심전도 지표를 이용한 체내 자율신경계 평가 및 임상적 응용

조대경*, 김준수*

국내에서도 서구처럼 동맥경화에 의한 허혈성 심질환이 점차 증가되고 있으며 이로 인한 심장돌연사가 임상에서 문제가 되고 있다. 심장돌연사는 치명적인 심실빈맥 혹은 심실세동으로 초래되며, 체내 자율신경계의 변화가 이러한 부정맥 발생에 일부 관여된다. 체내 자율 신경계는 부정맥 발생 외에 심장신경성 실신의 발생이나 다른 질환에서 증상의 발생 및 악화에도 영향을 미칠 수 있다. 그러나 임상에서 직접 체내 자율신경계 활성도를 평가하는 것은 쉽지 않다. 자율신경계의 활성도를 간접적으로 평가하지만 쉽게 측정할 수 있는 심전도 지표가 여러 질환의 발생 기전, 치료 효과 및 예후 평가에 사용되고 있다. 이러한 심전도 지표들에 대하여 알아보는 것이 향후 이와 관련된 연구에 도움이 될 것으로 본다.

심장돌연사 고위험군

심근 경색증, 좌심실 기능부전, 비후성 심근증, 우심실 이형증, 관동맥 기형, 심근염과 같은 기질적 심질환이 있거나, 긴 QT 증후군, 브루가다 증후군, 특발성 심실세동 처럼 심근세포 이온 채널에 유전적 결함이 있는 경우를 심장돌연사의 고위험군으로 분류한다.

심장돌연사 발생 기전

심장돌연사 고위험군에서 심근 허혈, 체내 자율신경계 변화, 심실 기외수축, 약물 중독, 전해질 이상 등에 의해 치명적인 심실빈맥이나 심실세동이 발생함으로써 심장돌연사가 초래된다.

심장돌연사 위험도 평가

심근허혈, 좌심실 기능, 심실 기외수축, 심실빈맥, QT 분산 (QT dispersion), 신호 평준화 심전도 (signal-averaged ECG; late potential), 심박수 변이도 (heart rate variability), 압수용체 반사 민감도 (baroreflex sensitivity), Heart rate turbulence, T wave alternans 등의 지표들이 심장돌연사 위험도를 평가하는 데 이용되고 있다.

심장신경성 실신

실신은 "갑작스럽게 의식을 잃고 쓰러지나 특별한 조치 없이 수 초 내지 수십 초 내 저절로 의식을 회복하는 경우"로 정의되고 있다. 실신의 원인은 매우 다양하나 그 중에서 체내 자율신경계의 급격한 변화로 발생하는 심장신경성 실신이 가장 흔하다. 심장신경성 실신은 혈관미주신경성 실신, 경동맥동 과민반응에 의한 실신, 배뇨, 배변과 같은 특정 상황에서 발생하는 상황성 실신을 포함한다.

심장신경성 실신 발생기전

심장신경성 실신은 장시간 움직이지 않고 서 있는 경우 잘 발생한다. 이러한 상태에서 하지로부터 심장 내로 유입되는 혈류가 감소되어 좌심실 용적이 감소되고 교감신경계 활성도가 증가하면 좌심실의 과도한 수축이 일어나 심실 내 기계수용체가 자극된다. 이렇게 자극된 수용체로부터 발생한 구심성 신경신호가 혈관운동 중추인 대뇌의 연수로 전달된다. 그 결과 연수로부터 교감신경에 길항작용이 있는 원심성 부교감신경신호가 말초혈관과 심장에 전달된다. 이때 상승된 교감신경계의 활성도가 급격히 저하되어 말초 혈관이 확장되면 혈압이 급격히 떨어지고, 항진된 부교감신경계에 의하여 심장 내 동결절이나 자극전도계가 억제 되면 일시적으로 동정지나 방실차단이 일어나 뇌로 가는 혈류가 일시 중단되어 환자는 의식을 잃고 쓰러진다. 이러한 체내 반사작용을 "Bezold-Jarisch reflex"라 하며 심장신경성 실신의 주된 발생 기전으로 알려져 있으나 다른 기전들도 실신 발생에 관여한다.

체내 자율신경계의 영향을 받는 다른 질환

체내 자율신경계는 심장돌연사 고위험군 질환, 심장신경성 실신 외에도 심부전, 고혈압, 부정맥 질환, 당뇨병 합병증 (말초 신경병증), 사지마비, 수면무호흡증, 갱년기증후군, 과민성대장 증후군의 증상 발생, 치료 및 예후에 영향을 줄 수 있다. 스포츠 의학에서 운동 경기 능력과 체내 자율신경계의 연관에 관한 보고도 있다.

