

HMM을 이용한 심장 전도 시스템의 모델화와 추정

합지훈†, 박광석‡

서울대학교 대학원 협동과정 의용생체공학 전공†, 서울대학교 의과대학 의공학교실‡

Modeling and Estimation of Cardiac Conduction System using Hidden Markov Model

Zeehun Halm† and Kwang Suk Park‡

†Interdisciplinary Program in Medical and Biological Engineering

‡Dept. of Biomedical Engineering, †College of Medicine,

Seoul National University

ABSTRACT

To diagnose cardiac arrhythmia owing to reentry mechanism, cardiac conduction system was modeled by modified Hidden Markov Model and evaluated.

First, simulation of transient conduction states and output waves were made with initially assumed parametric values of cardiac muscle repolarization time, conduction velocity and its automaticity. The output was a series of onset time and the name of the wave. Parameters determined the rate of beating, lengths of wave intervals, rate of abnormal beats, and the like. Several parameter sets were found to simulate normal sinus rhythm, supraventricular /ventricular tachycardia, atrial /ventricular extrasystole, etc.

Then, utilizing the estimation theorems of Hidden Markov Model, the best conduction path was estimated given the previous output.

With this modified estimation method, close matching between the simulated conduction path and the estimated one was confirmed

요약

회귀에 기인하는 부정맥의 발생 기전 분석을 위해 심장 전도 계통의 변경된 Hidden Markov Model을 세우고 모의 실험을 하였다.

먼저, 심근의 탈분극 시간과 전도 속도, 탈분극의 자율성(automaticity)을 매개 변수로 한 모의 실험을 통해 시간적인 심장 전도와 그에 따른 심전도 결과를 얻었다. 결과는 연속된 심전도 파형과 그 발생 시간이었다. 매개변수는 율동의 속도, 각 파형간의 간격, 이상 파형의 발생 빈도등을 결정한다. 정상 율동 및 심실상성/심실성 부정맥, 심방/심실 조기 박동등을 모의 실험할 수 있는 매개변수의 세트를 구하였다.

다음으로 Hidden Markov Model의 확률적 추정 방법을 응용하여 심전도 결과를 가지고 최적 확률의

심장 전도 경로를 추정하였다.

변경된 추정 방법을 이용하여, 모의 실험한 전도 경로와 추정한 경로가 유사함을 확인하였다.

서론

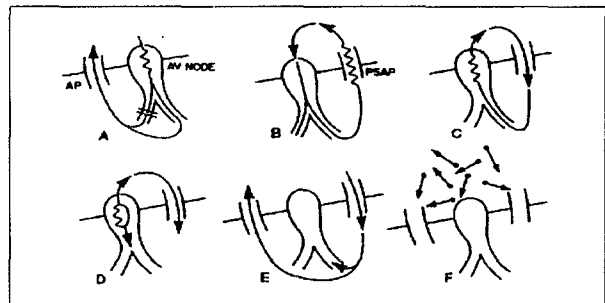


그림 1. WPW 증후군에서의 빈맥에 대한 도해: A, 각차단이 있거나 또는 없을 때의 정방향성 방실회귀 빈맥. B, 영구적 형태의 접합부 빈맥. C, 역방향성 방실회귀 빈맥 D, 방실결절 회귀 빈맥. E, 다수의 부전도로를 통한 조기 흥분성 빈맥. F, 심실 세동. AP, 부전도로, PSAP, 후중격 부전도로

부정맥을 분석하기 위한 회귀 기전은 그림 1로써 자주 설명된다.[1]

부정맥 환자에서 이 기전을 실제로 측정하는 확실한 방법으로는 전극도자절제술을 겸한 심전기생리검사가 있다. 다른 방법은 체표면 심전도를 보고 의사가 판단하는 것인데, 심전도에 ladder graph를 연계시켜 보조적 해석으로 이용하고 있다.

심전기생리검사 기술의 발달로, 회귀의 요인이 되는 심근의 해부학적 및 생리적 이상의 발견율과 카테터 절제술의 완치율이 매우 높으나, 이 방법은 치명적 환자가 아니면 사용하기에 위험이 따르고 검사 절차가 복잡하다는 단점이 있다.

따라서 심전기생리검사에 앞서 체표면 심전도를 가지고 부정맥의 발생 기전을 추측할 수 있다면 1차적인 진단 방법으로서의 가치가 높다.

