

## 정신분열병의 결핍증후군과 비결핍증후군에서 QEEG와 sLORETA를 이용한 비교연구 Comparing Quantitative EEG and Low Resolution Electromagnetic Tomography Imaging between Deficit Syndrome and Non-Deficit Syndrome of Schizophrenia

이상은<sup>1</sup> · 임선진<sup>1</sup> · 이미경<sup>1</sup> · 이재원<sup>2</sup> · 한규희<sup>1</sup> · 이종일<sup>1</sup> · 심민영<sup>1</sup> · 윤해주<sup>3</sup> · 신병학<sup>4</sup>

Sang-Eun Lee,<sup>1</sup> Seon-Jin Yim,<sup>1</sup> Mi-Gyung Lee,<sup>1</sup> JaeWon Lee,<sup>2</sup> Kyu-Hee Han,<sup>1</sup>  
Jong-Il Lee,<sup>1</sup> Min-Young Sim,<sup>1</sup> Hai-Joo Yoon,<sup>3</sup> Byoung-Hak Shin<sup>4</sup>

### ■ ABSTRACT

**Objectives:** Deficit schizophrenia (DS) constitutes a disease separate from non-deficit schizophrenia (NDS). The aim of the current study was to compare the quantitative EEG and low resolution electromagnetic tomography (LORETA) imaging between DS and NDS.

**Methods:** This study was performed by 32 channels EEG for 42 schizophrenia patients who we categorized into DS and NDS using proxy instrument deficit syndrome (PDS). We performed the absolute power spectral analyses for delta, theta, alpha, low beta and high beta activities. We compared power spectrum between two groups using Independent t-test. Partial correlation test was performed with clinical parameters. Standardized LORETA (sLORETA) was used for comparison of cortical activity, and statistical non-parametric mapping (SnPM) was applied for the statistical analysis.

**Results:** DS showed significantly increased delta and theta absolute power in frontal and parietal region compared with NDS ( $p < 0.05$ ). Power spectrum showed significant correlation with 'anergia' and 'hostility/suspiciousness' subscale of brief psychiatric rating scale (BPRS) ( $p < 0.05$ ). sLORETA found out the source region (anterior cingulate cortex/limbic part) that delta activity was significantly increased in DS ( $p = 0.042$ ).

**Conclusions:** DS showed different cortical activity compared with NDS. Our results may suggest QEEG and LORETA could be the marker in differentiating between DS and NDS. *Sleep Medicine and Psychophysiology* 2010 ; 17(2) : 91-99

**Key words:** LORETA · Deficit syndrome · QEEG · Power spectrum.

## 서 론

정신분열병 환자는 증상과 질병의 경과, 약물 치료에 대

Received: July 9, 2010 / Revised: August 20, 2010

Accepted: August 31, 2010

<sup>1</sup>국립서울병원 정신과

Department of Psychiatry, Seoul National Hospital, Seoul, Korea

<sup>2</sup>국립공주병원 정신과

Department of Psychiatry, Gong-Ju National Hospital, Gongju, Korea

<sup>3</sup>국립서울병원 임상심리과

Department of Psychology, Seoul National Hospital, Seoul, Korea

<sup>4</sup>건국대학교병원 정신과

Department of Psychiatry, Konkuk University of Medicine, Seoul, Korea

Corresponding author: Seon-Jin Yim, Department of Psychiatry, Seoul National Hospital, 51 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 143-711, Korea

Tel: 02) 2204-0358, Fax: 02) 2204-0394

E-mail: aaggo75@korea.kr

한 치료반응, 질병으로 인한 기능저하, 생물학적 관련성 등에 있어 매우 다양한 양상을 나타낸다. 이러한 다양성으로 인해 생물학적으로 정신분열병을 연구하는데 많은 어려움이 있어 왔고, 정신분열병이 비동질적인 증상들의 증후군이라는 관점에서 정신분열병 내에서 생물학적으로 같은 발병기전의 동질적인 하위집단을 찾아 내려는 연구가 있어왔다(Carpenter 등 1999).

