

불안장애, 우울장애, 외상 및 스트레스 관련 장애의 심박변이 지표 비교 연구

국립정신건강센터 성인정신과,¹ 불안스트레스과,²
국립정신건강센터 정신건강연구소,³ 국립정신건강센터 국가트라우마사업부⁴
김지은¹ · 박도원² · 한지연³ · 이정현^{2,4}

Comparisons of HRV Parameters Among Anxiety Disorder, Depressive Disorder and Trauma-Stressor Related Disorder

Ji-eun Kim, M.D.,¹ Do-won Park, M.A.,² Ji-yeon Han, M.S.,³ Jung Hyun Lee, M.D., Ph.D.^{2,4}

¹Departments of Psychiatry, ²Anxiety and Stress Disorder, National Center for Mental Health, Seoul, Korea

³Mental Health Research Institute, National Center for Mental Health, Seoul, Korea

⁴Division of Disaster Mental Health Services, National Center for Mental Health, Seoul, Korea

ABSTRACT

Objectives : This study aimed to compare autonomic nervous system (ANS) dysregulation and differential relationships with clinical severities between anxiety disorder, depressive disorder, and trauma-stressor related disorder using heart rate variability (HRV) parameters.

Methods : We conducted a retrospective chart review of outpatients from 2017 to 2018 in Stress Clinic of National Center for Mental Health. Total 473 patients were included; 166 anxiety disorder; 184 depressive disorder ; 123 trauma-stressor related disorder. Parameters of 5-min analysis of HRV were compared in three groups. Additionally, we investigated the differential association of each parameters with Clinical Global Impression-Severity Scale (CGI-S) across each group.

Results : No significant differences were found in all HRV parameters between the three groups. However, significant group interactions by CGI-S were found in standard deviation of all RR intervals (SDNN) and the square root of the mean squared differences of successive normal-to-normal intervals (RMSSD) (SDNN, $p=0.017$; RMSSD, $p=0.034$). A negative relationship between CGI-S and SDNN, RMSSD has been found in anxiety disorder and depressive disorder. However, a positive relationship between CGI-S and SDNN, RMSSD has been found in trauma-stressor related disorder.

Conclusions : Despite of no significant differences of each HRV parameter, our findings suggested the differential associations of HRV parameters with clinical severity among anxiety disorder, depressive disorder and trauma-stressor related disorder. In trauma-stressor related disorder, the clinical severity and degree of ANS dysregulation may differ, so more aggressive treatment is suggested.

KEY WORDS : Anxiety disorder · Depressive disorder · Trauma-and Stressor-Related Disorder · Heart rate variability · Clinical global impression.

Received: June 6, 2020 / Revised: June 28, 2020 / Accepted: June 29, 2020

Corresponding author: Jung Hyun Lee, Department of Psychiatry, National Center for Mental Health, 127 Yongmasan-ro, Gwangjin-gu, Seoul 04933, Korea

Tel : 02) 2204-0136 · Fax : 02) 2204-0389 · E-mail : leejunghyun1@gmail.com

서 론

심박변이도(heart rate variability, HRV)는 자율신경계 조절을 평가하는 비침습적이고 유용한 도구이다.¹⁾ 우울 및 스트레스가 자율신경계를 통해 심혈관계에 영향을 미친다는 것이 알려지면서,²⁾ 정신과 영역에서도 HRV의 중요성이 확대되었다.

HRV의 분석은 시간 영역과 주파수 영역이 대표적으로 사용된다. 시간 영역 분석은 정상 심박의 QRS 복합체 사이 간격 혹은 특정 시점에서의 순간 심박수를 측정한 후 연속한 정상 QRS 복합체 간의 시간 간격인 normal-to-normal (NN) interval을 산출하여 그 표준편차(standard deviation of normal RR intervals, SDNN)와 제곱 평균값의 루트값(the square root of the mean squared differences of successive NN intervals, RMSSD) 등을 계산한다. SDNN은 HRV 전체를 대표하며³⁾ 스트레스에 대한 생리적 회복탄력성을 반영하는데, SDNN 자체로도 민감도, 특이도가 높아 심장 허혈 질환 발생의 독립적 예고인자로 사용될 수 있다고 알려져 있다.⁴⁾ RMSSD는 심박동수의 단기 변이를 반영하므로, HF 대역의 심박변이도를 예측하는 데 주로 활용된다.⁵⁾

주파수 영역 분석은 주파수 성분의 신호 강도를 평가하는데, 고주파(high frequency, HF)는 주로 부교감신경계의 활성을 반영하며, 저주파(low frequency, LF)는 교감신경계의 활동을 반영할 것으로 보는 의견이 우세하다. 저주파/고주파 비(low frequency/high frequency ratio, LF/HF ratio)는 자율신경계의 전체적인 균형 정도를 반영한다.⁵⁾

