■원 저■

주요우울장애 환자에서 생애초기스트레스와 연관된 심박변이도의 특성

연세대학교 의과대학 정신과학교실[1], 연세대학교 의과대학 의학행동과학연구소[2]
이치헌[1] · 김민경[1,2] · 최선우[2] · 박해인[2] · 석정호[1,2]

Characteristics in Heart Rate Variability Associated with Early Life Stress in Patients with Major Depressive Disorder

Chiheon Lee, MD[1], Min-Kyeong Kim, MD[1,2], Sun-Woo Choi, MA[2], Hae-in Park, MA[2] and Jeong-Ho Seok, MD, PhD[1,2]

[1]*Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*
[2]*Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

ABSTRACT

Objectives : Early life stress (ELS) may have impact on functions of the autonomic nervous system. Heart rate variability (HRV) is a reliable psychophysiological marker for functions of the autonomic nervous system. The purpose of this study was to investigate characteristics of HRV associated with ELS in patients with major depressive disorder (MDD). **Methods :** We compared HRV measures of MDD patients with ELS and without ELS in a 5-minute resting-state electrocardiogram recoding. Forty subjects participated in the study (25 with ELS, 15 without ELS). The Mann-Whitney test was conducted to identify group differences. **Results :** We found significant group differences in standard deviation of the NN interval (SDNN) and total power (TP). SDNN was lower in the ELS group (M=38.80 ms, SD=13.05 ms) than in the Non-ELS group (M=53.53 ms, SD=19.47 ms). TP was lower in the ELS group (M=7.07 ms^2, SD=0.69 ms^2) than in the Non-ELS group (M=7.72 ms^2, SD=0.77 ms^2). **Conclusion :** ELS may have a negative impact on the autonomic nervous system function in patients with MDD. ELS and dysfunction of autonomic nervous system should be considered in treatment for patients with MDD. (**Mood Emot 2017;15:117-122**)

KEY WORDS : Early life stress · Heart rate variability · Major depressive disorder.

서 론

주요우울장애는 우울한 기분 혹은 거의 모든 활동에 있어서 흥미나 즐거움의 상실 등의 주요증상과 더불어 식욕 혹은 체중, 수면, 정신운동 활동의 변화 등의 증상을 나타내며, 평생유병률이 5~17%에 달하는 흔한 질환이다.[1,2] 주요우울장애는 식욕저하 또는 불면증이 심한 경우부터 식욕증가 또는 과수면을 보이는 경우, 자살의 위험성이 낮은 경우부터 매우 심각한 경우, 그리고 정신병적 양상을 동반하는 경우와 그렇지 않는 경우 등 매우 다양한 임상양상을 보일 수 있다.[2]

심박변이도(Heart Rate Variability)는 매 순간 변화하는 심장 박동간 변동을 측정하여 분석하는 방법이다. 교감 신경과 부교감 신경의 상호작용에 의해 조절되는 심박변이도를 측정함으로써 자율신경계의 활동을 정량화하고 질환이나 임상적 상태와 연관된 생리적 반응에 대한 정보를 얻는 도구로 알려져 있다.[3] 심박변이도는 1963년 Hon과 Lee[4]가 태아절박가사(fetal distress)가 일어나기 전에, 심박동 간격의 변화가 심박동수의 현저한 변화보다 선행된다고 보고하면서 심박변이도의 임상적 의미가 알려지기 시작하였다. 1977년에는 Wolf[5]가 심박변이도 감소가 심근경색 발생 후 사망률과 관련이 있다는 연구 결과를 처음 보고하였고, 1980년대 말에는 심박변이도가 급성 심근경색 이후의 사망률을 예측하는 지표라는 사실이 입증되면서 심박변이도의 임상적 중요성이 더욱 주목받게 되었다.[6-8] 이후 심박변이도가 심장의 영역에서만 국한된 것이 아니라 일반적인 자율신경계의 기능을 반영할 수 있다는 관점이 확산되면서 다양한 생리 상황 또는 질환에서 많이 연구가 진행되고 있으며, 정신과 영역에서도 다양한 연구들이 진행되고 있다. 한편, 우울증을 가지고 있는 환자들에서 심근경색이 발생할 위험이 높고,[9] 심혈관계 질환을 가지고 있는

