

주요 우울 장애, 정신분열병, 양극성 장애 및 정상 대조군에서의 N100 진폭경사

양은경¹⁾²⁾ · 이승환^{1)2)†} · 오성희¹⁾ · 김상래²⁾³⁾

N100 Amplitude Slopes in Major Depressive Disorder, Bipolar Disorder, Schizophrenia and Normal Controls

Eunkyoung Yang, M.D.,¹⁾²⁾ Seung-Hwan Lee, M.D., Ph.D.,^{1)2)†} Sunghee Oh, M.A.,¹⁾ Sangrae Kim, B.A.²⁾³⁾

ABSTRACT

Objectives : N100 amplitude slope (the intensity dependence of the cortical auditory evoked potentials) is widely considered as an indirect indicator of central serotonergic neurotransmission. However, there are only a few studies about N100 amplitude slopes of major psychiatric disorders. In this study, we examined N100 amplitude slope differences among major depressive disorder (MDD), bipolar disorder (BD), schizophrenia (SCZ) and normal controls (NC).

Methods : We measured the N100 amplitude slopes of 35 patients with MDD, 33 patients with BD, 27 patients with SCZ and 35 NC subjects. Amplitude differences from N1 to P2 at the five different sound intensities (55, 65, 75, 85 and 95dB) were examined at Cz electrode. The N100 amplitude slope was calculated as the linear regression of five N1/P2 peak-to-peak amplitudes across stimulus intensities.

Results : BD patients showed significantly reduced N100 amplitude slope compared with NC (0.54 ± 0.70 vs. 0.96 ± 0.72 , $p=0.035$). N100 amplitude slope of SCZ patients was significantly reduced compared with NC (0.50 ± 0.47 vs. 0.96 ± 0.72 , $p=0.027$). N100 amplitude slope of BD patients was significantly lower than that of MDD patients (0.54 ± 0.70 vs. 0.94 ± 0.60 , $p=0.046$). SCZ patients also showed significant reduction of N100 amplitude slope compared with MDD patients (0.50 ± 0.47 vs. 0.94 ± 0.60 , $p=0.036$). There was no significant difference of N100 amplitude slope between MDD patients and NC (0.94 ± 0.60 vs. 0.96 ± 0.72 , $p=1.000$).

Conclusion : Interestingly, the N100 amplitude slopes of BD and SCZ were reduced compared to NC and MDD patients. Our results suggest the predictive use of N100 amplitude slope in making differential diagnoses of major psychiatric disorders. Clinical implications of N100 amplitude slope in major psychiatric disorders were discussed.

KEY WORDS : N100 amplitude slope · Central serotonergic neurotransmission · Major depressive disorder · Bipolar disorder · Schizophrenia.

¹⁾인제대학교 의과대학 일산백병원 신경정신과학교실

Neuropsychiatry, Inje University College of Medicine, Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea

²⁾인제대학교 의과대학 일산백병원 임상감정인지기능연구소 *Clinical Emotion and Cognition Research Laboratory, Inje University College of Medicine, Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea*

³⁾연세대학교 인지과학 협동과정 *Cognitive Science, Yonsei University, Seoul, Korea*

†교신저자 : 이승환, 411-706 경기도 고양시 일산서구 대화동 2240

전화) (031) 910-7260, 전송) (031) 910-7268, E-mail) lshpss@paik.ac.kr

서 론

세로토닌은 수면-각성 주기, 공격성, 기분 및 불안, 성적 행동들, 지각운동성 반응과 학습을 포함하는 여러 행동적 기능에서 주요한 역할을 한다. 또한 우울증, 불안 장애, 정신분열병 및 충동조절 장애 등의 정신과적 질환에서도 세로토닌의 조절이상성이 크게 관련이 있는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 따라서 뇌내 세로토닌 기능을 평가하는 것은 정신과적 질환의 진단에 있어서 중요성을 가지며 더욱 정확하고 효과적인 약물치료 증재에 도움이 될 것이다.

특히 우울증에 있어서 중추 세로토닌 및 아드레날린 기능부전에 대한 신뢰할만한 지표(indicator)에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 이 중 몇몇 연구자들은 우울증 환자들에서의 세로토닌 조절이상에 대한 연구에 있어 청각 유발 전위를 이용하였다.

사건유발전위(event related potential, 이하 ERP) 형태로써 뇌파(electroencephalography, 이하 EEG)로부터 얻은 청각 자극에 대한 피질 반응은 세 개의 전형적인 구성요소들로 이루어져 있다; 자극 시작 후 약 50ms에서의 양성 전위인 P1, 약 100ms에서의 음성 전위인 N1, 그리고 약 200ms에서의 양성 전위인 P2가 그 구성요소들이다. 청각 자극 강도의 증가는 ERP 진폭의 증가로 반영된다. 전형적으로 기울기 값으로 변환시킬 수 있는 진폭 변화를 얻기 위해 몇 개의 자극 강도를 이용하며, 진폭 변화는 10dB마다의 변화를 μV 단위로 얻는다.²⁾ 소리가 증가함에 따라 변화하는 뇌전위의 변화량(기울기)은 '음의 강도 의존적 진폭변화량' (loudness dependence of auditory evoked potential, 이하 N100 진폭경사라고 지칭)이라고 정의된다.³⁾ 이러한 진폭변화량이 클수록 낮은 세로토닌 신경전달을 반영하고 진폭변화량이 작으면 높은 세로토닌 신경전달을 반영한다고 추정된다.⁴⁾

N100 진폭경사와 세로토닌 시스템과의 관련성에 관한 동물 실험들이 많이 이루어져 왔다. 급성 트립토판 결핍의 효과를 연구하는 중 청각피질에서 세로토닌의 역할이 중요함을 제시하였고 2차 청각피질보다는 1차 청각피질이 피질 지역들 중 세로토닌 신경섬유의 밀도가 가장 높은 곳 중 하나라는 것이 밝혀져 왔다.⁵⁻⁸⁾ Juckel 등⁴⁾은 고양이의 등쪽 솔기핵(dorsal raphe nucleus)에 5-HT1A 효현제와 길항제를 미량 투여 후, 1차 및 2차 청각피질에서 경막외로 기록된 청각유발전위(auditory evoked po-

tentials)를 연구하였다. 이들은 세로토닌 등쪽 솔기핵 신경의 발화율을 방해하는 5-HT1A 효현제 투여는 1차 청각피질로부터 더 강한 강도의 청각유발전위를 발생시켰으며, 반면 5-HT1A 길항제의 투여는 기준선과 비교했을 때 AEP의 감소를 일으킴을 발견하였다.

