

TOF 소아 집단과 정상 소아 집단의 24 시간 심박동수 변동량의 비선형성 변화에 대한 정량적 분석

이종민, 노정일*, 박광석**
서울대학교 협동과정 의용생체공학과
* 서울대학교 의과대학 소아과
** 서울대학교 의과대학 의공학교실

A Quantitative Analysis of Nonlinearity Changes of 24 hour Heart Rate Variability of TOF Children Group and Normal Children Group

J. M. Lee, J. I. Noh*, K. S. Park**
Interdisciplinary Program in Medical and Biological Engineering Major, Seoul Natl Univ., Korea
* Dept. of Pediatrics, Seoul National University, Korea
**Dept. of Biomedical Engineering, Seoul National University, Korea

Abstract

It has been reported that sudden cardiac death and ventricular tachycardia occur after treatment of tetralogy of fallot(TOF). It is regarded that ventricular arrhythmia is the main source for the sudden cardiac death, but it is not verified. It is likely that TOF has effect on the heart rate variability because of the ventricular arrhythmia. We study how complex and periodic heart rate dynamics change in the normal children (n=13) and TOF children (n=13) throughout 24 hours. We recorded 24-hour holter ECG, and segmented each ECG data into 1 hour length. We analyze each HR time series, and quantify the overall complexity of each HR time series by its correlation dimension. We also calculate the power spectrum of HR, and obtain low-frequency component (0.03-0.15Hz) and high-frequency component (0.15-0.4Hz). We compare the results between normal and TOF groups throughout 24 hours. TOF group have lower correlation dimension (4.055 ± 0.4134 vs. 4.9310 ± 0.2054 , $p < 0.05$) than the normal group, even though there are no significant differences in the low- (0.9864 ± 0.5598 vs. 1.5560 ± 0.8325 , $p < 0.05$) and high- (1.1168 ± 0.11448 vs. 0.9271 ± 0.6528 , $p < 0.05$) frequency components. It can be concluded that HR time series of TOF group are more regular than that of normal group, and that correlation dimension reveals a nonlinear

characteristics of HR time series which is not determined in the frequency domain

서론

선천성 심기형에 대한 수술 성적이 좋아짐에 따라 이 들에서의 생존률이 크게 증가하였고 그 결과 심기형 수술 후 상태의 환자군이 점점 증가하고 있다. 그러나 엄밀한 의미에서의 완치는 이루어 지지 않고 있다. 이러한 수술 후 상태에 있는 환자들에서의 문제들은 다양하며, 이 중에서 전기생리이상은 그 자체가 악화된 심기능의 척도일 뿐만 아니라 심장 돌연사와도 관련이 있는 것으로 인정되고 있기 때문에 심기형 교정술이 시행된 이래 지속적으로 관심의 대상이었지만 아직 불확실한 부분이 많다. 팔로씨 사정(TOF: Tetralogy of Fallot)은 개심술후에 나타난 심실 부정맥의 조사 표본으로서 이전부터 지속적으로 조사되어 왔으며, 이 들에서 나타나는 장시간 심전도에서의 심실 부정맥은 주로 비지속성 심실 부정맥(심실 조기 수축, pair, triplets 등)이지만 드물게 간헐적이고 지속적인 심실 빈맥이 동반되기도 한다. 이 들에서는 0-5%의 돌연사가 동반되는데 심실부정맥이 주요 원인으로 인정되고 있다. 그러나 이 들에서 주로 동반되는 비지속적인 심실부정맥과 심돌연사와의 관계는 아직 확정되지 않고 있는 실정이다 [1]. 임상적으로 팔로씨 사정 후의 심실 부정맥은 주로 심실절

개 및 폐동맥관하 협착 교정후의 심실내 반흔이나 교정술후의 폐동맥 폐쇄부전과 우심실 유출로 협착에 수반되는 혈액학 장애에 의한 mechanolectrical interaction에 의해 발생하는 것으로 추정되고 있다. 이러한 팔로씨 사장의 경우에 발생하는 심실 부정맥은 심박동수 변동량에 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각되지만 아직 이에 대한 연구는 이루어지지 않고 있는 실정이다.

