

알츠하이머병과 경도인지장애에서 심박동 변이를 이용한 자율신경기능 평가

인제대학교 의과대학 일산백병원 정신건강의학과교실
서 한 · 김 현 · 이강준

Assessment of Autonomic Function in Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment Using Heart Rate Variability

Han Seo, M.D., Hyun Kim, M.D., Ph.D., Kang Joon Lee, M.D., Ph.D.

Department of Psychiatry, College of Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea

ABSTRACT

Objectives : Alzheimer’s disease(AD) and mild cognitive impairment(MCI) affect several nervous structures involved with the autonomic nervous system. Association between neuropsychiatric deficits and heart rate variability has been observed. But cardiac autonomic function in AD has been scarcely studied and the results reported are conflicting. We investigated autonomic function in normal control, MCI, AD using heart rate variability(HRV) technique.

Methods : Time and frequency-domain variability of 5-min R-R interval series was comparatively evaluated in 26 normal control subjects, 22 MCI subjects and 34 AD subjects. Analysis of variance(ANOVA) was used to compare the differences across groups. Correlations between MMSE-KC and HRV components were performed using Pearson’s correlation coefficient.

Results : No significant difference was observed among the groups in time, frequency-domain analysis of HRV ($p > 0.05$). HRV were not found to be significantly correlated with the degree of cognitive impairment.

Conclusions : There were no differences in HRV with MCI, AD subjects when compared with normal controls. Further investigation is required to use HRV technique as noninvasive parameters of MCI and AD.

KEY WORDS : Alzheimer’s disease · Mild cognitive impairment · Heart rate variability.

서 론

치매는 후천적으로 기억, 언어, 판단력 등 여러 영역의 인지능력이 떨어져서 일상 생활을 제대로 수행하지 못하는 임상증후군으로 정의된다. 이 중 알츠하이머병(Alzheimer’s disease, 이하 AD)은 노인에서 발생하는 신경퇴행성 치매 중 가장 흔한 형태이다.¹⁾ 정상 노화와 치매의 중간단계로 알려져 있는 경도인지장애(Mild Cognitive Impairment, 이하 MCI)는 AD의 전구단계로, 매년 10~15%의 MCI 환자가 AD로 이환되는 것으로 알려져 있다.^{2,3)}

AD는 여러 중추 및 말초신경계와 신경전달물질에 영향을 미치는데, 특히 콜린성 체계와 관련된 아세틸콜린의 저하가 특징적으로 나타난다.⁴⁾ 아세틸콜린의 저하는 부교감 신경과

AD는 여러 중추 및 말초신경계와 신경전달물질에 영향을 미치는데, 특히 콜린성 체계와 관련된 아세틸콜린의 저하가 특징적으로 나타난다.⁴⁾ 아세틸콜린의 저하는 부교감 신경과

Received: April 27, 2013 / Revised: May 29, 2013? / Accepted: June 4, 2013

Corresponding author: Kang Joon Lee, Department of Psychiatry, College of Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, 2240 Daehwadong, Ilsanseo-gu, Goyang 411-706, Korea

Tel : 031) 910-7260 · Fax : 031) 910-7268 · E-mail : lkj@paik.ac.kr

교감 신경의 전달물질과 연관되어 자율신경기능에 영향을 미치게 된다. 이러한 변화는 AD에서 보일 수 있는 신경인지기능 및 행동 장애가 명백하게 관찰되기 전인 MCI에서도 나타날 수 있다.⁵⁾ 또한 AD에 의한 자율신경계의 변화는 심혈관계에도 영향을 미쳐서 부교감 신경의 저하와 상대적인 교감 신경의 과활동으로 인해 심박수, 심근육 수축, 심장 전도 변화를 일으킬 수 있다.^{6,7)}

AD 환자의 자율신경계 기능을 평가하는데 있어서 심박 변이도(Heart rate variability, 이하 HRV)가 활용되고 있는데 이는 다른 평가방법에 비하여 비침습적이며 대상의 협조가 크게 요구되지 않는다는 점에서 치매 환자에게 적합하고 용이한 방법이다.⁸⁾ 심박동 변이 측정을 통한 자율신경 기능 이상은 심장 질환의 예후 인자로 널리 알려져 있으며, 신경정신과 영역에서도 활발하게 이용되고 있다. 파킨슨병, 불안장애, 우울장애, 조현병 등 다양한 정신 질환에서 생리학적 지표로써, 그리고 치료 반응 지표로써 그 유용성을 검증하기 위한 많은 연구가 시행되고 있다.⁹⁻¹²⁾