또한 N100 진폭경사와 우울증 환자의 항우울제에 대한 치료 반응성에 대한 여러 연구가 있다. 우울증 환자들에서 4주 동안 selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) (citalopram, paroxetine, sertraline, fluoxetine) 치료전후의 N100 진폭경사는 차이가 없었다.^{3,9)} 하지만 N100 진폭경사가 높을수록 SSRI치료에 대해 반응성은 좋았다. 이 결과는 치료 전 높은 N100 진폭경사가 SSRI에 대한 좋은 치료 반응성의 유용한 지표가 될 수 있음을 제시한다.³⁾

Zuckerman 등¹⁰⁾에 의해 이루어진 N100 진폭경사 및 정신과 질환과의 연관성에 대한 첫 연구들은 N100 진폭경사와 충동성, 공격성 및 흥분 추구 행동과 같은 성격 요소들 간의 관계에 초점을 맞추었고 이후의 연구들에서도 N100 진폭경사는 흥분 추구, 충동성 등과 관련이 깊은 것으로 나타났다.¹¹⁻¹³⁾ Tuchtenhagen 등¹⁴⁾은 약물을 절제하고 있는 엑스터시 사용자들에서 N100 진폭경사가 증가되어 있음을 보고하였고, 오랜 기간 동안의 엑스터시 남용과 관련하여 Croft 등¹⁵⁾은 유사한 결과를 발견하였다.

Juckel 등¹⁶⁾¹⁷⁾은 정신분열병 환자에 있어서 1차 청각피질의 N100 진폭경사가 정상 대조군과 비교하여 현저히 낮은 것을 발견하였다. Gudlowski 등¹⁸⁾은 전구기, 초발 및 만성 정신분열병 환자군을 정상 대조군과 비교하였고 세 군 모두에서 정상 대조군과 비교하여 낮은 N100 진폭경사를 보고하였다.

우울증 및 양극성 장애 환자가 정상인과 비교하여 N100 진폭경사가 어떤 값을 보이는지에 대한 연구는 이루어진 바가 거의 없다. Linka 등¹⁹⁾의 연구에 의하면 약물치료를 받지 않은 우울증 환자들과 정상 대조군간에는 N100 진폭경사가 서로 유의미한 차이를 보이지 않았다. Brocke 등¹²⁾은 양극성 장애 환자들에서 N100 진폭경사가 증가되어 있음을 보고하였다. Hegerl 등²⁰⁾은 리튬치료에 반응하는 양극성 장애 환자들에서 N100 진폭경사가 증가되어 있음을 보고하였다.

이전의 연구들에서 N100 진폭경사가 세로토닌 기능 이상의 평가에 있어 유용하다는 보고들이 증가하고 있으나

주요 정신질환에서 N100 진폭경사의 증감에 대한 연구는 아직 많지 않다. 본 연구에서는 주요 우울 장애, 양극성 장애 및 정신분열병 환자들에서 N100 진폭경사에 있어 정상 대조군과 어떠한 차이가 있는지를 비교해 보고자 한다.

방 법

1. 대상 및 증상 척도

2007년 1월부터 2009년 2월까지 일산백병원 신경정신과에 내원한 외래 및 입원 환자 중 18세에서 60세까지의 주요 우울 장애(N=35), 양극성 장애(N=33) 및 정신분열병 환자(N=27)와 정신과적 병력이 없는 정상 대조군(N=35)을 모집하였다(표 1). N100 진폭경사의 측정은 약물 투여 후 2주가 되기 이전에 시행하여 약물로 인한 영향을 최소화하였다.

환자군은 정신과 전문의에 의해 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (이하 DSM-IV)²¹⁾ 진단 기준상 각각 주요 우울 장애, 양극성 장애 및 정신분열병으로 진단받은 자를 대상으로 하였다. 정상 대조군은 Axis I상 다른 진단의 과거력이 없는 자를 대상으로 하였고 Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorder(이하 SCID-II)²²⁾를 시행하여 Axis II상 진단을 배제하였다. 4군 모두 1) 중추신경계 질환(간질, 기질성 정신질환 포함)의 병력이 있거나 현재 앓고 있는 자, 2) 알코올 및 약물 남용의 병력이 있는 자, 3) 전기경련치료의 병력이 있는 자, 4) 정신지체인 자, 5) 의식의 소실을 동반한 두부손상의 병력이 있는 자는 배제하였다.

주요 우울 장애의 임상 증상은 hamilton rating scale

for depression(이하 HAMD)을 사용하여 평가하였고 양극성 장애의 조증 증상은 Young Mania Rating Scale(이하 YMRS)로 평가하였다. 정신분열병의 임상 증상은 Positive and Negative Syndrome Scale(이하 PANSS)로 평가하였다.