Carpenter 등은 정신분열병 환자 중에서 음성증상이 지속적이며 일차적인 특성을 가지는 환자 군을 분류하여 deficit syndrome(이하 결핍증후군)이라고 정의했고(Carpenter 등 1988) 결핍증후군은 여러 연구들을 통하여 진단적 안정성을 검증하였다(Amador 등 1999 ; Carpenter 등 1999). 결핍성 정신분열병의 진단기준(the schedule for the deficit syndrome, 이하 SDS)(Kirkpatrick 등 1989)은 다음과 같다. 첫째, 다음의 6개 음성증상 중에서 2가지 이상이 존재

해야 한다. 1) 정동의 제한, 2) 감정 범위의 감소, 3) 말의 빈곤, 4) 관심의 제한, 5) 목적의식 감소, 6) 사회적 욕구 감소. 둘째, 진단기준 1에서 열거한 음성증상 중에 2개 이상이 지난 12개월 동안 지속되어 왔으며 임상적 안정기 때에도 존재한다. 임상적 안정기는 만성화된 정신병적인 상태도 포함한다. 이러한 증상은 일시적인 급성 정신병적 증상기에 발견될 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. 셋째, 진단 기준 1에 열거한 음성증상들은 일차성 또는 특발성으로 질병과정 자체에 의한 것이다. 즉, 아래와 같은 요인에 의해 발생한 음성증상이어서는 안된다. 1) 불안, 2) 약물 효과, 3) 지나친 의심(그리고 다른 정신병적 증상), 4) 정신 지체, 5) 우울. 넷째, 정신분열병의 DSM 진단기준을 만족해야 한다.

Kirkpatrick 등은 결핍증후군에 대한 BPRS를 이용한 proxy case identification tool for the deficit syndrome (이하 PDS)을 개발하였고 타당성(validity)과 신뢰도(reliability)를 측정하여 발표하였다(Kirkpatrick 등 1993). 이후 Goetz 등의 연구에서 양성 및 음성증상 척도(positive and negative syndrome scale, 이하 PANSS)를 이용한 PDS의 타당성을 검증하였고(Goetz 등 2007) PDS는 SDS를 대신하여 이용할 수 있는 도구로 진단적인 안정성을 가지고 있는 것으로 확인되었다.

결핍증후군을 가진 정신분열병 환자들은 위험 인지들, 증상, 신경정신과적 기능, 가족력, 병의 경과, 치료에 대한 반응, 신경생물학적인 구조와 기능에서 비결핍증후군과 구별된다고 보고된 바 있다(Kirkpatrick과 Galderisi 2008). 그 중 신경생물학적인 차이로는 감각 통합에 대한 연성 신경 징후의 높은 비율과 안구 운동기능의 이상, 전두-두정엽(fronto-parietal lobe) 부위에서의, 뇌 혈류량 분포와 대사량의 저하가 있다고 보고된 바 있다(Kirkpatrick과 Galderisi 2008). 그 외에도 신경심리학적인 도구를 이용한 연구에서도 결핍증후군은 비결핍증후군과 비교하여 감각통합 및 시각정보 처리 등 전-두정엽에 관련된 기능에서 유의한 차이를 보인 연구 결과가 있었다(Kirkpatrick과 Galderisi 2008). 이와 같은 차이들은 결핍증후군에는 비결핍증후군과 다른 생물학적인 병인이 관여할 가능성을 지지한다.

정량화 뇌파검사(quantitative electroencephalogram, 이하 QEEG)는 MRI, SPECT, PET과 같은 뇌 영상기법에 비해 비교적 안전하고 비침습적이며, 저렴하고 시간 해상력(temporal resolution)이 높아서 뇌활동의 변화를 볼 수 있다는 등의 장점이 있으며 통계적으로 비교분석이 가능한 정량화 자료를 제공하기 때문에 정신 생리학적인 뇌기능 연구 방법으로 선호되고 있다. 그리고 최근 기능적 뇌영상 기법으로 이용되고 있는 저해상 전자기 단층촬영(low resolution elec-

tromagnetic tomography, 이하 LORETA)을 이용한 신호원 국소화(source localization)는 비교하기 원하는 두 구간 간의 뇌 피질의 활성화 차이를 통계적으로 비교해 주고 3차원적인 분포를 반영하여 주는 장점이 있다(Pascual-Marqui 등 2002).

정신분열병 환자에서 전기생리화학적 특징에 관한 뇌파 연구에서는 주로 전두엽 피질의 활성화 저하와 감마파 진동(gamma oscillation)의 차이가 보고되고 있다(Bates 등 2009 ; Gattaz 등 1992). 이 외에도 양성증상과 음성증상의 우세한 정도에 따른 뇌파분석의 차이에 대해서도 연구되어오고 있으나(Begic 등 2000a ; John 등 2009) 아직 정량화 뇌파검사를 통하여 결핍증후군과 비결핍증후군의 차이를 비교한 연구는 거의 없다. 본 연구의 목적은 결핍증후군의 전기생리학적인 활성도의 분포를 정량화 뇌파검사와 LORETA를 이용한 신호원 국소화를 통해 통계적으로 비결핍증후군과 비교 분석하고 이러한 차이가 정신분열병의 아형을 구분하는데 진단적인 의미가 있는지 보는 것이다.

