

만성 외상 후 스트레스 장애 환자에서 심박변이도와 증상과의 상관관계 : 외상증상과 심박변이도 관계

한국보훈복지의료공단 중양보훈병원¹ 연세대학교 의과대학 대학원 정신과학교실,² 의료법인 계요의료재단 계요병원³
박진수¹ · 강석훈^{1,2} · 박주연³ · 최진희¹ · 소형석¹ · 김기원¹ · 최하연¹

The Relationship between Heart Rate Variability and Symptoms in Subjects with Chronic Posttraumatic Stress Disorder

Jinsoo Park, MD¹, Sukhoon Kang, MD^{1,2}, Joo Eon Park, MD, PhD³, Jin Hee Choi, MD¹,
Hyung Seok So, MD¹, Kiwon Kim, MD, PhD¹, and Hayun Choi, MD¹

Department of Psychiatry¹, Veteran Health Service Medical Center, Seoul,
Department of Psychiatry², Graduate School, Yonsei University, College of Medicine, Seoul,
Department of Psychiatry³, Keyo Hospital, Uiwang, Korea

ABSTRACT

Objective : Heart rate variability (HRV) is known to reflect autonomic nervous system activity. Individuals with posttraumatic stress disorder (PTSD) are reported to have lower HRVs. We attempted to find HRV indices with head up tilt position that reflect the symptoms well in order to evaluate PTSD symptoms.

Methods : Sixty-seven patients with PTSD and 72 patients without PTSD were assessed using the PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5), the Beck Depression Inventory, the Beck Anxiety Inventory and the Pittsburgh Sleep Quality Index. HRV was measured in the head-up tilt position. We collected data regarding heart rate (HR), standard deviation of the NN intervals (SDNN), the square root of the mean squared differences of successive NN intervals (RMSSD), log low-frequency (LNLF) and log high-frequency (LNHF).

Results : The value of LNHF was different according to presence or absence of PTSD after head-up tilt position. In the findings of the association between PTSD symptoms and HRV indices as based on head-up tilt, LNHF had a significant correlation with the total score of PCL-5.

Conclusion : The reduction of the high-frequency component of HRVs in the PTSD group might reflect more PTSD symptoms. (Anxiety and Mood 2020;16(2):83-90)

KEY WORDS : Posttraumatic stress disorder · Heart rate variability · PTSD Checklist for DSM-5.

서 론

심리적 외상은 외부 환경의 변화들이 스트레스와 관련된 새로운 징후들과 증상들을 유발하는 정신적 사건이어서, 외부적 충격의 크기나 심각도와 항상 동일하지 않을 수도 있다. 일부 사람들은 끔찍한 사건들을 견뎌내지만, 반면에 어떤 사람들은 어떤 사건의 외상에 고통스럽게 사로잡혀 괴로워한다.

외상 후 스트레스 장애(Posttraumatic stress disorder, PTSD)는 대단히 충격적이거나 스트레스를 많이 주는 사건들에 대한 반응 때문에 발생한 가장 잘 알려진 장애들 중에 하나이다. PTSD의 평생 유병률은 미국 시민의 7%에서 9%까지 이르는 것으로 알려져 있다.¹ 하지만, 국립 베트남 참전용사 재 적응 연구(The National Vietnam Veterans Readjustment Study, NVVRS)에서 남성의 30.9%와 여성의 26.9%에서 PTSD가 있는 것으로 보고되었고,² 한국 베트남 참전용사 연구에서 퇴역군인들의 23%에서 PTSD가 있는 것으로 보고된 것과 같이 퇴역군인들에게 PTSD의 유병률은 더 높다.³

시상하부-뇌하수체-부신 축(Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis) 그리고 교감신경-부신수질 축(Sympatho-adrenal medullary axis)의 두 경우에서 나타나는 변화

Received : March 24, 2020 / Revised : August 28, 2020

Accepted : October 13, 2020

Address for correspondence

Sukhoon Kang, M.D., Department of Psychiatry, Veteran Health Service Medical Center, 53 Jinhwangdo-ro 61-gil, Gangdong-gu, Seoul 05368, Korea
Tel : +82-2-2225-1483, Fax : +82-2-2225-3947
E-mail : sukhoon.kang@yonsei.ac.kr

들은 PTSD의 불안과 공포를 조정하는 스트레스 반응과 관계가 있었다.⁴ 침습적 사고와 과각성과 같은, PTSD의 일부 임상 증상들은 또한 자율신경계(Autonomic nervous system, ANS)와 관련이 있는 것으로 보고되었다.⁵ 특히, 부교감신경계(Parasympathetic nervous system, PNS)는 억제되고 교감신경계(Sympathetic nerve system, SNS)는 지속적인 방식으로 활성화되어서, 혈관에 에피네프린과 노르에피네프린을 분비하고,⁶ 그 결과 혈관수축과 근경직이 나타나며, 혈압 상승과 심박변이(Heart rate variability, HRV)에 변화를 일으킨다.⁷