투고일자 : 2017년 5월 10일 / 심사일자 : 2017년 5월 10일
게재확정일자 : 2017년 6월 21일
이 연구는 보건복지부 정신건강기술개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제고유번호 : HM15C1189).
교신저자 : 석정호, 06273 서울 강남구 언주로 211
연세대학교 의과대학 강남세브란병원 정신건강의학과
전화 : (02) 2019-3343 · 전송 : (02) 3462-4304
E-mail : johnstein@yuhs.ac

환자들에서 우울증이 동반되어 있는 비율이 20~40% 로 높아[10,11] 심혈관계 질환과 우울증이 밀접한 연관성이 있다고 여겨진다. 또한, 우울증의 생물학적 원인 중 하나로 시상하부-뇌하수체-부신 축의 이상 및 이와 연관된 자율신경계 조절 이상이 알려져 있다.[2] 이러한 연관성을 바탕으로 우울증과 심박변이도의 관련성이 연구되기 시작하였으며, 최근의 메타분석 연구보고에 따르면 우울증 환자의 심박변이도가 모든 영역에서 유의하게 낮았고 우울증상의 심각도와 심박변이도는 역상관관계를 보였다.[12]

생애초기스트레스(early life stress, 이하 ELS)는 18세 이하의 아동청소년기에 부모나 양육자 등으로부터 부정적인 경험을 반복해서 받게 되는 것으로 아동학대, 방임, 상실, 부부폭력 노출(부모 사이에서 일어난 폭력을 경험) 등이 포함되어 있다.[13] 현재까지 생애초기스트레스와 우울증과의 관련성에 대한 많은 연구가 진행되어 왔다. 여러 생애초기스트레스를 경험한 아동은 성인기 우울증의 발병률이 2~4배 높았고, 초발 연령은 낮았으며, 우울 삽화의 수는 많았다.[14,15] 또한, 생애초기스트레스를 경험한 아동이 우울증상의 심각도는 높고 약물의 반응도는 낮았으며, 자살 시도의 위험성 또한 2배에서 5배까지 높다는 보고도 있다.[16,17]

생애초기스트레스는 시상하부-뇌하수체-부신피질 축의 반응성을 증가시켜 자율신경계의 이상을 초래한다고 알려져 있다.[18,19] 또한, 최근 연구에서는 생애초기스트레스와 심혈관계 질환의 위험성 사이에 유의한 연관성이 있다고 보고되었다.[20] 이와 같은 배경에서 생애초기스트레스와 심박변이도의 상관관계에 대해서 알아보려는 움직임도 나타나고 있는 추세이다. 이전의 연구결과에서도, 외상후스트레스장애와 경계성 인격장애 환자들에서 생애초기스트레스와 심박변이도가 상관관계가 있음을 보고하고 있으나[21] 아직 주요우울장애 환자에서 생애초기스트레스와 심박변이도의 연관성에 대한 연구는 많지 않은 실정이다.

이번 연구에서는 첫째로, 주요우울장애 환자에서 생애초기스트레스 경험의 심각도에 따른 심박변이도의 차이를 알아보고자 하였고, 둘째로 생애초기스트레스 세부항목과 심박변이도와의 연관성에 대하여 알아보고자 하였다.

방 법

연구 대상

강남세브란스병원에서 입원 혹은 외래 치료를 받은 20세 이상 60세 미만의 환자 중 구조화된 면담 도구인 한국형 Structured Clininical Interview for Diagnostic and Statistical Manual, Fourth edition[22]에 의하여 DSM-IV TR 진단 기준상 주요우울장애로 진단된 환자들을 대상으로 하였다. 심각한 내과적 혹은 신경과적 질환이 있는 사람과 주요우울장애 외의 정신과적 공존 질환이 있는 사람은 연구 대상에서 제외하였다. 상기 기준을 만족시키고 자료의 수집이 완료된 총 40명을 대상으로 하여 결과를 분석하였다. 이 연구는 강남세브란스병원 임상연구심의위원회의 승인을 받았으며, 대상자들에게 연구에 대하여 설명을 한 후 서면 동의를 받았다.

