

발작성 심방세동환자에서 심방세동 발생전 심박변이도의 Symbolic Dynamics를 이용한 분석 : 심방세동의 발생가능 예측

영남대학교 의과대학 순환기내과학교실,¹ 인제대학교 자연과학대학 컴퓨터응용과학과²
박경태² · 신동구¹ · 이상훈² · 박종선¹ · 홍그루¹ · 김영조¹

Symbolic Analysis of Heart Rate Dynamics before the Spontaneous Onset of Paroxysmal Atrial Fibrillation

Kyung-Tae Park, MS², Dong-Gu Shin, MD¹, Sang-Hoon Yi, PhD²,
Jong-Sun Park, MD¹, Geu-Ru Hong, MD¹ and Young-Jo Kim, MD¹

¹Cardiovascular Division, Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu,

²Department of Computer Aided Science, Inje University, Gimhae, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Heart rate variability (HRV) analysis, by conventional measures, for predicting the risk of atrial fibrillation (AF) has inherent shortcomings. Recently, nonlinear HRV analysis methods have been developed to reveal heart rate dynamics not evident from usual HRV measures. The purpose of this study was to test the hypothesis "heart rate dynamics are altered before the spontaneous onset of paroxysmal AF (PAF)" using algorithms derived from symbolic dynamics based on nonlinear system theory. **Subjects and Methods :** This study included 34 subjects (30 males, 59±9 years): 17 PAF patients and 17 gender and age-matched controls, who underwent 24-hour Holter ECG. The dynamics of one hour of normal sinus rhythm before the onset of AF were assessed using 4 different symbolization algorithms, and quantified by Shannon entropy (SE) and Renyi entropy (RE). **Results :** The SE, RE and Error-corrected SE (ECSE) were larger in the PAF than the control patients when the raw R-R data was assessed (Algorithm I). However, when reconstructed time series, expressed as the time difference between 2 successive R-R interval, were analyzed (Algorithm II, III and IV), the entropy of the PAF patients were consistently smaller than those of the controls. Of the 4 different symbolization algorithms, algorithms II and III showed a significant difference in the SE, ECSE and RE between the PAF and the control patients ($p<0.05$). The difference in the RE at $q=4$ was most significant ($p<0.001$). Of the various word patterns seen during analysis using algorithms II and III, a marker of heart rate variation, the frequency of (1,1,1) pattern, was two-fold higher than in the control patients. The frequency of this pattern was 1.5-fold higher in the PAF patients when algorithm IV was used. These results suggest that a few specific word patterns are repetitive in a pathologic condition, such as PAF, and the heart rate dynamics were decreased in PAF. **Conclusion :** HRV analysis by symbolic dynamics may be a useful adjunctive tool for the detection of abnormal heart rate dynamics as a pathophysiological mechanism of PAF. (Korean Circulation J 2004;34(10): 953-962)

KEY WORDS : Nonlinear dynamics ; Heart rate ; Atrial fibrillation.

논문접수일 : 2004년 4월 27일

수정논문접수일 : 2004년 6월 15일

심사완료일 : 2004년 7월 7일

교신저자 : 신동구, 705-717 대구광역시 남구 대명동 317-1 영남대학교 의과대학 순환기내과학교실

전화 : (053) 620-3843 · 전송 : (053) 654-8386 · E-mail : dgshin@med.yu.ac.kr

서론

현재까지의 심박변이도(heart rate variability)에 대한 분석은 시간영역(time domain)과 주파수 영역(frequency domain)을 바탕으로 하는 주파수분석법과 이에 근거한 fractal scaling exponent를 분석하는 방법이 많이 사용되고 있다.¹⁻³⁾ 특히, 발작성 심방세동(paroxysmal atrial fibrillation)의 경우에는 발작 전에 자율신경계 긴장도의 변화가 있는 것으로 알려져 있으며⁴⁻¹⁰⁾ 미주신경계 항진에 의한 형태(vagal type)의 심방세동인 경우에는 심장박동속도가 감소하고, 교감신경계 형태(sympathetic type)의 경우에는 증가하는 것으로 알려져 있다. 그러나 이러한 방법은 생체 리듬에 관여하는 주파수에 대한 정보만 알 수 있을 뿐, 심장 박동속도에 의해서 발생하게 되는 리듬에 대한 정보는 얻지 못한다. 최근에 심장 박동속도의 내부 동역학(dynamics)뿐만 아니라 뇌파(EEG)와 같은 생체 신호의 비선형 신호처리,¹¹⁾¹²⁾ chaotic signal의 재구성¹³⁾ 및 분석¹⁴⁾¹⁵⁾을 위한 유용한 방법으로 부호동역학(symbolic dynamics) 방법이 사용되고 있다.

부호동역학¹⁶⁾은 어떤 측정값(measurement)을 대충 갈기(coarse-graining)하는 것에 바탕을 둔 분석 방법으로, 임의의 데이터 t_n 을 몇 개의 부호(symbol)로 구성된 서열(sequence)로 변환한 후, k 개의 연속된 서열로 이루어지는 무늬(pattern or word)를 분석하는 것이다. 그러나 대충갈기를 기반으로 한 분석 방법이기 때문에 측정값에 대한 세부적인 정보는 다소 잃어버리지만, 생체 신호에 내재되어 있는 불변의 원래 동역학적 특성을 유지하여 시계열의 내부 변화(inner motion)를 알 수 있는 유용한 방법이며, 매우 빠른 신호 분석이 가능하므로 심장 변화를 감지하는 실시간 모니터링에 응용할 수 있다. 본 연구는 발작성 심방세동 환자에서 심방세동 발생 직전 심장박동속도의 변화를 부호동역학적 방법을 이용하여 분석하고, 심방세동 발생을 예측할 수 있는 방법으로서 부호화 및 부호동역학적 지표(measure)들의 알고리즘을 비교하였다.

