

비치매 노인 우울증 환자에서 대뇌 아밀로이드 병리 예측을 위한 정량화 뇌파 지표: 예비연구

Quantitative Electroencephalogram Markers for Predicting Cerebral Amyloid Pathology in Non-Demented Older Individuals With Depression: A Preliminary Study

박선영¹ · 채수현² · 박진식³ · 이동영^{1,2} · 박지은^{1,2}

Seon Young Park,¹ Soohyun Chae,² Jinsick Park,³ Dong Young Lee,^{1,2} Jee Eun Park^{1,2}

■ ABSTRACT

Objectives: When elderly patients show depressive symptoms, discrimination between depressive disorder and prodromal phase of Alzheimer's disease is important. We tested whether a quantitative electroencephalogram (qEEG) marker was associated with cerebral amyloid- β ($A\beta$) deposition in older adults with depression.

Methods: Non-demented older individuals (≥ 55 years) diagnosed with depression were included in the analyses ($n = 63$; 76.2% female; mean age \pm standard deviation 73.7 \pm 6.87 years). The participants were divided into $A\beta+$ ($n = 32$) and $A\beta-$ ($n = 31$) groups based on amyloid PET assessment. EEG was recorded during the 7min eye-closed (EC) phase and 3min eye-open (EO) phase, and all EEG data were analyzed using Fourier transform spectral analysis. We tested interaction effects among $A\beta$ positivity, condition (EC vs. EO), laterality (left, midline, or right), and polarity (frontal, central, or posterior) for EEG alpha band power. Then, the EC-to-EO alpha reactivity index (ARI) was examined as a neurophysiological marker for predicting $A\beta+$ in depressed older adults.

Results: The mean power spectral density of the alpha band in EO phase showed a significant difference between the $A\beta+$ and $A\beta-$ groups ($F = 6.258, p = 0.015$). A significant 3-way interaction was observed among $A\beta$ positivity, condition, and laterality on alpha-band power after adjusting for age, sex, educational years, global cognitive function, medication use, and white matter hyperintensities on MRI ($F = 3.720, p = 0.030$). However, post-hoc analyses showed no significant difference in ARI according to $A\beta$ status in any regions of interest.

Conclusion: Among older adults with depression, increased power in EO phase alpha band was associated with $A\beta$ positivity. However, EC-to-EO ARI was not confirmed as a predictor for $A\beta+$ in depressed older individuals. Future studies with larger samples are needed to confirm our results. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2021 : 28(2) : 78-85**

Keywords: Aged; Alzheimer's disease; Depression; Electroencephalography.

78

서 론

대한민국은 노인 인구가 빠른 속도로 증가하고 있는 국가 중 하나이다. 급격한 인구 고령화와 함께 치매 유병률도

빠르게 증가하고 있다. 치매로 인한 의료비 지출 및 조호 부담은 개인뿐만 아니라 국가 차원의 부담으로 작용한다. 한편, 노년기 우울증도 지역사회 노인에서 높은 유병률을 보이며 노년기 삶의 질에 막대한 영향을 미치는 중요한 질환

Received: October 28, 2021 / **Revised:** November 15, 2021 / **Accepted:** November 15, 2021

¹서울대학교병원 정신건강의학과 *Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea*

²서울대학교 의과대학 정신과학교실 *Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

³국립정신건강센터 정신건강연구소 연구기획과

Department of Research Planning, Mental Health Research Institute, National Center for Mental Health, Seoul, Korea

Corresponding author: Jee Eun Park, Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: 02) 2072-3155, Fax: 02) 733-7241, E-mail: parkim80@snu.ac.kr

비치매 노인 우울증에서의 정량화 뇌파 지표

이다. 노년기의 우울증은 일반 성인기 우울증과 달리 인지 기능 저하에 대한 호소가 특히 흔하여 가성치매(pseudodementia)라고 불리기도 한다(Boone 등 1994). 또한 노년기에 발병한 우울증이 치매 발병 위험을 높인다는 사실도 밝혀져 있으며(Park 2013; Hesser 등 2013; Li 등 2011; Sachs-Ericsson 등 2014), 장기 추적 연구에서는 노년기에 발병한 우울증이 알츠하이머형 치매의 전구 증상으로 나타났을 가능성을 시사하였다(Mirza 등 2014). 그러므로, 우울증이 있는 노인에서 향후 치매 발병의 가능성을 예측하는 노력이 필요하다. 즉, 노년기의 우울증상이 숨겨져 있는 퇴행성 뇌질환 병리로 인해 나타난 증상이 아닌지 감별하는 일은 임상가에게 중요한 과제가 되고 있다.

선행 연구에서는, 우울증 환자에서 지연 회상(delayed recall) 및 기억 재인(memory recognition)의 문제가 있는 경우 치매 발병의 위험성이 높다고 보고하였고, 실행기능(executive function)의 저하도 알츠하이머형 치매 발병을 예측할 수 있다고 보고하였다(Gasser 등 2018). 하지만 노년기 우울증 단독에서도 이러한 인지기능의 문제는 나타날 수 있기 때문에 감별 수단으로 활용되기는 어렵다. 뇌 구조적 영상에 대한 메타분석 연구에서는 알츠하이머형 치매에서 좌측 전측 해마(left anterior hippocampus) 및 양측 후측 대상 피질(bilateral posterior cingulate cortex)의 부피 감소가 두드러진 반면 노년기 우울증에서는 췌기앞소엽(precuneus) 및 복내측 전두엽(ventromedial frontal cortex)의 부피 감소가 더 크다고 보고하였다(Boccia 등 2015). 그러나 이러한 차이 또한 정량적으로 분석하기는 어렵기 때문에 실제 임상에서 감별 수단으로 활용하기는 어렵다. 그 밖에도 뇌 기능을 측정하는 도구로서 단일광자방출컴퓨터단층촬영(Single Proton Emission Computed Tomography, SPECT), 근적외분광분석법(Near InfraRed Spectroscopy, NIRS), 경두개 도플러 초음파 검사(Transcranial doppler ultrasonography) 등을 통해 두 질환을 감별하고자 하는 연구가 있어 왔으나 결과의 일관성이 부족하였다(Gasser 등, 2018).