심박변이도의 측정

심박변이도 검사는 QECG-3 : LXC3203(LAXTHA Inc. Korea)를 사용하였다. 연구 대상자들은 검사 시작 전 약 5분 이상 앉아서 안정을 취한 상태에서 검사가 시행되었다. 본 연구에서는 시간 영역 분석을 이용하여 SDNN(standard deviation of the NN interval), RMSSD(the square root of the mean squared differences of successive NN intervals), 주파수 영역 분석을 이용하여 TP(total power), LF(low frequency), HF(high frequency)를 산출하였다.

측정도구

연구 설문지는 인구통계학적인 특징으로 성별, 결혼유무, 나이, 학력 등을 조사하였고, 우울증의 심각도를 평가하기 위하여 자기보고검사인 벡 우울척도[23]를 사용하였다. 생애초기스트레스의 심각도로 두 군을 나누기 위하여 연구팀이 자체적으로 제작한 생애초기스트레스 선별검사지를 사용하였고, 생애초기스트레스의 세부항목에 대해 평가하기 위하여 Oh[24]가 사용한 아동기 학대 경험에 대한 설문지를 사용하였다.

생애초기스트레스 선별검사지

연구팀이 자체적으로 제작한 생애초기스트레스 선별검사지는 10문항으로 구성되었으며, 10문항은 '신체적인 폭력을 경험한 적이 있다.', '정서적인 폭력을 경험한 적이 있다.', '성적인 폭력을 경험한 적이 있다.', '가족 내에서 심하게 싸우는 것을 봤다.', '무관심하게 방치된 적이 있다.', '잘 아는 사람의 죽은 모습을 직접 봤다.', '부모님과의 이별', '따돌림', '자연재해 혹은 사고', '기타' 문항이다. 각각의 문항은 '전혀 없음', '거의 없음', '가끔 있었음', '자주 있었음'으로 답할 수 있도록 구성되었다. 생애초기스트레스 선별검사의 신뢰도 분석결과(Cronbach α) 신뢰도는 0.783으로 신뢰도가 나타났다.

본 연구에서는 10문항 중 한 문항이라도 '자주 있었음'을 체크를 한 군을 생애초기스트레스 군, '전혀 없음', '거의 없음', '가끔 있었음'에만 체크를 한 군을 대조군으로 나누었다. 생애초기스트레스 선별검사지를 외래 혹은 입원 환자에게 사용하였을 때, 한 문항 이상 '가끔 있었음', '자주 있었음'으로 답한 경우가 대부분이었고, 이전 연구[25]에서 생애초기스트레스와 성인기의 정신건강문제가 강한 용량-반응(dose-response)

관계가 알려져 있어 한 문항이라도 '자주 있었음'을 체크를 한 군과 '전혀 없음', '거의 없음', '가끔 있었음'에만 체크를 한 군으로 나누는 것이 합당할 것으로 생각하였다. 또한, 생애초기스트레스가 자율신경계에 영향을 주는 기전이 반복적이고 만성적인 스트레스가 시상하부-뇌하수체-부신피질 축을 과활성화 시키고, 이로 인하여 자율신경계에 영향을 주는 것으로[18,19] 한 문항이라도 '자주 있었음'을 답한 군과 나머지를 비교를 하는 것이 생애초기스트레스에 따른 심박변이도의 차이를 보기에 적합할 것으로 생각한다. 주요우울장애 환자에서 '전혀 없음', '거의 없음', '가끔 있었음'을 한 가지로 묶고 '자주 있었음'을 한 항목으로 분류하여 생애초기스트레스 선별검사의 신뢰도 분석결과(Cronbach α) 신뢰도는 0.733으로 '전혀 없음', '거의 없음', '가끔 있었음', '자주 있었음'의 4점 척도로 나눴을 때의 신뢰도 0.783과 큰 차이가 없었다.

