

불안장애 환자에서 육체적 및 정신적 스트레스 시 심박변이도의 변화

The Change of Heart Rate Variability in Anxiety Disorder after Given Physical or Psychological Stress

조민경 · 박두흠 · 유재학 · 유승호 · 하지현

Min-Kyung Cho, Doo-Heum Park, Jaehak Yu, Seung-Ho Ryu, Ji-Hyeon Ha

■ ABSTRACT

Objectives: This study was designed to assess the change of heart rate variability (HRV) at resting, upright, and psychological stress in anxiety disorder patients.

Methods: HRV was measured at resting, upright, and psychological stress states in 60 anxiety disorder patients. We used visual analogue scale (VAS) score to assess tension and stress severity. Beck depression inventory (BDI) and state trait anxiety inventories I and II (STAI-I and II) were used to assess depression and anxiety severity. Differences between HRV indices were evaluated using paired t-tests. Gender difference analysis was accomplished with ANCOVA.

Results: SDNN (Standard deviation of normal RR intervals) and low frequency/high frequency (LF/HF) were significantly increased, while NN50, pNN50, and normalized HF (nHF) were significantly decreased in the upright position compared to resting state ($p < 0.01$). SDNN, root mean square of the differences of successive normal to normal intervals, and LF/HF were significantly increased, while nHF was significantly decreased in the psychological stress state compared to resting state ($p < 0.01$). SDNN, NN50, pNN50 were significantly lower in upright position compared to psychological stress and nVLF, nLF, nHF, and LF/HF showed no significant differences between them.

Conclusion: The LF/HF ratio was significantly increased after both physical and psychological stress in anxiety disorder, but did not show a significant difference between these two stresses. Significant differences of SDNN, NN50, and pNN50 without any differences of nVLF, nLF, nHF, and LF/HF between two stresses might suggest that frequency domain analysis is more specific than time domain analysis. *Sleep Medicine and Psychophysiology* 2014 ; 21(2) : 69-73

Key words: Anxiety disorder · Heart rate variability · Autonomic nervous system · Stress response.

69

서 론

불안장애는 흔한 정신과 질환으로 심혈관 질환과의 연관성이 보고되고 있다(Harter 등 2003 ; Roest 등 2010 ; Vogelzangs 등 2010). 이는 심장의 자율신경계의 조절 이상에 의한

것으로 생각되고 있으며 자율신경계의 변화에는 스트레스 요인이 영향을 줄 수 있다(Boutcher과 Stocker 1996 ; Brotman 등 2007 ; Schubert 등 2009). 불안장애 환자가 스트레스에 반응하는 방식을 연구하는 것은 심혈관 질환의 위험도를 예측하는데 좀더 도움이 될 수 있을 것이다.

자율신경계의 기능을 측정할 수 있는 도구로 흔히 사용되는 것으로 심박변이도 지수(heart rate variability index, HRV index)가 있다. 심장 박동과 박동 사이의 간격은 안정을 취하고 있을 때에도 항상 변화하는데 이러한 시간에 따른 심박동의 주기적인 변화를 심박변이도(heart rate variability)라고 한다(Camm 등 1996). 1980년대 HRV가 급성심근경색 사망률의 예측인자로 고려되면서 HRV의 임상적 중요성이 강조되기 시작하였다. 높은 심박변이도는 심장의 기능이 건강하게 유지되고 있음을 의미하고, 심각한 심혈관 질환이나 고령,

Received: November 17, 2014 / Revised: December 12, 2014

Accepted: December 12, 2014

건국대학교병원 정신건강의학과

Department of Neuropsychiatry, Konkuk University Medical Center, Seoul, Korea

Corresponding author: Doo-Heum Park, Department of Neuropsychiatry, Konkuk University Medical Center, 120-1 Neungdong-ro, Hwayang-dong, Gwangjin-gu, Seoul 143-729, Korea

Tel: (02) 2030-7568, Fax: (02) 2030-7749

E-mail: dhpark@kuh.ac.kr

당뇨성 신경병증 등에서는 심박변이도의 감소가 관찰되었다 (Kleiger 등 1987 ; Thayer 등 2010).

