

생리적 지표를 이용한 불안과 우울 측정에 대한 고찰

안경주¹ · 정재심² · 김윤경³ · 정혜선⁴

¹대구가톨릭대학교 의과대학 간호학과 교수, ²울산대학교 의과대학 임상전문간호학 교수, ³동국대학교 간호학과 시간강사, ⁴극동정보대학 간호과 교수

Physiological Markers in Anxiety and Depression

Gyeong Ju An¹, Jae Sim Jeong², Yoon Kyung Kim³, Hye Sun Jeong⁴

¹Assistant Professor, Department of Nursing, Catholic University of Daegu, Daegu; ²Clinical Associate Professor, Department of Clinical Nursing, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; ³Part-time Instructor, Department of Nursing, Dongkuk University, Gyeongju; ⁴Associate Professor, Department of Nursing, Keukdong College, Icheon, Korea

Purpose: Anxiety and depression are the concepts that commonly used as an emotional approach in the nursing researches and most of researches have been used questionnaires as a marker of anxiety and depression. There were few researches using physiological markers in measuring anxiety and depression. **Methods:** Journals published between 1950 and 2007 that include depression and anxiety measuring through physiological markers were reviewed. **Results:** As in the case of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis system, it appeared that cortisol, epinephrine, and norepinephrine belonged to the category of hormones which were responsive to anxiety and depression. Plasma norepinephrine was a marker of the anxiety whereas plasma cortisol was a marker of the depression. The anxiety and depression were correlated with immune and taste, but it considered as an outcome variable not a physiological marker. **Conclusion:** Catecholamine and cortisol reflect anxiety and depression state. Our findings suggest that further researches are needed to distinguish between markers and outcomes of depression and anxiety using physiological markers.

Key Words : Anxiety; Depression; Physiological marker; Catecholamine; Cortisol

국문주요어: 우울, 불안, 생리적 지표, 카테콜아민, 코티솔

서 론

과학 기술이 발달하고 사회 구조가 복잡해짐에 따라 인간은 급격히 변화하는 사회 현상에 적응하는 과정에서 불안, 우울, 무력감, 무가치감 등 부정적인 정서 반응을 일으킬 수 있다.

불안은 두려움, 긴장, 공포감, 좋지 않은 일이 생길 것 같은 예감 등으로 정의되며 거의 예외 없이 신체적인 증상과 증후를

동반한다. 불안은 자율신경계의 교감신경계와 중추신경계를 활성화시켜 순환혈액 중의 카테콜아민과 adrenocorticotrophic hormone (ACTH)의 농도를 상승시키며(Gennaro & Hennesy, 2003), 이에 따라 심혈관계에 과도한 활동성을 유발하여 빈맥, 혈관저항 상승, 심실부정맥의 위험증가, 심근의 허혈과 산소요구도를 증가시킬 수 있다.

우울은 정상적인 기분 변화로부터 병적인 상태에 이르기까지의 연속선상에 있으며 근심, 침울함, 실패감, 무력감 및 무가치감을 나타내는 정서장애이며, 우울의 생리적 증상으로는 피로감, 식욕상실, 체중감소, 성적 흥미 감소, 수면장애 등이 나타난다(Vaccarino, Kasl, Abramson, & Krumholz, 2001). 우울 환자에서 시상하부-뇌하수체-부신 축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis)의 활동이 증가하고 코티솔의 과다분비가 일어나는 것으로 알려져 있으며, 일부 연구자

Corresponding author :

Gyeong Ju An, Assistant Professor, Department of Nursing, Catholic University of Daegu, 3056-6 Daemyeong 4-dong, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea

Tel: 82-53-650-4831 Fax: 82-53-621-4106

E-mail: antheresa@cu.ac.kr

*본 연구는 2006년 기초간호자연과학회의 연구지원을 받아 수행되었음.

투고일 : 2008년 10월 27일

심사의뢰일 : 2008년 10월 28일

게재확정일 : 2008년 12월 6일

들은 우울 환자에서 포도당 이용도 감소와 상대적인 인슐린 저항 현상이 나타나 혈당이 증가됨을 보고하였다(Lee, 1997).

간호학은 인간과학이므로 불안과 우울을 사정할 때 심리학이나 사회학 같은 다른 분야에서 개발된 도구를 많이 도입하여 사용해왔다. 우울을 연구한 67편의 간호학 학위논문을 분석한 Lee (1997)의 연구에 의하면 우울 측정은 전부 자가보고식 설문조사에 의해 이루어졌으며 가장 많이 이용된 도구는 Zung의 우울척도로 52.1%의 연구에서 이용하였고 Beck의 우울척도는 33.3%에서 사용한 것으로 나타났다. 불안 역시 많은 간호학 연구에서 사회심리학적 측정도구인 Spielberger의 상태-기질 불안으로 측정되었다. 상태불안은 유기체가 긴장이나 위협을 주관적이고 의식적으로 느끼는 일반적인 정서 상태로서 시간이 경과함에 따라 그 강도가 변하고 유동적인 것을 말하며 기질불안은 객관적으로 위협적이지 않는 상황을 위협적인 것으로 지각하게 되는 행동적 성향으로서 잠재적인 성향을 나타낸다(Martens, 1982).

이러한 자가보고식 설문지를 이용한 측정방법의 단점은 그 당시 자신의 심경변화에 따라 자의에 의해 조작할 수 있어 객관성과 타당도 측면에서 정확도에 문제가 있을 수도 있다는 점이다.

따라서 어떤 현상을 설명하는데 있어서 심리적 도구만이 아닌 생리적 지표도 활용한다면 더욱 타당성있고 객관화된 연구가 가능해진다.

그러므로 본 연구에서는 불안과 우울을 생리적 지표로 측정할 선행연구들을 탐색하여 생리적 지표들의 타당도를 고찰함으로써 향후 간호학 연구에서 불안과 우울을 측정할 때 적합한 생리적 지표를 활용하는 데에 도움이 되고자 시도되었다.

연구 방법

1950년부터 2007년까지 국내외 논문 중 불안과 우울을 생리적 지표로 측정할 논문을 검색하였다. PubMed와 한국교육학술정보원(www.riss4u.net)에서 'anxiety'와 'depression'으로 검색한 후 생리적 지표가 사용되었는지 확인하였다.

연구 결과 및 논의

1. 불안과 우울

1911년 Cannon은 짙는 개에 의해 두려움을 갖는 고양이의 혈중 에피네프린 양이 증가함을 실험을 통해 확인한 이래 부신

수질이 교감신경계와 연결이 되어있으며, 정서적 각성으로 인해 동공 이완, 빈맥, 입모, 위장관 기능의 감소 등의 증상이 나타나는 스트레스 반응이 나타난다고 하였다. 불안과 우울은 스트레스를 유발하며 이는 시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA axis)과 뇌의 자율신경계를 조절하는 노에피네프린(norepinephrine)을 활성화시켜(Young, Abelson, & Cameron, 2005) corticotropin releasing hormone (CRH)의 분비를 자극시킴으로써 스트레스 반응과 유사한 반응이 나타난다. 따라서 불안과 우울을 스트레스와 같은 연속선에서 보고 에피네프린, 노에피네프린, 코티솔을 측정할 연구들이 대부분이었다.