아동기 학대 경험에 대한 설문지

이 설문지는 생애초기스트레스의 세부항목을 평가하기 위하여 사용되었다. 이 설문지는 정서학대(emotional abuse, 5문항), 신체학대(physical abuse, 9문항), 방임(neglect, 10문항), 성학대(sexual abuse, 10문항), 부부폭력노출(inter-parental violence, 10문항)의 항목으로 구성되었으며, 높은 점수일수록 학대를 더 많이 받은 것을 나타낸다. Oh[24]의 연구에서 아동기 학대 경험에 대한 설문에서 신뢰도(Cronbach α)는 정서학대 0.79, 신체학대 0.81, 방임 0.88, 성학대 0.80, 부부폭력노출 0.95로 신뢰도가 나타났다.

통계분석

두 집단의 인구통계학적 특징 및 임상적 특징은 카이제곱 검정(chi-square test)과 만 휘트니(Mann-Whitney test) 검정을 사용하여 분석하였다. 생애초기스트레스의 유무에 따라 나타나는 심박변이도 지표는 만 휘트니(Mann-Whitney test) 검정을 사용하여 두 집단의 차이를 비교분석하였다. 생애초기스트레스의 세부 항목과 심박변이도 지표의 상관성을 보기 위하여 Spearman 상관분석을 사용하였다. 통계분석은 SPSS 18.0 version을 사용하였고 모든 통계의 유의 수준은 $p<0.05$로 하였다.

결 과

두 집단의 사회인구학적 특징과 임상적 특징은 표 1과 같다. 생애초기스트레스 군 25명, 대조군 15명의 성별, 결혼 유무, 나이, 교육 정도, 벡우울척도 점수에서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

두 집단의 생애초기스트레스 세부항목의 점수와 심박변이도 지표의 값은 표2와 같다. 생애초기스트레스를 자주 경험했다고 보고한 군에서 그렇지 않은 대조군과 비교하여 생애초기스트레스의 세부항목 중 정서학대(14.38±7.83 vs. 6.40±5.89, p=0.003), 부부폭력노출(1.24±1.07 vs. 0.66±0.52, p=0.030)이 통계학적으로 유의하게 높게 나타났다. 심박변이도 지표에서는 생애초기스트레스 군이 대조군과 비교하여 SDNN(38.80±13.05 vs. 53.53±19.47, p=0.030)과 TP(7.07±0.69 vs. 7.72±0.77, p=0.016)에서 통계학적으로 유의하게 낮은 결과를 보였다. RMSSD(24.84±13.33 vs. 27.27±13.28, p=0.562), LF(52.10±4.24 vs. 52.06±3.22, p=0.804), HF(47.91±4.24 vs. 47.90±4.23, p=0.761)에서는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

표 3은 생애초기스트레스 세부항목과 심박변이도 지표와의 상관 관계 분석 결과, 생애초기스트레스 5개의 세부항목과 심박변이도 지표들 사이에 유의한 상관 관계를 보이지 않았다.

고 찰

이 연구는 주요우울장애 환자를 대상으로 하여, 생애초기스트레스에 따른 심박변이도 지표들의 차이와 생애초기스트레스의 세부항목과 심박변이도 지표들 간의 상관성을 알아보았다.

우선, 생애초기스트레스에 따른 심박변이도의 차이에서는 생애초기스트레스가 뚜렷한 주요우울장애 환자군에서 SDNN, TP가 통계학적으로 유의하게 낮았고, RMSSD, LF, HF 는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 심박변이도는 여러 방법으로 분석할 수 있는데, 그 중 시간 영역과 주파수 영역 분석이 가장 대표적으로 활용된다. 시간 영역 분석으로는 SDNN, RMSSD 등이 있고, 주파수 영역 분석에는 TP, HF, LF 등이

Table 1. Demographic and clinical characters of subjects

	ELS group (n=25)	Non ELS group (n=15)	p-value
Male/female	10/15	5/10	0.673
Single/married	19/6	9/6	0.311
Age (years)	27.0±6.6	30.4±8.0	0.192
Education (years)	15.04±2.1	14.53±2.2	0.489
BDI	30.92±10.0	26.53±11.6	0.148

Values are presented as mean±SD. Chi-square test for categorical variable and Mann-Whitney tests for continuous variable were performed. ELS : early life stress, BDI : beck depression inventory

Table 2. Comparison of early life stress profile and heart rate variability measures depending on the early life stress