정량화 뇌파(quantitative EEG)는 뇌파신호를 정량적으로 분석하는 도구로 정상규준 집단의 자료와 비교하여 정신과 질환을 감별하는 데 다양하게 활용되고 있다. 비침습적인 검사로 임상에서 쉽게 적용할 수 있고 저비용으로 측정할 수 있으며 시간적 해상도(temporal resolution)가 높다는 장점이 있다(Vecchio 등 2013). 알츠하이머형 치매 및 기억상실성 경도인지장애(amnesic mild cognitive impairment)에서는 세타 밴드 파워값의 증가와 베타 및 알파 밴드 파워값의 감소가 보고되었고, 치매가 진행될수록 델타 밴드 파워값이 증가하는 것으로 알려져 있다(Kim 등 2012; Jung

등 2007; Knott 등 2001; Prichep 등 2007; Roh 등 2011; Brassens 등 2004). 지금까지의 연구에서, 치매 단계가 아닌 알츠하이머병의 전구기(prodromal) 혹은 전 임상기(pre-clinical stage)에서 나타나는 정량화 뇌파 소견의 특성을 규명한 연구는 매우 적다. 한편, 우울증 환자의 특징적인 뇌파 소견은 이전 연구에서 비교적 일관되게 규명되었다. 우울증에서 알파 파워값의 비대칭성(asymmetry)에 차이를 보이고(Gotlib 2010; Knott 등 2001), 베타파 및 델타파 활성도는 감소한다고 보고된 바 있다(Brenner 등 1986; Deslandes 등 2004; Luthringer 등 1992).

일반적으로, 휴식 상태의 알파파는 신경생리학적으로 뉴런의 동조화(neural synchronization)와 관련이 되어 있다고 알려져 있다(Babiloni 등 2010). 후두부 알파파의 활성도 감소가 알츠하이머병과 경도인지장애와 관련이 있다는 연구 결과도 있다(Babiloni 등 2020). 이처럼 알파파의 변화가 알츠하이머병 전구기 단계에서 다른 뇌파 변화에 비해 앞서 나타난다는 의견들이 제시되고 있다(Lopez-Sanz 등 2016). 또한 눈을 감았다가 뜰 때 알파파가 감소하는 알파 반응성(alpha reactivity)이 정신 활성도의 민감한 지표가 된다고 알려져 있다(Bazanov 등 2014). 알파 반응성의 감소는 대뇌 피질에서의 뉴런의 동조화의 손상을 의미한다는 가설이 제시되기도 하였다(Babiloni 등 2010). 실제로 알츠하이머병에서 알파 반응성의 감소가 일관적으로 보고된 바 있다(Fonseca 등 2011). 본 연구팀에서도 이전 연구에서 비치매 노인을 대상으로 알츠하이머병 병리와 관련 있는 정량화 뇌파 지표 발굴연구를 진행한 바 있고, 안구 개폐에 따른 알파파 반응성의 감소가 대뇌 아밀로이드 침착과 관련 있음을 밝힌 바 있다(Chae 등 2020).

이에 본 연구에서는 치매가 없는 노년기 우울증 환자에서 대뇌 아밀로이드 침착을 예측할 수 있는 정량적 뇌파 소견을 규명하고자 하였다. 이를 통해 정량화 뇌파 지표가 노년기 우울증 환자의 기저에서 진행되고 있는 알츠하이머병의 진행을 조기 예측할 수 있는 바이오 마커로서 기능할 수 있는지 검증할 것이다. 구체적으로는, 본 연구팀이 이전 연구를 통해 비치매 노인에서 대뇌 아밀로이드 병리와 관련 있다고 밝힌 지표, 즉, 안구개폐에 따른 알파파 반응성 지표(EC-to-EO alpha reactivity index, ARI)가 우울증이 있는 노인에서도 알츠하이머병 예측 지표로서 활용될 수 있는지를 검증하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상자

본 연구는 2018년 3월부터 2019년 6월까지 서울대학교병

원 정신건강의학과 노인 클리닉에 방문하여 기억력 평가를 진행한 55세 이상의 대상자 263명을 포함하였다. 연구 대상자 중, 1) 치매를 진단받지 않음, 2) 주요우울장애를 제외한 주요 정신질환(조현병, 양극성 장애, 약물 남용 등)을 진단받지 않음, 3) 인지 기능에 영향을 줄 수 있는 내과적, 신경과적 질환(예, 1년 이내의 뇌졸중 진단, 간질, 파킨슨병, 심방등)이 없음, 4) 뇌파 검사(Electroencephalography, EEG), 뇌 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging, MRI), 아밀로이드 PET (^{18}F Florbetaben PET) 검사를 모두 시행함, 이상의 4가지 기준을 모두 만족하는 대상자는 143명이었다. 정신장애의 진단 및 통계 편람 4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV)의 치매 진단 기준에 따라 치매 및 주요 정신질환에 해당하는 환자를 배제하였다(American Psychiatric Association 1994). 경도인지장애 환자는 포함되었으며 경도인지장애 진단은 미국 국립 노화연구소 및 알츠하이머협회(National Institute on Aging and Alzheimer's Association, NIA-AA) guideline (McKhann 등 2011)에 따라 1) 환자, 환자를 잘 아는 정보 제공자, 또는 임상가가 기능 변화에 대해 우려함, 2) 표준화된 신경심리검사에 의해 관찰된 객관적 기억력 감퇴 소견(한 가지 이상 영역에서 표준점수 -1.5 표준편차 이하)이 있음, 3) 전반적인 일상생활기능에서 독립성이 유지됨, 4) 치매가 아님을 만족할 때 진단되었다.

