

## 정상인과 편마비 환자의 심박변동신호의 특성에 관한 연구

정기삼\*. 신건수\*\*. 이정환\*. 안준\*\*\*. 전중선\*\*\*. 김준수\*\*\*\*. 이명호\*

= Abstract =

### A Study on the Characteristic of Heart Rate Variabilities in Normal Subjects and Hemiplegic Patients

Keesam Jeong\*, Kunsoo Shin\*\*, Jeongwhan Lee\*, Juhn Ahn\*\*\*, Joongson Chon\*\*\*,  
Junesoo Kim\*\*\*\*, Myounggho Lee

In this paper, the power spectral analysis and the fractal analysis of heart rate variability(HRV) were performed to evaluate the effects of brain lesion on cardiovascular system and autonomic function for 24 normal subjects and 22 hemiplegic patients. The ECG and respiration signals were recorded at tilt angles of 0° and 70° for 5 and 6 minutes successively under the condition of frequency controlled respiration (0.25Hz). For normal subjects, HR, LF component, HF component and fractal dimension of HRV were distinctly changed after orthostatic stress, whereas, for hemiplegic patients, those were little changed. Complexity and variability of heart rate of patients were smaller than those of normal subjects. Sympathetic tone of patients was higher than that in normal subjects. All of these results support that autonomic disorder and cardiovascular disturbance accompanied by brain lesion could be assessed by the power spectral analysis and fractal analysis of HRV.

**Key words :** Heart Rate Variability(HRV), Autonomic Nervous System(ANS) Orthostatic Stress, Head-up Tilt Test, Stroke, Hemiplegia

### 서 론

전통적인 관념이나 경험적으로 건강한 사람의 심전도 신호는 규칙적이라고 생각되어 왔다. 그러나 시계열의 심전도 신호를 정량적으로 분석해 보면 특정 주기성분과 불규칙성을 발견할 수 있다. 환자의 경우 정상인에 비하여 심박의 변동이 작은 것을 볼 수 있는데 이는 신체가 전반적으로 건강하지 못하다는 것을 나타낸다[1].

일반적으로, 심박변동신호에는 주기성분과 비주기성분

이 존재한다. 주기성분은 주로 자율신경계의 조절 메카니즘과 관련이 있는 것으로 알려져 있다[2]. 또한, 불규칙하게 보이지만 특정의 구조를 갖는 성분, 즉 카오스(chaos)와 프랙탈(fractal) 성분이 존재하는데, 이러한 비주기 성분에 대한 제어 메카니즘은 완전히 정의되지 않았지만, 생체 비선형 카오스는 뇌에서 작용하는 신경계에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있다[3][4]. Goldberger[3,4]와 Kleiger[5]등은 심박변동이 감소한 환자는 심장돌연사(sudden cardiac death)의 위험이 더욱 높

\* 연세대학교 공과대학 전기공학과

\* Dept. of Electrical Eng., College of Engineering, Yonsei University

\*\* 연세대학교 의료기기 기술연구소

\*\* The Institute of Medical Instruments Technology, Yonsei University

\*\*\* 연세대학교 의과대학 재활의학과

\*\*\* Dept. of Rehabilitation Med., College of Medicine, Yonsei University

\*\*\*\* 삼성서울병원 심혈관센터

\*\*\*\* Cardiovascular Center, Samsung Medical Center

※ 이 연구는 1996년도 보건복지부 G7 의료공학기술개발사업의 연구지원에 의해 수행되었음.(과제번호 : HMP-96-G-1-14)

통신저자 : 이명호, (120-749) 서울시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 전기공학과,

Tel. (02)361-2770, Fax. (02)392-4677, e-mail : mhlee@mail.nuri.net

아진다고 하였다. 또한 그들은 심박변동의 복잡도의 감소가 심방세동(ventricular fibrillation)이 발생할 가능성을 알려주는 매우 유용한 척도로 제시하였다.