현재까지 우울, 불안, 트라우마, 스트레스와 관련한 HRV 연구에서, 전반적인 심박변이도 저하, 부교감신경 저하, 교감신경 향진이 알려져 있다. 우울장애 환자에서 SDNN, RMSSD, HF는 낮게,⁶⁾ LF/HF는 높게 측정되었으며,⁷⁾ 메타분석에서도 시간 영역의 HRV 지표와 HF의 감소를 보였다.⁸⁾ 외상후 스트레스장애(posttraumatic stress disorder, PTSD) 환자에서도 낮은 RMSSD, HF와 높은 LF가 나타나는 등⁹⁻¹³⁾ 비교적 일관된 결과가 나타났다. 그러나 공황장애에서 낮은 HF^{10,14,15)}와 높은 LF, LF/HF¹⁶⁾가 나타났는데, 오히려 낮은 LF, LF/HF를 보이거나¹⁷⁾ 유의한 차이가 없다는 결과가 보고되기도 하여¹⁸⁻²⁰⁾ 논란의 여지가 있다. 기타 불안장애에서 범불안장애와 사회불안장애가 낮은 HF를 보였다는 결과가 있지만²¹⁻²⁴⁾ 연구의 수가 제한적이다.

HRV를 진단 그룹별로 비교하는 연구도 있었다. 주요우울장애 환자에서 범불안장애 환자에 비해 기저 및 과제수행시 부교감신경 반응성이 떨어져 있었고,²⁵⁾ 공황장애 환자에

비해서는 LF가 더 낮았다.¹⁹⁾ 아울러 단극성 우울증에 비해 양극성 우울증에서 낮은 LF, HF, 높은 LF/HF가 보고되었다.²⁶⁾ 이러한 기존의 연구들은 HRV가 질환군에 따라 차이가 있음을 시사한다.

하지만 HF가 전전두엽의 기능을 반영하며²⁷⁾ 전전두엽의 취약성이 내재화와 외현화를 통해 다양한 질환으로 나타나기 때문에, HRV가 감정과 행동 조절 장애의 광범위한 지표일 뿐 진단의 징후는 아니라는 주장이 있다.²⁸⁾ 또한, 심박변이도의 저하가 다수의 신체 질환과 스트레스 상황에서 공통적으로 나타나는 부교감신경 저하의 표현이라는 제안도 있어,²⁹⁾ 진단에 따른 HRV의 차이는 아직까지 불명확하다고 할 수 있다. 한편 DSM-5에서 과거 불안장애에 포함되었던 PTSD, 급성 스트레스 장애를 반응성 애착장애, 탈억제성 사회적 유대감 장애, 적응장애와 묶어 외상 및 스트레스 관련 장애로 분류하였다.³⁰⁾ 이는 DSM-5에서 증상을 기준으로 하지 않는 유일한 진단군으로, 외상 사건이 원인이 되어 발생한 심리적 반응과 관련된 정신장애로 분류한다.³¹⁾ DSM-5 진단군 분류에 따라 외상 및 스트레스 관련 장애군과 다른 진단군의 HRV를 비교한 연구는 현재까지 없었다.

일부 연구들은 HRV 관련 지표가 질환의 심각도와와의 관련이 있음을 보고하였다. 사회불안장애, 우울장애에서 증상의 심각도와 시간 영역의 HRV 지표가 음의 상관을 보였고,^{22,32,33)} 불안 증상은 HRV와 음의 상관을 보이지만 우울증상 심각도와는 유의한 연관이 없다는 연구도 있었다.³⁴⁾ 우울장애를 대상으로 한 연구에서는 HRV 지표가 전반적 우울 심각도와는 유의한 관련이 없지만 슬픔, 자살 충동 등 특정 증상과는 유의한 상관성을 나타낸 연구가 있었다.³⁵⁾ 증상 심각도와 HRV 지표의 상관성을 분석한 상당수의 연구에서 임상증상의 심각도가 HRV 지표와 유의한 관련이 있다는 결과를 보였다.^{36,37)}

따라서 본 연구는 불안장애가 우울장애에 비해 LF가 높고 HF가 낮을 것으로 예상하였다. 그리고 외상 및 스트레스 관련 장애가 불안장애, 우울장애와 HRV 지표의 차이를 보일 것으로 생각하였고, 이를 검증하고자 하였다. 또한 기존 연구 결과를 토대로 임상적 심각도가 높을수록 자율신경계 불균형이 심할 것으로 가정하고, 임상적 심각도가 HRV 지표에 미치는 영향의 정도가 진단군에 따라 차이를 보이는지 비교하고자 하였다.

방 법

1. 연구대상

2017년 1월부터 2018년 12월까지, 국립정신건강센터 스

트레스 클리닉을 방문한 성인 환자의 후향적 의무기록 데이터베이스를 분석하였다. 스트레스 클리닉 정신과 전문의 4명이 ICD-10 진단분류법에 따라 진단하고, 전반적 임상 인상 심각도(Clinical Global Impression-Severity, CGI-S)를 평가하였다. 이후 DSM-5 분류법에 따라 F41군은 불안장애(공황장애, 공포증, 범불안장애 포함), F32군은 우울장애, F43군은 외상 및 스트레스 관련 장애(PTSD, 급성 스트레스 반응, 적응장애 포함)로 나누었고, 총 473명의 외래 초진 환자의 HRV 결과를 분석하였다. 본 연구는 국립정신건강센터 임상시험심사위원회에서 심의면제를 확인받았다(승인번호 116271-2019-29).