HRV 값을 분석하는 방법으로는 선형 분석, 비선형 분석이 있으며 선형 분석에는 시간 영역 분석법과 주파수 영역 분석법이 포함된다.¹³⁻¹⁵⁾ 시간 영역 분석법은 심전도에서 각각의 QRS complex 사이의 간격과 심박수를 분석하는 방법이며, 심박 표준편차(Standard deviation of the NN intervals, 이하 SDNN), 심박동 사이의 연속되는 차이 값들의 표준편차(Root mean square of successive differences, 이하 RMSSD), 심박동 조절계에 가해지는 압력을 반영하는 신체 스트레스 지수(Physical stress index, 이하 PSI) 등의 요소들이 있다.¹⁴⁾ 주파수 영역 분석법으로는 파워 스펙트럼 분석(Power spectral analysis)을 통해 자율신경계의 활성 조절 정도를 파악할 수 있다.^{16,17)} 고주파(High-frequency power, 이하 HF) 영역은 호흡 운동과 관련된 부교감 신경계의 빠른 활성을 반영하며, 저주파(Low-frequency power, 이하 LF) 영역은 압력수용체의 변화와 연관된 교감 신경계의 활성도를 반영한다. 초저주파(Very-low-frequency power, 이하 VLF) 영역은 체온 조절계의 활성도를 반영하는 것으로 알려져 있는데,¹⁴⁾ 아직까지 VLF에 대한 의미는 확실하지 않다. 전체 주파수 강도(Total power, 이하 TP)는 HF, LF, VLF 영역을 포함한 전 주파수 영역에서의 파워 스펙트럼 밀도값으로 자율신경계의 전체적인 활동을 알 수 있다. 저주파/고주파비(Low-frequency/High-frequency ratio, 이하 LF/HF)는 교감 신경과 부교감 신경 사이의 전체적인 균형 정도를 반영하며 교감 신경의 활성도에 비례하고 부교감 신경의 활성도에 반비례하는 값을 가진다.¹⁴⁾

AD 혹은 MCI에서의 HRV 연구가 몇 편 존재하지만 일관된 결과를 보이고 있지는 않다. Toledo 등의 연구에서는 AD

군이 정상 대조군에 비해 부교감 신경계의 저하, 상대적인 교감신경계의 활성을 나타내는 것으로 보고하였다.¹⁸⁾ Zulli 등의 연구에서는 AD군과 정상 대조군을 비교하였을 때 AD군에서 교감 신경계, 부교감 신경계 모두 저하되는 것으로 나타났다.¹⁹⁾ 하지만 Allan 등의 연구에서는 AD군과 정상 대조군을 비교하였을 때 유의한 차이가 없는 것으로 보고되었다.²⁰⁾ 그 밖의 다른 연구들에서는 표본의 크기가 작고, 연구방법이 다양하여 결과를 해석하기가 어려웠다.^{21,22)} 그리고 심장의 자율신경기능과 인지기능과의 연관성은 제대로 연구된 바 없으며,^{4,23-25)} MCI에 대한 연구 역시 거의 이루어진 바가 없다.

앞에서 언급한 바와 같이 치매 환자에서 나타나는 아세틸콜린의 저하가 자율신경계에 영향을 미칠 수 있다는 점을 감안할 때, 심박 변이도를 이용하여 자율신경계의 활성도를 측정하는 것은 환자를 진단하고 평가하는데 효과적인 방법이 될 수 있을 것이라고 생각하였다. 이에 본 연구는 HRV의 분석을 통하여 AD, MCI 그리고 정상 대조군에서 자율 신경계의 활성도 차이를 평가하고자 하였다.

방 법

1. 연구 대상

2011년 1월부터 2013년 4월까지 인제의대 일산백병원 정신건강의학과 치매 클리닉에서 DSM-IV²⁶⁾ 진단 기준에 따라 AD로 진단된 환자 중 이전에 약물치료를 받은 기왕력이 없는 환자들을 연구 대상으로 하였다. 치매 이외에 다른 I축 상의 정신 질환이 있거나 신경 질환을 가지고 있는 경우는 제외하였다. MCI군은 Petersen 등이 제안한 진단 기준에 따라 기억력 장애에 대한 주관적 호소가 있고, 일상 생활 수행에 지장이 없으며, 전반적인 인지기능은 유지하나 동일 연령이나 교육수준에 비하여 기억력이 떨어져 있고 치매의 진단 기준에 맞지 않는 군으로 정의하였다.²⁷⁾ MCI군 역시 이전에 약물 치료를 받은 기왕력이 없는 환자들을 연구 대상으로 하였다. 정상 대조군은 상기 기간 동안 임상적 면담 및 평가를 통하여 정신과적, 신경과적 병력이 없으며 알코올 및 약물 남용의 병력이 없는 경우로 하였다. 모든 연구 대상자들은 65세 이상이었으며, 자율 신경계에 영향을 줄 수 있는 약물이나 콜린성 억제 약물을 복용한 사람은 제외하였다. 연구에 참여한 모든 대상자는 치료 전에 문진 및 이학적 검사 등을 통하여 기질적 원인, 특히 심부전, 관상동맥질환, 판막질환, 심장 부정맥 등 심혈관 질환에 의한 증상을 배제하였다. 대상자들의 방문 전 일상 생활에서의 활동을 포함한 전반적인 의학적 병력이 조사되었고 한국판 간이정신상태검사(Mini-Mental State Examination in the Korean version of the CERAD assessment packet, 이하 MMSE-KC),²⁸⁾ 전반적 퇴화척도(Global dete-