Ladder graph는 심전도를 가지고 회귀나 이탈 /이소/융합 박동 등을 동결절, 심방, 방실결절, 심실의 네가지 요소 사이의 전도 경로로 설명한다. 이러한 간단한 모델을 이용한 심전도의 분석은 부정맥의 전

도 경로를 파악하기 위한 매우 개략적인 방법으로 모델 기반의 분석이라기 보다는 경험에 의존한 전문가 시스템 분석에 가깝다.

본 연구에서는 체표면 심전도를 모델 기반의 분석을 하여 심장 내부의 흥분 전도를 모의 실험하고 회귀에 의한 부정맥의 발생 기전을 가시화하고자 하였다.

미국 Oklahoma 병원의 전문가 분석 시스템 (EINTHOVEN)[2]의 심장 전도 계통에 대한 모델을

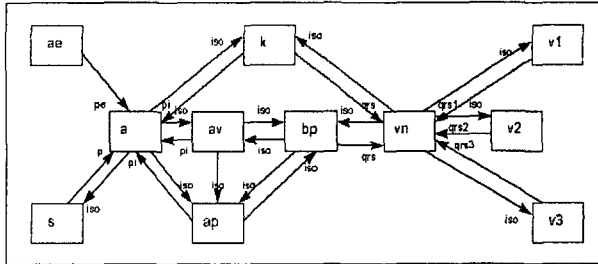


그림 2. 심장 전도 시스템의 HMM 모델. 각 노드는 동결절(a), 심방 이소박동 조직(ae), 심방(a), 부전도로(ap), 방실결절(av), Kent 전도로(k), 각다발과 Purkinje 섬유(bp), 심실(vn), 심실 이소박동 조직1, 2, 3(v1, v2, v3)을 나타낸 것이다. 화살표는 전이가 가능한 방향을, 그 옆의 iso, p, pi, pe, qrs, qrs1, 2, 3은 각각 isoelectric 기저선, P파, 역위된 P파, 이소성 p파, QRS파, 비정상 QRS파1, 2, 3을 의미한다. 특정 파형은 하나의 노드에서 다른 노드로의 전이와 연관되어 있다.

변경한 것이 그림 2이다.

이 모델을 변경하여 HMM의 상태 모델로 이용하고 모델의 매개변수에 생리학적 통계[3][4]를 넣어 분석을 함으로써 환자의 전도 계통에 대한 확률적인 추정을 시도하였다.

방법

이산 HMM의 응용

Markov Model은 한 상태에서 다른 상태로 전이할 확률이 현재 이전의 과거 상태와 상관없이 일정하게 정하여져 있는 모델이다. 이 모델의 장점은, n번의 전이 후의 상태를 구하기 위해서는 전이 확률 행렬을 초기 상태에 n번만 곱하면 된다는 계산상의 단순함이다. Hidden Markov Model은 상태에 따라 출력되는 결과 또한 확률적으로 정해지는 모델이다.

HMM의 매개 변수 행렬은 세가지가 있다.

N개의 상태와 K개의 측정값이 있다고 하면, N*1 크기의 초기 상태 확률 행렬, N*N 크기의 상태 전이 확률 행렬, N*K 크기의 측정 확률 행렬이 있다. 이 행렬들을 각각, P, A, B라고 하고, 실제로 측정된 값을 1*T(측정 횟수) 크기의 행렬 O, 1*T 크기의 상태 전이 확률을 Q라고 하자.

HMM에서 관심의 대상이 되는 세가지의 문제는 다음과 같다[5].

문제 1: 측정값이 $O = [O(1) O(2) O(3) \dots O(T)]$ 와 같이 주어지고 모델의 파라미터 A, B, P를 알고 있을 때, $P(O|A, B, P)$ 즉, 이 모델에서 위와 같은 측정값이 나왔을 확률을 효과적으로 구하는 문제.

문제 2: 측정값이 $O = [O(1) O(2) O(3) \dots O(T)]$ 와 같이 주어지고 모델의 파라미터 A, B, P를 알고 있을 때 위와 같은 측정값이 나왔을 상태 전이 $Q =$

$[q_1 q_2 q_3 \dots q_T]$ 를 어떤 기준으로 구하는 문제.