본 연구는 위 대상자 중에서도 아래 세 가지 진단기준 중 한 가지를 만족하여 우울증 진단이 가능한 자를 대상으로 하였다. 1) DSM-IV의 주요 우울장애(major depressive disorder), 2) DSM-IV 연구 진단기준 범주 B의 경도 우울장애(minor depressive disorder), 3) 미 국립정신보건원 알츠하이머병 환자의 우울장애 진단 기준(National Institute on Mental Health provisional criteria for depression in AD, NIMH-dAD) 중 한 가지 이상을 만족하는 대상자 총 63명이 최종적으로 분석에 포함되었다(American Psychiatric Association 1994; Olin 등 2002).

본 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리 심의위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받았으며(IRB No. 1909-149-1067), 모든 연구 대상자들은 연구 참여 전 연구 대상자 동의서(informed consent)를 제공받고 자발적으로 참여하였다.

2. 검사 도구

연구 대상자들은 한국판 CERAD 평가집(Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease, CERAD-K)를 이용하여 진단평가 받았다(Lee 등,

2002). 정신과 의사가 반구조화된 인터뷰를 통해 임상평가하였고 임상심리사는 구조화된 신경심리검사를 시행하였다. 연구 대상자의 사회인구학적 정보, 신체 질환력, 복용하고 있는 약물 등도 조사되었다. 기저 신체질환 중에서는 심혈관계 위험 질환인 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 관상동맥질환, 일과성 허혈발작, 뇌졸중을 인터뷰와 차트 리부를 통해서 평가하였다. 약물 복용력에서는 수면-진정제(벤조디아제핀계 약물 및 Z-drug)와 항콜린성 약제 부담(anticholinergic cognitive burden, ACB)을 점수화하여 평가하였다. 즉, 이전 연구에 근거하여 항콜린효과에 대해 가능성(score 1) 혹은 확실한 효과(score 2 또는 3)로 분류하였다(Boustani 등, 2008). 약물 복용력은 뇌파 촬영 전 시점을 기준으로 하였다. 위에 기술한 우울증 진단 외에도 우울증상을 정량적으로 평가하기 위해 해밀턴 우울 척도를 사용하여 평가하였다(Hamilton 1960). 모든 대상자들에서 아포지단백 E (apolipoprotein E)유전자형 분석을 진행하였다.

3. 뇌파 측정, 전처리 및 분석 방법

뇌파 측정은 외부 소음 및 전자기파로부터 차단된 서울대학교병원 정량화 뇌파 검사실에서 시행되었다. 총 15분 동안, 7분간의 눈을 감은 상태(Eye-Closed phase, EC 상태), 3분간의 눈을 뜬 상태(Eye-Open phase, EO 상태), 이후 5분간의 EC 상태의 프로토콜로 뇌파를 측정하였다. 첫 번째 EC 상태에서 휴식기 뇌파(resting EEG) 자료를 얻기 위해 긴 시간 측정하였다. 10-20 체계에 따라 19개의 두피 전극(Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1, O2)에서, 500 Hz의 주파수로 신호를 샘플링 하였다. 양쪽 귀 앞에 전극을 부착 및 연결하여(A1, A2) 단일 채널을 기준(reference)으로 하였다. 안구운동에 의한 인공산물(artifact)을 감별하기 위해 수직 및 수평 안전도(electrooculogram)를 측정하였다.

수집된 뇌파 자료의 처리하기 위해 MATLAB(version 2018b; MathWorks, Natick, MA, USA)와 EEGLAB toolbox (version 2019.0; Swartz Center for Computational Neuroscience, La Jolla, CA, USA)를 사용하였다. 대역통과필터(band pass filter)는 0.1-50 Hz로 설정하였고, 안구운동, 근육 움직임, 전선 잡파 등은 EEGLAB에 내장된 독립성분분석(independent component analysis, ICA) 알고리즘에 의해 제거되었다. 처리된 신호는 21개 전극의 공통 평균 기준(common average reference)으로 재참조(re-reference)되었다. 스펙트럼 분석은 뇌파의 주파수축 분석에서 흔히 사용되는 단시간 푸리에 변환(Short-time Fourier transform)을 이용하여 수행하였다. 30초 해밍 창(Ham-

ming window)를 사용하였고 델타파(1-4 Hz), 세타파(4-8 Hz), 알파파(8-13 Hz), 베타파(13-30 Hz), 감마파(30-50 Hz)의 다섯 가지 주파수 밴드로 분석하였다.

4. 뇌 영상 이미지

모든 참가자들은 뇌 MRI를 촬영하였고 횡단면 fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR) 영상을 획득하였다. 촬영은 SIEMENS Verio 3-Tesla scanner 혹은 Skyra 3-Tesla scanner (Siemens, Erlangen, Germany)를 이용하였다. 백질 고신호강도(White matter hyperintensity, WMH)는 숙련된 정신건강의학과 의사에 의해 Fazekas' scale(Fazekas 등 1987; Van Straaten 등 2006)을 이용하여 0-3 범위로 평가되었고 진단 컨센서스 회의에서 확정되었다. 본 연구에서는 심부 백질 고강도 신호(Deep white matter hyperintensity, DWMH)를 분석의 공변량으로 포함하였다.

모든 연구대상자에서 대뇌 베타-아밀로이드 침착을 확인하기 위해 [¹⁸F] florbetaben PET 영상을 촬영하였다(Biograph True Point 40 and Biograph mCT, Siemens Healthcare). 300MBq의 [¹⁸F] florbetaben을 정맥 주입하고 90분 뒤 10분간의 방출 스캔이 수집되었다. PET 이미지는 반복적 알고리즘인 ordered-subset expectation maximization (OSEM)을 이용하여 5개의 반복(iteration)과 24개의 부분 집합(subset)으로 재구성되었다. 감쇠 보정(attenuation correction)은 방출 스캔 촬영 후에 컴퓨터 단층촬영을 이용하여 시행되었다. 이미지는 256 × 256 매트릭스로 재구성되었고 4 mm Gaussian 재구성 후 Gaussian post-reconstruction 필터를 적용하였다.