	ELS group (n=25)	Non ELS group (n=15)	p-value
Early life stress			
Emotional abuse	14.38±7.83	6.40±5.89	0.003*
Physical abuse	7.77±6.68	4.06±5.05	0.053
Neglect	5.18±6.58	1.62±2.65	0.094
Sexual abuse	0.79±1.12	0.38±0.53	0.422
Domestic violence	1.24±1.07	0.66±0.52	0.030*
Heart rate variability			
SDNN	38.80±13.05	53.53±19.47	0.030*
RMSSD	24.84±13.33	27.27±13.28	0.562
TP	7.07±0.69	7.72±0.77	0.016*
LF	52.10±4.24	52.06±3.22	0.804
HF	47.91±4.24	47.90±4.23	0.761

Values are presented as mean±SD. Mann-Whitney tests were performed. * : p values less than 0.05 were considered significant. ELS : Early life stress, SDNN : standard deviation of the NN interval, RMSSD : the square root of the mean squared differences of successive NN intervals, TP : total power, LF : low frequency, HF : high frequency

Table 3. Spearman correlation coefficeints between early life stress profiles and heart rate variability measures

	SDNN	RMSSD	TP	LF	HF
Emotional abuse	−0.106	−0.64	−0.131	0.169	−0.169
Physical abuse	0.079	0.122	0.069	−0.098	0.100
Neglect	−0.110	0.009	−0.135	−0.193	0.200
Sexual abuse	−0.052	0.034	−0.064	−0.241	0.243
Domestic violence	−0.174	−0.193	−0.169	−0.061	0.066

* : p values less than 0.05 were considered significant

있다. 시간 영역 분석에서 SDNN(standard deviation of the NN interval)은 연속된 심전도 기록에서 각각의 QRS complex 사이의 간격(normal-to-normal interval, 이하 NN interval)들의 표준편차를 측정한 것으로 기록 시간 동안에 심박동의 변화가 얼마나 되는지를 나타내는 지표이다. 심박동 변이가 크고 불규칙할수록 SDNN의 값이 커지고, 심박동 변이가 단조로울수록 SDNN의 값은 작아진다. SDNN의 생리적 의미는 심박변이도 전체를 대표하는 지표로서, 심장 리듬의 반응성을 나타낸다고 할 수 있다. SDNN 값이 작다는 것은 심장리듬의 반응성이 낮아져 전반적인 건강 상태 및 자율신경계 조절기능이 저하된 것을 반영한다. RMSSD(the square root of the mean squared differences of successive NN intervals)는 연속되는 NN interval차의 제곱 평균에 대한 제곱근이다. RMSSD는 심박동의 단기간 변이도를 반영하여, 주파수 영역 분석의 고주파수(high frequency, 이하 HF)값과 상관성이 높으며, 부교감신경계 활성도를 주로 반영한다. RMSSD 값이 작다는 것은 부교감계 활성도가 저하되는 것을 의미한다. 주파수 영역 분석에서 TP(total power)는 VLF(very low frequency), LF(low frequency), HF(high frequency)를 포함한 모든 대역 성분의 합을 의미한다. 이는 시간 영역 분석의 SDNN과 유사한 의미를 가지며, 전반적인 자율 신경계의 활동 정도를 반영하고, 대게 만성 스트레스나 신체 질환이 있는 경우 자율신경계 조절 능력 저하로 TP값이 감소한다. HF(Low frequency)는 일반적으로 0.15~0.4Hz의 상대적으로 고주파 대역의 강도를 의미한다. HF의 생리적 의미에 대해서는 잘 밝혀져 있는데, 심장으로 분지하는 미주 신경의 활성도를 반영하므로 부교감신경계의 활성도를 반영한다. 부교감신경계 활성도 저하와 연관된 불안, 공포, 지속적인 스트레스 등의 상태에서 HF가 감소할 수 있다. LF(Low frequency)는 일반적으로 0.04~0.15 Hz의 상대적으로 저주파 대역의 강도를 의미한다. LF의 생리적 의미에 대하여는 연구자에 따라 차이가 있다. LF가 교감 신경계의 활성을 나타낸다는 주장도 있으나, 다른 연구자들은 교감 신경계와 부교감 신경계 모두에 영향을 받는다고 보고하고 있다. LF는 교감신경계가 항진되어 있는 편두통 환자에서 LF값이 높아지기도 하고, 피로 상태에서는 LF값이 낮아진다고 한다.[3]