심박동수 변동량은 자율신경계의 교감/부교감 신경계에 대한 비관혈적인 방법으로 많은 연구가 이루어지고 있다. 이러한 심박동수 변동량을 정량적으로 측정하기 위하여 크게 세가지 관점에서 연구가 진행되어지고 있으며, 시간 축에서의 분석, 주파수 축에서의 분석, 비선형성에 관한 분석 등이 그것이다. 이 중 시간축에서 측정한 변수들과 주파수축에서 측정한 변수들 사이에는 일정한 상관관계가 있는 것으로 알려져 있기 때문에, 생리학적인 의미가 보다 명확하게 나타나는 주파수축에서 측정한 변수들을 많이 사용하며, 주로 측정하는 변수들은 저주파 성분(0.05 - 0.15Hz), 고주파 성분(0.15 - 0.35Hz) 그리고 이 두 가지 성분 사이의 비 등이다 [2]. 이 중 고주파 성분은 주로 호흡주기와 vagal 신경에 의해 나타나게 되며, 저주파 성분은 baroreceptor reflex control 과 thermoregulatory system에 의해 주로 결정되고, 고주파 성분과 저주파 성분의 비는 심장의 sympatho-vagal balance를 정량화하는데 유용한 것으로 알려져 있다.

이와 더불어 최근에 많이 연구되고 있는 분야는 심박동수 변동량의 비선형성에 관한 분석이다. 본질적으로 생체신호는 non-stationary 하기 때문에 기존의 주파수 분석 방법 등을 적용하기 위해서는 많은 제약과 가정이 따르게 된다. 따라서 신호의 비선형성 또는 국소적인 특성을 정량화하기 위해 bispectrum, wavelet transform, chaos 등의 새로운 방법들에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 본 논문에서는 chaos 이론에서 가장 많이 이용하고 의미가 명확한 correlation dimension을 계산하였다. 심근경색 등 여러 심장질환의 경우에 정상인의 경우에 비해 correlation dimension이 감소하고 있다고 여러 논문들에서 보고되고 있으며 [3], 이러한 사실은 correlation dimension을 계산하기 위해 사용되는 시간 지연 값, embedding dimension 값 등의 변수들을 정확하게 결정하는 것이 어려움에도 불구하고, correlation dimension이 심장의 상태에 대한 유용한 정보를 알려주는 척도가 될 수 있음을 보여주는 것이다. 많은 양의 데이터를 필요로 하며 계산량도 크게 증가하게 되는 단점이 있지만,

최근 들어 적은 수의 데이터를 이용하여 비교적 적은 계산량으로 정확한 correlation dimension 값을 계산하는 방법에 대한 연구도 많이 이루어지고 있다.

본 논문의 목적은 correlation dimension과 주파수 분석을 통하여 소아의 경우에 대하여 심박동수 변동량의 24 시간에 걸친 변화를 살펴보고, 또한 팔로씨 사장에서 나타나는 심실 부정맥이 심박동수 변동량에 영향을 미치는지를 TOF 소아 집단과 정상 소아 집단 사이의 각 시간대별에 따른 심박동수 변동량의 비교를 통하여 밝히는 것이다.

방 법

서울대 병원의 소아 외래 진료소에서 진료를 받은 어린이들 중에서 팔로씨 사장 환자 13명과 정상인 13명의 24시간 홀터 심전도 데이터를 획득하였다. 모든 어린이들은 8세에서 13세 사이의 남자 또는 여자 어린이들이다. MAC-15 홀터 시스템을 이용하여 심전도 데이터를 획득하였으며, 출력되는 심전도 데이터를 A/D 변환기 (Data Translation사의 DT3000)을 이용하여 PC에 저장하였다. 이 때, 심전도 데이터가 기록된 테이프를 감는 회전속도를 기록할 당시의 정상 속도보다 120배 빠르게 회전시키면서 샘플링 주파수는 60KHz로 심전도 데이터를 샘플링 하여, 24시간 holter 심전도 데이터를 A/D 변환기를 거쳐 PC에 저장하는데 소요되는 시간을 12분으로 크게 단축하였으며, 실제적인 심전도 데이터 샘플링 주파수는 500Hz가 되도록 하였다.

