

기립경사도 검사에 의한 실신환자의 심박변동신호 특성에 관한 연구

이정환, 박찬석, †이병채, ††김준수, 이병호.

연세대학교 공과대학 전기공학과

†용인공업전문대학 의료정보시스템과

††삼성의료원 심혈관센터 순환기내과

mhlee@bubble.yonsei.ac.kr

“A Study on the Characteristic of Heart Rate Variability of Patients with Vasovagal Syncope by tilt-table test”

Jeongwhan Lee, Chansuk Park, †Byungchae Lee, ††Joonsoo Kim, Myoungcho Lee

Department of Electrical Engineering, College of Engineering, Yonsei University

†Dept. of Medical Information System, Yong-in Technical College,

††Division of Cardiology, Cardiovascular Institute, Samsung Medical Center

mhlee@bubble.yonsei.ac.kr

Abstracts

This study evaluated autonomic nervous system function in 23 patients with syncope and a positive tilt test result, 21 with a negative test result, and 19 healthy controls. Indexes of heart rate variability were measured during supine resting, immediately after tilt-up, standing resting, immediately before syncope and immediately after tilt-down. There were no significant differences among the groups in any of the indexes of heart rate variability over the 24-hour holter recordings. In patients with a positive tilt result, tilting caused a decrease in low-frequency (LF) immediately before syncope and increase in High-frequency (HF) bands immediately before. In patients with a negative tilt result, tilting caused a decrease in low-frequency (LF) immediately before syncope and decrease in High-frequency (HF) bands immediately before, different from positive tilt results. Our findings showed that patients with vasovagal syncope have no chronic differences from normal subjects in autonomic nervous system activity, but that these patients respond differently to the orthostatic stimulus.

KeyWord : Heart Rate Variability(HRV), Autonomic Nervous System, Head-up Tilt Test,

서론

실신은 여러 가지 선행 질환이나 외부 자극에 의해 갑작스럽게 발생하는 일시적인 postural tone 및 의식의 소실로 임상적으로 흔히 볼 수 있다. Day 등[1]에 의하면 응급실에 오는 환자들의 3%,

Gendelman 등[2]에 의하면 종합병원 입원 환자들의 6%가 실신의 병력이 있다고 한다. Savage 등 [3]에 의하면 성인 남자의 3%, 성인 여자의 .5%가 살아가는 동안 적어도 한번 이상의 실신을 경험하고 그 중의 3분의 1 정도는 실신이 재발한다고 한다. 실신의 발생 빈도는 연령이 증가할수록 증가되어 요양원에 있는 75 세 이상의 노인들을 대상으로 조사한 연구에서는 대상 연령의 6%가 적어도 1 번 이상의 실신을 경험하였다고 한다.

실신의 원인 중에서 신경 매개성 실신 (neurally mediated syncope 혹은 neurocardiogenic syncope)에 속하는 혈관 미주신경성 실신(vasovagal syncope)이 가장 흔하다. 혈관 미주신경성 실신을 경험한 환자의 경우 대개 선행 질환이 없이 돌발적으로 실신이 일어나고 실신 시 넘어지면서 위상을 잃는 경우가 많다. 이때 여러가지 집중적인 검사를 시행하고도 그 원인이 밝혀지지 않아 환자나 가족들은 언제 다시 실신이 재발할지 몰라 이에 대해 항상 불안함을 느끼는 경우가 많다.

최근에는 이러한 혈관미주신경성 실신의 진단을 위해 기립경사 검사(head-up tilt test)가 임상에 도입되어 진단과 치료 약제를 결정하는데 많이 이용되고 있다.

본 연구는 원인 불명의 실신 혹은 실신 전단계의 증상을 경험한 환자들 중에 70 명의 환자에서 isoproterenol provocation 을 포함한 기립경사 검사를 시행하여 획득한 이들 데이터를 AR 모델링에 의한 전력 스펙트럼을 구하여 실신 환자들과 정상인을 비교하여 실신 환자의 특성을 구하고자 한다.

실험 및 방법

1997 년 5 월부터 1998 년 1 월까지 9 개월간 삼성의료원 내과, 가정의학과에 실신 혹은 실신 전단계의 증상을 주소로 내원한 환자들 중에 기립경

사 검사를 시행한 환자 70 명을 대상으로 하였다. 이 중 병력, 이학적 검사등에서 혈관미주신경성 실신에 맞지 않거나, 실신의 원인이 되는 다른 이상 소견이 관찰되거나, 검사 시 심혈관계에 영향을 줄 수 있는 약제를 복용하였거나, isoproterenol provocation 을 하지 않은 경우들을 제외한 63 명을 연구 대상으로 하였다.