## 방 법

### 1. 연구대상

본 연구는 2009년 8월부터 2009년 12월까지 국립서울병원 폐쇄병동 및 개방병동에 정신분열병으로 입원했던 환자를 대상으로 선별하였다. 포함기준은 1) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (이하 DSM-IV)에 의거하여 2인의 정신과 전문의에 의하여 정신분열증으로 진단된지 1년 이상 경과하였고 최근 3개월 이상 증상이 안정된 기간의 환자, 2) 나이가 20~55 사이인 환자, 3) 오른손잡이, 4) 연구에 동의한 환자였다. 한편 제외 기준은 1) 중추신경계 질환(간질, 기질성 정신질환 포함)의 과거력 및 현재력이 있는 환자, 2) 알코올 및 약물 남용의 과거력 및 현재력이 있는 환자, 3) 전기경련치료의 경력이 있는 환자, 4) 정신지체인 환자, 5) 의식소실을 동반한 머리 손상의 경력이 있는 환자, 6) 시각 및 청각장애가 있는 환자, 7) 문맹인 환자, 8) 약물에 의한 추체외로 부작용을 보이는 환자, 9) 운동장애 치료 목적의 약물을 복용하는 환자, 10) 심한 의학적 질병을 가진 환자, 11) 신체적 상태로 검사 수행에 어려움이 있는 환자(예 : 정형외과적 문제)였다.

위의 기준에 따라 뇌파측정에 참여한 환자는 총 50명이었으며 각 환자는 정신과 전문의 2인의 구조화된 면담 하에 PANSS를 기준으로 한 PDS를 이용하여 결핍성 환자와 비결핍성 환자로 아형을 분류하였다(Goetz 등 2007 ; Kirkpatrick 등 1993). PDS의 결핍증후군을 분류하는 알고리

점에 따라 PANSS의 둔마된 정동(blunted affect : N1) 항목의 심각도가增高도(5점) 이상이고 적대감, 불안, 죄책감, 우울감의(hostility: P7, anxiety: G2, guilt: G3, depression: G6) 4가지 항목의 심각도가 경도(3점) 이하일 때를 결핍증후군으로 진단하였고 그 외의 나머지는 모두 비결핍증후군으로 진단하였다. PDS는 둔마된 정동 항목(N1)의 점수에서 적대감, 불안, 죄책감, 우울감 항목의 점수의 합(AFFscale=P7+G2+G3+G6)을 뺀 값으로 구하였다. 뇌파를 측정하기 전에 우울증과 불안, 약물의 부작용 효과로 인한 이차적인 음성증상을 배제하기 위하여 간편 정신상태평정척도(brief psychiatric rating scale, 이하 BPRS), Beck 우울 척도(Beck depression inventory, 이하 BDI)와 삶의 질 척도(4th revision of schizophrenia quality of life scale, 이하 SCLS-R4K), Markova의 정신증 병식 평가척도(Korean insight scale for psychosis, 이하 KISP)를 검사하였다. 본 연구는 병원의 IRB를 통과하였으며 연구에 참여하는 모든 대상자에게 검사의 목적을 충분히 설명한 후에 서면 동의서를 받았다.

## 2. 정량화 뇌파 측정

외부 환경의 방해나 간섭을 피하기 위하여 구리로 차폐된 뇌파 기록실에서 디지털 뇌파기(Grass technology, Warwick, USA, Twin)를 이용하여 연구 대상자를 10분 이상 안락의자에서 안정조건을 유지하게 한 다음, 안구 움직임을 감시하기 위한 2개 전극을 포함한 32개 전극이 부착된 모자(ElectroCap)를 머리에 착용했다. 전극 위치는 international 10~20 system을 따랐으며 Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, FT7, FC3, FCz, FC4, FT8, T7, C3, Cz, C4, T8, TP7, CP3, CPz, CP4, TP8, P7, P3, Pz, P4, P8, O1, Oz, O2 전극의 위치에서 뇌파를 측정하였으며 안구의 움직임은 각 눈의 외측 1 cm에 부착된 전극으로부터 측정되었다. Impedance는 10 k $\Omega$  이하로 하였으며 기준전극(reference)은 linked mastoid reference를 사용하였다. 그런 다음 우선 눈 감은 안정조건(closed eye condition)과 눈 뜬 안정조건(open eye condition)에서 3분씩 교대로 총 12분의 뇌파를 기록하였다. 샘플링률(sampling rate)은 200 Hz/channel, lower filter는 1Hz, higher filter는 70 Hz, 그리고 notch filter는 60 Hz였다. 측정된 뇌파는 먼저 시각검사(visual inspection)와 뇌파분석시스템인 EEG LAB(Delorme과 Makeig 2004)을 이용하여 각 전극의 평균값을 이용하여 기준선 보정(baseline correction)을 하였고 눈 깜박임으로 인한 인공물(eye blinking artifact)과 전력선 잡음(electricity noise)을 제거하였고 이외에도 가능한 경동맥 박동과 근 운동으로 인한 인공