베타-아밀로이드 침착 정도는 Brain Amyloid Plaque Load (BAPL) 점수를 기반으로 육안 평가하여 결정하여 베타-아밀로이드 양성(Aβ+)군과 음성(Aβ-)군으로 분류하였다. BAPL 점수는 첫 번째로, 외측두엽(lateral temporal cortex), 전두엽(frontal cortex), 후측 대상피질(posterior cingulate cortex)/췌기앞소엽(precuneus), 두정엽(parietal cortex) 영역에서 Regional Cortical Tracer Uptake (RCTU) 점수로 평가되었다(1, no tracer uptake; 2, moderate tracer uptake; 3, pronounced tracer uptake). 어느 한 영역에서라도 RCTU가 더 높은 점수를 얻는다면 전체 BAPL 점수는 높은 쪽의 점수로 정의하였다. 그리고 BAPL 점수가 2점 또는 3점인 경우 Aβ+로 분류하였다(Barthel 등, 2011). BAPL 점수는 서울대학교병원 핵의학과 전문의에 의해 평가되었으며 본 연구팀의 진단 컨센서스 회의에서 최종 확정하였다.

5. 통계 분석

먼저, 베타-아밀로이드 상태에 따른 사회인구학적 변수 및 임상적 변수의 차이를 검증하였다. 연속 변수는 Students' t-test, 범주형 변수는 Chi-square test를 이용하여 비교하였고, 한 셀의 기대값이 5 미만인 경우 Fisher's exact test를 사용하여 분석하였다.

지형학적 분석(topographic analyses)를 위해 기존 연구를 참고하여 EEG 데이터는 9개 regions of interest(ROIs)에서 평균값을 측정하였다(Barry 등 2007). 그리고, 지형학적인 구분을 polarity (frontal, central, posterior)와 laterality (left, midline, right) 요소에 따라 재조직화 하였고 베타-아밀로이드 및 안구개폐 조건과 더불어 분석의 주요인으로 하였다.

한편, 본 연구의 주 관심 뇌파 지표인 안구개폐에 따른 알파파 반응성 지표(ARI)는 다음과 같은 방식으로 정의하였다(Wan 등 2019).

$$\begin{aligned} \text{Alpha Reactivity Index (ARI)} \\ &= \frac{\text{EC alpha power} - \text{EO alpha power}}{(\text{EC alpha power})} \end{aligned}$$

베타-아밀로이드 침착 여부, 안구 개폐 조건, 지형학적 요인 간의 상호작용을 검증하기 위해 반복측정 다변량분산 분석 (Multivariate analysis of covariance, MANCOVA)를 수행하였다: Group (Aβ+ vs. Aβ-) × Condition (EC vs. EO) × Polarity (frontal, central, posterior) × Laterality (left, midline, right). 그룹 요인은 개체 간 요인으로, 나머지 세 요인은 반복 측정되는 개체 내 요인으로 정의하였다. 즉, 각 참여자는 눈을 감거나 뜬 상태 두 가지 모두 측정을 하게 되며, 수평상의 세 부분(frontal, central, posterior) 및 수직상의 세 부분(left, midline, right) 모두에서 측정을 시행하였다. Model 1에서는 연령, 성별, 교육연수, 간이정신상태 검사(Mini-Mental State Examination, MMSE) 점수를 공변량으로 보정하였고, Model 2에서는 수면 진정제 사용력, 항콜린약제 부담 점수, MRI상에서의 백질 고강도 신호 추가적인 공변량으로 포함시켜 보정하였다. 베타-아밀로이드 그룹에 따른 대뇌 지형별 안구개폐 알파파 반응성을 비교하기 위해 사후 분석을 시행하였다.

모든 분석은 SPSS version 23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 이용하였으며, 양측 검정 $p < 0.05$ 일 경우 유의하다고 평가하였다.

결 과

63명의 대상자 중 31명이 베타-아밀로이드 음성(Aβ-) 그룹에 포함되었고, 32명이 양성(Aβ+) 그룹에 포함되었다. 사회인구학적 변수, 인지기능 상태, 심혈관계 위험인자, MRI 백질 고강도 신호 및 약물 사용력에서 두 군 사이의 유의한 차이는 관찰되지 않았으며 해밀턴 우울 평가적도 점수에서도 유의한 차이는 없었다. 다만, 아포지단백 E ε4 대립유전자는 Aβ+ 그룹에서 더욱 자주 관찰되었다(Table 1).

베타-아밀로이드 그룹에 따라 각 주파수 밴드의 평균 파워 스펙트럼 밀도를 비교하였을 때, 눈을 뜬 상태에서의 알파 밴드 파워에서만 유의한 차이가 있었다(F = 6.258, p = 0.015). 4-way MANCOVA 결과에서는 알파 밴드에서의 Group (Aβ+ vs. Aβ-) × Condition (EC vs. EO) × Laterality (Left, midline, or right) 3-way interaction이 Model 1과 Model 2에서 모두 유의한 결과를 보였다(Table 2).

상호작용 효과의 유의한 결과에 대해 사후 분석을 시행하였으나 베타-아밀로이드 그룹에 따라 좌측, 중앙, 우반구 모두에서 안구개폐에 따른 알파파 반응성의 차이를 보이지 않았다. 좌측 반구 및 중앙 부위에서 베타-아밀로이드 양성일 때 알파파 반응성이 감소하는 경향을 보였지만 통

계적으로 유의한 수준은 아니었다(Table 3).

