

정상인과 좌심실 기능부전환자에서 심박변동도의 비선형적 분석: 심장혈관계 위험예측인자로서의 역할

영남대학교 의과대학 순환기내과학교실,¹ 인제대학교 자연과학대학 컴퓨터응용과학과²

신동구¹ · 유철승² · 박경태² · 이상훈² · 홍그루¹

박종선¹ · 김영조¹ · 심봉섭¹ · 김 웅¹ · 이상희¹

Fractal and Complexity Measures of Heart Rate Dynamics in
Patients with Normal and Left Ventricular Dysfunction:
The Role of New Noninvasive Markers for Cardiac Risk Stratification

Dong-Gu Shin, MD¹, Cheul-Sung Ryu, PhD², Kyung-Tae Park, PhD², Sang-Hoon Yi, PhD²,
Geu-Ru Hong, MD¹, Jong-Sun Park, MD¹, Young-Jo Kim, MD¹,
Bong-Sup Shim, MD¹, Ung Kim, MD¹ and Sang-Hee Lee, MD¹

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

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

ABSTRACT

Background and Objectives : The traditional indexes of heart rate (HR) variability may lack the ability to detect subtle, but important changes in HR behavior. Nonlinear heart rate variability (HRV) analysis methods that are based on chaos theory can reveal subtle abnormalities in the HR dynamics of patients with cardiovascular diseases. Therefore, we tested the validity of nonlinear analysis methods as markers to differentiate normal and abnormal HR dynamics in the cardiovascular disease state. **Subjects and Methods :** One-hundred patients were studied: 70 patients with left ventricular dysfunction (LVD), including 40 post-myocardial infarct patients (PMI) and 30 dilated cardiomyopathy patients (DCM), and 30 age and gender-matched controls. One-hour, 6-hours (day and night each) and 24 hours of R-R interval data from 24-hour Holter recordings were subjected to the conventional time and frequency-domain analysis. The ApEn, short-term (α_1) and long-term (α_2) scaling exponents of the detrended fluctuation analysis (DFA) and the power-law exponent (β) were also measured. **Results :** Conventional linear measures did not show a significant difference except for the VLF, lnLF and the LF/HF ratio between the controls and the LVD patients. Among the analyzed parameters, β , β_2 and α_1 were the most powerful discriminators. The β of the normal and LVD patients was -1.10 ± 0.29 and -0.70 ± 0.40 , respectively ($p < 0.001$), and the α_1 was 1.08 ± 0.23 and 0.81 ± 0.28 , respectively ($p < 0.001$). The β , β_2 and α_1 can discriminate the etiologic cause of LVD. The length of the R-R interval data did not affect the result, and a significant correlation was observed. The individual values of the fractal and complexity measures were more stable than those of the conventional linear measures. **Conclusion :** We conclude that the measures derived from fractal and complexity methods are useful for detecting altered HR dynamics of LVD and for improving the shortcomings of the conventional measures. (Korean Circulation J 2006;36:583-592)

KEY WORDS : Heart rate ; Left ventricular dysfunction ; Nonlinear dynamics ; Risk assessment.

논문접수일 : 2006년 5월 24일

수정논문접수일 : 2006년 7월 10일

심사완료일 : 2006년 7월 20일

교신저자 : 신동구, 705-703 대구광역시 남구 대명동 317-1번지 영남대학교 의과대학 순환기내과학교실

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

서 론

심근경색 후에 발생하는 허혈성 심근증이나 비허혈성 심근증 질환에서 좌심실 기능저하는 급성 심장사를 예측할 수 있는 중요한 요인중의 하나이다.¹⁾ 심박변동도(heart rate variability, HRV)분석은 심장의 자율신경조절(autonomic regulation)을 조사하는데 매우 중요하고 비침습적인 방법으로서 저하된 심박변동도는 급성 심장사를 예측할 수 있는 독립적인 위험인자로서 알려져 있다.²⁻⁶⁾ 지금까지 일반적으로 사용된 심박변동도의 분석방법은 시간축상의 평균, 표준편차 또는 주파수 영역상의 파워스펙트럼의 크기 등을 이용하여 분석하였다.³⁻⁹⁾ 그러나 최근에는 비선형 이론을 바탕으로 한 많은 새로운 방법들이 복잡한 HRV 동력학을 조사하기 위해 개발되고 있다.¹⁰⁻¹⁷⁾ 이런 방법들은 기존의 분석방법으로 발견하지 못했던 심장의 자율신경조절시스템의 내부적인 비정상성(non-stationarity)적 특성을 조사할 수 있다.¹⁶⁻²⁴⁾ 이미 여러 임상적 질환을 대상으로 질환에 내재된 질환정보를 얻기 위해 비선형적 방법들을 이용한 분석이 시도되었지만 보고자마다 상이한 결과를 보고하고 있다.⁵⁾⁶⁾¹⁶⁻²⁷⁾ 본 연구에서는 심근경색 후 환자와 확장성 심근증을 포함한 좌심실기능이상 환자군과 정상 대조군에서 24시간 Holter 데이터를 이용하여 기존의 선형 통계분석 및 주파수 분석과 비선형 분석법인 시간 및 주파수 영역에서의 프랙탈 스케일링 상관성을 정량화하여 비교하였다. 좌심실기능이상을 초래한 원인에 따른 분석결과의 차이, 좌심실 구혈율과 상관관계를 조사하고 HRV 시계열의 길이에 따른 프랙탈 상관성을 조사하고, 주기변동에 따른 심박변동도의 변화를 조사하여 각 분석방법의 특성을 알고자 하였다.

본 연구의 궁극적인 목적은 심박변동도의 분석에 있어서 기존의 선형분석법과 비정상성(non-stationarity)을 고려한 다중 프랙탈 상관성을 이용한 비선형분석법의 특성을 파악하여 향후 심실기능이상 환자에서 예후 예측인자로서의 가능성을 조사하고자 하는데 있다.

대상 및 방법

대상환자

대상 환자는 병력, 이학적 소견 및 생화학 검사상 허혈성 심장질환이나 당뇨 그리고 갑상선 질환과 같이 자율신경계에 영향을 미칠 수 있는 전신성 질환이 없는 30명의 환자를 건강 대조군으로 하였고, 심실기능 이상군은 심근경색 후(postmyocardial infarction, PMI) 환자 40명과 확장성 심근증 환자(dilated cardiomyopathy, DCM) 30명을 포함한 70명의 환자를 대상으로 하였다. 심실기능이상의 원인진단을 위해 모든 환자에서 관동맥조영술을 시행하였고, 좌심실 구출율은 이면성 심초음파도(Sequoia 216, Acuson, USA)로 Simpson's volume 측정법을 이용하여 구하였다. 좌심실 구

출율의 측정은 심근경색이 발생한 날로부터 평균 10일 후, 확장성 심근증 환자는 회복 후 안정상태에서 모두 퇴원 전 시행한 검사치를 사용하였다. 24시간 Holter 심전도검사도 같은 날 시행하였다. 사용중인 심혈관계 약물은 검사 중 계속 복용하도록 하였다.