rioration scale, 이하 GDS),²⁹⁾ 임상적 치매 척도(Clinical dementia rating, 이하 CDR)³⁰⁾를 이용하여 인지 기능을 평가하였다. 본 연구는 인제대학교 일산백병원 임상연구 윤리위원회의 심사 및 승인을 받았다.

2. HRV 측정

검사 당일 아침 식사를 하고, 검사 시작 전 최소 2시간은 커피, 알코올, 담배 등을 삼가하도록 하였다. HRV 측정은 오전 9시 30분에서 10시 30분 사이에 조용한 방에서 편안한 의자에 앉아 시행하였고, 검사 준비 전 자세한 설명을 한 후 환자가 검사 환경에 적응할 수 있도록 5분 이상 준비 시간을 갖도록 하였다. 환자는 앉은 상태에서 측정을 하였으며 사지 유도를 하고 간섭 파장 없이 깨끗하게 일정한 모양의 그래프가 반복적으로 나타나는지를 확인한 후 5분 동안 측정하였다. HRV 측정기기로 SA-6000E(Medicore, Korea)가 사용되었으며 신호처리하는 심전도 신호상 QRS군을 비교적 크게 기록할 수 있는 Lead II 신호를 사용하였고 일련의 R-R 간격을 검출하고 동일한 시간 간격으로 재배열하여 주파수 영역을 얻었다.

3. HRV 분석

HRV 분석은 Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology¹⁴⁾를 참조하여 선형분석을 시행하였다.

1) 시간 영역 분석

동성 심박 사이의 R-R 간격을 통계적으로 처리하는 기법으로 R-R 간격을 분석하는 방법과 R-R 간격의 차이를 분석하는 방법이 있다. 부정맥은 필터에 의해서 제거되므로 분석 시 삽입되지 않는다.

- (1) Mean Heart Rate : 기록 시간 동안의 평균 심박동수.
- (2) SDNN(ms) : 전체 R-R 간격 평균의 표준편차.
- (3) RMSSD(ms) : 이웃한 정상 R-R 간격 차이를 제공하여 얻은 값들의 평균치를 구하고 이를 제곱근처리하여 얻어진 값.
- (4) PSI : 시간 영역 분석에서 얻어진 심박 변이도 값과 동일한 성별과 연령대군의 심박 변이도 값 간의 차이를 의미하며, 심박동 조절 시스템에 가해지는 압력(pressure)을 반영한다.

SDNN은 개체의 전반적인 자율 신경 활성도를 반영하고 RMSSD는 주로 단시간의 심박 변이도를 반영하는 지표로 알려져 있다.

2) 주파수 영역 분석

푸리에 변환(Fast Fourier Transformation)을 이용한 주파수 범위분석은 HRV 변동 신호를 구성하는 각 주파수 대역을 분리 평가할 수 있는 분석 방식이다.

(1) LF[ln(ms²/Hz)] : 0.04~0.15Hz의 주파수 대역으로 혈압 조절과 기전을 반영하는 상대적인 저주파성분이다. 교감신경계와 부교감신경계의 활동을 동시에 반영한다.

(2) HF[ln(ms²/Hz)] : 0.15Hz~0.40Hz의 주파수 대역으로 주로 부교감신경계의 활성도를 반영한다.

(3) VLF[ln(m²/Hz)] : 0.04Hz 이하의 스펙트럼 제곱의 자연 대수치로 주로 체온 조절계의 활성도를 반영하는 것으로 알려져 있다.

(4) TP[ln(ms²/Hz)] : VLF, LF, HF를 포함한 5분 동안의 모든 파워를 의미한다. 기본적인 영향인자인 교감신경의 활동과 함께 자율 신경계의 전체적인 활동을 반영한다.

(5) LF/HF 값은 교감신경과 부교감신경의 전체적인 균형을 반영한다.