물(artifact)을 제거하기 위하여 ICA(independent component analysis)(Leclercq 등 2009)를 이용하였다. 안구운동과 눈 깜박임이 심한 경우 혹은 잡파가 많이 섞인 경우에는 자료를 폐기하였다. 최종적으로 분석에 사용된 뇌파는 결핍증후군 환자군은 남자 10명과 여자 11명이었고 비결핍증후군 환자군은 남자 12명, 여자 9명으로 42명의 뇌파 자료였으며 눈감은 상태의 뇌파로 최소한 10epoch 이상(각 epoch의 길이는 2초)의 휴식기(resting) 뇌파였다. 가설에 근거하여 분석된 주파수 대역은 delta(1.5~4 Hz), theta(4~8 Hz), alpha(8~12 Hz), low beta(12~15 Hz), high beta(15~30 Hz)의 5가지로 분할하였다.

## 3. 뇌파 분석법

뇌파의 정량적인 분석을 위해서는 EEG LAB을 이용하여 안구운동을 측정하기 위한 2개의 EOG를 제외한 30개의 전극영역에 10개 이상의 epoch의 자료에 대하여 고속 푸리에 변환(fast fourier transform)을 시행하여 power spectra를 구하였다. 분석은 뇌파의 주기 별 진폭의 양을 나타내는 절대파워(magnitude)를 5가지 주파수 영역에 걸쳐 구하였고 로그 변환되어 log mV<sup>2</sup>/Hz값으로 측정하였다. 두 군간의 피질의 활성화 차이를 보기 위하여 standardized LORETA(이하 sLORETA) software package(Pascual-Marqui 2002)를 이용하였고 최대 차이 부분(local max coordinates)의 신평면을 국소화하였다. sLORETA는 Talairach와 Tournoux의 anatomical brain atlas에 등록되어 있는 두부모형과 뇌파 전극 좌표(EEG electrode coordinates)자료를 이용하였고 재현되는 뇌 영상은 몬트리올 신경학 연구소 뇌 영상 센터(brain imaging center, montreal neurological institute)의 디지털 영상을 이용하였다.

## 4. 통 계

결핍증후군과 비결핍증후군의 인구통계학적 자료와 임상적 증상평가 척도의 차이는 독립 t-검정(independent t-test)을 이용하였다. 정량화 뇌파의 파워 스펙트럼분석 결과 역시 독립 t-검정을 이용하여 결핍증후군과 비결핍증후군의 두 집단 간을 각 전극 별로 비교분석 하였다. 주파수 대역에 따른 로그화된 절대파워와 BPRS의 각 하위척도(사고 장애, 철퇴/지연, 불안/우울, 적대/의심, 동요/흥분)와의 상관관계를 알아보기 위하여 피어슨 편상관분석(Pearson partial correlation test)을 이용하였다. 성별, 나이, 교육 연수, 발병 나이, 입원 횟수, 유병 기간, 약물 용량의 영향을 배제하기 위하여 이들을 보정하고 피어슨 편상관계수를 구하였다. 통계프로그램은 SPSS(statistical package for the social sci-

ence) 12.0 for Windows를 이용하였고 통계적 의미는  $p < 0.05$ 를 기준으로 하였다.

뇌파의 주파수 대역에 따른 뇌 기능영상을 구하기 위하여서는 sLORETA를 이용하여 피질의 예측전류밀도(electric current density)를 측정하고 패키지에 포함된 statistical non-parametric mapping(SnPM) 분석(Holmes 등 1996)을 이용하여 결핍증후군과 비결핍증후군 사이의 통계적 유의성을 알아보았다. sLORETA의 최대 t-통계(maximum t-statistics)는 비매개변수 분석(non-parametric analysis)으로써 각 비교집단을 5,000개씩 무작위 비교함으로써 voxel 간의 역치값을 생성하여 반복측정에 의한 오류를 교정할 수 있다. 결핍증후군과 비결핍증후군 두 집단간의 subjectwise normalization 후에 독립 t-검정이 각 5가지 주파수 대역에 대하여 시행되었고, 결핍증후군 집단의 뇌파에서 의미 있게 활성화 되어 전류밀도가 증가한 뇌 부위의 신호원을 국소화하여 sLORETA 영상을 구하였다. 통계적 의미는  $p < 0.05$ 를 기준으로 하였다.