Tompkins 등이 제안한 방법을 이용하여 R파를 검출한 후, 이로부터 RR 간격을 측정하였다. 이 때 측정된 RR 간격은 불규칙한 시간 간격으로 발생하는 시계열 데이터이기 때문에, 올바른 파워 스펙트럼을 구하기 위하여서는 RR 간격을 등시간 간격의 시계열 데이터로 만들어 주어야 하며, 본 논문에서는 Berger 등이 제안한 보간법을 사용하였다 [4]. 일반적으로 심박동수 변동량의 파워 스펙트럼은 1Hz 이내에서 분석을 하기 때문에 Nyquist 샘플링 주파수는 2Hz가 되지만, 고주파 성분에서의 왜곡을 감소시키기 위하여 본 논문에서는 4Hz로 등시간의 RR 간격 시계열 데이터를 만들었다. 이렇게 만들어진 등시간의 RR 간격 데이터에서 먼저 DC 성분을 제거하였고, Welch's averaged periodogram 방법을 이용하여 파워 스펙트럼을 추정하였으며, 본 논문에서는 1024개의 데이터를 이용하는 hanning 윈도우를 사용하였다. 측정된 데이터의 파워 스펙트럼 사이의 정확한 비교를 위하여, 파워 스펙트럼을 정규화한 후, 고주파 성분

(0.15 - 0.35 Hz)과 저주파 성분 (0.05 - 0.15 Hz)을 구하였다. 심박동수 변동량의 비선형성을 정량적으로 측정하기 위하여 Grassberger 와 Procaccia 등이 제안한 correlation dimension 을 계산하였으며, 실제 그 값을 추정하기 위하여 가장 가까이 이웃하는 데이터와의 거리에 근거한 방법인 Takens maximum likelihood estimator 를 이용하였으며, 그 식은 다음과 같다 [5].

$$C(r) = \Pr\{D_m < r\} = ar^p \{1 + br^r + O(r^r)\}$$

$$\approx ar^p, r < \epsilon$$

$$\tilde{p} = M / \sum_{j=1}^M \log(\epsilon / D_j)$$

여기에서 $C(r)$ 은 correlation integral 이며, \tilde{p} 는 추정된 correlation dimension 값이다. autocorrelation function 상의 첫번째 영교차점을 계산한 후, 이 값의 3 배 되는 값을 하나의 벡터에 대한 윈도우 값 (=시간지연 값 * embedding dimension) 으로 결정하여, 적절한 embedding dimension 값을 먼저 결정하고 이에 따라 시간지연 값을 사용하였다. 본 논문에서는 embedding dimension 을 10 으로 고정하여 각 시계열 데이터에 따라 적절한 시간지연값을 계산하여

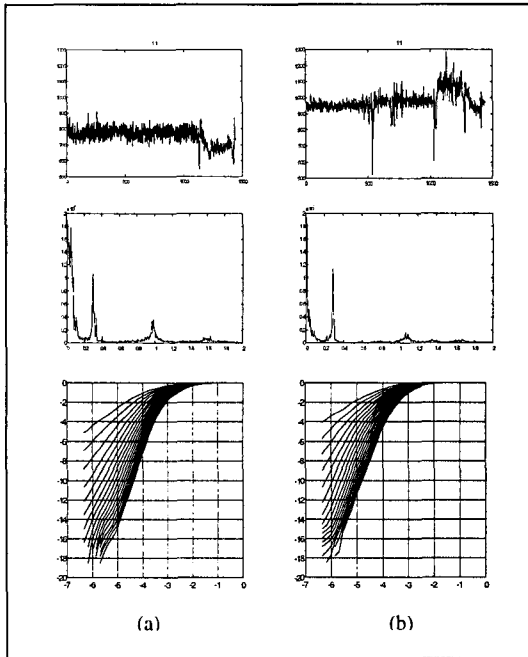


그림 1. TOF group (a)과 normal group (b)의 RR간격 time series (위), 파워 스펙트럼(가운데), correlation integral(아래)을 나타낸 그림.

correlation dimension 의 값을 결정하는데 사용하였다.

