

신경질환에서 심박변이의 임상적용

정희정^a 박기종^{ab}

차원경상대학교병원 신경과^a, 경상대학교 의학전문대학원 신경과학교실 건강과학연구원^b

Clinical Applications of Heart Rate Variability in Neurological Disorders

Heejeong Jeong, MD^a, Ki-Jong Park, MD, PhD^{a,b}

Department of Neurology, Gyeongsang National University Changwon Hospital, Changwon, Korea^a

Gyeongsang Institute of Health Science, Department of Neurology, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea^b

Heart rate variability (HRV) is a useful marker for predicting mortality and cardiovascular events in cardiac diseases. Various time- and frequency-domain parameters are used for assessing HRV. The time-domain measures include standard deviation of the NN intervals (SDNN), standard deviation of the average NN interval, root mean square of the successive differences SDNN index, NN50 count, and pNN50, while the power spectrum that is used the most widely in frequency-domain analyses is divided into low frequency (LF), high frequency (HF), LF norm, HF norm, and LF/HF. The HF band is modulated by the parasympathetic nervous system, while the LF band is modulated by both the sympathetic and parasympathetic nervous systems. Altered or reduced HRV parameters have been shown to be related to cardiovascular events in patients with various neurological disorders, such as parkinsonian syndromes, dementia, cerebrovascular disorder, and epilepsy. Furthermore, analyses of HRV have attempted to distinguish different diseases and evaluate the degree of disability. This article discusses the clinical use of HRV in the neurological field.

J Korean Neurol Assoc 35(1):1-7, 2017

Key Words: Heart rate, Parkinsonian disorders, Dementia, Epilepsy, Cerebrovascular disorder

서 론

자율신경계는 에너지 활용과 연관된 교감신경계(sympathetic nervous system)와 수동적이며 저장하는 기능을 가진 부교감신경계(parasympathetic nervous system)로 이루어진다. 이 두 개의 신경계는 평상시 시시각각 변하는 환경적인 요구에 따라 조직화된 변이의 패턴을 가지고 일정하게 동적인 균형을 유지하고 있으며, 이를 교감-부교감 균형(sympathovagal balance)이라고 한다.¹ 교감신경계와 부교감신경계 중 어느 하나가 더 우세해지면, 자율신경 불균형이 발생하고, 특히 교감신경이 우세하고 부교감신경이 억제

되는 경우 여러 병적인 컨디션을 유발하게 된다.² 과도하게 교감신경이 우세한 경우, 점차 요구되는 에너지 양을 충족시키지 못하게 되며 심장질환을 가진 환자에서 사망과 악성부정맥의 촉발요인이 된다.^{2,3} 따라서, 이러한 자율신경불균형은 여러 심장질환의 유병률과 사망률을 높게 되는 마지막 경로로 생각된다.

심박변이(heart rate variability)는 심장이 환경에 적응하는 능력을 반영하기 때문에, 심박변이의 분석은 심장활동을 조절하는 자율신경계의 상태를 정량화함으로써 자율신경불균형을 평가하는데 유용하게 쓰인다.⁴ 특히 환자의 협조가 필요한 일반적인 자율신경 검사와 달리, 자발적인 심박동에 대한 심박변이 분석은 생리적이며, 비침습적이고, 환자의 협조가 없어도 가능한 평가방법이다.⁵ 심박변이 분석은 심장의 박동과 박동 사이의 간격을 이용하여 순간 심박동 시계열(time series)에서 변화를 분석하는 것이다. 분석 방법은 시간영역(time domain)과 주파수영역(frequency domain)으로 분석하는 방법이 있다.

심박변이의 감소는 심혈관계 질환, 퇴행성질환 및 뇌전증 등 여

Received February 26, 2015 Revised June 30, 2015

Accepted June 30, 2015

Address for correspondence: Ki-Jong Park, MD, PhD
Department of Neurology, Gyeongsang National University Changwon Hospital, 11 Samjeongja-ro, Seongsan-gu, Changwon 51472, Korea
Tel: +82-55-214-3810 Fax: +82-55-214-2638
E-mail: pkjong@gnu.ac.kr

러 질환에서 사망과 장애의 의미 있는 예측인자로 알려져 있다.^{2,6-8} 이 논문에서는 심박변이에 대한 방법들과 신경계 영역에서 이들이 임상적으로 어떻게 적용되는지에 대해 기술할 것이다.