고 찰

본 연구에서는 노년기 우울증 환자에서 베타-아밀로이드 침착 여부에 따라 좌반구의 알파 밴드 파워의 차이를 확인하였고 이러한 관계가 안구 개폐 조건 및 편측성 지형과 유의하게 상호작용함을 확인하였다. 그러나 안구 개폐에 따른 알파파 반응성이 각 대뇌 관심 영역에서 베타-아밀로이드와 유의한 연관성을 보이지는 않았다. 우울증상 유무와 관계없이 모집한 비치매 노인을 대상으로 했던 선행연구에서는 안구 개폐에 따른 알파파 반응성 지표가 대뇌 베타-아밀로이드 병리를 예측하였으나(Chae 등 2020), 본 연구에서 우울증이 진단된 비치매 노인만을 포함하여 분석하였을 때는 해당 지표가 알츠하이머병 병리를 예측하지 못하였다.

Table 2. Four-way MANCOVA analysis including the interaction terms among amyloid-beta positivity, eye condition, laterality, and polarity on alpha-band power

	Model 1*		Model 2 [†]	
	F-value	p-value	F-value	p-value
Amyloid	0.495	0.485	0.295	0.589
Condition	0.026	0.872	0.059	0.809
Laterality	0.411	0.524	1.587	0.213
Polarity	0.648	0.424	0.254	0.616
Amyloid × condition	0.004	0.948	0.017	0.895
Amyloid × condition × laterality	7.017	0.010	5.421	0.024
Amyloid × condition × polarity	0.103	0.749	0.085	0.771
Amyloid × condition × laterality × polarity	1.462	0.232	2.113	0.152

All df = 1. *Model 1 was adjusted age, sex, education years, and the Mini-Mental State Examination; [†]Model 2 was additionally adjusted for vascular risk score, deep white matter hyperintensities, anticholinergic cognitive burden score, and sedative-hypnotics usage. MANCOVA, multivariate analysis of covariance

Table 3. Regional ARI difference by cerebral Aβ deposition

	Mean	SD	F-value	p-value
Left				
Aβ-	0.684	0.241	1.687	0.199
Aβ+	0.642	0.214		
Midline				
Aβ-	0.640	0.278	0.838	0.364
Aβ+	0.604	0.244		
Right				
Aβ-	0.656	0.276	0.005	0.943
Aβ+	0.679	0.192		

All df = 1. Adjusted for age, sex, education years, and the Mini-Mental State Examination. SD, standard deviation; Aβ, amyloid-beta; ARI, alpha reactivity index

Table 1. Baseline characteristics of the subjects

	Amyloid-negative (n = 31)	Amyloid-positive (n = 32)	p-value
Demographic variables			
Age, years (SD)	73.94 (6.31)	73.47 (7.46)	0.790
Sex, n (female/male)	23/8	25/7	0.719
Education, years (SD)	10.32 (5.93)	9.99 (5.05)	0.765
APOE4 allele, n (%)	5 (16.1)	20 (62.5)	< 0.001
Cognitive status			
MMSE, score (SD)	20.81 (5.50)	21.63 (6.15)	0.481
MCI, n (%)	20 (64.5)	25 (78.1)	0.239
Vascular health status			
Vascular risk score (SD)	1.45 (1.26)	1.38 (1.21)	0.807
DWMHI, score (SD)	1.47 (0.57)	1.38 (0.61)	0.544
PVHI, score (SD)	1.68 (0.75)	1.66 (0.70)	0.908
Mood status			
HAMD, score (SD)	9.68 (4.94)	10.69 (6.12)	0.474
Drug use			
ACB, score (SD)	0.77 (1.63)	0.69 (1.49)	0.826
Sedative-hypnotics user, n (%)	13 (41.9)	8 (25.0)	0.159

Student's t-test was performed for continuous variables and the chi-square test was used for categorical variables. APOE4, apolipoprotein E4; MMSE, Mini-Mental State Examination; MCI, mild cognitive impairment; DWMHI, deep white matter hyperintensities; PVHI, periventricular hyperintensities; HAMD, Hamilton Depression Rating Scale; ACB, anticholinergic cognitive burden score

본 연구에서 우울증이 진단되어 분석에 포함된 대상자의 수는 63명이었고 베타-아밀로이드 그룹별로 각각 30명 남짓의 대상자들이 비교 분석되었다. 본 연구에서 베타-아밀로이드, 안구 개폐 및 편측성 지형 사이의 상호작용 효과는 검증하였으나 대뇌 관심 영역에서 유의한 결과를 얻지 못한 것은 연구 대상자의 수가 충분하지 않았기 때문일 수 있다. 선행연구와 비슷하게 베타-아밀로이드 병리가 있는 대상자에서 좌측 반구의 알파파 반응성이 감소된 경향을 보였고 특히, 후두부에서 보다 큰 차이를 보였다. 따라서 해당 지표의 알츠하이머병 병리 예측의 가능성을 여전히 고려할 수 있고 연구 대상자를 추가하여 분석할 필요가 있다.

