

## 심박변이도를 이용한 중환자실 입원 환자의 자율신경계 일중변동성에 대한 예비연구

광주과학기술원 융합기술원 의생명공학과,<sup>1</sup> 연세대학교 의과대학 정신과학교실 및 의학행동과학연구소,<sup>2</sup> 강남세브란스병원 정신건강의학과,<sup>3</sup> 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 마취통증의학교실<sup>4</sup>

오주영<sup>1</sup> · 조동래<sup>1</sup> · 김종인<sup>1</sup> · 박재섭<sup>2,3</sup> · 허재석<sup>2</sup> · 김재진<sup>2,3</sup>  
라세희<sup>4</sup> · 신증수<sup>4</sup> · 이보름<sup>1</sup> · 박진영<sup>2,3</sup>

### A Preliminary Study on the Circadian Rhythm of Autonomic Nervous System in Patients Admitted to Intensive Care Unit, Using the Heart Rate Variability

Jooyoung Oh, MD,<sup>1</sup> Dongrae Cho,<sup>1</sup> Jongin Kim,<sup>1</sup> Jaesub Park, MD,<sup>2,3</sup> Jaeseok Heo,<sup>2</sup> Jae-Jin Kim, MD,<sup>2,3</sup> Se Hee Na, MD,<sup>4</sup> Cheung Soo Shin, MD,<sup>4</sup> Boreom Lee, MD,<sup>1</sup> Jin Young Park, MD<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Biomedical Science and Engineering, Institute of Integrated Technology, Gwangju Institute of Science and Technology, Gwangju, Korea

<sup>2</sup>Department of Psychiatry and Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, Gangnam Severance Hospital, Seoul, Korea

<sup>4</sup>Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Objectives** A normal circadian rhythm of autonomic nervous system function stands for the daily change of sympathetic and parasympathetic modulation, which can be measured by heart rate variability (HRV). Generally, patients in the intensive care unit (ICU) are prone to sleep-wake cycle dysregulation, therefore, it may have an influence on the circadian rhythm of autonomic nervous system. This study was designed to interpret possible dysregulation of autonomic nervous system in ICU patients by using HRV.

**Methods** HRV was assessed every 3 hours in 21 ICU patients during a 7-minute period. The statistical differences of HRV features between the morning (AM 6:00–PM 12:00), and the afternoon (PM 12:00–PM 18:00) periods were evaluated in time domain and frequency domain.

**Results** Patients showed significantly increased normalized power of low frequency (nLF), absolute power of low frequency (LF)/absolute power of high frequency (HF) in the afternoon period as compared to the morning period. However, normalized power of high frequency (nHF) was significantly decreased in the afternoon period. There was no statistically significant difference between the morning period and the afternoon period in the time domain analysis.

**Conclusions** The increased sympathetic tone in the afternoon period supports possible dysregulation in the circadian rhythm of autonomic nervous system in ICU patients. Future studies can help to interpret the association between autonomic dysregulation and negative outcomes of ICU patients.

**Key Words** Heart rate variability · Circadian rhythm · Autonomic nervous system · Intensive care unit.

**Received:** November 1, 2016 / **Revised:** November 29, 2016 / **Accepted:** December 22, 2016

**Address for correspondence:** Boreom Lee, MD

Department of Biomedical Science and Engineering, Institute of Integrated Technology, Gwangju Institute of Science and Technology, 123 Cheomdangwagi-ro, Buk-gu, Gwangju 61005, Korea

**Tel:** +82-62-715-3272, **Fax:** +82-62-715-3244, **E-mail:** leebr@gist.ac.kr

**Address for correspondence:** Jin Young Park, MD

Department of Psychiatry, Gangnam Severance Hospital, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea

**Tel:** +82-2-2019-3341, **Fax:** +82-2-3462-4304, **E-mail:** empathy@yuhs.ac

## 서 론

일반적으로 자율신경계의 기능은 일중 변화를 보이는 것으로 알려져 있으며, 오전 시간에 주로 교감 신경이 활성화 되는 것으로 알려져 있다.<sup>1)</sup> 이러한 자율신경계의 활성화는 운동, 호흡 및 정서 상태와 같은 다양한 요인으로부터 영향을 받게 되며, 심장을 비롯한 다양한 신체 부위에 영향을 미치게 된다.<sup>2,3)</sup> 특히, 교감 신경계의 활성화가 증가하는 오전에는 심장의 문제로 인한 급성 사망이 많이 일어나며, 밤 동안에 일어나는 부교감 신경의 활성화는 이러한 사망을 방지하는 역할을 하기도 한다.<sup>4)</sup> 실제로 자율신경계의 반응성을 반영하는 것으로 알려져 있는 심호전 심박변이도(heart rate variability, HRV)<sup>5)</sup>를 이용하면, 교감 신경계의 활성을 나타내는 지표들은 수면 후 오전 시간에 증가하고, 상대적으로 오후 시간에 감소하는 것을 확인할 수 있다.<sup>6)</sup>

중환자실에서는 환자의 내과적, 신경학적 증후들을 모니터링하고, 중재하기 위한 과정이 24시간 동안 이루어지고, 환자는 밤낮에 관계없이 지속적으로 빛과 소리에 노출되게 된다.<sup>7)</sup> 이러한 환경 속에서 중환자실의 환자들은 정상적인 수면 패턴을 유지하기가 어렵고, 환자들의 신체 기능의 일중 변화 주기에도 문제가 생기게 된다.<sup>8)</sup> 이러한 신체 리듬의 손상은 상처 회복 등의 신체적인 치료 과정을 지연시키고,<sup>7)</sup> 섭망을 유발하여 치료 및 회복 과정에 저해가 되고,<sup>9)</sup> 중환자실 입실 기간, 재원 기간 및 사망률을 높인다.<sup>10)</sup>

Haimovich 등<sup>11)</sup>의 연구에 의하면 전신의 염증 반응은 중추와 말초의 신체 시간을 재조정하는 것으로 알려져 있다. 또한, 앞서 언급했듯이 중환자실 환자들의 수면 주기는 손상되어 있고, 이는 일반 병실에서의 환자보다 심각한 수준이다.<sup>12,13)</sup> 이와 관련하여 중환자실 환자들의 심박, 혈압, 체온 등의 기본적인 생체 징후 및 멜라토닌, 코티졸 분비 등의 정상적인 24시간 리듬은 손상되게 된다.<sup>14-17)</sup> 특히 수면과 관련되어 있는 멜라토닌 분비의 일중변동성은 환자의 진정 및 기계 호흡 과정에서 손상된다는 것이 잘 알려져 있다.<sup>18)</sup> 이러한 배경에서, 중환자실 환자의 신체 기능 중 하나인 자율신경계 일중변동성 역시 손상되어 있을 가능성이 높을 것이다. 하지만 현재까지 이에 대한 연구 보고는 매우 미미한 수준이다.<sup>19,20)</sup> 과거 대동맥 수술과 같은 큰 수술 이후 신체 및 정신적 스트레스에 의해 정상적인 심박변이도의 일중변동성이 사라진다는 보고가 있었지만,<sup>21)</sup> 보다 일반적인 중환자실 환자들의 특성을 대표하기에는 한계가 있다.

선행 연구들에서는 심박변이도의 주파수 범주의 지표들이 자율신경계의 기능을 잘 반영하는 것으로 보고한 바 있다.<sup>5,22,23)</sup> 또한 심박 및 심박변이도는 그 자체가 일중변동성을 보이는

것으로 이미 알려져 있다.<sup>24)</sup> 과거 연구들에 의하면, 주파수 범주의 지표 중 부교감 신경 관련 지표들은 하루 중 밤 시간에 가장 높은 값을 가지고, 반대로 교감 신경 관련 지표들은 밤 시간에 가장 낮은 값을 가진다고 알려져 있다.<sup>25)</sup> 또한, 교감 신경 관련 지표들은 아침 시간에 제일 높은 값을 나타낸다고 알려져 있다.<sup>26)</sup> 이러한 심박변이도의 일중변동성은 자율신경계의 일중변동성을 반영한다고 생각되고 있다.<sup>27-29)</sup>

이러한 배경에서, 본 연구에서는 중환자실 환자들의 자율신경계 기능의 일중 리듬이 손상되어 있는지의 여부를 심박변이도를 이용하여 알아보고자 하였다. 특히 자율신경계의 일중변동성과 관련하여 심박변이도 중 교감 신경 및 부교감 신경의 활성도를 나타내는 지표의 값들이 오전과 오후에 어떠한 양상으로 나타나는지를 확인하고자 하였다.