하지만 좀 더 세분화하면 우울은 시상하부-뇌하수체-부신 축 활성화와 함께 동반되는 반면에 불안 장애에서는 시상하부-뇌하수체-부신 축이 비교적 정상적인 것으로 나타났다(Young, Abelson, & Cameron, 2005). 스트레스는 시상하부-뇌하수체-부신 축 기능을 자극하고 이 자극이 만성적으로 심한 강도로 나타나면 HPA 활동이 증가하며 우울 질환이 나타난다(Griffiths, Ravindran, Merali, & Anisman, 2000). 우울은 세로토닌과 노에피네프린의 기능저하와 관련이 있으며(Jung et al., 2007), 불안 장애는 뇌의 노에피네프린 시스템의 활성화와 관련이 있다고 보고된 바 있다(Nutt, 1989). ACTH는 시상하부-뇌하수체-부신 축의 빠른 변화를 나타내므로 급성 스트레스를 반영하는데 비해 시상하부-뇌하수체-부신 축의 최종산물인 코티솔(cortisol)은 좀 더 오랜 기간 반응하며 우울과 관련이 있다. 즉, 우울증이 있는 환자에서 corticotropin-releasing factor (CRF)가 증진되고 결국 코티솔을 증가시키게 된다.

그러나 백내장 수술환자에게 손마사지 프로그램 적용 후 불안 정도를 측정할 연구(Cho, 1999)에서 불안의 생리적 지표로 혈중 에피네프린, 노에피네프린, 코티솔, 혈당을 측정하여 에피네프린, 노에피네프린, 코티솔이 감소된 것으로 나타나 불안과 코티솔이 관계가 있다고 보고하였다. 교대 근무를 하는 114명 소방수들의 불안과 우울을 측정할 연구에서 경력이 많은 군이 경력이 적은 군에 비해 혈장 에피네프린(평균 1.63 nmol/L)과 노에피네프린(평균 9.75 nmol/L)이 유의하게 높았고 도파민은 차이가 나타나지 않았다. 이 연구에서 정서적 스트레스는 혈장 에피네프린을 8배까지 증가시키고 신체적 스트레스는 혈장 노에피네프린을 증가시키지만 도파민은 변화가 없다고 보고하였다(Ray, Basu, Roychoudhury, Banik, & Lahiri, 2006).

불안은 스트레스에 대한 반응으로 나타난다. 불안이 높아질 때 혈장 노어에피네프린이 증가하고 수축기, 이완기 혈압도 증가하며 반응성 산소종(reactive oxygen species) 형성도 증가한다(Yasunari et al., 2006). 불안과 노어에피네프린 증가는 유의한 상관관계가 있지만, 불안이 있을 경우 에피네프린의 증가는 나타나지 않았다고 보고한 연구도 있다(Cameron & Nesse, 1988). 그러나 다른 연구에서 우울과 혈장 카테콜아민과 관련이 없다고 보고한 바 있다(Caeney et al., 1999). 운동선수들의 경기 전 불안에 대해 연구한 결과에 의하면 불안 강도와 에피네프린, 노어에피네프린은 유의한 관계가 있었으나 코티솔은 유의한 변화가 나타나지 않았다고 하였다(Thatcher, Thatcher, & Dorling, 2004). 특히 성별의 차이가 있어 남성은 불안과 호르몬이 같이 상승하였으나 여성에서는 불안이 증가할 때 에피네프린과 노어에피네프린이 감소되는 것으로 보고되고 있으나 이 연구의 대상자 수가 12명 밖에 되지 않았기 때문에 향후 대상자 수를 확대하여 반복연구를 해야 할 필요가 있다.

몇몇 연구에서 관상동맥질환자의 20%가 불안이 있으며 불안은 심장질환자들의 사망률과 관계가 있는 것으로 알려져 있다(Rudisch & Nemeroff, 2003). 불안한 관상동맥질환자들이 불안하지 않은 관상동맥질환자에 비해 자율신경계의 조절부전으로 심실빈맥이 많이 나타난다고 한다. 과도한 교감신경 활성화는 부정맥을 유발하고 심정지에 이르게 할 수 있다. 또한, 우울증이 있는 관상동맥질환자에서 소변 노어에피네프린 배설량이 증가되었다. 그러나 도파민 배설량이나 에피네프린 배설량과는 관계가 없는 것으로 나타났다(Otte, Neylan, Pipkin, Browner, & Whooley, 2005). 노어에피네프린 상승은 죽상생성 지질의 증가와 혈소판 활성화와 관련이 있으며 따라서 관상동맥질환에서 혈관에 문제를 일으킬 가능성이 커진다(Anfossi & Trovati, 1996). 우울은 코티솔과 에피네프린 증가와 상관관계가 있으며 불안은 당화혈색소 증가, 허리-엉덩이 비율 증가, HDL cholesterol 감소와 상관관계가 있다고 보고하였다(Ryff et al., 2006).

우울 환자에서 IL-2과 IL-1 수준이 상승된 것을 발견하였다(Maes, 1999). IL-1은 세로토닌의 작용을 방해하여 결국 우울을 초래한다. 우울 질환에서 IL-2의 역할에 관한 연구는 아직 많지 않았는데 IL-2는 시상하부-뇌하수체-부신 축 기능을 자극하여 우울 증상을 일으킨다. 뇌에 있는 IL-2 수용체는 여러 병리적 상황에서 증가하며 뇌혈관장벽의 투과성을 변화시킨다. IL-2는 arginine vasopressin과 CRH의 분비

를 유발시키고 결과적으로 ACTH와 corticosterone을 증가시킨다(Anisman, Kokkindis, & Merali, 2002). 우울로 인한 코티솔 증가 시 코티솔은 T세포, 대식세포, 자연살해세포의 활동을 억제하며, 림프구의 감소를 가져오는 반면 호중구의 증가를 가져온다(Cho, 1999). 또한 혈장 에피네프린과 노어에피네프린의 증가로 말초 혈액에서 보조 T세포와 B세포가 감소되는 것으로 나타나고 백혈구 증가 등 면역 기능이 변화된다. 암환자나 C형 간염 환자에서 interferone alfa, IL-2 같은 cytokine을 투여했을 때 우울 증상이 나타났고(Meyers, 1999), 만성 바이러스 감염, 자가면역질환 등에서 우울의 빈도가 높다는 것은 우울과 면역활성화가 밀접한 관련이 있다는 것을 반영하는 것이다(Yirmiya, 2000).