알츠하이머병 병리와 관련된 구조적 변화인 회백질의 부피 감소, 콜린성 경로의 위축, 기능적 변화인 모노아민 분비 저하가 알파파의 활성도 변화와 관련되었다는 선행 연구들이 있다(Babiloni 등 2015; Arendt 등 1985; Beach 등 1992; Dringenberg 등 2000). 또한 알츠하이머병 병리와 관련이 깊은 청색반점(locus coeruleus)의 타우 단백질 축적이 각성, 주의집중력, 기억력에 영향을 미치기 때문에 알파파 리듬의 변화와 관련이 있을 가능성이 제시된 바 있었다(Mather 등 2016; Kelly 등 2017). 기존 연구에서는 눈을 감은 휴식 상태(EC phase)의 알파 리듬이 대뇌 피질의 뉴런 동조화를 반영한다는 가설이 제시되었다(Babiloni 등 2010). 하지만 본 연구에서는 오히려 EO phase에서 베타-아밀로이드 병리와 알파파 사이에 관련성이 관찰되었다. 이에 알파파 반응성이 알츠하이머 병리와 관련되었을 가능성을 고려하여 이에 대한 분석을 수행하게 되었다. 알파파 반응성은 대뇌 뉴런들의 동조화를 반영하는 한 가지 측면으로서, 알츠하이머병과 관련된 기능 저하와 관련이 있을 것이라는 가설이 제시되었던 바 있었다(Babiloni 등 2010). 본 연구팀의 이전 연구에서도 알파파 반응성이 휴식 상태의 알파파에 비해 알츠하이머 병리에서 더 조기에 나타나는 지표일 수 있다는 가능성을 조심스럽게 제시하였던 바 있다(Chae 등 2020). 하지만 이번 연구에서는 유의미한 수준의 차이를 발견할 수는 없었다. 본 연구 대상자들은 모두 오른손잡이로, 언어와 기억 등과 관련된 중요한 정신 기능들은 좌반구에 위치하고 있다. 알츠하이머병에서 대뇌 신경 전달의 손상은 우성 반구에서 조기에 시작된다는 보고가 있었다(Fonseca 등 2011; Babiloni 등 2018). 본 연구에서도 뇌파의 편측성 변화가 베타-아밀로이드 병리와 관련이 있을 수 있다는 결과를 확인하였다.

한편, 우울증도 뇌파 지표에 다양한 영향을 미칠 수 있다(Gotlib 2010; Knott 등 2001; Brenner 등 1986; Deslandes 등 2004; Luthringer 등 1992). 특히 우울증 환자에서도 알파파 비대칭성에 대해 보고된 연구 결과들이 있었다(Gotlib

등 1998; Knott 등 2001). 일부 연구에서는 좌반구의 알파파가 감소 되었다고 보고하였고(Knott 등 2001), 다른 연구에서는 좌반구의 알파파가 증가되었다고 보고하여(Gotlib 등 1998) 연구의 일관성은 부족했고 알파파 비대칭성을 우울증의 바이오마커로 보기에는 증거가 불충분하다는 주장도 있었다(Debener 등 2000). 우울증이 없는 대상군에 대한 선행 연구에서의 결과와 달리 본 연구의 대상자에서 알파파 반응성의 베타-아밀로이드 병리 예측력을 검증하지 못한 것은, 위와 같은 우울증 환자에 보이는 알파파 비대칭성의 변화가 복합적으로 작용하였기 때문일 수 있다.

또한, 본 연구의 대상자들은 우울증이 있었던 집단으로 정신과 약물을 복용하고 있는 경우가 많았다. 정신과 약물 중에서도 특히, 벤조디아제핀계 약물은 베타파와 델타파를 증가시키고, 특히 알파파의 활성을 감소시킨다는 일관된 연구 결과들이 보고된 바 있다(Mucci 등 2006). 이러한 변화는 벤조디아제핀계 약물이 GABA 신경전달에 미치는 영향에 기인한 것으로 생각되고 있다. 본 연구의 분석에 포함된 63명 중 총 21명이 수면-진정제를 복용하고 있었으며, 통계적으로 유의한 수준은 아니었지만 베타-아밀로이드 음성군에서 양성군에 비해 벤조디아제핀계 약물을 포함한 진정-수면제를 사용하는 비율이 높았다(41.9% vs. 25.0%). 수면-진정제 사용 여부를 공변량으로 포함하여 보정하기는 하였으나 약물의 사용이 뇌파 자료를 오염시켜 유의한 결과를 얻지 못하였을 가능성이 있다.

본 연구의 강점은 다음과 같다. 첫째, 본 연구는 치매 임상 평가, 신경심리평가, 아밀로이드 PET MRI를 포함한 뇌 영상검사를 모두 시행한 사람들을 대상으로 분석을 시행하였다. 알츠하이머병 병리를 정확하게 확인함으로써 베타-아밀로이드 침착 여부에 따라 대상자들을 분류하여 분석할 수 있었다. 둘째, 뇌파 신호에 영향을 미칠 수 있는 다양한 요인을 평가 및 보정하였다. 특히 약물사용과 관련하여 뇌파에 특히 영향을 미칠 수 있는 수면-진정제 및 항콜린성 약물 사용을 정량적으로 평가하여 보정하였다는 강점이 있었다.

이러한 강점에도 불구하고 본 연구는 몇 가지 제한점도 가지고 있다. 첫째, 연구 대상자의 수가 비교적 적은 편이었고 이로 인해 유의한 결과를 얻지 못 하였을 가능성이 있다. 둘째, MRI 상의 백질 고강도 신호를 보정하였으나 뇌파에 영향을 줄 수 있는 또 다른 뇌의 퇴행성 병변을 분석에 충분히 반영하지 못 하였다. 셋째, 알파파 반응성은 개인마다 휴식기 알파파의 특성에 따라 다양한 영향을 받을 수 있다. 따라서 안구개폐에 따른 알파파 반응성을 단순히 파워의 변화로만 정의하기 보다는 감쇠 현상 등의 다른 질적인 특성을 고려하여 정교화 할 필요가 있다.

목적 : 노년기 우울증 환자에서 우울증상이 알츠하이머병의 전구 증상으로 나타났는지를 감별하는 것은 중요한 임상적 과제이다. 본 연구에서는 정량화 뇌파(quantitative EEG) 지표가 노년기 우울증 환자의 알츠하이머병 병리를 예측할 수 있는 바이오마커로 기능할 수 있는지 확인하고자 하였다.