2. 평가도구

1) 심박변이도(Heart Rate Variability, HRV)

연구 대상자의 심박변이도 측정은 SA-3000P (Medicore Inc., Seoul, Korea)를 이용하였다. 조용한 방에서 편안한 자세를 취하게 한 후 안정 상태에서 총 5분간의 단기 심박변이도를 획득하였다. HRV 지표는 선행 연구에서 유의한 결과가 확인된 지표를 선정하였고, 5분 이하의 분석에서는 신뢰도가 낮은 초저주파(very low frequency, VLF)⁵⁾를 제외하였다. 시간 영역에서 SDNN, RMSSD를 분석하였고, 주파수 영역에서는 5분 전체 파워(5-min total power, TP), VLF, LF, HF, LF/HF ratio를 분석하였다. HRV 지표는 비대칭 분포를 보이므로 로그 치환 값을 사용하였다.

2) 전반적 임상 인상 심각도(Clinical Global Impression-Severity)

CGI-S는 임상가가 주관적인 평가를 통해 파악한 임상적 심각도이다. Guy에 의해 고안된 척도로 1=정상(normal, not at all ill), 2=정상과 병의 경계(borderline mentally ill), 3=경도의 병(mildly ill), 4=중등도의 병(moderately ill), 5=심각한 병(markedly ill), 6=매우 심각한 병(severely ill), 7=극히 심각한 병(extremely ill)으로 평정하도록 되어 있다.³⁸⁾ 본 연구에서는 정신건강의학과 전문의가 진료 시 기록한 CGI-S 점수를 사용하였다.

3. 통계 분석

통계적 검증은 STATA 15 (StataCorp 2015. College Station, TX, USA)를 이용하였다. 진단군에 따른 성별, 나이, HRV 지표, CGI-S의 차이를 비교하기 위해 일원변량분석(Analysis of Covariance, ANOVA)을 실시하였다. 다중회귀분석(multivariate regression)은 CGI-S를 종속변수, 각 HRV 지표를 독립변수, 나이와 성별을 공변량으로 사용하였다. 세 진단군에서 CGI-S와 HRV 지표의 관련성의 차이가 유의한지 확인하기 위해 상호작용효과(HRV 지표 X 진단군)를 넣어 검증하였다. 통계적 유의 수준은 p value < 0.05로 하였다.

결 과

1. 인구통계학 및 임상적 특성

총 473명의 환자 중 불안장애는 166명(35.1%), 우울장애는 184명(38.9%), 외상 및 스트레스 관련 장애는 123명(26.0%)이었다. 평균 연령은 36.62 ± 13.94세였고, 남성 190명(40.2%), 여성 283명(59.8%)이었다. 진단분류에 따른 나이는 불안장애 37.50 ± 14.11, 우울장애 36.29 ± 14.51, 외상 및 스트레스 관련 장애 36.62 ± 13.14로 유의한 차이를 보였다[F(54, 472)=1.42, p=0.033]. 진단분류에 따른 성별, CGI-S의 차이는 보이지 않았다(Table 1).

2. 진단분류에 따른 HRV 지표 비교

불안장애, 우울장애, 외상 및 스트레스 관련 장애 환자군의 HRV 지표를 비교하여 그 결과를 Table 2에 제시하였다. 전체 연구대상자의 시간 영역에서 SDNN 평균은 35.32 ± 17.19, RMSSD의 평균은 25.50 ± 14.68로 측정되었고, 주파수 영역에서 TP (log) 평균은 6.60 ± 1.04, LF (log)의 평균은 5.35 ± 1.26, HF (log)의 평균은 4.84 ± 1.23, LF/HF의 평균은 2.83 ± 3.57이었다.

진단분류별 HRV 지표를 비교한 결과, 모든 HRV 변수는 세 집단 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2).

Table 1. Demographic characteristics and clinical global impression-severity score in participants

	Total (n=473)	Anxiety disorder (n=166)	Depressive disorder (n=184)	Trauma · stressor related disorder (n=123)	Statistical value
Age	36.62 ± 13.94	37.50 ± 14.11	36.29 ± 14.51	36.62 ± 13.14	F(54, 472) = 1.42*
Sex (male)	190 (40.2%)	76 (45.8%)	68(37.0%)	46(37.4%)	Chi2 (2) = 3.36
CGI-S	3.58 ± 1.33	3.74 ± 0.97	3.44 ± 1.68	3.60 ± 1.25	F(5, 266) = 1.91

* : p < 0.05, ** : p < 0.01. CGI-S : Clinical Global Impression-Severity Scale

Table 2. Group comparisons of parameters of 5-min analysis of HRV (mean ± SD)

