로 0 radian이었다(Table 2).

고 안

본 연구를 통해 알 수있었던 것은 고전적인 방법의 PSDF에 비해 AR을 이용하여 PSDF를 구하는 경우 연속적인 함수의 형태를 나타내므로 PSDF의 분산이 적어 PSDF의 정점을 쉽고 정확히 찾을 수 있어 각 신호의 주기를 정확히 알 수있는 점이다. 또 이렇게

신호를 모형화시켜서 얻은 모수값, 즉 방법에서 언급되었던 a(i)값들이 어떤 생리적의미를 가지고 있을 것으로 추측이된다. 물론 본 연구에서 신호를 모형화시켰던 이유는 단순히 PSDF를 얻는 것이었기 때문에 이 모형의 차수(order)와 모수값(parameter)이 어떤 생리적의미를 갖는지를 깊이 연구하지는 않았다. 따라서 현재까지 언급되지 않았던 폐동맥과 전신동맥압저주파진동의 정확한 주기와 모형의 차수 및 그 값의 생리적의미에 대해서도 앞으로 연구가 되어야할 것이다. 이런 장점도 있었지만 단점도 있었는데 이것은 우선 고전적인 방법에 비해 정확한 모수추정을 위해 많은 시간이 걸린다는 것이다. 즉 일단 자기상관함수를 통해 차수를 예측하고 최소제곱오차법을 이용하여 모수를 추정하고 이를 이용하여 실제 자료와의 잔차를 구해 이것이 백색잡음인지 여부를 결정하고 만약 그렇지 못하면 처음 부터 다시 시작하고 하는 반복적인작업은 많은 시간을 요구하게된다. 과거 이러한 방법으로 PSDF를 추정한 연구가 있었으나 본 연구에서 처럼 Box-Jenkin의 모형구축방법을 충실히 이행하여 차수 및 모수를 정한 보고는 없었다. 또한 본 연구에선 1Hz미만의 성분을 모형화시켰는데 이 성분 중에선 호흡주파수성분이 있다. 이 성분은 주기성이 강하여 이를 모형화하는데 모형 차수가 높아지는 경향을 보였다. 통계에서는 이렇게 주기성이 있는 신호를 모형화 하는데는 계절자기회귀법(seasonal autoregressive model)⁹⁾등을 쓴다. 따라서 호흡 등 주기성이 강한 심혈관계 신호를 모형화하기 위해선 이 방법이 더욱 간편할 수 있을 것 같다.

pLFO의 절대적 크기는 폐혈류량의 크기와는 무관하게 aLFO 보다 의미있게 작아 aLFO의 41% ($Qp/Qs < 2.0$) 또는 31% ($Qp/Qs \geq 2.0$)배에 해당했다. pLFO의 전체진동에 대한 비율도 폐혈류량의 크기와는 무관하게 aLFO보다는 작았다. 이는 단순한 폐혈류량이 pLFO와 aLFO 크기의 차이를 나타내는 이유가 되진 않는다는 의미를 갖는다. 반면 pLFO와 aLFO는 폐혈관저항의 고저에 따라 큰 차이를 보였다. 즉 폐혈관저항이 정상 범위에 속하는 경우($Rp/Rs < 0.25$)에 pLFO는 aLFO보다 의미있게 작아 22%에 불과했으나 폐혈관저항이 증가되어있는 ($Rp/Rs \geq 0.25$) 경우는 pLFO의 크기와 aLFO의 크기에 차이가 없어진다는 점이다. pLFO가 전체진동중 차지하는 비율도 절대진동과 마찬가지로 폐혈관저항이 증가되는 경우는