## 결 과

### 1. 결핍증후군과 비결핍증후군의 인구 통계적 자료와 임상적 특징

정신분열병의 결핍증후군과 비결핍증후군가의 인구 통계적 자료와 임상적 증상 평가 척도는 '표 1'에 제시되어 있

다. 독립 t-검정 결과 두 군 간의 나이, 교육 기간, 발병 나이, 유병 기간, 입원 횟수, 약물 용량의 차이는 관찰되지 않았다. 두 군 간의 임상 척도는 PDS값이 유의하게 결핍증후군에서 더 큰 값을 보였다( $p < 0.001$ ). 이는 PDS를 이용한 결핍증후군과 비결핍증후군의 분류가 진단적 의미를 가지고 있음을 보여준다. 그 외에 임상 척도 중 BPRS의 전체 점수는 유의한 차이가 없었으나 하위척도의 철퇴/지연(anergia) 항목은 결핍증후군에서 유의하게 높았으며( $p < 0.001$ ) 적대/의심(hostility/suspiciousness,  $p = 0.006$ )과 동요/흥분(activation,  $p = 0.03$ ) 항목은 비결핍증후군에서 유의하게 높았다. 그 외의 BDI, SQLS-R4K, KISP의 임상 척도들과 BPRS의 불안/우울과 사고 장애의 하위 척도에서는 두 군 간의 유의한 차이를 발견하지 못하였다.

### 2. 결핍증후군과 비결핍증후군의 파워스펙트럼 분석결과

통계결과 두 군 간의 로그화된 절대 파워값의 독립 t-검정의 유의한 결과가 '표 2'에 제시되어 있다. 파워 스펙트럼분석 결과 두 비교 집단 간에 결핍증후군에서 FP1, FP2, F3, F7, FT7, FC3, T7, C3, CP3, P4, P7 전극에서 delta 파의 절대파워가 비결핍증후군에 비하여 유의하게 증가된 소견이 있었다. Theta파의 절대 파워는 결핍증후군에서 FP1, FP2, F3, FT7, FC3, T7, C3, TP7, CP3, P7, P3, P4 전극에서 비결핍증후군에 비하여 유의하게 증가하였다. Alpha파의 절대 파워는 결핍증후군에서 P1, T7, C3 전극에서 유

**Table 1.** Comparison of demographic and clinical characteristics of patients with deficit and non-deficit group of schizophrenia

	DS (N=21) Mean ± SD	NDS (N=21) Mean ± SD	p value
Mean age	40.81 ± 8.6	42.67 ± 7.1	0.45
Number of hospitalization	5.67 ± 4.1	8.67 ± 6.5	0.08
Age at illness onset (years)	23.52 ± 7.7	24.57 ± 5.7	0.62
Duration of illness (years)	17.29 ± 9.4	17.81 ± 7.8	0.84
Total duration of education (years)	11.67 ± 2.9	11.62 ± 2.4	0.95
Dose of the drug, mg/day <sup>†</sup>	633.33 ± 283.4	608.67 ± 394.2	0.81
Clinical measures			
PDS	-3.29 ± 1.1	-6.71 ± 2.3	0.00**
BPRS total	36.90 ± 6.6	33.71 ± 7.8	0.16
Anxiety/depression	3.67 ± 1.2	4.71 ± 2.2	0.07
Anergia	13.24 ± 1.9	6.57 ± 1.8	0.00**
Thought disturbance	8.62 ± 2.9	8.00 ± 2.9	0.49
Activation	2.71 ± 1.0	3.48 ± 1.2	0.03*
Hostility/suspiciousness	3.52 ± 1.9	5.29 ± 1.9	0.006*
BDI	11.95 ± 10.6	11.90 ± 13.4	0.99
KISP	12.71 ± 5.6	11.52 ± 6.6	0.53
SQLS-R4K	44.33 ± 20.4	50.14 ± 29.6	0.46

\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.001$ , † : Chlorpromazine equivalent dose. DS : deficit syndrome group. NDS : non-deficit syndrome group. SD : standard deviation. PDS : proxy case identification tool for the deficit syndrome. BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale. BDI : Beck Depression Inventory. KISP : Korean Insight Scale for Psychosis. SQLS-R4K : 4th revision of Schizophrenia Quality of Life Scale