2. 뇌파측정 및 자료분석

Neuroscan Synamp amplifier(Compumedics USA, El Paso, TX, USA)와 Ag-AgCl electrodes가 10~20 체계에 의해 심어져 있는 Quick Cap을 사용하여 뇌파를 측정하였다. Fp1/Fp2, F7/F8, F5/F6, F3/F4, F1/Fz/F2, F9/F10, F7/F8, FC5/FC6, FC3/FC4, FC1/FC2, T9/T10, T7/T8, C5/C6, C3/C4, C1/Cz/C2, TP7/TP8, CP5/CP6, CP3/CP4, CP1/CP2, P9/P10, P7/P8, P5/P6, P3/P4, P1/Pz/P2, PO9/PO10, PO7/PO8, PO1/PO2 그리고 O1/Oz/O2의 전극에서 뇌파를 측정하였다. 접지는 앞이마(forehead)를 사용하였고, reference 전극은 M1, M2를, 수직안구전도(vertical electrocogram, 이하 EOG)는 우측 안구의 위아래 두 곳에서, 수평안구전도(horizontal EOG)는 양안의 외안각(outer canthi)에서 측정하였다. 전극 저항은 10k Ω 이하가 되게 하였으며, 통과 주파수(bandpass)는 1~100Hz로 하였고, sampling rate는 1,000Hz였다.

자극은 5가지 종류의 청각 자극을 사용하였는데 55, 65, 75, 85, 95dB 5가지 종류의 1,000Hz 소리 자극을 사용하였고 자극 제시 시간은 80ms였다. 상승하강은 10ms, 자극간의 간격은 500~900ms 사이를 무작위로 하였다. 환자는 조용한 검사실에서 편안히 앉아있게 하였으며 소리 자극은 SONY MDR-D777 헤드폰을 통해 피험자에게 제시되었다. 제시된 총 자극 개수는 1,000개였으며

Table 1. Demographic characteristics of participants

	NC (N=35) Mean (SD)	MDD (N=35) Mean (SD)	BD (N=33) Mean (SD)	SCZ (N=27) Mean (SD)	Statistics
Age (year)	33.37 (9.90)	39.80 (10.15)	37.03 (13.37)	32.63 (10.37)	p=0.034
Gender (male/female)	18/17	7/28	8/25	14/13	p=0.006
Duration of illness (year)		1.69 (2.60)	4.53 (6.38)	6.96 (6.75)	
HAMD		25.09 (6.18)			
YMRS			16.88 (9.32)		
PANSS				80.40 (25.71)	

NC : normal control, MDD : major depressive disorder, BD : bipolar disorder, SCZ : schizophrenia, SD : standard deviation, HAMD : hamilton rating scale for depression, YMRS : Young Mania Rating Scale, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale

총 검사시간은 약 15분 이내였다. 자극의 제시 및 뇌파와의 동기화는 E-Prime(Psychology Software Tools, Inc., Pittsburgh, PA, USA)를 통해 시행되었다.

측정된 뇌파는 Scan 4.3(Compumedics USA, El Paso, TX, USA) 프로그램을 이용하여 분석하였다. 눈깜빡거림(eye-blinks)은 기존에 검증된 수학적 방법론에 의해 제거되었다.²³⁾ 전극 FP1, FPz, FP2, AF3, AF4, F7, F5, F3, F1, Fz, F2, F4, F6, F8 그리고 Cz에서 과형의 진폭이 $70\mu V$ 를 넘으면 잡파로 간주되어 제거하였다. 잡파 제거 후 자극 전 $-100ms$ 값을 이용하여 기저선 교정(baseline correction)을 시행하였다. 뇌파 값은 자극제시점을 기준으로 동기화시켰다. 사용된 band pass filtering은 $0.1\sim 30Hz$ 였다. N100은 Cz 전극위치에서 자극제시 후 $80\sim 140ms$ 사이의 가장 큰 음성 전위값을 보인 것으로 하였다. N100 전위값은 N100 꼭짓점과 P200(N100 이후 나타나는 첫 번째 양성전위) 꼭짓점의 차이(N1 peak to P2 peak)로 측정하였고 N100 잠복기는 자극제시 시점으로부터 음성 전위극점까지의 시간으로 측정하였다. N100 진폭경사는 5가지 제시된 소리에 반응하는 N100 진폭을 선형회기(linear regression)식에 의거

하여 10dB 기준에 따라 계산하였다. 통계처리는 SPSS version 17.0 프로그램을 이용하였다.

결 과

연구 대상자들의 인구 통계학적 특징 및 임상척도의 결과는 표 1에 제시되어 있다. 정상 대조군의 평균 연령은 33.37 ± 9.90 세, 주요 우울 장애 환자군은 39.80 ± 10.15 세, 양극성 장애 환자군은 37.03 ± 13.37 세, 정신분열병 환자군은 32.63 ± 10.37 세였다. 대상자들은 평균 연령에 있어 유의한 차이를 보였으며($p=0.034$) 정상 대조군과 주요 우울 장애 환자군간($p=0.075$), 그리고 주요 우울 장애 환자군과 정신분열병 환자군간은($p=0.059$) 나이에 있어 의미 있는 차이를 보였다. 그러나 각 군별로, 또한 전체 집단의 Pearson 상관분석에서 N100 진폭경사는 나이에 따라 의미 있는 상관을 보이지 않았다($p>0.05$). 정상 대조군의 성별 구성은 남자 18명, 여자 17명이었고, 주요 우울 장애는 남자 7명, 여자 28명이었으며, 양극성 장애는 남자 8명, 여자 25명, 정신분열병은 남자 14명, 여자 13명이었다. 각 군의 성별 구성은 유