이 연구에서는 생애초기스트레스에 따른 심박변이도 비교에서 생애초기스트레스 군이 대조군에 비하여 SDNN, TP가 통계학적으로 유의하게 낮았다. SDNN, TP는 모두, 전반적인 자율 신경계의 조절 능력을 반영하는 지표로서, 생애초기스트레스를 경험한 환자에서 전반적인 자율 신경계의 조절 능력이 떨어져 있다는 것을 의미한다. 생애초기스트레스가 시상하부-뇌하수체-부신피질 축의 이상을 통하여 자율신경계의 이상을 초래한다는 점을 고려할 때 이 결과는 자율 신

경계를 객관적으로 측정할 수 있는 도구인 심박변이도 검사를 통하여 자율신경계 기능이상을 확인하였다는 데에 의의가 있다. Meyer 등[21]의 연구에서도 생애초기스트레스와 심박변이도 지표 중 RMSSD 간의 상관관계를 보여, 생애초기스트레스가 심박변이도에 영향을 준다는 점에서 연관성 있는 결과라 할 수 있겠다. 이 연구에서는 부교감신경계 활성도를 나타내는 RMSSD에서는 통계학적으로 유의한 차이는 없었는데, Meyer 등의 연구에서는 과제를 수행하고 심박변이도 검사를 시행하였던 점, 경계성인격장애, 외상후스트레스장애 환자를 대상으로 하였던 점으로 인하여 이 연구의 결과와 차이가 있을 수 있던 부분으로 생각한다.

생애초기스트레스의 세부항목과 심박변이도 지표들간의 상관성 분석에서는 유의한 상관관계 보이지 않았다. 유의한 상관관계를 보이지 않은 이유는 집단의 크기가 작은 점, 심박변이도에 영향을 줄 수 있는 다양한 변수를 통제하지 못한 점 등이 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다.

이 연구는 이 밖에도 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 이 연구는 생애초기스트레스를 자기 보고 설문지로 시행한 연구라는 점에서 연구 방법에서 한계점이 있다. 연구 대상자들은 우울한 기분 등의 증상들이 생애초기스트레스를 보고하는데 영향을 주었을 가능성이 있으며, 생애초기스트레스 경험을 회상하는데 어려움이 있을 수 있겠다. 하지만, 아동기 학대 경험과 성인기 정신과적 질환의 연관성에 대한 연구에서 우울증 환자의 아동기 학대 경험은 전향적 조사와 후향적 조사간의 차이는 없었다.[26] 둘째, 이 연구에서 생애초기스트레스의 심각도로 두 군을 나누기 위하여 사용된 연구팀이 자체적으로 제작한 생애초기스트레스 선별검사지에 대한 신뢰도 및 타당도 검증이 되지 않았다는 점이다. 이 선별검사지에 대한 신뢰도 및 타당도 검증을 위한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다. 셋째, 이 연구는 대상자가 40명으로 표본의 수가 적었다는 점과 특히 생애초기스트레스가 없는 주요우울장애 환자의 비율이 작았다는 점이다. 표본의 수를 충분히 확보하여 두 군의 차이를 분석하는 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다. 넷째, 심박변이도의 영향을 줄 수 있는 약물, 음주, 흡연력, 신체활동량, 카페인 등의 변수를 통제하지 못했다는 점이다. 여러 제한점에도 불구하고, 이 연구는 주요우울장애 환자에서 생애초기스트레스가 자율신경계에 영향을 미칠 수 있다는 가능성을 객관적인 검사도구인 심박변이도를 통해서 확인하였다는 점에 의미가 있다.

결 론

주요우울장애 환자에서 생애초기스트레스 경험이 자율신경계의 이상을 초래할수 있다는 점을 심박변이도 측정결과 분석을 통하여 확인할 수 있었다. 따라서, 주요우울장애환자에서 생애초기스트레스 경험이 뚜렷한 환자들에게는 동반된 자율신경계 기능이상을 고려한 추가적인 치료적 접근이 필요할 것으로 생각한다.