Hernandez-Reif 등(2004)은 유방암 환자들을 대상으로 5주간 마사지를 실시하여 우울이 감소하여 소변 코티솔이 감소하고 자연살해세포가 증가되었으며 소변 세로토닌과 도파민이 증가하여 우울이 호전되었음을 보고하였다. 그러나 소변 에피네프린과 노어에피네프린은 변화되지 않았다.

우울증 환자인 경우 혈장 노어에피네프린, 소변 노어에피네프린과 소변 코티솔이 증가하는 것으로 나타난다(de Villiers et al., 1987; Maas et al., 1987). 따라서 우울은 HPA axis과 교감신경계의 과도한 흥분과 관련이 있다. 불안과 노어에피네프린 증가는 관련이 있지만 에피네프린의 증가는 나타나지 않았다(Cameron & Nesse, 1988). 그러나 비록 표본 크기가 작지만 Light, Kothandapani와 Allen (1998)의 연구에서는 우울과 노어에피네프린이 아무런 관계가 없다고 보고하였으며 우울이 있을 때 노어에피네프린 기능이 오히려 저하된다는 주장(Jung et al., 2007)도 있어 우울과 노어에피네프린의 관계는 추가적인 연구가 필요하다고 생각한다.

심한 우울을 경험하는 환자들은 모든 미각에 대한 민감도가 저하되지만 특히 단맛에 대한 민감도가 27% 저하된다. 우울은 순환 monoamine 농도를 감소시켜 미뢰에서 맛을 전달하는 세로토닌의 작용을 감소시킴으로써 미각을 변화시킨다(Heath, Melichar, Nutt, & Donaldson, 2006). 노어에피네프린이 증가되면 쓴맛과 신맛에 대한 민감도가 증가한다. Spielberger 점수로 측정된 불안은 쓴맛, 짠맛과 정적 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 즉 불안이 높아지면 맛의 역치가 상승하여 맛에 대한 감각이 둔해진다. 따라서 불안이나 우울로 노어에피네프린이 증가하며 맛의 역치가 높아지고 식욕이 없어지게 된다. 그러나 정서적 변화와 맛의 관계는 지속적인 추후 연구가 필요하다.

뇌파는 긍정적, 부정적 정서를 반영하는 지표로 이용되고 있으며 특히 우측 전두영역의 활성화는 부정적 정서의 생성과 혐오 자극에서 철회를 촉진하는 것과 관계가 있다(Petruzzello, Hall, & Ekkekakis, 2000). 우울증에 걸린 사람은 좌측 전두 대뇌피질의 활동이 감소되고 우측 전두 대뇌피질은 증가된다. 여대생을 대상으로 운동의 우울 호전효과를 연구한 Kim (2006)의 논문에서는 운동이 우울과 우측 전두 대뇌피질의 감소를 유발시켰다고 하였으며 뇌파가 정서변화를 측정하는 도구로 새로운 가능성을 보여주었다고 주장하였다(Kim, 2006). 최근 우울증 현상을 접근하는 대부분의 연구가 심리적, 사회적 접근으로 대상자의 자기보고식 방식과 현상에 대해 개인이 경험한 것의 의미를 이해하는 질적 연구방법을 통하여 우울을 해석하고 있어 객관적이고 과학적인 방법으로 알아보기에 미흡하여 뇌파를 정서 변화의 새로운 지표로 활용할 것을 제안하였다.

우울 환자들을 대상으로 자기공명영상장치(MRI) 촬영을 통해 부신이 증대된다는 연구보고(Rubin, Phillips, Sadow, & McCracken, 1995)가 있다.

불안과 관련된 지표로 간호학에서 주로 이용된 것은 활력 징후이다. 분만 불안에 관한 Lee (2003)의 연구에서는 맥박을 측정하였으나 실험 전후 모두 안정적인 상태라 불안을 나타낸다고 하기 어려웠다. 제왕절개술 산모의 불안에 대해 연구한 Lee 등(2004)의 연구에서는 혈압과 맥박, 혈장 코티솔을 측정하였으나 혈압 변화가 유의하지 않았다고 보고하였다. 단전호흡 수련이 불안에 미치는 영향을 연구한 Pyo, Kim과 Choi (1997)의 연구에서는 기질불안과 상태불안, 심박수 및 혈압을 측정하였으나 실제 불안한 상태가 아닌 대상자를 선정하였기 때문에 불안의 지표라고 언급하기에 무리가 있다.

코티솔은 11-β-HSD 효소에 의해 cortisone으로 전환되며 우울 환자에서 11-β-HSD의 증가가 나타나며 cortisone의 농도도 증가한다고 보고하였다(Weber et al., 2000). 따라서 우울과 관련된 생화학 지표에 코티솔뿐만 아니라 cortisone도 사용할 수 있음을 주장하였다. 즉, 여러 연구에서 우울은 코티솔 증가와 관련이 있는 반면(Jung et al., 2007; Ryff et al., 2006) 불안은 코티솔과 관련이 없는 것으로 나타났으나 상반된 결과도 있어 추후 연구가 필요하며 우울은 면역역과 관련이 있는 것으로 나타났다. 그 외에 미각의 변화나 뇌파의 변화 등도 불안과 우울을 나타내는 새로운 생리적 지표로 활용할 수 있는지 추후 연구가 뒷받침되어야 할 것이다.

이와 같은 선행연구들을 분석한 결과 불안과 우울은 시상

하부-뇌하수체-부신 축과 교감신경계 활성화와 관련이 있는 것으로 나타났으며 Table 1에 선행연구에 나타난 생리적 지표의 차이를 정리하였다. 이러한 생물학적 지표는 심리적 변화를 반영해주는 거울이 될 수 있다.