심박변이도의 분석 방법은 크게 시간 영역 분석과 주파수 영역 분석이 있다. 시간 영역 분석은 연속된 심전도에서 각각의 QRS complex 사이의 간격(normal to normal interval, NN)과 심박수를 분석하는 방법이다. NN 간격의 표준편차(standard deviation of normal RR intervals, SDNN)는 기록된 시간 동안 심박동의 변화를 보는 것으로 심혈관계의 안정도와 심장 리듬의 반응성을 나타내는 지표이며, 감소 시 심박 변동이 단조롭고 환경의 변화에 대해 자율 신경계의 적절한 대응이 이루어지지 못함을 의미한다. 연속된 NN 간격의 변이의 제곱 평균값의 루트값(root mean square of the differences of successive NN intervals, RMSSD)은 주로 부교감 신경의 활성도를 반영한다. NN50은 인접한 NN 간격이 50 ms 보다 큰 경우의 수이며, pNN50은 모든 NN 간격 중의 NN50의 비율로 두 지표 모두 RMSSD와 함께 부교감 신경의 활성도를 반영한다(Kleiger 등 1992 ; Camm 등 1996).

주파수 영역 분석은 각 주파수 성분의 신호 강도를 평가하는 방식으로 0.04 Hz 이하의 초저주파 성분(very low frequency, VLF), 0.04 Hz에서 0.15 Hz 사이의 저주파 성분(low frequency, LF), 0.15 Hz에서 0.4 Hz 사이의 고주파 성분(high frequency, HF)이 있다(Akselrod 등 1981). HF는 주로 부교감 신경의 활성을 반영하며, LF는 교감 신경과 부교감 신경의 기능을 반영한다(Montano 등 1994). VLF는 주기가 매우 길고 생리학적인 기전이 불분명한 부분이 있어 임상적 해석을 하지 않는 경우가 많다. LF/HF ratio는 교감 신경과 부교감 신경 즉, 자율 신경의 전체적인 균형 정도를 반영하고, 경우에 따라 교감 신경의 활동에 대한 지표로 이용되기도 한다(Malliani 등 1991).

불안장애 환자의 심박변이도의 변화에 대한 다양한 연구가 있다. 공황장애 환자를 대상으로 한 연구에서 일반 대조군과 비교하여 LF, LF/HF ratio의 증가, HF, SDNN의 감소가 보고 되었다(Yeragani 등 1990; Klein 등 1995 ; Friedman과 Thayer 1998). 사회공포증 환자를 대상으로 성별 비교를 한 연구에서는 여성에서 SDNN, LF의 감소를 보였고, 대조군과 비교하여 여성에서 RMSSD, SDNN의 감소를 보였다(Alvares 등 2013). 스트레스와 관련한 연구는 많지 않은데, 정상인에서 스트레스를 주었을 때 RMSSD가 감소되었다는 연구가 있으며(Verkuil 등 2014), 공황장애 환자에서 기립 상태에서 정상 대조군과 비교하여 LF의 감소를 보였다는 연구 결과가 있다(Yeragani 등 1993).

불안장애 환자에서 육체적 스트레스와 정신적 스트레스 시 심박변이도 지수의 변화를 동시에 비교한 연구는 부족한 상

태로 두 스트레스에 반응하는 정도를 비교하는 것은 불안장애 환자에서 향후 심혈관 질환의 위험도 예측에 도움이 될 것이다. 이에 본 연구는 불안장애 환자를 대상으로 안정 시기, 기립 시기와 정신적 스트레스 시기 각각의 심박변이도 지수를 비교하여 육체적 스트레스와 정신적 스트레스 시 자율신경계의 변화가 어떻게 차이가 나는지를 비교 분석하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2007년 5월부터 2011년 12월까지 건국대학교병원 정신건강의학과 외래 및 입원 환자들 중, 19세 이상 성인으로 DSM-IV-TR의 진단기준에 의거하여 정신과 전문의에 의해 불안장애로 진단받고 투약을 시작하기 전의 환자 60명을 대상으로 하였다. 공황장애 26명, 범불안장애 6명, 사회 공포증 1명, 특정 공포증 4명, 외상후 스트레스 장애 4명, 달리 분류되지 않은 불안장애 19명이 포함되었고, 다른 의학적 질병을 가진 환자, 다른 정신과적 질환의 과거력이 있는 환자, 흡연자는 제외하였다. 본 연구의 계획과 방법은 병원 연구윤리심사위원회의 승인을 받았다.

