심박변이도 지표를 통한 자극 주파수에 따른 경피적 미주신경 자극 효과 분석

강동훈[1], 김정훈[1], 김인영[1*]

한양대학교 생체의공학과[1]

Analysis of the Effectiveness of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation with Heart Rate Variability

Donghun Kang[1], Jeonghoon Kim[1], In Young Kim[1*]

[1]Department of Biomedical Engineering, Hanyang University, Korea

[*]iykim@hanyang.ac.kr

Abstract

The tVNS, one of the electroceuticals, innervates the auricular branch of vagus nerve that affect the parasympathetic nervous system through nucleus of the solitary tract and locus coeruleus-norepinephrine system. Recently, several studies been reported to be effective in relieving symptoms of certain diseases through tVNS. In this study, we analyzed the heart rate variability parameters to assess the activation of parasympathetic nervous system, when stimulation frequency was different. Ten subjects were recruited. Each subject conducted the experiment twice. Therefore, a total of twenty data were acquired. We extracted six parameters(SDNN, RMSSD, pNN50, LF, HF, LF/HF ratio). When comparing the parameters before and after stimulation, we confirmed that the parasympathetic nervous system was activated after stimulation. However, only RMSSD showed a statistical significance($p = 0.027$). In addition, we did not determine which stimulation frequency was more effective through the heart rate variability parameters.

1. 연구 배경

전자약(electroceuticals)은 치료 효과 유도를 위하여 장기, 조직, 신경에 전기신호를 가해주는 새로운 방법으로 전자(electronic)와 약(pharmaceutical)의 합성어이다. 미주신경 자극(vagus nerve stimulation, VNS)은 전자약의 일종으로 부교감신경계(parasympathetic nervous system, PSNS)를 조절한다고 알려진 미주신경을 자극한다 [1]. 과거부터 목(cervical)의 미주신경을 직접 자극하는 자극 방식(invasive vagus nerve stimulation, iVNS)을 통하여 많은 연구가 진행되었지만, 침습적인 자극 방식의 한계점 때문에 iVNS는 보편적 사용이 어렵다는 단점을 지닌다. 최근에는 미주신경의 귓바퀴 가지(auricular branch of vagus nerve, ABVN)를 비침습적으로 자극하는 방식인 경피적 미주신경 자극(transcutaneous vagus nerve stimulation, tVNS)을 통해 특정 질병의 증상을 완화하는 효과를 보인 연구가 보고되고 있다. 하지만, 여전히 자극 파라미터와 그에 따른 효과는 연구에 따라 다르다. 따라서 본 연구에서는 심전도(electrocardiography, ECG)로부터 심박변이도(heart rate variability, HRV) 지표를 추출하여 자극 파라미터 중 주파수에 따른 차이를 분석하고자 한다.

2. 연구 방법

건강한 20대 성인 남성 10명(나이: 27.2 ± 0.92 $years$)을 대상으로, 1명당 2회의 실험을 진행하여, 총 20건의 자극 데이터를 획득하였다.

tVNS 시스템은 자극기 TPD-NH1 (NuEyne, Korea)와 상용 tVNS 전극 (tVNS technologies, Germany)으로 구성하였다 (그림 1). 심전도는 MP150 (BIOPAC System, Inc., USA)를 이용하여 측정하였다. 신호처리 프로그램인 MATLAB (R2021b, The MathWorks, Inc., USA)을 통해 심전도 신호로부터 심박변이도 지표를 추출하였다.

모든 연구대상자는 실험 시작 12시간 이전부터 심전도 신호에 영향을 줄 수 있는 음주, 흡연, 카페인 섭취 등을 자제할 것을 요청받았다. 실험 중에 연구대상자는 침대에 누워서 눈으로부터 약 50 cm 떨어진 태블릿 화면의 십자가를 응시하도록 하였다.

그림 1. 자극기 TPD-NH1 및 상용 tVNS 전극

전기자극의 펄스폭(pulse width)은 200 μs , 파형(waveform)은 이상성 대칭 사각 펄스(biphasic symmetric square pulse)로 고정하였다. 주파수 (frequency)는 20 Hz 또는 100 Hz로 설정하였다. 세기(intensity)는 연구대상자와 자극 주파수에 따라 실험 전에 수치평가척도(numerical rating scale, NRS)를 기준으로 개별로 설정해주었다. 기준 수치평가척도는 6점을 기준으로 하며, 연구대상자에게 적절히 강하지만 통증으로 느껴지지 않는 세기를 선택하도록 하였다.