문제3: $P(O|A, B, P)$ 를 최대화 할 수 있는 A, B, P를 찾는 것, 즉 주어진 측정값을 설명할 수 있는 가장 적합한 모델을 찾는 문제.

위의 세가지 문제에 대한 방법은 이미 여러 가지가 연구되어 있다. 이를 어떤 식으로 사용할 것인가가 실제적 문제이다.

이 연구에서는 방법중에 하나로, 심전도의 측정 파형(P, QRS, T, isoelectric 기저선, 반전된 P, 반전된 T 등)을 측정값 행렬 O, 심장 전도 계통의 각 부분(동결절, 심방, 방실결절, 각다발, 심실, 이소성 박동 부위, Kent 부전도로 등)을 상태로 사용 하였다.

기존 HMM응용의 문제점

심전도에 HMM을 응용하는 기존 연구[6][7]의 경우에는 HMM의 상태를 파형에 직접 대응시켜 분석을 하였다. 즉, 심전도 파형을 비선형함수를 통과시켜 나오는 값을 상태로 사용하였다. 이 방법의 문제점을 몇가지 찾을 수 있다.

첫째, 파형들이 시간적으로 떨어져 있어야만 HMM을 적용할 수 있다는 것이다. 만약 그 방법으로 파형들이 겹쳐져서 나오는 경우도 해결하려면, 예를 들어 P가 T와 겹치는 경우는 그 겹치는 시간에 따라서 각 경우들을 다른 상태로 간주해야 하므로, 상태의 수가 폭발적으로 커져 계산량이 많아진다는 것이다. HMM의 문제1에 대하여 잘 알려져 있는 효율적인 계산 방법도[5], 계산량이 상태 개수의 제곱에 비례하여 커진다.

둘째, 두개의 파, 예를 들어 P와 R사이의 간격이 변하여도 PR간격을 제대로 인식하기 위해서 각 상태에 머무는 시간을 Gaussian 확률 변수로 주어 계산하였다. 그 머무는 시간을 D구간으로 나누었다면 계산량이 또다시 D의 제곱에 비례하여 커진다.[5]

셋째, 각 상태간의 전이가 P에서 P에서 R, R에서 S 하는 식으로 단방향 단일 전이이므로 상태 전이 확률 행렬 A가 첫째 super diagonal만이 1에 가깝고 나머지는 거의 0인 sparse 행렬이다. 이것은 HMM의 확률적 추론의 의미가 거의 배제되었다고 볼 수 있다

모델화

초기 모델

심전도 파형을 상태로 본 기존의 방법들과 달리, 초기 모델에서는 심장 전도 계통의 각 조직을 상태로 사용하고 어떤 조직에 전도가 되었을 때 나오는 파형을 그 상태에서의 측정값으로 생각하였다.

HMM의 기본적 가정 중 하나는, 어떤 시간에 동시에 두 상태에 있을 수가 없고 하나의 상태만 될 수 있다는 것이다. 그런데, 예를 들어 전도 장애로 인한 방실 해리가 일어나면 심방과 심실은 서로의 고유 박동으로 수축하므로 전기적 흥분이 동시에 두 곳에서 독립적으로 전달된 것이다. 이렇게 되면 하나의 HMM으로 현재 상태를 표현할 수가 없다. 그래서, 전기적 흥분이 동시에 두 곳에서 일어날 수 있도록, 2개의 상태를 묶어 한 개의 상태로 보았다.