## 방 법

### 대 상

본 연구는 특정 기간 동안(2016년 7월 8~12일) 일 대학 병원 중환자실에 재실하였던 환자 전수를 대상으로 하였다. 즉, 포함 기준은 상기 기간에 재실하였던 모든 환자이며 총 33명이었다. 이 중 재실기간이 24시간 미만이었던 환자 8명 및 검사 및 치료 등의 이유로 부재하여 오전 또는 오후 중의 심박변이도 측정이 되지 않은 4명을 제외하고 총 21명을 대상으로 심박변이도 분석을 진행하였다. Zaal 등<sup>30)</sup>의 연구에서는 심박변이도에 영향을 미칠 수 있는 환자를 분석에 포함하지 않기 위하여, 신경과적 질환, 당뇨, 말기 신부전, 만성 폐쇄성 폐질환, 우울 및 불안 장애, 관상동맥 질환, 패혈증 등의 과거력이 있는 환자, 자율신경계 기능에 영향을 미치는 약물을 복용한 환자를 모두 제외하고 분석하였다. 이러한 엄격한 제외 과정 탓에 중환자실의 거의 모든 환자가 분석에서 제외되었고, 해당 연구의 726명의 환자 중 25명의 환자만이 분석에 포함되었다. 하지만 실제로 엄격한 제외 과정을 거칠 경우 남게 되는 환자는 대부분 경증의 환자군일 수밖에 없을 것이다. 따라서 중환자실 환자군을 대표하지 못하는 환자군만이 분석에 포함될 우려가 있다. 그러므로 본 연구에서는 중환자실 환자들의 전반적인 특성을 관찰하기 위하여 측정 가능한 환자 모두를 분석에 포함하였다. 심박변이도 데이터는 실제 중환자실에서 매일 이루어지는 진료 과정에서 환자 모니터를 통해 획득되는 심전도 데이터를 그대로 수집 및 저장하였다. 심전도는 환자 모니터 장비인 Solar 8000i와 데이터 획득 장비인 I-Collector(GE, New York, NY, USA)를 활용하여 측정 및 획득하였다. 이들의 임상적, 인구학적 정보 및 담당 임상과, 중환자실 재실 기간, 약물 복용 내역 등을 의무 기록

검토를 통해 조사하였다. 본 연구는 의무 기록 검토를 이용한 후향적 연구이며, 기관 임상시험관련 윤리위원회의 심사를 거쳐 승인받아 진행되었다. 특히, 연구에 사용된 데이터는 정규적인 중환자실 환자 진료 과정에서 기초 임상 자료로서 획득되는 것으로서 기관 임상시험관련 윤리위원회의에서 동의서 면제 승인을 받아 진행되었다.

**심박변이도 분석**

심박변이도의 일중 변화를 관찰하기 위하여, 환자들의 심박변이도를 오전(6~12시) 및 오후(12~18시) 시간으로 나누어 분석을 진행하였다. 중환자실 재실 환자 23명의 심전도 데이터가 한 환자당 7분 간격으로 돌아가면서 중앙 모니터에서 저장되었고, 하나의 사이클이 도는 데에 약 3시간가량이 소요되었다. 따라서 오전 및 오후에 각 2차례 심박변이도 결과를 획득할 수 있는 기회가 있었다. 또한 재실 기간이 하루 이상인 경우에 여러 번 데이터가 측정될 수 있었기 때문에 이러한 환자의 경우 평균값을 계산하여 분석에 반영하였다. 환자들의 심박변이도는 시간 범주 및 주파수 범주에서 분석하였다. 시간 범주에서 분석된 지표는, 평균 심박 수(heart rate, HR), 평균 심박 주기(R peak to R peak interval, 이하 RR), 심박 주기의 표준 편차(standard deviation of RR interval, STD RR), 심박 주기의 제곱 평균 제곱근(root mean square of successive differences, 이하 RMSSD)이었다. 주파수 범주에서는, 고주파수 및 저주파수의 절대량(absolute power of high frequency, 이하 HF ; absolute power of low frequency, 이하 LF)과 정규화된 값(normalized power of high frequency, 이하 nHF ; normalized power of low frequency, 이하 nLF)을 각각 분석하였고, 저주파수 대 고주파수의 비율(LF/HF) 역시 분석하였다. 심박 변이도 외에 자율신경계의 일중 변동성과 관련한 활력징후인 수축기 혈압, 이완기 혈압, 호흡

수, 체온의 값 역시 분석에 포함하였다.

