

불안장애 환자에서의 심박변이도와 세로토닌재흡수억제제투여 후의 치료효과*

이강준**† · 김 현** · 이승환** · 박영민** · 정영조**

Heart Rate Variability in Patients with Anxiety Disorder and Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*

Kang-Joon Lee, M.D.,**† Hyun Kim, M.D.,** Seung-Hwan Lee, M.D.,**
Young-Min Park, M.D.,** Young-Cho Chung, M.D.**

연구목적 :

본 연구는 불안장애 환자와 정상대조군을 대상으로, 심박변이도(heart rate variability, HRV)를 이용해서 자율신경계의 심장조절기능을 비교하고 그 생리학적 의미를 살펴보고자 한 것이다. 또한 불안장애 환자에게 세로토닌재흡수억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)를 투여한 뒤 투여전과 투여후를 비교해보고 치료효과를 판정하여 임상적 적용가능성을 고찰해보고자 하였다.

방 법 :

DSM-IV의 진단기준에 의하여 불안장애로 진단받은 환자 30명과 정상대조군 30명을 대상으로 연구를 수행하였다. 불안증상의 심각도를 평가하기 위하여 Hamilton Anxiety Scale을 사용하였으며 정상대조군은 학생과 의사, 간호사 그리고 병원에 근무하는 직원들이었다.

검사는 불안장애 환자군과 정상대조군의 HRV를 측정된 후 시영역과 주파수 영역별로 분석하였다. 그리고 불안장애 환자들을 대상으로 SSRI 투여전과 투여 뒤 4주후 HRV를 측정하였다. SSRI 약물로는 fluoxetine, paroxetine, citalopram, sertraline을 사용하였다.

통계적 검증은 SPSS-Windows(version 10.0)을 이용하여 independent t-test, chi-square test, 그리고 paired t-test를 사용하였다.

결 과 :

불안장애 환자군과 정상대조군의 연령, 성별의 유의한 통계적 차이는 없었으며, 치료 후의 Hamilton Anxiety Scale 점수는 치료전과 비교하여 유의하게 감소되었다($p < 0.05$). 정상대조군과 치료전 불안장애군을 비교하였을 경우, 치료전 불안장애군이 시간영역변수들인 RMSSD, SDNN에서 유의한 감소를 나타내었다. 또 주파수 영역 변수들을 살펴보면, 치료 전 불안장애 환자군이 정상대조군에 비해 TP, VLF, LF, HF에서 유의한 감소를 나타내었으며 LF/HF는 유의한 차이가 없었다. 그리고 불안장애 환자군에서 SSRI 치료 전과 치료 후의 HRV 변인들은 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

결 론 :

치료전 불안장애군이 정상대조군에 비하여 감소된 HRV를 나타내었고, 불안장애 환자군을 대상으로 한 SSRI 치료전후 비교에서는 두 군간에 유의한 차이가 없었다. SSRI제제들이 자율신경의 활성을 반영하는 HRV의

*본 논문은 2003년도 인제대학교 학술연구지원에 의한 것임.

**인제대학교 의과대학 일산백병원 정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, Inje University, College of Medicine, Ilsanpaik Hospital, Goyang, Korea

†Corresponding author

인자에 영향을 미치지 않는 것으로 결과가 나타난 것이지만, 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 진행되어야 할 것이다.

중심 단어 : 불안장애 · 세로토닌재흡수억제제 · 자율신경기능 · 심박변이도.

서 론

우울증과 불안장애가 심혈관 질환의 사망률을 증가시킨다는 많은 연구결과들이 있다.¹⁻³⁾ 이는 심장의 자율신경조절 이상에 기인한 것으로 생각되고 있으며,⁴⁻⁶⁾ 최근 이에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 특히 심박변이도 분석을 이용하여 불안장애나 우울증의 자율신경기능을 연구한 논문들이 점차 증가하고 있는데, 이 분석 방법이 단순하면서도 비침습적으로, 심혈관조절에 대한 자율신경기능을 설명해 줄 수 있기 때문인 것 같다.^{7,8)} 자율신경평가도구로서의 심박변이도(heart rate variability, HRV) 분석은 측정 프로토콜이나 각각의 분석지표에 대한 논란이 있기는 하지만 현재로서는 가장 민감하고 재현성이 뛰어난 검사법으로 자율신경과 관련된 다양한 질환과 병중에 폭넓게 적용될 수 있을 것으로 판단된다.⁹⁻¹¹⁾ 자율신경계 기능부전 또는 이상은 피로, 우울증, 신경성 식욕부진, 불안, 불면증 등 많은 임상 질환 및 증상과 관련이 있으며 그러한 증상에서 교감신경과 부교감 신경의 활성화 정도나 균형정도를 파악하는 것은 진단이나 치료 및 예후를 판정하는데 유용한 정보로 활용되어질 수 있을 것이다.