심전도 지표를 이용한 체내 자율신경계 평가 목적

심장돌연사 고위험군 평가
질병 발생에 관련된 체내 자율신경계 영향 평가
심장신경성 실신
빈맥성 부정맥
수면무호흡증
갱년기 증후군
과민성 대장 증후군
당뇨병성 신경병증 조기발견 (?)
치료 효과 평가
약물, 운동, 훈련

체내 자율신경계 평가에 이용되는 심전도 지표 형태

심박수 변이도 (heart rate variability)
압수용체 반사 민감도 (baroreflex sensitivity)
Heart rate turbulence
T wave alternans

심박수 변이도

심장 내 전기신호가 발생하는 동결절에 교감신경과 부교감신경이 분포되어 있기 때문에 심박수는 자율신경계 영향으로 수시로 변한다. 이러한 시간에 따른 심박수 변화를 분석하는 것을 심박수 변이도라고 한다. 심전도를 수 분 (대개 5분) 기록하거나, 24시간 홀터 심전도 검사를 이용하여 24시간 심전도를 기록한 후 기록된 심전도상 기외수축 형태의 부정맥을 제외한 정상 RR 간격을 샘플로 하여 시간범위 및 주파수범위 분석을 한다. 이렇게 하여 구한 여러 가지 심박수 변이도 지표를 이용하여 여러 질환에서 체내 자율신경계의 영향 및 장애 정도를 평가한다.

시간범위 분석 (statistical measures)

SDNN	ms	Standard deviation of all NN intervals
SDANN	ms	Standard deviation of the averages of NN intervals in all 5-minute segments of the entire recording
RMSSD	ms	The square root of the mean of the sum of the Squares of differences between adjacent NN Intervals
SDNN index	ms	Mean of the standard deviations of all NN intervals for all 5-minute segments of the entire recording
SDSD	ms	Standard deviation of differences between adjacent NN intervals
NN50 count		Number of pairs of adjacent NN intervals differing

* 성균관대학교 의과대학 내과학교실 삼성서울병원

		by more than 50 ms in the entire recording
pNN50	%	NN50 count divided by the total number of all NN intervals

시간범위 분석 (geometric measures)

HRV triangular		Total number of all NN intervals divided by the index height of the histogram of all NN intervals measured on a discrete scale with bins of 7.8125ms
TIN	ms	Baseline width of the minimum square difference triangular interpolation of the highest peak of the histogram of all NN intervals
Differential Index	ms	Difference between the widths of the histogram of differences between adjacent NN intervals measured at selected heights
Logarithmic index		Coefficient φ of the negative exponential curve k.e - φt

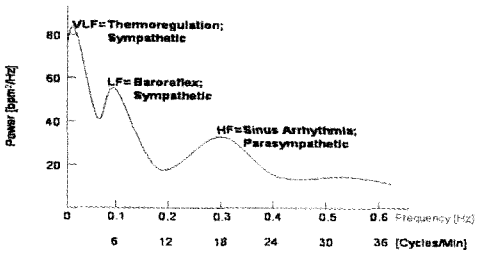
주파수범위 분석

Analysis of Short-term Recordings (5 min)

5-min total power	ms^2	The variance of NN intervals over the temporal segment ≈≤0.4 Hz
VLF	ms^2	Power in VLF range ≤0.04 Hz
LF	ms^2	Power in LF range 0.04 - 0.15 Hz
LF norm	nu	LF power in normalized units
HF	ms^2	Power in HF range 0.15 – 0.4 Hz
HF norm	nu	HF power in normalized units
LF/HF		Ratio LF/HF

Analysis of Entire 24 Hours

Total power	ms^2	Variance of all NN intervals ≈≤0.4 Hz
ULF	ms^2	Power in the ULF range ≤0.003 Hz
VLF	ms^2	Power in the VLF range0.003-0.04 Hz
LF	ms^2	Power in the LF range 0.04-0.15 Hz
HF	ms^2	Power in the HF range 0.15-0.4 Hz
α		Slope of the linear interpolation of the spectrum≈≤0.04 Hz in a log-log scale