심박변동의 변화는 뇌손상에 의한 편마비 환자들에게서도 관찰이 되었다[6-12]. 뇌졸중은 심장질환을 일으킬 수 있는 가장 일반적인 신경학적인 원인으로 알려져 있다. 심장의 장애는 지막막하뇌출혈(subarachnoid hemorrhage), 두개내출혈(intracranial hemorrhage), 그리고 허혈성뇌졸중(ischemic stroke)에서 관찰할 수 있다[6]. Naver[7], Stephen[8] 등은 우측 대뇌 반구에 병변이 있는 경우 좌측에 비하여 심박수의 가변성이 감소되어 있다고 보고하였다. 자율신경의 심혈관계 제어 메카니즘은 아직도 불분명하지만 다만 임상적으로 우측 반구의 손상이 심실상성빈맥(supraventricular tachycardia) 연관이 있을 것이라는 추측만 제기되었다[7]. 뇌손상 환자의 심박변동을 측정하기 위한 프로토콜로는 정상 호흡과 심호흡 시험, 발살바운동(Valsalva maneuver), 틸팅(tilting), 그리고 정적운동부하시험 등이 사용되어 왔다[9]. 지금까지의 연구는 임상적인 측정의 편이성 때문에 언급한 프로토콜을 사용하여 최대/최저의 심박동 변화율을 관찰하는데 한정되어 왔다[7,10]. 그러나 평균, 최대/최소 값의 변화나 표준편차와 같은 통계적이고 기초적인 정보로는 자율신경활동의 메카니즘을 규명하기에는 미흡하다. 최근 심박변동신호의 전력스펙트럼분석[11,12]이 시도되고 있으나 안정상태에서 측정된 심박변동신호에 대한 주파수 분석이 주류를 이루고 있다. 이러한 연구 역시, 외적인 환경 변화에 대한 자율신경의 항상성보전(integrity of homeostasis) 메카니즘을 규명하기에는 부족하다.

따라서 본 논문에서는 심박변동신호를 측정하기 위한 하드웨어 시스템과 틸트테이블을 이용한 직립부하 프로토콜을 설계하고 24명의 정상인과 22명의 편마비 환자를 대상으로 심전도신호와 호흡신호를 기록하였다. 기록된 신호를 바탕으로 전력스펙트럼을 분석하고 신호의 복잡성을 프랙탈 차원(fractal dimension)을 통하여 계산하였다. 분석된 전력스펙트럼을 바탕으로 자율신경의 활동을 정량적으로 표시할 수 있는 지표를 제시하였다. 전력스펙트럼과 프랙탈차원의 변화를 분석함으로써 직립부하에 따른 심혈관계의 반응을 살펴보고 대뇌의 손상과 심박변동신호의 변화와의 연관성을 관찰 하였다.

### 실험 방법

본 논문에서는 20대의 정상인 24명과 편마비 환자 22명(우측 편마비 12명, 좌측 편마비 10명)을 대상으로 심전도 신호 및 호흡신호를 기록하였다. 정상인 피검자는 자율신경계의 이상으로 인한 여러 심장질환, 당뇨병, 고혈