본 론

심박변이를 측정하는 방법과 생리적 의미에 대해서는 이미 20 여년 전에 정의하였으며, 현재도 이를 토대로 사용되고 있다.¹ 심박 변이는 전통적으로 연속된 심장박동이나 RR간격의 변이를 묘사하는 용어로 받아들여지고 있다.

1. 심박변이의 발전배경

심박변이는 임상적으로 1965년 태아에서 심박동 자체의 변화가 일어나기 전에 심박동 간의 간격 변화가 먼저 일어난다는 것을 통해서 처음 보고되었다.⁹ 이후 1970년대에 당뇨병성 자율신경병증이 있는 환자에서 침대 옆에서 간단하게 RR차이를 평가하는 방법이 도입되었다.¹⁰ 1981년에 파워 스펙트럼을 이용하여 심혈관 조절에 관여하는 자율신경계를 정량화하는 방법들을 보고하면서 주파수를 이용한 분석법들이 본격적으로 도입되었다.¹¹

2. 심박변이의 분석방법

심박변이를 측정하는 방법들을 논하기 전에 기본적으로 알아야 할 것이 RR간격 혹은 NN간격에 대한 개념이다. 심박변이를 측정할 때 심박동수를 그대로 사용하지 않고 거의 모든 수식에 RR간격 혹은 NN간격을 사용한다. RR간격은 심전도에 있는 QRS복합체에서 R과 그 다음 R의 간격을 말하고, NN간격은 normal to normal (NN)의 간격을 의미하고 RR간격을 다른 방법으로 표시한 것이다 (Fig. 1). 심박동수와 RR간격의 관계는 RR간격=60,000/심박동수로 이루어져 있다.¹² 심박변이를 분석하기 위해서는 심전도 데이터

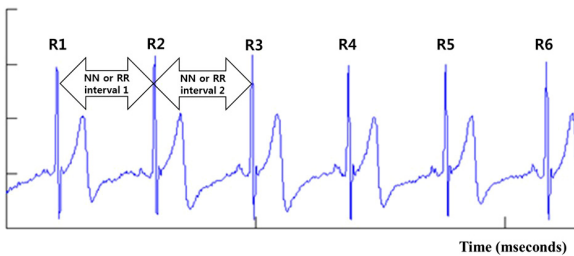


Figure 1. NN or RR intervals in electrocardiography. NN; normal to normal, R; R in QRS complex. RR interval; inter beat interval between successive heart beats.

를 얻어서 잡파를 제거하고, RR간격을 정리하여 시간영역과 주파수영역의 변수들을 계산한다(Fig. 2).

1) 시간영역 분석(time domain methods)

심박변이를 평가하는 가장 간단한 방법으로 연속적인 QRS복합체들 간의 간격이나 어느 시점의 심박동수에 의해서 결정된다. 가장 간단한 변수들은 평균 NN간격, 평균 심박동수, 가장 긴 NN간격과 가장 짧은 NN간격의 차이, 낮과 밤 심박동수의 차이 등이다. 그 외에 호흡, 기립, 발살바조작, 약물 투입에 따라 이차적으로 발생하는 연속적인 심박동수의 변화를 측정할 수도 있다(Table 1).

(1) 통계분석(statistical methods)

시간영역의 통계분석은 (a) NN간격이나 그 순간의 심박동수를 직접 측정하거나 (b) NN간격들의 차이들로부터 추출하는 방법을 사용한다. 이들 변수들은 전체 심전도를 분석하거나 작은 조각들로 나누어서 분석하는 방법을 사용한다.

① NN간격의 표준편차(standard deviation of the NN intervals, SDNN)

가장 간단한 변수는 NN간격의 표준편차(SDNN)이다. 말하자면, 분산의 제곱근이고 식으로 표현하면 다음과 같다.

