

우울과 불안의 뇌 기능

- EEG, ERP, Functional Neuroimaging, HRV 소견을 중심으로 -

인제대학교 의과대학 일산백병원 신경정신과학교실

추정숙 · 이승환 · 정영조

Neurophysiological and Neuroimaging Characteristics of Depression and Anxiety

Jung-Suk Choo, MD, Seung-Hwan Lee, MD, PhD and Young-Cho Chung, MD

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

ABSTRACT

The purpose of this review was to investigate the neurophysiological and neuroimaging characteristics of patients with depression and anxiety reported in previous studies. A literature search was conducted using Medline and psychiatric textbooks. "Electroencephalography (EEG)", "Event Related Potentials (ERP)", "functional neuroimaging", "heart rate variability (HRV)" and "depression or anxiety" were used as key words. A physiological finding indicated that there was a higher degree of relativity with regards to prefrontal dysfunction in patients with depression. Right prefrontal lobe hyperactivity and left prefrontal hypoactivity were consistently observed, and abnormalities were observed in other regions (ACC, hippocampus, amygdala, etc.). Therefore, dysfunctions in these areas are related to depressive symptoms. In patients with anxiety disorder, each emotional condition showed specific activation patterns in different brain regions, such as the prefrontal cortex, occipital lobe, temporal lobe, hippocampus, and limbic system, including the amygdala. However, in the majority of patients with anxiety disorder, the degree of activation was higher in the right hemisphere than in the left hemisphere. The current data supports that there is a difference in brain dysfunction characteristics between depression and anxiety and that the different activations of various brain regions would play a significant role in the pathophysiology of depression and anxiety disorder. (Anxiety and Mood 2008;4 (1):3-10)

KEY WORDS : Depression · Anxiety · EEG · ERP · Functional neuroimaging · HRV.

서 론

우울과 불안은 정신질환에서 가장 흔히 나타나는 증상으로, 여러 정신장애의 주 증상 또는 부수 증상으로 나타난다. Rosenbaum 등¹은 우울 증상을 주소로 외래를 방문하는 환자의 70%가 불안 증상을 동반하고 있다고 보고하며, 두 장애의 공존율 또한 높아 우울장애 환자의 32%

에서 공포증을, 31%에서 공황장애를, 11%에서 강박장애를 동반한다.² 국내 연구에서도 범불안장애 환자에서 주요 우울증이 32.1% 동반된다는 보고가 있어, 유럽이나 미국 등의 연구 결과와 비교했을 때 상대적으로 낮은 공존율이었지만 다른 질환에 비해 여전히 높은 공존율을 보이는 결과였다.³ 또한 두 질환의 약물치료가 유사하며 더구나 최근 연구는 불안장애의 일부 아군에서 항우울제에 대한 반응이 우수하다는 보고도 있다.^{4,5}

접수일자 : 2008년 1월 3일 / 심사완료 : 2008년 3월 21일

Address for correspondence

Seunghwan Lee, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Inje University College of Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, 2240 Deahwa-dong, Ilsan-gu, Goyang 411-706, Korea

Tel : +82.31-910-7260, Fax : +82.31-910-7268

E-mail : lshpss@hanmail.net

이 논문은 2007년도 정부(과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. M1064400005-06N4400-00510).

이처럼 우울과 불안은 상대적으로 높은 공존율을 보이고, 치료에 사용되는 약물이 유사하여 두 증상의 신경생물학적 공통점을 예상할 수 있겠으나 아직까지 이에 대한 이해가 완전하지는 않다.

본 논문에서는 우울과 불안에 관여하는 뇌 영역에 대한 고찰과 뇌파(Electroencephalography ; EEG)와 사건유

발전위(Event Related Potentials ; ERP) 연구 결과를 통한 전기 신경생리학적특징, 기능적자기공명영상(functional magnetic resonance imaging ; fMRI), 양전자 방출단층촬영(positron emission tomography ; PET)을 포함한 뇌 영상연구, 심박변이도(heart rate variability ; HRV)를 통한 자율신경계 기능의 특징을 바탕으로 우울과 불안의 특성을 이해해 보도록 하겠다.

연구방법

이 논문은 신경정신의학 관련 서적과 Medline 저널 검색 사이트와 학회지를 통한 논문 검색을 통해 자료를 수집하였다. Medline 저널 검색 시 검색 단어는 ‘우울’, ‘불안’, ‘EEG’, ‘ERP’, ‘fMRI’, ‘PET’, ‘single photon emission computed tomography(SPECT)’, ‘HRV’ 등 이었다.

결 과

우울과 연관되는 뇌 영역

전전두 피질

안와전두(orbitofrontal), 배외측(dorsolateral), 내측(medial) 전전두 피질로 구분할 수 있으며 우울장애에서 이 영역의 활성화 감소가 보고되어 왔다.⁶⁻⁸ 반구 분화의 증거도 제시되고 있는데, 좌측 전부전두 피질 영역의 활성화는 목표지향 행동 및 긍정적 감정과 연관되고 우측 전부전두 피질은 회피 행동과 욕구 억제, 부정적 감정 연관된다고 한다.⁹⁻¹¹ 또한 전전두 피질과 변연계의 활성화와 조화의 이상으로 우울 장애가 발생한다는 가설을 뒷받침하는 연구가 보고되고 있다.^{12,13}

전대상 피질

주의집중 그리고 감정적 정보의 통합과 연관된다. 정동을 담당하는 입쪽과 배쪽(rostral and ventral region)영역과 인지를 담당하는 등쪽 영역(dorsal region), 운동 영역과 연결되어 있는 꼬리쪽 영역(caudate region)으로 나누어진다. 특히 입쪽과 배쪽은 변연계와 광범위한 연결을 공유하며 전전두 피질 및 다른 피질 영역과 상호작용한다. 따라서 전대상 피질의 활성화가 감정적인 각성의 조절을 촉진한다고 할 수 있겠다.¹⁴