2. 혈중 카테콜아민과 코티솔 측정

1956년 Renton과 Weil-Malherbe가 수면 중일 때에 비해 깨어있을 때 혈중 에피네프린 수준이 높다는 것을 보고한 이래 혈중 에피네프린은 심리학 분야 연구에서 많이 이용하고 있다. 그러나 초기 실험에서 직접 정맥천자를 하여 2분 동안 혈액 채취를 하였는데 이 시술 자체가 환자에게 영향을 주었다. 실제로 정맥천자를 하면 대사율이 증가하고 호흡수가 올라가기 때문에 카테콜아민에 영향을 준다는 사실이(Coppen & Mezey, 1960) 밝혀진 후 정맥천자 자체가 매우 중요한 혼동변수로 작용할 가능성이 있다고 생각되어 혈액채취는 미리 혈관에 카테터를 확보한 후에 하는 것을 권장하였다. Cho (1999)의 연구는 헤파린 락을 이용하여 검체를 채혈하여 검체만을 위한 정맥천자 자체의 스트레스와 불안을 해소시킬 수

Table 1. Physiological markers in the anxiety and depression

Physiological markers	Anxiety	Depression
HPA axis activity	No change	Increase
Serum epinephrine	Controversial	Increase
Serum norepinephrine	Increase	Controversial
Serum cortisol	Controversial	Increase
Serum serotonin		Decrease
Serum glucose		Increase
Urine epinephrine	Increase	No change
Urine norepinephrine		Controversial
Urine cortisol	Increase	Increase
Urine serotonin		Decrease
Urine dopamine		Controversial
Saliva cortisol		Increase
IL-1, IL-2		Increase
NK-cell	Decrease	Decrease
Taste threshold	Bitter & salty increase	Bitter & sour increase
EEG		Right frontal cerebral Cortex: increase Left frontal cerebral Cortex: decrease
Blood pressure	Increase/decrease	
Heart rate	Increase	
Respiratory rate	Increase	
Skin temperature	Increase/decrease	
SaO2	Decrease	
DHEA-S		Decrease

HPA: Hypothalamus-Pituitary-Adrenal; IL: Interleukin; NK: Natural killer; EEG: Electroencephalography; SaO2: Saturation of oxygen; DHEA-S: Dehydroepiandrosterone sulfate.

있었다. 불안한 심부전 환자 76명을 대상으로 애완동물요법을 실시한 Cole, Gawlinski, Steers와 Kotlerman (2007)의 연구에서도 카테콜아민 수준을 측정할 때 체위가 영향을 줄 수 있기 때문에 모든 환자들은 머리 부분을 45도로 올린 반좌위로 누워서 15분간 안정을 취한 후 환자가 가지고 있던 폐동맥카테터를 통해 샘플을 7 cc 채취하였다. 따라서 이런 경우에도 정맥천자를 하지 않았으므로 혈액채취의 스트레스가 연구 결과에 영향을 주지 않았다. 따라서 혈액 카테콜아민이나 코티솔을 측정할 때에는 직접 정맥천자가 아닌 미리 확보한 혈관통로를 통해 쉽게 혈액을 채취하도록 준비해야 한다.

불유쾌한 사건뿐 아니라 유쾌한 사건도 카테콜아민 수준을 증가시킨다. 또한 예상되는 사건보다 예상치 못했던 사건을 접했을 때 카테콜아민 수준이 현저히 증가하였다. 소방수들의 불안과 우울을 측정한 연구에서 경력이 많은 군이 경력이 적은 군에 비해 에피네프린과 노어에피네프린이 유의하게 높게 나타난 것은 흡연이 혈장 카테콜아민을 증가시키는 인자로 알려져 있으므로 화재 시 연기에 노출되는 것이 혈장 카테콜아민을 증가시켰으리라 생각할 수 있다(Walker et al., 1999). 따라서 흡연자에서 카테콜아민을 검사할 때에는 흡연시간을 제한한 후 실시해야 할 것이다. 혈중 카테콜아민 측정을 위해서는 정맥 혈액 5 cc를 K3EDTA 항응고제가 들어있는 진공 튜브에 채혈하였으며 채혈 전 30분간 누워서 이완된 상태로 휴식을 취한 후 채혈하는 것이 필요하다(Ray et al., 2006).

우울 환자에서 ACTH와 코티솔이 증가했다는 보고(Deuschle et al., 1997)가 있는 반면 반대의 연구 결과를 보고한 연구도 있다(Yehuda, Teicher, Trestman, Levengood, & Siever, 1996). ACTH의 반감기는 4-18분 정도인 반면에 코티솔의 반감기는 최대 4시간이 소요되므로(Maas et al., 1987), 따라서 ACTH는 급성기 정서 변화를 반영하는 반면 코티솔은 만성적인 정서 변화를 반영한다고 생각할 수 있다.

시상하부-뇌하수체-부신 축은 우울에서 중요한 연구 분야이고 시상하부-뇌하수체-부신 축이 일주기 변동과 초일주기(ultradian) 주기성을 뚜렷이 가지고 있음에도 불구하고 선행 연구들에서 측정시간을 고려하지 않았다(Posener et al., 2000). 일반적으로 코티솔의 분비는 아침에 일어난 직후 20-30분에 가장 최고 농도가 되며 정오에는 절반 정도로 감소되고 밤에는 더욱 낮아진다. 아침에 코티솔이 급격히 증가하는 것은 식욕과 인지 기능을 활성화시켜주는 역할을 하며 만약 아침 코티솔 농도가 정상보다 높으면 스트레스 상태임을 나타내준다. 따라서 아침에 코티솔을 측정하는 것(morning

challenge)이 시상하부-뇌하수체-부신 축의 활성화를 반영하는 지표가 될 것으로 생각된다. 그러나 일부 연구자들은 오후에 코티솔을 측정하는 것(lunch challenge)이 만성 스트레스를 반영하며 쿠싱 증후군 등 질병을 진단하는데 도움이 된다고 하였다. 즉 코티솔 농도 그래프 기울기가 최고 농도의 절반 이하로 줄어들어야 함에도 불구하고 기울기가 편평한 상태를 유지한다면 만성 스트레스나 쿠싱 증후군을 예상할 수 있다(Schmidt-Reinwald et al., 1999). 저녁에 코티솔을 측정하는 것(evening challenge)은 수면장애와 관련된 연구에서 유용하게 사용될 수 있으며 이 시점의 코티솔이 높게 나타나면 수면을 억제하는 영향을 주게 된다. 따라서 불안이나 우울과 관련된 연구에서는 코티솔 측정을 아침에 하는 것(morning challenge)이 적합하다고 볼 수 있으며 우울을 측정하기 위해서는 정오에 코티솔을 측정하는 것(lunch challenge)도 고려할 수 있을 것으로 생각한다.

그러나 불안과 관련된 연구에서 코티솔 혈액 검체를 언제 채취했는지에 관해 언급하지 않은 연구가 있었으며 Cho (1999)는 호르몬의 일중 변동을 고려해 오후 1-4시 사이에 수술을 시작한 사람을 대상으로 하였으나 불안을 측정하기에는 코티솔 검체 채집시간이 적합하다고 보기 어렵다. Kim과 Lee (1998)의 연구에서는 개심술 환자에게 등마사지 적용으로 불안에 미치는 영향을 규명하였는데 코티솔 채혈은 수술 전날 오전 8시 30분-9시 30분 사이에 이루어져 코티솔의 일중 변동을 반영한 적합한 검체 수집 시간이었으나 수술 후 측정 시점은 명확하게 기술되어 있지 않아 사전 조사시와 동일한 시점인지 알 수 없었다. 활동이나 음식 섭취는 코티솔을 일시적으로 상승시키는 작용을 한다. 따라서 급성 스트레스와 관련된 불안을 보기 위해 혈청 코티솔을 측정할 경우에는 오전 8시-10시 사이의 정해진 시간에 채혈하는 것이 필요하다. 우울과 관련된 코티솔 검체 시간을 언급한 논문이 없었으나 우울과 코티솔 증가가 여러 연구에서 유의하게 나타났으므로 코티솔은 만성적인 정서 장애를 나타내주며 결국 만성 스트레스와 관련이 있으므로 정오에 검체 수집을 하는 것도 적합하다(Schmidt-Reinwald et al., 1999).