압이나 저혈압 증세가 없고, 자율신경계에 영향을 미칠 수 있는 약물을 복용하지 않은 사람을 선정하였다. 환자 그룹은 연세대학교 의료원의 재활의학과에 입원한 환자중에서 의식이 있고 심방성 또는 심실성 부정맥, 당뇨에 의한 질환이 없는 환자를 대상으로 선정하였다. 피검자에게는 실험 24시간 전부터 실험시까지 자율신경계에 영향을 미칠 수 있는 음주, 카페인을 함유한 청량음료 등의 섭취를 금지하도록 지시하였다. 외적 환경에 의한 자율신경계의 영향을 최소화하기 위하여, 실험은 식사를 하고 최소한 2시간이 경과한 후에 조용하고 온도조절(23°C~24°C)이 된 실험실에서 실시하였다. 각 피검자의 호흡률은 개인적인 차이가 있고, 심박변동에 큰 영향을 주기 때문에, 본 실험에서는 피검자의 호흡을 분당 15회(0.25Hz)로 조절하였다. 정상인의 경우에는 호흡 조절이 잘 지켜졌으나 편마비 환자의 경우에는 호흡 조절이 잘 지켜지지 않은 환자도 있었다. 실험 당일 피검자는 0°에서 90°까지 각도를 조절할 수 있는 모터 제어식 틸트테이블(Laberne MFG Co., Model 1060E, 미국)상에서, 데이터 수집장치로부터 발생하는 소리에 따라 호흡률을 조절하는 법을 연습하면서 실험 환경에 적응하도록 하였다. 그 후, 피검자는 틸트테이블상에서 누운 상태로 10분간의 안정을 취한 후, 그림 1과 같은 실험 프로토콜하에서 심전도와 호흡신호를 동시에 기록하였다. 본 논문에서는 편마비 환자의 신체적인 특성을 고려하여 틸트테이블의 각도를 0°와 70°의 두 단계를 사용하였다. 70°의 각도는 임상에서 미주신경성실신(vasovagal syncope) 환자의 실신을 유도할 때 사용하는 프로토콜로서 90°일 때 보다 직립부하가 큰 것으로 알려져 있다.

심전도 신호는 QRS군을 비교적 크게 기록할 수 있는 리드 II를 사용하여 기록하였다. 지금까지 연구에 의하면 호흡률은 심박변동의 HF 성분과 일치한다고 알려져 있다 [2,13-16]. 정상인의 경우, 호흡에 의한 HF 성분이 뚜렷하게 나타나지만 자율신경에 이상이 있는 환자의 경우에는 HF 성분을 찾기 힘들 경우도 있다. 이러한 경우에는 호흡신호를 측정함으로써 HF 성분의 주파수 대역을 결정할 수 있다. 호흡신호는 지름이 0.01인치인 J형 열전대를 이용하여 제작한 센서를 피검자의 코밑에 부착하여, 호흡시 발생하는 외부 공기와의 온도차를 측정하였다. 그림 2는 심전도 신호와 호흡신호를 기록하기 위해 본 연구에서 설계한 기록장치의 시스템 블록선도이다. 샘플링비율(sampling rate)에 따른 R파의 검출오차를 최소화하기 위해서는 500Hz 이상의 샘플링 주파수가 요구되며, 본 논문에서는 심전도 신호를 1000Hz의 주파수로 샘플링하여 기록하였다.

본 연구에서는 위상학적 맵핑을 이용한 수정된 공간속도(spacial velocity) 알고리즘[17]을 사용하여 R파를 검

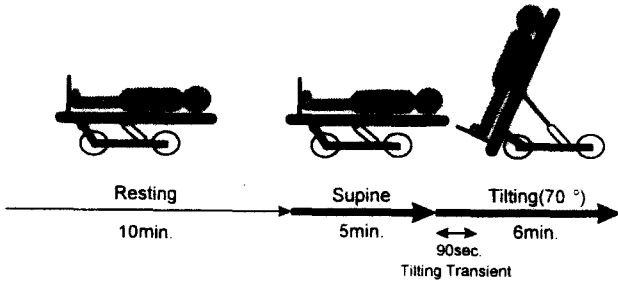


그림 1. 직립부하 실험 프로토콜  
Fig. 1. Experiment protocol for orthostatic stress

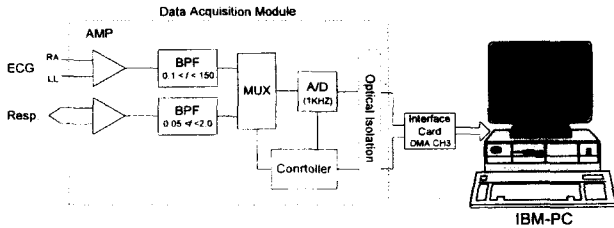


그림 2. HRV 데이터 수집 시스템의 블록선도  
Fig. 2. Block diagram of HRV data acquisition system