해 마

학습과 기억에 다양한 형태로 관여한다. 시상하부-뇌하

수체-부신피질 축 활성을 조절하여 두려움을 조건화(fear conditioning)하는 반응을 매개한다.¹⁴ 우울장애와 불안장애, 특히 외상 후 스트레스장애에서 이곳의 부피가 감소된 것으로 보고되어 이들 질환의 병리와 연관성이 있을 것으로 본다.¹⁵⁻¹⁷

편 도

자극에 대한 정서적 및 신체적 반응을 조절하는 정거장과 같은 역할을 한다. 새로운 자극을 지각하여 이전의 경험에 비추어 정서적 반응을 조정하여 정서적 기억을 관리하고, 조건화 반응 형성도 조절한다. 편도에 병소가 발생하면 사람의 목소리나 얼굴 표정에서 두려움과 분노의 감정을 구분하는 능력을 잃게 된다.¹⁴

시상하부-뇌하수체-부신피질

우울장애 환자에서 이 축이 활성화되어 있다는 사실은 1950년대부터 알려져 왔으며, 우울증상이 해마와 시상하부-뇌하수체-부신피질 사이의 정상적인 상호작용에 이상이 발생한 결과라는 가설을 지지하는 많은 보고가 있어 왔다.^{18,19} 이들 연구에서는 억제 되먹임 작용의 이상으로 인해 부신에서 코티졸의 분비가 증가하여 해마를 손상시키고 이는 우울 증상의 발현과 연관된 것으로 제안하고 있다.

불안과 연관되는 뇌 영역

편 도

전전두 피질, 편도, 해마, 시상하부-뇌하수체-부신피질이 불안과 주로 연관되는 영역이지만 그 중 편도는 알람 시스템을 담당한다.²⁰ 감각 자극 정보는 주로 시상을 거쳐 적절한 대뇌 피질로 전달되는데 위험하거나 중요한 정보는 피질로 전달됨과 동시에 예비적인 정보의 형태로 편도로 전달된다. 편도에서는 재빨리 근육과 자율신경계, 뇌하수체로 신호를 보내어 위험 신호에 대처하게 하며 무의식적으로 신체가 불안반응을 나타내게 된다.²⁰

전전두 피질

전전두 피질은 불안을 안정화 시키는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 특히 전대상회를 포함하는 내측 전전두 피질은 편도와 잘 연결되어 있으며 건강한 사람에서 불안이 유발되었을 때 내측 전전두 피질이 동시에 활성화 증가되는 것을 확인할 수 있다.²¹ 실험쥐에서 이 부위의 이상은 두려움을 제거하는 능력의 감소와 연관되었고, 이 부위를 자극하였을 때는 반대로 불안 반응이 억제되었다.²²

해 마

외상 후 스트레스장애 환자에서 이 영역의 부피 감소가 보고되었는데, 외상 후 스트레스장애의 발생은 외상 삽화보다 노출 이전의 해마의 부피와 더 많은 연관을 보였다. 해마의 부피가 적을수록 외상 후 스트레스장애의 발생 위험이 높았다.²³

기저핵

움직임과 운동에 관여하는 피질하 조직이다. 많은 피질 영역에서 기저핵으로 신호를 보내면 다시 시상으로 전달되고 이 정보는 다시 피질로 돌아간다. 이 회로를 피질-선조체-시상-피질 회로라고 한다. 강박장애 환자에서 이 회로의 활성화 증가가 지속적으로 보고되고 있다.^{24,25}

우울과 연관된 EEG 소견

좌측 전뇌 활성화는 긍정적인 감정과 연관되고, 우측 전뇌의 활성화는 부정적이고 위축되는 감정과 연관된다는 Davidson의 모델⁹과 비교적 일치하였다. 우울 증상을 가진 군에서 좌측 전뇌(anterior brain)의 8~13 Hz의 알파 밴드 증가, 즉 활성화가 감소된다는 결과를 비롯하여²⁶ 우울 증상을 보이는 환자에서 좌측 전전두 피질 전반부의 상대적인 활성화가 감소된다는 몇몇 연구결과가 보고되었다.^{27,28} 또한, Gotlib 등²⁹은 우울장애가 관해 된 대상군에서 우측 전두엽 활성화가 좌측보다 훨씬 크다고 보고하였고, Henrique와 Davidson도³⁰ 예전에 우울증상이 있었던 집단에서 우측 전두엽 활성화가 좌측보다 더 크다는 결과를 역시 얻었다. 이와 유사한 결과가 더 보고되어 있어^{31,32} 우울장애 환자의 비대칭적인 뇌 활성화 가설을 지지함과 동시에 이러한 소견이 일시적인 특징이 아니라 견고하고 지속적인 특성이라고 제안할 수 있겠다.

그 밖에 연구 결과로 특정 우울 증상이 전전두 피질의 알파 활성화와 연관된다는 보고가 있는데 양측 전전두 피질의 활성화가 낮을수록 반추(rumination)를 더 호소하였고 우측 활성화가 낮을수록 자존감 저하를 더 많이 호소하였다.³³ 또 전전두 피질의 활성화 정도를 정량적 뇌파검사를 이용하여 측정된 수치가 항우울제의 반응 정도를 반영한다는 연구 결과도 보고되었다.³⁴

불안과 연관된 EEG 소견

Bruder 등³⁵이 불안증상을 동반한 우울장애 환자와, 불안증상이 없는 우울장애 환자의 뇌파 소견을 비교하였는데 불안증상을 동반한 군에서 우측 전, 후뇌의 더 큰 활성을 관찰할 수 있었고 불안 증상을 동반하지 않은 군에서는 우