2. 연구방법

검사 시행 당일에는 카페인이 함유된 음식을 섭취하지 않도록 하였고, 심박변이도의 측정은 Procomp기기(Thought Technology Ltd, Quebec, Canada)를 사용하고 분석 소프트웨어는 cardiopro를 사용하였다. 참여자를 편안한 자세로 의자에 앉게 하여 안정상태에서 5분간 측정하였고, 다음 5분간은 육체적 스트레스로 벽에 기대지 않고 똑바로 서있는 자세를 유지하면서 측정하였다. 이후 10~15분간 충분히 안정을 한 후 정신적 스트레스 자극으로 빠른 시간 내에 계산 문제를 풀도록 하여 5분간 심박변이도를 측정하였다. 교육 수준이 낮아 계산을 못하는 대상자에서는 스트레스 상황을 상상하도록 지시한 후 측정하였다. 심박변이도 지수는 시간 영역인 SDNN, RMSSD, NN50, pNN50을 분석하였고, 주파수 영역인 VLF, LF, HF, LF/HF ratio를 분석하였다. 추가적으로 VLF, LF, HF 각각을 전체에 대한 백분율로 변환한 normalized VLF(nVLF), normalized LF(nLF), normalized HF(nHF)을 함께 분석하였다. 긴장 정도와 스트레스 정도에 대해 visual analogue scale(VAS)로 평가하였고, Beck depression inventory(BDI), state trait anxiety inventory-I, II(STAI-I, II)를 사용하여 불안증상과 우울증상의 심각도를 평가하였다.

3. 통계방법

통계적 검증은 SPSS Windows(version 17.0)를 이용하였다. 안정 시기와 기립 시기, 안정 시기와 정신적 스트레스 시기에 심박변이도 지수의 차이가 있는지를 보기 위해 paired t-test로 분석하였다. 성별 차이를 보기 위해 연령을 공변인으로 설정하여 ANCOVA를 실시하였다(양측검정, $p < 0.05$).

결 과

1. 인구학적 자료 및 임상적 자료

불안장애 환자의 평균 연령은 40.5 ± 11.2 세였고, 남성 28명, 여성 32명이었다. 평균 BDI는 16.4 ± 11.2 점, STAI-I 55.2 ± 11.4 점, STAI-II 52.2 ± 11.1 점, 긴장 정도에 대한 VAS score는 5.8 ± 2.1 점, 스트레스 정도에 대한 VAS score는 5.8 ± 2.0 점이었다(Table 1). 여성의 평균 연령은 44.0 ± 11.4 세로 남성

Table 1. Demographic and scale data in anxiety disorder

Variable	Mean \pm SD
Age (years)	40.5 \pm 11.2
Male/Female	28/32
BMI (kg/m ²)	23.4 \pm 3.4
SBP (mmHg)	126.6 \pm 15.6
DBP(mmHg)	77.6 \pm 11.4
BDI	16.4 \pm 11.2
STAI-I	55.2 \pm 11.4
STAI-II	52.2 \pm 11.1
VAS-tension	5.8 \pm 2.1
VAS-stress	5.8 \pm 2.0

BMI : body mass index, SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, BDI : Beck depression inventory, STAI : state trait anxiety inventory, VAS : visual analogue scale

Table 2. The comparison of heart rate variability indices in anxiety disorder between rest vs. upright or stress