HRV는 단순하고 비 침습적인 방법으로 심박변이를 평가할 수 있다는 장점이 있지만, 동일 진단군을 대상으로 시행한 연구마다 서로 결과가 일치하지 않는 경우가 있었다. 예를 들어 PTSD를 가진 환자를 대상으로 시행한 연구에서는 대조군에 비하여 높은 LF 파워가 나타난다고 하였으나⁸ 다른 연구에서는 낮은 LF HRV가 나타났다.⁹ 결과값이 연구마다 상이한 이유는 여러 가지를 고려할 수 있을 텐데, 실험 대상군의 약물 사용 여부, 정신 및 의학적 동반 질환을 포함한 요소들, 혹은 작은 표본 크기 등은 혼란 변수의 원인이 될 수 있을 것이다.¹⁰⁻¹² 무엇보다 24시간 HRV 분석 방법이 아닌 단시간 검사는 생리적 상태의 급격한 변화들과 관련된 심박의 일시적 변화들을 충분히 평가할 수 없는 한계점도 있을 것이다.¹³ 신체의 예민성을 극복하고 질환에 따른 HRV의 민감도를 높이기 위해서 혈액학적 부하검사가 시도되기도 하였다.¹⁴ 대표적으로 기립자세를 이용한 방법인데, 이는 심혈관계에 혈류역학적 응력을 유발하고 상대적으로 심실의 직경이 축소되어 결과적으로 심장으로 유입되는 정맥혈은 감소한다.¹⁴ 교감신경계의 활동에서 이런 순간적 상승은 심실 수축력의 증가를 초래하는데, 그것은 PTSD에서 관찰된 것과 유사한 반응으로 볼 수 있다.¹⁴ 한편, 전(前) 고혈압 범위에서 휴지기 혈압이 증가할 때 PTSD 환자에서 뇌혈관 질환(Cerebrovascular disease, CVD)이 발생할 위험성이 높아질 수 있으므로¹⁵ 기립 검사 검사를 시행할 경우 혈압이 상승하면서 이러한 문제가 발생할 가능성을 배제하기 위하여 CVD와 관련된 정보를 포함시킬 필요가 있었다. 이러한 점을 착안하여 본 연구는 만성 PTSD 환자에서 자율신경 기능의 질병 특이적 변화를 평가하기 위해 경사 테이블을 사용하여 기립 검사 후, 혈액학적 스트레스를 준 상태에서 심박변이도를 측정하고 이 지표와 PTSD 증상의 관계를 평가해보고자 하였다.

대상 및 방법

피험자들

광고를 통해서, 실험군은 베트남전 참전과 관련된 외상을

포함하여 다양한 외상을 경험한 자를 대상으로 안내하였으며, 대조군은 외상 경험을 포함하여, 어떠한 정신과적 질환력도 없는 자가 지원하도록, 환자의 보호자 등을 포함하여 일반인을 대상으로 안내하였다. 모든 참가자들은 2014년 10월부터 2015년 6월까지 한국보훈복지의료공단 중앙보훈병원의 정신건강의학과에서 모집되었다. 모집된 실험군에서 기질성정신장애, 조현병, 양극성장애, 현재 물질사용장애, 그리고 현재 주요 우울장애(Major depressive disorder, MDD)를 포함해서, 다른 정신질환이 있는 참가자들은 배제되었다. 고혈압(Hypertension, HTN), 고지질혈증, 당뇨병(Diabetes mellitus, DM), 또는 뇌혈관 질환(CVD)에 대해서 약물치료를 받고 있는 피험자들은 약물치료 양상으로 분류되어 포함되었다. 조절되지 않는 고혈압이나 당뇨병 혹은 허혈성 심장질환, 부정맥, 또는 심부전과 같은 치료가 어려운 심혈관계 문제들이 있는 지원자들을 내과 자문 협진을 통해서 내과 전문의가 진료한 후에 HRV 평가에 영향을 미칠 수 있는 환자들은 배제하였다. 211명의 참가자들 중에 141명은 포함되고, 70명의 피험자들은 의학적 문제들(n=47 ; 조절되지 않는 고혈압=4, 조절되지 않는 고지혈증=1, 조절되지 않는 당뇨병=12, 허혈성 심장 질환=8, 부정맥=10, 협심증=4, 심근 경색=5, 그리고 경도 인지 장애=3), 베타 차단제 또는 칼슘 채널차단제의 사용(n=5), 그리고 HRV 측정과정에서 환자의 움직임, 혹은 장비의 오작동에 의한 결함들이나 측정 후에 발견된 원시 측정값의 결함들(artifacts)(n=18)로 인하여 배제되었다. 모든 참가자들에게 서면동의서를 제공했다. 본 연구의 프로토콜은 한국보훈복지의료공단 중앙보훈병원의 생명윤리위원회로부터 승인을 받았다.

절 차

모든 피험자들에게 임상적 검사, 정신적 평가, 그리고 HRV 측정을 시행하였다. 모든 정신장애는 정신건강의학과 전문의가 정신장애 진단 및 통계 편람, 5판(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition, DSM-5)¹⁶을 이용해서 진단하고 평가하였다. 또한 모든 피험자들에 대해 우울증과 불안 장애의 과거 병력을 조사하였다. 항우울제(4개의 SSRI=32, 3개의 SNRI=11, 1개의 삼환계 항우울제=1) 및 수면제(졸피뎀=46, 벤조디아제핀=23)와 같은 현재 복용중인 정신과 약물도 조사하였다. DSM-5 진단기준에 따른 PTSD 검사항목(The PTSD Checklist for DSM-5, PCL-5)은 PTSD의 증상들을 평가하기 위해서 사용되었고, 백의 우울척도 검사(The Beck Depression Inventory, BDI)는 우울증상들을 평가하기 위해서 사용되었으며, 백의 불안척도 검사(The Beck Anxiety Inventory, BAI)는 불안 증상들을 평가하기 위해서 사용되었고, 그리고 피츠버그 수면의 질 지수

(The Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)는 주관적인 수면의 불편함을 평가하기 위해서 사용되었다. 피험자들은 다른 사람의 도움 없이 병원 내의 면담실에서 설문지를 작성하도록 요청 받았다. 그리고 7일 후에 심박을 측정하였다. 마지막으로, 141명의 피험자들을 두 그룹[Non-PTSD(n=73), 그리고 PTSD(n=68)]으로 분류하였다.