전신동맥과 차이가 없어졌다. 어떤 경우는 역으로 pLFO가 aLFO의 2.74배에 해당할 정도로 큰 경우도 있었다. 즉 폐혈관저항의 증가는 pLFO의 증가를 가져와 pLFO의 크기가 aLFO와 비슷해진다라는 것이다. 이렇게 aLFO의 크기와 비슷해지는 것은 전신동맥압의 변화와는 큰 관계가 없었다. 왜냐하면 폐혈관저항이 증가된 경우와 증가되지 않는 경우를 비교해보면 평균전신동맥압, 전신동맥압의 저주파진동은 통계적으로 의미있는 차이를 보이지 않았기 때문이다. 따라서 pLFO의 증가는 전신혈관의 어떤 변화에 의한 다기 보다는 폐혈관계에 국한되는 특히 폐혈관저항의 변화에 의해 발생할 것이라는 추측을 갖게한다. pLFO의 발생 기전을 이해하기 위해서는 먼저 aLFO의 발생 기전을 이해해야 할 것이다. 일반적으로 aLFO의 발생은 말초혈류의 자동조절(autoregulation)¹⁰⁾ 또는 혈압변동에 따른 압수용체의 되먹이기(feedback)¹¹⁾ 등에 의한 것이라는 의견이 제시되었었다. 그러나 최근 후자의 가능성을 더 크게 생각하는 경향이다. 후자의 내용은 저주파진동은 전신혈압, 압수용체(baroreceptor)와 구심성(afferent)인 미주신경, 연수에 있는 반사증추, 원심성(efferent)인 교감신경계, α 수용체, 그리고 마지막으로 효과기(effector)인 혈관평활근의 변화로 연결되는 음성되먹이기고리(negative feedback loop)와 그 효과기인 혈관평활근의 물리적특성 즉 반응지연이 있는 저주파대역통과필터(low pass filter with a delay)에 의해 발생된다는 것이다. 요약하면 압수용체-혈관평활근의 물리적특성이 저주파진동의 필수조건이 된다. pLFO가 발생한다는 것은 바로 전신혈관계와 비슷하게 압수용체가 존재한다는 것을 의미한다. 과거부터 폐혈관계에 2가지 압수용체가 알려져있다. 경동맥압수용체와 폐혈관압수용체¹²⁻¹⁵⁾가 그것이다. 전자는 혈압강하가 있을 때 경동맥압수용체가 자극되어¹¹⁾ 폐동맥압을 높히는 것이고 후자는 폐동맥이 확장될 때 폐동맥을 수축시키는 것이다¹⁶⁾. 그러나 이 두가지 압수용체의 물리적 특성이 확실히 알려져 있지 않기 때문에 이 압수용체와 폐혈관의 관계가 전신혈압과 압수용체간의 관계처럼 폐쇄음성되먹이기고리로 되있는지 아니면 폐쇄양성되먹이기고리로 되있는지 또는 개방고리(open loop)로 되있는지는 알 수없다. 그러나 여기서 2가지의 주목해야할 사항이 있다. 첫째는 aLFO는 일회심박출량(stroke volume)이 작아 전신혈압이 감

소할 때 증가하지만¹¹⁾ 앞서서도 언급한대로 본 연구 결과로는 pLFO는 폐동맥압 또는 폐혈관저항이 높을 수록 증가한다는 차이점이다. 둘째는 폐동맥압 또는 폐혈관저항이 전신혈압 또는 전신저항에 가까워지면 pLFO와 aLFO 크기의 차이가 없어진다는 것이다. aLFO가 궁극적으로는 전신혈관에 작용하는 교감신경긴장도를 나타낸다면^{11,17)} 전신혈압이 감소될 때 교감신경긴장도가 증가하여 이것이 저주파진동의 증가로 나타난다는 것은 상식적으로 이해가 쉽다. 그러나 폐동맥압은 오히려 폐동맥압이 증가할 때 pLFO가 증가했다는 것은 좀 다른 관점에서 해석이 되어야할 것 같다. 이것은 폐혈관과 전신혈관의 교감신경이 흥분되는 자극원이 다르기 때문이다. 즉 전신동맥압으로의 교감신경계의 흥분이 증가되는 것은 전신혈압의 감소이고 반대로 폐동맥압의 교감신경계의 흥분이 증가되는 것은 폐혈관의 확장¹²⁻¹⁵⁾이기 때문일 것이다. 또 aLFO의 크기가 교감신경긴장도를 나타낸다면¹¹⁾ 전신동맥압이 정상일 때도 전신동맥에는 어느 정도 교감신경이 작용하고 있다는 것을 의미이고 반면 폐동맥압이 정상일 때 폐동맥에는 교감신경이 작용하지 않는다고 추측할 수있다. 반면 폐혈압이 증가될 때는 그만큼 심부전이 진행되어 전신혈관에도 교감신경흥분이 증가되어 aLFO가 증가했지만 폐동맥압 확장성 압수용체가 더욱 크게 작용하여 폐혈관의 교감신경흥분이 더욱 크게 작용하여 결국 pLFO와 aLFO가 비슷해지는 것으로 생각할 수 있다. 따라서 aLFO가 전신혈관계에 작용하는 교감신경긴장도의 절대적크기를 반영한다면 pLFO의 크기도 폐혈관계에 작용하는 교감신경긴장도의 절대적 크기를 반영한다고 생각할 수있다. 따라서 이 두 혈관계의 저주파진동을 비교하는 것은 두 혈관계에 작용하는 교감신경긴장도를 정량적으로 분리 비교할 수있을 것 같다.