Variable	Rest	Upright	Stress	p-value rest vs. upright	p-value rest vs. stress	p-value upright vs. stress
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD			
SDNN	39.30 \pm 19.04	59.19 \pm 29.72	67.37 \pm 40.69	< 0.001 [†]	< 0.001 [†]	0.027*
RMSSD	30.81 \pm 18.04	33.80 \pm 26.07	37.88 \pm 20.65	0.368	0.005 [†]	0.169
NN50	20.07 \pm 25.16	10.10 \pm 13.72	19.27 \pm 19.99	0.001 [†]	0.767	< 0.001 [†]
pNN50	0.06 \pm 0.08	0.03 \pm 0.04	0.05 \pm 0.06	< 0.001 [†]	0.222	< 0.001 [†]
TP	520.61 \pm 516.80	749.72 \pm 1,067.17	1,995.47 \pm 3,350.32	0.062	0.001 [†]	0.003 [†]
VLF	251.14 \pm 270.05	480.05 \pm 560.16	1,574.02 \pm 3,262.93	0.001 [†]	0.002 [†]	0.005 [†]
LF	137.19 \pm 198.95	185.97 \pm 488.97	251.23 \pm 207.73	0.439	< 0.001 [†]	0.258
HF	132.28 \pm 161.58	83.71 \pm 189.13	170.22 \pm 193.26	0.085	0.098	0.003 [†]
nVLF	51.28 \pm 16.49	66.01 \pm 17.71	65.38 \pm 21.81	< 0.001 [†]	< 0.001 [†]	0.829
nLF	23.77 \pm 11.83	21.25 \pm 12.81	20.81 \pm 14.53	0.168	0.176	0.828
nHF	24.95 \pm 14.73	12.73 \pm 10.82	13.81 \pm 10.85	< 0.001 [†]	< 0.001 [†]	0.503
LF/HF	1.47 \pm 1.31	2.56 \pm 2.04	2.17 \pm 1.83	< 0.001 [†]	0.002 [†]	0.176

* : p-value < 0.05, [†] : p-value < 0.01, SDNN : standard deviation of NN interval (ms), RMSSD : square root of the mean squared differences of successive NN intervals (ms), NN50 : the number of interval differences of successive NN intervals greater than 50 ms, pNN50 : the proportion of NN50 divided by total number of NNs, TP : total power (ms²), VLF : very low frequency (ms²), LF : low frequency (ms²), HF : high frequency (ms²), nVLF : normalized very low frequency, nLF : normalized low frequency, nHF : normalized high frequency, LF/HF : LF/HF ratio

36.4 ± 9.7 세에 비해 유의하게 높았다($p = 0.008$). Body mass index (BMI), 혈압, BDI, STAI, VAS 점수의 차이는 보이지 않았다.

2. 자율신경계 지표

안정 시기와 비교하여 기립 시기에 SDNN의 증가와 NN50, pNN50의 유의한 감소를 보였고($p < 0.01$), nHF의 유의한 감소와 VLF, LF/HF의 증가를 보였다($p < 0.01$). 스트레스 시기 역시 안정 시기에 비해 SDNN ($p < 0.001$)과 RMSSD ($p = 0.005$)의 유의한 증가를 보였고, VLF, LF/HF의 상승과 nHF의 감소가 있었고($p < 0.01$), 기립시기에서는 유의한 변화가 없었으나 스트레스 시기에서는 LF의 유의한 상승을 보였다($p < 0.01$). 기립 시기와 스트레스 시기 간의 비교에서는 SDNN, NN50, pNN50, TP, VLF, HF가 스트레스 시기에 유의하게 더 높았다($p < 0.05$)(Table 2).

성별간 비교에서는 안정 시기에 nLF가 남성에서 유의한 높았고($p < 0.01$), 그 외 지수에서는 유의한 차이가 보여지지 않았다. 기립 시기와 스트레스 시기 모두 성별간 유의한 차이는 보여지지 않았다.

고 찰

자율신경계의 균형을 보여 주는 LF/HF ratio는 안정 시기와 비교하여 기립 시기, 정신적 스트레스 시기 모두에서 상승을 보였으나, 기립 시기와 정신적 스트레스 시기의 비교에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 기립 시기에 부교감 신경계의 활성도의 감소를 나타내는 HF의 감소와 정신적 스트

레스 시기에 부교감 신경계와 교감신경계의 활성도를 함께 나타내는 LF의 유의한 상승이 기립 시기와 스트레스 시기에 각각 기여하여 LF/HF ratio의 유의한 차이를 보이지 않게 한 것으로 보여진다.