자극 위치는 귀의 이갑개정(cymba concha)이며, 모든 자극은 왼쪽 귀에 적용되었다. 이는 왼쪽 ABVN을 자극하면 방실결절(atrioventricular node, AV node)로 전달되지만, 오른쪽 ABVN을 자극하면 동방결절 (sinoatrial node, SA node)로 전달되기 때문이며, 더 안전하다고 판단된 왼쪽 귀를 선택하였다 [2].

실험은 자극 주파수에 따라 2개의 블록(block)으로 구성하였으며, 각 블록은 3개의 기간(period)으로 이루어져 있다. 각 기간은 6분이며, 기준 기간 (baseline period), 자극 기간(stimulation period), 회복 기간(recovery period)으로 구분된다. 자극 기간의 경우, 설정한 자극 세기까지 세기가 서서히 증가하는 기간(ramping up period) 1분을 포함하고

있다. 블록의 순서는 순서에 의한 편향을 최소화하기 위하여 임의로 지정하였으며, 블록 사이에는 5분의 휴식 시간을 가졌다 (그림 2).

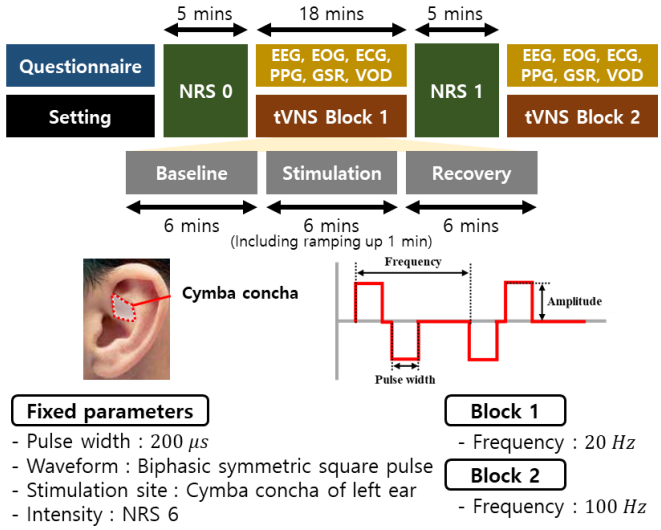

그림 2. 실험 프로토콜

3. 연구 결과

측정된 심전도 신호로부터 시간 영역 및 주파수 영역 심박변이도 지표를 추출하였다. 시간 영역에서는 SDNN, RMSSD, pNN50을 추출하였고, 주파수 영역에서는 LF(0.04~0.15 Hz), HF(0.15~0.4 Hz), LF/HF ratio를 추출하였다.

추출한 모든 심박변이도 지표에 대하여, 자극 전(baseline period), 자극 후(recovery period)를 비교하였다. 자극 후에 부교감신경계가 활성화되는 것을 추출한 모든 심박변이도 지표에서 확인할 수 있었다 (표 1). 하지만, 자극 전과 자극 후를 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이를 보인 지표는 RMSSD(Paired t-test; $p = 0.027$) 뿐이었다.

표 1. 심박변이도 지표별 자극 전후 변화 양상 ($* : p < 0.05$)

지표	자극 전후 변화 양상	지표	자극 전후 변화 양상
SDNN	↑	LF	↓
RMSSD	↑*	HF	↑
pNN50	↑	LF/HF ratio	↓

자극 주파수에 따른 심박변이도의 자극 전, 후 변화 분석을 수행하였다. 심박변이도 지표에 따라 부교감신경계 활성화가 잘 되는 자극 주파수가 다르게 나타났다. SDNN, LF, LF/HF ratio에서는 자극 주파수가 100 Hz 일 때, 부교감신경계 활성화가 더 잘 됨을 확인하였다. 이와 반대로, RMSSD, pNN20, HF에서는 자극 주파수가 20 Hz 일 때, 부교감신경계 활성화가 더 잘 됨을 확인하였다. 하지만 모든 심박변이도 지표에 대하여, 주파수에 따라 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다.