측 후뇌가 상대적으로 덜 활성화 되는 것을 관찰하였다. Davidson과 Marshall은³⁶ 사회공포증 환자가 발표로 인한 예기불안을 느낄 시에 우측 측두 영역, 우측 전전두 영역, 우측 두정 영역의 활성화가 더 커지는 것을 관찰하였다. 이 밖에도 불안 증상과 불안장애가 우측 전, 후뇌의 활성화 증가와 연관 된다는 보고가 있다.^{37,38}

그 밖에 공황장애 환자에서 공황 발생시 뇌 전반에 걸친, 특히 전두부와 측두부에서 서파 증가를 보고한 연구와^{39,40} 우측 전두엽의 활성화 증가를 나타내었다는 보고가 있다.⁴¹ 강박장애 환자에서는 전두-후두 영역(fronto-occipital region) 세타 밴드(theta band)의 증가로 피질하 영역의 활성화 증가가 관찰되어 이영역의 기능이상을 반영하는 결과는 보였다.⁴²

우울과 연관된 ERP 소견

많은 연구에서 우울 증상을 가진 환자에서 P300의 진폭이 감소함을 보고 하고 있으며,⁴³⁻⁴⁸ P300의 잠복기 이상도 보고하고 있다.^{46,48} Bruder 등⁴⁹은 우울 장애 환자에서는 이러한 소견이 우측 두정 영역에서 더욱 두드러지며, 이러한 비대칭성이 정신분열증을 비롯한 다른 정신질환과 차이를 보이는, 우울 장애 환자의 특징이라고 주장하였다. Kayser 등⁵⁰의 실험에서도, 우울한 환자에서는 정상적으로 나타나야 할 후기 P3의 증가가 관찰되지 않음을 보고한 바 있다. 이러한 소견은 우측 두정영역에서 가장 두드러지는 반구 비대칭성이 보였다. 또 다른 연구에서는 우울 장애 환자가 중성적인 자극 보다 부정적인 자극에 대해서 초기 P3의 진폭이 더 많이 증가하는 소견으로 미루어 우울 장애환자에서 정보 처리 과정에 이상을 주장하였다. 특히 우반구에서 이러한 소견이 뚜렷하여 우울 장애 환자에서 우반구 기능 이상을 보인다는 가설을 지지하였다.⁵¹

한은선 등⁵²의 연구에서 주요 우울증 환자군에서 N100의 진폭은 변화가 없으나 P100은 증가되며 P200, P300은 감소한다고 보고하였다. 이는 자극 과정은 손상되지 않거나 약간 기능이 향진되는 경향이 있으며 반대로 반응 과정은 손상되었다고 볼 수 있는 결과이다. 또한 집중 시 P300의 진폭이 정상군보다 낮았고 비집중 시 P300이 정상군보다 높다고 보고하였다. 이는 우울증에서 집중 시 정보 처리가 충분히 활성화되지 못하는 반면 비집중 시에는 쓸데없는 강박적 잡념으로 정보처리가 활성화 되어있다고 해석할 수 있다고 제안하고 있다.

불안과 연관된 ERP 소견

Beck과 Clark⁵³은 불안장애 환자에서 초기 인지 과정이

재빨리, 불수의적으로, 경직된 형태로 일어나며 반면 후기 인지 과정은 느리고, 힘겨우며, 완전히 의식적으로 발생한다고 하였다. 그리하여 초기의 자동적 불안반응을 후기 인지 과정이 억제하지 못함을 제안하였다. 실제로 공황장애 환자를 대상으로 한 Takashi 등⁵⁴의 연구에서 N1-P2 최고점 간 잠복기(interpeak latency ; IPL)가 단축되어 있다고 보고하였다. IPL은 다음 단계의 인지 과정으로 전환되는 속도를 의미하는데, 공황 장애 환자에서 의미 있는 자극을 걸러내는 과정인 전주의 과정 단계(preattentive processing stage 즉, N1)에서 주의 과정 단계(attentional processing stage 즉, P2)로의 전환이 비정상적으로 빠르다는 것을 의미한다. Ludewig 등⁵⁵도 공황장애 환자에서 파동 전 억제(prepulse inhibition, PPI)가 현저히 감소한 소견을 관찰하였다. 파동 전 억제란 갑작스러운 강력한 자극이 있을 때 갑작스러운 반응을 억제하도록 하는 정상적인 과정이다. 이 결과 역시 초기 인지과정의 억제 이상을 시사한다. 그러나 범불안장애에 대한 Boudarene 등⁵⁶의 연구에서 후기 반응 과정에 해당하는 P3의 진폭이 감소된 소견을 보고하기도 하였지만 또한 대조군과 차이가 없었다는 보고도 있다.⁵⁷ N1-P2 IPL의 감소도 관찰할 수 없어⁵⁷ 공황장애와 같은 초기 정보 처리 과정에 이상의 가능성이 적은 것으로 보인다.

외상 후 스트레스 장애에 대한 사건 유발 전위 연구 결과를 메타분석 한 연구 결과에서 P50 억제 감소 소견을 보여 외부의 불필요한 자극을 걸러내는데 기능의 이상을 시사하였다.⁵⁸ 외상과 연관된 자극에는 P300 진폭의 증가를, 중성적이고 외상과 연관 없는 자극에는 P300 진폭과 잠복기의 감소를 관찰할 수 있었고 이는 환자들이 외상과 연관된 자극에 더욱 집중하며, 활발한 인지 과정을 보인다는 것을 의미하였다.