4. 통 계

자료는 Statistical Package for Social science(SPSS) 12.0 for windows를 사용하여 분석하였고 p값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 의미있는 것으로 판정하였다. 각군의 HRV 값의 차이를 비교하기 위해서 일원배치 변량분석(Analysis of variance, 이하 ANOVA)이 사용되었다. MMSE-KC의 값과 각 군의 HRV 상관관계는 피어슨 상관계수(Pearson's correlation)를 사용하여 분석하였다.

결 과

1. 인구통계학적 특징

본 연구에 참여한 연구 대상자들의 인구통계학적 특성 및 인지기능 수준을 Table 1에 제시하였다. 총 연구 대상은 82명으로 성별은 남성이 33명(40.3%), 여성이 49명(59.7%)이었다. 정상대조군 26명, MCI군 22명, AD군 34명이었으며 각 군의 연령은 71.5, 74.7, 78.6세로 유의한 차이가 있었다. MMSE-KC, GDS, CDR 역시 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 그러나 세 군들의 교육 수준과 성별은 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

2. HRV

세 군 간에 HRV값의 비교 결과는 Table 2와 같았다. 세 군 간에 평균 심박동수는 유의한 차이가 없었다(p>0.05). 시간 영역 분석에 있어서 SDNN, RMSSD, PSI값 역시 통계적으로 유의한 차이가 없었으나, 정상 대조군이 MCI나 AD군보다 높은 SDNN 및 RMSSD 수치를 보였다.

주파수 영역 분석에 있어서도 세 군간의 TP, log_TP, HF, log_HF, LF, log_LF, VLF, log_VLF, LF/HF값에 통계적으로 유의미한 차이는 없었다. 그리고 통계적으로 유의하지는 않았으나 정상 대조군에서 TP, log_TP, HF, log_HF, LF,

Table 1. Demographic and clinical characteristics among the NC, MCI and AD patients

	NC(n=26)	MCI(n=22)	AD(n=34)	p
Age(years, Mean±SD)	71.54 (8.32)	74.68 (7.82)	78.56 (7.25)	.003
Sex(male/female) [†]	13/13	8/14	12/22	.496
Education(years, Mean±SD)	9.77 (3.40)	7.48 (3.08)	9.00 (5.29)	.183
MMSE-KC(Mean±SD)	27.17 (2.01)	24.36 (2.40)	19.61 (4.98)	.000
CDR(Mean±SD)	0.33 (.24)	0.50 (.22)	0.91 (.29)	.000
GDS(Mean±SD)	2.00 (.42)	2.86 (.47)	4.00 (.66)	.000

Statistical significance was tested by ANOVA. * : p<0.05, ** : p<0.01, † : χ^2 test was used. SD : Standard Deviation, NC : Normal control, MCI : Mild cognitive impairment, AD : Alzheimer's disease. MMSE-KC : Korean version of Mini Mental State Examination, CDR : Clinical Dementia Rating scale, GDS: Global Deterioration Scale

Table 2. Comparison of HRV variables among NC, MCI and AD

	NC(n=26) Mean±SD	MCI(n=22) Mean±SD	AD(n=34) Mean±SD	p
Mean heart rate	73.1(11.89)	67.7(14.23)	71.0(9.46)	.277
SDNN	28.03(12.07)	22.59(9.73)	23.13(9.40)	.152
RMSSD	23.01(21.08)	18.77(9.81)	20.39(11.95)	.702
PSI	102.62(95.15)	155.62(242.50)	108.53(78.28)	.472
TP	375.80(302.80)	279.74(271.87)	278.47(263.22)	.343
Log_TP	5.63(0.82)	5.25(0.90)	5.32(0.77)	.237
HF	125.67(168.39)	65.46(52.90)	76.61(118.80)	.194
Log_HF	4.04(1.43)	3.81(0.96)	3.69(1.09)	.518
LF	66.28(64.18)	44.57(62.01)	46.33(50.91)	.315
Log_LF	3.74(1.02)	3.10(1.19)	3.42(0.91)	.105
VLF	183.08(139.98)	173.25(195.95)	155.53(170.70)	.815
Log_VLF	4.98(0.69)	4.67(1.03)	4.72(0.78)	.358
LF/HF	1.02(0.96)	0.68(0.75)	1.05(0.99)	.265

Statistical significance was tested by ANOVA. * : p<0.05, ** : p<0.01. SD : Standard deviation, NC : Normal control, MCI : Mild cognitive impairment, AD : Alzheimer's disease, SDNN : Standard deviation of the NN intervals, RMSSD : Root mean square of successive differences, PSI : Physical stress index, TP : Total power, HF : High-frequency power, LF : Low-frequency power, VLF : Very-low-frequency power, LF/HF : Low-frequency/high-frequency ratio

log_LF값이 MCI 및 AD군보다 높게 나타났으며, 정상 대조군, MCI, AD군 순으로 log_HF값이 점차 감소하였다. LF/HF 비 역시 세 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