심박변이도의 분석 방법 중 가장 많이 사용되는 것이 시영역 분석법과 주파수 영역 분석법이다. 시영역 분석법은 연속된 심전도 기록에서 각각의 QRS complex 사이의 간격(normal to normal interval, NN)과 심박수를 분석하는 방법이다. 시영역 분석법 중의 하나인 평균 심박동수(mean HRV)는 기록시간동안의 평균 심박동수이며, 스트레스, 불안초조, 자율신경계의 불균형 때 빈맥이 나타날 수 있다. 연속된 NN 간격들의 변이의 제곱 평균값의 루트값(root mean square of the differences of successive normal RR intervals, RMSSD)은 주로 부교감신경 활성을 평가하는데 가장 흔하게 이용되는 변수이다.¹²⁻¹⁴⁾ NN 간격의 표준편차(standard deviation of normal RR intervals, SDNN)는 기록된 시간 동안에 심박동의 변화가 얼마나 되는지를 가늠할 수 있는 지표로서,¹⁵⁾ 심장리듬의 반응성을 나타내며 심장질환의 가장 강력한 예후인자이다.¹⁶⁾ 일반적으로 건강한 사람일수록 HRV의 신호가 불규칙적이고 복잡하다. 즉 HRV 신호가 단조로운 사람은 건강하지 못하다는 것을 의미한다.

주파수 영역 분석법은 주파수 영역을 기준으로 파동을 분석하는 방법으로 파워 스펙트럼 분석이 대표적이다. 초저주파(Very Low Frequency, VLF), 저주파(Low Frequency, LF), 고주파(High Frequency, HF)와 전체 파워(Total Power, TP)를 얻을 수 있다.¹⁷⁾ 각 요소들의 생리적 의미를 살펴보면, HF는 주로 심장의 부교감 기능을 반영하며,¹⁶⁾ LF는 교감 신경계와 부교감 신경의 활성을 반영하는 것으로 알려져 있다.¹⁸⁻²⁰⁾ 또 LF/HF는 교감-부교감 신경의 균형을 반영한다.^{21,22)} VLF는 분석 알고리즘에 따라 영향을 받고, 일관된 성질을 갖지 못하는 비조화 요소로 파악되고 있어 심박변이도의 측정치 분석에서는 해석되지 않는다. TP는 VLF, LF, HF를 포함한 5분 동안의 모든 힘을 의미하며, 자율신경계의 전체적인 활성화 정도를 반영하는 것이다.

공황장애 환자들을 비롯한 불안장애 환자들은 일반적으로 심박동변이가 감소된다는 연구결과가 많이 보고되고 있는데,²³⁻²⁵⁾ 이는 부교감 신경 활성화의 감소와 교감 신경 활성화의 증가를 나타내는 것이다. 많은 연구자들은 주파수 영역의 변인들을 검사하여 불안장애환자에게서 HF의 감소, LF의 증가, LF/HF의 증가를 보고하였고,²⁶⁾ 시간 영역에서는 SDNN의 감소를 보고하였다.^{4,27)} 이들 HRV의 비정상성은 자율신경계통의 부교감 신경과 교감신경사이에 균형이 깨진 것 때문인 것 같다. 그러나 모든 연구들이 같은 결과를 일관되게 나타내지는 않는다. 한 연구 집단에서는 공황장애 환자에서 HRV의 비정상성이 관찰되지 않는다고 하였으며,^{28,29)} 아마도 검사시간, 연령, 운동, 질병이환기간과 심각도 차이 등이 원인인 것 같다고 해석하였다.²⁸⁻³⁰⁾

불안장애 환자에서의 HRV 측정에 대한 연구 뿐만 아니라, 약물치료 후의 투여 효과에 대한 HRV 연구 등도 진행되고 있다.³¹⁾ 공황장애 환자의 치료에서 nortriptyline은 심박변이도의 비선형 분석 측정치를 유의하게 감소시키고 paroxetine은 그렇지 않다는 연구보고³²⁾와 공황장애 환자들 중 mirtazapine에 반응이 없는 환자들의 치료전 심박 변이도가 유의하게 낮았다는 보고³³⁾ 등이 있으나 아직 약물 치료와 연관된 논문은 많지 않다.