정상 동율동에서는 <동결절, 동결절> -> <심방, 심

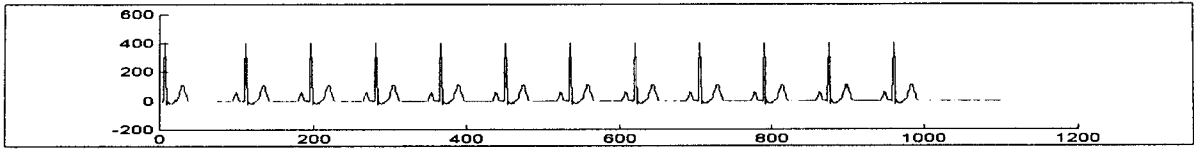


그림 3. 정상 동물등을 모의 실험한 심전도 결과

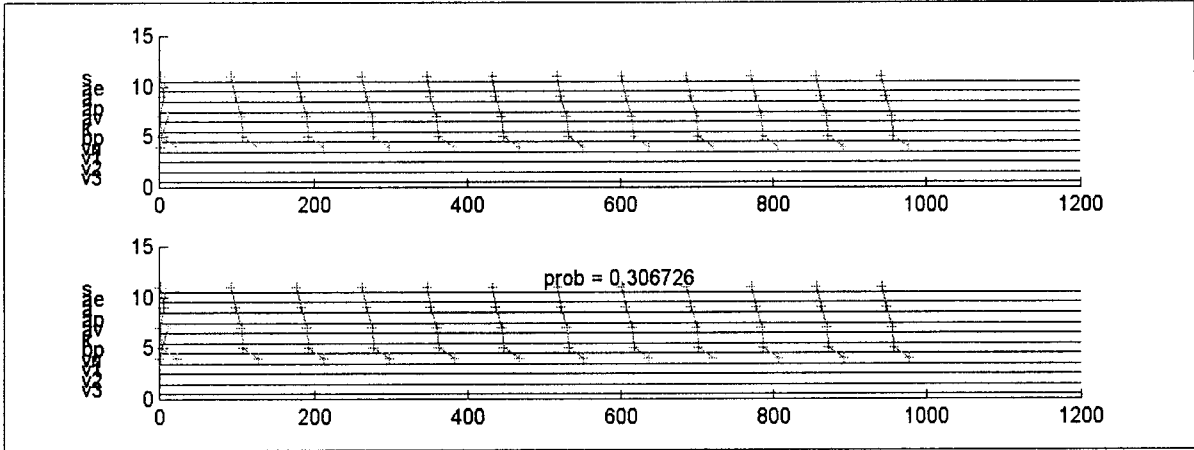


그림 4. 정상 동물등의 모의 실험 도중의 전도 경로(위)와 추정된 경로(아래)

방> -> <방실결절,방실결절> -> <심실, 심실> 이 되고, 방실 회귀 빈맥의 경우는 <방실결절, 방실결절> -> <심실, 방실결절> -> <심방, 방실결절> -> <심실, 방실결절> 이 반복되는 것으로 나타낼 수 있다.

이 방법은 앞 장에서 설명한 기존 연구 방법과 유사한 문제점을 가지고 있다.

우선, 두 개의 상태를 짝으로 하나의 상태를 구성했으므로 상태의 개수는 제곱 배가 되고 계산량은 네 제곱에 비례하여 증가한다.

둘째, 모델이 시간적 정보를 포함하지 않는다.

마지막으로, HMM만을 가지고 모델을 세운 현재까지 연구의 가장 큰 한계인, 그 모델이 심장 전도 계통의 생리학적 특성을 반영하지 못한다는 것이다.

개선된 HMM

개선된 모델에서 고려한 심장 전도 계통의 생리학적 특성은 다음과 같다.