강박장애 환자를 대상으로 청각과 시각 oddball task를 시행한 연구들이 있다.⁵⁹⁻⁶⁵ N2의 잠복기가 정상대조군 보다 짧아 환자군에서 피질 과각성을 가정할 수 있었고,⁶⁰⁻⁶⁵ Towey 등⁶⁴은 청각 자극 시 N2과 P3의 잠복기가 더 짧고 N2의 진폭이 커짐을 보고하였고, 또 다른 연구에서 청각 자극 시 N1과 P2의 이상 소견을 보여 강박장애 환자에서 청각 자극을 처리하는 인지 과정의 이상을 시사하였다.⁶⁶ 전대상회와 기저핵에서 생성되고 조절되는 것으로 이차 인지 과정을 반영하는 P600에 초점을 맞춘 연구도 있다. 강박장애 환자군에서 실행 기억을 평가하면서 P600을 측정하였을 때 우측 측두두정 영역에서 P600의 진폭이 증가하였고 우측 두정영역에서 이 파의 잠복기가 연장되었으며 환자의 실행 기억은 손상되어 있었다.⁶⁷ 감시하고 결

점을 찾아내는 것과 연관된 ERN(errors related negativity)에 관한 연구에서는 강박장애 척도 수치가 높은 군에서 ERN이 증가한다는 결과가 보고되고 있어 이들 환자에서 감시, 결점의 확인하는 기능의 과활성을 짐작할 수 있었다.⁶⁸

기능적 뇌영상(Functional neuroimaging) 소견 : PET, SPECT, fMRI

우울과 연관 된 기능적 뇌영상 소견

SPECT나 PET을 용한 뇌영상 연구에서는 전두엽의 혈류 감소가 일관되게 보고되고 있으며,⁶⁹⁻⁷⁸이 영역의 혈류 감소가 우울 장애 환자에서 지연(retardation), 병식 부족, 실행 기능 이상 등과 연관된다는 의견도 있다.⁷⁹ 몇몇 연구에서는 우울 증상의 심각도와는 전두엽 혈류 감소와는 음의 상관관계를 갖는다고 주장하기도 한다.^{80,81} PET을 이용한 보다 최근의 연구에서는 혈류의 감소가 좌우 반구간 차이를 보인다는 것이다. 주요 우울 장애 환자에서 좌측 배외측 전전두 피질의 혈류와 대사 감소가 관찰되고, 우측 배외측 전전두 피질에서는 대사 증가가 관찰되었다는 보고가 있다.^{82,83} 우울 장애 환자에게 감정적 자극을 하는 동안 fMRI를 촬영한 연구에서도 이러한 좌우 배외측 전전두 피질의 비대칭성이 동일하게 관찰된다.⁸⁴⁻⁸⁸ 이러한 일관된 보고는 앞서 언급했듯이 좌측 전전두 피질은 긍정적 감정을, 우측 전전두 피질은 부정적 감정과 주로 연관된다는 반구 분화 혹은 밸런스 분화(valence lateralization) 가설을 지지하고 있다.⁹⁻¹¹

또한 전전두 피질과 해부학적인 연결성을 가지는 편도,^{89,90} 시상⁹¹에서도 비정상적인 활성화 증가를 관찰할 수 있었으나 아직까지 일관된 결과는 없다.

상기의 기능적 뇌 영상학적 연구 결과는 우울 장애는 특정 뇌 영역이나 특정 신경전달물질에 의한 것이라기 보다는 대뇌피질-변연계 회로의 이상 기능이라는 가설도 역시 지지한다고 볼 수 있겠다.

불안과 연관 된 기능적 뇌영상 소견

불안 장애 중 가장 흔한 질환인 특정 공포증에⁹² 대한 PET 연구로는, 공포 대상을 사진으로 제시하였을 때 선조 외측 시각 피질(extrastriate visual cortex)의 혈류가 증가함을 보고하였다.⁹³⁻⁹⁵ Rauch 등⁹⁶은 공포의 대상을 만지게 하였을 때 전대상 피질, 체성감각 피질, 시상, 섬엽(insula)의 앞쪽을 포함하는 전뇌-측두 영역의 활성을 관찰하였으며 이 영역의 활성 증가는 PET을 이용한 연구와

fMRI 연구에서 지속적으로 보고되고 있다.⁹⁷⁻¹⁰⁰

외상 후 스트레스 장애에 대한 지난 10여 년 간의 기능적 뇌영상 소견을 분석한 한 논문¹⁰¹의 결과를 보면 편도, 해마, 대상회, 안와전두 영역의 부피 감소와 함께 활성 증가를 보고하면서 대상회와 안와전두 영역의 이상은 외상 자극에 대한 편도의 과활성을 억제하지 못하는 결과를 낳았을 것이라고 제안하고 있다.

공황장애 환자에서 MRI 소견상 우측 내측 측두엽과 부해마영역에 비정상적인 신호 활성을 관찰하였고,¹⁰² Reiman 등¹⁰³도 lactate로 증상을 유도하였을 때 우측 부해마와 양측 측두 영역의 활성을 보였다고 보고하였다.

강박장애는 앞서 언급했듯이 전두-기저핵-시상 회로의 과도한 활성화와 연관된다는 신경생물학적인 모델을 지지하는 연구결과로 fMRI에서 안와 전두 피질, 전대상회, 시상, 해마의 과활성이 관찰되며,¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ PET을 이용한 연구에서도 Baxter 등¹⁰⁸이 좌측 안와 전전두 영역과 미상핵의 대사가 증가함을 보고하였고 이후 Swedo 등¹⁰⁹은 전체 전두엽 영역과 시상, 해마까지 포함하여 대사 증가를 관찰하였다고 보고하였다.

우울과 연관된 HRV 소견

심박수를 조절하는 동방 결절(sinus node)에 미치는 자율신경계의 영향은 체내/외부환경의 변화에 따라 시시각각으로 변화하는데 이러한 시간에 따른 심박의 주기적인 변화를 HRV라고 한다. 이를 검사하는 것은 자율신경과 연관된 심장조절기능을 검사하는 방법으로 자율신경의 체내 항상성 조절 능력을 추정할 수 있다. 다시 말하면, HRV의 감소는 환경에 대한 체내 대처능력의 감소를 뜻하는 것이다.