본 연구는 불안장애와 관련하여, 불안장애 환자들과 정상 대조군을 대상으로 HRV를 이용해서 비침습적으로 자율신경계의 기능, 심혈관조절체계 및 항상성을 측정 평가하여 두 군 간의 자율신경계의 심장조절기능을 비교하고 그 생

리학적 의미를 살펴보고자 하였다. 또한 불안장애 환자들에게 세로토닌재흡수억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)를 투여한 뒤 투여전과 투여후를 비교해 보고 치료효과를 판정하여 임상적 적용가능성을 고찰해보고자 하였다. 이를 통해 향후 HRV의 분석을 통해서 불안장애 환자를 대상으로한 각종 치료나 운동 또는 약물의 효과를 판정할 수 있을 것이다.

연구대상 및 연구방법

1. 연구대상

2005년 4월부터 2005년 10월까지 인제대학교 일산백병원 신경정신과에서 DSM-IV³⁴⁾의 진단기준에 의하여 공황장애, 사회공포증 등 불안장애로 진단받은 환자 30명과 정상대조군 30명을 대상으로 하였다. 정상대조군과 환자군의 연령은 25세부터 55세이었으며 흡연자는 제외하였다. 이전에 불안장애 이외의 다른 정신과적 질환의 과거력 및 신경학적, 내과적 문제들을 가지고 있는 경우에는 환자군에서 제외하였다. 또 대상환자군은 적어도 검사 2주전부터 어떠한 항불안제와 다른 정신과 약물도 투여받지 않은 사람들로 구성하였다. 그리고 불안증상의 심각도를 평가하기 위하여 Hamilton Anxiety Scale(Hamilton, 1959)³⁵⁾을 사용하였으며 평가는 경험있는 정신과 의사 한 명이 수행하였다. 정상대조군은 학생과 의사, 간호사 그리고 병원에 근무하는 직원들이었으며 BDI 점수 21점 이하, Hamilton Anxiety Scale 10점 이하로 이전에 정신과적인 질환이나 다른 약물을 복용한 과거력이 없고, 심혈관 질환, 호흡기 질환, 내분비 질환, 신경학적 혹은 다른 신체적 질환이 없는 사람들로 구성하였다.

2. 연구방법

정상대조군과 환자들은 모두 검사 당일에 정상적인 아침식사를 하고 오도록 하였으며 카페인 함유된 음식은 먹지 않도록 하였다. 환자와 정상대조군의 평가는 아침 8시 30분부터 10시 사이에, 이전에 출판된 검사방법(Task Force Report, 1996)¹⁵⁾을 기초로 하여 5분간 시행하였다. 검사는 SA-2000E 기기³⁶⁾를 사용하여 HRV parameter를 측정 후 시(time)영역과 주파수(frequency)영역별로 분석하였다. 시영역분석(time domain analysis)은 동성 심박사이의 R-R 간격을 통계적으로 처리하는 기법으로, 이 때 기준이 되는 것은 정상심박동이고 부정맥은 filter에 의해서 제거되므로 분석시 산입되지 않았다. 주파수범위분석(frequency domain analysis)은 HRV 신호를 구성하는 각 주파수 대역의 강도를 분리평가하는 방식으로, 동성심박

사이의 RR 간격의 변화를 파형분석하여 각 주파수 영역의 신호가 상대적으로 어떤 강도로 나타나는 가를 보는 방법이다.

그리고 불안장애 환자들을 대상으로 SSRI 투여 전과 투여 후 4주 후 SA-2000E 기기를 사용하여 HRV parameter를 측정 후 시(time)영역과 주파수(frequency)영역별로 분석하였다. SSRI 약물로는 fluoxetine, paroxetine, citalopram, sertraline을 사용하였으며 필요한 경우 lorazepam 0.5~1.0mg이 병용되었다.

3. 통계방법

통계적 검증은 SPSS-Windows(version 10.0)을 이용하였다. 불안장애 환자군과 정상대조군의 자료는 independent t-test와 chi-square test를 이용하였으며, 불안장애 환자군의 치료 전후 비교는 paired t-test를 사용하였다.