대상 및 방법

대상 환자

12-유도 표면 심전도 혹은 24시간 홀터 심전도검사로 발작성 심방세동으로 진단되고, 홀터 심전도 검사상

적어도 1회 이상의 심방세동의 발작이 기록된 환자를 대상으로 하였다. 심박변이도의 분석에 영향을 미칠 수 있는 동기능 부전증후군이나 방실전도 장애가 동반된 환자와 자율신경계에 직접적으로 영향을 미칠 수 있는 질환을 동반한 환자는 대상에서 제외하였다. 홀터 심전도 검사 시 항부정맥 약제를 포함하여 자율신경계에 영향을 미칠 수 있는 약물을 사용한 환자도 대상에서 제외하였으며, 약물을 복용한 적이 있는 경우 검사 전 해당 약제의 혈중 반감기의 5배 이상 기간동안 약물사용을 중단 후 검사를 시행하였다. 발작성 심방세동 환자 17명과 연령과 성별이 일치하는 정상 대조군 17명을 대상으로 하였으며, 대상 환자의 임상적 특성은 Table 1과 같다. 두 군의 성별 비율은 각각 남자 15명, 여자 2명으로 평균 연령은 각각 58.8 ± 9.2 , 58.7 ± 9.0 세로 동일하게 구성하였다.

홀터심전도의 기록

환자의 24시간 홀터 심전도의 기록은 3-channel Seer[®] MC digital recorder (Marquette, USA, sampling frequency=125 Hz)를 이용하여 일상 생활 중에 시행하였으며, R-R 데이터의 편집과 수정은 Mars Unity workstation (ver. 4.1, Marquette, USA)상에 내장된 research utility를 이용하였다. 홀터 심전도상 심방세동이 적어도 30초 이상 지속되고 심방세동의 발생전 적어도 1시간 이상 정상 동조율이 유지되었던 경우를 대상으로 하였다. 심방세동이 발생하기 전 많은 심방 기외수축(premature atrial contraction)이 관찰되는데 심방 기외수축이 많을수록 심박 변이도의 분석에 중대한 영향을 미칠 수 있기 때문에 최대한 측정상의 오차를 줄이기 위해 심방 기외수축의 수가 2%이내의 경우만을 선택하여 분석하였다. 심방세동 발생직전 심방 기외수축이 2회 이상(couplets or salvo) 연속적으로 나타나거나 비지속성의 발작성 심방성 빈맥이 반복적으로 계속된 후 심방세동이 나타날 경우 비지속적인 심방성 빈맥이 나타날 때를 심방세동의 시작시점으로 간주하였다.

17명의 발작성 심방세동환자에서 전술한 모든 조건을 만족하는 17예의 발작성 심방세동을 골라 분석하였다. 심방세동 발생 전 심박동의 동역학적 특징을 조사하기 위해 심방세동의 시작 직전 1시간의 정상 동조율인 시계열을 분석하였으며, 대조군의 홀터 심전도에서도 환자군에서 발작성 심방세동이 관찰 된 동일한 시간대의 1시간

R-R간격데이터를 이용하였다. 시계열의 길이는 4700~5700개의 time index를 가지는 다양한 길이의 데이터를 얻었다.

심박변이도의 분석

부호화(symbolization)

부호화 알고리즘은 4가지 알고리즘으로 분류하였으며, 각각의 분류 기준은 다음과 같다. 먼저 알고리즘 I은 원래(raw) 시계열을 부호화했으며, 알고리즘 II, III, IV는 앞, 뒤 time index 차이로 구성된 시계열로 부호화하여 분석하였다. 실제 심장의 심박변이도에 대한 동역학적 특성을 파악하기 위해서는 알고리즘 II, III, IV에 의한 방법이 더 적합한 방법이다.

알고리즘 I

알고리즘 I은 재구성된 부호서열의 심박변이도를 나타내는 것이 아니라 현재의 심장박동 상태를 나타내는 것으로, 부호서열에 따라 구성된 무늬의 구성에 따라 심박변이도가 감소된 상태 또는 증가된 상태를 알 수 있다. 알고리즘 I에 대한 부호화 과정은 다음과 같다(식(1)).

$$S_n = \begin{cases} 0, & \text{if } t_n > (1+a) \mu \\ 1, & \text{if } t_n > \mu \text{ and } t_n \leq (1+a) \mu \\ 2, & \text{if } t_n > (1-a) \mu \text{ and } t_n \leq \mu \\ 3, & \text{if } t_n > (1-a) \mu \end{cases} \quad (1)$$

(단, $a=0.1$, $\mu = \text{mean}$)

알고리즘 II

알고리즘 II, III, IV는 재구성된 부호서열로 시계열 t_n 의 시간에 따른 변이(variability)를 나타내는 것으로, 부호로 재구성된 무늬들에 의해 변이도의 증가 또는 감소를 알 수 있다(식(2)).

$$S_n = \begin{cases} 0, & \text{if } \Delta t_n > 1.5 \sigma_{\Delta}, \\ 1, & \text{if } \Delta t_n > 0 \text{ and } \Delta t_n \leq 1.5 \sigma_{\Delta}, \\ 2, & \text{if } \Delta t_n > -1.5 \sigma_{\Delta} \text{ and } \Delta t_n \leq 0, \\ 3, & \text{if } \Delta t_n > -1.5 \sigma_{\Delta}. \end{cases} \quad (2)$$

(단, $\sigma_{\Delta} : \Delta t$ 의 variance)

알고리즘 III

알고리즘 III의 부호화는 식(3)과 같이 주어지며, 알고리즘 II 보다는 비교적 단순한 형태로 심박변이도에 대한 정보를 확인할 수 있다.

$$S_n = \begin{cases} 0, & t_{n+1} - t_n \leq 0, \text{ decreased HRV} \\ 1, & t_{n+1} - t_n > 0, \text{ increased HRV} \end{cases} \quad (3)$$