모든 기립검사 검사는 환자가 심혈관계에 영향을 줄 수 있는 약제를 중단하고 금식한 상태에서 오전(8 시에서 11 시 사이)에 시작하였다. 환자에게 검사 과정을 설명하고 검사 동의서를 받은 후 환자를 검사 테이블에 눕힌 후 정맥 혈관 내로 수액을 주입하였고, 검사 시 실신으로 인한 외상 방지를 위해 환자 몸 주위로 안전 벨트를 하였다. 12-유도 심전도를 붙이고, 수은식 혈압계를 부착시킨 후 누운 상태의 혈압과 심박동수를 측정하였다. 환자가 누운 상태에서 과거력상 뇌혈관 질환이 없거나 경동맥 부위 청진상 잡음이 들리지 않는 경우에는 실신의 한 원인인 경동맥동 과민성 증후군을 배제하기 위해 좌, 우 경동맥동 마사지를 실시하였는데 나중에는 누운 상태뿐 아니라 환자의 검사 테이블을 70 도로 경사지게 세운 초기에도 시행하였다. 기립성 저혈압을 배제하기 위해 수액을 계속 주입하면서 검사를 시행하였다.

모든 환자에서 검사 테이블을 70 도 경사로 세운 후 30 분 동안 2 분 간격으로 혈압과 심박동수를 기록하였고 심전도는 계속 관찰하면서 매 10 분마다 혹은 이상 소견이 있을 시 기록하였다. 30 분간의 기본 기립검사 검사에서 음성 소견이 나오면 검사 테이블 경사를 70 도로 계속 유지하는 상태에서 isoproterenol provocation 을 실시하였다. Isoproterenol provocation 은 정맥 내로 isoproterenol 을 1µg/min 의 속도로 시작하여 매 3 분마다 1µg/min 씩 증가시켜 최고 5µg/min 까지 주입하였다. Isoproterenol provocation 동안은 1 분 간격으로 혈압과 심박동수를 기록하였고 심전도는 계속 관찰하면서 isoproterenol 정주 속도 증가 시 혹은 이상 소견이 있을 시 기록하였다.

기립검사 검사 중 (1) 양성 반응, (2) intolerance to isoproterenol, (3) heart rate > 150 회/분, (4) isoproterenol 5µg/min 와 같은 끝점에 도달하면 즉시 환자의 기립검사 테이블을 수평으로 내리고 5 분 정도 환자의 혈압, 심박동수, 및 심전도를 관찰 후 검사를 종료하였다.

이 논문에서 기립검사 검사의 양성 반응은 기립검사 검사 중 유발된 심한 저혈압, 서맥(혹은 심정지)에 의해 실신이나 실신 전단계 증상이 유발된 경우로 하였다. 기립검사 검사 시 양성 반응은 (1) 혈관운동 억제형(vasodepressive type) - 수축기 혈압이 80mmHg 이하로 떨어지는 경우 (2) 심장기능 억제형(cardioinhibitory type) - 3 초 이상 심정지나, 기본 기립검사 검사 시 심박동수가 분당 45 회 이하, isoproterenol 정주 시 분당 60 회 이하로 느려지는 경우 (3) 혼합형 (mixed type) - 혈압 저하와 심박동수의 저하가 동시에 나타날 때로 구분하

였다.

심박동수 분석법

자율신경계의 평가를 위한 심혈관 신호의 분석에서는 우선 기록된 심전도, 혈류량 신호로부터 R 파를 검출하여야 한다. 본 연구에서는 위상학적 맵핑을 통해 심전도 신호를 새로운 2 차원의 위상 공간에 재구성한 후 재구성된 위상궤적의 특성을 이용하여 실시간으로 R 파를 정확하게 검출할 수 있는 알고리즘을 제안 설계하였다. 심전도 신호를 2 차 위상 공간에 맵핑하면 심전도의 피크(P 파, R 파, T 파)는 위상 공간에 루프를 형성한다. 또한 피크가 크면 클수록 위상 공간의 궤적은 큰 루프를 형성한다. 따라서, R 파는 대응되는 루프상에서 가장 멀리 떨어져있는 원지점을 통과한다. 이와 같은 사실은 R 파 지점에서의 곡률이 크다는 것을 의미한다. 따라서 본 연구에서는 식(1)과 같이 정의된 수정 공간 속도를 사용하여 곡률을 계산하였다.