첫째, 심장의 흥분 전도가 심방에서 심실의 단방향으로 일어나는 것은 전도 경로상의 조직이 탈분극되

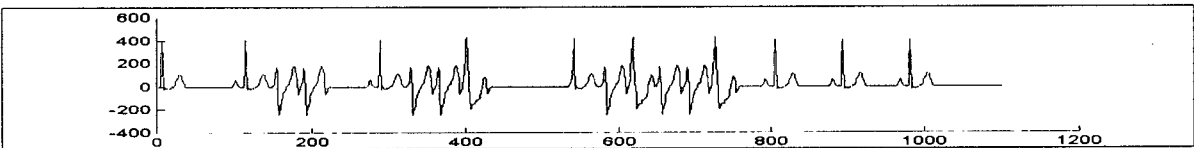


그림 5. 심실 조기 박동에 의한 심실성 부정맥을 모의 실험한 심전도 결과

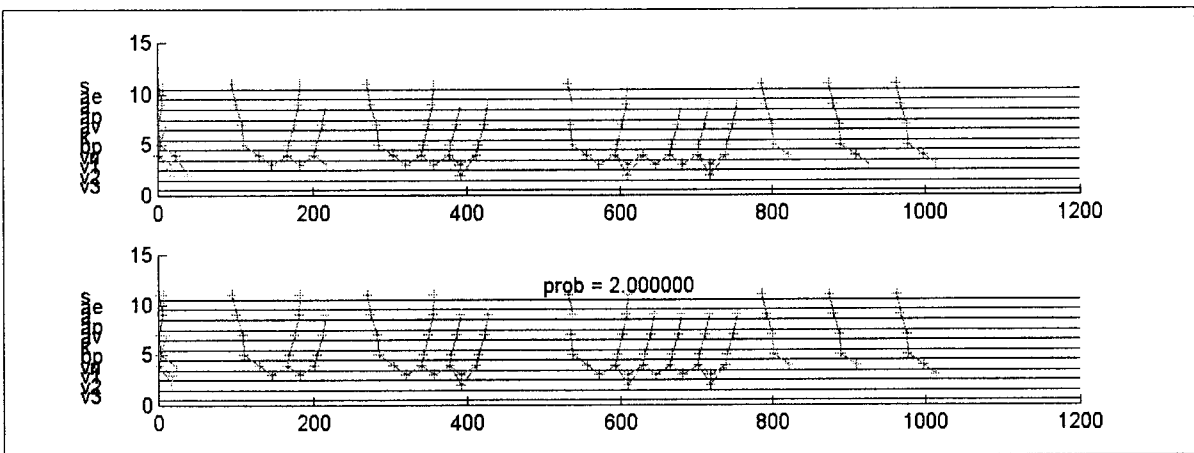


그림 6. 심실 조기 박동에 의한 심실성 부정맥의 모의 실험 도중의 경로(위)와 추정된 경로(아래)

는 순서와 관계가 있다. 탈분극이 먼저 일어난 조직은 불응기에 있으므로 정상적 율동에서는 역향 전도가 일어날 수 없다. 심전기생리검사에서 인위적으로 자극을 가하거나 심한 부정맥 환자의 경우 역방향으로도 전도가 가능하다. 따라서 각 조직간의 전이 확률은 단방향이어서는 안되고 탈분극된 상태에 의해서만 방향이 결정되어야 한다.

둘째, 각 조직마다 통과 속도가 다르다. 이것은 기존의 HMM에서 한 상태에 머무는 시간으로 주어진 Gaussian 확률 변수를 사용하였다.

셋째, 모든 조직이 잠재적인 조율기(pacemaker)이므로, 율동이 언제나 동방결절에서 시작되는 것은 아니고, 각 조직의 탈분극 자율적(autonomicity)와 재분극된 시간에 의해 어떤 조직에서도 자발적 탈분극이 가능하다.

이 세가지를 고려하여 심근 조직의 자율성(T_{auto} 로 표시), 유효불응기(T_{rp} 로 표시), 전도 속도(T_{tr} 로 표시)를 개선된 모델의 매개변수로 사용하여, 전기적 흥분의 전도 경로를 모의 실험하고 그때 발생하는 가시적 심전도 파형(P, QRS, T)을 구하였다.

또, HMM의 확률 추정 방법을 응용하여, 주어진 전도 계통 모델에서 모의 실험한 심전도 파형의 간격을 가지고 역으로 내부의 전도 경로를 추정하였다.

추정 방법

심전도 분석에 HMM을 응용한 추정이란, 주어진 심전도 출력 파형을 가지고 다음에 발생할 파형을 예상하거나, 이 파형이 나오게 되었을 내부적 모델(정방향 방실결절 회귀, Kent tract를 통한 심실 조기 박동 등)을 찾거나(문제1,3) 내부의 전도 경로를 추정하는(문제2) 것을 말한다. 이것은 심전도 파형을 보고 병명을 찾아내는 분석은 아니다. 하지만, 추정을 통하여 알아낸 내부 전도 경로와 조직의 생리적 상

태를 반영하는 매개변수들을 가지고 데이터베이스를 구축하여 질환을 알아내는 것도 가능할 것이다.

HMM에 매개변수를 추가함으로써 문제1, 2의 해석적(analytic) 풀이를 변경해야 했다. 또, 현재 문제3에 대한 해석적 해는 알려져 있지 않다. 다만 $P(O|A, B, \Pi)$ 의 Local maximum를 찾기 위한 Iterative 방법으로 Baum-Welch Method[8], gradient technique[9]등이 알려져 있다.

여기서는 이 문제들을 해결하기 위해서 pseudo-genetic 알고리즘을 사용하고 다음과 같은 제약을 두었다.