우울증 환자를 대상으로 한 연구에서 우울증 환자의 HRV가 정상대조군에 비해 유의하게 낮다는 보고^{110,111}와 관상동맥질환을 가진 환자의 경우 우울증 척도가 높을수록 HRV가 낮다는 보고가 있다.¹¹² 박영수¹¹³의 연구에서도 우울증 환자에서 심박수 증가와 HRV 감소 소견을 관찰하였고 이들 환자에서 자율신경기능 이상, 즉 교감/부교감 신경 활성 조절능력이 저하를 보고하였다.

불안과 연관된 HRV 소견

불안이나 공포증 환자의 경우에도 정상인에 비해 현저한 HRV 감소가 보고되고 있다. Friedmane 등¹¹⁴은 공황장애 환자에서 HRV와 미주 신경 강도(vagal tone)가 감소되어 있음을 보고하여 이는 공황장애 환자군에서 급성 심장사의 위험이 증가함을 의미한다고 제안하였다. Lavoie 등¹¹⁵은 공황장애를 동반하거나 동반하지 않은 관상동맥 질환 환자

에서 HRV를 비교하는 연구를 하였는데 공황장애를 동반한 환자에서 현저하게 HRV가 낮았고 저주파/고주파(low frequency/high frequency) 비율이 감소한 소견을 보여 자율신경 조절능력의 저하를 예상할 수 있었다. 더구나 HRV가 감소한 환자에서 사망률이 증가하여 이 검사의 중요성을 강조하고 있다. 또 다른 연구에서 범불안장애 환자군에서 심박동간 간격(cardiac interbeat interval)이 감소하고 더 낮은 고주파 스펙트럼 파워(high frequency spectral power) 소견을 보인다고 보고하였다. 이는 범불안장애 환자에서 심장 미주 신경성 조절 기능이 감소하기 때문으로 이해할 수 있다. Watkins 등¹¹⁶은 상태 불안(state anxiety)이 미주 신경성 조절과 연관이 있다는 흥미로운 연구를 하였는데 압박사 활성(Baroreflex activity)과 상태 불안과의 연관성이 클 수도 있다고 제안하였다. 국내 연구에서도 추정숙 등³은 범불안장애 환자에서 HRV가 감소함을 보고하였으며 주요 우울증 환자군과 비교했을 때는 감소 정도가 덜한 것으로 판단하였다. 그러나 교감신경 활성의 증가, 부교감신경의 활성의 감소가 심하고 이로 인한 자율신경계의 불균형은 주요우울증보다 심한 것으로 보였다.

결과 및 고찰

우울과 불안과 연관된 뇌 영역에 대해서 뇌파 검사부터 혈액화학적 원리를 이용한 영상기법에 이르기까지의 많은 시도와 실험이 있었다. 우울 증상을 가지거나 우울 장애를 가진 환자는 전전두 피질 활성의 이상, 특히 우측 전전두 피질의 과활성과, 좌측 전전두 피질의 활성 저하와 연관성을 가짐을 알 수 있었고, 더 나아가 전전두 피질과 신경해부학적 연결성을 가지는 시상, 해마, 편도 등의 영역의 이상 소견도 보고되었다. 이로써 이 뇌 영역의 기능적 조화의 이상이 우울 증상의 발생과 연관됨을 제안해 볼 수 있겠다. 불안장애 환자의 뇌기능 연구 결과는 전뇌와 후뇌의 우반구 활성 증가가 중요한 특징이었지만 일관되지 않았고, 각각의 진단에 따라 전전두 피질, 해마, 편도, 기저핵 등 다양한 영역의 이상 소견이 시사된다.

중심 단어 : 우울 · 불안 · 뇌파 · 사건유발전위 · 기능적 뇌영상 · 심박 변이도.

REFERENCES

1. Rosenbaum JF, Moroz G, Bowden CL. Clonazepam in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a dose response study of efficacy, safety, and discontinuance. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17:390-400.
2. Robert EH, Stuart GY. Textbook of clinical psychiatry: Generalized anxiety disorder. In: Brawman M, Lydiard, editors:2003. p468.