Data acquisition and preprocessing

24시간 Holter 심전도의 기록은 3-channel Seer[®] MC digital recorder(sampling frequency 125 Hz, Marquette, USA)를 이용하였다. Holter 데이터의 편집과 수정은 Mars Unity Workstation(ver 4.1, Marquette, USA)을 이용하여 잡음을 제거하고 자동편집 후 육안으로 다시 R-R 간격데이터를 수정하였다. 데이터편집 후 research utility를 이용하여 수정한 Holter 데이터를 분석컴퓨터로 전송하였다. R-R간격 시계열데이터 길이에 따른 심박변동도의 차이를 보기 위해 각 환자의 24시간 Holter 데이터에서 1시간 길이의 R-R간격 시계열데이터를 추출하여 분석하고, 일중 변화를 분석하기 위해 6시간 길이의 R-R간격 시계열 데이터를 추출하여 분석하였다. 1시간 R-R간격 시계열 데이터는 모든 환자에서 오전 10시에서 12시 사이의 동일 시간대의 데이터를 선택하였으며, 6시간 R-R간격 시계열 데이터는 낮시간(오전 10시부터 오후 4시까지)과 밤시간(오후 10시부터 오전 4시까지)으로 나누어 분석하였다. Fig. 1에서 보는 것처럼 시계열 데이터를 얻을 수 있으며, 본 연구의 목적은 정상 대조군과 좌심실기능부전 환자사이의 심박동 동력학적 차이를 구하는 것이다.

분 석

선형 통계분석

얻은 R-R간격 시계열 데이터에서 모든 정상 R-R 간격의 평균치인 MEAN(ms)과 모든 정상 R-R 간격의 표준편차인 SDNN(ms), 이웃한 정상 R-R 간격 차이를 제공하여 얻은 값들의 평균치를 계산해서 이를 제공된 처리하여 얻어진 RMSSD(ms), 그리고 NN50(이웃한 R-R 간격의 차가 50 ms 이상인 R-R간격의 개수, count) 및 pNN50(전체 R-R 간격개수 중 이웃한 R-R 간격의 차가 50 ms 이상인 R-R 간격의 갯수의 비율, %)을 계산하였다.

PSD(power spectral density)

주파수 분석은 푸리에 변환(fast Fourier transform: FFT)을 이용하였다.²⁾ 미주 신경에 의한 호흡리듬을 반영하는 HF(high frequency, 0.15~0.4 Hz)영역, 교감신경과 미주 신경의 압수용기 조절 영역인 LF(low frequency, 0.04~0.15 Hz)영역과 호르몬계의 활동성 변화와 체온조절에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는 VLF(very low frequency, 0.04 Hz 이하) 영역의 power를 구하였으며, 그리고 자율신

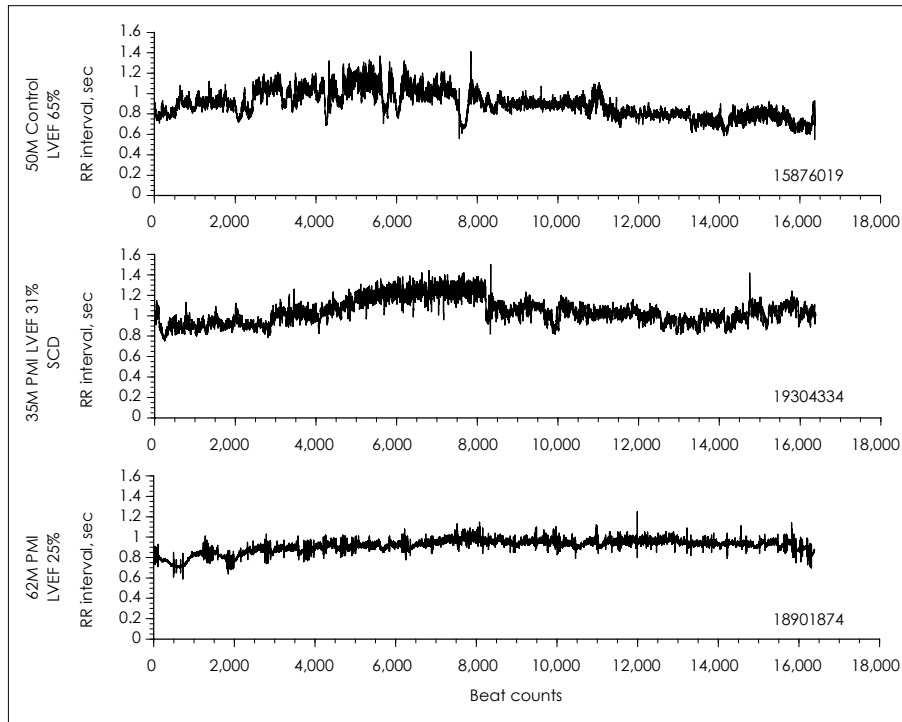


Fig. 1. Example of beat to beat heart rate dynamics of 3 hours' duration in patients with normal and left ventricular dysfunction. Note the difference in RR interval dynamics depending on the presence of cardiac disease. The aim of this study is to detect and quantify the difference of heart rate dynamics. LVEF: left ventricular ejection fraction, PMI: postmyocardial infarction, SCD: sudden cardiac death.

경계의 균형의 지표로서 LF/HF비를 계산하였다.

1/f-noise 분석

많은 생체 신호에서 power-law의 특성을 나타낸다는 보고가 있기 때문에 심장박동변이의 주파수 영역에서의 장·단주기 상관성을 알아보기 위하여 $1/f^\beta$ noise 분석을 사용하였다.¹⁰⁾ 본 연구에서는 주파수를 0.01 Hz를 기준으로 두 영역으로 나누었다. 저주파수 영역으로 장주기 영역을 나타내는 0.01 Hz 이하의 주파수 영역의 기울기를 β_1 , 고주파수 영역으로 단주기 영역을 나타내는 0.01 Hz 이상의 주파수 영역의 기울기를 β_2 로 정의하였다. 장주기 항과 단주기 항의 비를 β_1/β_2 로 나타내었다. 정상적인 심장박동변이의 경우 모든 영역에서의 기울기인 $\beta=1$ 로 나타나고, 장주기 반상관성을 나타내며 백색 잡음은 $\beta=0$ 로 상관성이 없는 무작위적인 값으로 서로 독립적이다. 무작위적인 걸음으로 알려진 브라운 운동의 경우에는 $\beta=2$ 를 가진다고 알려져 있다.¹¹⁾

DFA(detrended fluctuation analysis)

DFA(detrended fluctuation analysis)는 프랙탈 상관성의 존재 또는 부재를 정량화하는 분석방법이다.¹²⁾¹³⁾ 시계열을 적분 크기가 동일한 구간으로 나누고 각 구간에 대한 추세를 제거한 후 RMSSD를 통해 시계열의 변이를 구한다. 구간의 크기변화에 대한 각 변이를 얻어 log-log 그래프를 그리고 그 직선분포로부터 기울기를 계산해 자기유사성(self-similarity)을 나타내는 scaling 지수를 구한다. 변이는 구간

의 크기에 따라 증가해서 나타나고 기울기 값이 1이면 $1/f^\beta$ noise, 0.5는 white noise, 1.5는 Brownian noise라고 알려져 있다. 이러한 scaling 지수를 단주기(<13 beat)와 장주기(>13 beat)로 구분하여 각각의 구간에 대한 기울기 값을 각각 α_1, α_2 으로 하였다.