첫째, 한 환자에 대한 모델의 수는 제한되어 있다. 즉, 매개 변수 (A, B, Π)의 집합은 미리 계산한 유한개 집합을 사용한다.

둘째, 모든 가능한 경우의 전도 경로의 해를 다 찾는 것이 아니라, $P(O|A, B, \Pi)$ 의 값이 큰 유한한 개수의 경로를 가지고 추정을 한다. 현재의 경로가 측정된 심전도를 잘 설명할 수 없을 때만 매개 변수들을 바꾸어 새로운 경로를 찾는다.

결 과

그림 3, 그림 5, 그림 7은 각각 정상 동율동, 방실회귀에 의한 심실상성 부정맥, 심실의 이소성 박동에 의한 심실 조기 박동을 모의 실험한 결과이다. 가로축은 10ms 단위의 시간축이다. 심전도 파형의 모양은 모델에 의한 것이 아니라 해당 질환을 가진 환자의 실제 심전도 파형을 평균하여 얻었다. (모델에서 출력되는 결과는 파형의 종류와 그 시간이다)

그 밑에 있는 그림 4, 그림 6, 그림 8은, 위의 그림은 심전도 파형을 모의 실험 했을 때의 실제 전도 경로이고 아래의 그림은 추정에 의해 찾아낸 경로중 $P(O|A, B, \Pi)$ 가 가장 경로의 그림이다. 전도 경로를 이와 같이 표시하는 것은 서론에서 말한 바 있는

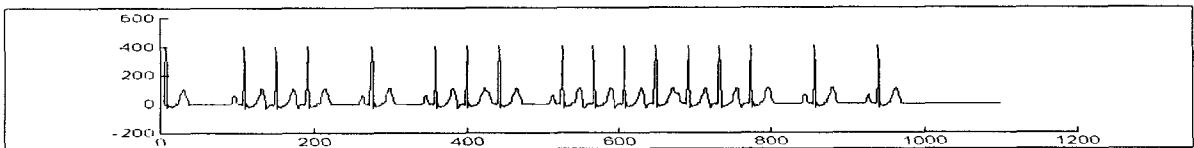


그림 7. 방실결절 회귀에 의한 심실상성 부정맥을 모의 실험한 심전도 결과

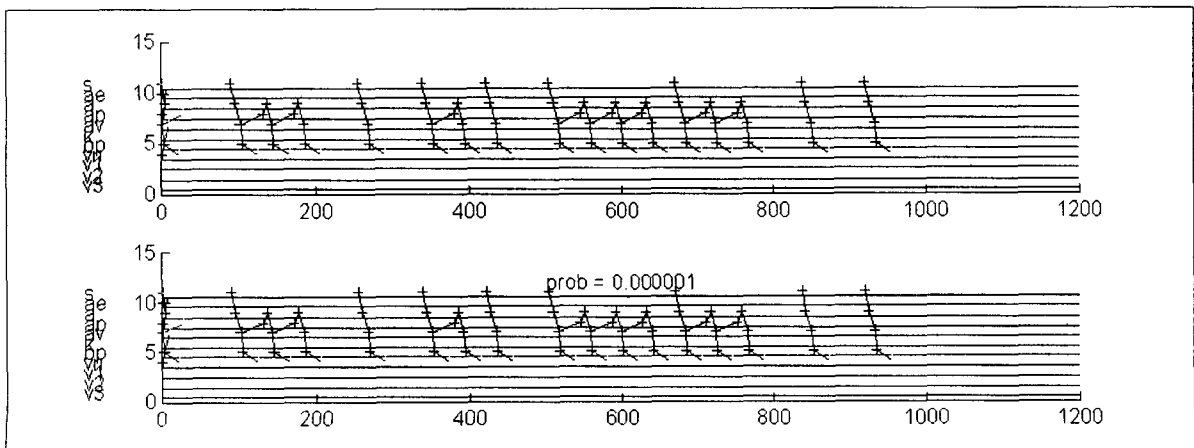


그림 8. 방실결절 회귀에 의한 심실상성 부정맥의 모의 실험 도중의 전도 경로(위)와 추정된 경로(아래)

ladder graph를 확장한 것이라 할 수 있다. 세로 축의 위에서부터 아래로는 대략 심방에서 심실로의 방향으로, 각각 동결절(a), 심방 이소박동 조직(ae), 심방(a), 부전도로(ap), 방실결절(av), Kent 전도로(k), 각다발과 Purkinje 섬유(bp), 심실(vn), 심실 이소박동 조직1, 2, 3(v1, v2, v3)을 나타낸 것이다.