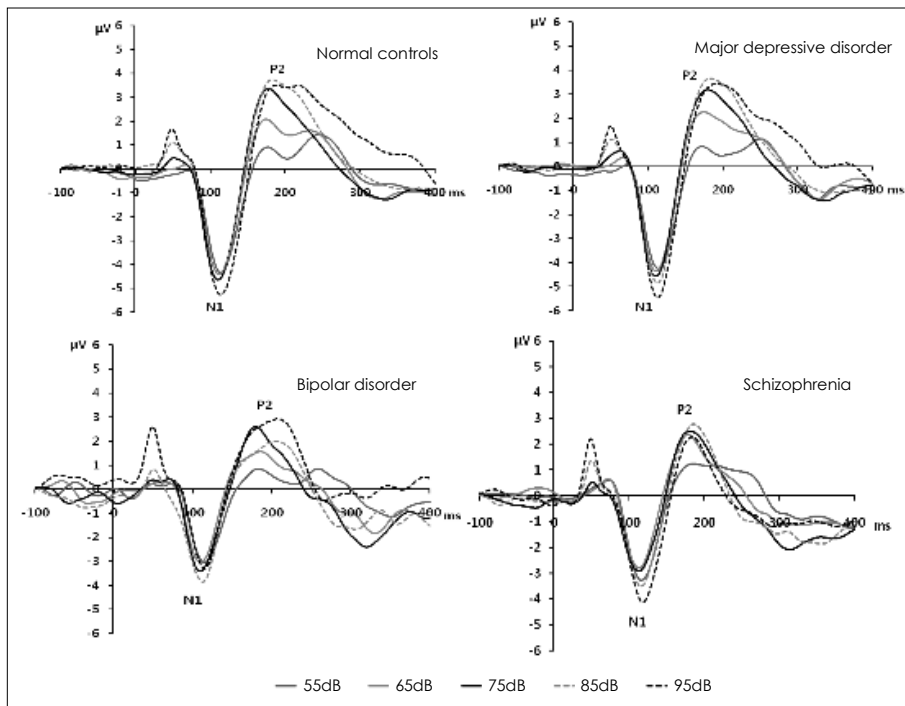


Fig. 1. Group averages of event-related potential waves at electrode Cz in patients with major depressive disorder, bipolar disorder, schizophrenia and normal controls. Lines indicate five stimulus intensity levels ranging from 55 to 95dB.

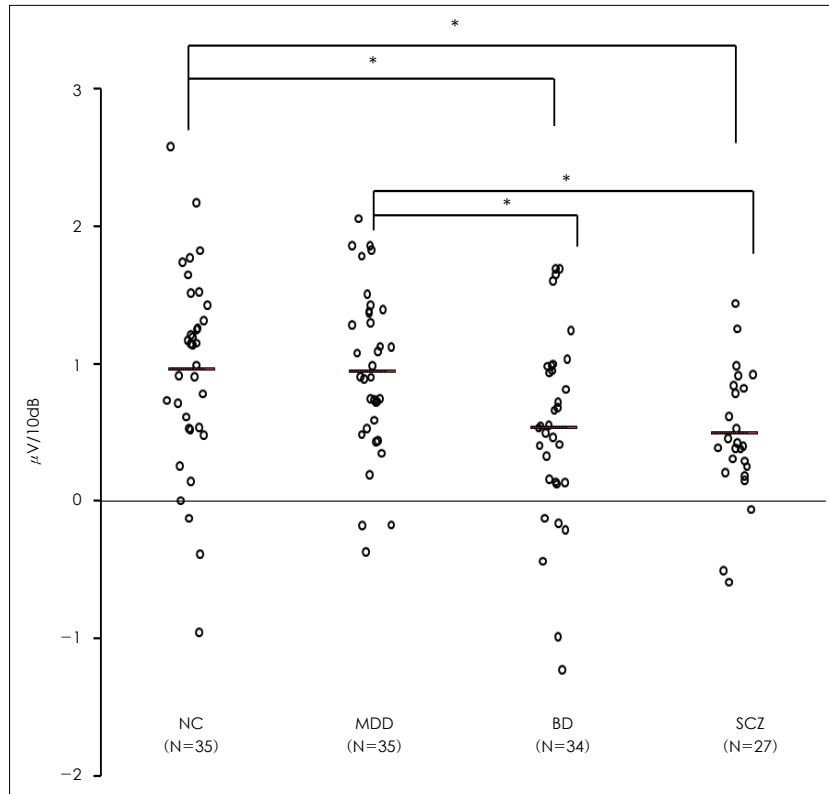


Fig. 2. Scattergram of N100 amplitude slope of patients with major psychiatric disorders. Short horizontal bars mean the average N100 amplitude slopes of each group. * : $p < 0.05$. NC : normal controls, MDD : major depressive disorder, BD : bipolar disorder, SCZ : schizophrenia.

의한 차이를 보였지만($\chi^2=12.405$, $p=0.006$) 전체 대상자들의 성별에 따른 N100 진폭경사의 차이는 유의하지 않았다($t=-1.468$, $p=0.145$).

각 질환별로 5가지 소리에 따른 N100 진폭 변화양상은 그림 1에 제시되어 있다. 각 환자군 및 정상 대조군의 N100 진폭경사의 분포 및 평균값은 그림 2에 나와 있다. N100 진폭경사($\mu V/10dB$)는 양극성 장애 환자군에서 정상 대조군에 비해 유의한 저하를 보였으며(0.54 ± 0.70 vs. 0.96 ± 0.72 , $p=0.035$), 정신분열병 환자군에서도 정상 대조군에 비해 N100 진폭경사의 유의한 저하를 보였다(0.50 ± 0.47 vs. 0.96 ± 0.72 , $p=0.027$). 또한 양극성 장애 환자군은 주요 우울 장애 환자군에 비해 N100 진폭경사가 유의하게 저하되어 있었고(0.54 ± 0.70 vs. 0.94 ± 0.60 , $p=0.046$), 정신분열병 환자군 역시 주요 우울 장애 환자군에 비해 N100 진폭경사가 유의하게 저하되어 있었다(0.50 ± 0.47 vs. 0.94 ± 0.60 , $p=0.036$). 주요 우울 장애 환자군에서 정상 대조군과 비교

하여 의미 있는 차이를 보이지 않았다(0.94 ± 0.60 vs. 0.96 ± 0.72 , $p=1.000$). 양극성 장애 환자군은 정신분열병 환자군과 비교하여 의미 있는 차이를 보이지 않았다(0.54 ± 0.70 vs. 0.50 ± 0.47 , $p=0.995$). 양극성 장애 환자군내에서 N100 진폭경사 측정 당시를 기준으로 조증 상태의 환자 20명, 우울증 상태의 환자 8명 및 정상기분 상태의 환자 5명간의 N100 진폭경사를 비교했을 때 군 간의 유의한 차이를 보이지 않았다(0.62 ± 0.63 vs. 0.42 ± 0.48 vs. 0.41 ± 1.24 , $p=0.734$).