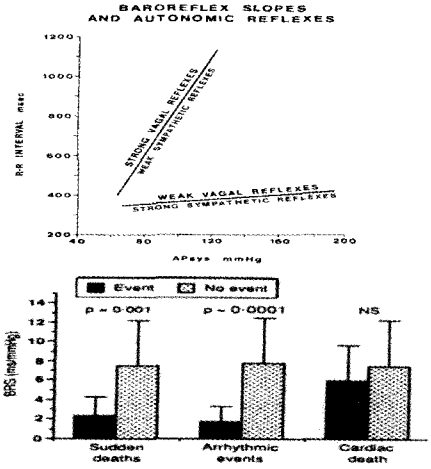


Study	Year	No. of patients	Type	Follow-up (y)	End points	Measurements*
Bigger et al[224]	1992	715	Post-MI	4	TM, CVM, SCD	ULF (all-cause death), VLF (arrhythmic death)
Brouwer et al[225]	1996	95	CHF	4	CVD, SCD	Poincare plots
Lanza et al[226]	1998	239	Post-MI with low LVEF	4	TM, CVM, SCD	LF/HF, not independent
Ho et al[230]	1997	69	CHF	2	TM	Nonlinear HRV
La Rovere et al[227]	1998	1284	Post-MI	2	CVM	SDNN
Poninowski et al[231]	1997	102	CHF	2	TM	SDNN, SDANN, LF
Huikuri et al[228]	1998	347	Elderly >64 y	10	TM, CVM, SCD	Slope of HRV
Fauchier et al[229]	1998	116	Idiopathic dilated CM	4	SCD	SDNN
Wijetunga et al[232]	1998	64	Idiopathic dilated CM	2	TM, heart transplantation	HRV index
TRACE[233]	1999	150	Post-MI, low LVEF	4	TM	Ratios
Szabo et al[234]	1997	178	CHF	2	TM, SCD	SDNN, PNN50
UK-heart[235]	1998	433	CHF	1.5	TM	SDNN
Boveda et al[236]	2001	190	CHF	2	TM	SDNN
Lanza et al[237]	2000	56	CHF	1.5	CVM, SCD	LF/HF
Forslund et al[238]	2002	641	Stable angina	3	TM, MI	HF, LF, VLF
MRFAT[16]	2003	700	Post-MI	3.5	TM, SCD, non-SCD	SDNN
Bigger et al[239]	2003	1446	Post-MI	2	TM	Slope of HRV

CHF, Congestive heart failure; CVM, cardiovascular mortality; HRV, heart rate variability; LVEF, left ventricular ejection fraction; MI, myocardial infarction; SCD, sudden cardiac death; TM, total mortality; TRACE, Trandolapril Cardiac Evaluation; CM, cardiomyopathy; ULF, ultra low frequency; VLF, very low frequency; LF, low frequency; HF, high frequency; SDNN, standard deviation of normal beat to normal beat duration (ms).
*Measurements that were independently and significantly associated with end points are listed unless otherwise indicated.

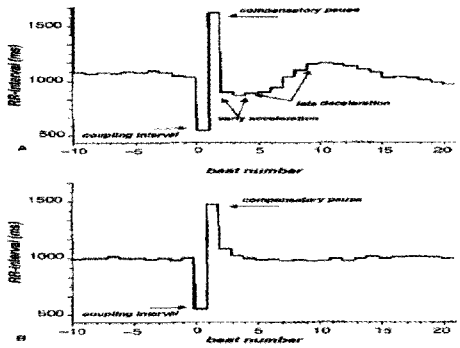
압수용체 반사 민감도

혈압과 심박수는 여러 가지 체내 기전에 의하여 조절이 되고 있다. 그 중 경동맥동 (carotid sinus)과 aortic arch에 위치한 압수용체는 안정 시 생리적인 혈압 범위 내에서 반사 기전에 의하여 일정하게 혈압이 유지되도록 하는 데 기여한다. 혈압이 상승하면 압수용체가 자극이 되고 이로부터 신호 발생이 증가하여 심박수가 느려지고, 전신 혈관 저항이 감소하여 혈압이 떨어진다. 압수용체 반사 민감도 검사는 이러한 반사 기전을 이용하여 체내 자율신경계를 평가한다. 검사 시 페닐에프린이라는 약물을 정맥 내로 주입하여 혈압을 20 mmHg 정도 상승시켜 경동맥동과 aortic arch에 위치한 압수용체를 자극하여 심전도상 RR 간격의 변화를 초래시킨다. 그 결과 변화한 혈압과 심박수 수치를 선형회귀 분석으로 그래프상에 표시하여 기울기 (msec/mmHg)를 구하여 압수용체 반사 민감도 지표로 사용한다. 압수용체 반사 민감도 지표는 체내 부교감신경계인 유주미주신경의 반응 정도를 나타낸다. 부교감신경계의 활성도가 낮은 심근 경색증 환자에서는 압수용체 반사 민감도 지표의 수치가 정상인보다 낮다. 이러한 경우에는 심장돌연사의 위험도가 높다. 압수용체 반사 민감도 검사는 약물을 주입하면서 혈압과 심전도상의 RR 간격을 연속적으로 측정하여야 하기 때문에 용이하게 시행하기는 어렵다.