그러나 가장 정확한 방법은 하루 한번 측정하는 방식이 아닌 4-5회/일 코티솔 측정을 실시하여 하루의 변동 리듬을 확인하는 방법이며 이 방법을 추천하고 있다(Schmidt-Reinwald et al., 1999).

3. 타액 코티솔

스트레스 사건을 경험하고 15-30분 정도 지난 후 혈장 코티솔 농도가 최고로 증가하고 2분 정도 더 있다가 타액에서도 코티솔이 증가한다(Gunnar, Bruce, & Hickman, 2001).

타액 코티솔 측정의 장점은 비침습적이기 때문에 검체 수집방법이 스트레스가 없다는 점이다. 또한 시간과 장소에 구애를 받지 않기 때문에 병원이 아닌 집에서도 자가 검체 수집이 가능하다. 이러한 장점은 특히 코티솔이 일주기 변동을 가지고 있어 아침에 눈을 뜬 후 45분 이내에 검체를 채취하는 것이 가장 적합하다는 이론(Schmidt-Reinwald et al., 1999)에 근거하여 잠자리에서 일어나자마자 집에서 쉽게 검체 수집을 할 수 있다는 것이다.

그러나 타액 코티솔은 음식이나 음료의 영향으로 구강 pH의 변화가 생기는 것에 따라 영향을 받을 수 있다. 예를 들어 유제품은 호르몬을 포함하고 있어서 타액 코티솔 농도를 가성으로 높게 나타내게 할 수 있으며 고단백질식품도 일시적으로 시상하부-뇌하수체-부신 축을 자극하여 타액 코티솔을 높게 만들 수 있다(Gibson et al., 1999). 타액을 채취하는 시간을 일정하게 기준을 정하는 것이 필요하고 음식이나 약물 등 영향 요인을 배제하기 위해 카페인 음료는 2시간 전부터, 유제품은 15분 전부터 먹지 말도록 한다. 혹시 부득이하게 음료를 섭취했다면 물로 입안을 헹구 후 3-5분 정도 기다렸다가 타액을 채취한다. 간혹 타액 배출을 용이하게 하기 위해 무설탕 껌을 씹게 하기도 하는데 이것은 타액의 pH를 변화시키기 때문에 주의를 요해야 한다. 만약 껌을 씹을 경우에는 껌을 뱉은 후 최소한 3분 후에 타액을 채취하도록 한다(Granger, Schwartz, Booth, & Arentz, 1999). 타액검체는 냉장고에 보관했다가 -20°C 냉동시켜 드라이아이스를 이용해 검사실로 옮긴다. 중간에 검체가 녹게 되면 코티솔이 더 낮게 나타난다(Aardal & Holm, 1995).

타액 코티솔 채취 역시 코티솔이 일중 변동을 가지고 있기 때문에 하루에 수차례 측정하는 것을 추천하고 있다(Schmidt-Reinwald et al., 1999). 타액 코티솔 검사를 3회/일 시행한 Ryff 등(2006)의 연구에서 첫 번째 타액 수집은 아침에 일어나서 깨어나서 아무 것도 먹지 않고 30분 지난 후에 양치질을 하지 않은 상태에서 이루어졌고 두 번째는 정오에 점심 먹기 전에 시행했으며 세 번째는 취침 전 양치질하기 전에 실시하였다. 타액 채취는 혈액 채취에 비해 간편하게 할 수 있으므로 가급적 하루에 수차례 측정을 하여 일중변동을 고려한 정확한 측정이 이루어지는 것이 더욱 타당도를 높인다.

4. 소변 카테콜아민과 코티솔

Euler와 Lundberg (1954)는 공군 수송기 항공사들의 심리적 상태가 소변 에피네프린과 노어에피네프린 양에 미치는 영향에 대해 조사하였다. 1-2시간의 비행을 한 후 오전 7-11시까지 4시간 동안 소변을 수집하여 비행을 하지 않는 날의 소변과 비교하여 소변 에피네프린 양이 증가하였으나 노어에피네프린 양은 거의 변화가 없었음을 확인하였다. 정상 소변 에피네프린 농도는 평균 5 $\mu\text{g/day}$ 이고 스트레스를 받으면 2-3배 증가한다. 이것은 소변 수집 시간에 따라 달라지기도 하는데 급성 스트레스인 경우에는 1-3시간 소변을 수집하게 된다. 하키, 아마추어 권투, 농구 등 운동 선수의 경기 직후 단시간의 소변에서 에피네프린, 노어에피네프린 양을 측정하였다. 그 결과 공격적인 심리 상태에서는 소변 노어에피네프린이 증가하였고 긴장되고 불안하며 수동적인 심리 상태에서는 에피네프린이 증가하였음을 발견하였다.

Euler, Gemzell, Levi와 Strom (1959)은 잔인한 영화를 보게 한 후 소변 에피네프린이 많이 증가하였고 소변 노어에피네프린은 약간 증가하였다고 하였다. 이 연구는 저녁 6시부터 시작하여 주간 리듬(diurnal rhythm)의 영향을 받지 않게 하였다. 어려운 과제를 수행하게 하는 실험에서 실험을 기다리는 전, 실험 중, 실험 후 소변 에피네프린, 노어에피네프린 양을 측정하였는데 실험 중은 물론 실험을 기다리고 있던 대기상태에서도 소변 에피네프린 양이 높게 나타났다.

소변 에피네프린 수집 방법의 단점은 스트레스 반응 5분 이내에 호르몬이 증가하는 등 단시간의 역동적인 반응을 미세하게 발견하기 어렵다는 것이다. 또 하나의 제한점은 카테콜아민이 주간 리듬의 영향을 받기 때문에 아침에 소변을 수집하지 말아야 된다는 점이다. 원숭이 실험에서 오전 7-9시 사이의 소변 에피네프린 농도가 오전 9시-오후 3시 사이의 농도보다 2배 높다는 사실을 보고한 바 있다. 이러한 부분은 많은 실험에서 오전의 샘플을 pre-stress 상태로 보고 오후의 샘플을 post-stress로 수집하여 비교하는 오류를 범할 수 있다. 따라서 Euler 등(1959)의 실험연구에서처럼 오후시간이나 이른 저녁 시간에 실험을 하는 것이 적절하다. 그러나 Otte 등(2005)은 오전 8시부터 다음 날 오전 8시까지 24시간 소변을 수집하였다. 특히 소변 카테콜아민을 측정할 경우에는 요실금이 있는 대상은 제외시킨다.