측 정

임상적 변수들(Clinical variables)

임상적 변수들은 표준 프로토콜을 이용해서 수집되었다. 신체질량지수(Body mass index, BMI)는 체중(kg)을 신장의 제곱(m²)으로 나눈 값으로 규정하였다. 고혈압은 수축기 혈압 \geq 140 mm Hg, 이완기 혈압 \geq 90 mm Hg, 또는 현재 항고혈압 약물의 사용으로 정의하였다. 고지질혈증은 저밀도지질단백질(Low-density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤 \geq 160 mg/dL로 정의하였다. 당뇨병은 공복혈당 수치 \geq 126 mg/dL 또는 현재 항 당뇨병 약물의 사용으로 정의하였다. 또한 허혈성 뇌졸중과 뇌출혈의 병력을 포함하여, 뇌혈관 질환(CVD)에 관한 정보를 얻었다. 흡연은 현재 흡연자로 분류되었다. 와인(148 mL), 맥주(355 mL), 증류주(44 mL)는 2~4회/월, 1잔 이상/회로 확인되었다. 커피와 차 소비량은 컵/일로 측정되었다.

심박변이도(HRV)

심장 박동과 박동 사이의 간격은 안정을 취하고 있을 때에도 항상 변화하는데 이러한 시간에 따른 심박동의 주기적인 변화를 심박변이도라고 한다. 심박변이도의 분석 방법은 크게 시간 영역 분석과 주파수 영역 분석이 있다. 시간 영역 분석은 심박변이도를 분석하는 가장 간단한 방법으로, 연속된 심전도에서 QRS complexes의 정상 R 지점으로부터 다음 정상 R 지점까지의 간격을 의미하는 NN 간격(normal to normal interval, NN interval)과 특정 시간에 순간적인 심박을 측정한다. 즉, NN 간격 또는 순간 심박은 연속적으로 기록된 심전도(ECG)에서 동방결절의 탈분극에 의해서만 발생하는 연속적인 정상 QRS 복합체 사이에서 계산된다. 파워 스펙트럼 분석은 주파수의 함수로서 파워의 분포에 대한 정보를 제공하고 자율 신경계의 균형을 정량화하는 수단을 제공한다. 또한, 자율 신경계의 교감 신경계 및 부교감 신경 가지를 반영하는 저 주파수 및 고 주파수의 그래프를 작성하여 자율 신경계의 기능을 정량화하고 분석할 수 있다. 전통적인 HRV 분석 방법들은 장기 심전도(ECG) 기록(12~24시간) 또는 단기 심전도(ECG) 기록(2~5분)이다.¹³ 장기간 기록하는 동안 심박을 변조할 때 안정성이 저하되기 때문에 장기 기록들을 이

용한 HRV 평가에서 시간 영역 분석은 주파수 영역 분석보다 더 좋은 것으로 나타났다. 단기 기록에서, 주파수 영역의 방법들은 대개 생리적 조절에 대해서 더욱 쉽게 해석 가능한 결과들을 제공할 수 있다.¹³

HRV 검사는 그 절차를 설명한 후에 안락한 온도(22~24°C)의 조용하고 어두운 조명이 있는 고요한 실내에서 내과 의사가 시행하였다. 센서들이 부착되었고 참가자들에게는 단기 활동으로부터 발생하는 어떤 영향들도 최소화하기 위해 환경에 적응할 수 있도록 최소한 30분 이상의 휴식시간이 제공되었다. HRV는 AFT-800(메디코아, 서울, 한국)을 이용해서 5분 동안 편안하게 바로 누운 자세로 측정되었다. 30분 휴식에 이어서, HRV는 70도 각도의 경사 테이블 위에서 10분 동안 유지된 기립 경사 자세(Head-up tilt, HUT)로 측정되었다. HRV 결과들은 광범위하게 사용된 시간 영역 그리고 주파수 영역 분석들에 근거해서 평가되었다. 시간 영역 분석에서, 5분 동안 측정된 NN 간격들의 표준편차의 평균(The mean of the 5-minute standard deviation of NN intervals, SDNN)과 연속적인 NN 간격들의 차이에 대한 제곱의 합을 평균하여 제곱근을 한 값(The square root of the mean squared differences of successive NN intervals, RMSSD)이 단기 HRV에 대해서 추출되었다.¹³ 주파수 영역 분석은 파워 스펙트럼 분석을 통해서 세 가지의 주기 성분들로 분류될 수 있다. 고주파 성분(High frequency, HF)은 0.15~0.4 Hz 범위에서 부교감신경계 기능과 관련된 지수이다.¹⁷ 0.05 Hz와 0.15 Hz 사이의 저주파 성분(Low frequency, LF)은 교감신경계와 부교감신경계 모두에 의해서 영향을 받지만, 주로 교감신경계의 활성을 반영한다.¹⁷ 초저주파 성분(0.003~0.05 Hz)은 5분 측정 주기 때문에 그 측정의 부정확성으로 인하여 분석되지 않았다.¹⁸ 원래의 파워는 관련된 분포들을 정규화 하기 위한 분석을 시행하기 이전에 로그-변환되었다. 따라서 HF, LF 각각은 모두 자연로그(Natural Logarithm, Ln)값으로 변환되어 로그 저주파 성분(log low frequency, LNLF)과 로그 고주파 성분(log high frequency, LNHF)으로 비교하고 분석하였다.