알고리즘 IV

알고리즘 IV는 식(4)와 같이 연속된 시계열 사이의 절대값 차이를 나타내는 것이며, heart rate의 변동(fluctuation)의 변화를 확인할 수 있는 방법이다. 이 값이 0인 경우에는 변화가 작은 것을 나타내고, 1인 경우에는 0보다 큰 변화를 나타내는 나타낸다.

$$S_n = \begin{cases} 0, & |t_{n+1} - t_n| < 10 \text{ msec} \\ 1, & |t_{n+1} - t_n| > 10 \text{ msec} \end{cases} \quad (4)$$

부호동역학 지표(symbolic dynamics measures)

Shannon 엔트로피(SE)

새로 생성된 부호서열에 대한 분석 방법으로 Shannon 엔트로피(Shannon entropy)가 일반적으로 사용되며, 길이 k 의 무늬의 확률 $p(s^k)$ 에 대한 SE는 식(5)와 같이 주어진다.

$$H_k = - \sum_{s: p(s^k) > 0} p(s^k) \log_2 p(s^k) \quad (5)$$

: H_k 는 길이 k 의 임의의 무늬들의 분포와 정보량을 나타낸다.

Renyi 엔트로피(RE)

그리고 Renyi 엔트로피(RE)는 SE를 일반화하여 식(6)과 같이 표현된다.

$$H_k^{(q)} = (1-q)^{-1} \log_2 \left(\sum p(s^k)^q \right) \quad (6)$$

q 는 실수이고, $q \neq 1$, $H_k^{(q)}$ 는 $q \rightarrow 1$ 에 따라 SE H_k 에 수렴

한다. 식(6)에서 $q>1$ 인 경우에는 발생확률이 큰 무늬들이 엔트로피에 주된 영향을 주며, q 의 값이 커짐에 따라 더 많은 영향을 준다. 반대로, $0<q<1$ 의 경우에는 발생 확률이 작은 무늬들이 엔트로피에 주된 영향을 주게 된다.

본 연구에서는 $k=3$, 즉 무늬의 길이를 3으로 하여 시계열을 3가지 형태의 알고리즘을 사용하여 부호화하여 SE와 RE($q=0.25, 4$)를 계산하였다.

오류보정 Shannon 엔트로피(Error correction Shannon entropy, ECSE)¹⁶⁾

동역학계로부터 계의 정보를 얻기 위해서는 동역학계로부터 무한히 긴 데이터를 얻어 내재된 정보를 분석해야 한다. 그러나, 일반적으로 얻어진 시계열은 동역학계의 유한한 시간 동안 얻어지며, 이 때문에 systematic error 혹은 bias와 같은 문제로 계산 결과에 다양한 영향을 미치게 된다. 따라서, 이를 보정하는 것이 필요하며, 보정항은 다음과 같다.

$$H(R) \approx HM(R) + \frac{C_R - 1}{2M \ln 2} \quad (7)$$

단, M 은 전체 부호서열의 수, C_R 은 주어진 부호 서열에서 실제로 나타나는 길이가 k 인 서로 다른 무늬의 개수를 나타낸다.

통 계

통계처리는 통계 프로그램(SPSS 10.0 for Windows, USA)을 이용하여, 모든 측정치는 평균±표준편차로 나타내었으며 양 군간의 측정치의 비교는 independent samples T-test를 이용하였다. $p<0.05$ 인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

대상 환자의 특성

대상 환자의 특성은 Table 1과 같다. 17명(남자 15명)의 발작성 심방세동 환자를 대상으로 하였으며, 환자의 평균연령은 58.8 ± 9.2 세였으며 연령과 성별이 일치하는 17명의 대조군의 평균 연령은 58.8 ± 9.0 세였다. 동반된 질환으로 고혈압이 각각 2명 포함되어 있으며, 좌

Table 1. Clinical characteristics of the control and PAF patients

	Control N=17	PAF N=17	p
Male/female	15/2	15/2	NS
Age, years	58.8 ± 9.2	58.7 ± 9.0	NS
LVEF, %	62.8 ± 7.7	60.3 ± 11.9	NS
LAD, cm	3.69 ± 0.32	3.76 ± 0.43	NS
Associated diseases			NS
Hypertension	2	2	
Diabetes mellitus	1	1	
PAF duration, min (range)	—	173 ± 196 (49" – 11 hrs 36")	

LAD: left atrial diameter, PAF: paroxysmal atrial fibrillation, LVEF: left ventricular ejection fraction, NS: not significant

Table 2. Shannon entropy, error corrected Shannon entropy, Renyi entropy at $q=0.25$ and 4 according to algorithm I, II, III and IV

	Algorithms	Control	PAF
SE	I	2.94 ± 0.625	3.18 ± 0.557
	II	2.83 ± 0.112	$2.70 \pm 0.144^*$
	III	2.83 ± 0.112	$2.70 \pm 0.144^*$
	IV	2.70 ± 0.418	2.45 ± 0.344
ECSE	I	3.66 ± 0.625	3.90 ± 0.557
	II	3.56 ± 0.112	$3.42 \pm 0.144^*$
	III	3.55 ± 0.112	$3.42 \pm 0.144^*$
	IV	3.42 ± 0.418	3.17 ± 0.344
RE (0.25)	I	4.26 ± 0.436	$4.61 \pm 0.557^*$
	II	2.95 ± 0.005	$2.90 \pm 0.006^*$
	III	2.94 ± 0.004	$2.90 \pm 0.006^*$
	IV	2.92 ± 0.105	2.86 ± 0.008
RE (4)	I	1.87 ± 0.517	2.05 ± 0.471
	II	2.95 ± 0.005	$2.39 \pm 0.243^\dagger$
	III	2.60 ± 0.196	$2.39 \pm 0.243^*$
	IV	2.30 ± 0.800	$1.71 \pm 0.611^*$

*: $p<0.05$ control vs. PAF, † : $p<0.001$ control vs. PAF. SE: shannon entropy, ECSE: error corrected shannon entropy, RE: renyi entropy, PAF: paroxysmal atrial fibrillation

심실 구혈율이나 좌심방의 크기에는 양 군 사이에 차이가 없었다. 17명의 심방세동의 지속시간은 평균 173 ± 196 분이었으며, 심방세동의 지속시간이 49초부터 11시간 36초 동안 지속된 경우까지 다양하였다.

