

Anksiyete bozukluğunun ani ölüm yapma potansiyeli

Anxiety disorder as a potential for sudden death

Mutlu Vural, Emrullah Başar*

Kırşehir Devlet Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, Kırşehir,
*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

ÖZET

Anksiyete bozuklukları ile ani ölüm arasında yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir. Bu ilişkiyi altta yatan bir kalp hastalığı olduğunda yorumlamak kolay olsa da sağlıklı bireylerde de anksiyete bozukluğu sonucu ani ölümün gelişebileceği konusu tartışmalıdır. Akut anksiyete durumunda ortaya çıkan karmaşık birçok fizyolojik olay ani ölümün oluşumuna katkıda bulunacak niteliktedir. Süreğen anksiyete durumlarında ise ateroskleroz gelişimi hızlanarak ani ölümün tetiklenebileceği bir durum oluşur. (*Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7: 179-83*)

Anahtar kelimeler: Anksiyete, ani ölüm

ABSTRACT

A close association between anxiety disorder and sudden death is known. If any underlying heart disease exists, it is easy to discuss this association. If it does not, it is difficult to explain anxiety disorder as a cause of sudden death. In case of acute anxiety, many complicated physiologic events, which have capacity of contributing to sudden death, occur. On the other hand, accelerated atherosclerosis ensues in the case of chronic anxiety, and the latter increases vulnerability to sudden death through development of coronary events. (*Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7: 179-83*)

Key words: Anxiety, sudden death

Giriş

Psikolojik stresin ani ölüme götüren akut etkileri miyokard iskemisi yapmak, aritmi oluşumunu başlatmak, trombositleri aktive etmek ve kan viskozitesini arttırmak şeklinde özetlenmektedir (1). Anksiyetenin ritim üzerine etkisi geçmişte sinüs taşikardisi, atriyal ve ventriküler erken atım, vazovagal senkopla birlikte sinüs bradikardisi yapmak şeklinde belirtilmekteydi. Bugün artık masum görülen etkiler dışında anksiyetenin kalp hızı değişkenliğini azaltmak, QT aralık değişkenliğini arttırmak gibi yollarla ventriküler taşiaritmiye duyarlılığı artırabilecek potansiyelinin olduğu anlaşılmıştır (2).

Süreğen anksiyete koroner kalp hastalığı (KKH) oluşumuna katkıda bulunarak ikincil yolla da ani ölüm oluşumuna katılmaktadır. Süreğen anksiyetenin KKH gelişimine katkısı (a) yaşamsal davranışları etkileyerek (sigara ve alkol tüketimi gibi); (b) aterogenezi kolaylaştırarak (hipertansiyon sıklığında artış ve endotel fonksiyon bozukluğu yapması gibi); (c) plak rüptürü, vazospazm ya da tromboz yapıp ölümcül koroner olayları tetikleyerek olmaktadır (3).

Bu derlemede anksiyetenin aterogenez üzerinden ani ölüm yapıcı dolaylı etkisinden ziyade ani ölüme katkıda bulunacak doğrudan etkilerine değinilmiştir.

Akut anksiyete ani ölüm yapar mı?

Dimsdale 28 yıl önce "ani ölümün duygusal sebepleri" isimli makalesinde psikolojik stres sonucu ani ölümün normal kalpte

gerçekleşmesini "?" olarak belirtmiştir (4). Bu makalede üstesinden gelinemeyen stresin otonom sinir sistemi üzerinden doğrudan kalbi etkileyip aritmi potansiyelini artırarak hasta kalp üzerinde ani ölüm yapabileceği belirtilmiş olmasına rağmen (iskemi ve bradikardi üzerinde durulmuştur) normal kalp üzerinde aynı etkiyi beklemenin sınırları zorlamak olacağı düşünülmüştür.

Ani ölüm gerçekleşen genç olguların otopsi sonuçlarına göre makroskopik olarak normal gözükten kalplerin çoğunda mikroskopik düzeyde patoloji olduğu gösterilmiş olsa da tüm incelemelere rağmen %6'lık hasta grubunda makroskopik ya da mikroskopik patoloji saptanamamıştır (5). Bu patoloji saptanmayan hasta grubunda uzun QT sendromu gibi iyon kanallarının kalıtsal bozukluğuna bağlı ileti sistemi hastalığı ya da başka faktörlerin etkili olması söz konusu olabilir.