심리적 변수들(Psychological variables)

PTSD 증상들은 자가보고 평가 척도인 PCL-519를 사용해서 평가되었다. PCL-5는 4가지 요소들, 즉 5개 항목의 B 영역(침습), 2개 항목의 C 영역(회피), 7개 항목의 D 영역(인지 및 기분의 부정적 변화), 그리고 6개 항목의 E 영역(과각성)으로 구성된다. 피험자들은 “1점=전혀 아니다”에서 “5점=매우 그렇다”까지, 5점 리커트 척도(Likert scale)를 개별적으로 사용해서 지난 달 동안 자신의 증상들을 평가했다. 총점은 0점에서 80점까지 이다.²⁰ 우울증은 BDI의 한국판을 사용해서

측정하였다. 이러한 측정은 우울증의 존재 및 수준을 평가하고 인지, 감정, 동기, 그리고 생리적 증상들에 관한 질문들을 포함하는 자가보고 설문조사이다. BDI에서의 응답들은 각 질문에 보고된 증상들의 수준을 설명하기 위해서 0점(경증)에서 3점(중증)까지, 4점 척도를 이용한다.²¹ 또한, 불안은 BAI의 한국판을 사용해서 추정되었으며, 21개의 불안 증상들을 기술한다. 0점(전혀 아니다)에서 3점(심하여, 거의 그것을 견딜 수 없었다)까지 범위의 척도를 사용하여, 응답자들에게 각각의 이런 증상들 때문에 지난 한 주간 자신이 얼마나 불편했는지 평가하도록 요청하였다. 총점은 최소 0점 그리고 최대 63점이다.²² 수면의 질은 PSQI의 7가지 요소들을 사용해서 평가되었으며, 7가지 요소들은 주관적인 수면의 질, 수면 잠복기, 수면시간, 수면 효율성, 수면장애, 수면제의 사용, 그리고 바로 전 달에 걸친 주간 기능장애를 평가한다.²³ 전체적인 PSQI 점수는 0점에서 21점까지의 범위이다.

데이터 분석

콜모고로프-스미르노프 검정(Kolmogorov-Smirnov tests)은 수집된 데이터의 정규성을 평가하기 위해서 수행되었다. 두 그룹들 사이의 그룹 간 차이들은 카이제곱 검정(chi-square tests)과 독립표본 t-검정 (independent sample t-tests)을 사용해서 평가되었다. 그룹들 사이의 HRV 지수들을 비교하기 위해서, 다변량 공분산 분석(multivariate analysis of covariance)은 공변량으로 성별, 연령, 우울증 및 불안장애의 병

력, BDI 점수, BAI 점수, CVD medication 복용력, 그리고 항우울제 복용 등을 사용해서 모델화했다. PCL-5의 총점을 독립변수, HRV 지수들을 종속변수로 각각 설정하여 두 변수 사이에 어떤 함수관계가 있는지 파악하기 위해서 다변량 공분산 분석과 동일한 공변량을 사용하여 선형 회기 분석 (Linear regression analysis)을 수행했다. 통계적 유의성 기준은 각각의 양측검정에서 p<0.05인 것으로 정의되었다. IBM SPSS Statistics for Windows, version 21.0(IBM Corp., Armonk, NY, USA)이 통계 분석에 사용되었다.

결 과

인구통계학적 및 임상적 특징들

평균 연령은 PTSD 그룹에서 64.4세 그리고 Non-PTSD 그룹에서 62.7세였다. 141명의 피험자들 중에, 88명은 퇴역 군인들이었다. 뇌혈관 질환이 PTSD 그룹에서 유의하게 더 흔한 것으로 확인되었음에도 불구하고 당뇨병 및 고혈압의 유병률에서 유의미한 차이는 없었다. PTSD 그룹에 속한 68명 중 45명의 퇴역군인 PTSD 환자가 군대를 제대한 후에 증상을 보고했다. 그들은 정확한 PTSD 발병 날짜를 진술할 수는 없었고 단지 고통스러운 외상사건을 경험한 시간만을 입증하였다. 그들의 보고에 따르면, 대상으로 삼은 외상사건 발생 이후의 평균 시간은 34년(SD=17.9)이었다. 또한, 퇴역군인이 아닌 23명의 피험자들은 6.4년(SD=3.6)동안 PTSD를 앓았다고

Table 1. Demographic and clinical characteristics

	Non-PTSD (n=73)	PTSD (n=68)	t/χ ²	p
Age (years)	62.7 (11.0)	64.4 (10.1)	-1.189	0.236
Female, n (%)	9 (12.3)	2 (2.9)	4.313	0.038*†
Veterans, n (%)	43 (58.9)	45 (66.2)	0.794	0.373
Time since target trauma (years)		34 (17.9)		
BMI (kg/m ²)	25.1 (3.6)	24.1 (3.2)	1.727	0.086
Smoking, n (%)	35 (47.9)	24 (35.3)	2.315	0.172
Alcohol, n (%)	36 (49.3)	24 (35.3)	2.831	0.125
Coffee (cup/day)	2.1 (1.3)	1.9 (1.4)	1.457	0.452
Education (years)	12.3 (3.6)	11.9 (3.5)	0.679	0.498
DM medication, n (%)	13 (17.8)	19 (27.9)	2.060	0.151
HD medication, n (%)	32 (43.8)	32 (47.1)	0.148	0.701
CVD medication, n (%)	3 (4.1)	11 (16.2)	5.732	0.017*†
Depression, n (%) [‡]	14 (9.6)	48 (35.3)	27.125	<0.001**
Anxiety disorders, n (%) [§]	8 (5.5)	42 (30.9)	31.149	<0.001**
Antidepressant use, n (%)	4 (2.7)	40 (29.4)	30.039	<0.001**
Sleep medication use, n (%)	22 (30.1)	47 (69.1)	21.408	<0.001**