	Total	Anxiety disorder	Depressive disorder	Trauma · stressor related disorder	Statistical value F (df)
Time domain analysis of HRV parameters					
SDNN	35.32 ± 17.19	34.73 ± 16.36	35.18 ± 16.47	35.33 ± 15.99	F(1,392)=0.09
RMSSD	25.50 ± 14.68	23.44 ± 12.83	27.45 ± 16.37	25.49 ± 12.52	F(1,392)=1.76
Frequency domain analysis					
TP (log)	6.60 ± 1.04	6.58 ± 1.07	6.58 ± 1.01	6.63 ± 1.03	F(1,392)=0.15
LF (log)	5.35 ± 1.26	5.27 ± 1.31	5.39 ± 1.20	5.37 ± 1.27	F(1,392)=0.51
LF norm	60.51 ± 20.68	62.00 ± 2.75	58.00 ± 21.45	59.65 ± 20.73	F(1,392)=1.00
HF (log)	4.84 ± 1.23	4.69 ± 1.28	5.00 ± 1.24	4.89 ± 1.15	F(1,392)=2.16
HF norm	39.50 ± 20.69	38.02 ± 20.75	42.01 ± 21.45	40.35 ± 20.73	F(1,392)=1.00
LF/HF	2.83 ± 3.57	3.01 ± 3.33	2.58 ± 3.32	2.75 ± 3.60	F(1,392)=0.44

* : p < 0.05, ** : p < 0.01. HRV : heart rate variability, SDNN : standard deviation of normal RR intervals, RMSSD : the square root of the mean squared differences of successive normal-to-normal intervals, TP : total power, LF : low frequency, HF : high frequency

Table 3. Interactions between HRV parameters and diagnostic groups in multiple regression model predicting CGI-severity

	Main Effects		Group Interaction Effect	
	Parameter B (SE)	p value	Parameter B (SE)	p value
Time domain analysis of HRV parameters				
SDNN	-0.032 (0.012)*	0.010	0.014 (0.006)*	0.017
RMSSD	-0.043 (0.016)**	0.009	0.017 (0.008)*	0.034
Frequency domain analysis				
TP (log)	-0.456 (0.199)*	0.023	0.182 (0.096)	0.059
LF (log)	-0.334 (0.173)	0.055	0.101 (0.081)	0.214
HF (log)	-0.402 (0.175)*	0.023	0.150 (0.089)	0.093
LF/HF	-0.036 (0.072)	0.620	-0.006 (0.038)	0.885

Covariates : age, sex. * : p < 0.05, ** : p < 0.01. SDNN : standard deviation of normal RR intervals, RMSSD : the square root of the mean squared differences of successive normal-to-normal intervals, TP : total power, LF : low frequency, HF : high frequency

3. 진단분류에 따른 HRV와 CGI-S의 상관 분석

Table 3는 임상적 심각도(CGI-S)와 HRV 변수의 연관성이 진단분류에 따라 유의한 상호작용이 있는지 분석한 결과이다. HRV 지표 중 SDNN, RMSSD에서 진단 그룹 간 유의한 차이가 나타났다(SDNN, p=0.017 ; RMSSD, p=0.034). SDNN은 불안장애군과 우울장애군에서 음의 관련성을 나타냈는데 반해, 외상 및 스트레스 관련 장애군에서는 양의 관련성을 보였다(Fig. 1A). RMSSD에서도 역시 불안장애군과 우울장애군은 음의 상관성, 외상 및 스트레스 관련 장애군은 양의 상관성을 보였다(Fig. 1B).

고 찰

불안장애, 우울장애, 외상 및 스트레스 관련 장애 환자의

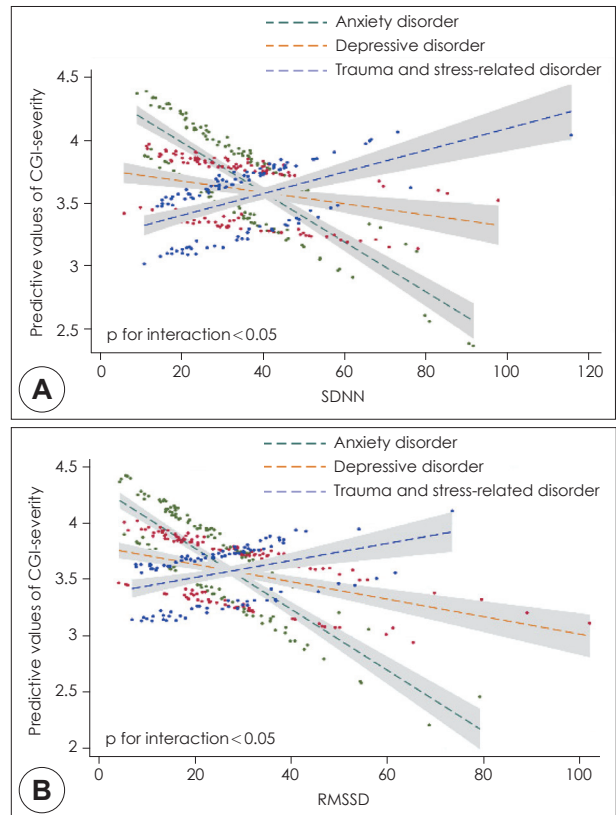


Fig. 1. Associations between CGI-Severity and HRV parameters and Group Interaction. A and B depicts differential associations of SDNN and RMSSD with CGI-Severity in each diagnostic group. There was positive association in trauma and stress-related disorder group while negative association in both depressive disorder and anxiety disorder groups.