또한 폐혈관저항이 증가된 경우 전신혈관계와 폐혈관계에 모두 압수용체를 통해 대뇌로부터 교감신경의 자극을 받을 때 양혈관계는 서로 시간적으로 전혀 무관하게 자극을 받을까? 아니면 같은 시간에 자극을 받을까? 아니면 항상 전신혈관계가 먼저 또는 나중에 자극을 받을까? 이것에 대한 답을 상호스펙트럼분석을 통해 알 수 있다. 폐혈관저항이 낮은 환자에선 pLFO와 aLFO는 전혀 상호상관이 없었다. 이것은 pLFO와 aLFO가 어떤 일정한 시간적 상관이

서로 불규칙하게 나타나는 것을 의미하는데 이것은 당연할 것 같다. 왜냐하면 폐혈관저항이 낮은 환자에선 저주파진동 자체가 작기 때문이다. 반면 폐혈관저항이 높았던 환자에선 pLFO와 aLFO가 시간적일관성을 가지고 진동할 가능성이 많았는데 이때 그 위상이 대개 양위상을 갖는다는 것은 폐동맥압이 먼저 저주파진동을 시작한다는 의미이며 그 때의 위상차가 $0 \sim 1.96$ radian 이라는 것은 만약 저주파진동의 주파수를 0.1 Hz라 했을 때, 이를 시간차로 환산하면 0.3 초라는 의미가 된다는 것이다. 즉 pLFO가 aLFO보다 항상 $0 \sim 3$ 초 앞서 나타난다는 것이다. 따라서 만약 pLFO가 폐동맥압수용체에 의해 발생한다고 가정하면 이것의 의미는 다음과 같은 해석이 가능할 것이다. 폐동맥압이 저하되었을 폐동맥압수용체는 별로 작용하지 않고 전신동맥압수용체와 상관이 전혀 없는 별개의 회로를 형성하고 있다가 폐동맥압이 상승하면서 두 회로는 $0 \sim 1.96$ radian의 위상차를 갖는 동일한 주기의 압수용체반사가 시작된다고 할 수 있다. 이 시간차는 폐동맥압수용체와 전신동맥압수용체의 위치, 반응지연시간, 대뇌중추, 교감신경자극에 대한 말초혈관평활근의 반응 지연의 차이 등으로 설명할 수 있을 것이다. 먼저 전신동맥 압수용체 자극 후 원심성 신경흥분이 나올 때까지의 시간은 $100 \sim 300 \text{ ms}^{18}$, α 수용체가 자극되어 말초혈관평활근의 수축은 5 초 후에 시작하여 15 초에 최고에 도달하여 이 시간지연이 저주파진동을 만들어내는 것으로 알려져있다¹¹⁾. 본 연구결과 pLFO와 aLFO간에 $0 \sim 3$ 초간의 시간 지연은 일단 같은 저주파인 0.1 Hz인 경우에서 계산된 시간이므로 폐혈관과 전신혈관이 교감신경에 대해 같은 시간지연을 나타내어 0.1 Hz의 저주파진동이 생겼다고 하더라도 그것이 같은 시간에 발생하지 않고 폐동맥에서 먼저 나온다는 것이므로 혈관의 반응시간 지연만으로 설명될 수는 없다. 즉 만약 전신혈관이 더 늦게 반응한다면 이것은 좀더 저주파로 나타날 것이지만 같은 주파수대의 시간지연은 아닐 것이다. 따라서 같은 저주파수에서의 $0 \sim 3$ 초라는 시간지연은 폐동맥과 전신동맥의 압수용체의 반응시간의 차이이거나 아니면 대뇌에서 시작된 교감신경자극이 폐혈관계와 전신혈관계에 도달하는데 소요되는 시간의 차이일 가능성도 배제할 수는 없다.