연구결과

1. 인구학적 자료 및 임상적 자료

불안장애 환자군과 정상대조군의 연령은 각각 36.63 ± 8.05 세(평균±표준편차)와 35.30 ± 6.63 세이었으며, 유의한 통계적 차이는 없었다($F=2.029$, $t=0.700$, $p>0.05$). 두군의 성별의 차이도 없었다. 불안장애 환자군에서 공황장애는 8명, 범불안장애는 14명, 사회공포증은 3명, 외상후 스트레스장애는 5명이었다. SSRI의 약물 중에서 fluoxetine(20~40mg) 5명, paroxetine(20~40mg) 8명, citalopram(20~40mg) 14명, sertraline(50~100mg)은 3명 이었다. 또한 치료전 환자군의 HAMA 점수는 24.40 ± 3.23 점이었으며, SSRI 투여 후 4주 후 점수는 10.37 ± 2.09 점으로 치료 전보다 유의하게 감소되었다($t=30.272$, $p<0.05$). 참고적으로 모든 대상군들의 휴식기 혈압은 정상 범위였으며, 환자군과 정상대조군과의 유의한 차이는 없었다.

2. HRV 자료

Table 1은 불안장애 환자군과 정상대조군 사이의 HRV 평균값을 보여준다. 정상대조군과 치료전 불안장애군을 비교하였을 경우, 치료전 불안장애군이 시영역변수들인 RM-SSD, SDNN에서 유의한 감소를 나타내었다. 또 주파수영역 변수들을 살펴보면, 치료 전 불안장애 환자군이 정상대조군에 비해 TP, VLF, LF, HF에서 유의한 감소를 나타내었으며 LF/HF는 유의한 차이가 없었다.

그리고 불안장애 환자군에서 SSRI 치료 전과 치료 후의 HRV 변인들은 모두 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2).

Table 1. Comparison of heart rate variability (HRV) findings between patients with anxiety disorder and normal controls

	Normal controls (N=30)	Anxiety group (N=30)	t	p
HR (bpm)	72.16 ± 8.68	75.58 ± 10.74	-1.545	0.129
SDNN (ms)	49.11 ± 21.07	28.85 ± 13.48	4.010	0.000
RMSSD (ms)	36.69 ± 16.95	18.59 ± 9.37	4.836	0.000
TP (ms ²)	7.32 ± 0.83	6.06 ± 1.00	4.970	0.000
VLF (ms ²)	6.38 ± 0.84	5.48 ± 1.02	3.508	0.001
LF (ms ²)	6.13 ± 1.05	4.51 ± 1.36	4.856	0.000
HF (ms ²)	5.53 ± 1.12	3.98 ± 1.12	5.033	0.000
LF/HF	2.54 ± 1.96	2.50 ± 2.42	0.068	0.946

Mean ± SD, HR : Heart Rate, SDNN : the standard deviation of normal RR intervals, RMSSD : the root mean square of differences of successive normal RR intervals, TP : Total Power, VLF : Very Low Frequency, HF : High Frequency

Table 2. Comparison of heart rate variability (HRV) findings between before and after SSRI treatment in patients with anxiety disorder (N=30)

	Before	After	t	p
HR (bpm)	75.58 ± 10.74	73.61 ± 11.07	0.903	0.375
SDNN (ms)	28.85 ± 13.48	28.58 ± 15.79	0.065	0.948
RMSSD (ms)	18.59 ± 9.37	21.95 ± 11.96	-1.224	0.232
TP (ms ²)	6.06 ± 1.00	6.01 ± 1.01	0.214	0.832
VLF (ms ²)	5.48 ± 1.02	5.33 ± 0.98	0.583	0.565
LF (ms ²)	4.51 ± 1.36	4.28 ± 1.24	0.769	0.449
HF (ms ²)	3.98 ± 1.12	4.01 ± 1.23	-0.109	0.914
LF/HF	2.50 ± 2.43	1.76 ± 1.67	1.271	0.216

Mean ± SD, HR : Heart Rate, SDNN : the standard deviation of normal RR intervals, RMSSD : the root mean square of differences of successive normal RR intervals, TP : Total Power, VLF : Very Low Frequency, HF : High Frequency

고 찰

전반적으로 본 논문의 결과는, 이전의 불안장애 환자를 대상으로 하여 보고된 HRV 연구결과와 유사한 소견을 나타내었다.