진단군 간에 LF, HF, LF/HF의 차이가 있을 것이라는 본 연구의 가설과 달리 진단군 간 유의한 차이는 나타나지 않았다. 그러나, 임상증상 심각도와 HRV 변수의 관련성에서는 진단군 간 상호작용이 유의하였다. SDNN과 RMSSD 변

수에서 진단군 간 서로 다른 방향의 상관성을 보였다.

각 군에서 HRV의 유의한 차이는 없었다. 선행 연구에서 진단에 따른 HRV 차이가 보고되었으나,^{19,25)} 주요우울장애와 각각 범불안장애, 공황장애의 두 가지 세부 진단을 서로 비교하여 유의한 결과가 도출되었다는 것에서 본 연구와 차이점이 있다. 또 다른 연구에서 PTSD와 공황장애 간 HRV의 차이가 없었고, 트라우마 기억 회상시의 심박동수, LF 반응도만 유의한 차이가 있었다.¹⁰⁾ 이처럼 추가적으로 유의한 분석결과가 없는 경우에 출판되지 않을 가능성을 고려하면, HRV가 진단에 따라 특징적인 것이 아니라 다수의 질환에서 공통적으로 나타나는 부교감신경 저하의 표현이라는 주장에 무게가 실린다.²⁹⁾

그러나, DSM-5를 이용한 광범위한 진단 분류를 사용하였을 때, 공존 질환 여부에 대한 통계적 통제가 이루어지지 않은 것이 영향을 주었을 수 있다. 한편, HRV 검사 결과는 음주, 흡연, 카페인, 육체 활동 등 외부 요인의 영향을 받는 것으로 알려져 있다.^{39,40)} 본 연구는 외래 방문 환자를 대상으로 수집된 HRV 검사 결과를 사용하였으므로 이러한 교란 변수가 충분히 통제되지 못하였다.

진단 분류에 따른 HRV 지표의 차이는 유의하지 않았지만, 임상적 심각도와 HRV 지표 사이의 연관성은 진단군에 따라 유의미한 차이를 보였다. 불안장애, 우울장애군에서 CGI-S가 높을수록 SDNN이 낮았고, 외상 및 스트레스 관련 장애에서는 반대의 상관성을 보였다. RMSSD에서도 동일한 결과가 도출되었다.

불안장애, 우울장애에서 증상이 심할수록 SDNN, RMSSD가 낮아지는 경향을 보인 결과는 이전 연구와 일치한다. 한 연구에서 사회불안장애 환자의 증상 심각도증가와 SDNN, RMSSD의 감소의 연관성이 확인되었다.²²⁾ 우울장애에서도 해밀턴 우울평가척도(Hamilton Depression Rating Scale)로 평정한 임상적 심각도와 HRV 지표가 상당한 연관성을 보였고,³²⁾ 증상이 심할수록 RMSSD, HF가 감소하였다.³³⁾ 국내에서도 공황장애 환자의 상태 불안 척도와 SDNN이 역상관을 드러낸 연구 결과가 있다.⁴¹⁾

반면, 외상 및 스트레스 관련 장애에서 임상적 심각도가 높을수록 오히려 SDNN, RMSSD가 높아지는 결과가 나왔다. 이는 만성 PTSD 환자를 대상으로 한 연구에서 과각성이 심할수록 SDNN, RMSSD가 낮게 측정된 것과 반대라고 볼 수 있다.⁴²⁾ 북한 이주민 PTSD 환자를 대상으로 한 연구에서, 미네소타 다면적 인성검사(Minnesota Multiphasic Personality Inventory, MMPI)-PTSD로 평가한 증상 심각도와 LF/HF의 순상관 관계가 보고되었고,⁴³⁾ 참전 군인을 대상으

로 한 최근의 PTSD 연구에서도, Clinician Administered PTSD Scale (CAPS) 점수가 높을수록 HF가 낮아졌는데, 특히 재경험 증상과 연관이 있었다.⁴⁴⁾

과거 연구들에서 PTSD군이 공황장애나 대조군에 비해, 회상 스트레스를 주었을 때 심박수, LF 증가의 반응성이 떨어지는 것이 확인되었고,¹⁰⁾ PTSD군에서 대조군에 비해 anger recall task시 부교감신경 감소의 정도가 작았던 연구도 있었다.⁴⁵⁾ PTSD에서 증상의 심각도와 회상 자극시의 반응도 차이를 확인한 연구는 찾을 수 없었으나, 증상이 심한 환자에서 회상 자극에 대한 반응성이 떨어지면서 오히려 증상이 심하지 않은 환자의 SDNN, RMSSD가 더 낮아졌을 가능성이 있다. 또한 PTSD를 과각성군과 해리군으로 나눈 연구의 경우, 해리군이 트라우마 자극에도 심박수가 반응하지 않았는데,⁴⁶⁾ 해리나 감정적 마비가 주증상인 환자에서 CGI-S는 높게 평가되나, 회상 자극 이후 심박변이도 감소가 크지 않을 수 있다.