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \left(\sum_{i=1}^N (RRi - \text{mean } RR)^2 \right)}$$

$RRi = i^{\text{th}}$ RR interval, $\text{mean } RR = \text{mean of } RR \text{ interval}$

분산은 수학적으로 스펙트럼 분석에서 전체 파워와 같기 때문에

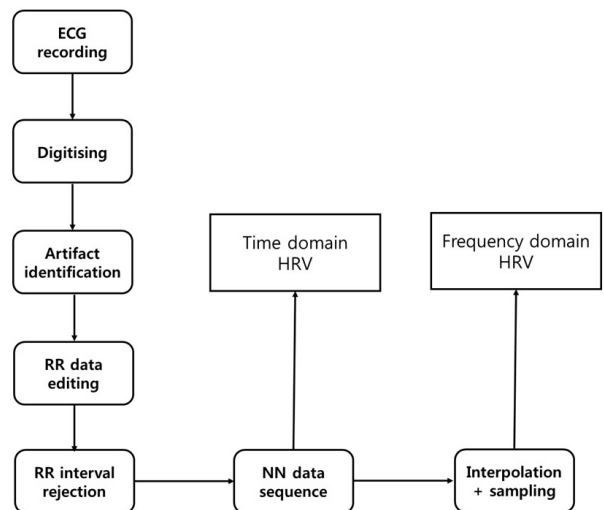


Figure 2. Algorithms for analysis of heart rate variability.

Table 1. Time domain measures in heart rate variability^{1,12}

Variables	Description	Units
Statistical measures		
SDNN	Standard deviation of all NN intervals $SDNN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \left(\sum_{i=1}^N (RR_i - \text{mean } RR)^2 \right)}$	ms
SDANN	Standard deviation of the averages of NN intervals in all 5 min segments of the entire recording	ms
RMSSD	The square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals $RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \left(\sum_{i=1}^{N-1} ((R_{i+2} - R_{i+1}) - (R_{i+1} - R_i))^2 \right)}$	ms
SDNN index	Mean of the standard deviations of all NN intervals for all 5 min segments of the entire recording	ms
NN50 count	Number of pairs of adjacent NN intervals differing by more than 50 ms in the entire recording. $NN50 = \text{Number of } (RR_{i+1} - RR_i) > 50 \text{ ms}$	#
pNN50	pNN50 count divided by the total number of all NN intervals. $pNN50 = \frac{NN50}{N-1} \times 100$	%
Geometric measures		
HRV triangular index	Total number of all NN intervals divided by the maximum number of all NN intervals in the distribution histogram (height of the histogram) of all NN intervals. $HRV \text{ triangular index} = \frac{(\text{total number of NN intervals})}{(\text{number of NN intervals in the modal bin})}$	

NN; normal to normal, R; R in QRS complex. RR interval; inter beat interval between successive heart beats, HRV; heart rate variability.

SDNN은 기록하는 기간동안에 변이를 보이는 모든 주기적 성분을 반영한다. 많은 연구에서 SDNN은 24시간에 걸쳐서 계산되어 지고 이 변수는 짧은 시간 동안의 고주파 변이뿐만 아니라, 24시간 동안 보이는 저주파 성분들도 포함하고 있다. 심박변이의 분석은 분석하고자 하는 데이터의 길이와 함께 증가한다.¹³ 따라서 모니터링하는 시간이 길수록 SDNN 값은 길어진다. 이러한 이유 때문에 인위적으로 선택한 심전도에서 SDNN은 기록길이에 의존하기 때문에 좋은 통계적 정량법은 아니다. 실제로 서로 다른 시간으로 기록하여 SDNN을 비교하는 것은 부적절한 방법이다. 그래서 기록 시간을 표준화하는데, 5분 기록과 24시간 기록으로 표준화하는 것이 적절한 방법이다. 낮은 SDNN값은 심혈관질환에서 높은 사망률과 밀접한 연관성이 있다.¹

② 평균NN간격의 표준편차(standard deviation of the average NN interval, SDANN)

SDANN은 24시간 기록을 했을 때 5분동안씩 잘라서 NN간격을 구하고 이들을 평균한 후에 구한 표준편차이다. 이 변수는 5분보다 주기가 긴 변이를 예측할 수 있는 변수이다.

③ NN간격의 표준편차지수(SDNN index)

SDNN index는 24시간 동안 기록했을 때 5분 동안의 데이터에

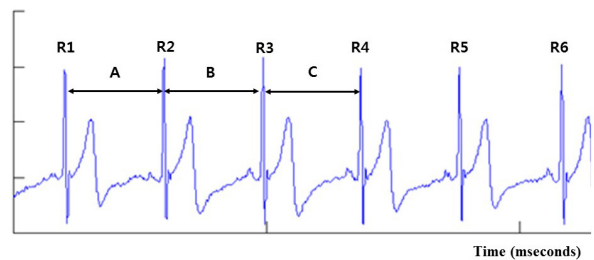


Figure 3. Differences between adjacent RR intervals.¹² A: R2-R1, B: R3-R2, C: R4-R3. RR interval; inter beat interval between successive heart beats.