엔트로피(entropy)

R-R 간격데이터에 대한 4가지 부호화 알고리즘에 의해 구성된 부호서열에 대하여 분석한 결과, 4가지 알고

리즘 중에서 알고리즘 II를 적용하였을 경우 RE(q=4)에서 p가 0.001이하로 가장 좋은 유의도를 가지는 것으로 분석되었다(Table 2). 알고리즘 I에 대한 분석에서 심방박동수 시계열에 대한 부호서열 분석 결과 SE, ECSE, RE(q=0.25, 4)에서 대조군보다 심방세동군에서 높게 나타나 복잡한 동역학을 보이는 것을 알 수 있으나 두 군 사이에 통계적인 차이가 없었다. 그러나 RE(q=0.25) 분석에서는 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 있었다(대조군 4.26 ± 0.436 vs. 심방세동군 4.61 ± 0.557 , $p < 0.05$).

알고리즘 II를 이용한 SE, ECSE, RE(q=0.25, 4)의 부호서열 분석에서는 대조군이 심방세동군보다 유의하게 높았으며, 특히 q=4일 때의 RE값이 $p < 0.001$ 로 가장 좋은 유의도를 보였다(Table 2). 또한, 알고리즘 III을 사용하여 분석하였을 때도 SE, ECSE, RE(q=0.25, 4)에서 대조군이 심방세동군보다 큰 값을 가지며, SE, ECSE, RE(q=0.25, 4)에서는 $p < 0.05$ 로 통계적으로 유의한 차이를 관찰할 수 있었다. 알고리즘 IV의 경우에는 RE(q=4)인 경우에서만 유의한 차이를 관찰할 수 있었다. 심방동

수의 변동을 볼 수 있는 알고리즘 IV에서는 심방세동군에서 SE, ECSE, RE(q=0.25, 4) 모두에서 대조군보다 감소하였으며, 특히 RE(q=4)인 경우에는 두 군간에 유의한 차이가 있었다(대조군 2.30 ± 0.800 vs. 심방세동군 1.71 ± 0.611 , $p < 0.05$).

무늬 분석(pattern analysis)

알고리즘 I에서는 대조군과 심방세동군에서 000, 111, 222, 333과 같은 variability의 변화가 없는 무늬들이 두 군의 동역학을 지배하고 있으며, 나타나지 않거나 출현 빈도가 10회 이하로 매우 낮은 무늬(forbidden or rare word)의 경우에는 대조군에서 031(나타나지 않음), 203, 002 무늬가, 심방세동군의 경우에는 032, 002, 031, 203, 320 무늬로 판명되었다. 또한 심방세동군에서만 나타나는 무늬로는 101 무늬가, 발생빈도가 낮은(forbidden word) 무늬로는 032, 320 무늬가 나타나고 있다(Fig. 1).

알고리즘 I에 대한 변이(variability) 분석에서 무늬 내부에 배열된 부호의 구성에 대한 분석으로 부호 1, 2와

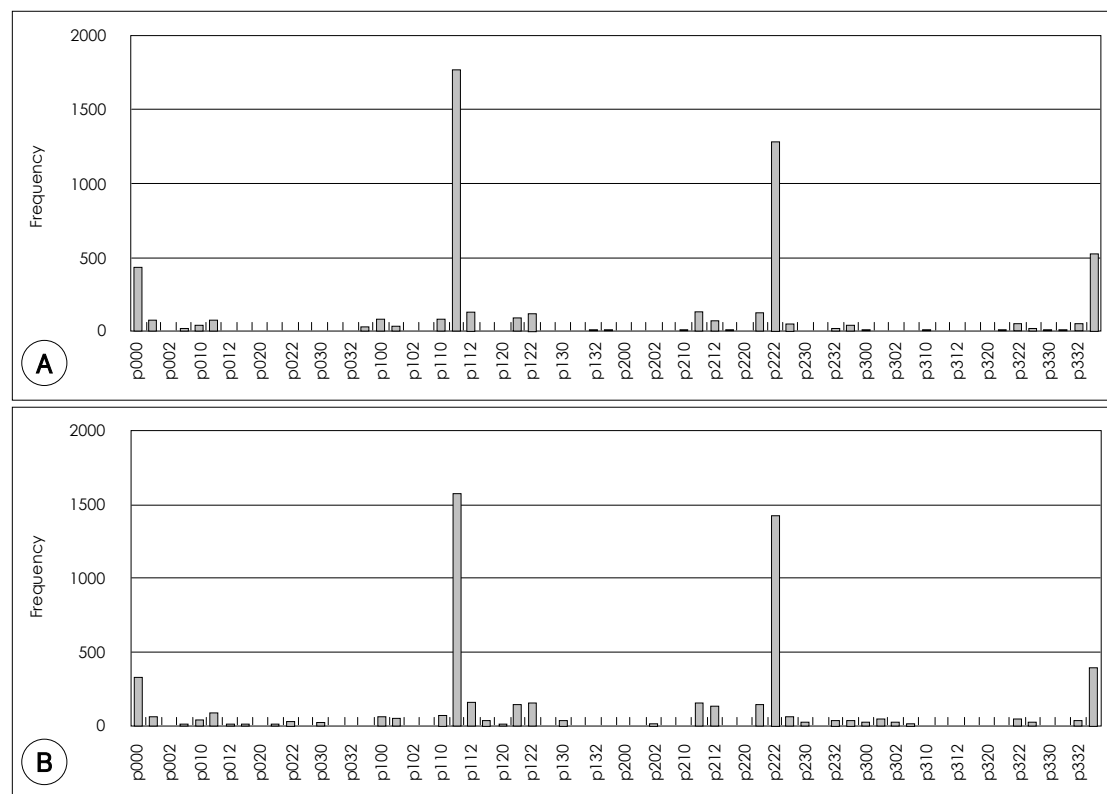


Fig. 1. Observed word pattern by algorithm I in control (A) and paroxysmal atrial fibrillation (B) patients.