**Table 2.** Comparison of absolute power between deficit and non-deficit group of schizophrenia

Frequency band	Location	Absolute power (log mV <sup>2</sup> /Hz)		T	p value	
		DS (Mean±SD)	NDS (Mean±SD)			
Delta	Fp1	-16.859±3.351	-21.544±4.225	3.981	<0.001***	
	Fp2	-17.297±3.37	-21.066±3.967	3.316	0.002**	
	F7	-20.243±4.036	-23.345±5.519	0.078	0.045*	
	F3	-22.267±3.040	-25.247±4.608	2.474	0.018*	
	FT7	-20.891±3.243	-23.864±5.073	2.263	0.030*	
	FC3	-22.601±2.902	-25.737±4.631	2.630	0.013*	
	T7	-21.043±3.865	-25.349±4.433	3.356	0.002**	
	C3	-22.683±3.491	-25.782±4.597	2.460	0.019*	
	CP3	-22.669±4.761	-25.908±4.369	2.296	0.027*	
	P7	-22.300±4.889	-25.441±4.762	2.109	0.041*	
	P4	-21.783±3.941	-24.711±5.124	2.075	0.045*	
	Theta	Fp1	-20.267±3.209	-23.735±4.497	2.877	0.007**
		Fp2	-20.583±3.271	-23.456±4.286	2.441	0.019*
FT7		-22.690±3.388	-25.738±5.389	2.194	0.035*	
FC3		-23.748±3.146	-26.844±5.521	2.233	0.033*	
T7		-22.537±4.155	-27.101±4.991	3.221	0.003**	
C3		-23.811±3.411	-27.134±5.552	2.336	0.026*	
TP7		-23.097±4.961	-26.467±5.583	2.068	0.045*	
CP3		-23.586±4.929	-27.090±5.652	2.141	0.039*	
P7		-23.119±5.339	-27.068±5.293	2.407	0.021*	
P3		-22.293±5.917	-26.019±5.996	2.027	0.049*	
P4		-22.837±3.991	-26.147±5.422	2.253	0.030*	
Alpha		Fp1	-21.198±3.785	-24.071±4.684	2.186	0.035*
		T7	-22.537±4.155	-27.101±4.991	2.838	0.007**
Low beta	T7	-27.434±4.499	-31.293±5.386	2.520	0.016*	
Beta	T7	-30.991±3.920	-34.700±5.425	2.540	0.016*	

\* : p<0.05, \*\* : p<0.01, \*\*\* : p<0.001. DS : deficit syndrome group, NDS : non-deficit syndrome group

의하게 비결핍증후군에 비하여 증가하였다. Low beta파와 high beta파의 경우에는 T7 전극에서 비결핍증후군에 비하여 유의하게 증가하였다. 그 외의 다른 전극 위치에서는 두 군 간의 유의한 차이를 발견하지 못하였다(p<0.05).

### 3. 뇌파의 스펙트럼과 임상 증상 평가 척도의 상관관계

전체 대상군에서 뇌파의 스펙트럼의 로그화된 절대 파워 값과 BPRS의 하위 척도의 피어슨 편상관분석결과 BPRS의 하위 척도 중 철퇴/지연과 적대/의심 항목은 주파수 별로 유의하게 로그화된 절대 파워 값과 상관관계를 보인 전극들이 있었다. 본 연구의 결핍증후군에서 유의하게 높았던 BPRS의 철퇴/지연 하위항목에 대하여 유의한 결과가 '표 3'에 제시되어 있다.

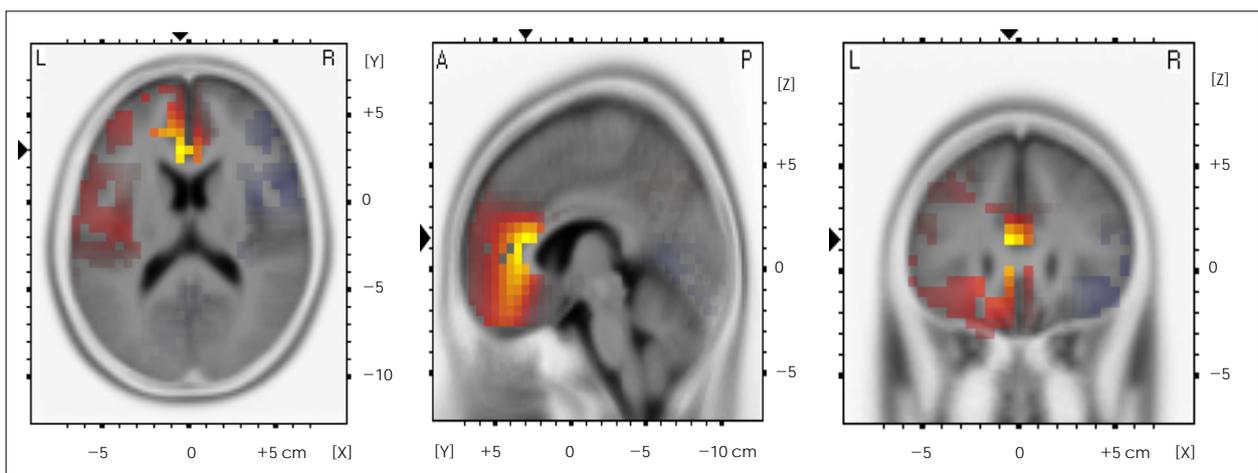
Delta파는 FP2, FP1, F7, F3, FZ, F4, FT7, FC3, FCZ, FC4, T7, T8, TP7, CP3, C3, CZ, C4, CP4, TP8, P7, P3, P4, P8 위치에서 철퇴/지연 항목과 양의 상관관계를 보였고 FP1, F7, FZ, F4, FC3, FCZ, T7, TP7, CP3, CZ, CPZ, TP8, P7, P3, O1, OZ 위치에서 적대/의심 항목과 음의 상