Data are presented as mean (standard deviation) for continuous variables and number (%) for categorical variables. * : p<0.05, ** : p<0.001, † : Chi-square test and Fisher's exact test were performed for statistical analysis, ‡ : Life time history of depression, § : Life time history of anxiety disorders. BMI : body mass index, CVD : cerebrovascular disease, † : diabetes mellitus, HD : heart disease, PCL : posttraumatic stress disorder checklist for DSM-5, PTSD : posttraumatic stress disorder

보고했다. PTSD 집단의 많은 피험자들은 우울증 및 불안 장애의 병력이 있었다. PTSD 집단에서 항우울제를 더 많이 사용하였다. 또한, PTSD 집단은 Non-PTSD 집단보다 수면제를 더 많이 복용하는 것으로 나타났다(Table 1).

기립 경사 자세에서 PTSD와 Non-PTSD 그룹들의 HRV 비교

73명의 non-PTSD 피험자들과 68명의 PTSD 피험자들은 기립 경사 자세로 검사를 받았다. 기립 경사 자세에서 두 집단의 HRV의 변화를 측정하여 비교하였을 때 Non-PTSD 집단과 PTSD 집단 사이에서 HR, SDNN, RMSSD, LNLf는 유의한 차이가 없었다. 그러나 LNHF(F=4.018, p=0.047)는 Non-PTSD 집단보다 PTSD 집단에서 더 낮은 것으로 나타났다(Table 2).

PCL-5와 HRV 사이의 상관관계들

PTSD 증상들과 HRV 지수들 사이의 함수관계를 평가하기 위해서 PCL-5의 총점을 독립변수, SDNN, RMSSD, LNLf 그리고 LNHF를 종속변수로 설정하여 선형 회기 분석(Linear regression analysis)을 시행하였다. 이 중에서 LNHF(β =

Table 2. Comparison of HRV indices between PTSD and Non-PTSD groups as based on HUT

	Non-PTSD (n=73)	PTSD (n=68)	F	p
HR	74.2 (1.3)	77.9 (1.6)	0.409	0.523
SDNN	25.3 (1.4)	20.9 (1.3)	3.515	0.063
RMSSD	19.2 (1.9)	15.5 (1.4)	1.314	0.254
LNLf	4.2 (0.1)	3.8 (0.2)	2.459	0.119
LNHF	3.8 (0.1)	3.2 (0.2)	4.018	0.047*

Data are presented as mean (standard error). Analysis of covariance was carried out using gender, cerebrovascular disease and time since PTSD onset as covariates. * : p<0.05. HRV : heart rate variability, PTSD : posttraumatic stress disorder, HUT : head-up tilt, HR : heart rate, SDNN : standard deviation of the NN interval, RMSSD : the square root of the mean squared differences of successive NN intervals, LNLf : log low frequency, LNHF : log high frequency

Table 3. Linear regression analysis between PCL-5 and HRV

Independent variables	Dependent variables	β	p-value
PCL-5	SDNN	-0.135	0.272
	RMSSD	-0.070	0.572
	LNLf	-0.109	0.378
	LNHF	-0.267	0.028*

Linear regression analysis was performed. * : p<0.05. PCL-5 : posttraumatic stress disorder checklist for DSM-5, HRV : heart rate variability, SDNN : standard deviation of the NN interval, RMSSD : the square root of the mean squared differences of successive NN intervals, LNLf : log low frequency, LNHF : log high frequency

-0.267, p=0.028)만이 PCL-5의 총점과 유의한 관계를 보였다(Table 3).

고 찰

본 연구는 질환에 따른 HRV의 민감도를 높이기 위해서 PTSD에서 관찰된 것과 유사한 반응을 일으키는 기립 경사 자세를 사용하여 혈액학적 부하를 유발한 상황에서 PTSD 증상을 잘 반영하는 HRV 지수를 찾아보고자 시도하였다. 통계 분석 과정에서 다양한 임상적 변수들이 공변량으로 포함되었는데 특히, 기립 경사 검사 시에 혈압이 상승하면서 CVD가 발생할 가능성을 배제하기 위하여 CVD와 관련된 정보를 포함시킬 필요가 있었다. 또한, 본원의 특성 상 고령의 만성 PTSD 환자가 다수라는 점을 고려했을 때 연구 진행 시 올바른 참여와 평가를 위해서도 CVD와 관련한 정보가 필요하였다.