서 구한 표준편차의 평균이다. 이 변수는 5분보다 주기가 짧은 변이를 예측할 수 있는 변수이다.

④ 연속적인 차이의 제곱의 평균의 제곱근(root mean square of the successive differences, RMSSD)

서로 인접한 NN간격의 차이에 대한 제곱의 합을 평균하여 이를 제곱근으로 표현한 것이다. 인접한 NN간격의 차이는 Fig. 3을 참고할 때 다음과 같이 표현된다.

A-B → (R2-R1) — (R3-R2)

B-C → (R3-R2) — (R4-R3)

이를 근거로 RMSSD는 다음 식으로 표현할 수 있다.

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \left(\sum_{i=1}^{N-1} ((R_{i+2} - R_{i+1}) - (R_{i+1} - R_i))^2 \right)}$$

이 변수는 단기간 심박변이 성분을 나타내고, 부교감신경계 활동을 반영하고, 뇌전증과 심방세동에서 급사와 상관이 있다.¹⁴

⑤ NN50과 pNN50

NN50은 연속적인 NN간격의 차이가 50 ms 이상인 간격의 수를 말하고, pNN50은 전체 NN간격에서 NN50이 차지하는 백분율을 말한다. NN50과 pNN50은 다음 식으로 표현할 수 있다.

$$NN50 = \text{Number of } (RR_{i+1} - RR_i) > 50 \text{ ms}$$

$$pNN50 = \frac{NN50}{N-1} \times 100$$

이 변수는 단기간 심박변이 성분을 반영하고, 부교감신경계의 활동정도를 반영한다.¹ 특히 NN50값은 당뇨병성자율신경병증과 밀접한 연관성이 있다.¹⁴

(2) 기하학적 방법

① 심박변이의 삼각지수(HRV triangular index)

모든 NN간격들을 최대 밀도분포로 나누어서 계산할 수 있다. 이것을 식으로 표현하면 다음과 같다.

$$HRV \text{ triangular index} = \frac{(\text{total number of NN intervals})}{(\text{number of NN intervals in the modal bin})}$$

이 변수는 24시간 전체 심박변이를 측정하고, 주로 저주파 영역에 의해 영향을 받는다.¹⁴

② NN간격 히스토그램의 삼각 보간(triangular interpolation of NN interval histogram, TINN)

삼각형을 근거로 측정한 분포의 넓이 기준치이고, NN간격 분포를 예측할 수 있다. 역시 24시간 전체 심전도변이를 측정할 수 있고, 저주파에 의해 영향을 받는다.¹⁴

(3) 요약¹

심박변이의 시간영역 분석에서 추천할 만한 방법들로는 SDNN, HRV triangular index, SDANN, RMSSD가 있다. 그 중에서 RMSSD가 보다 나은 통계적 성질을 가지고 있기 때문에 pNN50과 NN50보다 더 선호되는 방법이다. 전체 심박변이를 표현하는 방법과 짧은 시간과 긴 시간의 심박변이를 측정하는 방법들은 서

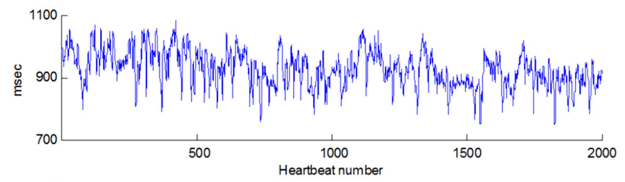


Figure 4. Tachogram in heart beat.¹²

로 대체할 수 없기 때문에 각 연구의 목적에 맞게 해당 변수들을 선택하여야 한다. 그리고 서로 다른 시간을 가진 기록들을 비교하는 것은 부적절하다.

2) 주파수영역 방법

주파수영역 방법들은 심박변이에 대한 파워스펙트럼 분석에서 특정 주파수대의 변이가 부교감신경계와 교감신경계를 포함한 자율신경계와 연관이 있다는 것이 발표되면서 자율신경계의 균형을 평가하는데 아주 유용한 방법으로 사용되고 있다.¹¹ 타코그램을 이용한 다양한 스펙트럼 분석 방법들이 1960년대 이후로 사용 되었는데, 타코그램은 그림에서와 같이 심박동수가 아니고 RR간격을 시간에 따라 표시한 것이다(Fig. 4).