**통계 분석**

통계 분석은 사회과학을 위한 통계패키지 18.0버전(Statistical Package for Social Science, SPSS 18.0 ; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였고, 유의수준은  $p < 0.05$ 로 정의하였다. 21명 환자의 심박변이도 관련 지표들, 활력 징후의 오전, 오후 평균값을 구한 다음, 일측성 부호 순위 검정(Wilcoxon signed rank test)을 이용하여 비교하였다. 통계 검정은 모두 양방향으로 시행하였다.

**결 과**

**인구학적, 임상적 특징**

심박변이도가 분석된 21명의 성별은 남성 17명, 여성 4명이었고, 나이는  $50.6 \pm 23.7$ 세였다. 평균 신장은  $162.15 \pm 21.88$ , 평균 체중은  $57.59 \pm 15.86$ 이었다. 평균 재실 기간은 6일이었다. 15명의 환자는 심장 기능에 큰 영향을 미칠 수 있는 약물을 복용하지 않았지만, 6명의 환자는 교감신경 항진 및 억제제를 복용하고 있었다. 노르에피네프린을 복용하는 환자가 3명, 알파 차단제를 복용하는 환자가 2명, 베타 차단제를 복용하는 환자가 1명이었다. 환자의 주 진단은, 척수암, 대동맥류가 각 2명이었고, 심부전, 신부전, 대동맥 박리, 다발성 골절, 척추 측만증, 궤장암, 폐암, 설암, 신경내분비암, 봉와직염, 급성 경막하 출혈, 경막외 출혈, 뇌 농양, 급성신우신염, 결핵성 척추염, 폐렴, 수술 후 혈종이 각 1명이었다. 이 중 대동맥류 환자 한 명과 결핵성 척추염 환자가 알파 차단제(tamsulosin 0.2 mg, doxazosin 4 mg)를 복용하였다. 신부전, 다발성 골절, 급성신우신염 환자가 노르에피네프린 20 mg을 사용하였으며, 척추 측만증 환자가 베타 차단제(propranolol 40 mg)

**Table 1.** The differences of HRV characteristics between morning period and afternoon period (n = 21)

	Morning	Afternoon	Z	p value
Time domain				
Mean HR (beats/min)	84.3 ± 18.5	85.2 ± 18.9	-1.373	0.170
Mean RR (msec)	754.9 ± 171.9	748.3 ± 180.6	-1.025	0.305
STD RR (msec)	35.0 ± 17.7	32.4 ± 17.0	-1.060	0.289
RMSSD (msec)	34.2 ± 28.3	25.6 ± 22.0	-1.964	0.050
Frequency domain				
HF (S <sup>2</sup> /Hz)	0.95 ± 2.16	0.48 ± 0.97	-4.015	< 0.001*
LF (S <sup>2</sup> /Hz)	0.41 ± 0.60	0.26 ± 0.22	-1.060	0.289
LF/HF	0.92 ± 0.65	1.41 ± 1.06	-2.694	0.007*
nHF (normalized unit)	0.52 ± 0.15	0.47 ± 0.15	-2.172	0.030*
nLF (normalized unit)	0.47 ± 0.15	0.53 ± 0.15	-2.172	0.030*

\* :  $p < 0.05$ . HRV : heart rate variability, HR : heart rate, RR : R peak to R peak interval, STD : standard deviation, RMSSD : root mean square of successive differences, HF : absolute power of high frequency, LF : absolute power of low frequency, nHF : normalized power of high frequency, nLF : normalized power of low frequency

를 복용하였다.