Literatürde psikolojik stres sonucu ani ölüm geliştiği düşünülen vakalardan en çarpıcı olanı daha önceden senkop ya da herhangi bir hastalık öyküsü olmayan 20 yaşında tek yumurta ikizi iki genç kızın birkaç dakika farkla aniden ölümüdür (6). O dönemde birinde asistoli değerinde ventriküler fibrilasyon saptanan ve tüm çabalara rağmen kurtarılamayan ikizlerin otopsi incelemeleri normal olarak rapor edilmiştir. Bu örnekte genetik eşitlik kalıtsal kökenli ani ölüme yatkınlığı artıran bir hastalığın suçlu olduğunu düşündürse de olgularda daha önce çarpıntı ya da bayılma öyküsünün olmaması ve olayın iki farklı kişide üzüntü sonrası aynı anda olması oldukça ilginçtir.

Akut anksiyetenin ani ölüm oluşumundaki önemini destekler bir başka veri teknoloji sayesinde kalp içi defibrilatör (ICD) hastalarından gelmiştir. Örneğin, "11 Eylül" saldırısı öncesi ve sonrası kayıtlar karşılaştırıldığında saldırı sonrası çok gerektiren ritm problemlerinde artış olduğu görülmüştür (7, 8).

Süreğen anksiyete ve ateroskleroz

Ani ölümlerin önde gelen nedeni KKH'dır (Tablo 1; Hartel'in araştırmasından uyarlanmıştır) (6). Süreğen anksiyetenin Amerikan toplumu üzerinde yapılan çalışmalarda KKH gelişimine ve kardiyak olay oluşumuna anlamlı olarak katkıda bulunduğu gösterilmiştir (9). Bu anlamda INTERHEART çalışması (10) 52 ülkede 11.119 vaka ve 13.648 kontrol grubu arasında stres faktörleri ile akut miyokard infarktüsü (MI) riski arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılmıştır. Dört olay sorgulanmıştır: İşte stres, evde stres, parasal stres ve son bir yılda stresli yaşamsal bir olay varlığı. Akut MI geçiren hastalarda dört stres faktörünün tamamının sıklığı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.0001$). Bu bilgilere anksiyetenin kalp damar sistemi üzerine olumsuz etkilerinin tıbbi ve davranışsal tedavi ile azaltılabileceğine ilişkin umutların eklenmesi de oldukça değerli olmuştur (11, 12).

Anksiyete ve koroner perfüzyon

Acil birimine göğüs ağrısı ile müracaat edip kalp rahatsızlığı olduğu düşünülen ancak koroner patoloji saptanmayan 112 olgu incelendiğinde %47.3 oranında panik atak bozukluğu saptanmıştır (13). Bu hastaların şikayetlerini psikosomatizasyon şeklinde değerlendirmek yerine fizyolojik unsurları olan bir psikolojik olay olarak değerlendirmek belki de daha doğru olabilir.

Çok eskilerden beri vahşi av hayvanlarında yakalandıktan sonra geçirdikleri stresin etkisiyle miyokard nekrozu gelişecek kadar şiddetli düzeyde iskemi olduğu bilinmektedir (14). Bunun nedenlerinden biri magnezyum eksikliğine bağlı gelişen koroner perfüzyonda azalmadır. Stres durumlarında artan katekolamin ve kortikosteroid salgısı başlangıçta normal bir savunma mekanizması olsa da magnezyum yetersizliğine neden olmaktadır. Bu durum uzun süre devam ettiğinde magnezyum eksikliğinin hipertansiyon, beyin ve kalp damarlarında büzüşme / tıkanma, aritmi ve ani kardiyak ölüm gibi kardiyovasküler hasarlara neden olabileceği belirtilmektedir. Bir başka çalışmanın sonucuna göre magnezyum eksikliği beslenme bozukluğuna bağlı gelişmez, ancak yüksek yağ ve kalsiyum oranlı beslenildiğinde ya da stres durumlarında diyete bağlı önemsiz düzeydeki eksikliğin su yüzüne çıkabileceği vurgulanmaktadır. Yazara göre stres durumlarının