3. MMSE-KC와 HRV 상관관계

MMSE-KC와 HRV의 주파수 영역 분석 요소인 TP, log_TP, HF, log_HF, LF, log_LF, VLF, log_VLF, LF/HF 그리고 MMSE-KC와 HRV의 시간 영역 분석인자인 평균 심박동수, SDNN, RMSSD, PSI값 사이에는 유의한 상관관계가 관찰되지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 HRV 측정을 통해서 정상 대조군, MCI, AD군의 자율신경 기능을 평가하고 비교, 분석하였다. 그 결과 세 군 간의 HRV 차이는 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타났다.

HRV는 심박동의 변화를 파형 분석하여 인체의 자율신경 반응을 가시화하고 정신생리학적 상태를 확인할 수 있는 기

기로 사용이 간편하여 널리 사용되고 있다. 우울증, 불안장애 등 정신 장애와의 연관성에 대한 연구들도 활발하게 발표되고 있기도 하다.³¹⁻³³⁾ 심박동의 조절은 시상하부와 시상하부 상위 뇌 영역이 담당하는데 특히 대뇌섬 피질(Insula cortex)과 전전두엽 피질(Prefrontal cortex)이 심박동 조절에 중요한 역할을 한다.³⁴⁾ 측두엽, 전두엽 대뇌 피질이 AD가 발병되고 진행될 때 주로 영향을 받는다는 것을 생각하면 HRV 분석에 의해 정량화되는 심장의 자율신경계 활동성은 MCI, AD를 진단하는데 유용한 생리학적 지표로 고려할 수 있겠다. Aharon-Peretz 등은 자율신경 장애(Dysautonomia)가 콜린 기능의 전반적인 감소를 나타내는 표지자 역할을 할 수 있고, 나아가 AD의 말초 표지자(peripheral marker) 역할을 할 수 있는 잠재적인 적용 가능성이 있다고 제안하였다.²²⁾ 아울러 비정상적인 HRV값은 일반 인구 및 AD 환자 두 군 모두에서 심혈관계 사망률의 독립적인 위험 인자이기도 하다.³⁵⁾ 이런 여러 가지 이유들로 인해서 MCI, AD에 대한 HRV연구가 이루어지고 있다.

HRV 분석은 시간과 주파수 영역으로 나누어 해석할 수 있

는데, 본 연구의 시간 영역 분석에서 통계적으로 유의하지는 않았으나 정상 대조군이 MCI군이나 AD군보다 높은 SDNN, RMSSD 수치를 나타내었다. 시간 영역의 HRV는 주로 부교감 신경계의 영향을 반영하며 단위는 msec이다. 전체 RR 간격의 표준편차인 SDNN과 인접한 RR 간격의 차이를 제공하는 값의 평균 제곱근인 RMSSD 수치들은 자율신경계 조절 능력과 스트레스에 대처할 수 있는 능력이 클수록 높은 값을 나타낸다고 한다.^{10,12,14} SDNN이 큰 경우에는 심박 변동신호가 그만큼 불규칙하다는 것을 의미하며 반대로 작다는 것은 그만큼 심박 변동신호가 단조롭다는 것이다. 즉 SDNN이 작으면 체내 혹은 외부의 변화에 신속하고 적절한 자율신경계의 항상성을 유지하는 기전이 상실되었다는 것이며 전반적인 건강상태의 저하를 의미하는 것이다.¹⁴ 내과질환에서는 심근경색, 협심증, 당뇨 등에서, 정신과 질환에는 우울증, 불안장애 등에서 감소한다고 알려져 있다.¹⁴ Zulli 등의 연구에서 AD군은 정상 대조군 및 MCI군에 비해 SDNN, RMSSD값이 의미 있게 저하되었고,¹⁹ Toledo 등의 연구에서도 통계적으로 유의하지는 않았으나 AD군이 정상 대조군에 비해 SDNN, RMSSD값이 저하되는 것으로 나타났다.¹⁸ 본 연구에서도 통계적으로 유의하지는 않았지만 AD군이 정상 대조군 보다는 저하된 값을 보여 이전 연구 결과와 유사한 양상을 보여주었으며, 이는 AD군에서의 자율신경계 활성 저하를 시사하는 소견으로 보인다. 또 통계적으로 유의하지 않지만 MCI, AD군의 PSI값이 정상 대조군에 비해서 높게 나왔는데, 이는 MCI, AD군이 정상 대조군에 비해 자율신경계에 영향을 주는 스트레스가 증가되어 있음을 나타낸다고 생각해 볼 수 있다.