통 계

통계처리는 SPSS software(ver. 12, Chicago, IL, USA)를 이용하였으며, 모든 통계자료는 평균±표준편차로 나타내었다. 비정상 분포를 보이는 심박변동도 지표는 자연대수(natural logarithm)형태로 변환한 후 통계처리하였다. 정상 대조군과 좌심실기능 이상군간의 측정치의 비교 및 좌심실기능 이상군 중 PMI군과 DCM군간의 비교에는 independent t -test를 이용하였다. 또 좌심실 구출율과 심박변동도 지표 사이의 상관성을 정량적으로 비교하기 위해 bivariate correlation analysis를 이용해서 각 심박변동도 지표들에 대한 상관계수를 계산하였다. Kolmogorov-Smirnov goodness-of-fit test를 이용하여 측정치의 Gaussian 분포정도를 조사하였다. 모든 통계치에서 p가 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

대상 환자의 특성

대상 환자의 임상적 특성은 Table 1과 같다. 대조군, 심

근경색 후 및 확장성 심근증 환자군에서 평균 연령 및 성별 분포에서 각군 간의 차이는 없었다. 심근경색 후 환자나 확장성 심근증 환자의 좌심실 구출율은 각각 $37.6 \pm 13.1\%$,

Table 1. Clinical characteristics of the study patients

	Control n=30	PostMI n=40	DCM n=30
Age (years)	55 \pm 10	55 \pm 10	55 \pm 12
Male/Female	21/9	32/8	20/10
LVEF (%)	65.5 \pm 6.2	37.6 \pm 13.1*	36.8 \pm 9.7*
Hypertension	6	10	5
Diabetes	0	0	0
Site, MI			
Anterior	-	29	-
Inferior	-	11	-
Drugs used			
ACEI (%)	2 (7)	26 (65)	22 (73)
ARB (%)	0 (0)	9 (23)	4 (13)
β -blocker (%)	2 (7)	13 (33)	11 (37)
Diuretics (%)	0 (0)	19 (48)	18 (60)
Ca-blocker (%)	8 (27)	7 (18)	3 (10)
Nitrate (%)	11 (37)	26 (65)	3 (10) [†]
Digoxin (%)	0 (0)	19 (48)	25 (83) [†]
Ectopic ratio (% , mean)			
24 hour	3.4 \pm 3.7	8.5 \pm 8.0*	9.1 \pm 10.3*

Data are mean \pm SD. *: $p < 0.05$ vs control, †: $p < 0.05$ vs PostMI. MI: myocardial infarction, DCM: idiopathic dilated cardiomyopathy, ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: angiotensin receptor blocker, LVEF: left ventricular ejection fraction

$36.8 \pm 9.7\%$ 로 정상 대조군($65.5 \pm 6.2\%$)보다 유의하게 낮았지만($p < 0.05$), 심근경색 후 환자군과 확장성 심근증 환자군 사이의 좌심실 구출율의 차이는 없었다.

심근경색 후 환자에서 질산염제제의 사용빈도(65% vs 10%, $p < 0.05$)가 높았고, 심근증 환자군에서는 디곡신의 사용빈도(83% vs 48%, $p < 0.05$)가 높았으나 안지오텐신 전환효소 억제제나 베타차단제를 비롯한 다른 심혈관계 약물들의 사용빈도는 양 군간의 차이는 없었다.

정상인과 좌심실기능 이상군 간의 차이

Table 2는 정상 대조군과 좌심실기능 이상군 사이의 1시간 및 24시간 심박변동에 대한 선형 및 프랙탈 상관성에 대한 분석 결과이다.

1시간 R-R 간격테이타분석상 시간영역지표는 모두 정상 대조군과 좌심실기능 이상군 사이의 차이를 관찰할 수 없었고, 주파수영역 지표 중에서는 좌심실기능 이상군에서 VLF power가 유의하게 감소하였으며($1909 \pm 1848 \text{ ms}^2$ vs $3026 \pm 3160 \text{ ms}^2$, $p < 0.05$), \ln LF power도 의미있게 감소하였다. 좌심실 기능이상군에서 LF/HF ratio가 유의하게 증가하였다. 주파수 영역의 power law를 나타내는 상관지수 β 는 좌심실 기능 이상군에서 정상 대조군에 비해 유의하게 높았고(-0.82 ± 0.44 vs -1.10 ± 0.37 , $p < 0.05$), 정상 대조군의 경우 $\beta < -1$ 의 분포를 보이는 반면, 심실기능이 저하된 군에서는 $\beta > -1$ 의 분포를 보였다.

Table 2. Difference of heart rate dynamics according to the presence of LV dysfunction and the duration of analyzed data period

	1 hour		24 hours	
	Normal (n=30)	LVD (n=70)	Normal (n=30)	LVD (n=70)
Time-domain measures				
MEAN (ms)	770 \pm 120	818 \pm 146	840 \pm 118	834 \pm 139
SDNN (ms)	75 \pm 31	68 \pm 32	124 \pm 36	92 \pm 31 [†]
RMSSD (ms)	26.6 \pm 12.7	25.3 \pm 11.1	30.8 \pm 12.5	29.4 \pm 9.1
pNN50 (%)	1.57 \pm 1.95	1.08 \pm 1.20	2.84 \pm 3.01	2.18 \pm 1.70
Frequency-domain measures				
VLF power (ms^2)	3026 \pm 3160	1909 \pm 1848*	7998 \pm 5246	3484 \pm 2095 [†]
LF power (ms^2)	142 \pm 111	125 \pm 135	178 \pm 140	145 \pm 125
\ln LF	4.69 \pm 0.82	4.24 \pm 1.20*	4.95 \pm 0.68	4.53 \pm 1.07 [†]
HF power, (ms^2)	92 \pm 75	81 \pm 64	133 \pm 109	114 \pm 69
\ln HF	4.17 \pm 0.92	4.18 \pm 1.02	4.65 \pm 0.69	4.50 \pm 0.80
LF/HF	2.20 \pm 1.66	3.23 \pm 2.30*	1.62 \pm 1.02	2.74 \pm 2.20 [†]
Fractal and complexity measures				
β_1 (<0.01 Hz)	-1.65 \pm 0.37	-1.44 \pm 0.49*	-1.20 \pm 0.13	-1.19 \pm 0.24
β_2 (>0.01 Hz)	-0.99 \pm 0.48	-0.69 \pm 0.55*	-1.02 \pm 0.39	-0.54 \pm 0.50 [†]
β	-1.10 \pm 0.37	-0.82 \pm 0.44*	-1.10 \pm 0.29	-0.70 \pm 0.40 [†]
α_1 (<13 beat)	1.09 \pm 0.26	0.87 \pm 0.30*	1.08 \pm 0.23	0.81 \pm 0.28 [†]
α_2 (>13 beat)	1.14 \pm 0.10	1.07 \pm 0.13*	1.08 \pm 0.06	1.05 \pm 0.10