자세히 보면 실제 경로와 추정된 경로에 근소한 차이가 있다. 이것은, 차이가 나는 그 경로가 심전도 상에는 영향을 미치지 않는 것이기 때문에 구별할 수 없는 차이이다.

그림 9는 매개변수를 앞의 실험에서 사용한 매개변수들로 갑자기 바꾼 모델의 심전도 출력 파형이다. 3000ms에서 농울동 모델에서 심실상성 부정맥 모델로, 7000ms에서 심실성 빈맥 모델로 바꾸었다. 매개변수가 갑자기 바뀌어도 조직들의 탈분극 상태는 연속적으로 변한다. 그림 10을 보면 갑자기 매개변수들이 바뀌어도 추정을 잘 하고 있음을 알 수 있다.

마지막으로 그림 11은 그림 9, 그림 10에서 추정을 할 때 사용한 경로들의 최대 확률을 나타낸 것이다. 세로축은 확률이고 가로축이 10ms 단위의 시간이다. 제일 위의 실선은 모델 매개변수들을 바꾸어 가며 추정을 한 경우의 $P(O|A, B, Pi)$ 이고 아래의 두 파선은 고정된 모델 매개변수를 가지고 추정을 한 경우의 확률이다. 모의 실험에서는 3000ms, 7000ms에서

모델 매개변수가 바뀌므로, 초기의 매개변수를 가지고 계산한 확률은 점점 작아져 경로의 해에서 제외되어 가는 것을 알 수 있다.

그림 11에서 세 그래프들은 시간이 지남에 따라 확률이 계속 작아진다. 이것은 1보다 작은 확률이 계속 곱하여지기 때문에 로그 스케일로 일정한 기울기를 가지는 것으로 생각 할 수 있다. 기울기는 대체로 일정하나 3000ms 전후에서 큰 변화가 있는 것을 볼 수 있는데, 이것은 파라미터의 변화에 대한 추정이 완전하지 못하여 그 이후로 오류가 누적되는 것으로 생각된다.

고찰

본 실험에서는 실제 환자의 심전도 파형 대신 모의 실험의 출력값을 사용함으로써 본 모델이 임상적으로 타당한 것인지를 검증하지 못했다. 앞으로의 계획은 개개의 환자의 심전기생리검사에서 측정된 유효 불응기등의 자료를 가지고 매개변수를 구한 다음 실제 심전도를 분석하여 볼 것이다.