Tablo 1. Ani ölüm yapabilecek kalp hastalıkları

Koroner kalp hastalığı
Hipertrofik kardiyomiopati
Dilate kardiyomiopati
Akut miyokardit
Aritmojenik sağ ventrikül displazisi
Sarkoidoz
Kalp kapakçık hastalığı
Ventriküler taşiaritmi
Atriyoventriküler ileti bozuklukları
Herediter uzun QT sendromu
Brugada sendromu, v.b.
6. kaynaktan uyarlanmıştır

da katekolamin salgısı lipolize neden olur ki serbest yağ asitlerinin magnezyumla kompleks oluşturması sonucu magnezyum/kalsiyum oranı düşer. Bu durumun fiziksel ya da psikolojik stres olaylarında olabileceği gibi anksiyetede sık karşılaştığımız nefes darlığı durumlarında da görüldüğü ve magnezyum ihtiyacını arttığı belirtilmektedir (15, 16). Bir başka çalışmada panik atak bozukluğunun sık olduğu mitral kapak prolapsüsü hastalarında serum magnezyum düzeyinde azalma %60 düzeyinde iken kontrol grubunda bu oranın 5% ($p < 0.0001$) olarak saptanması mevcut bilgileri desteklemektedir (17).

Yine Altura ve ark. (18) psikolojik stres sonucu A tipi kişilik yapısı olanlarda iyonize magnezyum düzeyinin düştüğünü ve bunun neticesinde gelişen hücre dışı magnezyum düzeyindeki azalmanın kalsiyumun hücre içine girmesi sonucu vasküler bazal tonu ve dolaşımdaki vazoaaktif ajanların etkinliğini artırdığını belirtmektedir. Yazara göre neticede koroner vazospazm, iskemi ve hücre ölümü gelişebilmektedir (18). Magnezyum eksikliği vazospazma neden olduğuna göre magnezyum infüzyonunun da damarları genişleteceği ve vazospastik anjina hastalarında intrakoroner asetilkolin aracılı damar büzüşmesini önleyeceğini duymak şaşırtıcı olmamalıdır (19). Başka bir çalışmada Miyagi ve ark. variant anjina pectoris (AP) hastalarında magnezyum infüzyonunun hiperventilasyona bağlı AP gelişimini önlediğini göstermişlerdir (20).

Kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalarda hiperventilasyonun intratrakeal basınç artışı sonucu koroner perfüzyonu azaltabileceği ve resüsitasyonun başarısını düşürdüğü gösterilmiştir (21). Hiperventilasyonun sendrom X hastalarında da tipik anjinaya neden olduğu görülmekte ve bu durumun hiperventilasyon neticesinde koroner perfüzyon hızında azalma ve mikrovasküler dirençte artma sonucu geliştiği düşünülmektedir (22). Bu bilgiler ışığında anksiyete durumunda ağrı eşiği azalmış hastalarda oluşan hiperventilasyonun bariz vazospazm yapmamasının koroner perfüzyonda azalma yaparak göğüs ağrısına neden olabileceği düşünülebilir.

Yine mental stresin en az soğuk uygulama, hiperventilasyon ya da egzersiz yöntemleri kadar etkin bir şekilde vazospastik anjinayı tetiklediği bilinmektedir (23). Ardissino ve ark. (24) istirahatta geçici ST yükselmeli göğüs ağrısı olan 10 hasta üzerinde açık hiperventilasyon uyguladıklarında 2-10 dakika süren ST yükselmesi ve ağrının tetiklendiğini, kapalı hiperventilasyonda ise böyle bir durumun söz konusu olmadığını görmüş ve hipokapnik alkalozun vazospazm gelişiminde temel patofizyolojik mekanizma olduğunu belirtmişlerdir.

Koroner kökenli göğüs ağrısı ile gelen hastalarda da anksiyolitik ajan olan benzodiazepinler verilerek kan katekolamin düzeyi, kan basıncı ve sol ventrikül diyastol sonu basıncının düşürülebileceği, uç ve koroner damarlardaki direncin azaltılarak uç ve koroner vazodilatasyon sağlanabileceği, ventriküler disritminin önlenilebileceği ya da tedavi edilebileceği gibi bu ilaçların anti-inflamatuar ve trombosit kümeleşmesi engelleyen özelliğinden faydalanılabileceği de belirtilmektedir. Görülüyor ki anksiyolitik tedavi birçok olumlu etkisi yanında koroner perfüzyonu iyileştirebilir ve ritim problemlerini önleyebilir (25).

Geniş hasta topluluklarında akut anksiyetenin ağrı algılama-sında artışla birlikte koroner perfüzyonda azalma yaparak göğüs ağrısı, nefes darlığı ve göğüste baskı şeklinde klinik yansımalarının olacağı ve bunun yüzey EKG'de belirgin değişiklik olmadan da gelişebileceği düşünülebilir.