Data are mean \pm SD. *: $p < 0.05$ 1 hour normal vs 1 hour LVD, †: $p < 0.05$ 24 hour normal vs 24 hour LVD, ‡: $p < 0.001$ 24 hour normal vs 24 hour LVD. LV: left ventricular, LVD: left ventricular dysfunction, MEAN: mean of normal R-R interval (ms), SDNN: standard deviation of the normal R-R interval (ms), RMSSD: square root of the mean squared differences of successive R-R interval (ms), pNN50: the proportion derived by dividing the number of interval differences of successive R-R interval greater than 50 ms by the total number of R-R interval (%), VLF: very low frequency, LF: low frequency, HF: high frequency, \ln LF: natural logarithm of low frequency power, \ln HF: natural logarithm of high frequency power

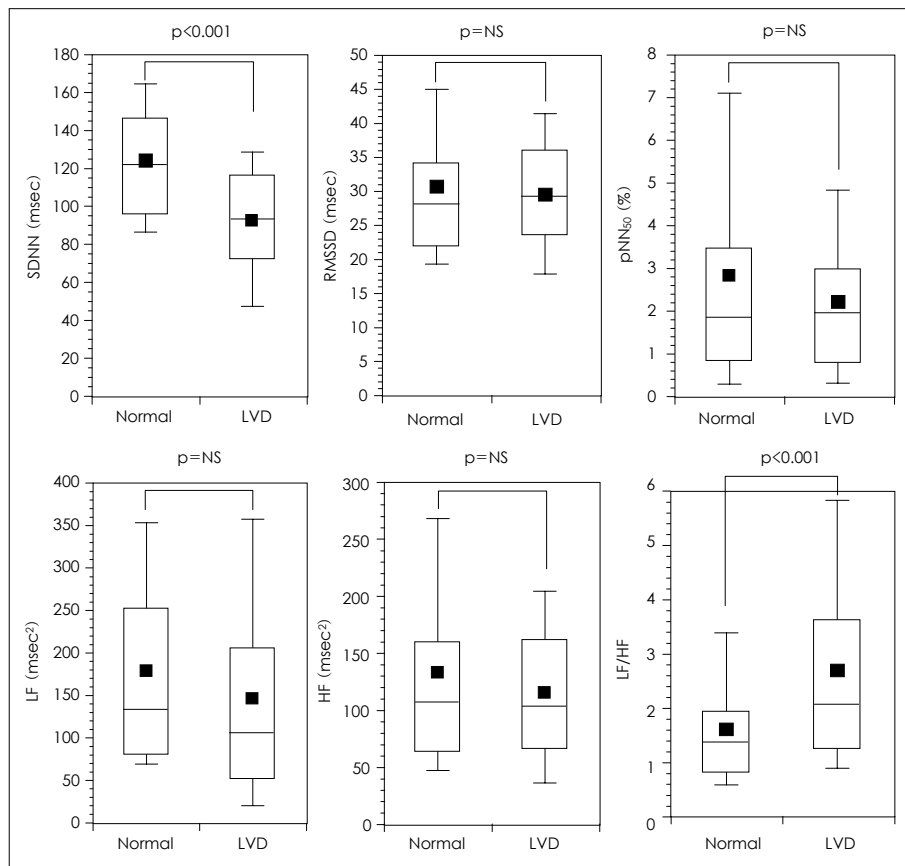


Fig. 2. Difference of the time and frequency-domain parameters of 24 hours between normal and left ventricular dysfunction (LVD). The lowest, second lowest, middle, second highest, and highest box point represent the 10th percentile, 25th percentile, median, 75th percentile, and 90th percentile respectively. Means are represented by filled square. Kolmogorov-Smirnov Z score of SDNN, RMSSD, pNN50, LF, HF and LF/HF were 0.584 (p=0.885), 2.358, 2.217, 3.054, 3.476 and 1.601 respectively which were significant (p<0.01 for all except SDNN). SDNN: standard deviation of the normal R-R interval (ms), RMSSD: square root of the mean squared differences of successive R-R interval (ms), pNN50: the proportion derived by dividing the number of interval differences of successive R-R interval greater than 50 ms by the total number of R-R interval (%), LF: low frequency, HF: high frequency.

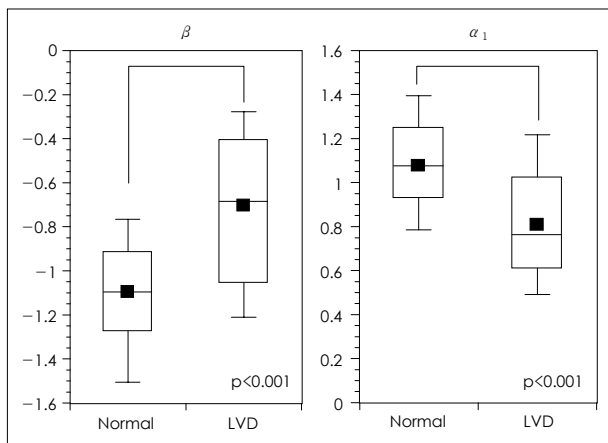


Fig. 3. Difference of the fractal measures of 24-hours recording between normal and left ventricular dysfunction. Kolmogorov-Smirnov Z score of β_2 , β and α_1 were 0.647, 0.725 and 0.676 (p=NS for all). LVD: left ventricular dysfunction.

좌심실기능 이상군에서 선형 추세(trend)를 고려한 시간영역에서의 단주기 프랙탈 상관지수 α_1 은 정상 대조군에 비해 유의하게 감소하였다(0.87 ± 0.30 vs 1.09 ± 0.26 , $p < 0.05$). 정상 대조군의 경우 $\alpha_1 > 1$, 심실기능이 저하된 환자에서는

$\alpha_1 < 1$ 분포를 보였다. 장주기 프랙탈 상관지수 α_2 도 좌심실기능 저하군에서 정상 대조군에 비해 유의하게 감소하였다.

정상 대조군과 좌심실 기능이상군 사이의 24시간 심박변동에 대한 선형 및 프랙탈 상관성에 대한 분석결과도 1시간 심박변동도 분석결과와 비슷한 결과를 관찰할 수 있었다. 그러나 시간영역지표 중 SDNN이 좌심실 기능저하군에서 유의하게 감소하였다(Table 2)(Fig. 2). 주파수 영역의 power law를 나타내는 상관지수 β 와 고주파 성분을 고려한 β_2 가 정상 대조군에 비해 좌심실기능 이상군에서 통계적으로 유의하게 높은 값을 보였고 정상 대조군의 경우 알려진 바와 같이 $\beta_2 < -1$ 의 분포를 보이는 반면 좌심실기능 이상군에서는 $\beta_2 > -1$ 의 분포를 보였다. 선형 추세를 고려한 DFA에 의한 시간영역에서의 단주기 프랙탈 상관지수 α_1 은 1시간 심박변동 분석결과와 같이 좌심실기능 이상군에서 통계적으로 유의하게 감소하였고, 정상 대조군의 경우 $\alpha_1 > 1$, 좌심실기능 이상군은 $\alpha_1 < 1$ 분포를 보였다(Table 2)(Fig. 3). 장주기 프랙탈 상관지수 α_2 는 양군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 비선형 추세를 고려한 DFA2분석에서는 α_1 , α_2 에서 모두 양군간에 유의한 차이는 없었다.