기립 경사 자세에서 PTSD 그룹과 Non-PTSD 그룹을 비교하였을 때, 시간 영역 분석의 SDNN과 RMSSD에서는 유의한 차이를 보이지 않았지만, 주파수 영역 분석의 LNHF는 PTSD 그룹에서 유의하게 더 낮은 값을 보여서, 이전 연구를 부분적으로 지지하였다.²⁴ 생리적으로 건강하여 심박변이도가 크고 불규칙할수록 SDNN 값이 증가하므로 SDNN 값은 자율신경계의 전반적인 활성 정도를 반영하는 것으로 알려져 있다.²⁵ 이와 같이, SDNN은 스트레스에 대한 생리적 회복탄력성을 반영하는 지표라고 할 수 있다. 몇몇 연구들에서, PTSD 환자들이 더 낮은 SDNN을 보이는 것은 전체 자율신경계의 유연성 감소를 반영하는 것으로 제시하고 있는데, 그것은 스트레스에 대처하는 능력이 감소되었음을 나타내는 것을 의미한다.^{24,26} 또한 RMSSD는 부교감신경계 활성의 정도를 나타내는 지수이다.¹³ 몇몇 연구 들에서, PTSD 환자들이 더 낮은 RMSSD를 나타내는 것은 다양한 외상적 경험들로 인해서 부교감신경계의 기능이 저하되었기 때문일 수 있다고 시사하고 있다.^{27,28} 본 연구의 주파수 영역 분석은 기립 경사 자세를 하였을 때 HF가 Non-PTSD 그룹보다 PTSD 그룹에서 현저하게 더 낮았음을 보여주었다. HF 성분은 주로 심장으로 뻗어 나간 미주신경들의 기능을 반영하므로 부교감신경계 활성도를 대표하는 측정치이다.²⁹ 이와 같이, 일정한 스트레스, 불안, 그리고 공포에 대한 감정 상태들은 HF 지수를 감소시킬 수 있다.³⁰ 이렇게, PTSD 그룹에서 더 낮은 HF 값을 보이는 본 연구의 결과는 이전 연구들을 지지한다.^{27,31} 그러나 LF 지수의 해석들은 논쟁의 여지가 있다. 비록 많은 연구 들에서 LF가 교감신경계와 부교감신경계 모두의 활성과 관계가 있는 것으로 보고하지만,³² 장기간의 HRV 평가의 결과들은 LF가 보다 더 교감신경계의 활성도를 반영한다는 것을 시사한다.¹³

이전 연구들과는 달리, 본 연구에서는 두 집단들을 비교해 보았을 때 SDNN, RMSSD, LF 진폭 등에서는 유의미한 차이가 관찰되지 않았다. 이것은 주로 만성 PTSD 피험자들을 포함한 본 연구의 표본 특성에 대한 결과일 수도 있다.

기립 자세에서 신체가 받는 혈액학적 부하는 상당하다고 할 수 있다. 이를 검사에 재현한 것이 기립 경사 검사이며, 중력의 영향이 가장 큰 90°의 직립 대신 70°전후의 경사테이블을 이용할 때, 경사테이블에 기댈으로써 하지 근육 긴장도를 완화시켜 하지 용적혈관으로의 혈액 이동이 더욱 효과적으로 일어난다고 알려져 있다.³³ 기립 경사 검사에서 정상인이 기립한 경우에, 하지의 과도한 율혈은 정맥 환류량을 감소시키고, 이로 인하여 심박출량이 줄어들어서 결국, 동맥 혈압을 감소시키는 원인이 된다. 이렇게 감소된 혈압은 동맥 압력 수용체들을 활성화시키는데, 이것은 교감신경계가 항진되고 부교감신경이 억제되는 후속 반응을 가속화 시켜서, 결국 말초혈관을 수축시키고, 심박과 심장 수축성을 증가시킨다.³⁴ 이것은 결국 교감신경계의 활성이 증가하는 것과 동시에 부교감신경계의 활성이 감소하는 것을 초래한다. 이와 같이 혈액학적 부하를 일으키는 것과 유사한 급성 스트레스는 부교감신경의 심장 조절 중단과 관련이 있는데, 특히 이전 연구에서는 이러한 부교감신경계의 활성 감소가 HF 성분에서 관찰되었다고 보고하였다.^{31,35} 또한 최근 연구에서는 PTSD 증상의 중증도는 자율신경 기능의 장애 및 염증 발생과 관련이 있어 PTSD 증상의 중증도가 심할수록 부교감신경의 활성도가 크게 감소하였다고 보고하였다.³⁶ 그러나, 또 다른 연구는 HF 지수의 변화가 항상 부교감신경의 반응에 의해서 설명될 수는 없다고 보고하였고,³⁷ 최근의 한 연구는 PTSD 환자들이 약물 및 물질사용장애가 이환된 경우가 많은데 HF는 PTSD 증상보다는 약물 및 알콜 사용의 중증도에 더 민감할 수 있음을 시사하였다.³⁸ 한편, 몇몇 연구들에서는 PTSD가 교감신경 및 부교감신경 변화들이 동시에 일어나도록 유도할 수 있으며 이들이 상반된 방식으로 작용하여 결국 변화가 발생하지 않을 수도 있다는 점을 시사하고 있다.^{31,37} 따라서, PTSD 피험자들에서 결론을 도출하는 것은 신중해야 하며 대규모 표본을 사용한 연구가 없어서 교감신경 및 부교감신경 기능의 생리학적 근거들에 관한 연구 결과들을 확인해야 할 필요가 있다.

본 연구에서는 PCL-5의 총점을 독립변수로 설정하고 HRV 지수들을 종속변수로 설정하여 선형 회귀 분석한 결과, LNHF와의 연관성을 제외하면 PTSD 증상들과 HRV 지수들 사이의 어떤 관계도 나타나지 않았다(Table 3). 따라서 LNHF의 감소는 HRV 지수들 중에서 PTSD증상을 반영하는 지표일 수 있다. 이전의 연구에서도 HF 성분의 감소는 PTSD 그룹의 증상 영역들 중의 일부 영역들과 유의하게 관련성이 있었다.^{7,39}