3. Choo JS, Lee SH, Kim H, Lee KJ, Nam M, Chung YS. Heart rate variability of Korean generalized anxiety disorder patients. *Korean Journal of Biological Psychiatry* 2005;12:13-19.
4. Bourin M. Use of paroxetine for the treatment of depression and anxiety disorder in elderly. *Hum Psychopharmacol* 2003;18:185-190.
5. Waugh J, Goa KL. Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive and anxiety disorder. *CNS Drugs* 2003;17:343-362.
6. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Frackowiak RS, Dolan RJ. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med* 1993;23:579-590.
7. Austin MP, Dougall N, Ross M, Murray C, O'Carroll RE, Moffoot A, et al. Single photon emission tomography with 99mTc-exametazine in major depression and the pattern of brain activity underlying the psychotic/neurotic continuum. *J Affect Disord* 1992;26:31-43.
8. Murata T, Suzuki R, Higuchi T, Oshima A. Regional cerebral blood flow in the patients with depressive disorders. *Keio J Med* 2000;49:A112-A113.
9. Davidson RJ, Irwin W. The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cogn Sci* 1999;3:11-21.
10. Murphy FC, Nimmo SI, Lawrence AD. Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2003;3:207-233.
11. Wager TD, Phan KL, Liberzon I, Taylor SF. Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *NeuroImage* 2003;19:513-531.
12. Anand A, Li Y, Wang Y, Wu J, Gao S, Bukhari L, et al. Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry* 2005;15:57:1079-1088.
13. Brody AL, Barsom MW, Bota RG, Saxena. Prefrontal-subcortical and limbic circuit mediation of major depressive disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001;6:102-112.
14. Benjamin JS, Virginia AS. Synopsis of Psychiatry tenth edition. *Mood Disorder*:2007. p532.
15. Woodward SH, Kaloupek DG, Streeter CC, Kimble MO, Reiss AL, Eliez S, et al. Hippocampal volume, PTSD, and alcoholism in combat veterans. *Am J Psychiatry* 2006;163:674-682.
16. Vythingam M, Heim C, Newport J, Miller AH, Aderson E, Bronen R, et al. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry* 2002;159:2072-2080.
17. Sapolsky RM. Glucocorticoid and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:925-935.
18. Deuschle M, Schweiger U, Weber B, Gtthardt U, Korner A, Schmider J, et al. Diurnal activity and pulsatility of hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy control. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:234-238.
19. Aihara M, Ida I, Yuuki N, Oshima A, Kumano H, Takahashi K, et al. HPA axis dysfunction in unmedicated major depressive disorder and its normalization by pharmacotherapy correlates with alteration of neural activity in prefrontal cortex and limbic/paralimbic regions. *Psychiatry Res* 2007;155:245-256.
20. Edmund SH, Mark SG. The neuroscience of clinical psychiatry. *Anxiety*:2006. p240.
21. Likhtik E, Pelletier JG, Paz R, Pare D. Prefrontal control of the amygdala. *J Neurosci* 2005;25:7429-7437.
22. Resstel LB, Souza RF, Guimaraes FS. Anxiolytic-like effects induced by medial prefrontal cortex inhibition in rats submitted to the Vogel conflict test. *Physiol Behav* 2008;28:200-205.
23. Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci* 2002;5:1242-1247.
24. Baxter LR, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Maziotta JC, et al. Caudate glucose metabolic rate change with both drug and behavior therapy for OCD. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:681-689.
25. Breiter HC, Rauch SL. Functional MRI and the study of OCD: from symptom provocation to cognitive-behavioral probes of cortico-striatal system and amygdala. *Neuroimage* 1996;4:127-138.
26. Allen JJ, Urry HL, Hitt SK, Coan JA. The stability of resting frontal EEG asymmetry in depression. *Psychophysiology* 2004;41:269-280.
27. Vuga M, Fox NA, Cohn JF, George CJ, Levenstein RM, Kovacs M. Long-term stability of frontal EEG asymmetry in adults with a history of depression and control. *J Abnorm Psychol* 2002;104:120-129.
28. Henriques JB, Davidson RJ. Left frontal hypoactivation in depression. *J Abnorm Psychol* 1991;100:535-545.
29. Gotlib IH, Ranganath C, Rosenfeld JP. Frontal EEG alpha asymmetry, depression and cognitive functioning. *Cogn Emotion* 1999;12:449-478.
30. Henriques JB, Davidson RJ. Brain electrical asymmetries during cognitive task performance in depressed and non depressed subject. *Biol Psychiatry* 1997;47:1039-1050.
31. Vuga M, Fox NA, Cohn JF, Kovacs M, George CJ. Long-term stability of EEG asymmetry and power in 3 to 9 year-old children. *Int J Psychophysiol* 2008;67:70-77.
32. Debener S, Beauducel A, Nessler D, Brocke B, Heilemann H, Kayse J. Is resting anterior EEG alpha asymmetry a trait marker for depression? Findings for healthy adult and clinically depressed patients. *Neuropsychobiology* 2000;41:31-37.
33. Putnam KM, McSweeney LB. Depressive symptom and baseline prefrontal EEG alpha activity: a study utilizing Ecological Momentary Assessment. *Biol Psychol* 2008;77:237-240.
34. Bares M, Brunovsky M, Kopecek M, Stopkova P, Novak T, Kozeny J, et al. Changes in QEEG prefrontal cordance as a predictor of response to antidepressants in patients with treatment resistant depressive disorder: a pilot study. *J Psychiatr Res* 2007;41:319-325.
35. Gerard E, Bruder W, Regan F, Craig E, Tenke. Regional Brain Asymmetries in Major Depression with or without an Anxiety Disorder: a quantitative electroencephalographic study. *Biol Psychiatry* 1997;41:939-948.
36. Davidson RJ, Marshall JR, Tomarken AJ, Henriques JB. While a phobic waits: regional brain electrical and autonomic activity in social phobics during anticipation of public speaking. *Biol Psychiatry* 2000;47:85-95.
37. Heller W, Etienne MA, Miller GA. Patterns of perceptual asymmetry in depression and anxiety: Implications for neuropsychological models of emotion and psychopathology. *J Abnorm Psychol* 1995;104:327-333.
38. Nitschke JB, Heller W, Palmieri PA, Miller GA. Contrasting patterns of brain activity in anxious apprehension and anxious arousal. *Psychophysiology* 1999;36:628-637.
39. Knott VJ, Bakish D, Lusk S, Barkely J, Perugini M. Quantitative EEG correlates of panic disorder. *Psychiatry Res* 1996;68:31-39.
40. Knott VJ, Lapiere YD. Neuropsychophysiological correlates of lactate-induced panic. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988;12:183-192.
41. Wiedemann G, Pauli P, Dengler W, Lutzenberger W, Birbaumer N, Buchkremer G. Frontal brain asymmetry as a biological substrate of emotions in patients with panic disorders. *Archives of General Psychiatry* 1999;56:78-84.
42. Desarkar P, Sinha VK, Jagadheesan K, Nizamie SH. Subcortical functioning in obsessive-compulsive disorder: an exploratory EEG coherence study. *World J Biol Psychiatry* 2007;8:196-200.
43. Baribeau BJ, Lesre N. Event-related potential assessment of psychomotor retardation in depressives. *Adv Biol Psychiatry* 1983;13:211-223.
44. Blackwood DH, Whalley LJ, Christie JE, Blackburn IM, St Clair DM, McInnes A. Changes in auditory P3 event-related potentials in schizophrenia and depression. *Br J Psychiatry* 1987;150:154-160.
45. Bruder GE, Tenke CE, Stewart JW. Brain event related potentials to complex tones in depressed patients: relations to perceptual asymmetry and clinical features. *Psychophysiology* 1995;32:373-381.
46. Diner BC, Holcomb PJ, Dykman RA. P300 in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 1985;15:175-184.
47. Omura F. Event-related potentials in depression. *Psychiatry Neurol Jpn* 1989;91:512-530.
48. Pfefferbaum A, Wenegrat BG, Ford JM, Roth WT, Kopell BS. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II dementia depression and schizophrenia. *Electroencephalography. Clin Neurophysiol* 1984;59:104-124.
49. Bruder GE, Tenke CE, Towey JP. Brain ERPs of depressed patients to complex tones in an oddball task: relation of reduced P3 asymmetry