β_2 와 α_1 의 1시간 및 24시간 심박변동사이에 유의한 상관관계가 있었다(Fig. 4).

좌심실기능이상의 원인에 따른 심박변동지표의 차이

심근경색 후 환자와 확장성 심근증환자군간에 시간영역 지표의 차이는 없었다. 1시간 주파수영역 지표분석상 심근경색 후 환자에서 $\ln LF$ 와 LF/HF 비가 높았으나 24시간 분석 지표상에서는 차이가 없었다. 좌심실기능저하의 원인에 따른 프랙탈 상관성에 대한 분석결과 1시간 및 24시간 심박변

동분석에서 심근경색 후 환자군과 확장성 심근증 환자군간에 상관지수 β 와 고주파 성분을 고려한 β_2 에서 유의한 차이를 볼 수 있었다. 단주기 프랙탈 상관지수 α_1 에서도 양 군간에 유의한 차이를 관찰할 수 있었다. 장주기 프랙탈 상관지수 α_2 도 양군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 3).

심박변동지표의 일중변동

정상 대조군과 좌심실기능 이상군에서 낮시간과 밤시간으로 나눈 6시간 심박변동에 분석결과, 정상 대조군에서는 밤

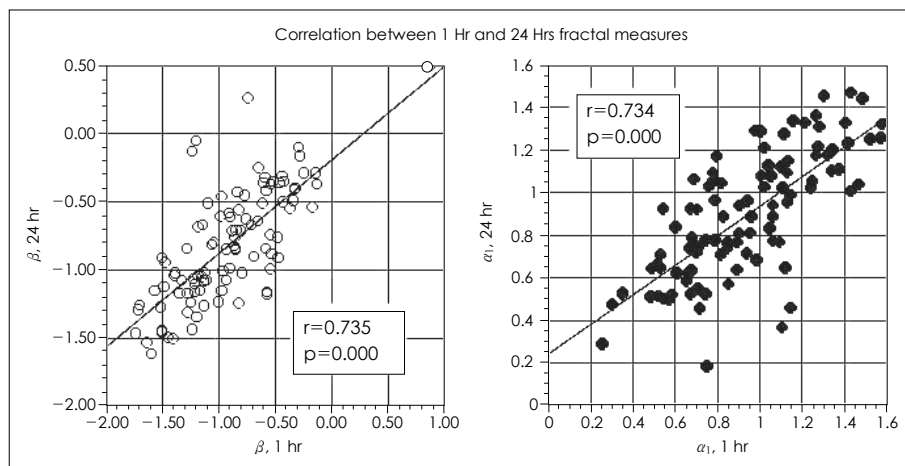


Fig. 4. Correlation between one-hour and 24-hours fractal measures.

Table 3. Difference of HR dynamics according to the etiology of left ventricular dysfunction

	1 hour		24 hours	
	PMI (n=40)	DCM (n=30)	PMI (n=40)	DCM (n=30)
Time-domain measures				
MEAN (ms)	842 ± 134	787 ± 158	850 ± 129	813 ± 151
SDNN (ms)	66 ± 28	70 ± 37	93 ± 30	92 ± 32
RMSSD (ms)	26.4 ± 10.8	23.7 ± 11.6	28.9 ± 7.6	30.2 ± 11.1
pNN50 (%)	1.13 ± 1.87	1.01 ± 1.24	2.13 ± 1.74	2.26 ± 1.68
Frequency-domain measures				
VLF power (ms ²)	2022 ± 2156	1758 ± 1354	3731 ± 2192	3159 ± 1957
LF power (ms ²)	150 ± 145	83 ± 107	160 ± 132	122 ± 112
$\ln LF$	4.50 ± 1.16	3.81 ± 1.15*	4.67 ± 1.00	4.32 ± 1.15
HF power (ms ²)	86 ± 61	73 ± 68	122 ± 70	97 ± 67
$\ln HF$	4.33 ± 0.91	3.94 ± 1.15	4.63 ± 0.66	4.24 ± 1.01
LF/HF	1.51 ± 1.58	0.86 ± 0.64*	0.93 ± 0.63	0.67 ± 0.59
Fractal and complexity measures				
β_1 (<0.01 Hz)	-1.33 ± 0.48	-1.58 ± 0.47*	-1.18 ± 0.20	-1.21 ± 0.28
β_2 (>0.01 Hz)	-0.79 ± 0.52	-0.51 ± 0.55*	-0.65 ± 0.43	-0.40 ± 0.57 [†]
β	-0.91 ± 0.41	-0.69 ± 0.46*	-0.80 ± 0.33	-0.58 ± 0.45 [†]
α_1 (<13 beat)	0.94 ± 0.32	0.78 ± 0.25*	0.87 ± 0.26	0.73 ± 0.28 [†]
α_2 (>13 beat)	1.05 ± 0.11	1.09 ± 0.14	1.06 ± 0.07	1.04 ± 0.12

Data are mean ± SD. *: $p < 0.05$ 1 hour PMI vs 1 hour DCM, †: $p < 0.05$ 24 hour PMI vs 24 hour DCM. MEAN: mean of normal R-R interval (ms), SDNN: standard deviation of the normal R-R interval (ms), RMSSD: square root of the mean squared differences of successive R-R interval (ms), pNN50: the proportion derived by dividing the number of interval differences of successive R-R interval greater than 50 ms by the total number of R-R interval (%), VLF: very low frequency, LF: low frequency, HF: high frequency, DCM: idiopathic dilated cardiomyopathy, PMI: postmyocardial infarction, HR: heart rate, $\ln LF$: natural logarithm of low frequency power, $\ln HF$: natural logarithm of high frequency power

Table 4. Day/Night variation of heart rate dynamics

	Normal (n=30)		LVD (n=70)	
	Day	Night	Day	Night
Time-domain measures				
MEAN	786 ± 108	922 ± 161 [§]	807 ± 143	869 ± 154 [†]
SDNN	85 ± 27	88 ± 28	78 ± 34	88 ± 36
RMSSD	26.0 ± 9.6	30.7 ± 13.7	38.5 ± 27.4	46.0 ± 33.1
pNN50	1.71 ± 1.82	4.26 ± 6.02*	2.09 ± 1.96	2.53 ± 2.22
Frequency-domain measures				
VLF	3677 ± 2551	3804 ± 2651	2739 ± 2350	3240 ± 2568
LF	159 ± 116	201 ± 180	149 ± 168	158 ± 149
LnLF	4.82 ± 0.73	4.99 ± 0.80	4.40 ± 1.20	4.53 ± 1.18
HF	89 ± 61	173 ± 208*	138 ± 149	195 ± 193
lnHF	4.27 ± 0.69	4.73 ± 0.86	4.48 ± 1.00	4.82 ± 1.04
LF/HF	2.24 ± 1.53	1.54 ± 0.85*	0.92 ± 0.69	0.81 ± 0.63
Fractal and complexity measures				
β_1 (<0.01 Hz)	-1.31 ± 0.19	-1.15 ± 0.18*	-1.28 ± 0.26	-1.20 ± 0.29
β_2 (>0.01 Hz)	-1.07 ± 0.45	-1.10 ± 0.38	-0.53 ± 0.50	-0.55 ± 0.56
β	-1.14 ± 0.33	-1.15 ± 0.28	-0.70 ± 0.40	-0.70 ± 0.45
α_1	1.14 ± 0.28	1.10 ± 0.23	0.82 ± 0.28	0.80 ± 0.30
α_2	1.10 ± 0.07	1.03 ± 0.07*	1.08 ± 0.11	1.01 ± 0.11 [†]