부교감신경 작용의 감소는 편도체(amygdala)와 내측 전전두 피질 앞부분(ventral portion of medial prefrontal cortex)의 활성화에 변화가 일어난 것과 관련이 있는데, 그것은 PTSD의 공포 및 위협의 반응들에 대한 근거가 된다.⁴⁰ 이런 구조들은, 변연전(prelimbic) 그리고 변연계 아래(infralimbic) 피질들로 구성되어 있는데, 전측 대상회(anterior cingulate) 및 대뇌섬(insula)과 연결되어, 결국 주의 및 각성의 조절에 영향을 미친다.⁴¹ 이전 연구에서, HF 및 LF의 진폭 감소는 이러한 두 뇌 구조들 사이의 변화된 연결성과 관련이 있음이 입증되었다.^{19,31,42} 본 연구에서는 PTSD 집단과 Non-PTSD 집단 사이에서 우울과 불안의 심각도에 유의미한 차이가 관찰되었지만, PTSD 증상들과 LF 진폭 감소의 상관관계는 유의미하지 않았다.^{31,39} 그러나, 기립 경사 검사를 이용해서 물리적이거나 심리적으로 공포감과 스트레스를 유발하였을 때 뇌와 심장과 같은 신체에 영향을 주어 HF가 음의 상관관계를 보였다. 따라서, 본 연구의 결과나 다른 연구들의 결과^{29,30}를 통해서 HF가 주로 부교감신경계의 활성도를 반영하고 또 다른 연구의 결과¹³를 통해서 LF가 주로 교감신경계의 활성도를 반영한다는 점을 고려할 때 만성 PTSD의 임상적 증상들은 교감신경의 변화보다 부교감신경계의 활성과 더 밀접한 관계가 있는 것으로 보인다.

본 연구에는 일부 한계점이 있었다. 표본이 작고, 여성들이 거의 없었으며 연령 제한이 있어서 본 연구의 결과들을 일반 대중들로 일반화 시킬 수 있는 가능성이 제한되었다. 게다가 흡연, 카페인 및 다른 약물의 사용, 그리고 음주와 같은, 행동에 영향을 주는 활동들을 금지하도록 참가자들을 교육했음에도 불구하고, 생활방식 요인들을 완전히 통제할 수 없었다. 또한, 이 연구는 DSM-5에 기반한 임상가를 위한 외상 후 스트레스 척도(The Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5, CAPS-5)와 같은 면접 기반 측정 대신에, PCL-5와 같은 자가보고 척도를 사용하였다. 이 연구의 결과들을 일반화하기 위해서, 환자들의 주관적 평가 뿐만 아니라, 객관적 평가 척도들을 사용해서 결과들을 입증해야 할 필요성이 있다. 그럼에도 불구하고, 이 연구는 베트남 참전용사들을 포함한 표본에서 PTSD 증상들과 HRV 지수들 사이의 연관성들을 평가하였다. PTSD 치료 후 나타나는 자율신경계의 변화에 대한 더 많은 데이터를 얻기 위해서는 대규모 표본을 활용한 체계적인 추가 연구가 필요할 것이다.

결론

본 연구는 PTSD 집단과 Non-PTSD 집단을 대상으로 하여 HRV 지수들 중에서 PTSD 증상을 가장 잘 반영하는 요

소들을 찾기 위해 시행되었다. 이를 위해 PTSD에서 관찰된 것과 유사한 자율신경계의 반응을 유발하는 기립 경사 자세에서 두 집단의 HRV 지수를 측정할 결과 LNHF에서 유의미한 차이를 보였다. 또한, PTSD 증상들과 HRV 지수 사이의 함수관계를 평가하기 위해서 PCL-5의 총점과 HRV 지수를 선형 회귀 분석에 적용한 결과에서도 LNHF가 PCL-5의 총점과 유의한 선형관계가 있음을 확인하였다. 따라서 LNHF의 감소는 HRV 지수들 중에서 PTSD 증상의 심각도를 반영할 수 있다. 최근 연구들은 생체센서를 통해 HRV와 같은 수동데이터를 수집하여 PTSD에 대한 디지털 표현형을 구축할 수 있으며,⁴³ PTSD를 앓고 있는 퇴역군인에 대한 치료로 바이오피드백이 효과가 있음을 보여주었다.⁴⁴ 이렇게, PTSD 증상의 객관적인 지표에 대한 데이터가 축적되어 최근의 연구들과 결합된다면 향후 PTSD 환자의 치료와 평가에 큰 도움이 될 수 있을 것으로 기대한다.

중심 단어 : 외상 후 스트레스 장애(PTSD) · 심박변이도(HRV) · DSM-5 진단기준에 따른 PTSD 검사항목(PCL-5).