이 밖에도, 외상 및 스트레스 관련 장애군에 PTSD, 급성 스트레스 반응 뿐만 아니라 적응장애 등이 포함된 것이 결과에 영향을 주었을 수 있다. 이러한 환자들은 급성 스트레스로 심한 증상을 나타낼 수 있지만 자율신경계의 불균형, 특히 SDNN, RMSSD가 대변하는 전반적인 자율신경계 조절 능력은 상대적으로 보존되어 있을 것이라고 예상할 수 있다. 아울러, 만성 PTSD의 환자가 초진으로 방문하였을 경우에도, 증상이 과각성, 감정적 마비에서 재경험, 그리고 장기간의 과각성으로 나아가는 경향을 고려했을 때,⁴⁷⁾ 이환 기간이 길고 과각성 증상을 보이지만 그 외 증상이 심하지 않은 환자에서 CGI-S가 낮게 측정되었을 가능성이 있다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째로, 5분 동안 측정된 HRV 결과를 사용하여 24시간 측정에 비해 안정적인 자율신경계 기능을 평가하기 어려웠다는 점이다. 둘째, 임상적 심각도를 평정하기 위해 사용된 CGI의 기준이 모호하고 임상가에 따라 편차가 있을 수 있다. 셋째로, HRV에 영향을 줄 수 있는 음주, 흡연, 카페인, 육체 활동 등의 교란 변수를 통제하지 못했다. 넷째로, 정상 대조군에 대한 검사가 시행되지 않았다는 제한점이 있다. 마지막으로 외래 초진 환자를 대상으로 하였지만 타병원에서의 정신과적 기왕력과 투약 여부가 고려되지 않아 해석에 주의를 요한다.

그러나 많은 수의 환자를 대상으로, DSM-5 진단군 분류에 따라 HRV를 비교하였다는 점에서 큰 의의가 있다. 본 연구 결과, 외상 및 스트레스 관련 장애에서 증상 심각도와 자율신경계 지표와의 관련성이 불안장애, 우울장애와는 차이가 있었다. 외상 및 스트레스 관련 장애 환자에서 임상가의

심각도 평가에 비해 심박변이도 이상이 더 심하거나, 그 반대의 관계를 보일 수 있음이 시사된다. 외상 및 스트레스 관련 장애 환자에서 HRV 검사를 통해 추가적인 정보를 얻는 것이 도움이 될 수 있을 것이다. 또한, 향후 PTSD 환자를 대상으로, 외상 관련 임상증상 심각도와 HRV의 관련성에 대한 추가적 연구가 필요할 것으로 보인다.