Data are mean ± SD. *: $p < 0.05$ day vs night in normal group, †: $p < 0.05$ day vs night in LVD group, ‡: $p < 0.001$ day vs night in LVD group, §: $p < 0.001$ day vs night in normal group. LVD: left ventricular dysfunction, MEAN: mean of normal R-R interval (ms), SDNN: standard deviation of the normal R-R interval (ms), RMSSD: square root of the mean squared differences of successive R-R interval (ms), pNN50: the proportion derived by dividing the number of interval differences of successive R-R interval greater than 50 ms by the total number of R-R interval (%), VLF: very low frequency, LF: low frequency, HF: high frequency, LnLF: natural logarithm of low frequency power, lnHF: natural logarithm of high frequency power

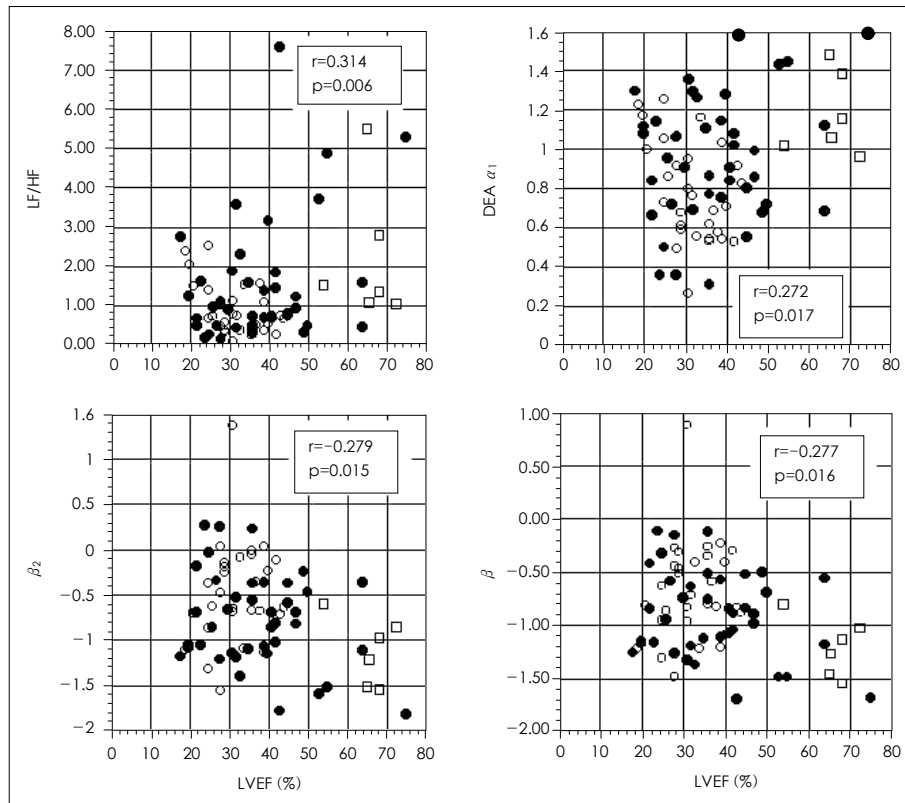


Fig. 5. Correlation between LF/HF ratio, DFA α_1 , β and β_2 of one-hour recording with LV ejection fraction (LVEF). However, no significant correlations were found between parameters of 24-hrs recording and LVEF. LF: low frequency, HF: high frequency, LV: left ventricular, DFA: detrended fluctuation analysis.

시간동안 MEAN, pNN50, HF power가 유의하게 증가하고 LF/HF ratio는 감소하였으나, 좌심실기능 이상군에서는 일중변동이 관찰되지 않았다. 주파수 영역의 power law의 경우 0.01 Hz 이하의 저주파 상관지수 β_1 는 정상 대조군에서 일중변동을 관찰할 수 있지만 좌심실기능 이상군에서는 없었다. β_2 값과 β 값, 그리고 α_1 은 정상 대조군과 좌심실기능 이상군 모두에서 낮과 밤시간 사이의 유의한 차이는 없었다. 그러나 α_2 는 양 군 모두에서 밤시간에 감소하였다(Table 4).

좌심실구출율과 심박변동도 지표와 상관관계

좌심실 구출율은 LF/HF ratio와 정상관관계($r=0.314$, $p=0.006$), 단주기 프랙탈 상관지수 α_1 과도 정상관계를 보였다($r=0.272$, $p=0.017$), β 와 β_2 와는 역상관관계를 보였다($r=-0.277$, $p=0.016$; $r=-0.279$, $p=0.015$ respectively)(Fig. 5).

고 찰

본 연구결과 좌심실기능이 저하된 환자는 정상인보다 저하된 심박변동도를 나타내고, 기존의 선형적 분석방법보다 비선형적 분석방법으로 보다 뚜렷한 차이를 볼 수 있었다. 또 1시간 심박변동도 분석결과는 24시간 심박변동도 결과와 유사한 결과를 보여 24시간의 긴 심박동수 데이터가 아닌 짧은 1시간 데이터로도 환자의 심박변동도 특성을 구할 수 있음을 알 수 있다. 흥미로운 점은 좌심실기능저하의 원인에 따라 비선형분석법에 의한 지수의 변화의 차이가 있었다. 이러한 선형적 혹은 비선형적 심박변동도지표는 좌심실기능과 약한 상관관계를 가짐을 알 수 있었다.