정상대조군과 치료 전 불안장애군을 비교하였을 경우, 치료 전 불안장애군이 시영역변수들인 RMSSD, SDNN의 유의한 감소를 나타내었다. RMSSD의 감소로 불안장애 환자군에서 부교감 신경 활성이 감소하였음을 알 수 있었고, SDNN이 감소된 것으로 불안장애 환자들이 정상대조군에 비해 심박박동수의 변화가 작음을 알 수 있었다. 이러한 심박 변이도의 감소는 다양한 병리학적 상태를 나타내는 것^{37,38)}으로 주의집중 능력과 감정조절의 약화^{39,40)}를 나타내어 몸안의 항상성 유지와 스트레스 회복에 문제를 유발한다. 즉 불안장애 환자들이 스트레스에 대한 생리학적인, 행동학적인, 그리고 감정적인 반응의 범위와 복잡성이 제한적이라는 것을 시사해주는 것이다.²⁶⁾

심박동수는 치료 전 불안장애 환자군이 정상군에 비해 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 위의 결과를 가지고 불안, 우울증, 긴장, 이차극성, 분노 등과 같은 증상을 동반한 정신과 장애에서 HRV가 감소될 수 있다는 소견을 지지할 수 있을 것이다. 실제로 불안장애 이외에도 우울증

을 대상으로 한 연구에서 심박 변이도가 감소한다는 많은 연구결과들이 있다.^{41,42)} 그리고 저자가 강조하고 싶은 또 다른 사항은 감소된 HRV가 심혈관 질환의 위험을 증가시킬 수 있다는 다수의 연구 결과^{43,44)}들이 보고되고 있으므로, 이들 환자들의 건강에 많은 관심과 주의를 기울여야 할 필요가 있다는 점이다.

주파수 영역 변수들을 살펴보면, 불안장애 환자군이 정상대조군에 비해 TP, VLF, LF, HF에서 유의한 감소를 나타내었으며 LF/HF는 유의한 차이가 없었다. HF의 감소, LF의 증가, LF/HF의 증가를 보고한 이전의 연구²⁶⁾와는 다소 다른 결과를 나타낸 것이다. 즉 불안장애의 하나인 공황장애 환자들에서 교감 신경 활성이 증가되고 부교감 신경 활성이 감소되어, 상대적으로 교감 신경 활성이 지배적으로 된다는 여러 연구결과^{27,45-47)}와는 차이를 보인 것이다. 하나하나 살펴보면, 미주신경의 활성을 주로 반영하는 HF의 감소로 불안장애 환자들에서 부교감 신경계의 활성이 감소한 결과는 일치하였다. 부교감 신경 활성의 증가가 심장을 안정, 보호시켜준다는 관점에서 바라본다면 정신적, 감정적 스트레스가 심장질환의 발생위험을 증가시킬 수 있다는 가능성을 설명할 수 있게 해준다. LF의 해석은 연구자들에 따라 논란의 여지가 있다. LF가 교감신경계 활성을 나타낸다는 일부 주장도 있으나, 교감신경계와 부교감신경계 모두의 영향을 받는다는 주장이 더 강하다.^{7,48)} 본

논문에서는 교감신경의 흥분으로 인해 빈맥이 발생한 뒤에 역작용으로 심박 변이도의 전체 파워가 감소하여, LF와 HF 파워도 전체적으로 감소하는 것으로 설명할 수 있겠다. 그리고 일주기 리듬에 따른 에피네프린의 변화로 심박 변이도에 차이가 나타날 수도 있겠다.^{49,50)}

최근 세로토닌이 HRV에 미치는 영향을 밝히기 위한 연구들이 많은 관심을 끌고 있다. SSRI의 하나인 paroxetine이 공황장애 환자들에서 HRV를 증가시킨다는 연구결과도 있으며,⁵¹⁾ 그와는 다른 연구 결과들도 있다. 즉 공황장애환자, 우울증 환자, 심장질환을 동반한 우울증 환자, 그리고 정상 대조군에서 세로토닌이 HRV를 증가시키는 효과를 보여주지 못한 연구^{6,31,52-54)}들도 많다. 또 Yeragani 등³¹⁾은 공황장애 환자들에서 paroxetine 치료 후에 유의하게 HF, LF가 감소한다고 발표하는 등 다양한 결과들이 도출되고 있다.