관 관계를 보였다. Theta파에서는 FP2, FP1, F7, FZ, F4, F8, FT7, FC3, FCZ, FC4, FT8, T7, T8, TP7, CP3, C3, CZ, CPZ, C4, CP4, TP8, P7, P3, PZ, P4, P8 위치에서 철퇴/지연 항목과 양의 상관 관계를 보였고 FP1, F7, FZ, F4, F8, FC3, FCZ, T7, T8, TP7, CP3, C3, CZ, CPZ, C4, TP8, P7, P3, PZ, P4, O1, OZ 위치에서 적대/의심 항목과 음의 상관관계를 보였다. Alpha파에서는 CP3, P7, P3, P4, FT7, C3 위치에서 철퇴/지연과 항목과 양의 상관관계를 보였고 FP1, FZ, F4, FT7, FCZ, FC4, FT8, T8, TP7, CP3, CZ, CPZ, C4, TP8, P7, P3, P4, O1, OZ 위치에서 적대/의심 항목과 음의 상관관계를 보였다. Low beta에서는 T7 위치에서 철퇴/지연 항목과 양의 상관관계를 보였고 FP1, FZ, FCZ, T7, TP7, CP3, CZ, CPZ, TP8, P7, P3, PZ, P4, O1, OZ 위치에서 적대/의심 항목과 음의 상관관계를 보였다. High beta파에서는 TP7, P7, O1, OZ 위치에서 적대/의심 항목과 음의 상관관계를 보였다. 그 외의 뇌파의 스펙트럼은 BDI, SQLS-R4K, KISP의 임상 척도들과 BPRS의 다른 하위 척도와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

**Table 3.** Partial correlation of EEG spectrum power and anergia of BPRS

Frequency band	Location	r	Frequency band	Location	r
Delta	Fp1	0.568***	Theta	F8	0.466**
	Fp2	0.526**		FT7	0.504**
	F3	0.464**		FC3	0.482**
	F7	0.418*		FCZ	0.453**
	FZ	0.451**		FC4	0.466**
	F4	0.348*		FT8	0.417*
	FT7	0.451**		T7	0.579***
	FC3	0.478**		T8	0.423*
	FCZ	0.379*		TP7	0.446**
	FC4	0.352*		CP3	0.558**
	T7	0.496**		C3	0.512**
	T8	0.400*		Cz	0.401*
	TP7	0.397*		CPZ	0.355*
	CP3	0.505**		C4	0.512**
	C3	0.493**		CP4	0.548**
	CZ	0.341*		TP8	0.497**
	C4	0.449**		P7	0.500**
	CP4	0.473**		P3	0.502**
	TP8	0.478**		PZ	0.359*
	Theta	P7		0.429*	Alpha
P3		0.448**	CP3	0.398*	
P4		0.417*	P7	0.342*	
P8		0.456**	P3	0.349*	
FP2		0.521**	P4	0.342*	
FP1		0.552**	FT7	0.340*	
F7		0.472**	C3	0.365*	
FZ		0.515**	low beta	T7	
F4	0.495**				

\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ , \*\*\* :  $p < 0.001$ . r : Pearson correlation coefficient, Covariant : mean age, total duration of education, age at illness onset, number of hospitalization, duration of illness, dose of the drug



**Fig. 1.** Comparison of sLORETA source imaging in delta band -deficit syndrome vs non-deficit syndrome. Three orthogonal brain views in Talairach space are sliced through the region of the extreme t-value, given as X, Y, Z coordinates in Talairach space and graphically indicated by black triangles on the coordinate axes. Increases of current density are shown in red. This delta image contains log of ratio of averages, not standardized current density. The maximal differences were found mainly in Brodman area 24 (anterior cingulate cortex/limbic part). The difference is significant for the two-tailed test : deficit syndrome > non-deficit syndrome (extreme  $p = 0.042$ ).