Anksiyete ve elektrolit dengesizlikleri

Anksiyete durumlarında bir stres hormonu olan adrenalinin kan düzeyi arttığından beta-2 adrenoreseptörlerin uyarılması sonucu serum potasyum düzeylerinde düşüş beklenebilir (26). Nitekim beta-2 agonist olan terbutalin sağlıklı bireylere intravenöz yolla verildiğinde de serum potasyum düzeyinin düştüğü ve QT aralığının uzadığı görülmüştür (27). Bu bilgileri destekler nitelikte Hahm ve ark. (28) anestezi öncesi merkezi etkili alfa-2 adrenerjik reseptör agonist olan clonidine verilmesinin santral sempatik uyarılmayı azaltarak anksiyete ve plazma adrenalin düzeylerini olumlu etkilediğini ve plasebo alan gruba göre hipokalemi ($K < 3.5$ mEq/L) gelişiminin önlendiğini (%50'ye karşılık %0) göstermişlerdir.

Potasyum ve diğer minerallerin terle kaybını dikkate alan bir başka çalışmada günlük mineral ihtiyacını hesaplarken sıcak havalarda doğacak kaybın da hesaplanması gerektiği vurgulanmaktadır. Bu çalışmanın verilerine göre sıcak havalarda idrardan kaybedilenin yarısı ya da feçesden kaybedilenin iki katından fazlası kadar potasyum terleme yolu ile atılmaktadır (29). Buradan hareketle anksiyete durumlarında gelişen terleme sonucu da önemli ölçüde potasyum kaybı olacağı düşünülebilir.

Gönüllü aşırı nefes alma işlemi sonucu respiratuvar alkaloz geliştiği, bu işlem sırasında total magnezyum konsantrasyonu etkilemediği halde (magnezyum seçici elektrotların kullanılması ile) plazma iyonize magnezyum konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir (30). Psikiyatrik rahatsızlıklar sonucu gelişen ajitasyon ya da anksiyetenin de serum potasyum düzeylerini düşürdüğü, sedasyon sonrası ise serum potasyum düzeyinin genellikle 8 saat içinde toparlandığı görülmüştür (31). Bir başka çalışmada psikolojik stres sonucu gelişen hiperventilasyonun respiratuvar alkaloz ve hipokapni sonucu koroner vazokonstriksiyon ve kardiyak aritmi riskini artırdığı, hiperventilasyonun hipokapniye duyarlılığın azalması ve uygunsuz solunumun farkında olunamaması neticesinde geliştiği belirtilmektedir (32). Kronik akciğer hastalığı alevlenmelerinde de hiperventilasyon neticesinde respiratuvar alkaloz ve hipokalemi görülmekte, bu durum ventriküler taşiaritmileri tetikleyebilmektedir (33). Alkoliklerde ise respiratuvar alkaloz, hipokalemi ve hipomagnezemi daha kolay gelişebilmektedir (34). Klasik bilgi olarak hipokaleminin magnezyum eksikliği ile hemen daima birlikte olduğu ve hipokalemi tedavisinde potasyumun hücre içine alınması için magnezyumla birlikte verilmesi gerektiğini belirtmek gerekir.

Stres durumlarında kanda artan serbest yağ asitlerinin iyonize magnezyumu bağlayarak (sabunlaşma) magnezyum düzeyinin düşmesine neden olduğu ve bunun vazospazmı tetiklediği daha önce belirtilmiştir (15, 17, 18).

Sonuç olarak, ventriküler taşiaritmilerin geçici ve düzeltilebilir nedenleri arasında sayılan elektrolit bozuklukları (35) anksiyete durumunda kanda artan adrenalinin beta-2 reseptörlerini uyarması yanında terleme ve hiperventilasyonun etkisi (ve alkolün olası katılımı) ile ortaya çıkabilir.

Anksiyete ve kalp hızı değişkenliği

Normalde R-R arasındaki süre vagus siniri aracılı parasempatik uyarının etkisiyle atımdan atıma değişmekte olup bu "kalp hızı değişkenliği" olarak isimlendirilir. Vagal uyarının azalması sonucu kalbin sempatik sinir sisteminin karşı konulmamış (vagal yolla) etkisine gireceği, kalp hızı değişkenliğinin azalacağı ve bunun kalbi aritmi, ani ölüm ve aterosklerotik koroner arter hastalığının gelişimine karşı hassas kılacağı bilinmektedir (36). Atımdan atıma kan basıncı değişkenliği ise parasempatik uyarı ile azalmakta olup attığı durumlarda koroner arter hastalığı gelişimi için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (37).