본 연구에서는 불안장애 환자군의 SSRI 치료 전후 심박 변이도 비교에서 모두 유의한 차이가 없었다. SSRI 제제들이 자율신경의 활성을 반영하는 HRV의 인자에 영향을 미치지 않는 것으로 결과가 나타난 것이다. 이는 SSRI 계열의 약물들이 HRV에 미치는 영향이 적은 이유도 있겠지만, SSRI 약물치료를 의한 증상호전이 바로 교감 신경 활성의 감소로 이어지는 않는다는 것을 설명하는 것이기도 하다. 불안장애의 약물치료 뒤 자율신경계가 안정화되고 HRV의 변화가 이어지는지는 아직 불명확하다고 볼 수 있다. 그러나 약물 투여 후 비교적 짧은 기간인 4주 뒤에 HRV의 변화를 평가하였기에 자율신경활성의 뚜렷한 변화가 나타나지 않은 것일 수도 있다. 그 밖에 검사시간, 대상연령, 질병이환기간과 심각도 차이 등을 치료 전후 차이가 나타나지 않은 원인으로 고려할 수 있겠다.

본 연구의 제한점은 먼저 대상 환자군이 단일 진단을 가진 환자들인 아니라는 점이다. 불안장애 환자들을 대상으로 하였지만 공황장애를 비롯한 여러 불안장애진단을 가진 환자들을 대상으로 하였기에 동일한 집단이라고 보기는 어렵다. 그리고 완전히 우울증상을 배제하지는 못하였다. 주요우울장애 환자들과 불안장애 환자들을 구분하는데 어려움이 있기도 하였지만 임상실제에서 대부분 우울증상을 동반하고 있는 불안장애 환자들 많아 따로 우울증상을 가진 불안장애 환자들을 배제하지는 않았다. 또 불안장애 환자들과 정상대조군 사이에 연령이나 성별의 차이는 없었으나, 규칙적인 운동여부를 조사하지는 못하였다. 이전의 연구에서 심장의 부교감 신경활성에 미치는 운동의 효과에 대한 많은 논문들이 있었다.⁵⁵⁻⁵⁸⁾ 불안장애 환자들의 약물치료 전후 비교에서는 SSRI 제제를 대상으로 하였는데, 같은 SSRI 제제라도 각각 작용기전에 차이가 있어 약물 종류에 따라 심박변이도에 미치는 영향을 배제하지 못한 제

한점이 있다. 또한 치료 전후의 비교기간이 짧은 점도 문제점이라고 생각된다.

결 론

본 연구결과, 정상대조군과 치료 전 불안장애군을 비교하였을 때, 치료 전 불안장애군이 정상대조군에 비하여 감소된 HRV를 나타내었다. 시영역 변수인 RMSSD, SDNN의 유의한 감소를 나타낸 것이다. 주파수 영역에서는 TP, VLF, LF, HF에서 유의한 차이를 나타내었으며 LF/HF는 유의한 차이가 없었다. 또 불안장애 환자군을 대상으로 한 SSRI 치료 전후의 비교에서 모두 유의한 차이가 없었다. SSRI 제제들이 자율신경의 활성을 반영하는 HRV의 인자에 영향을 미치지 않는 것으로 결과가 나타난 것이지만 결과의 해석에는 몇가지 주의를 요한다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 진행되어야 할 것이다.

REFERENCES

- (1) Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:580-592.
- (2) Penninx BW, Beekman AT, Honig A, Deeg DJ, Schoevers RA, van Eijk JT, van Tilburg W. Depression and cardiac mortality: results from a community based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:221-227.
- (3) Zaubler TS, Katon W. Panic disorder and medical comorbidity: a review of the medical and psychiatric literature. *Bull Menninger Clin* 1996;60:A12-A38.
- (4) Gorman JM, Sloan RP. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *Am Heart J* 2000;140:77-83.
- (5) Stein PK, Carney RM, Freedland KE, Skala JA, Jaffe AS, Kleiger RE, Rottman JN. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res* 2000;48:493-500.
- (6) Yeragani VK, Pohl R, Jampala VC, Balon R, Ramesh C, Srinivasan K. Effects of nortriptyline and paroxetine on QT variability in patients with panic disorder. *Depress Anxiety* 2000;11:126-130.
- (7) Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1139-1148.
- (8) van Ravenswaaij-Arts CM, Kollee LA, Hopman JC, Stoeltinga GB, van Geijn HP. Heart rate variability. *Ann Int Med* 1993; 118:436-447.
- (9) Buchana LM, Cowan M, Burr R. Measurement of recovery from myocardial infarction using heart rate variability and psychological outcomes. *Nurs Res* 2000; 42(2):74-78.
- (10) Huang J, Sopher SM, Leatham E. Heart rate variability depression in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1995;

130(4):772-779.