우울과 불안이 있는 91명의 중년 여성을 대상으로 소변 카테콜아민을 조사한 Watkins, Blumenthal Kuhn과 Sherwood (2004)의 연구에서는 우울과 불안이 24시간 소변 노어

피네프린과 정적 상관관계를 보였으나 24시간 소변 에피네프린과는 관련이 없는 것으로 나타났다. 우울 점수가 10점 이상인 대상자의 24시간 소변 노어에피네프린이 우울 점수가 10점 이하로 나타난 대상자보다 22% 높게 나타났다. 이 결과는 우울 환자에서 노어에피네프린이 높게 나타난 여러 연구들과 일치되는 결과이다. 이러한 사실은 24시간 이상 소변을 수집하여 카테콜아민을 측정하는 방법이 현실에서의 일상적인 스트레스와 우울을 실제로 반영해주는 것이라 볼 수 있다. 우울과 불안 모두 24시간 소변 코티솔과 유의한 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 특히 우울은 24시간 소변 노어에피네프린을 10.4%의 변량으로 설명할 수 있었다.

소변 에피네프린과 우울이 상관관계가 없는 것으로 나타났지만 Dimsdale과 Zieger (1991)의 연구에서는 혈장 에피네프린과 심리적 스트레스 간에 강한 상관관계가 나타났다. 이 두 연구를 통해 볼 때 심리적 스트레스로 인해 혈장 에피네프린이 증가하지만 신장의 세뇨관에서의 분비 조절 기능으로 소변 배출이 적게 나타난 것이라고 설명할 수 있다(Hughes, Watkins, Blumenthal, Kuhn, & Sherwood, 2004). 그러나 Hughes 등(2004)의 연구에서 중년 여성들의 우울과 불안은 의학적으로 진단받은 것이 아니었기 때문에 건강한 대상자들이었다. 우울증으로 진단받은 환자들을 대상으로 한 Grossman과 Potter (1999)의 연구에서 소변 노어에피네프린 배출이 건강한 대상자에 비해 30% 정도 더 증가했다. 따라서 표본에 심한 우울증 환자들이 포함된다면 실험결과가 변화했을 수도 있다.

따라서 24시간 이상 채집한 소변에서 카테콜아민을 측정하는 것은 실제 생활 스트레스를 반영하는 민감도 높은 방법이다(Dimsdale & Zieger, 1991). 즉 스트레스 당일과 다음날 까지 교감신경계의 반응을 반영해주기 때문에 향후 불안과 우울을 반영하는 생리적 지표로 사용하기에 적합하다.

5. 행동 검사

우울과 불안은 쥐를 대상으로 이루어진 연구에서도 측정되었다. 불안 행동검사로써 고위십자미로검사(Elevated plus-maze test)를 이용하여 2개의 열린 arm과 2개의 닫힌 arm으로 구성된 장치에 쥐를 놓고 비디오로 측정하여 6분중 마지막 5분간 열린 arm에 머문 시간이 짧을수록 불안 정도가 높음을 의미한다(Jung et al., 2007). 또한 Jung 등(2007)은 우울의 행동학적 검사로 강제수영검사(Forced swimming test)와 미현수검사(Tail suspension test)를 실시하였다. 강

제수영검사는 깊이 12 cm의 실린더에 6분간 쥐를 두고 수영을 멈추거나 움직임없이 떠있지만 할 때를 부동상태로 판단하여 6분 중 마지막 4분간 부동시간을 측정하여 우울의 지표로 사용하였다. 미현수검사는 50 cm 높이에 꼬리를 고정하여 매달아두고 6분 검사 중 마지막 4분 동안 총 부동시간을 측정하였다. 꼬리가 묶인 상태에서 의욕없이 움직이지 않는 시간을 측정하여 우울 정도가 높다고 보는데 이러한 행동 검사는 우울증 모델에서 많이 사용되는 방법이다.

간호학 연구의 대부분에서 불안과 우울은 사회심리학적 측정도구로 측정되었다. 이 경우 자가보고이므로 이중맹검과 무작위 배정이 되어 있는 연구 설계가 아니라면 결과를 증거로 확인하기 어렵다고 생각된다. 연구 대상자가 자신에게 중재가 가해진 것을 알기 때문에 자가보고 시 오차가 발생할 수도 있다고 생각한다. 따라서 어떤 현상을 설명하기 위해 사회심리학적 도구뿐 아니라 생리적 지표도 이용하는 등 복합적인 수치가 사용될 수 있다.

생리적 지표 활용의 장점은 객관성을 내포하고 있다는 것이다. 즉 자가보고에 의한 사회심리적 측정방법보다 훨씬 객관적이며 측정방법의 오차가 없는 한 신뢰도가 높다. 자가보고에 의한 방법은 대상자가 자기 생각대로 조작이 가능하지만 생리적 지표는 조작하기 어렵기 때문이다.

생리적 지표는 비교적 높은 타당도를 가지고 있지만 본 연구에서 탐색한 불안과 우울이라는 개념이 스트레스라는 개념과 같은 생리적 지표를 사용하기 때문에 향후 생리적 지표와 불안, 우울, 스트레스라는 정서적 상태의 관계를 좀 더 특정화시킬 수 있는 많은 연구가 필요하다고 본다.

물론 II-1, II-2가 우울의 직접적인 원인이 된다고 말하기는 어렵지만 우울로 인한 생리적 반응으로 인한 면역 변화가 우울 발생과 동시에 나타나는지 혹은 어느 정도의 시간이 소요된 후 나타나는지에 따라 지표(markers)가 될 수도 있고 결과변수(outcomes)가 될 수도 있다고 본다.

결론적으로 스트레스는 불안과 우울을 야기시키고 이러한 불안과 우울은 교감신경계를 자극하여 카테콜아민 분비를 촉진시키고, 시상하부-뇌하수체-부신 축을 따라 코티솔 분비도 상승시킬 수 있다. 따라서 불안과 우울을 반영하는 생리적 지표로 에피네프린, 노어에피네프린, 코티솔을 많이 사용하고 있으나 불안과 우울에서의 생리적 지표가 차이나는지에 관해서는 논란이 있으므로 추후 반복연구가 필요하다고 본다.