Mental stresin kalp üzerine etkisi hem beyinden kalbe direkt otonomik inervasyon hem de dolaşım katekolaminlerin etkisi ile olmaktadır. Laboratuvar ortamında oluşturulan panik atak durumlarında dolaşım katekolaminleri baskılamak için yüksek doz propranolol verildiğinde nabız hızının yükselmeye devam ediyor olması merkezi parasempatik etkinliğin azalmasına bağlanmaktadır. İnsanda parasempatik etkinliğin azalması ve sempatik etkinliğin göreceli artışı sonucu kalp hızı değişkenliğinde azalma ve nabız hızında artma şeklinde kalp ritmi etkilenmektedir (38). Anksiyete durumunda da otonom sinir sistemi aracılı kalp hızı değişkenliğinde azalma ya da atımdan atıma kan basıncı değişkenliğinde artma şeklindeki bu etkiler süregelen olabilmekte kalbin ritmini ve uzun dönemde damarlarını etkilemektedir.

Anksiyete ve QT aralık değişkenliği

Yüzy EKG'de QT aralığı ventriküler kalp kası repolarizasyon zamanını temsil etmekte olup QT aralığının uzaması ventriküler aritmilere yatkınlığı artırmaktadır. Atımdan atıma QT aralık değişkenliği ise repolarizasyon sapmasını gösterir ki bu ani ölüm için riskin arttığını belirten bir işaretir. QT aralık değişkenliği otonom mekanizmalardan etkilendiğinden kalp hızı değişkenliği ile arasında yakın bir ilişki vardır.

Normal bir süreç olarak yaşlandıkça QT aralık değişkenliğinin arttığı saptanmış olmasına rağmen bunun ani ölüm riskini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir (39). Çocuklarda anksiyetenin QT aralık değişkenliğinde artışa neden olduğu ve antikolinerjik etkisi olan trisiklik antidepressan kullanımı sonrasında nadiren ölüm gelişebileceği belirtilmektedir (40). Nitekim nortriptilin ve paroksetin gibi ilaçlarının panik atak durumunda kullanıldığında nortriptilin grubunda QT aralık değişkenlik indeksi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (41).

Anksiyete bozukluğunda vagal etkinin azalması sonucu sempatik sinir sistemi üzerindeki baskı azalarak bu durum tansiyon yüksekliği ve ventrikül kütesinde artışa sebebiyet verebilir. Bu durumda ventrikül hipertrofisi başlı başına ya da nöro-otonom dengesizlikle birlikte QT aralık sapmasına neden olmaktadır (2, 38, 42). Panik atak bozukluğu olan hastaların 24 saatlik QT aralık değişkenliğinin araştırıldığı bir çalışmada uyku sırasında QT aralık değişkenliğinin arttığı görülmüş, ventriküler repolarizasyon labilesinin diüurnal değişim gösterdiği belirtilmiştir (43).

Son değerlendirme ve öneriler

Dimsdale 28 yıl önce aynı konuyu tartışırken bugün bilinen QT aralık değişkenliği ya da kalp hızı değişkenliği gibi kavramlar henüz kullanılmıyordu. Yine de o otonom sinir sistemini işaret etmiş ve ani ölümün tetiklendiği kalp ritminin kritik anından bahsetmişti (4).