심박동수 변동의 근본적인 원인은 간단히 동결절(sinus node)에 영향을 미치는 교감신경계와 부교감신경계의 상호작용으로 이해되고 있지만 많은 외부적 자극과 상호작용에 의해 결정되는 복잡계(complex system)이다. 심박동수의 변동은 비선형동역학에 의해 결정되는 결정론적인 시스템으로서, 불규칙적이며 복잡한 심박동수의 변동을 정량화하고 예측하기 위한 방법이 심박동수의 분석에 있어서 비선형동역학적 접근방법이다.¹⁴⁾

심박동의 변화에 대한 비선형적인 분석은 기존의 선형적인 방법들보다 R-R 간격 시계열의 내부적인 변화들을 잘 나타낼 수 있다.¹⁶⁻²⁴⁾ 기존의 선형적인 분석방법들은 24시간 심전도에서 얻은 데이터처럼 시계열 데이터의 정상성(stationarity)이 보장되지 않는 경우 오차가 발생하기 쉽고, 또 개인 간 편차, 즉 표준편차가 커서 표준화하더라도 내부정보의 손실이 발생할 수 있다.^{22/23)}

전통적인 방법을 이용한 심박변동도 분석상 심근경색의 경우 모든 스펙트럼성분이 감소하며, LF/HF ratio가 증가한다.^{3-5/23)} 울혈성 심부전환자에서 저주파성분의 급격한 감소를 관찰할 수 있다.⁷⁾ 본 논문의 연구결과에서 좌심실기능이 저하된 환자에서 시간영역지표는 정상 대조군과 비교하여

차이를 관찰할 수 없었고, 주파수영역 지표 중에서는 좌심실기능 이상군에서 VLF power와 lnLF power가 의미있게 감소하였으며, 좌심실기능이상군에서 LF/HF ratio가 유의하게 증가하였다. 그러나 Fig. 2와 3에서 보는 것처럼 시간영역 혹은 주파수영역의 지표의 K-S z score가 비선형적 분석방법에 의한 지표의 그것보다 유의하게 컸다. 이것은 가우시안분포를 이루지 않으며 또, 표준편차, 즉 측정치의 개인차가 크다는 것을 의미한다.

최근 심근경색을 포함한 허혈성 심장질환에서 사망율에, ^{5/6/16/17/23/24)} 악성 심실성 부정맥^{20/21/26)}이나 심방세동의 발생을 예측하기 위한 방법²⁹⁾ 등 여러 심장질환에서 심박동 동력학적 변화를 측정하기 위해 비선형 동력학적 분석법이 사용되고 있을 뿐 아니라 노령화(aging)에 따른 심박동동력학의 변화^{17/18/25)}를 측정하기 위해서도 사용되고 있다.

비선형 동력학 지표의 정량적 변화를 측정하여 심근경색 후 사망을 예측할 수 있다. 심박변동의 장주기 변동을 나타내는 spectral scaling exponent는 급성 심근경색 후 심장급사를 예측하는 좋은 지표로 보고되었다.^{24/25)} 심근경색 후 power law의 기울기가 정상인에 비해 커지고, 심장이식 환자의 경우에도 정상인에 비해 커진다고 하였다.

심박동 변동분석상 단주기 프랙탈 상관성의 변화는 급성 심근경색환자나 좌심실기능이 저하된 환자들에서 전통적인 선형 분석방법에 비해 우선적인 질병정보를 제공할 수 있는 방법일 수 있으며,^{5/6/17/23/24/27)} 단주기 scaling exponents의 감소는 급성 심실성 부정맥에 의한 부정맥성 사망이나 비부정맥성 사망 등과 같은 결과를 예측할 수 있다는 보고가 있다.^{20/21/26)} 정상인이나 심실성 빈맥이 동반되지 않은 심근경색환자에 비해 심실성 빈맥을 동반한 심근경색환자에서 단주기 상관성이 더 작았으나 장주기 상관성은 유의한 차이가 없는 것으로 보고되고 있다.²⁰⁾ Skinner 등²⁶⁾은 심실 빈맥 직전 짧은 시간의 R-R간격 시계열을 분석하여 point correlation dimension이 통계적으로 유의하게 감소함을 보였고, Mäkikallio 등²¹⁾은 심실 빈맥을 경험하였던 환자에서 심실세동 발생 직전 단주기 프랙탈상관성의 변화가 있음을 보고하였다.

본 연구에서 주파수 영역의 power law를 나타내는 상관지수 β 는 좌심실기능 이상군에서 정상 대조군에 비해 유의하게 높았고, 정상 대조군의 경우 $\beta < -1$ 의 분포를 보이는 반면, 심실기능이 저하된 군에서는 $\beta > -1$ 의 분포를 보였다. 좌심실기능 이상군에서 단주기 프랙탈 상관지수 α_1 은 정상 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. 정상 대조군의 경우 $\alpha > 1$, 심실기능이 저하된 환자에서는 $\alpha_1 < 1$ 분포를 보였다. 1시간 데이터의 분석결과 장주기 프랙탈 상관지수 α_2 도 좌심실기능 저하군에서 정상 대조군에 비해 유의하게 감소하였지만 24시간 데이터분석에서는 차이가 없었다. 따라서 심부전이나 심근경색과 같은 병적인 상태에서 β 가 증가하며 α_1 은 감소하고 α_2 는 거의 변화가 없음을 알 수 있다. 이런 결과는 심

장박동의 조절리듬이 병적인 상태에서는 정상상태와 다른 리듬으로 변화하는 것을 반영하며, 심박변동 분석상 시계열의 프랙탈 스케일링 지수들의 변화는 심장질환에 따른 심장박동의 민감한 동력학적 변화를 정량화하는 방법으로 유용함을 알 수 있다.

본 연구결과에서 정상 대조군과 좌심실 기능이상군 사이의 24시간 심박변동에 대한 선형 및 프랙탈 상관성에 대한 분석결과도 1시간 심박변동도 분석결과와 비슷한 결과를 관찰할 수 있었다. 그러므로 향후 심장질환에서 예후예측을 위해 심박동데이터를 수집할 경우 불편한 24시간 Holter 심전도측정보다는 짧은 기간의 심박동기록으로도 분석이 가능함을 시사한다.

본 연구결과상 흥미로운 점은 심근경색 후 환자와 확장성 심근증에서 비선형 지표상 차이를 관찰할 수 있었다. 이는 심실기능저하의 원인에 대한 감별진단이 가능할 수 있는 근거를 제시한다고 할 수 있다. 두 군간에 좌심실구출율이 동일하였기 때문에 사용된 심혈관계약물의 차이에 따른 결과인지에 대한 후속 연구가 필요하다.

본 연구의 제한점으로 첫째, 심혈관계약물 복용 중 24시간 홀터 심전도검사를 시행하였기 때문에 심혈관계약물의 심박변동도 지표에 대한 영향을 배제할 수 없다는 점이다. 그러나 심장질환자에서 추적관찰 중 발생하는 심혈관계사고의 발생은 최적의 약물치료 중 관찰하는 것이 바람직하고 좌심실기능이 저하된 환자의 경우 치료중인 약물을 중단하는 것은 윤리적으로 문제가 될 수 있기 때문에 약물 사용 중 24시간 홀터 심전도검사를 시행하게 되었다. 좌심실기능 이상군 중에서 심근경색 후 환자군과 확장성 심근증 환자군 사이에 심박변동도에 영향을 미칠 수 있는 안지오텐신전환효소 억제제, 안지오텐신수용체 차단제와 베타차단제같은 약물의 사용빈도는 비슷하였지만 질산염제제나 디곡신의 사용빈도에서는 차이가 있었다. 그러나 이러한 약물에 의한 심박동도의 변이에 대한 보고가 없어 향후 이에 대한 보충자료가 필요하다.³⁰⁾ 둘째, 위험도 예측방법으로 사용되어지기 위해서 분석대상환자를 대상으로 추적기간 중 사망 혹은 심혈관계 사고의 발생을 함께 분석하는 것이 필요하였지만 본 연구에서 분석하지 못했다.