방법 : 치매로 진단 받지 않은 55세 이상의 우울증 환자 63명이 본 연구에 포함되었다(여성 76.2%; 평균 연령 ± 표준편차 73.7 ± 6.87세). 연구 대상자들은 [¹⁸F] florbetaben PET 결과에 따라 아밀로이드 양성(Aβ+, n = 32)과 음성으로(Aβ-, n = 31) 분류하였다. 뇌파는 7분 간의 눈을 감은 상태(eye-closed, EC)와 3분 간의 눈을 뜬 상태(eye-open, EO)로 촬영하였으며, 푸리에 변환(Fourier transform)을 이용하여 스펙트럼 분석을 시행하였다. 선행연구 결과에 따라 안구 개폐 알파파 반응성 지표(EC-to-EO alpha reactivity index)가 노년기 우울증 환자의 아밀로이드 침착을 예측할 수 있는 신경생리학적 마커가 될 수 있는지 검증하였다. 알파 밴드 파워에서 아밀로이드 침착 여부(Aβ+ vs. Aβ-), 안구 개폐 조건(EC vs. EO), 지형학적 요인(laterality, polarity) 간의 상호작용을 확인하고 사후 분석을 시행하였다.

결과 : Aβ+군과 Aβ-군에서 각 주파수 밴드의 평균 파워 스펙트럼 밀도 중 EO phase의 알파 밴드 파워에서만 유의미한 차이가 관찰되었다(F = 6.258, p = 0.015). 알파 밴드에서의 Group (Aβ+ vs. Aβ-) × Condition (EC vs. EO) × Laterality (Left, midline, or right) 3-way interaction이 연령, 성별, 교육 연수, 전반적 인지 기능, 약물 사용, MRI상 백질 고신호강도를 보정한 뒤에도 유의하였다(F = 3.720, p = 0.030). 하지만 대뇌 관심영역 별로 아밀로이드 침착에 따른 알파파 반응성을 비교한 사후 분석에서는 유의한 수준의 차이가 관찰되지 않았다.

결론 : 노년기 우울증 환자에서 EO phase의 알파 밴드 파워 증가가 대뇌 아밀로이드 침착과 관련이 있었다. 하지만 본 연구에서 검증하고자 했던 안구개폐 알파파 반응성 지표는 알츠하이머병 병리를 예측하지는 못했다. 보다 많은 대상자를 포함한 추후 연구로 해당 결과를 재검증할 필요가 있다.

중심 단어 : 노인; 뇌파; 알츠하이머병; 우울증.

REFERENCES

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. American Psychiatric Association 1994.
 Arendt T, Bigl V, Tennstedt A, Arendt A. Neuronal loss in different

parts of the nucleus basalis is related to neuritic plaque formation in cortical target areas in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1985;14:1-14.
 Babiloni C, Lizio R, Veccio F, Frisoni GB, Pievani M, Geroldi C, et al. Reactivity of cortical alpha rhythms to eye opening in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an EEG study. *J Alzheimers Dis* 2010;22:1047-1064.
 Babiloni C, Del Percio C, Boccardi M, Lizio R, Lopez S, Carducci F, et al. Occipital sources of resting-state alpha rhythms are related to local gray matter density in subjects with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2015;36:556-570.
 Babiloni C, Del Percio C, Lizio R, Noce G, Lopez S, Soricelli A, et al. Functional cortical source connectivity of resting state electroencephalographic alpha rhythms shows similar abnormalities in patients with mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2018;129:766-782.
 Babiloni C, Lopez S, Del Percio C, Noce G, Pascarelli MT, Lizio R, et al. Resting-state posterior alpha rhythms are abnormal in subjective memory complaint seniors with preclinical Alzheimer's neuropathology and high education level: The INSIGHT-preAD study. *Neurobiol Aging* 2020;90:43-59.
 Barthel H, Gertz HJ, Dresel S, Peters O, Bartenstein P, Buerger K, et al. Cerebral amyloid- PET with florbetaben (18F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study. *Lancet Neurol* 2011;10:424-435.
 Barry RJ, De Blasio FM. EEG differences between eyes-closed and eyes-open resting remain in healthy ageing. *Biol Psychol* 2017; 129:293-304.
 Bazanova OM, Vernon D. Interpreting EEG alpha activity. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;44:94-110.
 Beach TG, McGeer E. Senile plaques, amyloid-protein, and acetylcholinesterase fibres: laminar distributions in Alzheimer's disease striate cortex. *Acta Neuropathol* 1992;83:292-299.
 Boccia M, Acierno M, Piccardi L. Neuroanatomy of Alzheimer's disease and late-life depression: a coordinate-based meta-analysis of MRI studies. *J Alzheimers Dis* 2015;46:963-970.
 Boone KB, Lesser I, Miller B, Wohl M, Berman N, Lee A, et al. Cognitive functioning in a mildly to moderately depressed geriatric sample: relationship to chronological age. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:267-272.
 Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health* 2008;4:311-320.
 Byers AL, Covinsky KE, Barnes DE, Yaffe K. Dysthymia and depression increase risk of dementia and mortality among older veterans. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012;20:664-672.
 Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol* 2011;7:323-331.
 Brassens S, Braus DF, Weber-Fahr W, Tost H, Moritz S, Adler G. Late-onset depression with mild cognitive deficits: electrophysiological evidences for a preclinical dementia syndrome. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18:271-272.
 Brenner RP, Ulrich RF, Spiker DG. Computerized EEG spectral analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986;64:483-492.
 Chae S, Park J, Byun MS, Yi DH, Park JE, Lee DY, et al. Decreased alpha reactivity from eyes-closed to eyes-open in non-demented older adults with Alzheimer's disease: a combined EEG and [¹⁸F] florbetaben PET study. *J Alzheimers Dis* 2020;77:1681-1692.
 Debener S, Beauducel A, Nessler D, Brocke B, Heilemann H, Kayser J. Is resting anterior EEG alpha asymmetry a trait marker for depression? *Neuropsychobiology* 2000;41:31-37.