각 군별로 그리고 전체 집단의 Pearson 상관분석에서 N100 진폭경사는 유병 기간에 따라 의미 있는 상관관계를 보이지 않았으며($p > 0.05$) HAMD, PANSS, YMRS에 따라서도 의미 있는 상관관계를 보이지 않았다.

고 찰

우리의 연구에 의한 첫 번째 주요한 결과는 양극성 장애

에 환자에서 정상 대조군에 비해 N100 진폭경사가 감소되어 있음을 발견한 것이다. 양극성 장애 환자에서 N100 진폭경사가 감소되어 있는 것과 관련하여 고찰해 보면, Hensch 등²⁴⁾은 다혈질 기질(hyperthymic temperament)과 hypomanic personality에서 높은 점수를 보인 대상군에서 N100 진폭경사가 감소되어 있음을 보고하였다. 다혈질 기질과 hypomanic personality는 양극성 장애에 대한 위험 요소로 제안되는 성격 특성들이다.²⁴⁾ 반면 반대되는 결과들도 있는데, Hegerl 등¹¹⁾과 Brocke 등¹²⁾은 흥분 추구 점수가 높을수록 N100 진폭경사가 증가하는 것을 보고하였다. 이와 유사하게 Juckel 등²⁵⁾은 새로움 추구에 있어 높은 점수를 보일수록 N100 진폭경사가 증가하는 것을 보고하였으며, Norra 등¹³⁾은 경계성 인격 장애 환자들에서 정상 대조군과 비교하여 충동성이 심할수록 N100 진폭경사가 증가하는 것을 밝혔다. 흥분 추구, 새로움 추구, 충동성 등의 성격 특성들은 양극성 장애와 관련이 있는 것으로 보고되었다.¹²⁾

이같은 상반되는 연구 결과들은 인격 장애 혹은 성격 특성에 있어 세로토닌 이외에 도파민도 관련되어 있음을 밝히는 다음의 연구들에 의해 어느 정도 설명될 수 있다. Friedel 등²⁶⁾은 경계성 인격 장애에서 도파민 조절 이상이 충동성에 영향을 주는 것으로 보고하였고, Ebstein 등²⁷⁾은 새로움 추구의 특성이 도파민 수용체의 동질이상과 관련이 있다고 밝혔다. 단일양전자방사선촬영(single photon emission computer tomography, 이하 SPECT)을 이용한 Pogarell 등²⁸⁾의 인간을 대상으로 한 연구에서 도파민 신경전달 감소는 N100 진폭경사 증가와 관련이 있었다. N100 진폭경사의 조절에 있어 도파민이 세로토닌과 함께 작용하며 세로토닌과 도파민은 상승적 상호관계를 가지는 것으로 여겨진다.²⁹⁾ 양극성 장애에서 세로토닌 이상에 대해서는 많은 연구가 이루어져 있지 않으나, 대체로 세로토닌 기능 저하가 양극성 장애를 포함한 기분 장애의 선행요인인 것으로 가정되고 있다.³⁰⁾ 또한 세로토닌 기능 저하는 우울증과 조증 모두에서 보이는 특징으로 제시되고 있다.³⁰⁾ 세로토닌 전달을 상승시키는 것은 우울증과 조증 모두에서 치료적인 것으로 알려져 있으며, 급성 세로토닌 결핍은 우울증 혹은 조증을 일으키는 것으로 보고된다.³⁰⁾

본 연구에서 양극성 장애 환자군이 정상 대조군에 비해 감소된 N100 진폭경사를 보였는데, 이는 N100 진폭경사의 조절에 있어 세로토닌뿐 아니라 도파민 신경전

달이 함께 반영된 결과일 수 있다. 혹은 리튬 등 세로토닌 신경전달을 증가시키는 약물의 영향때문에 N100 진폭경사가 감소하였을 가능성도 있다. 양극성 장애 환자군에서 N100 진폭경사가 일반적인 감소를 보이는지, 약물 영향은 어떤지 등을 알아보기 위해 앞으로 더 연구가 이루어져야 할 것이다.

우리의 연구에 의한 두 번째 주요한 결과는 정신분열병 환자군에서 정상 대조군에 비해 N100 진폭경사가 감소되어 있음을 발견한 것이다. Gudlowski 등¹⁸⁾은 정신분열병 환자들을 대상으로 전구기, 초발 및 만성 정신분열병으로 나누어 N100 진폭경사를 측정하였을 때 세군 모두에서 정상 대조군보다 감소된 N100 진폭경사를 보고하였다. 이들은 전구기 정신분열병 환자군만을 대상으로 10개월 후 N100 진폭경사를 재측정하였을 때 N100 진폭경사에 있어 변화가 없음을 보고하였고, 이를 통해 세로토닌 활성도 증가가 정신분열병의 발병 이전부터 존재하며 질병이 진행함에 따라 증가하지 않는다고 제안하였다. 또한 N100 진폭경사 감소가 정신분열병의 진행보다는 정신분열병에 대한 취약성을 나타내는 지표가 될 수 있다고 제시하였다. 보다 이전의 연구들에서도 정신분열병 환자들에서 N100 진폭경사가 감소되어 있는 일차된 결과들이 보고되었다.¹⁶⁾¹⁷⁾