참고문헌

[1] R. Yee, G. J. Klein, G. M. Guiraudon, "The

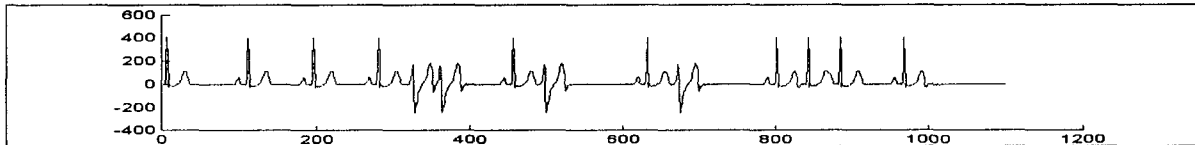


그림 9. 모델의 매개변수를 시간적으로 바꾸어 모의 실험한 심전도 결과

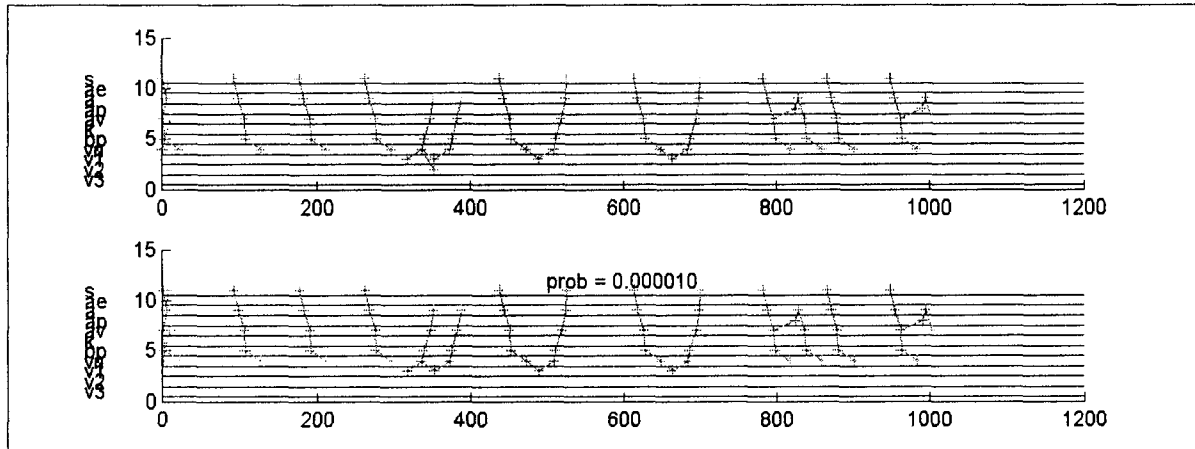


그림 10. 그림 9의 모의 실험 도중의 전도 경로(위)와 추정된 경로(아래)

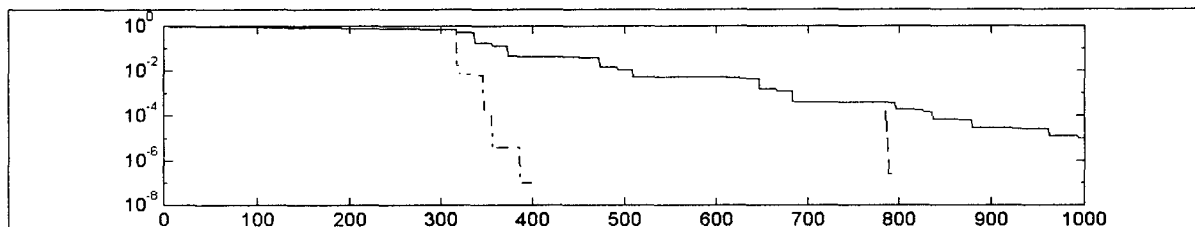


그림 11. 그림 9의 모의 실험 도중의 최대 $P(O|A, B, Pi)$

- Wolff-Parkinson-White syndrome", D. P. Zipes, Cardiac Electrophysiology, From Cell to Bedside, 2nd ed. Philadelphia, WB Sanders Co, 1199-1214, 1995
- [2] D. A. Tong and L. E. Widman, "Model-Based Interpretation of the ECG: A Methodology for Temporal and Spatial Reasoning", *Comp. Biomed. Res.*, 26, 206-219, 1993
- [3] L. Bergfeldt, L. Melander, and K. S. Gutafsson, "Time-Dependent Variation in the Cardiac Conduction System Assessed In Young Healthy Individuals Assessed at Weeks' Interval: Implications for Clinical Trials", *JACC*, 18, (3) 792-800, Sep 1991
- [4] 최윤식, "심전기 생리 학검사 및 전국도자절제술", *임상심전도학*, 3판, 서울대학교 출판부, 187-238, 1997
- [5] L. R. Rabiner, "A Tutorial on Hidden Markov Model and Selected Applications in Speech Recognition", *Proc. IEEE*, 77, (2) 257-285, 1989
- [6] D. A. Coast, R. M. Stern, G. G. Cano, and S. A. Briller, "An Approach to Cardiac Arrhythmia Analysis Using Hidden Markov Models", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 37, (9) 826-835, Sep. 1990
- [7] L. Thoraval, G. Carrault, and F. Mora, "Continuously Variable Duration Hidden Markov Models for ECG Segmentation", *Annual Conf IEEE EMBS*, 529-530, 1992
- [8] A. P. Demster, N. M. Laird, and D. B. Rubin, "Maximum Likelihood from incomplete data via the EM algorithm", *J. Roy. Stat.*, 39, (1) 1-38, 1977
- [9] S. E. Levinson, L. R. Rabiner, and M. M. Sondhi, "An introduction to the application of the theory of probabilistic function of a Markov process to automatic speech recognition", *Bell Syst. Tech.J.*, 62, (7) 1035-1074, Apr. 1983