중심 단어 : 우울증 · 생애초기스트레스 · 심박변이도.

REFERENCES

1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 5th Edition. Washinton DC. APA press;2013. p.160-168.
2) Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Synopsis of psychiatry 11th edition. Wolters Kluwer;2014. p.347-380.
3) Kim W, Woo JM, Chae JH. Heart Rate Variability in Psychiatry. J Korean Neuropsychiatr Assoc 2005;44:176-184.
4) Hon EH, LEE ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations. Am J Obstet Gynecol 1963;87:814-826.
5) Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. Med J Aust 1978;2:52-53.
6) Bigger JT, Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. Circulation 1992;85:164-171.
7) 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.
8) Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. Eur Heart J 1989;10:1060-1074.
9) Pratt LA, Ford DE, Crum RM, Armenian HK, Gallo JJ, Eaton WW. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction prospective data from the Baltimore ECA follow-up. Circulation 1996;94:3123-3129.
10) Carney RM, Rich MW, Tevelde A, Saini J, Clark K, Jaffe AS. Major depressive disorder in coronary artery disease. Am J Cardiol 1987; 60:1273-1275.
11) Gonzalez MB, Synderman TB, Colket JT, Arias RM, Jiang JW, O'Connor CM, et al. Depression in patients with coronary artery disease. Depression 1996;4:57-62.
12) Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. Biol Psychiatry 2010;67: 1067-1074.
13) Burgess RL, Conger RD. Family interaction in abusive, neglectful, and normal families. Child Dev 1978;49:1163-1173.
14) MacMillan HL, Fleming JE, Streiner DL, Lin E, Boyle MH, Jamieson E, et al. Childhood abuse and lifetime psychopathology in a community sample. Am J Psychiatry 2001;158:1878-1883.
15) Bernet CZ, Stein MB. Relationship of childhood maltreatment to the onset and course of major depression in adulthood. Depress Anxiety 1999;9:169-174.
16) Klein DN, Arnow BA, Barkin JL, Dowling F, Kocsis JH, Leon AC, et al. Early adversity in chronic depression: clinical correlates and response to pharmacotherapy. Depress Anxiety 2009;26:701-710.
17) Dube SR, Anda RF, Felitti VJ, Chapman DP, Williamson DF, Giles WH. Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide throughout the life span: findings from the Adverse Childhood Experiences Study. JAMA 2001;286:3089-3096.
18) Kaufman J, Charney D. Effects of early stress on brain structure and function: implications for understanding the relationship between child maltreatment and depression. Dev Psychopathol 2001;13:451-471.

19) Dallman MF, Akana SF, Laugero KD, Gomez F, Manalo S, Bell ME, et al. A spoonful of sugar: feedback signals of energy stores and corticosterone regulate responses to chronic stress. Physiol Behav 2003; 79:3-12.
20) Chelsea Pretty, Deborah D O'Leary, John Cairney and Terrance J Wade. Adverse childhood experiences and the cardiovascular health of children: a cross-sectional study. BMC Pediatrics 2013;13:208-215.
21) Meyer PW, Müller LE, Zastrow A, Schmidinger I, Bohus M, Herpertz SC, et al. Heart rate variability in patients with post-traumatic stress disorder or borderline personality disorder: relationship to early life maltreatment. J Neural Transm (Vienna) 2016;123:1107-1118.
22) Han OS, Hong JP. Korean version of Structured Clinical Interview for DSM-IV. Seoul: Hana Medical Publishing Company;2000.
23) Rhee MK, Lee YH, Park SH, Sohn CH, Chung YC, Hong SK, et al. A standardization study of Beck depression inventory I-Korean version (K-BDI): reliability and factor analysis. Korean J Psychopathol 1995;4:77-95.
24) Oh HJ. Effects of childhood abuse and exposure to parental violence on problem in drinking in later life (In Korean). Seoul: Yonsei University;2004.
25) Heim C, Binder EB. Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. Exp Neurol 2012;233:102-111.
26) Scott KM, McLaughlin KA, Smith DA, Ellis PM. Childhood maltreatment and DSM-IV adult mental disorders: comparison of prospective and retrospective findings. Br J Psychiatry 2012;200:469-475.