$$S_{mnv} = |\Delta X| + |\Delta Y| \quad (1)$$

이 후 데이터의 샘플 간격이 등간격이 아니기 때문에 등간격의 신호를 요구하는 파워스펙트럼 추정 알고리즘을 적용하기 위해 부등 간격의 event series 로부터 4Hz 의 등간격 신호로의 변환을 하였다. 이후 얻어진 4Hz 의 등간격 신호를 256 개의 샘플로 구성되는 레코드로 분할 한 후 각 레코드에 파워 스펙트럼을 구했다.

그러나 각 레코드에는 자율 신경계의 활동을 반영하는 저주파 성분에 영향을 미칠 수 있는 linear trend 가 존재한다. 따라서 파워 스펙트럼을 추정하기에 앞서 이와 같은 linear trend 는 제거되어야 한다. 이를 위해 본 연구에서는 1 차 선형 근사화를 통해 선형 성분을 추정한 후, 추정된 원 신호로부터 뺄으로써 선형 성분을 제거하였다.

N 개의 데이터 $\{y_i, i = 1, 2, \dots, N\}$ 이 주어졌을 때 $y_i = ax_i + b$ 로 근사화 될 수 있다. 즉 관측치 y_i 와 추정치 \hat{y}_i 간의 오차가 최소가 되도록 a 와 b 를 결정하면 된다.

$$err = \sum_{i=1}^N (y_i - ax_i - b)^2 \quad (2)$$

식 (2)를 a 와 b 를 결정하면 된다. 식 (2)를 a 와 b 로 미분한 값이 0 일때 식(2)는 최소가 된다. 이와 같이 결정된 a 와 b 는 다음과 같다.

$$a = \frac{N \sum_{i=1}^N x_i y_i - \sum_{i=1}^N x_i - \sum_{i=1}^N y_i}{N \sum_{i=1}^N x_i^2 - (\sum_{i=1}^N x_i)^2} \quad (3)$$

$$b = \frac{\sum_{i=1}^N y_i - a \sum_{i=1}^N x_i}{N} \quad (4)$$

Linear trend 를 제거 한 후에는 AR 모델링에 의하

여 전력 스펙트럼을 구했다. 심박변동 신호에는 여러 심순환 조절계가 관여하며, 이들은 다음과 같은 AR 모델에 의해 묘사된다.

$$x(n) = -\sum_{k=1}^p a_k x(n-k) + u(n) \quad (5)$$

여기서 $u(n)$ 은 평균이 0이고 분산이 σ^2 인 백색 잡음이다. 따라서 전력 스펙트럼은 다음 식에 의해 계산된다.

$$P_{xx}(f) = \frac{\sigma^2 T}{[1 + \sum_{k=1}^p a_k \exp(-j2\pi f k T)]^2} \quad (6)$$

그러므로 AR 모델에 근거한 전력 스펙트럼의 추정에는 계수 a_k 와 모델 차수 p 를 결정함으로써 계산할 수 있다. 본 연구에서는 이와 같은 계수 a_k 를 결정하기 위해 Burg가 제안한 방법을 이용하여 계산하였다. 또한 모델 차수 p 는 Akaike 기준인 final prediction error(FPE), AIC와 CAT(the criterion autoregressive transfer function)을 토대로 결정하였다.

결과 및 고찰

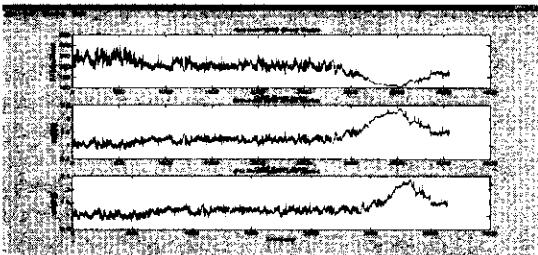


그림 1 등간격 신호로 변환 후 데이터

그림 1은 얻어진 데이터를 R 피크를 검출한 후에 이것을 다시 4Hz의 등간격 신호로 변환한 것이다. 처음 그림은 단순한 R-R 간격을 보여주는 것이고 마지막 그림이 4Hz로 변환된 심박동수이다. 이러한 데이터를 가지고 각각의 경우에 AR 모델링에 의한 전력 스펙트럼을 구하면 그림 2와 같다.