Correlation dimension 과 파워 스펙트럼의 고주파수 성분과 저주파수 성분의 평균값이 TOF 소아 집단과

정상 소아 집단 사이에서, 그리고 각 시간대별로 통계적으로 유의한 차이를 나타내는지를 검증하기 위하여 student t test 를 수행하였으며, 이 때 두 집단간의 비교에 있어서 두 집단은 서로 다른 분산 값을 가진다고 가정하였고, 유의수준은 0.05 로 하였다.

결 과

그림 1은 오전 1시부터 2시 사이의 1시간 동안에 해당하는 TOF 집단과 정상 집단의 RR 간격 시계열 데이터, 파워 스펙트럼, correlation integral 을 각각 나타낸 그림이다. 여기에서 볼 수 있듯이 시계열 데이터와 파워 스펙트럼 등에서는 두 경우의 차이점을 발견할 수가 없다. 파워 스펙트럼의 경우 두 경우 모두 저주파 성분과 고주파 성분이 비교적 뚜렷이 나타남을 볼 수 있다. Correlation integral 의 경우는 embedding dimension 을 3에서부터 20까지 증가시키면서 이에 따른 correlation integral 그래프를 모두 함께 나타내었다. 실제로 embedding dimension 의 증가에 따라 기울기의 포화상태를 이용하여 correlation dimension 을 결정하는 방법과, 각 r 값에 따른 correlation integral 의 차등값을 이용하여 결정하는 방법 등이 있으나, 본 논문에서는 embedding dimension 의 값을 10으로 고정한 후, 앞에서 설명한 Takens ML estimator 를 이용하여 결정하였다.

그림 2는 24시간 동안 시간대별로 각각 TOF 집

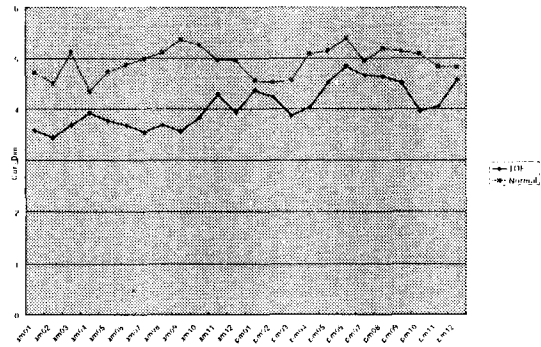


그림 2. TOF 집단과 Normal 집단의 24시간에 걸친 각 시간대별 correlation dimension의 평균값

단과 정상 집단의 correlation dimension 의 평균 값을 모두 나타낸 것이다. 모든 구간에 걸쳐 정상 경우가 TOF 집단의 값보다 더 크게 나타남을 알 수 있다.

그림 3은 TOF 집단과 정상 집단에 대하여 24시간 전체 구간 동안의 correlation dimension 의 평균값과 표준편차를 나타낸 그림이다.

1시간씩 나누어 계산한 결과와 전체에 걸쳐 계산한 결과에서 student t test 를 시행하였다. 유의 수준은 0.05 로 하였으며, 두 집단 사이에 분산 값이 다르다

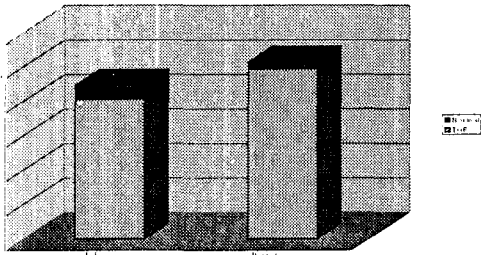


그림 3. 24시간 전체에 걸친 TOF 집단과 Normal 집단의 correlation dimension의 평균값과 표준편차

고 가정하였다. Correlation dimension의 경우에는 1시간 단위로 나눈 경우와 전체에 걸쳐 계산한 두 경우 모두 평균값이 통계적으로 유의한 차이를 나타내었지만, 저주파 성분과 고주파 성분의 경우에는 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.