### 오전, 오후 시간의 심박변이도 특징 비교

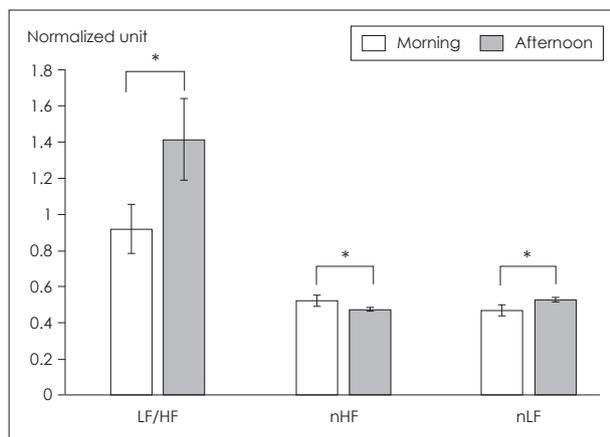
총 21명의 환자에서 측정된 심박변이도를 이용하여 오전과 오후의 자율신경계 기능의 차이를 윌콕슨 부호 순위 검정(Wilcoxon signed rank test)으로 분석하였다(Table 1, Fig. 1). 분석 결과, 주파수 범주에서는 고주파수의 절대량(HF), 고주파수와 저주파수의 정규화된 값(nHF, nLF), 저주파수 대 고주파수의 비율(LF/HF)에서 통계적으로 유의미한 차이를 보였다. 평균 심박 수, 평균 심박 주기, 심박 주기의 표준 편차, 심박 주기의 제곱 평균 제곱근 등의 시간 범주에서는 두 군이 유의미한 차이를 보이지 않았다.

### 오전, 오후 시간의 활력 징후 비교

분석 결과 환자의 평균 호흡 수는 오전  $17.16 \pm 2.63$ , 오후는  $19.26 \pm 3.48$ 이었다. 평균 체온은 오전, 오후 각  $36.93 \pm 0.71$ ,  $36.82 \pm 0.56$ 도였다. 평균 수축기 혈압은 오전  $125.12 \pm 24.15$ , 오후  $136.98 \pm 21.98$  mm Hg였으며, 평균 이완기 혈압은 오전  $66.18 \pm 15.67$ , 오후  $76.24 \pm 19.63$  mm Hg였다. 평균 체온은 오전 및 오후 간에 유의미한 차이가 없었으나, 그 외 평균 호흡( $p = 0.028$ ,  $Z = -2.199$ ), 수축기 혈압( $p = 0.063$ ,  $Z = -1.858$ ), 이완기 혈압( $p = 0.030$ ,  $Z = -2.167$ )은 모두 오후에 높은 양상을 보였다.

## 고 찰

본 연구는 심박변이도를 이용하여 중환자실 환자들의 자율신경의 일중 변화 양상이 일반적인 양상과 다르게 나타나



**Fig. 1.** The differences of HRV characteristics between morning period and afternoon period in frequency domain ( $n = 21$ ). \* :  $p < 0.05$ . HRV : heart rate variability, LF : absolute power of low frequency, HF : absolute power of high frequency, nHF : normalized power of high frequency, nLF : normalized power of low frequency, Bar : standard error.

는지를 알아보려고 하였다. 특히 오전 중에 교감 신경계의 활성이 증가하였다가 오후에 감소하는 일반적인 일중변동성이 손상되어 있는지의 여부를 확인하고자 하였다. 분석 결과, 중환자실 환자들은 주파수 범주 분석에서 교감 신경을 나타내는 지표들이 오히려 오후에 더 증가하는 양상을 보였다. 그 외에 시간 범주 지표들은 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았다.

일반적으로 심박변이도 지표 중에서 자율 신경의 활성을 가장 잘 나타내는 것은 주파수 범주의 값(nLF, nHF, LF/HF)으로 잘 알려져 있다.<sup>31)</sup> 즉, 본 연구의 주파수 범주 결과에서 오전, 오후의 값이 유의미한 차이를 보이는 것은 중환자실 환자들의 자율신경계 조절의 균형이 손상되었음을 의미한다. 오전에 정상적으로 높아야 할 교감 신경의 활성이 오히려 오후에 더 높은 양상을 보이게 되고, 반대로 오후에 더 높아야 할 부교감 신경의 활성이 오전에 더 높은 결과를 보였다. 특히 이러한 결과는 본 연구에서 함께 살펴본 활력 징후의 결과에서도 뒷받침된다. 즉, 오전보다 오후에서 호흡 수와 수축기 및 이완기 혈압이 더 높게 나타난 것이다. 교감 신경이 활성화되면 호흡이 증가하고 혈압이 상승하게 되므로, 본 연구의 심박변이도 결과와 일치하는 결과라 할 수 있다.