주파수 영역 분석에서도 통계적으로 유의하지는 않았으나 정상 대조군의 TP, HF 값이 MCI, AD군보다 높게 나타났다. 주파수 영역 분석은 동성 심박 사이의 RR 간격 변화를 파형 분석하여 각 주파수 영역이 신호가 상대적으로 어떤 강도로 있는지 보는 방법으로 HRV 신호를 구성하는 각 주파수 대역인 HF, LF, VLF의 강도를 분리 평가하는 방식이다. TP는 HF, LF, VLF를 포함한 5분 동안의 모든 힘을 의미하며 대개 만성 스트레스나 질병이 있는 경우에는 자율신경계 조절능력 저하로 건강한 상태에 비해 많이 감소된다. HF는 상대적으로 고주파수 영역이며 호흡 활동과 관련이 있는 성분이다. 부교감 신경계의 활동에 대한 지표인데 심장의 전기적인 안정도와 밀접한 관련이 있다고 하며, 지속적인 스트레스나 공포, 불안, 근심으로 고생하는 환자나 심장질환에서 낮게 나타난다.¹⁴ 즉 TP 값이 자율신경계의 전체적인 활성도를 반영하고 HF 값이 부교감 신경의 활성도를 특징적으로 반영하기 때문에 본 연구에서 통계적으로 유의하지는 않으나, 정상 대조군에서 MCI, AD군보다 높게 나온 것으로 보인다. 결과값의 변이 폭이 크고 정규분포를 따르지 않아 정규분포화 시키기

위하여 log 값을 취하기도 하는데,³⁶ 역시 통계적으로 유의한 결과는 아니지만 log_HF의 값이 정상 대조군, MCI, AD 순서대로 감소되어 나타나 MCI 및 AD의 병태 생리가 아세틸콜린 감소와 연관이 있다고 생각된다. AD, MCI에 대한 HRV의 이전 연구들에서도 TP, HF 값이 정상 대조군에서 AD, MCI군에 비해 높은 것으로 확인된다.^{18,19}

LF는 정신적인 스트레스와 연관이 있는데 에너지 공급이 저하되거나 피로하면 LF가 저하되며, 생체에너지의 소실을 보여주고 교감 신경계와 부교감 신경계 모두에서 영향을 받을 수 있다. 연구자들에 따라서 HF가 부교감 신경계의 활동과 관련성이 매우 높기 때문에 LF가 주로 교감 신경계의 활동을 반영한다고 보는 의견도 존재한다.³⁷ 본 연구에서는 통계적으로 유의하지 않으나 정상 대조군의 LF 값이 MCI, AD군보다 높게 나왔고 이런 결과는 Zulli 등의 연구 결과와도 유사하다.¹⁹ 이는 LF 값을 포함하면서 전반적인 자율신경계 활성을 나타내는 TP 값이 정상 대조군에서 MCI, AD군에 비해 상대적으로 증가된 결과일 수 있겠다. LF/HF는 LF와 HF 간의 비율을 의미하며, 경우에 따라서 교감 신경계의 활동에 대한 지표로 사용하기도 한다.¹⁸ AD군에서 감소된 부교감 신경 활성 만큼 상대적으로 교감 신경이 활성화되기 때문에 AD군이 정상 대조군, MCI군에 비해서 증가된 LF/HF를 보인다는 결론을 내린 다른 연구와는⁶ 달리 본 연구에서는 일관된 양상을 확인할 수 없었다.

VLF는 체온 조절 기전, 레닌-안지오텐신 체계의 변화 및 말초 화학 수용체 기능을 나타내 심혈관계를 포함한 전신적 스트레스를 반영하는 것으로 알려져 있으나 명확한 의미는 현재까지 확실하지 않고³⁸ 본 연구에서도 의미 있는 결과는 확인되지 않았다.