파워스펙트럼밀도(power spectral density) 분석은 파워(다른말로 분산)가 주파수 함수로 어떻게 분포하는지에 대한 기본 정보들을 제공한다. 파워스펙트럼밀도를 계산하는 방법은 모수와 비모수 방법으로 나눌 수 있다. 비모수 방법은 사용되는 알고리즘이 간단하고, 처리속도가 빠르다. 모수 방법은 부드러운 스펙트럼 성분을 가지고 있고, 자동적으로 저주파와 고주파를 계산하는 스펙트럼의 사후 처리과정이 쉽고, 작은 수의 샘플에서도 비교적 정확한 파워스펙트럼밀도를 제공한다. 스펙트럼 성분들은 짧은 시간 기록했을 때와 긴 시간 기록했을 때 약간씩 다른 성분들을 가지게 된다 (Table 2).

(1) 짧은 시간 기록

2-5분 정도의 짧은 시간 기록에서 주요 스펙트럼 성분인 초저주파, 저주파, 고주파 성분들을 분석해 낼 수 있다.

① 초저주파(very low frequency, VLF)

초저주파는 0.003-0.4 Hz 사이의 주파수 영역으로서 교감신경계와 부교감신경계 양측에서 영향을 받는다.¹⁴

② 저주파(low frequency, LF)

저주파는 0.04-0.15 Hz 사이의 주파수 영역으로 부교감신경계에 의해 매개되는 교감신경계의 조절을 받는다.

③ 고주파(high frequency, HF)

고주파는 0.15-0.4 Hz 사이의 주파수 영역으로 호흡주기와 연관

Table 2. Frequency domain measures in heart rate variability^{1,12}

Variables	Description	Frequency range	Units
Analysis of short-term recordings (5 min)			
Total power	The variance of NN intervals over the temporal segment	Approximately ≤ 0.4 Hz	ms ²
VLF	Power in very low frequency range	≤ 0.04 Hz	ms ²
LF	Power in low frequency range	0.04-0.15 Hz	ms ²
LF norm or LFn	LF power in normalized units (LF/(total power-VLF)) $\times 100$		
HF	Power in high frequency range	0.15-0.4 Hz	ms ²
HF norm or LFn	HF power in normalized units (HF/(total power-VLF)) $\times 100$		
LF/HF	Sympathovagal balance		
Analysis of entire 24h			
Total power	Variance of all NN intervals	Approximately ≤ 0.4 Hz	
ULF	Power in the ultra-low frequency range	≤ 0.003 Hz	ms ²
VLF	Power in the very low frequency range	≤ 0.04 Hz	ms ²
LF	Power in the low frequency range	0.04-0.15 Hz	ms ²
HF	Power in the high frequency range	0.15-0.4 Hz	ms ²

NN; normal to normal, VLF; very low frequency, LF; low frequency, HF; high frequency, ULF; ultra-low frequency.

된 심박변이와 연관되어 있어서 호흡부정맥이라고 불리고, 주로 부교감신경계의 활동에 의해서 조절된다.

④ 정규화된 저주파(normalized LF)와 고주파(normalized HF) 전체 파워에서 초저주파 성분을 제외하고 나머지 파워에 대한 저주파와 고주파의 비율을 말하는데, 교감신경계와 부교감신경계의 기능을 조금 더 잘 말해줄 수 있다.

⑤ 저주파/고주파(LF/HF)

고주파 성분에 대한 상대적인 저주파 성분의 비율로서 부교감신경계에 비해 교감신경계의 활성 정도를 나타낸다.

(2) 24시간 기록

24시간 기록을 하는 경우에는 초저주파, 저주파, 고주파 성분뿐만 아니라 0.003 Hz보다 낮은 극초저주파(ultra low frequency, ULF) 성분을 분석할 수 있다.