결론적으로 폐동맥압과 전신동맥압 신호를 Box-Jenkins의 방법을 이용하여 AR모형 구축을 한 다음 그

PSDF를 구하면 전통적인 방법으로 구하는 것보다 정확한 정점을 구할 수 있고 연속적인 PSDF를 구할 수 있는 장점이 있었다. 그러나 통계적으로 의미있는 Box-Jenkins의 모형을 구하기 위해서는 많은 시간이 소요되는 단점이 있었다. aLFO가 전신혈관계에 작용하는 교감신경긴장도를 나타내는 것으로 알려져 있는 것과 마찬가지로 만약 pLFO도 폐혈관계에 작용하는 교감신경긴장도를 의미한다면 본 연구결과인 폐혈관저항이 정상범위에서는 pLFO는 aLFO의 크기보다 현저히 의미있게 작고 폐혈관저항이 증가되는 경우 pLFO는 현저히 증가하여 aLFO의 크기와 차이가 없어진다는 사실은 다음과 같이 설명될 수 있다. 즉 정상상태에선 폐혈관의 교감신경긴장도는 전신혈관의 교감신경긴장도보다 현저히 작으나 폐혈관저항이 증가할수록 교감신경긴장도는 증가하고 결국 전신혈관에 작용하는 교감신경긴장도와 차이가 없어지기 때문일 것이다. 폐혈관저항이 증가하면 폐동맥은 전신동맥보다 항상 $0 \sim 3$ 초 앞서서 저주파진동을 하는데 이것은 아마 폐혈관에 작용하는 교감신경자극의 효과가 전신혈관보다 $0 \sim 3$ 초 먼저 나타났기 때문일 것이다.

요 약

연구배경 :

전신동맥압저주파진동은 전신동맥압수용체와 혈관평활근의 시간적지체를 가진 저주파통과필터의 물리적 특성에 의해 발생하며 이것의 크기는 전신혈관계에 작용하는 교감신경긴장도를 나타낸다고 알려져 있다. 최근 폐동맥고혈압이 있는 환자에서도 폐동맥압저주파진동이 보고되었었다. 본 연구는 최근에 많이 이용되기 시작한 자귀회귀법을 이용한 스펙트럴분석 방법과, 상호스펙트럴분석방법을 이용하여 폐동맥압저주파진동과 전신동맥압저주파진동 사이의 크기의 비교와 시간적 상관을 연구하고자 한다.

방 법 :

심실중격결손이 있는 31명의 소아 환자를 대상으로 좌폐동맥압과 대퇴동맥압의 동시 아날로그신호를 디지털변환시켜 Box-Jenkins법을 이용하여 각신호의 자귀회귀모형을 구축하고 이것의 주파수응답을 구하면 파워스펙트럴밀도함수가 된다. 이 함수에서 저주파진동영역($0.03 \sim 0.1$ Hz)의 면적을 구하여 폐동맥압

과 전신동맥압의 저주파진동의 크기를 계산한다. 또 이 두 신호의 상호스펙트럴함수를 구하여 여기에서 제곱일관함수와 위상스펙트럴함수를 구하여 저주파 영역에서 제곱일관이 0.5이상인 경우에 위상스펙트럴함수에서 위상을 구하여 이를 시간으로 환산한다. 환자는 주로 $R_p/R_s < 0.25$, ≥ 0.25 의 2군으로 나누어 비교한다.

결 과 :

자귀회귀법을 이용하여 구한 파워스펙트럴밀도함수는 전통적으로 구한 것과는 달리 연속적인 함수형태를 나타내었으며 정점을 정확하고 쉽게 찾을 수 있는 장점이 있었다. $R_p/R_s < 0.25$ 인 환자에서 폐동맥압저주파진동은 12 ± 12 , 전신동맥압저주파진동은 144 ± 242 로 전신동맥압이 의미있게 컸다. 반면 $R_p/R_s \geq 0.25$ 인 환자에서 폐동맥압저주파진동은 384 ± 461 , 전신동맥압저주파진동은 752 ± 1241 로 두진동 사이에 차이가 없어질 정도로 폐동맥압저주파진동이 커지는 것을 알았다. $R_p/R_s \geq 0.25$ 인 환자에서 폐동맥저주파진동과 전신동맥압저주파진동 사이의 제곱일관이 0.5 이상일 가능성이 높았으며 그 경우 위상차는 $0 \sim 1.96$ radian의 범위였다.