그리고 MMSE-KC와 HRV의 시간 영역, 주파수 영역 분석 요소와의 상관 관계는 유의하지 않은 것으로 나타났다. 인지 기능 평가 척도와 HRV 간의 상관 관계에 관한 이전 연구들에서는 일관된 결과를 나타내고 있지 않다.¹⁸⁻²⁰

본 연구에서 전체적으로 통계적인 유의성이 관찰되지 않은 점은 HRV를 이용한 AD, MCI 관련 기존 연구에서 일관된 결과가 나타나지 않은 것과 연장선 상에 있다. 이는 HRV 측정 방법이 AD, MCI에서 자율신경계 기능의 미세한 변화를 감지할 만큼 예민하지 않다는 점을 시사하는 것일 수 있다. 또한 본 연구에 포함된 AD군의 CDR이 평균 0.91로 초기 치매에 해당하여 MCI군 및 정상 대조군과 뚜렷하게 차이나지 않아 자율신경계 변화가 유의하게 나타나지 않았을 가능성이 높다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있는데, 우선 표본수가 적다는 점이다. 비록 각 군간의 통계적인 차이를 확인하는 것이 가능한 표본수이었고 기존의 연구들¹⁸⁻²⁰에 비해서 표본수가 적

지는 않았지만 상관 관계를 확인하기에는 미흡할 수 있겠다. 그리고 연구 결과에서 알 수 있듯이 MCI군에서 자율신경 활성도가 저하된 경우가 많았는데, 이는 우울, 불안 등 다른 정신과적 증상을 완전히 배제하지 못한 영향일 수 있다. 또 5분 간의 자료를 이용한 단기분석만을 사용하였기 때문에 24시간 동안의 장기분석을 통하여 얻을 수 있는 좀 더 정확하고 자세한 정보를 얻지 못하였다는 점도 제한점으로 들 수 있겠다. 비록 본 연구에서 정상 대조군, MCI, AD군의 HRV 결과 간에 의미있는 차이를 발견하지는 못하였으나, 인지 기능 장애에 심박동 변이 측정의 임상적 유용성이 떨어진다고 뚜렷한 결론을 내리기는 어렵다고 생각된다. 향후 보다 많은 환자를 대상으로 하여 인지 기능 장애군에 대한 다양한 객관적 평가 도구를 결합한 후속 연구가 필요할 것으로 생각된다. 아울러, HRV의 유용한 임상적 적용 가능성을 염두에 두고 향후 치매 환자의 단계에 따른 심박 변이도 변화에 대한 전향적 연구 역시 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

- (1) Fratiglioni L, De Ronchi D, Aguero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging* 1999;15:365-375.
- (2) Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-1992.
- (3) Tierney MC, Szalai JP, Dunn E, Geslani D, McDowell I. Prediction of probable Alzheimer disease in patients with symptoms suggestive of memory impairment. Value of the Mini-Mental State Examination. *Arch Fam Med* 2000;9:527-532.
- (4) Reinikainen KJ, Soininen H, Riekkinen PJ. Neurotransmitter changes in Alzheimer's disease: implications to diagnostics and therapy. *J Neurosci Res* 1990;27:576-586.
- (5) Royall DR, Gao JH, Kellogg DL Jr. Insular Alzheimer's disease pathology as a cause of "age-related" autonomic dysfunction and mortality in the non-demented elderly. *Med hypotheses* 2006;67:747-758.
- (6) de Vilhena Toledo MA, Junqueira LF Jr. Cardiac sympathovagal modulation evaluated by short-term heart interval variability is subtly impaired in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2008;8:109-118.
- (7) Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;48:342-362.
- (8) 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.
- (9) 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.
- (10) Kim JH, Yi SH, Yoo CS, Yang SA, Yoon SC, Lee KY, Ahn YM, Kang UG, Kim YS. Heart rate dynamics and their relationship to psychotic symptom severity in clozapine-treated schizophrenic subjects. *Prog Neuro-Psychoph* 2004;28:371-378.
- (11) Kim W, Woo JM, Chae JH. Heart rate variability in psychiatry. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005;12:13-19.
- (12) Choo CS, Lee SH, Kim H, Lee KJ, Nam M, Chung YC. Heart rate variability of Korean generalized anxiety disorder patients. *Korean J Biol Psychiatry* 2005;12:13-19.
- (13) Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Med* 2003;33:889-919.
- (14) 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;93:1043-1065.
- (15) Bar KJ, Boettger MK, Koschke M, Schulz S, Chokka P, Yergani VK, Voss A. Non-linear complexity measures of heart rate variability in acute schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2009-2015.
- (16) Malliani A, Pagani M, Lombardi F. Power spectral analysis of heart rate variability and baroreflex gain. *Clinical science* 1995;89:555-556.
- (17) Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994;127:1376-1381.
- (18) Toledo MA, Junqueira LF Jr. Cardiac autonomic modulation and cognitive status in Alzheimer's disease. *Clin Auton Res* 2010;20:11-17.
- (19) Zulli R, Nicosia F, Borroni B, Agosti C, Prometti P, Donati P, De Vecchi M, Romanelli G, Grassi V, Padovani A. QT dispersion and heart rate variability abnormalities in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:2135-2139.
- (20) Allan LM, Kerr SR, Ballard CG, Allen J, Murray A, McLaren AT, Kenny RA. Autonomic function assessed by heart rate variability is normal in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn* 2005;19:140-144.
- (21) Giubilei F, Strano S, Imbimbo BP, Tisei P, Calcagnini G, Lino S, Frontoni M, Santini M, Fieschi C. Cardiac autonomic dysfunction in patients with Alzheimer disease: possible pathogenetic mechanisms. *Alz Dis Assoc Dis* 1998;12:356-361.
- (22) Aharon-Peretz J, Harel T, Revach M, Ben-Haim SA. Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiac innervation in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1992;49:919-922.
- (23) Critchley HD. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J Comp Neurol* 2005;493:154-166.
- (24) Hugdahl K. Cognitive influences on human autonomic nervous system function. *Curr Opin Neurol* 1996;6:252-258.
- (25) Kim DH, Lipsitz LA, Ferrucci L, Varadhan R, Guralnik JM, Carlson MC, Fleisher LA, Fried LP, Chaves PH. Association between reduced heart rate variability and cognitive im-