- to physical anhedonia. *Psychophysiology* 1998;35:54-63.
50. Kayser J, Bruder GE, Tenke CE, Stewart JE, Quitkin FM. Event-related potentials (ERPs) to hemifield presentations of emotional stimuli: differences between depressed patients and healthy adults in P3 amplitude and asymmetry. *Int J Psychophysiol* 2000;36:211-236.
 51. Flor-Henry P. Schizophrenic-like reaction and affective psychoses associated with temporal lobe epilepsy. *J Nucl Med* 1992;35:29-34.
 52. Han ES, Lee SH, Yoo KJ. Event related potential depression. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1989;28:781-789.
 53. Beck AT, Clark DA. An information processing model of anxiety: automatic and strategic processes. *Behav Res Ther* 1997;35:49-58.
 54. Takashi H, Noriaki S, Satoki T, Osamu F, Hisashige N, Masatoshi T. Event-related potential in panic disorder and generalized anxiety disorder. *Psychiatry and Clin Neurosciences* 2005;59:83-88.
 55. Ludewig S, Geyer MA, Ramseier M, Vollenweider FX, Rechsteiner E, Cattapan-Ludewig KJ. Information-processing deficits and cognitive dysfunction in panic disorder. *Psychiatry Neurosci* 2005;30:37-43.
 56. Boudarene M, Timsit-Berthier M. Stress, anxiety and event related potentials. *Encephale* 1997;23:237-250.
 57. Takashi H, Noriaki S, Satoki T, Osamu F, Hisashige NN, Masatoshi T. Event-related potentials in panic disorder and generalized anxiety disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2005;59:83-88.
 58. Anke K, Loretta SM, Andreas M. Meta-analytic review of event-related potential studies in post-traumatic stress disorder. *Biological Psychology* 2006;71:123-147.
 59. Turner SM, Beidel DC, Nathan RS. Biological factors in obsessive compulsive disorders. *Psychol Bull* 1985;17:430-450.
 60. Beech HR, Ciesielski KT, Gordon PK. Further observations of evoked potential in obsessional patients. *Br J Psychiatry* 1983;142:605-609.
 61. Satory G, Master D. Contingent negative variation in obsessional-compulsive patients. *Biol Psychol* 1984;18:253-267.
 62. Shagass C, Roemer RA, Straumanis JJ, Josiassen RC. Evoked potentials in obsessive compulsive disorder. *Adv Biol Psychiatry* 1984;15:69-75.
 63. Shagass C, Roemer RA, Straumanis JJ, Josiassen RC. Distinctive somatosensory evoked potential features in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1984;19:1507-1524.
 64. Towey J, Brunder G, Tenke C, Leite P, DeCaria C, Friedman D, et al. Hollander E. Endogenous event-related potentials in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1990;28:92-98.
 65. Matsunaga H, Kirriike N, Miyata A, Iwasaki Y, Yamagami S. Event-related potentials (ERPs) in patients with obsessive compulsive disorder. Elsevier Science BV 1996;1038-1043.
 66. Savage CR, Weilberg JB, Duffy FH, Baer L, Shera DM, Jenike MA. Low-level sensory processing in obsessive compulsive disorder: An evoked potential study. *Biol Psychiatry* 1994;35:247-252.
 67. Papageorgiou CC, Rabavilasa AD. Abnormal P600 in obsessive compulsive disorder. A comparison with healthy controls. *Psychiatry Research* 2003;119:133-143.
 68. Hajcak G, Simons RF. Error-related brain activity in obsessive-compulsive undergraduates. *Psychiatry Research* 2002;110:63-72.
 69. Austin MP, Dougall N, Ross M, Murray C, O'Carroll RE, Moffoot A, et al. Single photon emission tomography with 99mTc-exametazine in major depression and the pattern of brain activity underlying the psychotic/neurotic continuum. *J Affect Disord* 1992;26:31-43.
 70. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Frackowiak RS, Dolan RJ. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med* 1993;23:579-590.
 71. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ. The anatomy of melancholia-Focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med* 1992;22:607-615.
 72. Curran SM, Murray CM, Van Beck M, Dougall N, O'Carroll RE, Austin MP, et al. A single photon emission computerised tomography study of regional brain function in elderly patients with major depression and with Alzheimer-type dementia. *Br J Psychiatry* 1993;163:155-165.
 73. Ebert D, Feistel H, Barocka A, Kaschka W, Mokrusch T. A test-retest study of cerebral blood flow during somatosensory stimulation in depressed patients with schizophrenia and major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993;242:250-254.
 74. Ito H, Kawashima R, Awata S, Ono S, Sato K, Goto R, et al. Hypoperfusion in the limbic system and prefrontal cortex in depression: SPECT with anatomic standardization technique. *J Nucl Med* 1996;37:410-414.
 75. Lesser IM, Mena I, Boone KB, Miller BL, Mehninger CM, Wohl M. Reduction of cerebral blood flow in older depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:677-686.
 76. Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W, Wagner HN. Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *J Nucl Med* 1994;35:929-934.
 77. Murata T, Suzuki R, Higuchi T, Oshima A. Regional cerebral blood flow in the patients with depressive disorders. *Keio J Med* 2000;49:A112-A113.
 78. Rubin E, Sackeim HA, Prohovnik I, Moeller JR, Schnur DB, Mukherjee S. Regional cerebral blood flow in mood disorders: IV. Comparison of mania and depression. *Psychiatry Res* 1995;61:1-10.
 79. George MS, Ketter TA, Post RM. Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression. *Depression* 1994;2:59-72.
 80. Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 1992;12:3628-3641.
 81. Soares JC, Mann JJ. The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatry Res* 1997;31:393-432.
 82. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2003;54:515-528.
 83. Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: Towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull* 2003;65:193-207.
 84. Keedwell PA, Andrew C, Williams SC, Brammer MJ, Phillips ML. The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2005;58:843-853.
 85. Fahim C, Stip E, Mancini-Marie A, Mensour B, Leroux JM, Beaudoin G, et al. Abnormal prefrontal and anterior cingulate activation in major depressive disorder during episodic memory encoding of sad stimuli. *Brain Cogn* 2004;54:161-163.
 86. Lawrence NS, Williams AM, Surguladze S, Giampietro V, Brammer MJ, Andrew C, et al. Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biol Psychiatry* 2004;55:575-587.
 87. Davidson RJ, Irwin W, Anderle MJ, Kalin NH. The neural substrates of affective processing in depressed patients treated with venlafaxine. *Am J Psychiatry* 2003;160:64-75.
 88. Liotti M, Mayberg HS, McGinnis S, Brannan SL, Jerabek P. Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: mood challenge in patients with remitted unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2002;159:1830-1840.
 89. Drevets WC, Bogers W, Raichle ME. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12:527-544.
 90. Ferry AT, Ongur D, An X, Price JL. Prefrontal cortical projection to the striatum in macaque monkeys: evidence for an organization related to prefrontal networks. *J Comp Neurol* 2000;25:425-470.
 91. Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 1992;12:3628-3621.
 92. Fyer AJ. Current approaches to etiology and pathophysiology of specific phobia. *Biol Psychiatry* 1998;44:1295-1304.
 93. Fredrikson M, Wik G, Greitz T, Eriksson L, Stone-Elander S, Ericson K, et al. Regional cerebral blood flow during experimental phobic fear. *Psychophysiology* 1993;30:126-130.
 94. Fredrikson M, Wik G, Annas P, Ericson K, Stone-Elander S. Functional neuroanatomy of visually elicited simple phobic fear: additional data and theoretical analysis. *Psychophysiology* 1995;32:43-48.
 95. Wik G, Fredrikson M, Ericson K, Eriksson L, Stone-Elander S, Greitz T. A functional cerebral response to frightening visual stimulation. *Psychiatry Res* 1997;50:15-24.
 96. Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, Miguel EC, Baer L, Breiter HC, et al. A positron emission tomographic study of simple phobic symp-