REFERENCES

- Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic Stress Disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:1048-1060.
- Kulka RA, Schlenger WE, Fairbank JA, Hough RL, Jordan BK, Marmar CR, et al. Trauma and the Vietnam war generation: Report of findings from the National Vietnam Veterans Readjustment Study. Brunner/Mazel;1990.
- Chung M, Suh I, Jeong I, Kim D, Min K. The prevalence and the analysis of variables in veterans with posttraumatic stress disorder. *J Korean Assoc Soc Psychiatry* 2002;7:93-102.
- Morrison FG, Ressler KJ. From the neurobiology of extinction to improved clinical treatments. *Depress Anxiety* 2014;31:279-290.
- Benedek DM. Posttraumatic stress disorder from Vietnam to today: the evolution of understanding during Eugene Brody's tenure at the journal of nervous and mental disease. *J Nerv Ment Dis* 2011;199:544-552.
- Blechert J, Michael T, Grossman P, Lajtman M, Wilhelm FH. Autonomic and respiratory characteristics of posttraumatic stress disorder and panic disorder. *Psychosom Med* 2007;69:935-943.
- Dennis PA, Watkins L, Calhoun PS, Oddone A, Sherwood A, Dennis MF, et al. Posttraumatic stress, heart-rate variability, and the mediating role of behavioral health risks. *Psychosom Med* 2014;76:629.
- Tucker P, Pfefferbaum B, Jeon-Slaughter H, Khan Q, Garton T. Emotional stress and heart rate variability measures associated with cardiovascular risk in relocated Katrina survivors. *Psychosom Med* 2012;74:160-168.
- Shah AJ, Lampert R, Goldberg J, Veledar E, Bremner JD, Vaccarino V. Posttraumatic stress disorder and impaired autonomic modulation in male twins. *Biol Psychiatry* 2013;73:1103-1110.
- Agorastos A, Boel JA, Heppner PS, Hager T, Moeller-Bertram T, Haji U, et al. Diminished vagal activity and blunted diurnal variation of heart rate dynamics in posttraumatic stress disorder. *Stress* 2013;16:300-310.
- 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. *Psychiatry Res* 2000;96:1-13.
- 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.
- Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, et al. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996;17:354-381.
- Kenny RA, Bayliss J, Ingram A, Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986;327:1352-1355.
- Fonkoue IT, Norrholm SD, Marvar PJ, Li Y, Kankam ML, Rothbaum BO, et al. Elevated resting blood pressure augments autonomic imbalance in posttraumatic stress disorder. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018;315:R1272-R1280.
- Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub 2013.
- Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994;90:1826-1831.
- Heathers JA. Everything hertz: methodological issues in short-term frequency-domain HRV. *Front Physiol* 2014;5:177.
- Blevins CA, Weathers FW, Davis MT, Witte TK, Domino JL. The posttraumatic stress disorder checklist for DSM-5 (PCL-5): Development and initial psychometric evaluation. *J Trauma Stress* 2015;28:489-498.
- Weathers FW, Litz BT, Keane TM, Palmieri PA, Marx BP, Schnurr PP. The ptsd checklist for dsm-5 (PCL-5). Scale available from the National Center for PTSD at www.ptsd.va.gov 2013.
- Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck depression inventory-II. *San Antonio* 1996;78:490-498.
- Yook S, Kim Z. A clinical study on the Korean version of Beck Anxiety Inventory: comparative study of patient and non-patient. *Korean J Clin Psychol* 1997;16:185-197.
- Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193-213.
- Guédon-Moreau L, Ducrocq F, Molenda S, Duhem S, Salleron J, Chaudieu I, et al. Temporal analysis of heart rate variability as a predictor of post traumatic stress disorder in road traffic accidents survivors. *J Psychiatr Res* 2012;46:790-796.
- Wang Y, Zhao X, O'Neil A, Turner A, Liu X, Berk M. Altered cardiac autonomic nervous function in depression. *BMC Psychiatry* 2013;13:187.
- Lee EAD, Theus SA. Lower heart rate variability associated with military sexual trauma rape and posttraumatic stress disorder. *Biol Res Nurs* 2012;14:412-418.
- 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.
- Cohen H, Kotler M, Matar MA, Kaplan Z, Loewenthal U, Miodownik H, et al. Analysis of heart rate variability in posttraumatic stress disorder patients in response to a trauma-related reminder. *Biol Psychiatry* 1998;44:1054-1059.
- Allen B, Jennings JR, Gianaros PJ, Thayer JF, Manuck SB. Resting high-frequency heart rate variability is related to resting brain perfusion. *Psychophysiology* 2015;52:277-287.
- Dishman RK, Nakamura Y, Garcia ME, Thompson RW, Dunn AL, Blair SN. Heart rate variability, trait anxiety, and perceived stress among physically fit men and women. *Int J Psychophysiol* 2000;37:121-133.
- Minassian A, Geyer MA, Baker DG, Nievergelt CM, O'Connor DT, Risbrough VB, et al. Heart rate variability characteristics in a large group of active-duty marines and relationship to posttraumatic stress. *Psychosom Med* 2014;76:292.
- Reyes del Paso GA, Langewitz W, Mulder LJ, Van Roon A, Duschek S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of

- previous studies. *Psychophysiology* 2013;50:477-487.
33. Arnold AC, Raj SR. Orthostatic hypotension: a practical approach to investigation and management. *Can J Cardiol* 2017;33:1725-1728.
 34. Lee H, Kim HA. Orthostatic hypertension: an underestimated cause of orthostatic intolerance. *Clin Neurophysiol* 2016;127:2102-2107.
 35. Moon E, Lee SH, Kim DH, Hwang B. Comparative study of heart rate variability in patients with schizophrenia, bipolar disorder, post-traumatic stress disorder, or major depressive disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2013;11:137.
 36. Fonkoue IT, Marvar PJ, Norrholm S, Li Y, Kankam ML, Jones TN, et al. Symptom severity impacts sympathetic dysregulation and inflammation in post-traumatic stress disorder (PTSD). *Brain Behav Immun* 2020;83:260-269.
 37. Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation* 1997;96:3224-3232.
 38. 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 post-traumatic stress. *J Dual Diagn* 2019;15:2-7.
 39. Green KT, Dennis PA, Neal LC, Hobkirk AL, Hicks TA, Watkins LL, et al. Exploring the relationship between posttraumatic stress disorder symptoms and momentary heart rate variability. *J Psychosom Res* 2016;82:31-34.
 40. Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry* 2007;164:1476-1488.
 41. Resstel L, Fernandes K, Corrêa F. Medial prefrontal cortex modulation of the baroreflex parasympathetic component in the rat. *Brain Res* 2004;1015:136-144.
 42. Thayer JF, Åhs F, Fredrikson M, Sollers III JJ, Wager TD. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:747-756.
 43. Bourla A, Mouchabac S, El Hage W, Ferreri F. e-PTSD: an overview on how new technologies can improve prediction and assessment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). *Eur J Psychotraumatol* 2018;9(suppl):1424448.
 44. Tan G, Dao TK, Farmer L, Sutherland RJ, Gevirtz R. Heart rate variability (HRV) and posttraumatic stress disorder (PTSD): a pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2011;36:27-35.