Heart rate turbulence

Heart rate turbulence는 심전도상 동율동에서 발생하는 자발적 단일 심실 기외수축 전 후로 RR 간격의 변화율이나, 심실 기외수축 후 연속 된 RR 간격의 변화를 분석하여 체내 자율신경계의 상태를 평가하는 방법이다. Heart rate turbulence는 압수용체 반사 민감도와 상관 관계가 있고, 심박수 변이도 측정의 한 형태로 이용되기도 한다. Heart rate turbulence의 측정을 위해서는 심전도상 동율동을 보이면서 단일 심실 기외수축이 검사 시 자발적으로 발생하여야 한다.



T wave alternans

T wave alternans (TWA)는 심전도상 beat-to-beat에 따라 T파의 높이, 형태가 변하는 것으로 체내 자율신경계의 변화, 전해질 이상, 관동맥 경련, 심장돌연사와 관련해서 발생한다. 심전도상 시간에 따른 이러한 T파의 높

이, 형태의 변화는 심실의 재분극 과정에서 심실 내 이온 채널의 변화로 전류 전도 양상이 심박동 간에 차이가 나서 발생하는 것으로 알려져 있다. 이러한 재분극의 이질성은 회귀기전에 의한 심실 빈맥 발생을 초래하기 쉽다. 그러나 연속 심전도 기록상 T파의 높이나 변화를 육안으로 구별하기는 쉽지 않아, microvolt level의 미세한 차이를 구별하는 검사 방법이 필요하다. 임상에서 TWA를 잘 찾아내기 위해서 자전거를 이용한 운동부하 검사를 시켜 환자의 심박동수를 분당 90회 이상을 유지하여야 한다. 허혈성 심질환 환자에서 운동부하 검사를 이용한 TWA는 임상 심전기생리학적 검사상 심실 빈맥 유발과 관련이 있다.

Study	Year	No. of patients	Patient type	Follow-up (y)	End points	Measurements*
Rosenbaum et al[187]	1994	83	Undergoing EPS	1.7	Inducibility in EPS and arrhythmia-free survival	Microvolt-TWA (<15 μV) (RR, 5.2)
Gold et al[189]	2000	313	Undergoing EPS	1.1	SCD, VT, VF, appropriate ICD therapy	TWA (RR, 11)
Kitamura et al[190]	2002	104	Nonischemic CM	2	VT, VF, SCD	TWA with onset HR ≤100 bpm
Hohnloser et al[191]	2003	137	Nonischemic CM	1.2 ± 0.5	VT, VF, SCD	Microvolt-TWA
Klingenheben et al[192]	2000	107	CM	1.5	VT, VF, SCD	TWA
Ikeda et al[193]	2000	102	Post-MI, CM	1	VT, VF	TWA, low PPV (28%) but high NPV (98%)
Tapanainen et al[194]	2001	379	Post-MI, CM	1	TM	TWA not predictive
Rashba et al[195]	2002	108	CAD and LVEF (40%)	1.5	TM, VT/VF, appropriate ICD therapy	TWA predictive with normal QRS (hazard ratio, 6) and not useful with QRS ≥120 ms
Hohnloser et al[196]	2003	129	Post-MI, CM, and LVEF (30%)	2	Cardiac arrest, SCD, sustained VT	TWA (RR, 5.5)

참고 문헌

Engel G, Beckerman JG, Froelicher VF, Yamazaki T, Chen HA, Richardson K, et al. Electrocardiographic arrhythmia risk testing. Curr Probl Cardiol 2004;29:365-432.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 1996;93:1043-1065.

Huikuri HV, Linnaluoto MK, Seppanen T, Airaksinen KE, Kessler KM, Takkunen JT, et al. Circadian rhythm of heart rate variability in survivors of cardiac arrest. Am J Cardiol 1992;70:610-5.

Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart rate variability and mortality after myocardial infarction. Circulation 1992;85:164-71.

Parati G, Di Rienzo M, Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. J Hypertens 2000;18:7-19.

La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Lancet 1998;351:478-84.

Thomson, Helen L, Wright, Karen, Frenneaux, Michael. Baroreflex sensitivity in patients with vasovagal syncope. Circulation 1997;95:395-400.

Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolinska H, Zaslonka J, Zareba W. Relationship between heart rate turbulence and heart rate, heart rate variability, and number of ventricular premature beats in coronary patients. J Cardiovasc Electrophysiol. 2004;15:731-7.

Bauer A, Schmidt G. Heart rate turbulence. J Electrocardiol. 2003;36 Suppl:89-93.

Bloomfield DM, Hohnloser SH, Cohen RJ. Interpretation and classification of microvolt T wave alternans tests. J Cardiovasc Electrophysiol 2002;13:502-12.

Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. N Engl J Med 1994;330:235-41.