결 론 :

시간 소요가 많기는 하지만 자귀회귀방법을 이용하는 것이 정확한 스펙트럴밀도함수를 구할 수 있다는 것을 알았다. 폐혈관저항이 커지면 폐동맥압저주파진동은 증가하여 전신동맥압저주파진동과 차이가 없어졌고 폐동맥압저주파진동이 전신동맥압저주파진동보다 $0 \sim 3$ 초 먼저 진동해나간다. 이는 폐혈관저항이 커지는 경우 폐혈관계에 작용하는 교감신경긴장도가 증가하여 전신혈관계에 작용하는 교감긴장도와 비슷한 크기를 보일 것으로 추정할 수 있으며 폐혈관계에 작용하는 교감신경의 자극 또는 그것에 대한 반응이 전신혈관계보다 $0 \sim 3$ 초 정도 앞서서 작용할 것이라 생각된다.

■ 감사의 글

이 논문이 있기까지 몸과 마음을 헌신해 주었던 경상대학교 의과대학 소아과학교실 의국원, 특히 김승환선생에게 진심으로 감사의 마음을 전한다.

References

- 1) Perret F, Mooser V, Hayoz D, Tardy Y, Meister J, Etenne JD, Farine PA, Marazzi A, Burnier M, Nussberger J, Waeber B and Brunner HR : *Evaluation of arterial compliance-pressure curve : Effect of antihypertensive drugs. Hypertension* 18 : II, 1991
- 2) Gribbin B, Pickering TG and Sleight P : *Arterial distensibility in normal and hypertensive man. Clin Sci* 56 : 413, 1979
- 3) Ventura H, Messerli FH, Oigman W, Suarez DH, Dreslinski GR, Dunn FG, Reisin E and Frohlich ED : *Impaired systemic arterial compliance in borderline hypertension. Am Heart J* 108 : 132, 1984
- 4) Henrik N, Rathlou H and Marsh DJ : *Renal blood flow regulation and arterial pressure fluctuations : A case study in nonlinear dynamics. Physiol rev* 74 : 637, 1994
- 5) 엄명걸 · 최동주 · 도문홍* · 정영균 · 김승환 : 폐동맥압의 저주파진동에 관한 연구. 순환기 23 : 714, 1994
- 6) Therrien CW : *Discrete random signals and stastical signal processing. p411, Englewood Cliff, Prentice Hall International, 1992*
- 7) Shjavi R : *Introduction to appllies stastical signal analysis. p232. Boston, Aksen Associates Incorporated Publisher, 1991*
- 8) Shumway RH : *Applied statictical time series analysis. p129, Englewood Cliff, New Jersey, Prentice Hall, 1988*
- 9) Box GE, Jenkins GM and Reinsel GC : *Time series analysis. Forecasting and control, 3rd ed, p327, Englewood Cliffs, New Jersey, 1994*
- 10) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC and Cohen RJ : *Power spectral analysis of heart rate fluctuation : A quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. Science* 213 : 220, 1981
- 11) Madwed PB, Albrecht P, Mark RG and Cohen RJ : *Low frequency oscillations in arterial pressure and heart rate : A simple computer model. Am. J. Physiol* 256(Heart Circ. Physiol. 25) : H1573, 1989
- 12) Baylen BG, Emmanoulides GC, Jurstch CE, Yoshida Y, French WJ, Criley : *Main pulmonary artery distention : A potential mechanism for acute pulmonary hypertension in the newborn infant. J Pediatr* 96 : 540, 1980
- 13) Coleridge JCG and Kidd C : *Reflex effects of stimulating baroreceptors in the pulmonary artery. J Physiol* 166 : 197, 1963
- 14) Hyman AL and Kadowitz PJ : *Enhancement of α - and β -adrenoreceptor responses by elevation in vascular tone*

- in pulmonary circulation. Am J Physiol* 250 : H1190, 1986
- 15) Juratsch CE, Jengo JA and Laks MM : *Role of the autonomic nervous system and pulmonary artery receptors in production of experimental pulmonary hypertension. Chest* 71S : 265, 1977
 - 16) Laks MM, Jurstch CE, Garner D, Beazell J and Criley JM : *Acute pulmonary artery hypertension produced by distension of the main pulmonary artery of the conscious dog. Chest* 68 : 807, 1975
 - 17) Malliani A, Pagani M, Lombardi F and Cerutti S : *Cardiovascular Neural regulation explored in the frequency domain. Cardiovascular Neural Regulation Explored in the Frequency Domain. Circulation* 84(2) : 482, 1991
 - 18) Green JH and Heffron PF : *Studies upon the relationship between baroreceptor and sympathetic activity. Q. J. Exp. Physiol.* 53 : 23, 1968