Acknowledgments

본 연구는 2020년도국립정신건강센터 임상연구사업(과제번호 2020-02)의 지원을 받아 수행된 연구임.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- (1) 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.
- (2) McCraty R, Atkinson M, Tiller WA, Rein G, Watkins AD. The effects of emotions on short-term power spectrum analysis of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1995;76:1089-1093.
- (3) Malik M. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *J Annals of Noninvasive Electrocardiology* 1996;1:151-181.
- (4) Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004;134:514-522.
- (5) Kim BS, Min JA. Application and interpretation of HRA in Stress Clinics;2015. p.14-20.
- (6) Licht CM, De Geus EJ, Van Dyck R, Penninx BW. Association between anxiety disorders and heart rate variability in The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychosom Med* 2009;71:508-518.
- (7) Udupa K, Sathyaprabha T, Thirthalli J, Kishore K, Lavekar G, Raju T, Gangadhar B. Alteration of cardiac autonomic functions in patients with major depression: a study using heart rate variability measures. *J Affect Disord* 2007;100:137-141.
- (8) Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2010;67:1067-1074.
- (9) Cohen H, Kotler M, Matar MA, Kaplan Z, Miodownik H, Cassuto Y. Power spectral analysis of heart rate variability in posttraumatic stress disorder patients. *Biol Psychiatry* 1997;41:627-629.
- (10) Cohen H, Benjamin J, Geva AB, Matar MA, Kaplan Z, Kotler M. Autonomic dysregulation in panic disorder and in post-traumatic stress disorder: application of power spectrum analysis of heart rate variability at rest and in response to recollection of trauma or panic attacks. *J Psychiatry Research* 2000;96:1-13.
- (11) Moshe Kotler M, Matar M, Kaplan ZJS. Normalization of heart rate variability in post-traumatic stress disorder patients following fluoxetine treatment: preliminary results. *J Sat* 2000; 26:18.
- (12) Hauschildt M, Peters MJ, Moritz S, Jelinek L. Heart rate variability in response to affective scenes in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychol* 2011;88:215-222.
- (13) Lakusic N, Fuckar K, Mahovic D, Cerovec D, Majsec M, Stancin N. Characteristics of heart rate variability in war veterans with post-traumatic stress disorder after myocardial infarction. *Mil Med* 2007;172:1190-1193.
- (14) Alvarenga ME, Richards JC, Lambert G, Esler MD. Psychophysiological mechanisms in panic disorder: a correlative analysis of noradrenaline spillover, neuronal noradrenaline reuptake, power spectral analysis of heart rate variability, and psychological variables. *Psychosom Med* 2006;68:8-16.
- (15) Kang EH, Lee IS, Park JE, Kim KJ, Yu BH. Platelet serotonin transporter function and heart rate variability in patients with panic disorder. *J Korean Med Sci* 2010;25:613-618.
- (16) Martinez JM, Garakani A, Kaufmann H, Aaronson CJ, Gorman JM. Heart rate and blood pressure changes during autonomic nervous system challenge in panic disorder patients. *Psychosom Med* 2010;72:442-449.
- (17) McCraty R, Atkinson M, Tomasino D, Stuppy WP. Analysis of twenty-four hour heart rate variability in patients with panic disorder. *Biol Psychol* 2001;56:131-150.
- (18) Ito T, Inoue Y, Sugihara T, Yamada H, Katayama S, Kawahara R. Autonomic function in the early stage of panic disorder: power spectral analysis of heart rate variability. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;53:667-672.
- (19) Kikuchi M, Hanaoka A, Kidani T, Remijn GB, Minabe Y, Munescu T, Koshino Y. Heart rate variability in drug-naive patients with panic disorder and major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:1474-1478.
- (20) Slaap BR, Nielen MM, Boshuisen ML, van Roon AM, den Boer JA. Five-minute recordings of heart rate variability in obsessive-compulsive disorder, panic disorder and healthy volunteers. *J Affect Disord* 2004;78:141-148.
- (21) Thayer JF, Friedman BH, Borkovec TD. Autonomic characteristics of generalized anxiety disorder and worry. *Biol Psychiatry* 1996;39:255-266.
- (22) Alvares GA, Quintana DS, Kemp AH, Van Zwielen A, Balentine BW, Hickie IB, Guastella AJ. Reduced heart rate variability in social anxiety disorder: associations with gender and symptom severity. *PLoS One* 2013;8:e70468.
- (23) Gaebler M, Daniels JK, Lamke JP, Fydrich T, Walter H. Heart rate variability and its neural correlates during emotional face processing in social anxiety disorder. *Biol Psychol* 2013; 94:319-330.
- (24) Pittig A, Arch JJ, Lam CW, Craske MG. Heart rate and heart