출하여 심박동열(cardiac event series)을 구성한 다음 4Hz로 재샘플링하여 등간격의 심박변동신호를 유도하였다. 유도된 심박변동신호를 가지고 자율신경의 활동을 평가하기 위하여 식 (1), (2), (3)에 나타난 바와 같이 정등[18]이 제안한  $LF_N$ ,  $HF_N$ ,  $IST$ , 그리고  $DPT$ 를 구한 후, Malliani 등[13]이 제안한  $LF/HF$  비와 비교하였다.

$$NP(f) = \frac{P(f)}{P_{Total} - P_{VLF}} \quad (1)$$

$$LF_N = \int_{0.05}^{0.15} NP(f) df, \quad HF_N = \int_{0.2}^{0.3} NP(f) df \quad (2)$$

$$IST = LF_{NT} - LF_{NS}, \quad DPT = HF_{NS} - HF_{NT} \quad (3)$$

여기서,  $P_{Total}$ 은 0.5Hz 까지의 전체 전력,  $P_{VLF}$ 는 0.05Hz 이하의 VLF 성분,  $NP(f)$ 는 정규화된 전력,  $IST$ 는 교감 신경활동향진(increment of sympathetic tone),  $DPT$ 는

부교감신경활동감소(decrement of parasympathetic tone),  $LF_{NS}$ 와  $HF_{NS}$ 는 안정 상태에서의  $LF_N$ 과  $HF_N$  값을 나타내고,  $LF_{NT}$ 와  $HF_{NT}$ 는 직립부하 상태에서의  $LF_N$ 과  $HF_N$  값을 나타낸다.

복잡도를 정량화하기 위한 기법중 하나인 프랙탈 분석 기법은 현재 연구 개발 단계에 있으며, 생리학 분야에서 분석 도구로서의 유용성이나 차지하는 가치 등도 아직은 확립되어 있지는 않지만 이 방법의 잠재적인 가능성은 매우 크다. Mandelbrot[19]는 프랙탈 개념을 매우 다양한 분야에 적용하고 연구하였다. 그는 불규칙적이지만 자기 유사성이 존재하는 시스템을 ‘프랙탈’ 이라고 정의하였다. 넓은 의미에서 프랙탈이란 척도의 크기가 변화하여도, 이 척도에 따라 일정한 성질을 유지하는 구조 또는 과정을 말한다. 즉, 작은 척도의 구조가 큰 척도의 구조와 유사한 것처럼 보이는 구조를 프랙탈 구조라고 한다. 이와 유사하게, 시간이 변화하여도 시간 간격에 영향을 받지 않고 유사한 특성을 간직하는 과정을 ‘프랙탈 과정’ 이라고 한다. 이러한 특성을 ‘자기유사성’ 또는 ‘척도 무의존성’ 이라고 한다. 이러한 ‘자기유사성’ 성질은 시계열 데이터에 적용할 수 있다. 일반적인 곡선의 프랙탈 차원은  $\log(L)/\log(d)$ 로 나타낼 수 있다. 여기서  $L$ 은 전체 곡선의 길이이며,  $d$ 는 곡선의 직경이다. 곡선의 직경에 따라 편차가 심해 질 수 있다. 본 연구에서는 Katz[20,21] 등이 제안한 방법을 이용하여 프랙탈 차원을 구하였다.

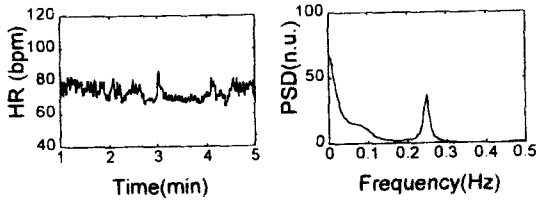
위에서 설명한 주파수영역의 지표외에 평균, 분산의 시간영역의 파라미터를 토대로 프로토콜의 각 단계에 대한 비교는 ‘unpaired student-t’ 테스트를 통해 이루어졌다. 모든 데이터는 “평균±표준편차”로 나타내었으며, 유의차(significant difference)는  $p < 0.05$ 로 하였다.