이러한 자율신경계 기능의 변화는 24시간 동안 빛과 소리에 노출되는 치료 환경 속에서 정상적인 수면 활동을 유지하는 데에 어려움을 겪는 것과도 깊은 관련이 있다. 실제로 수면은 가장 중요한 생리 작용 중 하나로서, 신체의 생화학적 기능의 일중 주기를 유지하는 데에 큰 역할을 한다.<sup>32)</sup> 과거 중환자실 환자들의 수면 주기에 손상이 있다는 많은 연구 결과들이 있었지만,<sup>33-35)</sup> 자율신경계의 일중변동성의 손상에 대한 연구는 충분히 이루어지지 못했다. 본 연구의 결과에 의하면 중환자실 환자들은 단순한 수면 주기뿐 아니라 자율신경계 기능에 대한 정상적인 주기의 손상까지 동반되는 것이라 할 수 있다. 특히 중환자실 환자들의 신체 기능의 일중 주기 손상은 신체 회복 지연에 영향을 주는 것으로 알려져 있으므로,<sup>36)</sup> 향후 연구에서는 신체 회복 지연 및 섬망 등의 동반 증상과 자율신경계 교란의 관련성을 알아보는 것이 의의가 있을 것으로 생각된다.

본 연구는 일반적인 중환자실 환자를 대상으로 평가하기 위해 가능한 모든 환자를 분석에 포함시켰다. 그 결과 분석에 포함된 환자 총 21명 중 남성이 17명으로 대부분을 차지하였는데, 이러한 성별의 차이는 분석 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 선행 연구에 따르면, 여성은 남성보다 심박 주기의 변동성이 더 큰 것으로 알려져 있다.<sup>37)</sup> 따라서 심박 주기의 표준 편차(STD) 및 심박 주기의 제곱 평균 제곱근(RMSSD) 값은 여성이 더 포함될 경우 더 높은 값을 나타낼 가능성이

높다. 또한 분석 대상 중 30%에 가까운 환자가 교감 신경 항진 및 억제제를 복용하고 있었기 때문에 이 또한 영향을 미쳤을 것으로 판단된다. 실제 척추 측만증 환자가 사용한 베타 차단제인 프로프라놀롤(propranolol)의 경우 교감 신경의 효과를 떨어뜨림으로써 주파수 범주의 고주파수 관련 수치를 높이는 결과를 가져왔다는 보고가 있다.<sup>38)</sup> 또한 2명의 환자가 복용하였던 알파-1 차단제의 경우에도 교감 신경의 효과를 떨어뜨리므로 심박변이도에 영향을 미칠 가능성에 대해 보고된 바 있으며,<sup>39)</sup> 3명의 환자가 사용한 노르에피네프린의 경우에는 반대로 교감신경을 활성화시키므로 이 역시 심박변이도에 영향을 미쳤을 것이라 예상할 수 있다. 하지만 본 연구는 같은 환자군 내에서 오전과 오후의 경향성을 본 것이기에 이러한 한계가 일부 극복될 수 있다고 판단된다.