3. 신경계질환에서 심박변이의 의미

1) 파킨슨증후군(파킨슨병, 다계통위축증, 진행핵상마비)

파킨슨병은 진행되는 퇴행질환으로, 자율신경기능장애(dysautonomia)를 흔히 동반한다.¹⁵ 자율신경기능장애는 운동증상이 나타나기 이전인 파킨슨병 초기 단계부터 발생하며 유병기간이 길어지면서 자율신경기능장애도 악화되는 것으로 알려져 있다.^{16,17} 파킨슨병의 유병기간에 따라 3단계로 나눠 심박변이를 평가한 연구에서, 초기 파킨슨병의 경우 심박변이가 정상인과 차이가 없었으나, 운동부작용(motor complication)을 동반하여 진행된 파킨슨병의

경우 LF, LF/HF, HF, pNN50이 감소되어 있었다.¹⁸ 이후 de novo 파킨슨병 환자를 대상으로 시행한 심박변이 연구에서는, 정상인과 비교하여 LF와 LF/HF비가 의미있게 감소하여 초기 파킨슨병에서도 교감신경계 기능장애를 확인한 바 있다.¹⁹

기립저혈압은 파킨슨병에서 나타나는 대표적인 자율신경기능장애의 증상 중 하나이다. 파킨슨병에서 기립저혈압은 교감신경의 소실이 원인이며, 심박변이의 감소와 압반사 부전(baroreflex failure)이 같이 동반되었다.²⁰ 반면, 임상적으로 기립저혈압을 동반하지 않은 파킨슨병에서도 휴식기와 달리 기립 시에는 LF/HF와 수축기혈압에 대한 LF값이 정상인에 비하여 의미 있게 감소하였다.²¹ 이 결과는 중력의 영향에 의하여 임상적으로 기립불능증이나 어지럼이 뚜렷하지 않은 파킨슨병 환자에서도 혈관에 대한 교감신경계의 영향이 감소하고, 심장에 대한 교감신경 조절능의 감소 때문에 교감-부교감 균형이 줄어드는 것을 의미한다.

여러 추체외로질환과의 감별진단에 심박변이가 이용되기도 한다. 다계통위축증(multiple system atrophy)과 진행핵상마비(progressive supranuclear palsy)는 추체외로질환으로, 임상적으로 파킨슨병과 유사한 측면이 많아 감별진단이 어려운데, 자율신경 기능 평가를 통하여 감별하고자 하는 노력들이 있다. 임상적으로 다계통위축증에서 자율신경 기능장애가 많이 동반되지만 고식적인 자율신경계기능검사로는 파킨슨병, 다계통위축증과 진행핵상마비를 감별할 수 없는 경우도 있다.²² 반면에, 심박변이를 이용한 시도에서 다계통위축증 환자에서는 나이와 질환의 유병기간을 고려하였을 때 심박변이가 아주 많이 감소되어 있었고, 파킨슨병 환자에서도 정상인에 비해 의미 있는 감소를 보였다.²³ 그러나 진행핵상

마비에서는 심박변이의 감소가 드물게 관찰되었다. 이러한 결과는 임상적으로 비슷한 파킨슨 증상을 보이는 다계통위축증과 파킨슨 병 환자를 진행행상마비 환자와 감별하는데 유용하게 사용할 수 있을 것으로 생각한다.

2) 치매(dementia)

심박변이의 감소는 노인 인구 및 경도인지장애 환자의 높은 사망률과 연관성이 있다.^{24,25} 뿐만 아니라, 자율신경기능장애는 혈압 조절능력을 저하시키고, 혈압을 강하시킴으로써 뇌의 관류저하 및 백질병변(white matter lesions)을 유발하고 인지기능저하에 영향을 줄 수 있다.²⁶⁻³⁰ RMSSD와 LF 같은 심박변이의 감소는 백질병변과 연관성이 있으며, 이는 심박변이가 백질병변과 연관 있는 인지기능 장애의 예측인자로 가치가 있다는 것을 의미한다. 알츠하이머병(Alzheimer's disease)을 가진 환자에서는 경도인지장애 및 정상인에 반하여 심혈관변화(cardiovascular changes)를 나타내는 QT간격(interval)과 QT분산(dispersion)값은 높았고, 심박변이는 감소하였다.²⁸ 경도인지장애(mild cognitive impairment)를 가진 환자들의 경우, 정상인과 비교하여 체위변화에 따른 LF, HF, LF/HF의 심박변이가 감소하였다.²⁹

임상적으로 구분하기 어려운 여러 종류의 치매를 감별진단하기 위해 심박변이의 정도를 활용하기도 한다. 치매는 기본적으로 콜린성 신경계 활성이 떨어져 있고, 콜린성 기능의 결핍은 자율신경기능장애를 초래할 것으로 예측하였기에 자율신경기능을 평가하는 것이 치매의 감별진단에 도움이 될 것으로 생각되어 왔다.³⁰ 알츠하이머병, 혈관치매, 레비소체치매(dementia with Lewy body) 및 파킨슨병치매(Parkinson's disease with dementia)를 대상으로 자율신경기능검사와 심박변이의 정도를 비교한 연구에서 레비소체치매와 파킨슨병치매의 경우 다른 치매에 비하여 심박변이 지표가 의미 있게 감소하였고, 그 정도는 파킨슨병치매에서 가장 크게 관찰되었다.³¹