Table 3. Comparison of frequency of observed word pattern by algorithm I (symbol 1, 2) in control and PAF patients

	p112	p121	p122	p211	p212	p221
Control	137±69	80± 43	118±53	136±65	59± 33	122±55
PAF	161±95	144±143	149±82	156±98	130±157	141±88
PAF/control	1.17	1.80	1.27	1.14	2.19	1.16

PAF: paroxysmal atrial fibrillation

Table 4. Comparison of frequency of observed word pattern by algorithm I (symbol 0, 3) in control and PAF patients

	p003	p030	p033	p300	p303	p330
Control	21.29±87.54	0.24± 0.66	24.53±100.88	10.76±43.61	1.53± 5.79	12.29±48.14
PAF	11.53±38.17	21.82±53.39	2.12± 3.93	17.47±44.15	11.59±32.67	3.059± 4.47
PAF/control	0.54	92.75	0.09	1.62	7.58	0.25

PAF: paroxysmal atrial fibrillation

0, 3으로 각각 구성된 무늬에 대한 분석을 하였다. 즉 부호 1, 2는 심박변이도가 감소된 상태를 나타내며 변동이 작은 경우에 해당하고, 부호 0, 3은 심박변이도가 증가된 상태를 나타내고, 변동이 큰 경우에 해당한다. 부호 1, 2로 구성된 무늬 분석에서는 심방세동 군이 대조군보다 높은 무늬 빈도수를 보이거나(Table 3) 두 군 사이의 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다.

부호 0, 3으로만 구성된 무늬는 003, 033, 330 무늬의 발생 빈도가 대조군에서 크게 나타나고, 030, 300, 303 무늬는 작게 나타났다. 심방세동/대조군의 평균 빈도비는 17.1로 심방세동 군에서 많이 나타났으나 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 4).

알고리즘 II에서 구성된 무늬 분석에서는 대조군과 심방세동 군에서 거의 같은 8가지 무늬(111, 112, 121, 122, 211, 212, 221, 222)를 가지는 분포를 가졌고, 0, 3을 가지는 무늬는 나타나지 않았다. 분석에서 나타난 무늬 유형에서 121, 122, 212, 221 무늬는 대조군보다 심방세동 군에서 많이 나타나는 무늬였으며, 111, 112, 211, 222 무늬는 심방세동 군보다 대조군에서 많이 나타났다(Table 5). 그리고 111 무늬는 심방세동 군에서 대조군의 1/2 비율로 나타났으며, 심장박동수가 감속(deceleration) 되는 정도가 대조군보다 크다는 것을 알 수 있다.

알고리즘 III에 의한 무늬 유형 분석에서는 대조군보다 심방세동 군에서 많이 관찰되는 무늬는 100, 010, 001, 101이며, 반대로 대조군에서 많이 관찰 되는 경우 000, 110, 011, 111 무늬였다. 그리고 두 군 사이의 무늬 비교에서 알고리즘 II와 마찬가지로 111 무늬가 심방세동

Table 5. Comparison of frequency of observed word pattern by algorithm II in control and PAF patients

	Control	PAF	PAF/control
p022	0.12± 0.48	0.00± 0.00	0
p111	265.88±220.14	120.82±105.98	0.45
p112	475.58±160.75	402.17±188.46	0.85
p120	0.12± 0.48	0.00± 0.00	0
p121	540.67±148.15	638.35±271.29	1.18
p122	855.35±125.89	876.05±179.23	1.02
p202	0.12± 0.48	0.00± 0.00	0
p211	475.70±160.82	402.29±188.40	0.85
p212	920.52±246.53	1112.10±312.61	1.21
p221	855.47±125.82	876.23±179.33	1.02
p222	1018.30±336.62	953.11±553.71	0.94

PAF: paroxysmal atrial fibrillation

군에서 대조군의 절반 정도의 빈도를 보였으며, 이 패턴의 발생 빈도는 두 군을 구분할 수 있는 무늬로 통계적으로 유의한 차이를 보였다(대조군의 111 무늬의 평균 발생 빈도수 : 266±220 vs. 심방세동군의 111 무늬의 평균 발생 빈도수 : 121±106, $p<0.05$) (Table 6).

Table 7는 알고리즘 IV를 이용한 무늬 분석결과로 010 무늬가 심방세동 군에서 유의하게 낮게 관찰되었다(대조군의 010 무늬의 평균 발생빈도 : 534±1459 vs. 심방세동군의 010 무늬의 평균 발생빈도 : 397±209, $p=0.039$). 000, 111 무늬에서는 대조군에서 낮은 평균 발생 빈도수를 보이고 있으며, 그 외의 무늬에서는 높은 발생 빈도수를 보이고 있다. 또한 통계적인 유의성은 없었지만 111 무늬는 심방세동군에서 대조군보다 약 1.5배 높은 무늬의 평균 발생 빈도를 보이고 있다. 이는 심장

Table 6. Comparison of frequency of observed word pattern by algorithm III in control and PAF patients

	p000	p100	p010	p001	p110	p011	p101	p111
Control	1018±337	855±126	920±247	855±126	475±161	476±161	541±148	266±220
PAF	953±554	876±179	1112±312	876±179	402±188	402±188	638±271	121±106*
PAF/control	0.94	1.02	1.21	1.02	0.85	0.85	1.18	0.45

*: p<0.05 control vs. PAF. PAF: paroxysmal atrial fibrillation

Table 7. Comparison of frequency of observed word pattern by algorithm IV in control and PAF patients

	p000	p100	p010	p001	p110	p011	p101	p111
Control	1369±1057	1369±126	534±1459	572±126	541±190	541±190	503±226	775±692
PAF	1503±1177	474±232	397±209*	475±232	488±210	488±210	410±259	1144±898
PAF/control	1.10	0.35	0.74	0.83	0.90	0.90	0.82	1.48

*: p<0.05 control vs. PAF. PAF: paroxysmal atrial fibrillation

박동수의 변동(fluctuation)이 대조군보다 크게 나타남을 알 수 있다.