안정 시기와 비교하여 기립 시기에 SDNN의 증가, NN50, pNN50의 유의한 감소를 보였고, 주파수 영역에서는 nHF의 유의한 감소와 LF/HF ratio의 증가를 보였다. 기립 시기에 부교감 신경의 활성을 나타내는 NN50, pNN50, nHF의 감소를 보였으나, 예상과 다르게 SDNN은 증가 양상을 보였다. 이는 외상후 스트레스 장애를 포함한 다양한 불안장애 환자가 함께 포함이 되어 일관된 결과를 보이지 못한 것으로 추측된다. 정신적 스트레스 시기에는 안정 시기와 비교하여 SDNN, RMSSD의 유의한 상승을 보였고, 주파수 영역에서는 LF, LF/HF ratio의 상승과 nHF의 감소를 보였다. 기립 시기와 같은 이유로 시간 영역 지수가 예상 밖의 결과를 보인 것으로 추정되고, 주파수 영역에서는 교감 신경의 활성 증가와 부교감 신경의 활성 감소를 보였다. 기립 시기와 정신적 스트레스 시기의 비교에서는 SDNN, NN50, pNN50, VLF, HF가 정신적 스트레스 시기에 유의하게 더 높았고, nVLF, nLF, nHF, LF/HF ratio는 유의한 차이를 보이지 않았다. 두 스트레스 간의 비교에서 주파수 영역에서 보여지는 VLF, HF의 유의한 차이는 nVLF, nHF의 비교에서는 관찰되지 않았는데, 두 스트레스 간의 자율신경계의 변화를 보다 정확하게 이해하기 위해서는 전체 주파수 파워의 영향을 최소화한 표준화된 수치를 이용하는 것이 유용하다고 알려져 있다(Camm 등 1996). 정신적 스트레스 시기와 비교하여 기립 시기에 시간 영역 지수는 더 낮은 결과를 보였으나, 표준화된 주파수 영역 지수에서는 유의한 차이가 보여지지 않았다. 이는 시간 영역 지수보다 주파수 영역 지수가 두 스트레스의 비교에 높은 특이도를 보이는 것을 의미한다고 생각해볼 수 있겠다.

남녀간의 심박변이도 지수 비교에서는 안정시기 nLF가 남성에서 더 상승되어 있는 것 외에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 기존의 정상 성인을 대상으로 한 연구에서는 남성에서 LF, VLF, SDNN, LF/HF ratio의 상승, 여성에서 부교감 신경계의 조절을 나타내는 HF, RMSSD, pNN50의 상승이 관찰된 바 있다(Antelmi 등 2004). 본 연구에서는 대상 환자수가 적어 유의한 결과를 도출하기 힘들었을 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 불안장애 환자를 세부 진단으로 구분하지 않고 함께 분석을 하였다는 점이다. 외상후 스트레스 장애와 공황장애 환자에서 심리적 스트레스를 주었을 때, 공황장애 환자에서만 LF의 유의한 증가, HF의 유의한 감소를 보였다는 결과가 있어 본 연구에서 이를 구분하지 않은 점이 제한점으로 작용하겠다(Cohen 등 2000). 질환의 중등도와 이환

기간에 대한 조사가 이루어지지 않았다는 것 역시 향후 보완되어야 할 점이다. 또한 다소 적은 환자를 대상으로 하여 두 스트레스의 비교에 있어 유의한 결과를 도출하기 어려웠을 가능성이 있다. 마지막으로 정상 대조군에 대한 검사가 시행되지 않아 불안장애 환자군에서 정상 대조군과 비교하여 스트레스 시 반응 양상의 변화를 관찰하지 못했다는 제한점이 있다.

본 연구는 불안장애 환자에서 약물 치료를 시행하기 전에 육체적 스트레스와 정신적 스트레스시의 자율신경계 변화 양상을 비교하였다는 점에서 의미가 있다. 두 스트레스 모두 안정 시기와 비교하여 자율신경계 불균형과 관련된 LF/HF ratio의 유의한 상승을 보였으나, 두 스트레스 간 LF/HF ratio의 차이는 보이지 않았다. 향후 정상 대조군과의 비교를 통해 불안장애 환자의 스트레스 반응도의 차이를 연구하는 것이 필요하겠다.

요 약

목적 : 본 연구는 불안장애 환자를 대상으로 안정 시와 기립 시기, 정신적 스트레스 시기에 심박변이도 지수(heart rate variability index, HRV index) 검사를 시행하여 자율신경계 불균형이 육체적 및 정신적 스트레스에서 어떻게 변화되는지 알아보고자 하였다.

방법 : 불안장애 환자 60명을 대상으로 연구를 수행하였다. 안정 시기, 기립 시기, 정신적 스트레스 자극을 준 시기 동안 각각 심박변이도 지수를 측정하였다. 긴장 정도와 스트레스 정도에 대해 visual analogue scale (VAS) score로 측정하였고, Beck depression inventory (BDI), state trait anxiety inventory-I, II (STAI-I, II)를 사용하여 불안증상과 우울증상의 심각도를 평가하였다. 통계적 검증은 안정 시기와 기립 시기, 안정 시기와 정신적 스트레스 시기 간의 각각의 자율신경계 관련 지수 변화를 보기 위해 paired t-test로 분석하였고, 성별 차이를 보기 위해 ANCOVA로 비교 분석하였다.