3) 뇌혈관질환(cerebrovascular disease)

심박변이의 감소는 급성 뇌졸중에서도 나타나며, 부정맥이나 급사의 위험을 높이는 것으로 알려져 있다.^{8,32,33} 사망률 이외에도, 심박변이의 비교를 통해 뇌경색의 예후를 평가하기 위한 시도도 있었는데, 뇌경색 환자에서는 정상인과 비교하여 심박변이가 감소되어 있었고, 심박변이 감소의 정도는 뇌경색의 정도와 연관성을 보였다.³³ 뇌경색의 급성기에 특히 심박변이의 감소가 뚜렷하였으며, 6개월 후에 환자의 장애 정도와 심박변이의 감소도 밀접한 연관성이 있었다.

4) 뇌전증(epilepsy)

뇌전증의 경우, 반복적인 경련에 의해 자율신경 중추가 반복적으로 자극 또는 억제를 받아 만성적인 구조적 변화를 일으켜 자율신경기능장애를 촉발한다고 알려져 있다. 뇌전증에서 심박변이의 지표인 HF, SDNN 그리고 RMSSD의 감소를 보여, 교감-부교감 불균형이 발생함을 확인하였다.³⁴ 그리고 약물치료를 받고 있는 환자에서는 HF값이 증가되어 있었다. 뇌전증에서 원인 모르는 급사(sudden unexplained death in epilepsy, SUDEP)의 정확한 원인은 모르지만, 일부 심장 부정맥과 연관이 있다는 가설도 있다.³⁴ 일반적으로 자율신경기능장애는 부정맥을 야기하기 때문에, 자율신경장애를 정량화할 수 있는 심박변이에 대한 평가는 SUDEP의 예측인자로서 가치가 있을 것으로 생각하고 일부 연구가 진행되었다. RMSSD의 값이 낮을수록 SUDEP의 위험도가 증가하는 것을 확인하고,⁷ 심박변이에 대한 평가가 SUDEP 위험의 척도가 될 수 있을 것으로 발표하였다. 그러나 또 다른 보고에서는 심박변이 지표들과 SUDEP의 연관성이 뚜렷하지 않아서 와 심박변이의 지표들이 연관성이 뚜렷하지 않아서 아직까지는 심박변이의 지표가 SUDEP의 예측인자로서 가치가 있다고 결론 내리기는 어려울 것으로 생각한다.³⁵

결론

심박변이 분석은 자율신경계의 상태를 비 침습적인 방법을 통해 정량화 할 수 있는 유용한 검사방법이다. 앞서 살펴본 바와 같이, 심혈관질환 이외에도 다양한 신경과 영역에서 심박변이 분석은 환자의 상태나 장애, 사망 등과의 연관성을 확인하기 위해 사용되고 있다. 앞으로 더 많은 연구를 통해 여러 질환의 감별진단, 치료 효과, 예후 등 다양한 측면에서 심박변이 분석이 이용될 수 있을 것으로 기대한다.

REFERENCES

- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17:354-381.
- Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* 2010;141:122-131.
- Vaseghi M, Shivkumar K. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;50:404-419.
- Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput* 2006;44:1031-1051.
- Mancia G, Paleari F, Parati G. Early diagnosis of diabetic autonomic neu-