정신분열병에서의 세로토닌 가설은 주로 세로토닌 시스템에 영향을 주는 d-lysergic acid diethylamide(이하 LSD)의 환각유발 효과에 대한 초기 연구들로부터 나왔다.³¹⁾ 이후의 연구들도 LSD가 5-HT_{2A} 수용체를 자극하여 정신병 유발 효과를 보이는 것을 밝혀냈다. 환각을 유발하는 N-methyl-D-aspartate(이하 NMDA) 길항제는 세로토닌 신경을 탈억제시킴으로써 효과를 나타내는 것으로 NMDA 길항제에 의해 유발된 정신병적 증상은 비정형 항정신병약물과 선택적 5-HT_{2A} 길항제에 의해 차단된다.³²⁾ 정신분열병 환자들의 사후 연구, 척수내의 5-Hydroxyindoleacetic acid(이하 5-HIAA) 연구, 유전자 연구 및 신경영상학적 검사 등에 따르면 정신분열병 환자들에서는 뇌내 세로토닌 신경전달이 증가되어 있다.³³⁾

본 연구에서 정신분열병 환자군은 정상 대조군에 비해 N100 진폭경사가 감소된 결과를 보였다. N100 진폭경사의 감소는 뇌내 세로토닌 활성도의 증가를 반영하는 것으로 추정되므로⁴⁾ 본 연구 결과는 정신분열병 환자들에서 뇌내 세로토닌 신경전달이 증가되어 있음을 지지하

는 이전 연구들과도 맥락을 같이 한다.³¹⁻³³⁾ 그러나 정신 분열병 환자에서의 N100 진폭경사 이상에 있어 세로토닌 신경전달뿐 아니라 도파민 등 다른 신경전달물질이 관련할 가능성이 존재하므로 결과의 해석에 있어서 주의 를 요한다.

우리의 연구에 의한 세 번째 주요한 결과는 양극성 장애에서 주요 우울 장애에 비해 N100 진폭경사가 감소되어 있음을 발견한 것이다. 앞에서 말한 바와 같이 양극성 장애와 단극성 우울 장애에서 공통적으로 세로토닌 신경전달이 저하되어 있는 것으로 보고된다.³⁰⁾ 양극성 장애에서 세로토닌 기능이 저하된 상태에서 노르에피네프린 신경전달이 증가하는 경우 조증이 나타나며 감소하는 경우에는 우울증이 나타나는 것으로 여겨진다.³⁰⁾ Sher 등³⁴⁾은 양극성 및 단극성 우울 장애에서 fenfluramine 을 투여하였을 때 프로락틴의 농도를 측정하여 양극성 및 단극성 우울 장애 모두에서 세로토닌 신경전달이 상당한 정도로 감소되어 있는 것을 보고하였다.

본 연구에서 양극성 장애 환자군은 주요 우울 장애 환자군에 비해 감소된 N100 진폭경사를 보였는데, 이러한 소견은 양극성 장애의 병리가 단순히 세로토닌 조절 이상 이외에 도파민, 노르에피네프린 등 다른 신경전달 물질의 조절이상과도 관련됨을 시사하는 결과이다. 또한 N100 진폭경사가 양극성 우울 장애와 단극성 우울 장애를 감별 진단하는데 사용될 가능성에 대해서도 시사하는 결과이다. 본 연구에 참여한 양극성 장애 환자군내의 조증 환자, 우울증 환자 및 정상 기분 환자간에 N100 진폭경사의 차이를 보이지 않았는데 이에 대해서는 앞으로 보다 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 필요하다.

우리의 연구에서의 네 번째 주요한 결과는 주요 우울 장애 환자에서 정상 대조군과 비교하여 의미 있는 N100 진폭경사의 차이를 보이지 않은 것이다. 이는 우리의 예상 밖의 결과이다. 하지만 이전 연구를 보면 Gallinat 등³⁾의 연구에서 19명의 우울증 환자들은 정상 대조군과 비교하여 N100 진폭경사에 있어 일반적 이상을 보이지 않았다. Linka 등¹⁹⁾은 약물 치료를 받지 않은 주요 우울 장애 환자에서 정상 대조군과 비교하여 N100 진폭경사에 있어 차이를 보이지 않는 것으로 보고하였다. N100 진폭경사가 중추 신경계 세로토닌 신경전달을 반영한다고 추정되고 있는 반면,⁴⁾ 단극성 우울 장애에서 세로토닌 신경전달이 저하되어 있는 것에 관하여는 방대한 연구 결과들이 존재하므로,³⁵⁾ 본 연구 결과를 통해 N100

진폭경사가 세로토닌 신경전달 이외 다른 신경전달체계와도 관련이 있음을 추측할 수 있다. 혹은 Linka 등¹⁹⁾이 제안한 것처럼 단극성 우울 장애 내에서도 일부 환자들에서만 세로토닌 신경전달이 저하되어 있고 이들이 특별히 SSRI치료에 잘 반응하는 것일 수도 있다.

우울증 환자에서 약물 치료 반응성과 관련한 기존 연구들을 보면, Paige 등³⁶⁾은 세로토닌계 항우울제 치료에 반응하는 우울증 환자들에서 반응하지 않는 환자들에 비해 P2 진폭경사가 유의하게 높은 것을 발견하였고, Linka 등³⁷⁾도 치료 전 높은 N1 진폭을 보이는 우울증 환자들에서 citalopram에 대한 치료 반응성이 좋다고 보고하였다. 즉 P2나 N1 진폭이 높을수록 N100 진폭경사가 큰 것을 가정해 볼 수 있으며, 높은 N100 진폭경사는 대뇌 세로토닌 활성도가 저하되어 있음을 나타내는 것으로 여겨진다.⁴⁾ 따라서 N100 진폭경사와 중추 신경계 세로토닌 신경전달 및 이외 신경전달 체계와의 관련성, 우울증 환자들에서 세로토닌 기능 저하를 반영하는지 여부, 우울증 환자들 중 높은 N100 진폭경사를 보이는 군의 특징은 무엇인지 등에 관하여 앞으로 더 연구가 이루어져야 한다.