결론적으로 심박동수 변동의 비선형 동력학적 분석방법은 다른 전통적인 심박변동 분석법으로 밝혀지지 않은 추가적인 정보를 제공하는 분석도구라고 할 수 있다.

요 약

배경 및 목적 :

심박변동도의 전통적인 지표들은 심박수 변화의 중요하고 미묘한 차이를 구별해내기 어려웠다. 혼돈이론에 바탕을 둔 비선형분석법은 심질환이 있는 환자의 심박동동력학의 미묘한 차이를 구별해 낼 수 있다. 심질환이 있는 환자에서 비

선형분석법이 정상과 비정상 심박동동력학을 구별해 낼 수 있는 표지가 되는지를 알아보고자 한다.

방 법 :

100명의 환자를 대상으로 30명의 환자를 건강 대조군으로, 심근경색 후 환자 40명과 확장성 심근증 환자 30명을 포함한 70명의 환자를 심실기능 이상군으로 하였다. 24시간 홀터 데이터로부터 1시간길이, 6시간길이, 24시간길이의 R-R 간격데이터를 추출하여 전통적인 시간, 주파수영역에 따라 분석하였다. 비선형 이론에 바탕을 둔 ApEn, 단주기(α_1) 장주기(α_2) 스케일링 지수 그리고, power-law 지수(β)를 측정하였다.

결 과 :

전통적인 선형이론 수치들은 대조군과 심실기능 이상군 사이에 VLF, \ln LF, LF/HF 비를 제외하고 차이가 없었다. 분석한 변수가운데, β , β_2 그리고, α_1 이 가장 강력한 판별자였다. 정상군과 심실기능이상군의 β 값은 각각 -1.10 ± 0.29 와 -0.70 ± 0.40 이었고($p < 0.001$) α_1 값은 1.08 ± 0.23 과 0.81 ± 0.28 이었다($p < 0.001$). β , β_2 , α_1 값은 심실기능이상의 원인을 구별할 수 있었다. R-R간격 데이터의 길이는 결과에 영향을 미치지 못했고 상당한 관련성은 관찰되었다. 각각의 프랙탈 complexity 지수가 전통적인 선형 지수들보다 더 안정적이었다.

결 론 :

저자들은 프랙탈 complexity 방법으로부터 얻은 수치들이 심박동동력학의 변화를 찾아내고, 전통적 선형지수들의 단점을 메울 수 있는 데에 유용하다는 결론을 얻었다.

중심 단어 : 심박수 ; 좌심실 기능이상 ; 비선형동력학 ; 위험평가.

본 연구는 2000년 대한순환기학회 산학협동연구비의 지원에 의해 이루어졌음.

REFERENCES

- 1) Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374-450.
- 2) 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;93:1043-65.
- 3) Bigger JT Jr, Fleiss J, Steinman R, Rolnitzky L, Kleiger R, Rottman J. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:164-71.
- 4) Pipilis A, Flather M, Ormerod O, Sleight P. Heart rate variability in acute myocardial infarction and its association with infarct site and clinical course. *Am J Cardiol* 1991;67:1137-9.
- 5) Mäkilä TH, Seppanen T, Niemela T, Airaksinen KE, Tulppo M, Huikuri HV. Abnormalities in beat to beat complexity of heart rate dynamics in patients with a previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1005-11.
- 6) Ho KK, Moody GB, Peng CK, et al. Predicting survival in heart failure case and control subjects by use of fully automated met-

- hods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics. *Circulation* 1997;96:842-8.
- 7) van de Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK. Absence of low-frequency variability of sympathetic activity in severe heart failure. *Circulation* 1997;95:1449-54.
 - 8) Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482-92.
 - 9) Kim MK, Shin DG, Park YH, et al. Changes of heart rate variability during dipyrindamole infusion and dipyrindamole-induced myocardial ischemia: clinical usefulness for the detection of myocardial ischemia. *Korean Circ J* 2003;33:769-78.
 - 10) Kobayashi M, Mysha T. 1/f Fluctuation of heart beat period. *IEEE Trans Biomed Eng* 1982;29:456-7.
 - 11) Pilgram B, Kaplan DT. Nonstationarity and 1/f noise characteristics in heart rate. *Am J Physiol* 1999;276:R1-9.
 - 12) Peng CK, Mietus J, Hausdorff JM, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Long-range anticorrelations and non-Gaussian behavior of the heart beat. *Phys Rev Lett* 1993;70:1343-6.
 - 13) Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger A. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 1995;5:82-7.
 - 14) Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 1996;347:1312-4.
 - 15) Park KT, Shin DG, Yi SH, Park JS, Hong GR, Kim YJ. Symbolic analysis of heart rate dynamics before the spontaneous onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Korean Circ J* 2004;34:953-62.
 - 16) Bigger JT Jr, Steinman RC, Rolnitzky LM, Fleiss JL, Albrecht P, Cohen RJ. Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants. *Circulation* 1996;93:2142-51.
 - 17) Huikuri HV, Mäkitäliö TH, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Moller M. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:47-53.
 - 18) Lipsitz L. Age-related changes in the "complexity" of cardiovascular dynamics: a potential maker of vulnerability to disease. *Chaos* 1995;5:102-9.
 - 19) Pikkujämsä SM, Mäkitäliö TH, Sourander LB, et al. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence: comparison of conventional and new measures based on fractal and chaos theory. *Circulation* 1999;100:393-9.
 - 20) Mäkitäliö TH, Seppänen T, Airaksinen KE, et al. Dynamics analysis of heart rate may predict subsequent ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;80:779-83.
 - 21) Mäkitäliö TH, Koistinen J, Jordaens L, et al. Heart rate dynamics before spontaneous onset of ventricular fibrillation in patients with healed myocardial infarcts. *Am J Cardiol* 1999;83:880-4.
 - 22) Mäkitäliö TH, Ristimäe T, Airaksinen KE, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV. Heart rate dynamics in patients with stable angina pectoris and utility of fractal and complexity measures. *Am J Cardiol* 1998;81:27-31.
 - 23) Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, et al. Linear and nonlinear dynamics of heart rate variability after acute myocardial infarction with normal and reduced left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1996;77:1283-8.
 - 24) Mäkitäliö TH, Hober S, Kober L, et al. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83:836-9.
 - 25) Huikuri HV, Mäkitäliö TH, Airaksinen KE, et al. Power-law relationship of heart rate variability as predictor of mortality in elderly. *Circulation* 1998;97:2031-6.
 - 26) Skinner JE, Pratt CM, 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.
 - 27) Perkiömäki JS, Zareba W, Ruta J, et al. Fractal and complexity measures of heart rate dynamics after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001;88:777-81.
 - 28) Yum MK, Kim NS, Oh JW, et al. Nonlinear cardiac dynamics and morning dip: an unsound circadian rhythm. *Korean Circ J* 1998;28:382-93.
 - 29) Shin DG, Yoo CS, Yi SH, et al. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation using nonlinear analysis of the R-R interval dynamics before the spontaneous onset of atrial fibrillation. *Circ J* 2006;70:94-9.
 - 30) Fei L. Effect of pharmacological interventions on heart rate variability: animal experiments and clinical observation. In: Malik M, Camm AJ, editors. Heart rate variability. Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc.; 1995.