### 결과 및 고찰

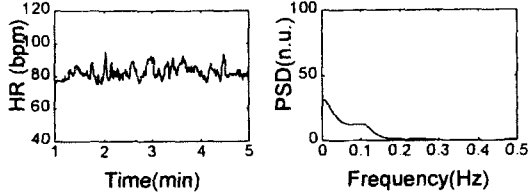
본 실험에서는 틸트테이블을 이용하여 피검자에게 직립부하를 가하기 전, 후의 심전도 신호 및 호흡 신호를 기록한 후, 각 자세가 자율신경계에 미치는 영향을 조사하기 위해 심박변동의 전력스펙트럼 해석 및 프랙탈 차원의

표 1. 심박변동신호의 분석 결과(\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.001$ )  
Table 1. Result of HRV analysis(\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.001$ )

Component	0°		70°	
	Normal	Patient	Normal	Patient
HR	70.1 ± 7.6	76.5 ± 12.3*	80.9 ± 10.4	85.0 ± 12.3
LF <sub>N</sub>	0.307 ± 0.120	0.363 ± 0.117**	0.536 ± 0.120	0.370 ± 0.123*
HF <sub>N</sub>	0.504 ± 0.168	0.200 ± 0.114**	0.188 ± 0.140	0.183 ± 0.118
LF/HF	0.779 ± 0.580	3.068 ± 2.297**	5.547 ± 4.672	3.428 ± 2.918
FD	1.457 ± 0.109	1.244 ± 0.106**	1.309 ± 0.100	1.215 ± 0.085*



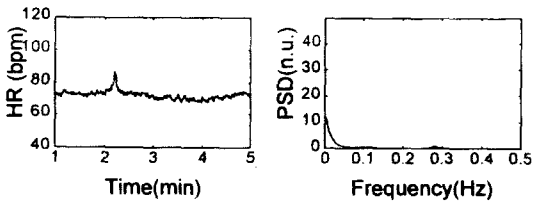
(a) 안정상태



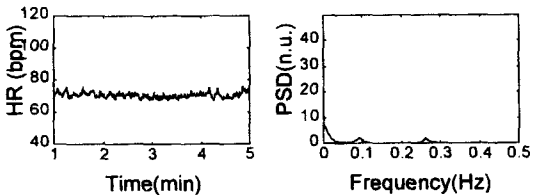
(b) 직립부하 상태

그림 3. 정상인 피검자의 심박변동 신호와 주파수 분포(24세 여성)

Fig. 3. HRV signal and its frequency distribution of normal subject(24-year old female)



(a) 안정상태



(b) 직립부하 상태

그림 4. 편마비 환자의 심박변동 신호와 주파수 분포(35세 여성)  
Fig. 4. HRV signal and its frequency distribution of hemiplegia(35-year old female)

해석을 수행하였다.

표 1은 정상인과 편마비 환자의 심박변동신호의 분석 결과를 나타낸 것이다.

그림 3과 그림 4는 정상인과 편마비 환자의 심박변동 신호 및 그 주파수 분포를 나타낸 것이다.