고 찰

본 연구에서는 발작성 심방세동 시작 전 1시간 데이터와 대조군에서 동일한 시간대의 1시간 시계열을 4가지의 부호화 알고리즘으로 구성된 이진부호서열(binary symbol sequence)로 변환 한 후, 무늬 길이가 3인 특정 무늬에 대한 SE와 RE 그리고 무늬의 유형을 분석하였다.

4가지 부호화 알고리즘에서 알고리즘 II와 III에서 SE, ECSE, RE(0.25)는 p<0.05 이하의 유의도를 가졌고, RE(4)에서는 알고리즘 II에서 p<0.001 이하의 유의도를 가졌다. 알고리즘 I에서는 RE(0.25)일 때, p<0.05의 유의도를 가졌고, 알고리즘 IV는 RE(4)에서만 p<0.05 이하의 유의도를 보였다. 또한, 부호서열을 시계열의 변이(variation)로 구성한 알고리즘 II, III, IV의 경우에는 심방세동군보다 대조군에서 SE, ECSE, RE(q=0.25, 4)가 크고, 알고리즘 I의 경우에는 대조군보다 심방세동군에서 크게 나타났다.

무늬 유형 분석에서는 심장박동수의 변화를 보는 알고리즘 II, III에서 나타나는 여러 가지 무늬 중 111무늬가 심방세동군보다 대조군에서 약 2배 정도의 높은 무늬 반복회수를 보였다. 그리고 심장박동수의 변동의 변화를 보는 알고리즘 IV에서도 111무늬가 심방세동군에서 대조군보다 약 1.5배의 값을 나타냈다.

심박변이도는 자율신경계와 중추신경계와 같은 체액성

요소, 혈액학적 요소, 전기생리학적 요소들의 복잡한 상호작용에 의해 발생하기 때문에, 통상적인 시간과 주파수영역의 선형적 방법에 의한 심방세동의 발생전 심박변이도의 분석은 아주 제한적이며 그 결과도 일치하지 않는 경우도 많다.⁶⁻¹⁰⁾

심박변이도의 해석에 있어 비선형적 분석방법의 적용은 심박변이도의 생리적 기전을 이해하는데 중요한 정보를 얻을 수 있을 것으로 생각된다. 심박변이도의 비선형적 성질을 측정할 수 있는 방법으로 H scaling exponent이나 대충갈기 주파수 분석(coarse graining spectral analysis),¹⁸⁾ Fourier spectra의 1/f scaling 등¹⁷⁾을 사용하고, 도표화하는 방법으로 Poincare 단면(Poincare section), 저차원 끌개(low dimension attractor plots), 특이값 분해(singular value decomposition)과 끌개궤적(attractor trajectory) 등의 방법을 사용한다. 정량화하기 위해서 상관차원(correlation dimension, D2), Lyapunov 지수(Lyapunov exponents), Kolmogorov 엔트로피(Kolmogorov entropy) 등²⁰⁾을 사용할 수 있다. 이러한 비선형적 분석방법은 심박변이도와 같은 복잡계의 동역학적 특징을 알 수 있는 강력한 방법이지만 현재로 아주 보편적인 방법은 없다고 할 수 있다.

심근경색 후 심장급사(sudden cardiac death)의 원인인 심실빈맥이나 심실세동을 예측하기 위한 심장박동수 변화의 동역학에 관한 연구에서도 통상적인 주파수 분석보다 비선형적인 분석방법의 예측 기능이 더 우수한 것으로 보고하고 있다.¹⁾²⁾¹⁹⁻²³⁾

심방 세동의 발생 전 비선형적 방법을 이용하여 심박변이도를 분석한 연구는 미미하나 최근 증가하고 있다.

Vikman 등²⁴⁾은 발작성 심방세동환자에서 심방세동 발생 전 비선형적 지수로 ApEn(Approximate entropy)과 R-R간격의 프랙탈 상관특성(fractal correlation properties)를 detrended fluctuation analysis(DFA)법을 이용하여 α_1 (short-term scaling exponent)을 측정하고 결과 대조군과 통상적인 시간과 주파수영역의 심박변이도 지수에는 차이가 없었으나 발생 전 ApEn과 α_1 의 점차적인 감소를 관찰할 수 있었다. 이러한 사실은 심방세동 발생 전 R-R간격의 복잡성이 사라지고 프랙탈 특성(fractal properties)이 변화한다는 사실을 알려준다. 관상동맥 우회술 후 심방세동의 발생예측에 관한 연구에서도 R-R간격변화의 복잡성의 감소를 나타내는 ApEn의 감소가 술 후 심방 세동의 발생을 예측할 수 있는 중요한 인자가 되며,²⁵⁾ 이 연구에서 흥미로운 부분은 통상적인 주파수 분석방법으로 분류한 소위 미주신경성(vagal type)과 교감신경성(sympathetic type)의 심방세동 모두에서 심방세동 발생 전 ApEn이 감소하였다는 점이다.

부호동역학을 이용한 심박변이도의 분석은 심장급사의 원인이 되는 심실 빈맥이나 심실 세동과 같은 악성 부정맥의 발생을 예측하는데 이용되었으나,¹⁹⁻²¹⁾²³⁾ 심방 세동의 발생가능을 예측하기 위해 적용된 적은 없다. 본 연구에서는 발작성 심방세동의 발생 전의 심박변이도를 부호동역학에 기초한 4가지 알고리즘을 이용해 분석하고 비교하여 어느 알고리즘이 가장 분별력이 있는지를 알아보고자 하였다.