- tom provocation. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:20-28.
97. Carlsson K, Petersson KM, Lundqvist D, Karlsson A, Ingvar M, Ohman A. Fear and the amygdala: manipulation of awareness generates differential cerebral responses to phobic and fear-relevant (but non-feared) stimuli. *Emotion* 2004;4:340-353.
 98. Reiman EM. The application of positron emission tomography to the study of normal and pathologic emotions. *J Clin Psychiatry* 1997;58:4-12.
 99. Dilger S, Straube T, Mentzel HJ, Fitzek C, Reichenbach JR, Hecht H, et al. Brain activation to phobia-related pictures in spider phobic humans: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2003;348:29-32.
 100. Straube T, Mentzel HJ, Glauer M, Miltner WH. Brain activation to phobia-related words in phobic subjects. *Neurosci Lett* 2004;372:204-208.
 101. Jatzko A, Schmitt A, Kordon A, Braus DF. Neuroimaging findings in PTSD: review of the literature. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2005;73:377-391.
 102. Fontaine R, Breton G, Dery R, Fontaine S, Elie R. Temporal lobe abnormalities in panic disorder: an MRI study. *Biological Psychiatry* 1984;27:304-310.
 103. Reiman EM, Raichle ME, Robins E. Neuroanatomical correlates of a lactate induced anxiety attack. *Archives of General Psychiatry* 1989;46:493-500.
 104. Baxter JR. Neuroimaging studies of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1992;15:871-884.
 105. Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, et al. Functional magnetic resonance image study: in OCD. *Arch Gen Psychiatry* 1999;41:162-180.
 106. Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR, et al. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:62-70.
 107. Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23:563-586.
 108. Baxter LR, Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Guze BH, et al. Cerebral glucose metabolic rate in non-depressed patient with obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 1988;145:1560-1563.
 109. Swedo SE, Pietini P, Leonard HL, Schapiro MB, Rettew DC, Grady CL, et al. Cerebral glucose metabolism in childhood onset OCD. *Archives of General Psychiatry* 2002;46:518-523.
 110. Tulem JH, Bruijn JA, de Man KJ, Peplinkhuizen L, van den Meiracker AH, Man in't Veld AJ. Cardiovascular variability in major depressive disorder and effect of imipramine and mirtazapine. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:135-145.
 111. Stein PK, Carney RM, Freedland KE, Skala JA, Jaffe AS, Kleiger RE, et al. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patient with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res* 2000;48:493-500.
 112. O'connor MF, Allen JJ, Kaszniak AW. Autonomic and emotion regulation in bereavement and depression. *J Psychosom Res* 2002;52:183-185.
 113. Park YS. Autonomic neurocardiac function in patients with major depressive disorder; Using a heart rate variability test battery; 2003: Inje University.
 114. Friedman BH, Thayer JF. Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability. *J Psychosom Res* 1998;44:133-151.
 115. Lavoie KL, Fleet RP, Laurin C, Arsenault A, Miller SB, Bacon SL. Heart rate variability in coronary artery disease patients with and without panic disorder. *Psychiatry Res* 2004;128:289-299.
 116. Watkins LL, Grossman P, Krishnan R, Blumenthal JA. Anxiety reduces baroreflex cardiac control in older adults with major depression. *Psychosom Med* 1999;61:334-340.