편마비 환자의 경우, 안정상태에서도 정상인에 비하여 심박변동, 주파수 전력 그리고 HF 성분 모두가 현저히 감소되고 있음을 알 수 있다. 정상인은 안정 상태와 직립부하 상태에서의 심박변동 신호의 형태 변화, 평균 심박

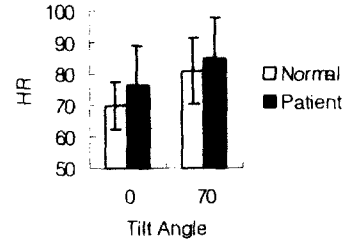
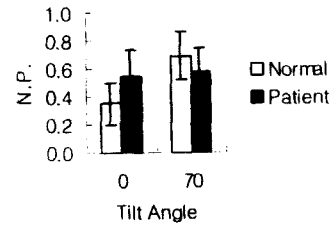
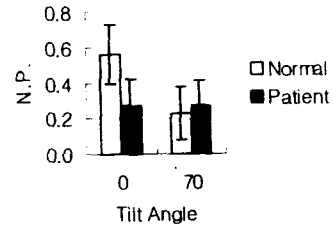


그림 5. 정상인과 편마비 환자의 심박동수 차이

Fig. 5. Heart rate difference between normal and hemiplegia patient



(a)  $LF_N$  성분 비교



(b)  $HF_N$  성분 비교

그림 6. 정상인과 편마비 환자의 정규화된 전력 성분의 차이  
Fig. 6. Normalized power components difference between normal and hemiplegia patient

수의 상승, LF 성분의 상대적 증가, 그리고 HF 성분의 증가와 같은 뚜렷한 변화를 관찰할 수 있지만 환자의 경우에는 뚜렷한 변화를 관찰할 수 없다. 이는 정상인의 경우, 직립부하에 대하여 심혈관조절계가 적절한 반응을 하여 교감신경의 흥분과 상대적 부교감신경의 감소를 동반하게 되고 이러한 일련의 작용으로 인하여 인체는 항상성을 유지함을 의미한다.

이러한 일련의 반응은 평균 심박동수에서도 나타나게 된다. 그림 5는 정상인과 편마비 환자의 평균 심박동수를 나타낸 것이다. 정상인과 편마비 환자에 있어서 평균심박동수는 틸트테이블의 각도가 0° 일때 보다 70° 일 때 증가하였다(표 1 참조). 70°에서의 정상인과 편마비 환자의 심박동수 차이보다 안정시의 차이가 크게 나타났다.

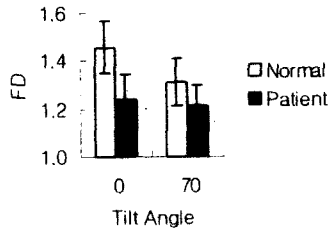
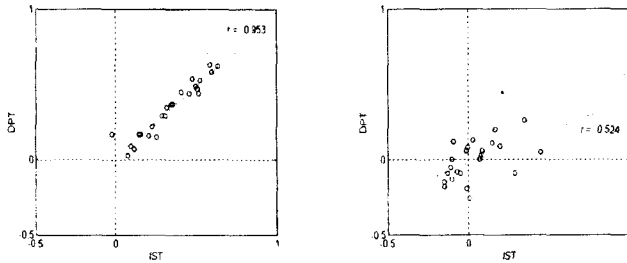


그림 7. 정상인과 편마비 환자의 프랙탈 차원의 차이  
Fig. 7. Fractal dimension difference between normal and hemiplegia patient



(a) 정상인(n=24) (b) 편마비 환자(n=22)

그림 8. 직립부하에 대한 교감신경과 부교감 신경의 균형  
Fig. 8. Autonomic balance before and after orthostatic stress

그림 6은 교감신경과 부교감 신경의 심혈관계에 대한 조절 균형에 대한 지표인 정규화된 전력스펙트럼 성분의 변화를 나타낸다. 정상인의 경우에는 각도의 증가에 따라  $LF_N$  성분은 증가하고  $HF_N$  성분은 감소하는 뚜렷한 경향을 나타내지만 환자의 경우에는 뚜렷한 증감의 경향을 찾아 볼 수가 없다(표 1 참조).