- (11) Pignotti M, Steinberg M. Heart rate variability as an outcome measurement for Thought Field Therapy in clinical practice. *J Clin Psychol* 2001;57(10):1193-1206.
- (12) Bigger JT Jr, Kleiger RE, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Miller JP. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:208-215.
- (13) Ewing DJ. Heart rate variability: an important new risk factor in patients following myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1991;14:683-685.
- (14) Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin* 1992;10:487-498.
- (15) Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the north american society of pacing and electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17:354-381.
- (16) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the north american society of pacing and electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043-1065.
- (17) Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973;16:17-32.
- (18) Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;249:H867-H875.
- (19) Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;248:H151-H153.
- (20) Lindqvist A. Noninvasive methods to study autonomic nervous control of circulation. *Acta Physiol Scand* 1990;588(Suppl):1-107.
- (21) Malliani A, Pagani M, Lombard F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482-492.
- (22) Caccioppo JT, Bernston GG, Binkley PF, Quigley KS, Uchino BN, Fieldstone A. Autonomic cardiac control. II. Noninvasive indices and basal response as revealed by autonomic blockades. *Psychophysiology* 1994;31:586-598.
- (23) Reehlin T. The significance of heart rate analysis in psychiatric questions. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1995;63(3):106-120.
- (24) Yeragani VK, Sobolewski E, Igel G, Johnson C, Jampala VC, Kay J, Hillman N, Yeragani S, Vempati S. Decreased heart rate-period variability in patients with panic disorder: a study of Holter ECG records. *Psychiatry Res* 1998;Mar 78(1-2):89-99.
- (25) Yeragani VK, Pohl R, Berger R, Balon R, Ramesh C, Glitz D, Srinivasan K, Weinberg P. Decreased heart rate variability in panic disorder patients: a study of power-spectral analysis of heart rate. *Psychiatry Res* 1993;46(1):89-103.
- (26) Friedman BH, Thayer JF. Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability. *J Psychosom Res* 1998;44:133-151.
- (27) Yeragani VK, Balon R, Pohl R, Ramesh C, Glitz D, Weinberg P, Merlos B. Decreased R-R variance in panic disorder patients. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:554-559.
- (28) Admundson GJ, Stein MB. Vagal attenuation in panic disorder: an assessment of parasympathetic nervous system function and subjective reactivity to respiratory manipulations. *Psychosom Med* 1994;56:187-193.
- (29) Stein MB, Asmundson GJ. Autonomic function in panic disorder: cardiorespiratory and plasma catecholamine responsiveness to multiple challenges of the autonomic nervous system. *Biol Psychiatry* 1994;36:548-558.
- (30) 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.
- (31) Yeragani VK, Jampala VC, Sobolewski E, Kay J, Igel G. Effects of paroxetine on heart period variability in patients with panic disorder: A study of Holter ECG records. *Neuropsychobiology* 1999;40:124-128.
- (32) Yeragani VK, Rao R. Effect of Nortriptyline and paroxetine on measures of chaos of heart rate time series in patients with panic disorder. *J Psychosom Res* 2003;55:507-513.
- (33) Slaap BR, Boshuizen ML, van Roon AM, den Boer JA. Heart rate variability as predictor of nonresponse to mirtazapine in panic disorder: a preliminary study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:69-74.
- (34) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed, Revised, Washington DC: American Psychiatric Association;1994.
- (35) Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32(1):50-55.
- (36) SA 2000E. Seoul, Medi-core;2000.
- (37) Ori Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singe DH. Heart rate variability: frequency domain analysis. *Ambul Electrocardiogr* 1992;10:499-537.
- (38) Malik M, Camm AJ. *Heart rate variability*. Armonk, NY. Future Publishing Company;1995.
- (39) Porges SW. Vagal tone: an autonomic mediator of affect. In: Garber J, Dodge K, editors. *The development of affect regulation and dysregulation*. New York: Cambridge University Press; 1991. p.111-128.
- (40) Porges SW, Doussard-Roosevelt JA, Maiti AK. Vagal tone and physiological regulation of emotion. In: Fox, N.A. (Ed.) *The Development of emotion regulation: Behavioral and biological consideration*. Monographs of the society for research in child development, vols 59 (2-3 Serial No. 240). Chicago. University of Chicago Press;1994. p.167-186.
- (41) Agelink MW, Boz C, Ullrich H, Andrich J. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res* 2002;113:139-149.
- (42) Agelink MW, Mejewski T, Wurthmann C, Poster 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.