- ropathy: present and future approaches. *Diabetologia* 1997;40:482-484.
6. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998;98:1510-1516.
 7. DeGiorgio CM, Miller P, Meymandi S, Chin A, Epps J, Gordon S, et al. RMSSD, a measure of vagus-mediated heart rate variability, is associated with risk factors for SUDEP: the SUDEP-7 Inventory. *Epilepsy Behav* 2010;19:78-81.
 8. Gujjar AR, Sathyaprabha TN, Nagaraja D, Thenarasu K, Pradhan N. Heart rate variability and outcome in acute severe stroke: role of power spectral analysis. *Neurocrit Care* 2004;1:347-353.
 9. Hon EH, Lee ST. Electronic Evaluation of the Fetal Heart Rate. Viii. Patterns Preceding Fetal Death, Further Observations. *Ame J Obstet Gynecol* 1963;87:814-826.
 10. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:491-498.
 11. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:220-222.
 12. Park K, Jeong H. Assessing methods of heart rate variability. *Korean J Clin Neurophysiol* 2014;16:37-41.
 13. Saul JP, Albrecht P, Berger RD, Cohen RJ. Analysis of long term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications. *Comput Cardiol* 1988;14:419-422.
 14. Campos LA, Pereira VL Jr, Muralikrishna A, Albarwani S, Bras S, Gouveia S. Mathematical biomarkers for the autonomic regulation of cardiovascular system. *Front Physiol* 2013;4:279.
 15. Piha SJ, Rinne JO, Rinne UK, Seppanen A. Autonomic dysfunction in recent onset and advanced Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1988;90:221-226.
 16. Awerbuch GI, Sandyk R. Autonomic functions in the early stages of Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 1992;64:7-14.
 17. Linden D, Diehl RR, Berlit P. Sympathetic cardiovascular dysfunction in long-standing idiopathic Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 1997;7:311-314.
 18. Devos D, Kroumova M, Bordet R, Vodougnon H, Guieu JD, Libersa C, et al. Heart rate variability and Parkinson's disease severity. *J Neural Transm (Vienna)* 2003;110:997-1011.
 19. Oka H, Mochio S, Onouchi K, Morita M, Yoshioka M, Inoue K. Cardiovascular dysautonomia in de novo Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;241:59-65.
 20. Haensch CA, Lerch H, Jorg J, Isenmann S. Cardiac denervation occurs independent of orthostatic hypotension and impaired heart rate variability in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:134-137.
 21. Barbic F, Perego F, Canesi M, Gianni M, Biagiotti S, Costantino G, et al. Early abnormalities of vascular and cardiac autonomic control in Parkinson's disease without orthostatic hypotension. *Hypertension* 2007;49:120-126.
 22. Reimann M, Schmidt C, Herting B, Prieur S, Junghanns S, Schweitzer K, et al. Comprehensive autonomic assessment does not differentiate between Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm (Vienna)* 2010;117:69-76.
 23. Holmberg B, Kallio M, Johnels B, Elam M. Cardiovascular reflex testing contributes to clinical evaluation and differential diagnosis of Parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2001;16:217-225.
 24. Nicolini P, Ciulla MM, De Asmundis C, Magrini F, Brugada P. The prognostic value of heart rate variability in the elderly, changing the perspective: from sympathovagal balance to chaos theory. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35:622-638.
 25. Frisoni GB, Fratiglioni L, Fastbom J, Viitanen M, Winblad B. Mortality in nondemented subjects with cognitive impairment: the influence of health-related factors. *Am J Epidemiol* 1999;150:1031-1044.
 26. Matsubayashi K, Okumiya K, Wada T, Osaki Y, Fujisawa M, Doi Y, et al. Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community. *Stroke* 1997;28:2169-2173.
 27. Galluzzi S, Nicosia F, Geroldi C, Alicandri A, Bonetti M, Romanelli G, et al. Cardiac autonomic dysfunction is associated with white matter lesions in patients with mild cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:1312-1315.
 28. Zulli R, Nicosia F, Borroni B, Agosti C, Prometti P, Donati P, et al. QT dispersion and heart rate variability abnormalities in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:2135-2139.
 29. Nicolini P, Ciulla MM, Malfatto G, Abbate C, Mari D, Rossi PD, et al. Autonomic dysfunction in mild cognitive impairment: evidence from power spectral analysis of heart rate variability in a cross-sectional case-control study. *PLoS One* 2014;9:e96656.
 30. Perry EK, Smith CJ, Court JA, Perry RH. Cholinergic nicotinic and muscarinic receptors in dementia of Alzheimer, Parkinson and Lewy body types. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1990;2:149-158.
 31. Allan LM, Ballard CG, Allen J, Murray A, Davidson AW, McKeith IG, et al. Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:671-677.
 32. Barron SA, Rogovski Z, Hemli J. Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction. *Stroke* 1994;25:113-116.
 33. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV, Myllylä VV. Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction. *Stroke* 1996;27:2059-2063.
 34. Lotufo PA, Valiengo L, Bensenor IM, Brunoni AR. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2012;53:272-282.
 35. Surges R, Thijs RD, Tan HL, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. *Nat Rev Neurol* 2009;5:492-504.