그림 7은 정상인과 편마비 환자의 프랙탈 차원의 차이를 비교한 것이다. 0°에서 정상인 심박변동의 프랙탈 차원은 편마비 환자의 것보다 매우 크게 나타나는데 이는 정상인의 생체 제어시스템의 혼돈도가 더 높음을 나타낸다(표 1 참조). 다시 말하면, 정상인의 생체내 동적 조절 능력이 편마비 환자의 것보다 뛰어난 것을 의미한다. 정상인의 프랙탈 차원은 각도의 증가에 따라 뚜렷한 감소 추세를 나타내지만 편마비 환자의 경우에는 별다른 변화를 보이지 않는데, 이는 직립부하에 대해 특별한 반응을 나타내지 않음을 알 수 있다. 그림 8은 IST와 DPT의 직립부하에 따른 경향을 나타낸 것으로, 정상인의 경우 교감신경 활동의 증가와 부교감신경 활동의 감소가 균형을 이루고 있음을 잘 반영하고 있다. 그러나 편마비 환자의 경우에는 분산된 경향을 나타내는데, 이것은 환자의 자율신경 활동이 비정상적임을 나타내는 증거이다. 특히 환자의 심박변동신호의 LF 성분과 HF 성분은 정상인의 것과 비교할 때, 뚜렷하지가 않고 분산된 경향을 나타내는데 이것

은 심혈관계 제어시스템의 손상으로 인해 생체 피드백 시스템이 정상적인 작용을 하지 못함을 반영하고 있다.

## 결론

본 연구에서는 정상인과 뇌손상으로 인한 편마비 환자의 심박변동 신호에 대하여 전력스펙트럼 분석과 프랙탈 차원 분석을 행하였다. 이를 위하여 심박변동신호 획득 시스템을 설계하고 자율신경계의 반응을 평가하기 위하여 틸트테이블을 이용한 직립부하 프로토콜을 설계하였다. 제안된 알고리즘을 통하여 안정시와 직립부하시 나타나는 그룹간의 심박변동신호의 특징을 살펴봄으로써 뇌손상이 심혈관계와 자율신경 활동에 미치는 영향을 비교 분석하였다. 본 연구의 수행된 결과는 다음과 같다.

1. 정상인의 경우 직립부하시에 나타나는 교감신경의 우위와 부교감신경의 상대적 감소 경향을 관찰 할 수 있었으나 편마비 환자의 경우에는 뚜렷한 경향을 발견할 수 없었다. 이는 임상에서 제기된 편마비 환자의 심혈관계 조절능력의 상실을 뒷받침하고 있음을 알 수 있었다.
2. 안정시 편마비 환자의  $LF/HF$ 비는 정상인에 비해 약 4배 높은 수치를 나타내고 있으며  $HF_N$ 은 2.5배 낮은 수치를 나타낸다. 이는 안정시  $LF/HF$ 비와  $HF_N$ 이 심혈관계의 조절능력을 나타낼 수 있는 지표임을 나타낸다.
3. 안정시 정상인의  $FD$ 는 편마비 환자보다 높은 수치를 나타내고 있다. 이는 정상인의 심박변동 신호가 환자의 것보다 더욱 복잡함을 나타낸다. 이는 복잡한 심혈관계 메카니즘이 단순한 심혈관 제어 메카니즘보다 안정적임을 알 수 있다.
4. 건강한 피검자에 대하여 직립부하를 가할 경우, 교감신경활동의 증가량(IST)과 부교감신경활동의 감소분(DPT) 사이에는 선형 관계가 유지됨을 발견 하였다. 그러나 환자들의 경우에는 분산된 경향을 나타내는데, 이러한 경향은 피검자 그룹과 개체수가 한정되어 있기는 하지만, IST와 DPT가 자율신경의 활동을 표시할 수 있는 중요한 지표로써의 가능성이 크다는 사실을 의미한다.

## 참고 문헌

1. J.B. Bassingthwaite, L.S. Liebovich, B.J. West: *Fractal physiology*, Oxford University Press, 1994.
2. G. Parati, J.P. Saul, M.D. Rienzo, G. Mancia, "Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation—a critical appraisal", *Hypertension*, Vol.25, pp.1276-1289, 1995.
3. A.L.Golberger, D.R. Rigney, J. Mietus, E.M.