결론 및 제언

불안과 우울은 자율신경계의 각성으로 일어나는데 심리적 상태 측정은 기존 설문지를 이용한 도구들을 이용하여 주관적인 표현과 신체 반응을 자가보고하는 방식에 의해 나타난다. 생리적 상태를 나타내는 생리적 지표로는 혈액 내 코티솔, 카테콜아민을 주로 측정하였다. 이렇듯 불안과 우울 측정은 자가보고적, 생리적 반응, 행동적 반응 등 세 가지 방법에 의해 측정이 가능하나 자가보고법은 상황에 따라 급변할 수 있고 행동반응의 관찰은 조사자의 편견이 개입될 수 있으므로 신뢰도가 떨어질 수 있다. 따라서 불안과 우울을 객관적으로 관찰하고 측정하기 위해서는 자가보고법과 함께 생리적 지표를 같이 이용해야 된다. 불안 측정에는 노어에피네프린이 더 적절하며 우울에는 에피네프린과 코티솔 증가가 지표로 적절하다는 선행연구들이 있었으나 반대의 결과도 있었기 때문에 향후 더 많은 연구 결과가 제시되어야 된다.

또한 불안이나 우울증상이 면역에 영향을 주지만 면역 저하가 직접적으로 불안이나 우울을 나타내는 것은 아니다. 결국 정신심리적인 상태를 거울과 같이 비추주는 생리적인 지표는 '동시에' 일어나야 되는 것으로 생각할 수 있다. 즉, 지표(marker)와 결과변수(outcome)는 상관성은 있으나 두 가지 용어를 구분해야 뭉에도 불구하고 잘 정의되지 않았다 (Jones & Agusti, 2006). 진정한 지표는 상태를 직접적으로 반영해야 한다. 지표는 관련성(relevant)이 높아야 되고 특이적(specific)이어야 한다.

본 연구 결과를 토대로 다음과 같은 제언을 한다.

첫째, 대상자 수를 확대하여 자가보고 형식의 불안과 우울 점수와 생리적 지표인 혈액, 타액, 소변의 카테콜아민, 코티솔을 동시에 측정하여 어떤 생리적 지표가 정서 상태를 가장 잘 반영하는지 규명할 필요가 있다.

둘째, 우울의 생리적 증상인 피로감, 식욕상실, 체중감소, 수면장애 등의 신체적 증상과 생리적 지표인 카테콜아민, 코티솔과의 관계를 규명하는 연구가 이루어질 필요가 있다.

참고문헌

- Aardal, E., & Holm, A. C. (1995). Cortisol in saliva-Reference ranges and relation to cortisol in serum. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 33, 927-932.
- Anfossi, G., & Trovati, M. (1996). Role of catecholamines in platelet function: Pathophysiological and clinical significance. *Eur J Clin Invest*, 26, 353-370.
- Anisman, H., Kokkinidis, L., & Merali, Z. (2002). Further evidence for the depressive effects of cytokines: Anhedonia and neurochemical changes. *Brain Behav Immun*, 16, 544-556.
- Cannon, W. B., & de la Paz, D. (1911). Emotional stimulation of adrenal secretion. *Am J Physiol*, 27, 64.
- Carmeron, O. G., & Nesse, R. M. (1988). Systemic hormonal and physiological abnormalities in anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 13, 287-307.
- Carney, R. M., Freedland, K. E., Veith, R. C., Cryer, P. E., Skala, J. A., Lynch, T., & Jaffe, A. S. (1999). Major depression, heart rate, and plasma norepinephrine in patients with coronary heart disease. *Biol Psychiatry*, 45, 458-463.
- Cho, K. S. (1999). The effect of a hand massage program on anxiety and immune function in clients with cataract surgery under local anesthesia. *J Korean Acad Nurs*, 29, 97-106.
- Cole, K. M., Gawlinski, A., Steers, N., & Kotlerman, J. (2007). Animal-assisted therapy in patients hospitalized with heart failure. *Am J Crit Care*, 16, 575-585.
- Coppen, A. J., & Mezey, A. G. (1960). Metabolic effect of venipuncture in man. *J Psychosom Res*, 5, 56-59.
- de Villiers, A. S., Russell, V. A., Carstens, M. E., Aalbers, C., Gagiano, C. A., Chalton, D. O., & Taljaard, J. J. (1987). Noradrenergic function and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in primary unipolar major depressive disorder. *Psychiatry Res*, 22, 127-140.
- Deuschle, M., Schmider, J., Weber, B., Standhardt, H., Körner, A., Lammers, C. H., Schweiger, U., Hartmann, A., & Heuser, I. (1997). Pulse-dosing and conventional application of doxepin: Effects on psychopathology and hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) system. *J Clin Psychopharmacol*, 17, 156-160.
- Dimisdale, J. E., & Ziegler, M. G. (1991). What do plasma and urinary measures of catecholamines tell us about human responses to stressors? *Circulation*, 83 (4 Suppl), 36-42.
- Gennaro, S., & Hennessy, M. D. (2003). Psychological and physiological stress: Impact on preterm birth. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 32, 668-675.
- Gibson, E. L., Checkley, S., Papadopoulos, A., Poon, L., Daley, S., & Wardle, J. (1999). Increased salivary cortisol reliably induced by a protein-rich midday meal. *Psychosom Med*, 61, 214-224.
- Granger, D. A., Schwartz, E. B., Booth, A., & Arentz, M. (1999). Salivary testosterone determination in studies of child health and development. *Horm Behav*, 35, 18-27.
- Griffiths, J., Ravindran, A. V., Merali, Z., & Anisman, H. (2000). Dysrhythmia: A review of pharmacological and behavioral perspectives. *Mol Psychiatry*, 5, 242-261.
- Grossman, F., & Potter, W. Z. (1999). Catecholamines in depression: A cumulative study of urinary norepinephrine and its major metabolites in unipolar and bipolar depressed patients versus healthy volunteers at the NIMH. *Psychiatry Res*, 87, 21-27.