본 연구는 예비적 성격의 연구로서 상대적으로 적은 수의 중환자실 환자를 대상으로 분석을 시행하였기 때문에 추후에 더 많은 환자를 대상으로 분석이 필요할 것이다. 이번 연구에서는 단순한 심박변이도 수치의 일중 변화만을 분석하였지만, 향후 자율신경계 기능의 문제와 신체 회복 지연 및 섭망과 같은 동반 증상과의 관련성에 대해서도 심박변이도로 분석이 가능할 것으로 기대된다. 상기 제한점들에도 불구하고, 본 연구는 중환자실 환자들의 자율신경계의 일중 주기에 변화가 있다는 것을 확인하였다. 본 연구에서는 낮 시간 동안의 자율신경계 기능의 변화 양상만 살펴보았지만, 향후 연구에서 밤 시간의 심박변이도 결과까지 포함한 분석이 이루어진다면 보다 자세한 일중 주기의 변화를 확인할 수 있을 것이다. 뿐만 아니라 추후 시행될 연구에서는, 안정적인 자율신경계 일중 주기 유지가 중환자실 환자들의 예후 호전에 미치는 영향에 대해서도 확인하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

**중심 단어:** 심박변이도 · 일중변동성 · 자율신경계 · 중환자실.

**Acknowledgments**

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건 의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임(HI16C0132).

**Conflicts of interest**

The authors have no financial conflicts of interest.

**REFERENCES**

- 1) Stein PK, Lundequam EJ, Clauw D, Freedland KE, Carney RM, Domitrovich PP. Circadian and ultradian rhythms in cardiac autonomic modulation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006;1:429-432.
- 2) Robinson BF, Epstein SE, Beiser GD, Braunwald E. Control of heart rate by the autonomic nervous system. Studies in man on the interrelation between baroreceptor mechanisms and exercise. *Circ Res* 1966;19:400-411.
- 3) Quintana DS, Guastella AJ, Outhred T, Hickie IB, Kemp AH. Heart rate variability is associated with emotion recognition: direct evi-

dence for a relationship between the autonomic nervous system and social cognition. *Int J Psychophysiol* 2012;86:168-172.

- 4) Boudreau P, Dumont G, Kin NM, Walker CD, Boivin DB. Correlation of heart rate variability and circadian markers in humans. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011;2011:681-682.
- 5) Malik M. Heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 1996;1:151-181.
- 6) Boudreau P, Yeh WH, Dumont GA, Boivin DB. A circadian rhythm in heart rate variability contributes to the increased cardiac sympathovagal response to awakening in the morning. *Chronobiol Int* 2012;29:757-768.
- 7) Gouin JP, Kiecolt-Glaser JK. The impact of psychological stress on wound healing: methods and mechanisms. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2012;24:201-213.
- 8) Kamdar BB, Needham DM, Collop NA. Sleep deprivation in critical illness: its role in physical and psychological recovery. *J Intensive Care Med* 2012;27:97-111.
- 9) Mistrarelli G, Carloni E, Cigada M, Zambrelli E, Taverna M, Sabatini G, et al. Sleep and delirium in the intensive care unit. *Minerva Anestesiol* 2008;74:329-333.
- 10) Sohn JH, Na SH, Shin CS, Sohn I, Oh JY, An JS, et al. Impact of delirium on clinical outcomes in intensive care unit patients: an observational study in a Korean General Hospital. *J Korean Neuropsychiatric Association* 2014;53:418-425.
- 11) Haimovich B, Calvano J, Haimovich AD, Calvano SE, Coyle SM, Lowry SF. In vivo endotoxin synchronizes and suppresses clock gene expression in human peripheral blood leukocytes. *Crit Care Med* 2010;38:751-758.
- 12) Freedman NS, Gazendam J, Levan L, Pack AI, Schwab RJ. Abnormal sleep/wake cycles and the effect of environmental noise on sleep disruption in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:451-457.
- 13) Cooper AB, Thornley KS, Young GB, Slutsky AS, Stewart TE, Hanly PJ. Sleep in critically ill patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2000;117:809-818.
- 14) Toublanc B, Rose D, Glérant JC, Francois G, Mayeux I, Rodenstein D, et al. Assist-control ventilation vs. low levels of pressure support ventilation on sleep quality in intubated ICU patients. *Intensive Care Med* 2007;33:1148-1154.
- 15) Davydov DS, Gifford JM, Desai SV, Bienvenu OJ, Needham DM. Depression in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Intensive Care Med* 2009;35:796-809.
- 16) Rotondi AJ, Chelluri L, Sirio C, Mendelsohn A, Schulz R, Belle S, et al. Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2002;30:746-752.
- 17) Alexopoulou C, Kondili E, Vakouti E, Klimathianaki M, Prinianakis G, Georgopoulos D. Sleep during proportional-assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007;33:1139-1147.
- 18) Olofsson K, Alling C, Lundberg D, Malmros C. Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:679-684.
- 19) Billings ME, Watson NF. Circadian dysrhythmias in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2015;31:393-402.
- 20) Wiesle L, Kiszler E, Verhamme C, Van Schaik IN, Schultz MJ, Horn J. Examination of the autonomic nervous system in the ICU: a pilot study. *Crit Care* 2012;16(Suppl 1):297.
- 21) Dworschak M, Lorenzl N, Rapp HJ. Diminished circadian rhythm of heart rate variability after aortic surgery appears to be independent of myocardial ischemia. *Jpn Heart J* 2003;44:645-654.
- 22) Evans S, Seidman LC, Tsao JC, Lung KC, Zeltzer LK, Naliboff BD. Heart rate variability as a biomarker for autonomic nervous system response differences between children with chronic pain and healthy