종합해 보면, 양극성 장애 환자에서 주요 우울 장애 환자와 정상 대조군에 비해 N100 진폭경사가 감소된 것은 양극성 장애에서 보이는 세로토닌 신경전달의 감소 및 노르에피네프린 신경전달의 증가, 도파민 신경전달의 증가 등 세로토닌 이외 다른 신경전달체계의 변화가 함께 반영된 것으로 여겨진다. 정신분열병 환자에서 정상 대조군에 비해 N100 진폭경사가 감소된 것은 세로토닌 활성도 증가를 반영한 것일 수 있으나 세로토닌 이외 다른 신경전달물질이 관련할 가능성을 배제할 수 없다. 마지막으로 주요 우울 장애 환자에서 정상 대조군에 비해 N100 진폭경사의 차이를 보이지 않는 것을 통해서도 N100 진폭경사가 세로토닌 신경전달 뿐 아니라 다른 신경전달체계와도 관련이 있음을 추측할 수 있다. 혹은 주요 우울 장애 환자내에서 일부 환자군에서만 세로토닌 신경전달이 저하되어 있고 이들에서 SSRI 치료 반응성이 좋은 것으로 여겨진다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 모집된 각 환자군의 수가 충분하지 않았던 점이다. 둘째, 흡연, 성별, 나이, 일주기 변화, 식사, 약물요인 등의 영향에 대해 배제하지 못한 점이다. 흡연은 도파민 및 세로토닌 등의 신경전달과 관련이 있는 것으로 알려져 있으며 따라서 N100 진

폭경사에 영향을 미칠 가능성이 존재하므로 흡연의 영향에 대해 평가가 이루어져야 한다.³⁸⁾ N100 진폭이 나 이외는 무관한 것으로 알려져 있으나³⁹⁾ 성별에 따라서는 차이가 있는 것으로 보고되어 왔다.⁴⁰⁾ 본 연구에서 성별, 나이에 따른 N100 진폭경사의 차이가 발견되지 않았으나 이는 좀 더 많은 환자를 대상으로 검증되어야 할 것이다. 또한 약물치료를 시작하지 2주내에 검사를 시행하였는데, 이 때문에 약물에 의한 영향을 완전히 배제하지 못하였다. 약물치료 전후에 N100 진폭경사의 변화가 없다는 보고들이 존재하나³⁹⁾ 이에 대해서는 광범위한 연구가 이루어지지 않는 상태로 본 연구에서 약물치료를 시작한 후 N100 진폭경사가 측정된 점은 본 연구의 한계점이라고 하겠다.

그럼에도 불구하고 우리의 연구 결과는 정상 대조군, 주요 우울 장애 환자군, 양극성 장애 환자군 및 정신분열병 환자군에 대한 N100 진폭경사의 자료를 제공하며 이는 앞으로 N100 진폭경사 관련 연구에 있어 도움이 될 것으로 여겨진다. 또한 본 연구를 통해 N100 진폭경사가 단극성 우울 장애와 양극성 우울 장애 등 주요 정신질환의 감별 진단에 있어 신경생물학적 지표로 이용될 가능성을 제시한다.

중심 단어 : N100 진폭경사 · 중추 세로토닌 신경전달 · 주요 우울 장애 · 양극성 장애 · 정신분열병.

참고문헌

1. Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry* 1998;44:151-162.
2. Beauducel A, Debener S, Brocke B, Kayser J. On the reliability of augmenting/reducing. Peak amplitudes and principal components analysis of auditory evoked potentials. *Journal of Psychophysiology* 2000;14:226-240.
3. Gallinat J, Bottlender R, Juckel G, Munke-Puchner A, Stotz G, Kuss HJ, et al. The loudness dependency of the auditory evoked N1/P2-component as a predictor of the acute SSRI response in depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;148:404-411.
4. Juckel G, Heegerl U, Molnár M, Csépe V, Karmos G. Auditory evoked potentials reflect serotonergic neuronal activity-a study in behaving cats administered drugs acting on 5-HT1A autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:710-716.
5. Juckel G, Molnár M, Heegerl U, Csépe V, Karmos G. Auditory-evoked potentials as indicator of brain serotonergic activity first evidence in behaving cats. *Biol Psychiatry* 1997;41:1181-1195.