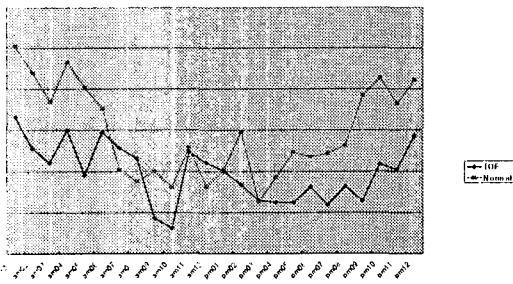


그림 4. TOF 집단과 Normal 집단의 24시간에 걸친 각 시간대별의 저주파 성분 (0.05-0.15Hz)

그러나, 통계적으로 유의한 정도는 아니었으나 저주파 성분의 경우에는 정상 집단이 TOF 집단의 경우보다 상대적으로 어느 정도 높은 값을 보이고 있는 것을 그림 4를 통하여 알 수 있다. 그리고 밤시간에 해당하는 구간의 고주파 성분과 저주파 성분이 모두 낮시간에 해당되는 경우보다 높은 것을 알 수 있다.

토 의

팔로씨 사정의 경우에는 심실 부정맥을 동반하기 때문에 이것이 심박동수 변동량에 영향을 미치게 된다. 이러한 사실은 기존의 주된 심박동수 변동량 분석 방법인 주파수 분석의 결과에서는 통계적으로 유의한 수준에서는 찾을 수 없었으며, 비선형성 특성을 정량적으로 나타내주는 지표인 correlation dimension의 경우에는 유의한 차이를 나타내었다. 따라서, 팔로씨 사정의 경우는 정상적인 심장활동의 기전과는 다른 기전을 가진다는 것을 알 수 있으며, 그 값이 정상인에 비해 떨어지는 것은 기존의 논문들에서 보고되어진 다른 예들과 일치하는 결과로써, 좀더 불규칙적인 양상을 나타내는 것이 좀더 정상적인 상태를 나타내는 것으로 해석할 수 있다. 또한, 주파수 분석

상에서 유의하지 않게 나타나는 차이를 correlation dimension에서는 유의한 차이를 나타냄으로써, 심박동수 변동량의 분석에 있어서 비선형적 특성을 분석하는 것이 매우 중요한 작업임을 알 수 있다.

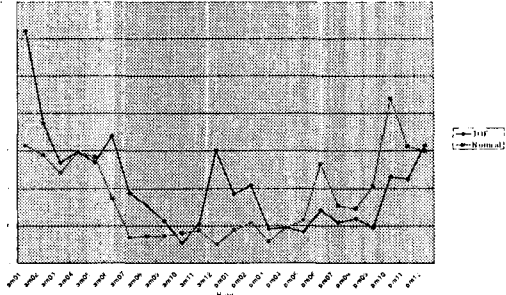


그림 5. TOF 집단과 Normal 집단의 24시간에 걸친 각 시간대별 고주파 성분 (0.15-0.35Hz)

하지만, 이러한 차이가 구체적으로 의미하는 바에 대하여서는 아직 설명할 수 없기 때문에, 다양한 실험과 조사를 통하여 심장 활동의 비선형적 특성에 관한 연구를 수행하여야 한다.

참 고 문 헌

1. Garson A Jr. Ventricular arrhythmias after repair of congenital heart disease: Who needs treatment? *Cardiol Young* 1991;1:177-81)
2. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ Power spectrum analysis of heart rate fluctuation. A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213:220-222.
3. Skinner JE, Pratt CM, and Vybiral T: A reduction in the correlation dimension of heartbeat intervals precedes imminent ventricular fibrillation in human subjects. *Am Heart J* 1993; 125:731-43.
4. Ronard D. Berger, Solange Akselrod, David Gordon, Richard J. Cohen, An Efficient Algorithm for Spectral Analysis of Heart Rate Variability, *IEEE Trans. Biomedical Engineering*, Vol. BME-33, No. 9, Sep. 1986
5. A.M.Albano, J.Muench, C.Schwartz, A.I.Mees, P.E.Rapp, Singular-value decomposition and the Grassberger-Procaccia algorithm, *Phys. Rev. A* 38, 3017, 1988