- pairment in older disabled women in the community: Women's Health and Aging Study I. J Am Geriatr Soc 2006;54:1751-1757.
- (26) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. DSM-IV;1994.
- (27) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Archives of neurology 1999;56:303-308.
- (28) Lee DY, Lee KU, Lee JH, Kim KW, Jhoo JH, Youn JC, Kim SY, Woo SI, Woo JI. A normative Study of the Mini-Mental State Examination in the Korean Elderly. J Korean Neurol Assoc 2002;15:508-525.
- (29) Choi SH, Na DL, Lee BH, Hahm DS, Jeong JH, Jeong Y. The validity of the Korean Version of Global Deterioration Scale. J Korean Neurol Assoc 2002;20:612-617.
- (30) Choi SH, Lee BH, Hahm DS, Jeong JH, Jeong YE. Estimating the Validity of the Korean Version of Expanded Clinical Dementia Rating Scale. J Korean Neurol Assoc 2001;19:585-591.
- (31) Camey RM, Freedland KE, Stein PK, Skala JA, Hoffman P, Jaffe AS. Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. Psychosom Med 2000;62:639-647.
- (32) Gorman JM, Sloan RP. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. Am Heart J 2000;140(4 Suppl):77-83.
- (33) Agelink MW, Boz C, Ullrich H, Andrich J. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. Psychiat Res 2002;113:139-149.
- (34) Oppenheimer S. The anatomy and physiology of cortical mechanisms of cardiac control. Stroke; a journal of cerebral circulation 1993;24(12 Suppl):I3-I5.
- (35) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987;59:256-262.
- (36) Woo JM, Kim ES. The relation between heart rate variability and pharmacotherapy in patients with panic disorder. J Korean Neuropsychiatr Assoc 2005;44:342-349.
- (37) Center HR. Autonomic Assessment Report; a comprehensive heart rate variability analysis 1996;148(151-153).
- (38) Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. Circulation 1998;98:547-555.

국문 초록

연구목적

알츠하이머병(Alzheimer's disease, 이하 AD)과 경도 인지 장애(Mild cognitive impairment, 이하 MCI)는 자율신경계를 포함한 여러 신경 기능에 영향을 미친다. 신경정신과적 장애와 심박 변이도(Heart rate variability, 이하 HRV)간의 연관성은 많이 연구되어 왔지만, AD에서 심혈관계 자율신경 기능에 관한 연구는 시행된 바가 적고, 연구 결과도 일관되지 않는다. 이에 본 연구는 HRV의 분석을 통하여 AD, MCI 그리고 정상 대조군에서 자율 신경계의 활성화 차이를 평가하고자 하였다.

방법

5분 동안 RR 간격의 시간, 주파수 영역 변이도가 26명의 정상 대조군, 22명의 MCI군, 34명의 AD군에서 각각 평가되었다. 그룹 간 차이를 평가하기 위해 일원배치 분산분석(Analysis of variance, ANOVA)이 사용되었으며, MMSE-KC와 HRV 요소 간의 상관관계는 피어슨 상관계수(Pearson's correlation coefficient)로 평가되었다.

결과

HRV의 시간, 주파수 영역 분석에서 그룹간의 의미 있는 차이는 관찰되지 않았다. 인지 기능 장애 정도와 HRV 간의 상관 관계도 유의하지 않은 것으로 나타났다.

결론

정상 대조군과 비교하였을 때 MCI, AD군의 HRV 요소는 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. MCI와 AD의 비침습적인 검사 도구로써 HRV가 사용되기 위해서는 후속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 알츠하이머병 · 경도 인지 장애 · 심박 변이도.