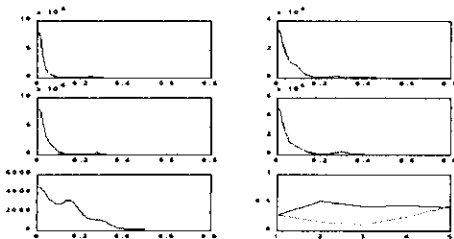


그림 2. AR 모델링에 의한 5 단계 전력 스펙트럼

그림 2는 전력 스펙트럼을 5 단계로 나누어 각각의 단계를 5분간격 AR 모델링에 의해서 구한 결과이다. 첫 단계는 환자가 누워있는 상태에서

구한 결과이고 두 번째 단계는 tilt-up 한 직후 세 번째는 tilt-up 상태 후 약물 투여 전에서의 전력을 네 번째는 실신이 일어나기 직전 다섯 번째는 다시 tilt-down 한 후의 전력 스펙트럼을 구한 결과이다. 단 정상인의 경우에는 세 번째 단계까지만 전력 스펙트럼을 구했다.

이러한 결과를 다시 단계별로 여러 환자들의 결과를 종합하여 각 단계별로 구하면 환자들의 유형에 따라 다음의 그림과 같은 결과를 얻을 수 있다.

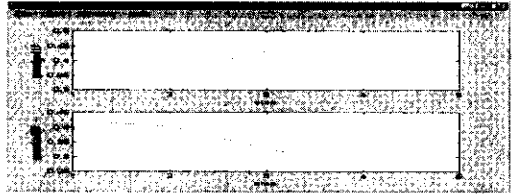


그림 3. 음성반응 환자의 경우

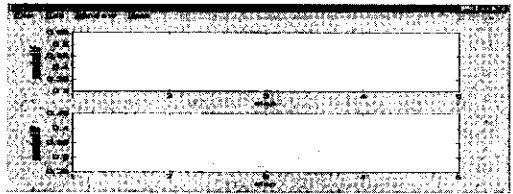


그림 4. 양성반응 환자의 경우

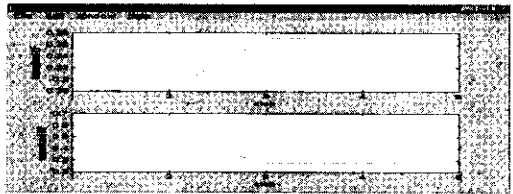


그림 5. 정상인의 경우

그림 3과 4는 환자 유형에 따른 LF와 HF frequency에서의 전력 스펙트럼의 변화를 보여주고 있다. 여기서 LF 성분은 교감 신경을 HF 성분은 부교감 신경을 나타내는 지표라 할 수 있다.

또 다른 중요한 특성이라 할 수 있는 LF/HF 비를 구하면 아래 그림과 같은 결과를 얻는다.

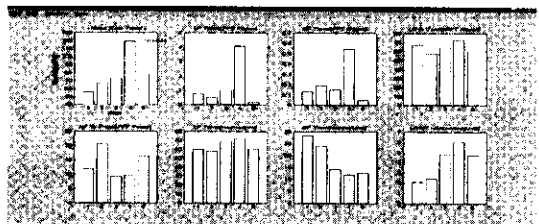


그림 6. 음성 반응 환자의 경우

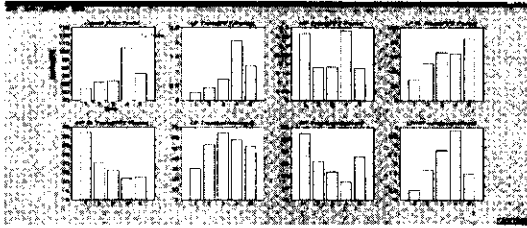


그림 7. 정상인의 경우

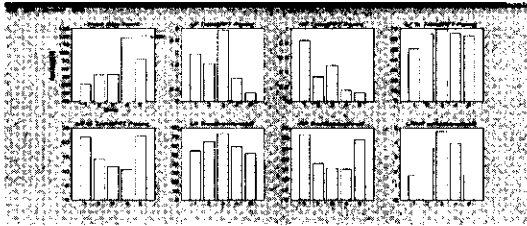


그림 8. 양성 반응 환자의 경우

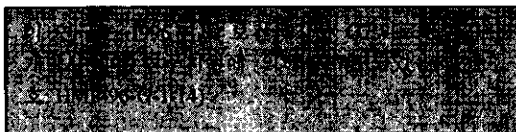
양성반응을 보인 환자(그림 9)는 실신이 일어나기 전에 LF/HF ratio가 감소하는 경향을 보이고 음성반응을 보인 환자와 정상인은 오히려 LF/HF ratio가 증가하는 경향을 보인다. 이는 양성 반응 환자의 경우 실신 직전에 미주 신경을 반영하는 HF 성분(vagal tone)이 증가한다는 것을 의미한다.