- (43) Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1992;94:2850-2855.
- (44) Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study *Am J Epidemiol* 1997;145:899-908.
- (45) Weissman NJ, Shear MK, Kramer-Fox R, Devereux RB. Contrasting patterns of autonomic dysfunction in patients with mitral valve prolapse and panic attacks. *Am J Med* 1987;82:880-888.
- (46) Yeragani VK, Sirinivasan K, Balon R, Ramesh C, Berchou R. Lactate sensitivity and cardiac cholinergic function in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1994;151:1226-1228.
- (47) Townsend MH, Bologna NB, Barbee JG. Heart rate and blood pressure in panic disorder, major depression, and comorbid panic disorder with major depression. *Psychiatry Res* 1998;79:187-190.
- (48) Montano N, Gneddhi Ruscone T, 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.
- (49) 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.
- (50) Armour JA. Intrinsic cardiac neurons involved in cardiac regulation possess alpha 1-, alpha 2-, beta 1-, and beta 2-adrenoceptors. *Can J Cardiol* 1997;13:277-284.
- (51) Tucker P, Adamson P, Miranda R Jr, Scarborough A, Williams D, Groff J, McLean H. Paroxetine increases heart rate variability in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:370-376.
- (52) Rechlin T. Effects of psychopharmacologic therapy on heart rate variation. *Nervenarzt* 1995;66:678-685.
- (53) Yeragani VK, Pesce V, Jayaraman A, Roose S. Major depression with ischemic heart disease: effects of paroxetine and nortriptyline on long-term heart rate variability measures. *Biol Psychiatry* 2002;52:418-429.
- (54) Sattler HD, Richter P, Fritzsche M, von Turner A, Barnett W. Neurophysiologic tests during antidepressive treatment-an exploratory study. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:229-233.
- (55) Eryonucu B, Bilge M, Guler N, Uygan I. The effect of autonomic nervous system activity on exaggerated blood pressure response to exercise: evaluation by heart rate variability. *Acta Cardiol* 2000;55:181-185.
- (56) Hedelin R, Kentta G, Wiklund U, Bjerle P, Henriksson-larsen K. Short term overtraining: effects on performance, circulatory responses, and heart rate variability. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1480-1484.
- (57) Loimaala A, Huikuri H, Oja P, Pasanen M, Vuori I. Controlled 5-mo aerobic training improves heart rate but not heart rate variability or baroreflex sensitivity. *J Appl Physiol* 2000;89:1825-1829.
- (58) Pigozzi F, Alabiso A, Parisi A, Di Salvo V, Di Luigi L, Spataro A, Lellamo F. Effects of aerobic exercise training on 24hr profile of heart rate variability in female athletes. *J Sports Med Phys Fitness* 2001;41:101-107.

Heart Rate Variability in Patients with Anxiety Disorder and Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor

Kang-Joon Lee, M.D., Hyun Kim, M.D., Seung-Hwan Lee, M.D.,
Young-Min Park, M.D., Young-Cho Chung, M.D.

Department of Neuropsychiatry, Inje University, College of Medicine, Ilsanpaik Hospital, Goyang, Korea

Objectives : A variety of symptoms are typically reported during anxiety period, several of which are clearly linked to the autonomic nervous system(ANS), such as palpitations, chest pain and shortness of breath. Using spectral analysis of heart rate, several studies have shown that patients with anxiety disorder are characterized by a reduced heart rate variability(HRV), indicative of abnormalities in ANS function. To further evaluate the effect of anxiety and medication on autonomic function, 30 patients and 30 matched control subjects were assessed.

Methods : Using spectral analysis of heart rate, which consisted of standardised measurements of HRV, we compared ANS between 30 patients with DSM-IV diagnosed anxiety disorder and 30 healthy controls, and investigated the autonomic effects of SSRI treatment. Five-minute HRV recordings were obtained before and after SSRI treatment and were analysed.

Results : Five-minute HRV recordings in anxiety disorder patients revealed that a significant reduction in HRV was shown compared to controls. There was no significant changes in HRV between before and after SSRI treatment.

Conclusion : Anxiety disorder patients showed a significant reduction in HRV compared to controls. SSRIs do not affect HRV influenced by ANS function. Further study is needed to confirm these things. Patients with anxiety disorder may suffer from functional disturbances in the interaction between the sympathetic and parasympathetic autonomic tree.

KEY WORDS : Anxiety disorder · Selective serotonin reuptake inhibitor · Autonomic nervous system · Heart rate variability.