6. Lewis DA, Campbell MJ, Foote SL, Morrison JH. The monoaminergic innervation of primate neocortex. *Hum Neurobiol* 1986;5:181-188.
7. Brown RM, Crane AM, Goldman PS. Regional distribution of monoamines in the cerebral cortex and subcortical structures of the rhesus monkey: concentrations and in vivo synthesis rates. *Brain Res* 1979;168:133-150.
8. Campbell MJ, Lewis DA, Foote SL, Morrison JH. Distribution of choline acetyltransferase-, serotonin-, dopamine-beta-hydroxylase-, tyrosine hydroxylase-immunoreactive fibers in monkey primary auditory cortex. *J Comp Neurol* 1987;261:209-220.
9. Lee TW, Yu YW, Chen TJ, Tsai SJ. Loudness dependence of the auditory evoked potential and response to antidepressants in Chinese patients with major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30:202-205.
10. Zuckerman M, Murtaugh T, Siegel J. Sensation seeking and cortical augmenting-reducing. *Psychophysiology* 1974;11:535-542.
11. Heegerl U, Gallinat J, Mrowinski D. Sensory cortical processing and the biological basis of personality. *Biol Psychiatry* 1995;37:467-472.
12. Brocke B, Beauducel A, John R, Debener S, Heilemann H. Sensation seeking and affective disorders: characteristics in the intensity dependence of acoustic evoked potentials. *Neuropsychobiology* 2000;41:24-30.
13. Norra C, Mrazek M, Tuchtenhagen F, Gobbelé R, Buchner H, Sass H, et al. Enhanced intensity dependence as a marker of low serotonergic neurotransmission in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res* 2003;37:23-33.
14. Tuchtenhagen F, Daumann J, Norra C, Gobbelé R, Becker S, Pelz S, et al. High intensity dependence of auditory evoked dipole source activity indicates decreased serotonergic activity in abstinent ecstasy (MDMA) users. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:608-617.
15. Croft RJ, Klugman A, Baldeweg T, Gruzelier JH. Electrophysiological evidence of serotonergic impairment in longterm MDMA ("ecstasy") users. *Am J Psychiatry* 2001;158:1687-1692.
16. Juckel G, Gallinat J, Riedel M, Sokullu S, Schulz C, Möller HJ, et al. Serotonergic dysfunction in schizophrenia assessed by the loudness dependence measure of primary auditory cortex evoked activity. *Schizophr Res* 2003;64:115-124.
17. Juckel G, Gudlowski Y, Müller D, Ozgürdal S, Brüne M, Gallinat J, et al. Loudness dependence of the auditory evoked N1/P2 component as an indicator of serotonergic dysfunction in patients with schizophrenia-a replication study. *Psychiatry Res* 2008;158:79-82.
18. Gudlowski Y, Ozgürdal S, Witthaus H, Gallinat J, Hauser M, Winter C, et al. Serotonergic dysfunction in the prodromal, first-episode and chronic course of schizophrenia as assessed by the loudness dependence of au-

- ditory evoked activity. *Schizophr Res* 2009;109:141-147.
19. Linka T, Sartory G, Bender S, Gastpar M, Müller BW. The intensity dependence of auditory ERP components in unmedicated patients with major depression and healthy controls. An analysis of group differences. *J Affect Disord* 2007;103:139-145.
 20. Hegerl U, Wulff H, Müller-Oerlinghausen B. Intensity dependence of auditory evoked potentials and clinical response to prophylactic lithium medication: a replication study. *Psychiatry Res* 1992;44:181-191.
 21. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*. Washington, DC: American Psychiatric Press;1994.
 22. First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW, Benjamin LS. *SCID-II Personality Questionnaire - categorical problem with a dimennaire*. Washington, DC: American Psychiatric Press;1997.
 23. Semlitsch HV, Anderer P, Schuster P, Presslich O. A solution for reliable and valid reduction of ocular artifacts, applied to the P300 ERP. *Psychophysiology* 1986;23:695-703.
 24. Henseh T, Herold U, Brocke B. An electrophysiological endophenotype of hypomanic and hyperthymic personality. *J Affect Disord* 2007;101:13-26.
 25. Juckel G, Schmidt LG, Rommelspacher H, Hegerl U. The Tridimensional Personality Questionnaire and the intensity dependence of auditory evoked dipole source activity. *Biol Psychiatry* 1995;37:311-317.
 26. Friedel RO. Dopamine dysfunction in borderline personality disorder: a hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1029-1039.
 27. Ebstein RP, Benjamin J, Belmaker RH. Personality and polymorphisms of genes involved in aminergic neurotransmission. *Eur J Pharmacol* 2000;410:205-214.
 28. Pogarell O, Tatsch K, Juckel G, Hamann C, Mulert C, Pöppel G, et al. Serotonin and dopamine transporter availabilities correlate with the loudness dependence of auditory evoked potentials in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29:1910-1917.
 29. O'Neill BV, Croft RJ, Nathan PJ. The loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) as an in vivo biomarker of central serotonergic function in humans: rationale, evaluation and review of findings. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:355-370.
 30. Wiste AK, Arango V, Ellis SP, Mann JJ, Underwood MD. Norepinephrine and serotonin imbalance in the locus coeruleus in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008;10: 349-359.
 31. Woolley DW, Shaw E. A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1954;40:228-231.
 32. Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31:302-312.
 33. van Veelen NM, Kahn RS. Dopamine, serotonin, and schizophrenia. *Adv Neurol* 1999;80:425-429.
 34. Sher L, Oquendo MA, Li S, Ellis S, Brodsky BS, Malone KM, et al. Prolactin response to fenfluramine administration in patients with unipolar and bipolar depression and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28:559-573.
 35. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. 2nd ed. New York: Oxford university press;2007. p.492-493.
 36. Paige SR, Fitzpatrick DF, Kline JP, Balogh SE, Hendricks SE. Event-related potential amplitude/intensity slopes predict response to antidepressants. *Neuropsychobiology* 1994;30:197-201.
 37. Linka T, Müller BW, Bender S, Sartory G. The intensity dependence of the auditory evoked N1 component as a predictor of response to Citalopram treatment in patients with major depression. *Neurosci Lett* 2004;367: 375-378.
 38. Seth P, Cheeta S, Tucci S, File SE. Nicotinic-serotonergic interactions in brain and behaviour. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;71:795-805.
 39. Schiff S, Valenti P, Andrea P, Lot M, Bisiacchi P, Gatta A, Amodio P. The effect of aging on auditory components of event-related brain potentials. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1795-1802.
 40. Hentrick WP, Sandman CA, Bunney WE Jr, Jin Y, Potkin SG, White MH. Gender differences in gating of the auditory evoked potential in normal subjects. *Biol Psychiatry* 1996;39:51-58.