- control children. *J Pain Res* 2013;6:449-457.
- 23) **Sztajzel J.** Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004;134:514-522.
  - 24) **Seifert G, Kanitz JL, Pretzer K, Henze G, Witt K, Reulecke S, et al.** Improvement of circadian rhythm of heart rate variability by eurythmy therapy training. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013:564340.
  - 25) **Bilan A, Witzczak A, Palusiński R, Mysliński W, Hanzlik J.** Circadian rhythm of spectral indices of heart rate variability in healthy subjects. *J Electrocardiol* 2005;38:239-243.
  - 26) **Chakko S, Mulingtapang RF, Huikuri HV, Kessler KM, Materson BJ, Myerburg RJ.** Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. *Am Heart J* 1993;126:1364-1372.
  - 27) **Malik M, Camm AJ.** Heart rate variability: from facts to fancies. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:566-568.
  - 28) **Berntson GG, Bigger JT Jr, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, et al.** Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 1997;34:623-648.
  - 29) **Zhang LF, Wang SY, Niu YG.** [Recent advances in multi-variate and multi-dimensional analysis of heart rate variability and blood pressure variability]. *Space Med Med Eng (Beijing)* 2002;15:157-162.
  - 30) **Zaal IJ, van der Kooi AW, van Schelven LJ, Oey PL, Slooter AJ.** Heart rate variability in intensive care unit patients with delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2015;27:e112-e116.
  - 31) **Billman GE.** Heart rate variability—a historical perspective. *Front Physiol* 2011;2:86.
  - 32) **Pisani MA, Friese RS, Gehlbach BK, Schwab RJ, Weinhouse GL, Jones SF.** Sleep in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:731-738.
  - 33) **Beltrami FG, Nguyen XL, Pichereau C, Maury E, Fleury B, Fagondes S.** Sleep in the intensive care unit. *J Bras Pneumol* 2015;41:539-546.
  - 34) **Hardin KA.** Sleep in the ICU: potential mechanisms and clinical implications. *Chest* 2009;136:284-294.
  - 35) **Bellapart J, Boots R.** Potential use of melatonin in sleep and delirium in the critically ill. *Br J Anaesth* 2012;108:572-580.
  - 36) **Chan MC, Spieth PM, Quinn K, Parotto M, Zhang H, Slutsky AS.** Circadian rhythms: from basic mechanisms to the intensive care unit. *Crit Care Med* 2012;40:246-253.
  - 37) **Mendonca GV, Heffernan KS, Rossow L, Guerra M, Pereira FD, Fernhall B.** Sex differences in linear and nonlinear heart rate variability during early recovery from supramaximal exercise. *Appl Physiol Nutr Metab* 2010;35:439-446.
  - 38) **Tory K, Horváth E, Süveges Z, Fekete A, Sallay P, Berta K, et al.** Effect of propranolol on heart rate variability in patients with end-stage renal disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized crossover pilot trial. *Clin Nephrol* 2004;61:316-323.
  - 39) **Park SG, Chung BH, Lee SW, Park JK, Park K, Cheon J, et al.** Alpha-blocker treatment response in men with lower urinary tract symptoms based on sympathetic activity: prospective, multicenter, open-labeled, observational study. *Int Neurourol J* 2015;19:107-112.