- Antman and S. Greenwald, "Nonlinear Dynamics in Sudden Cardiac Death Syndrome: Heart Oscillations and Bifurcations", *Experientia*, Vol.44, pp. 983-987, 1988.
4. A.L. Goldberger, "Is the Normal Heart beat Chaotic or Homeostatic?", *News Physiol. Sci.*, No.6, pp.87-91, 1991.
  5. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr. Moss ALJ, & the Multicenter postinfarction Research Group, "Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction", *American Journal of Cardiology*, Vol.59, pp.256-273, 1987.
  6. David F. Cechetto, "Experimental Cerebral Ischemic Lesions and Autonomic and Cardiac Effects in Cats and Rats", *Stroke*, Vol.24, 1-6-9, 1993.
  7. H.K. Naver, C. Blomstrand, G. Wallin, "Reduced heart rate variability after right-side stroke", *Stroke*, Vol.27, pp.247-251, 1996.
  8. Stephen AB, Zeev Rogovski, Jesaiahu Hemli, "Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction", *Stroke* Vol.25, No.1, pp.113-121, 1994.
  9. Juha T. Korpelainen, Ky sti A. Sotaniemi, Kalervo Suominen, Uolevi Tolonen, Vilho V. Myllyl, "Cardiovascular Autonomic Reflexes in Brain Infarction", *Stroke*, Vol.25, pp.787-792, 1994.
  10. 김승현, 김희태, 김주환, 정경천, 김명호, "좌우측 대뇌병변과 Heart rate variation을 이용한 자율신경계 기능과의 관계", *대한신경과학회지* Vol.6, No.1, pp. 49-53, 1988.
  11. Stephen A. Barron, Ze'ev Rogovski, Jesaiahu Hemli, "Autonomic Consequences of Cerebral Hemisphere Infarction", *Stroke*, Vol.25, pp.113-116, 1994.
  12. Y. Kita, J. Ishise, Y. Yoshita, Y. Aizawa, H. Yoshio, F. Minagawa, M. Shimizu, R. Takeda, "Power spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure oscillation in brain-dead patients", *J. of autonomic nervous system*, Vol.44, pp.101-107, 1993.
  13. A. Malliani, F. Lombardi, M. Pagani, "Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanism", *British Heart J.*, Vol.72, pp.1-2, 1994.
  14. 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, pp.558-562, 1994.
  15. 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.
  16. A. Malliani, M. Pagani, F. Lombardi, S. Cerutti, "Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain", *Circulation*, Vol.94, pp.482-492, 1991.
  17. 정석현, 이정환, 이병채, 이명호, "시간 지연 2차원 좌표계를 이용한 실시간 QRS 검출에 관한 연구", *대한의용생체공학회 춘계학술대회 논문집*, Vol.17, No. 2, pp. 277-280, 1995.
  18. 정기삼, 신건수, 안준, 전중선, 김준수, 박창일, 이명호, "Head-up Tilt 상태에서 심박변동과 자율신경활동 균형의 관계에 관한 연구", *의공학회지*, Vol.18, No. 1, pp. 37-44, 1997.
  19. B.B. Mandelbrot, *The Fractal Geometry of Nature*, W.H. Freeman & Company, New York, 1982
  20. M.J. Katz "How Straight do Axons Grow?", *Journal of Neuroscience*, Vol.5, pp.589-595, 1985.
  21. M.J. Katz et al., "Fractals and the Analysis of waveforms", *Comput. Bio. Med.*, Vol. 18, pp.145-156, 1988.
  22. 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, pp.40-49, 1995.
  23. 이병채 : 카오스 이론을 이용한 생체 비선형 동역학 시스템의 특성 해석. 연세대학교 대학원, 박사학위 논문, 1995.