- rate variability in panic, social anxiety, obsessive-compulsive, and generalized anxiety disorders at baseline and in response to relaxation and hyperventilation. *Biol Psycho* 2013;87:19-27.
- (25) **Shinba T.** Major depressive disorder and generalized anxiety disorder show different autonomic dysregulations revealed by heart-rate variability analysis in first-onset drug-naive patients without comorbidity. *Psychiatry Clin Neurosci* 2017;71:135-145.
- (26) **Chang HA, Chang CC, Kuo TB, Huang SY.** Distinguishing bipolar II depression from unipolar major depressive disorder: Differences in heart rate variability. *World J Biol Psychiatry* 2015;16:351-360.
- (27) **Ahern GL, Sollers JJ, Lane RD, Labiner DM, Herring AM, Weinand ME, Hutzler R, Thayer JF.** Heart rate and heart rate variability changes in the intracarotid sodium amobarbital test. *Epilepsia* 2001;42:912-921.
- (28) **Beauchaine TP, Thayer JF.** Heart rate variability as a transdiagnostic biomarker of psychopathology. *Int J Psychophysiol* 2015;98:338-350.
- (29) **Gidron Y, Deschepper R, De Couck M, Thayer JF, Velkeniers B.** The Vagus Nerve Can Predict and Possibly Modulate Non-Communicable Chronic Diseases: Introducing a Neuro-immunological Paradigm to Public Health. *J Clin Med* 2018;7.
- (30) **Friedman MJ, Resick PA, Bryant RA, Strain J, Horowitz M, Spiegel D.** Classification of trauma and stressor-related disorders in DSM-5. *Depress Anxiety* 2011;28:737-749.
- (31) **Pai A, Suris AM, North CS.** Posttraumatic Stress Disorder in the DSM-5: Controversy, Change, and Conceptual Considerations. *Behav Sci (Basel)* 2017;7.
- (32) **Agelink MW, Majewski T, Wurthmann C, Postert T, Linka T, Rotterdam S, Klieser E.** Autonomic neurocardiac function in patients with major depression and effects of antidepressive treatment with nefazodone. *J Affect Disord* 2001;62:187-198.
- (33) **Agelink MW, Boz C, Ullrich H, Andrich J.** Relationship between major depression and heart rate variability: Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *J Psychiatry Research* 2002;113:139-149.
- (34) **Watkins LL, Grossman P, Krishnan R, Blumenthal JA.** Anxiety reduces baroreflex cardiac control in older adults with major depression. *Psychosom Med* 1999;61:334-340.
- (35) **Rottenberg J, Wilhelm FH, Gross JJ, Gotlib IH.** Respiratory sinus arrhythmia as a predictor of outcome in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2002;71:265-272.
- (36) **Green KT, Dennis PA, Neal LC, Hobkirk AL, Hicks TA, Watkins LL, Hayano J, Sherwood A, Calhoun PS, Beckham JC.** Exploring the relationship between posttraumatic stress disorder symptoms and momentary heart rate variability. *J Psychosom Res* 2016;82:31-34.
- (37) **D'Souza JM, Wardle M, Green CE, Lane SD, Schmitz JM, Vujanovic AA.** Resting Heart Rate Variability: Exploring Associations With Symptom Severity in Adults With Substance Use Disorders and Posttraumatic Stress. *J Dual Diagn* 2019; 15:2-7.
- (38) **Guy W.** ECDEU assessment manual for psychopharmacology. US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service;1976.
- (39) **Rennie KL, Hemingway H, Kumari M, Brunner E, Malik M, Marmot M.** Effects of moderate and vigorous physical activity on heart rate variability in a British study of civil servants. *Am J Epidemiol* 2003;158:135-143.
- (40) **Dinas PC, Koutedakis Y, Flouris AD.** Effects of active and passive tobacco cigarette smoking on heart rate variability. *Int J Cardiol* 2013;163:109-115.
- (41) **Nam DH, Min JA, Chae JH.** Correlations of Psychiatric Symptoms and Positive Psychological Factors with Heart Rate Variability (HRV) in Patients of Panic Disorder. *Psychiatry Res* 2012; 20:221-228.
- (42) **Park JE, Lee JY, Kang SH, Choi JH, Kim TY, So HS, Yoon IY.** Heart rate variability of chronic posttraumatic stress disorder in the Korean veterans. *Psychiatry Res* 2017;255:72-77.
- (43) **Song BA, Yoo SY, Kang HY, Byeon SH, Shin SH, Hwang EJ, Lee SH.** Post-traumatic stress disorder, depression, and heart-rate variability among North Korean defectors. *Psychiatry Investig* 2011;8:297.
- (44) **Grupe DW, Imhoff-Smith T, Wielgosz J, Nitschke JB, Davidson RJ.** A common neural substrate for elevated PTSD symptoms and reduced pulse rate variability in combat-exposed veterans. *Psychophysiology* 2020;57:e13352.
- (45) **Hughes JW, Dennis MF, Beckham JC.** Baroreceptor sensitivity at rest and during stress in women with posttraumatic stress disorder or major depressive disorder. *Journal of Traumatic Stress* 2007;20:667-676.
- (46) **Lanius RA, Bluhm R, Lanius U, Pain C.** A review of neuroimaging studies in PTSD: heterogeneity of response to symptom provocation. *J Psychiatr Res* 2006;40:709-729.
- (47) **Doron-LaMarca S, Niles BL, King DW, King LA, Pless Kaiser A, Lyons MJ.** Temporal associations among chronic PTSD symptoms in US combat veterans. *Journal of Traumatic Stress* 2015; 28:410-417.

국문초록

연구목적

이 연구는 심박변이도(Heart rate variability, HRV) 지표를 이용하여, 불안장애, 우울장애, 외상 및 스트레스 관련 장애의 차이를 비교하고 증상 심각도와와의 연관성을 보고자 한다.

방 법

2017년부터 2018년까지 국립정신건강센터 스트레스 클리닉 내원 환자의 후향적 의무기록을 분석하였다. 총 473명 환자(불안장애 166명, 우울장애 184명, 외상 및 스트레스 관련 장애 123명)의 HRV 지표의 진단 군간 차이를 비교하였다. 또한 지표와 전반적 임상 인상 심각도(Clinical Global Impression-Severity Scale, CGI-S)의 연관성이 진단군에 따른 차이를 보이는지 분석하였다.

결 과

세 군에서 HRV 지표는 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나, 심박도 간격(normal-to-normal, NN)의 표준 편차(standard deviation of normal RR intervals, SDNN)와 연속된 NN 간격들의 변이의 제곱 평균값의 루트 값(the square root of the mean squared differences of successive NN intervals, RMSSD)의 CGI-S와의 관련성은 그룹 간 유의한 차이가 나타났다(SDNN, $p=0.017$; RMSSD, $p=0.034$). 불안장애와 우울장애에서는 CGI-S에 따른 SDNN, RMSSD가 음의 관련성을 보였지만, 외상 및 스트레스 관련 장애에서는 양의 관련성을 보였다.

결 론

본 연구에서 세 군의 HRV 지표는 차이를 보이지 않았지만, 각 군에서 지표와 임상적 심각도와의 연관성은 다른 양상을 보였다. 본 연구 결과는 외상 및 스트레스 관련 장애군은 HRV의 특징 및 임상적 활용이 불안 및 우울장애와 다를 수 있음을 시사한다.

중심 단어 : 불안장애 · 우울장애 · 외상 및 스트레스 관련 장애 · 심박변이도 · 전반적 임상 인상 심각도.