본 연구에는 여러 한계점이 있다. 첫번째 한계점은 자극 전, 자극 후 분석에서 단 하나의 심박변이도 지표에서만 통계적 유의성을 확인할 수 있었다는 것이다. 이는 우리의 자극 시스템과 실험 환경이 부교감신경계를 활성화하기에 적절하지 않았을 가능성이 있다는 것을 의미한다. 두번째 한계점은 자극 주파수에 따라 심박변이도 지표 반응이 다르게 나타났다는 점이다. 우리는 자극 주파수가 100 Hz일 때, 미주신경 신호를 심장을 조절한다고 알려진 고립속계의 핵(nucleus of the solitary tract, NTS) 및 청반-노르에피네프린 시스템(locus coeruleus-norepinephrine system, LC-NE system)을 가장 잘 활성화시킨다는 선행연구를 기반으로 실험 프로토콜을 구성하였다 [3]. 하지만, 본 연구의 결과에서는 일부 심박변이도 지표에서 자극 주파수가 20 Hz 일 때, 부교감신경 활성화가 더 잘 되는 것을 확인하였다. 다음 한계점으로는 자극 전과 자극 후에 대한 지표만을 분석하였다는 것이다. 대부분의 선행연구는 본 연구와 같이 자극 전과 자극 후에 대해서만 분석을 수행하지만, 자극 중에 측정한 신호로부터 지표를 추출하여 분석하는 연구도 일부 존재한다. 또한 최근 tVNS 연구에서는 자극 효과가 길게 유지되지 않는다는 해석이 많아지고 있다. 본 연구에서는 각 기간 6분에 대해 심박변이도 지표를 추출하였기 때문에, 이러한 짧은 자극 효과가 지표에 반영이 안되었을 수 있다. 마지막 한계점은 심전도에 대해서만 분석을 진행했다는 것이다. 본 연구에서 분석을 진행하지 않았지만, 뇌전도(electroencephalography, EEG), 안구전도(electrooculography, EOG), 광용적맥파(photoplethysmography, PPG), 전기피부반응(galvanic skin response, GSR)도 동시에 측정하였다. 뇌전도는 tVNS 연구에서 심전도와 함께 가장 많이 분석하는 신호로, 최근에는 심전도와 뇌전도 사이의 관계를 분석하는 연구도 보고되고 있다.

본 연구에서는 자극 주파수에 따라 심박변이도 지표 반응이 어떤 차이를 보이는 지 분석을 진행하였다. 본 연구의 자극 시스템이 부교감신경을 활성화하지만, 통계적으로 유의하지 않았다. 또한, 본 연구에서 추출한 심박변이도 지표를 통해서는 어떤 자극 주파수가 더 효과가 좋은지 판단할 수 없었다. 추후 연구에서는 앞서 언급한 한계점을 보완한 추가 연구를 진행할 예정이다. 자극 시스템 및 실험 환경 점검 후 추가 실험을 통해 추가 실험을 진행할 예정이다. 또한, 자극 전, 자극 후뿐만 아니라 자극 중에도 지표를 추출하고, 짧은 자극 효과가 반영될 수 있도록 1분의 데이터로부터 심박변이도(ultra-short-term HRV)를 추출할 것이다. 또한 다른 여러 생체신호를 분석하여 자극에 의한 효과가 생체신호 간에 어떤 영향을 미치는지 분석할 예정이다.

4. Acknowledgements

이 연구는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (NRF-2020R1F1A1074431).

5. 참고 문헌

[1] Capilupi, Michael J., Samantha M. Kerath, and Lance B. Becker. "Vagus nerve stimulation and the cardiovascular system." Cold Spring Harbor perspectives in medicine 10.2 (2020): a034173.

[2] Kaniusas, Eugenijus, et al. "Current directions in the auricular vagus nerve stimulation I–a physiological perspective." Frontiers in neuroscience 13 (2019): 854.

[3] Sclocco, Roberta, et al. "Stimulus frequency modulates brainstem response to respiratory-gated transcutaneous auricular vagus nerve stimulation." *Brain stimulation* 13.4 (2020): 970-978.