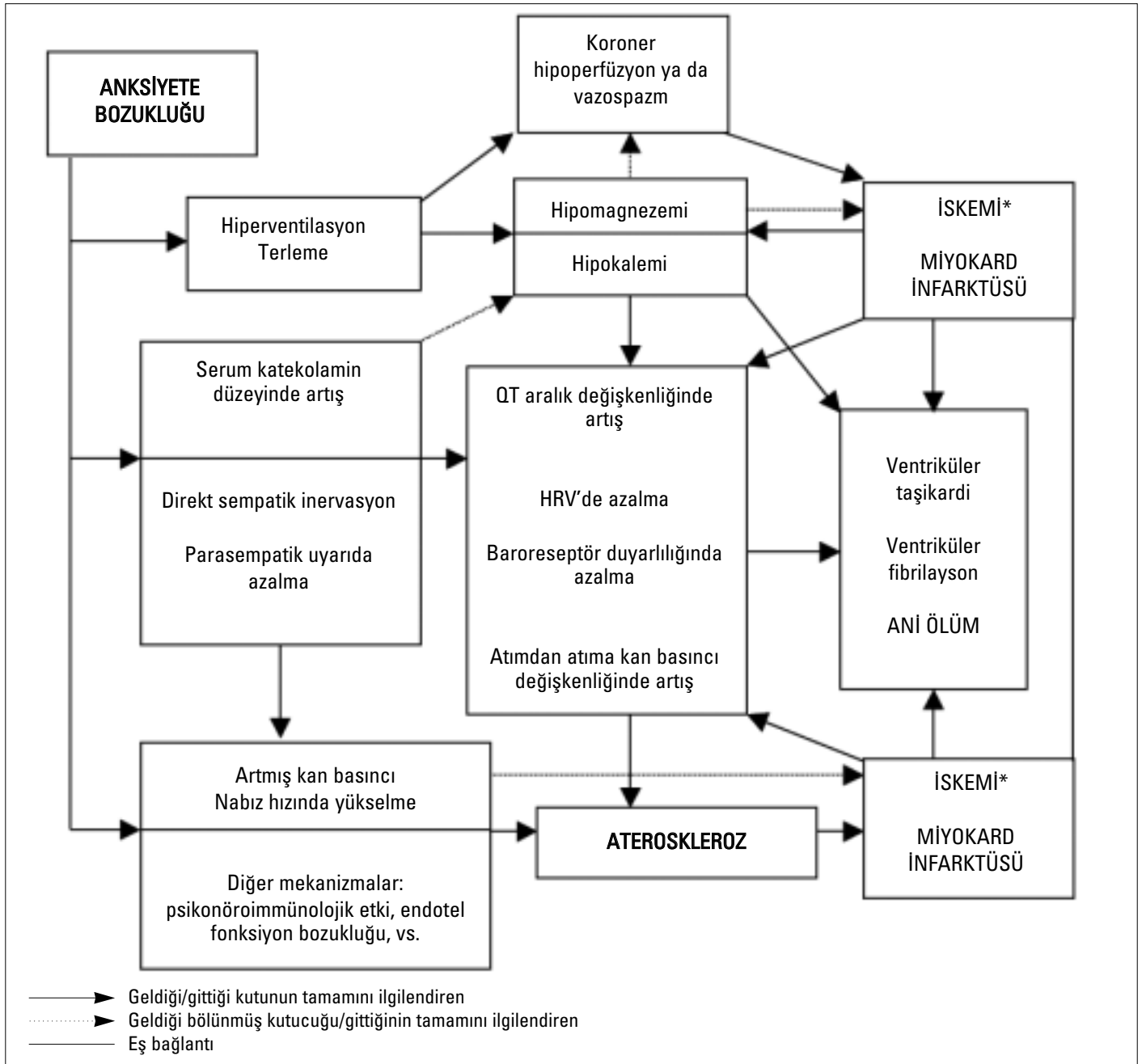
Bugün anksiyetenin ani ölüm oluşumuna katılabilecek yakın ve karmaşık bir ilişki içerisinde birçok olumsuz özelliğinin olduğunu biliyoruz (Şekil 1). Bu bilgiler ışığında anksiyetenin normal sayılabilecek kalplerde bile ani ölüm yapmasının hayal ötesi olmadığı düşünülebilir ve soru işaretleri ortadan kalkabilir. Yine de anksiyetenin tek başına etkisinden çok ani ölüm riskinin bulunduğu başka unsurlar olduğunda kolaylaştırıcı ya da sinerjistik etkisinden bahsetmek daha doğrudur.

Mevcut bilgilerimiz ışığında hekimler olarak sık karşılaştığımız anksiyete bozukluğuna sadece ruhsal bir olay ya da hastaların şikayetlerine sadece psikosomatizasyon olarak bakmak yerine anksiyeteyi neden olduğu şikayetlerin kökeninde fizyolojik unsurların olabileceği bir hastalık olarak görmek daha akılcı gözükmektedir.

Anksiyete bozukluğu olanlarda anksiyetenin kalp üzerine olumsuz etkilerinin antidepresan ya da anksiyolitik tedavi ile düzelmeyeceğini kesin olarak bilmiyoruz. Bu alanda daha büyük ölçekli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Kardiyak olumsuz olayları önlemede yararları kesin olmasa bile güvenilir ve etkin olduğu bilinen ürünler ve davranışsal yöntemlerle (anksiyete ya da anksiyete bozukluğunun özellikle kalp hastalığı olanlarda) daha yoğun bir şekilde tedavi edilmesi akla yatkın bir yaklaşım olmalıdır.