본 연구에서 얻어진 결과는 다음과 같다.

(1)혈관 미주신경성 실신 환자에서 일상 생활 중에 측정된 시간 영역과 주파수 영역의 심박성 가변 수치는 정상 대조군과 뚜렷한 차이가 없었다.

2) 기립경사 검사 시 양성반응을 보인 환자군이 음성반응을 보인 환자군에 비하여 검사 전 누운 상태에서 주파수 영역의 심박성 가변성 수치인 HF 치가 낮았고, LF 치가 높았다. 그리고 양성반응 환자에서 실신이나 실신 전단계 증상 발생 직전에 LF 치가 급격히 떨어지고 HF 치가 급격히 높아지는 경향을 관찰 할 수 있었다.

(3) 양성 반응을 보인 환자, 음성 반응을 보인 환자와 정상인의 가장 뚜렷한 경향 차이는 실신이 일어나기 전 단계인 4 단계에서의 LF/HF ratio의 변화이다. 양성반응을 보인 환자군은 vagal tone을 반영하는 HF 성분이 4 단계에서 LF 성분에 비하여 주요한 역할을 하기 때문에 실신이 일어나기 전에 LF/HF ratio가 감소하는 경향을 보인다. 이와 달리 정상인과 음성반응 환자는 vagal tone의 증가가 뚜렷하지 않으므로 오히려 LF/HF ratio가 증가하는 경향을 보인다.



참고문헌

- [1] Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldman L. "Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness", Am J Med 73, 15, 1982.
- [2] Gendelman HE, Linzer M, Gabelman, Smoller S, Scheur J, "Syncope in general hospital patient population", NY State J Med 83, 1161, 1983.
- [3] Kapoor W, "Evaluation and outcomm of patients with syncope", Medicine 69. 160, 1990.
- [4] Grubb BP, Gerard G, Roush K, Temesy-Armos P, Montford P, Elliott L, Hahn H, Brewster P, "Cerebral vasoconstriction during head upright tilt induced vasovagal syncope: a paardoxic and unexpected response", Circulation 84, 1157, 1991.
- [5] Strasberg B, Rechavia E, Sagie A, Kusniec J, Mager A, Sclarovsky S, Agmon J, "The head-up tilt table test in patients with syncope of unknown origin ", Am Heart J, 118, 923, 1989.
- [6] Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, Delise P, Bonso A, Piccolo E, "Usefulness of head-up tilt test in evaluation patients with syncope of unknown origin and negative electrophysiologic study", Am J Cardiol 65, 1322, 1990.
- [7] G. C. Butler, Y. Yamamoto, R. L. Hughson, "Heart rate variability to monitor autonomic nervous system activity during orthostatic stress", J.Clin.Pharmacol, Vol.34, pp558-562,1994
- [8] Kunsoo Shin, "The study on Power Spectral Analysis of Heart Rate Variability for Assessment of Autonomic Functions in Cardiovascular Control", Keio University, The Ph.D. Dissertation, 1995.
- [9] 정석현, 이정환, 이병채, 이명호, 시간 지연 2 차원 좌표계를 이용한 실시간 QRS 검출에 관한 연구, 대한의용생체공학회 춘계학술대회 논문집, Vol.17, No.2, pp. 277-280, 1995.
- [10] K. S. shin, H. Minamitani, M. H. Lee, "A new algorithm for obtaining an evenly-spaced heart rate variability signal from a cardiac event series", KITE Journal, Vol.6, No.2, pp40-49, 1995
- [11] S. M. Kay, S. L. Marple. "Spectral analysis - a modern perspective", Proc. IEEE, Vol.69, pp. 1380-1419, 1981.
- [12] S. L. Marple, "Digital spectral analysis with application", Prentice-hall, 1987
- [13] "heart Rate Variability Researchers Guide", Marquette electronics, Inc., 1993