Wessel 등¹⁹⁾은 16명의 확장성 심근증을 가진 환자와 정상 대조군 18명의 24시간 홀터데이터를 이용하여 부호로 구성된 무늬에 대한 분석을 하였다. 발생할 확률이 0.001보다 작은 무늬에 대한 발생 빈도에 대한 분석에서 정상 대조군은 35보다 항상 낮게 나왔으나, 환자군은 대부분 40보다 높게 나타났다. 또한 "wsdvar"은 확장성 심근증환자의 경우 1.5보다 낮게 나왔고, 정상 대조군은 1.5보다 크게 나타났다.

Kurths 등²⁰⁾은 정상 환자 21명, 심근경색 환자 9명, 심근경색 후 악성 심실빈맥이 발생한 13명에 대한 분석에서 위험도가 큰 환자군의 경우 64개의 가능한 무늬 중 10개의 무늬에 집중되어 나타나는 반면, 정상 대조군은 좀 더 균일한 분포를 가진다. 무늬에 대한 정량화 방법으로 사용된 Shannon entropy와 Generalized Renyi entropy에서 Reyni entropy가 더 좋은 지표임을 확인했다.

Wessel 등²¹⁾은 심장 급사의 주 원인인 심실빈맥 혹은 심실세동이 발생하는 군과 대조군의 Shannon entropy 비교에서 대조군이 높게 나타났으며, 심장박동수의 낮은 변이도를 나타내는 plvar10에서는 대조군이 낮게 나타남을 보였다.

본 연구에서도 악성 심실빈맥의 발생에 관한 심박변이도의 변화와 마찬가지로 알고리즘 II, III의 경우 SE, ECSE, RE(q=0.25, 4) 모두 심방세동군에서 감소하였고, 알고리즘 IV에서는 q=4일 때 RE가 유의하게 감소하는 것을 관찰할 수 있었다. Entropy 혹은 복잡성의 감소는 심방이나 심실에서 부정맥을 유발할 수 있는 조건을 형성한다고 할 수 있다.

이러한 entropy의 감소가 생리학적으로 어떤 변화를 나타내는지 아직 잘 알려져 있지 않다. Entropy가 심박수의 부교감신경계의 심박수에 대한 조절작용을 나타낸다는 보고²⁶⁾가 있으나, entropy의 변화가 의미하는 생리학적 상관지수(physiological correlates)에 대한 연구는 계속되어야 할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로 분석 대상인 심방 세동의 발작 및 지속시간이 다양하며 심방 세동의 발작 및 지속시간에 따라 심장박동수의 변화의 동역학이 다를 것으로 생각되나 이러한 인자들에 대한 분석이 이루어지지 않았다는 점과 본 연구에서는 심방세동 발생직전 한시간의 심박동의 변화만을 분석하였으나 시간에 따른 변화를 분석할 경우 심박변이도의 기전을 좀더 이해할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 대상 환자의 수가 작아 본 연구의 결과를 일반적으로 적용시키기 어려우므로 향후 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로 시계열 내부에 포함된 무늬동역학(pattern dynamics)을 알아보기 위한 분석 방법으로 적용된 방법 중에서 시계열에 대한 직접적인 무늬 분석인 알고리즘 I 보다는 심박동수의 변이(variability)와 변동(fluctuation)을 반영하는 알고리즘 II, III 좋은 유의도를 가졌다. 그리고 앞으로 부호서열에 나타나는 특정 무늬에 대한 의미 있는 해석을 위한 연구가 앞으로 더 필요할 것으로 생각된다. 이와 같이 비선형적 부호분석방법은 심장박동의 변화 특성을 매우 빠르게 실시간으로 계산하여 많은 중요한 정보를 제공할 것으로 생각되며, 이런 분석방법을 통하여 심전도상에서 심방세동이나 심실세동의 발생을 실시간으로 예측할 수 있다면 환자의 진료와 예후 관리에 큰 도움이 될 것이다.

요 약

배경 및 목적 :

부호동역학을 이용한 분석 방법은 시계열을 부호시열로 변환하여 어떤 계의 동역학을 비선형적으로 분석하는 방법으로, 심박변이도와 같은 생체 시계열의 분석에 사용할 수 있다.

방 법 :

본 연구에서는 전, 후의 R-R 간격의 차이에 따라 시계열을 재구성하여 분석하는 부호화 알고리즘(알고리즘 II, III, IV)과 원래의 R-R 간격 데이터 값의 변화에 따라 부호화하는 알고리즘(알고리즘 I)을 사용하여 심방세동 발생 직전 1시간의 R-R 간격 데이터와 심방세동의 병력이 없는 건강한 대조군에서 같은 시간대의 R-R 간격 데이터의 변화를 Shannon entropy(SE)와 Renyi entropy(RE)를 이용하여 정량화하여 분석 비교하였다. 모든 환자에서 24시간 Holter 심전도를 시행하였으며 24시간 홀터 심전도검사 중 심방 세동의 발작이 기록되고 기질적 심장 질환이 없는 17명의 발작성 심방세동 환자와 성별 및 연령이 일치하는 건강한 17명의 대조군 환자를 대상으로 하였다.

결 과 :

알고리즘 II, III, IV를 사용하여 분석하였을 경우 엔트로피(SE, ECSE, RE($q=0.25$), RE($q=4$))는 발작성 심방세동 환자에서 대조군보다 낮은 경향을 관찰할 수 있었다. 특히 알고리즘 II, III의 경우 다른 알고리즘 I, IV에 비해 높은 유의도를 보이는 지수가 많았으며, 알고리즘 II에서 $q=4$ 일 때 Renyi entropy는 $p<0.001$ 이하의 유의도를 얻었다. 그러나 알고리즘 I을 사용했을 경우에는 오히려 발작성 심방세동 환자에서 대조군보다 높은 엔트로피의 변화를 관찰할 수 있었다. 그리고, 알고리즘 II, III의 무늬 유형 분석에서(1,1,1) 무늬가 발작성 심방세동 환자보다 대조군에서 약 2배의 높은 무늬 분포를 보였고, 알고리즘 IV를 사용했을 경우 발작성 심방세동 환자에서 대조군보다 약 1.5배의 높은 분포를 보였다.