Kaynaklar

1. Pignalberi C, Ricci R, Santini M. Psychological stress and sudden death. Ital Heart J 2002; 3: 1011-21.
2. Piccirillo G, Viola E, Bucca C, Santagada E, Raganato P, Tondo A, et al. QT interval dispersion and autonomic modulation in subjects with anxiety. J Lab Clin Med 1999; 133: 461-8.
3. Kubzansky LD, Kawachi I, Weiss ST, Sparrow D. Anxiety and coronary heart disease: a synthesis of epidemiological, psychological, and experimental evidence. Ann Behav Med 1998; 20: 47-58.
4. Dimsdale JE. Emotional causes of sudden death. Am J Psychiatry 1977; 134: 1361-6.



Şekil 1. Anksiyete bozukluğu ve ani ölüm arasındaki ilişki

HRV- kalp hızı değişkenliği. * İskemi ya da miyokard infarktüsünün anksiyete yapması şeklindeki bir döngü konunun özü itibarıyla şekil üzerinde ihmal edilmiştir.

5. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc research* 2001; 50: 399-408.
6. Hartel G. Psychological factors in cardiac arrhythmias. *Ann Clin Research* 1987, 19: 104-9.
7. Shedd OL, Sears SF Jr, Harvill JL, Arshad A, Conti JB, Steinberg JS, et al. The World Trade Center attack: increased frequency of defibrillator shocks for ventricular arrhythmias in patients living remotely from New York City. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1265-7.
8. Steinberg JS, Arshad A, Kowalski M, Kukar A, Suma V, Vloka M, et al. Increased incidence of life-threatening ventricular arrhythmias in implantable defibrillator patients after the World Trade Center attack. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1261-4.
9. Kubzansky LD, Kawachi I, Weiss ST, Sparrow D. Anxiety and coronary heart disease: a synthesis of epidemiological, psychological, and experimental evidence. *Ann Behav Med* 1998; 20: 47-58.
10. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004, 364: 953-62.
11. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? *Lancet* 1990; 336: 129-33.
12. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, et al. Sertralin treatment for major depression with myocardial infarction or unstable angina. *JAMA* 2002; 288: 701-9.
13. Ayuso Mateos JL, Bayon Perez C, Santo-Domingo Carrasco J, Olivares D. Atypical chest pain and panic disorder. *Psychother Psychosom* 1989; 52: 92-5.
14. Raab W, Chaplin J, Bajusz E. Myocardial necrosis produced in domesticated and in wild rats by sensory and emotional stresses. *Proc soc Exp Biol Med* 1964, 116: 665-9.
15. Seelig MS. Consequences of magnesium deficiency on the enhancement of stress reactions; preventive and therapeutic implications (a review). *J Am Coll Nutr* 1994; 13: 429-46.
16. Altura BM, Altura BT. Cardiovascular risk factors and magnesium: relationships to atherosclerosis, ischemic heart disease and hypertension. *Magnes Trace Elem* 1991-92; 10: 182-92.
17. Lichodziejewska B, Klos J, Rezler J, Grudzka K, Dluzniewska M, Budaj A, et al. Clinical symptoms of mitral valve prolapse are related to hypomagnesemia and attenuated by magnesium supplementation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 768-72.
18. Altura BT. Type-A behavior and coronary vasospasm: a possible role of hypomagnesemia. *Med Hypotheses* 1980; 6: 753-7.
19. Teragawa H, Kato M, Yamagata T, Matsuura H, Kajiyama G. The preventive effect of magnesium on coronary spasm in patients with vasospastic angina. *Chest* 2000; 118: 1690-5.
20. Miyagi H, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Goto K, Oshima S. Effect of magnesium on anginal attack induced by hyperventilation in patients with variant angina. *Circulation* 1989; 79: 597-602.
21. Aufderheide TP, Lurie KG. Death by hyperventilation: a common and life-threatening problem during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2004; 32: 345-51.
22. Chauhan A, Mullins PA, Taylor G, Petch MC, Schofield PM. Effect of hyperventilation and mental stress on coronary blood flow in syndrome X. *Br Heart J* 1993; 69: 516-24.