- Deslandes A, Veiga H, Cagy M, Fiszman A, Piedade R, Ribeiro P. Quantitative electroencephalography (qEEG) to discriminate primary degenerative dementia from major depressive disorder (depression). *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:44-50.
- Dringenberg HC. Alzheimer's disease: More than a 'cholinergic disorder'—evidence that cholinergic—monoaminergic interactions contribute to EEG slowing and dementia. *Behav Brain Res* 2000; 115:235-249.
- Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Roentgenol* 1987;149:351-356.
- Fonseca LC, Tedrus GMAS, Fondello MA, Reis IN, Fontoura DS. EEG theta and alpha reactivity on opening the eyes in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Clin EEG Neurosci* 2011;42:185-189.
- Gasser AI, Salamin V, Zumbach S. Late life depression or prodromal Alzheimer's disease: which tools for the differential diagnosis? *Encephale* 2018;44:52-58.
- Gotlib IH. EEG alpha asymmetry, depression, and cognitive functioning. *Cognition and Emotion* 1998;12:449-478.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
- Heser K, Tebarth F, Wiese B, Eisele M, Bickel H, Wagner M, et al. Age of major depression onset, depressive symptoms, and risk for subsequent dementia: results of the German study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). *Psychol Med* 2013;43:1597-1610.
- Jung HT, Lee SH, Kim JN, Lee KJ, Chung YC. Quantitative electroencephalography and low resolution electromagnetic tomography imaging of Alzheimer's disease. *Psychiatry Investig* 2007; 4:31-37.
- Kelly SC, He B, Perez SE, Ginsberg SD, Mufson EJ, Counts SE. Locus coeruleus cellular and molecular pathology during the progression of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun* 2017;5:8.
- Kim JS, Lee SH, Park G, Kim S, Bae SM, Kim DW. Clinical implications of quantitative electroencephalography and current source density in patients with Alzheimer's disease. *Brain Topogr* 2012; 25:461-474.
- Knott V, Mohr E, Mahoney C, Ilivitsky V. Quantitative electroencephalography in Alzheimer's disease: comparison with a control group, population norms and mental status. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26:106-116.
- Knott V, Mahoney C, Kennedy S, Evans K. EEG power, frequency, asymmetry, and coherence in male depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section* 2001;106:123-140.
- Lee JH, Lee KU, Lee DY, Kim KW, Han SH, Woo JI, et al. Development of the Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Assessment Packet (CERAD-K): Clinical and neuropsychological assessment batteries. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002;57:47-53.
- Li G, Wang LY, Shofer JB, Thompson ML, Peskind ER, McCormick W, Bowen JD, et al. Temporal relationship between depression and dementia: findings from a large community-based 15-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:970-977.
- Lopez-Sanz D, Bruna R, Garces P, Camara C, Serrano N, Rodriguez-Rojo IC, et al. Alpha band disruption in the AD-continuum starts in the subjective cognitive decline stage: a MEG study. *Sci Rep* 2016;6:37685.
- Luthringer R, Minot R, Toussaint M, Dago KT, Soufflet L, Macher JP. Neurophysiological characterization of depressed patients suffering from a major depressive episode using 3D EEG and EPs mapping techniques. *Biol Psychiatry* 1992;31:73A.
- Mather M, Harley CW. The locus coeruleus: Essential for maintaining cognitive function and the aging brain. *Trends Cogn Sci* 2016; 20:214-226.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Creighton H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the national institute on aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-269.
- Mirza SS, de Bruijn RF, Direk N, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA, et al. Depressive symptoms predict incident dementia during short- but not long-term follow-up period. *Alzheimers Dement* 2014;10:S323-S329.
- Mucci A, Volpe U, Merlotti E, Bucci P, Galderisi S. Pharmacology in psychiatry. *Clinical EEG and Neuroscience* 2006;37:81-98.
- Olin JT, Schneider LS, Katz IR, Meyers BS, Alexopoulos GS, Breitner JC, et al. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10:125-128.
- Park J. Influence of late-life depression on the risk of incident dementia: A community based 5-year follow-up study [dissertation]. Seoul: Seoul National University;2015.
- Park SC, Jang EY, Kim JM, Jun TY, Lee MS, Park YC, et al. Clinical validation of the Psychotic Depression Assessment Scale, Hamilton Depression Rating Scale-6, and Brief Psychiatric Rating Scale-5: Results from the Clinical Research Center for Depression Study. *Psychiatry Investig* 2017;14:568-576.
- Prichep LS. Quantitative EEG and electromagnetic brain imaging in aging and in the evolution of dementia. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1097:156-167.
- Roh JH, Park MH, Ko D, Park KW, Lee DH, Han C, et al. Region and frequency specific changes of spectral power in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol* 2011;122:2169-2176.
- Sachs-Ericsson N, Moxley JH, Corsentino E, Rushing NC, Sheffler J, Selby EA, et al. Melancholia in later life: late and early onset differences in presentation, course, and dementia risk. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014;29:943-951.
- Vecchio F, Babiloni C, Lizio R, Fallani Fde V, Blinowska K, Verrienti G, et al. Resting state cortical EEG rhythms in Alzheimer's disease: toward EEG markers for clinical applications: a review. *Suppl Clin Neurophysiol* 2013;62:223-236.
- Seibyl J, Catafau AM, Barthel H, Ishii K, Rowe CC, Leverenz JB, et al. Impact of training method on the robustness of the visual assessment of 18F-Florbetaben PET scans: results from a phase-3 study. *J of Nucl Med*, 2016;57:900-906.
- Teng E, Ringman JM, Ross LK, Mulnard RA, Dick MB, Bartzokis G, et al. Alzheimer's disease research centers of california-depression in Alzheimer's disease initiative. Diagnosing depression in Alzheimer disease with the national institute of mental health provisional criteria. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:469-477.
- Van Straaten EC, Fazekas F, Rostrup E, Scheltens P, Schmidt R, Pantoni L, et al. Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data: the LADIS study. *Stroke* 2006;37:836-840.
- Wan L, Huang H, Schwab N, Tanner J, Rajan A, Lam NB, et al. From eyes-closed to eyes-open: role of cholinergic projections in EC-to-EO alpha reactivity revealed by combining EEG and MRI. *Hum Brain Mapp* 2019;40:566-577.