결 론 :

부호동역학을 이용한 비선형적 분석방법은 심방세동 발생 전 심박변이도의 변화를 실시간으로 정량화하는데 사용할 수 있는 유용한 방법이라 할 수 있다.

중심 단어 : 비선형동역학 ; 심박수 ; 심방세동.

REFERENCES

- 1) Makikallio TH, Koistinen J, Jordaens L, Tulppo MP, Wood N, Golosarsky B, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV. *Heart rate dynamics before spontaneous onset of ventricular fibrillation in patients with healed myocardial infarcts*. *Am J Cardiol* 1999;83:880-4.
- 2) Makikallio TH, Seppanen T, Airaksinen KE, Koistinen J, Tulppo MP, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV. *Dynamic analysis of heart rate may predict subsequent ventricular tachycardia after myocardial infarction*. *Am J Cardiol* 1997; 80: 779-83.
- 3) Absil PA, Sepulchre R, Bilge A, Gerard P. *Nonlinear analysis of cardiac rhythm fluctuations using DFA method*. *Physica A* 1999;272:235-44.
- 4) Andresen D, Bruggemann T. *Heart rate variability preceding onset of atrial fibrillation*. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9:S26-9.
- 5) Huang JL, Wen ZC, Lee WL, Chang MS, Chen SA. *Changes of autonomic tone before the onset of paroxysmal atrial fibrillation*. *Int J Cardiol* 1998;66:275-83.
- 6) Hnatkova K, Waktare JE, Murgatroyd FD, Guo X, Baiyan X, Camm AJ, Malik M. *Analysis of the cardiac rhythm preceding episodes of paroxysmal atrial fibrillation*. *Am Heart J* 1998; 135: 1010-9.
- 7) Herweg B, Dalal P, Nagy B, Schweitzer P. *Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation*. *Am J Cardiol* 1998;82:869-74.
- 8) Fioranelli M, Piccoli M, Mileto GM, Spreccia F, Azzolini P, Risa MP, Francardelli RL, Venturini E, Puglisi A. *Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation*. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22: 743-9.
- 9) Sasabe N, Saitoh H, Miyauchi Y, Nomura A, Osaka M, Ino T, Atarashi H, Katoh T. *Role of the autonomic nerve in the genesis of atrial fibrillation evaluated by heart rate variability spectral analysis*. *Circulation* 1993;88:1-18.
- 10) van den Berg MP, Haaksma J, Brouwer J, Crijns HJ, Lie KI. *Analysis of heart rate variability in a patient with paroxysmal atrial fibrillation*. *Eur Heart J* 1995;16:2011-2.
- 11) Graben P, Saddy JD, Schlesewsky M, Kurths J. *Symbolic dynamics of event-related brain potentials*. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics* 2000;62:5518-41.
- 12) Eguia MC, Rabinovich MI, Abarbanel HD. *Information transmission and recovery in neural communications channels*. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics* 2000;62:7111-22.
- 13) Tang XZ, Tracy ER, Boozer AD, de Brauw A, Brown R. *Symbol sequence statistics in noisy chaotic signal reconstruction*. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics* 1995;51:3871-89.
- 14) Lehrman M, Rechester AB. *Symbolic analysis of chaotic signals and turbulent fluctuations*. *Phys Rev Lett* 1997;78:54-7.
- 15) Voss H, Kurths J. *Test for nonlinear dynamics behavior in symbol sequence*. *Phys Rev E* 1998;58:1155-8.
- 16) Hao BL. *Symbolic dynamics and characterization of complexity*. *Physica D* 1991;51:161-76.

- 17) Kobayashi M, Musha T. *1/f fluctuation of heart beat period. IEEE Trans Biomed Eng* 1982;29:456-7.
- 18) Babloyantz A, Destexhe A. *Is the normal heart a periodic oscillator? Biol Cybern* 1988;58:203-11.
- 19) Wessel N, Voss A, Kurths J, Witt A, Osterziel KJ. *24-hour heart rate variability analysis based on new methods of nonlinear dynamics. Comput Cardiol* 1995;693-6.
- 20) Kurths J, Voss A, Saparin P, Witt A, Kleiner HJ, Wessel N. *Quantitative analysis of heart rate variability. Chaos* 1995; 5:88-94.
- 21) Wessel N, Ziehmann C, Kurths J, Meyerfeldt U, Schirdewan A, Voss A. *Short-term forecasting of life-threatening cardiac arrhythmias based on symbolic dynamics and finite-time growth rates. Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics* 2000;61:733-9.
- 22) Yeragani VK, Nadella R, Hinze B, Yeragani S, Jampala VC. *Nonlinear measures of heart period variability: decreased measures of symbolic dynamics in patients with panic disorder. Depress Anxiety* 2000;12:67-77.
- 23) Voss A, Kurths J, Kleiner HJ, Witt A, Wessel N, Saparin P, Osterziel KJ, Schurath R, Dietz R. *The application of methods of nonlinear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death. Cardiovasc Res* 1996;31:419-33.
- 24) Vikman S, Makikallio TH, Yli-Mayry S, Pikkujamsa S, Koivisto AM, Reinikainen P, Airaksinen KE, Huikuri HV. *Altered complexity and correlation properties of R-R interval dynamics before the spontaneous onset of paroxysmal atrial fibrillation. Circulation* 1999;100:2079-84.
- 25) Hogue CW Jr, Domitrovich PP, Stein PK, Despotis GD, Re L, Schuessler RB, Kleiger RE, Rottman JN. *RR interval dynamics before atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass graft surgery. Circulation* 1998;98:429-34.
- 26) Palazzolo JA, Estafanous FG, Murray PA. *Entropy measures of heart rate variation in conscious dogs. Am J Physiol* 1998;274:H1099-105.