23. Yoshida K, Utsunomiya T, Morooka T, Yazawa M, Kido K, Ogawa T, et al. Mental stress test is an effective inducer of vasospastic angina pectoris: comparison with cold pressor, hyperventilation and master two-step exercise test. *Int J Cardiol* 1999 31; 70: 155-63.
24. Ardissino D, De Servi S, Falcone C, Barberis P, Scuri PM, Previtali M, et al. Role of hypocapnic alkalosis in hyperventilation-induced coronary artery spasm in variant angina. *Am J Cardiol* 1987; 59: 707-9.
25. Huffman JC, Stern TA. The use of benzodiazepines in the treatment of chest pain: a review of the literature. *J Emerg Med* 2003; 25: 427-37.
26. Moratinos J, Reverte M. Effects of catecholamines on plasma potassium: the role of alpha- and beta-adrenoceptors. *Fundam Clin Pharmacol* 1993; 7: 143-53.
27. Tveskov C, Djurhuus MS, Klitgaard NA, Egstrup K. Potassium and magnesium distribution, ECG changes, and ventricular ectopic beats during beta 2-adrenergic stimulation with terbutaline in healthy subjects. *Chest* 1994; 106: 1654-9.
28. Hahm TS, Cho HS, Lee KH, Chung IS, Kim JA, Kim MH. Clonidine premedication prevents preoperative hypokalemia. *J Clin Anesth* 2002; 14: 6-9.
29. Sriboonlue P, Prasongwatana V, Suwantrai S, Bovornpadungkitti S, Tungsanga K, Tosukhowong P. Potassium needed for maintaining its balance in healthy male subjects residing in an area of low potassium intake and with a high environmental temperature. *J Med Assoc Thai* 1999; 82: 690-700.
30. Hafen G, Laux-End R, Truttmann AC, Schibler A, McGuigan JA, Peheim E, et al. Plasma ionized magnesium during acute hyperventilation in humans. *Clin Sci (Lond)* 1996; 91: 347-51.
31. Hatta K, Takahashi T, Nakamura H, Yamashiro H, Asukai N, Yonezawa Y. Hypokalemia and agitation in acute psychotic patients. *Psychiatry Res* 1999 19; 86: 85-8.
32. King JC, Rosen SD, Nixon PG. Failure of perception of hypocapnia: physiological and clinical implications. *J R Soc Med* 1990; 83: 765-7.
33. Conte G, Lauro S, Lazzarin M, Rigon N, Perrone A. Evaluation of hyperkinetic cardiac arrhythmia in chronic obstructive bronchopneumopathy. *Minerva Cardioangiol* 1997; 45: 429-33.
34. Elisaf M, Merkouropoulos M, Tsianos EV, Siamopoulos KC. Pathogenetic mechanisms of hypomagnesemia in alcoholic patients. *J Trace Elem Med Biol* 1995; 9: 210-4.
35. Veenhuyzen GD, Wyse DG. Life threatening ventricular arrhythmias with transient or correctable causes. *Minerva Cardioangiol* 2003; 51: 275-86.
36. Van Ravenswaaij-Arts CMA, Kollee LAA, Hopman JCW, Schibler A, McGuigan JA, Peheim E et al. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 1993; 118: 436-47.
37. Sloan RP, Shapiro PA, Bagiella E, Myers MM, Gorman JM. Cardiac autonomic control buffers blood pressure variability responses to challenge: a psychophysiological model of coronary artery disease. *Psychosomatic Med* 1999; 61: 58-68.
38. Gorman JM, Levy GF, Gully R, McGrath P, Appleby IL, Dillon DJ, et al. Effects of acute beta-adrenergic blockade on lactate-induced panic. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 1079-82.
39. Piccirillo G, Cacciafesta M, Lionetti M, Nocco M, Di Giuseppe V, Moise A, et al. Influence of age, the autonomic nervous system and anxiety on QT-interval variability. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101: 429-38.
40. Yeragani VK, Rao KA, Pohl R, Jampala VC, Balon R. Heart rate and QT variability in children with anxiety disorders: a preliminary report. *Depress Anxiety* 2001;13: 72-7.
41. 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: 126-30.
42. Piccirillo G, Viola E, Nocco M, Santagada E, Durante M, Bucca C et al. Autonomic modulation and QT interval dispersion in hypertensive subjects with anxiety. *Hypertension* 1999; 34: 242-6.
43. Yeragani VK, Pohl R, Balon R, Jampala VC, Jayaraman A. Twenty-four-hour QT interval variability: increased QT variability during sleep in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 46: 1-6.