- Gunnar, M. R., Bruce, J., & Hickman, S. E. (2001). Salivary cortisol response to stress in children. *Adv Psychosom Med*, 22, 52-60.
- Heath, T. P., Melichar, J. K., Nutt, D. J., & Donaldson, L. F. (2006). Human taste thresholds are modulated by serotonin and noradrenaline. *J Neurosci*, 26, 12664-12671.
- Hernandez-Reif, M., Ironson, G., Field, T., Hurley, J., Katz, G., Diego, M., Weiss, S., Fletcher, M. A., Schanberg, S., Kuhn, C., & Burman, I. (2004). Breast cancer patients have improved immune and neuroendocrine functions following massage therapy. *J Psychosom Res*, 57, 45-52.
- Hughes, J. W., Watkins, L., Blumenthal, J. A., Kuhn, C., & Sherwood, A. (2004). Depression and anxiety symptoms are related to increased 24-hour urinary norepinephrine excretion among healthy middle-aged women. *J Psychosom Res*, 57, 353-358.
- Jones, P. W., & Agusti, A. G. (2006). Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 27, 822-832.
- Jung, E. Y., Jeong, M. S., Kwon, Y. B., Choi, Y. S., Pyun, K. H., Shim, I., & Kim, K. W. (2007). Anti-depressant and anti-anxiety effects of *Saccharomyces cerevisiae* extract and its hydrolyzed fraction. *Sensitivity Sci*, 10, 243-252.
- Kim, H. S., & Lee, H. Y. (1998). The effect of slow stroke back massage on anxiety and immune response in the patients undergoing open heart surgery. *J Korean Acad Nurs*, 28, 980-991.
- Kim, S. W. (2006). Influence of exercise on brain activity and emotion in female depression. *Korean J Phys Educ*, 45, 193-205.
- Lee, K. J. (1997). An analysis of research on depression. *Nonmunjip*, 19, 605-630.
- Lee, M. K. (2003). Effects of San-Yin-Jiao (SP6) acupressure on anxiety, pulse and neonatal status in women during labor. *J Korean Women Health Nur*, 9, 138-151.
- Lee, S. Y., Lim, J. A., Woo, N. S., Lee, Y. C., Choi, Y. S., Park, H. J., Kim, H. K., & Lim, Y. S. (2004). The effects of music on maternal anxiety and the evaluation of explicit and implicit memory during cesarean section. *Korean J Anesthesiol*, 47, 341-346.
- Light, K. C., Kothandapani, R. V., & Allen, M. T. (1998). Enhanced cardiovascular and catecholamine responses in women with depressive symptoms. *Int J Psychophysiol*, 28, 157-166.
- Maas, J. W., Koslow, S. H., Davis, J., Katz, M., Frazer, A., Bowden, C. L., Berman, N., Gibbons, R., Stokes, P., & Landis, D. H. (1987). Catecholamine metabolism and disposition in healthy and depressed subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 44, 337-344.
- Maes, M. (1999). Major depression and activation of the inflammatory response system. *Adv Exp Med Biol*, 461, 25-45.
- Martens, R. (1982). *Sports competition anxiety test*. II: Human Kinetics.
- Meyers, C. A. (1999). *Mood and cognitive disorders in cancer patients receiving cytokine therapy*. New York, NY: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Nutt, D. J. (1989). Altered central alpha 2-adrenoreceptor sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 46, 165-169.
- Otte, C., Neylan, T. C., Pipkin, S. S., Browner, W. S., & Whooley, M. A. (2005). Depressive symptoms and 24-hours urinary norepinephrine excretion levels in patients with coronary disease: Findings from the heart and soul study. *Am J Psychiatry*, 162, 2139-2145.
- Petruzzello, S. J., Hall, E. E., & Ekkekakis, P. (2000). Regional brain activation as a biological marker of affective responsivity to acute exercise. *Psychophysiol*, 71, 74-79.
- Posener, J. A., DeBattista, C., Williams, G. H., Chmura Kraemer, H., Kalehzan, B. M., Schatzberg, A. F. (2000). 24-hour monitoring of cortisol and corticotropin secretion in psychotic and nonpsychotic major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 57, 755-760.
- Pyo, N., Kim, Y., & Choi, Y. (1997). Effects of Don-Jeon breathing on anxiety, heart rate, blood pressure, and EEG. *Korean J Sport Psychol*, 8, 45-55.
- Ray, M. R., Basu, C., Roychoudhury, S., Banik, S., & Lahiri, T. (2006). Plasma catecholamine levels and neurobehavioral problems in Indian firefighters. *J Occup Health*, 48, 210-215.
- Renton, G. H., & Weil-Malherbe, H. (1956) Adrenaline and noradrenaline in human plasma during natural sleep. *J Physiol*, 131, 170-175.
- Rubin, R. T., Phillips, J. J., Sadow, T. F., & McCracken, J. T. (1995). Adrenal gland volume in major depression. Increase during the depressive episode and decrease with successful treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 52, 213-218.
- Rudisch, B., & Nemeroff, C. B. (2003). Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry*, 54, 227-240.
- Ryff, C. D., Dienberg Love, G., Urry, H. L., Muller, D., Rosenkranz, M. A., Friedman, E. M., Davidson, R. J., & Singer, B. (2006). Psychological well-being and ill-being: Do they have distinct or mirrored biological correlates? *Psychother Psychosom*, 75, 85-95.
- Schmidt-Reinwald, A., Pruessner, J. C., Hellhammer, D. H., Federenko, I., Rohleder, N., Schürmeyer, T. H., & Kirschbaum, C. (1999). The cortisol response to awakening in relation to different challenge tests and a 12-hour cortisol rhythm. *Life Sci*, 64, 1653-1660.
- Thatcher, J., Thatcher, R., & Dorling, D. (2004). Gender differences in the pre-competition temporal patterning of anxiety and hormonal responses. *J Sports Med Phys Fitness*, 44, 300-308.
- Vaccarino, V., Kasl, S. V., Abramson, J., & Krumholz, H. M. (2001). Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 38, 199-205.
- von Euler, U. S., Gemzell, C. A., Levi, L., & Strom, G. (1959). Cortical and medullary adrenal activity in emotional stress. *Acta Endocrinol*, 30, 567-573.
- von Euler, U. S., & Lundberg, U. (1954). Effect of flying on the epinephrine excretion in airforce personnel. *J Appl Physiol*, 6, 551-555.
- Walker, J. F., Collins, L. C., Rowell, P. P., Goldsmith, L. J., Moffatt, R. J., & Stamford, B. A. (1999). The effects of smoking on energy expenditure and plasma catecholamine and nicotine levels during light activity. *Nicotine Tob Res*, 1, 365-370.

- Weber, B., Lewicka, S., Deuschle, M., Colla, M., Vecsei, P., & Heuser, I. (2000). Increased diurnal plasma concentrations of cortisone in depressed patients. *J Clin Endocrinol Metab*, *85*, 1133-1136.
- Yasunari, K., Matsui, T., Maedu, K., Nakamura, M., Watanabe, T., & Kiriike, N. (2006). Anxiety-induced plasma norepinephrine augmentation increases reactive oxygen species formation by monocytes in essential hypertension. *Am J Hypertens*, *19*, 573-578.
- Yehuda, R., Teicher, M. H., Trestman, R. L., Levengood, R. A., & Siever, L. J. (1996). Cortisol regulation in posttraumatic stress disorder and major depression: A chronobiological analysis. *Biol Psychiatry*, *40*(2), 79-88.
- Yirmiya, R. (2000). Depression in medical illness: The role of the immune system. *West J Med*, *173*, 333-336.
- Young, E. A., Abelson, J. L., & Cameron, O. G. (2005). Interaction of brain noradrenergic system and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in man. *Psychoneuroendocrinology*, *30*, 807-814.