결과 : 안정 시기와 비교하여 기립 시기에서 SDNN, LF/HF의 유의한 증가($p < 0.01$) 및 NN50, pNN50, normalized HF(nHF)의 유의한 감소를 보였다($p < 0.01$). 안정 시기와 비교하여 스트레스 시기에서 SDNN, RMSSD, LF/HF의 유의한 증가를 보였고($p < 0.01$), nHF의 유의한 감소가 있었다($p < 0.01$). 기립 시기와 비교하여 스트레스 시기에 SDNN, NN50, pNN50, HF지수가 유의하게 높은 결과를 보였다.

결론 : 두 스트레스 모두에서 안정 시기와 비교하여 자율신경계의 균형을 나타내는 LF/HF ratio의 유의한 상승을 보였고, 두 스트레스 간 LF/HF ratio의 유의한 차이는 없었다.

두 스트레스 간에 SDNN, NN50, pNN50은 유의한 차이를 보이나, nVLF, nLF, nHF, LF/HF ratio에서는 유의한 차이가 없어 시간 영역 보다 주파수 영역의 지수가 두 스트레스의 비교에 좀더 특이도가 높다고 생각된다.

중심 단어 : 불안장애 · 심박변이도 · 자율신경계 · 스트레스 반응.

REFERENCES

- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:220-222.
- Alvares GA, Quintana DS, Kemp AH, Van Zwieten A, Balleine BW, Hickie IB, et al. Reduced heart rate variability in social anxiety disorder: associations with gender and symptom severity. *PLoS One* 2013;8:e70468.
- Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 2004;93:381-385.
- Boutcher S, Stocker D. Cardiovascular response of young and older males to mental challenge. *Journal of Gerontology. series B, J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1996;51:261-267.
- Brotman DJ, Golden SH, Wittstein IS. The cardiovascular toll of stress. *Lancet* 2007;370:1089-1100.
- Camm AJ, Malik M, Bigger JT, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, et al. 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.
- Cohen H, Benjamin J, Geva AB, Matar MA, Kaplan Z, Kotler M. Autonomic dysregulation in panic disorder and in post-traumatic stress disorder: application of power spectrum analysis of heart rate variability at rest and in response to recollection of trauma or panic attacks. *Psychiatry Res* 2000;96:1-13.
- Friedman BH, Thayer JF. Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability. *J Psychosom Res* 1998;44:133-151.
- Harter MC, Conway KP, Merikangas KR. Associations between anxiety disorders and physical illness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253:313-320.
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-262.
- Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin* 1992;10:487-498.
- Klein E, Cnaani E, Harel T, Braun S, Ben-Haim SA. Altered heart rate variability in panic disorder patients. *Biol Psychiatry* 1995;37:18-24.
- Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482-492.
- Montano N, Ruscone TG, 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.
- Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:38-46.
- Schubert C, Lambert M, Nelesen RA, Bardwell W, Choi JB, Dimsdale JE. Effects of stress on heart rate complexity--a comparison between short-term and chronic stress. *Biol Psychol* 2009;80:325-332.
- Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* 2010;141:122-131.
- Verkuil B, Brosschot JF, Thayer JF. Cardiac reactivity to and recovery from acute stress: Temporal associations with implicit anxiety. *Int J Psychophysiol* 2014;92:85-91.
- Vogelzangs N, Seldenrijk A, Beekman AT, van Hout HP, de Jonge P, Penninx BW. Cardiovascular disease in persons with depressive and anxiety disorders. *J Affect Disord* 2010;125:241-248.
- Yeragani VK, Balon R, Pohl R, Ramesh C, Glitz D, Weinberg P, et al. Decreased R-R variance in panic disorder patients. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:554-559.
- Yeragani VK, Pohl R, Berger R, Balon R, Ramesh C, Glitz D, et al. Decreased heart rate variability in panic disorder patients: a study of power-spectral analysis of heart rate. *Psychiatry Res* 1993;46:89-103.