#### 4. 결핍증후군과 비결핍증후군의 sLORETA 영상 비교 분석

두 비교 집단 간의 sLORETA 영상은 '그림 1'에 제시되어 있다. sLORETA를 이용한 신호원 국소화 분석 결과에서 delta파의 활성화가 결핍증후군에서 비결핍증후군과 비교하여 유의하게 증가한 최대 차이 부위는  $X=-5$ ,  $Y=30$ ,  $Z=15$ 이었다('그림 1',  $p=0.042$ ). 이 부위의 최우선 일치점(1st best match)은 브로드만 영역(Brodmann area) 24로 좌측의 배측 전대상피질(anterior cingulate cortex/limbic part)이었다. 다른 주파수에서는 두 군 간의 유의한 차이를 발견하지 못하였다.

## 고 찰

본 연구에서는 결핍증후군의 진단적 도구인 PDS와 BPRS의 하위 척도를 제외한 임상 척도와 인구 통계학적인 결과에서 유의한 차이를 나타내지 않았다. BPRS의 하위 척도 중 철퇴/지연 항목이 결핍증후군에서 유의하게 높고 불안/우울, 사고 장애의 항목 및 BDI, SQLS-R4K, KISP에서도 유의한 차이를 보이지 않은 것은 결핍증후군의 음성증상이 불안/우울로 인한 이차적인 것이 아님을 나타낸다. 또한 비결핍증후군에서 적대/의심항목이 유의하게 높았으므로 정신병적 증상 및 의심으로 인한 음성증상을 본 연구에서는 배제할 수 있었다.

본 연구의 파워 스펙트럼 분석에서 결핍증후군에서 주로 delta파와 theta파의 절대 파워가 증가하였으며 이는 해당 전극의 피질 영역에서 전기생리학적인 활성화도가 억제되어 있음을 나타낸다. 특히 유의한 차이를 보였던 전극들 중 전두엽과 두정엽에 분포된 전극들은 결핍증후군에서 뇌의 특정 영역에서 전기활성도의 차이가 있음을 시사한다. 본 연구의 결과는 양성 증상이 우세한 양성 아형의 정신분열병(positive type of schizophrenia)과 음성 증상이 우세한 음성 아형의 정신분열병(negative type of schizophrenia)을 대상으로 한 QEEG의 비교분석연구에서 음성 아형의 정신분열병에서 delta와 theta활성도가 전두엽 영역에서 증가하였던 이전의 연구 결과와도 일치한다(John 등 2009). 또한 이전의 PET, SPECT 등의 뇌 영상기법을 이용한 결핍증후군에 관한 연구에서 전두엽과 두정엽에서 대사 활성화도와 뇌혈류 감소의 저하를 보인 것보다 전기생리학적인 관련성을 시사할 수 있다(Kirkpatrick과 Galderisi 2008 ; Vaiva 등 2002). 이는 결핍증후군이 비결핍증후군과 다른 뇌의 영역에서 병인이 있으며 이로 인한 증상의 차이를 보일 수 있음을 지지한다. delta파의 증가가 약물 치료에 저항적인 정신분열병에서도 보고된 바 있으며(Ramos 등 2001) 약물치

료 후에 delta파가 감소된다는 보고가 있다(Begic 등 2000b). 본 연구에서 증가된 delta파의 활성화도는 결핍증후군의 음성 증상이 약물치료에 대한 반응이 낮은 것(Arango 등 2004 ; Fenton과 McGlashan 1994)과도 관련이 있을 수 있다.

본 연구의 파워 스펙트럼 결과와 임상 척도와의 상관분석 결과에서 BPRS의 하위 척도 중 철퇴/지연(anergia) 항목에서 주로 delta파와 theta파와 양의 상관도를 보인 것은 본 연구의 첫 번째 결과와 같이 delta파와 theta파의 증가와 음성증상이 관련이 있을 수 있음을 시사한다. 증상에 따른 뇌파 스펙트럼의 상관관계를 분석했던 이전의 연구들에서도 음성증상 척도와 delta파의 활성화도 증가의 상관관계가 보고된 바 있다(Gross 등 2006 ; Harris 등 1999). 특히 본 연구에서 전두엽, 두정엽 및 측두엽에 분포한 전극에서 상관관계를 보인 것은 특정 영역에서 전기활성도의 저하가 증상의 차이에 관련이 있음을 지지한다.

sLORETA를 이용한 신호원 국소화에서 결핍증후군의 배측 전대상피질(anterior cingulate cortex/limbic part)인 브로드만 영역(Brodmann area) 24에서 증가된 delta파의 활성화도는 전대상피질의 기능저하가 일차적 음성증상과 관련이 있음을 시사한다. 이전의 QEEG 연구에서 정신분열병 환자에서 전대상피질의 활성화도 저하(Mientus 등 2002)가 보고된 바 있으며 본 연구 결과도 결핍증후군에서 비결핍증후군에 비하여 전대상피질의 기능저하가 심할 수 있음을 시사한다. 본 연구의 결과와 일치하게 이전의 voxel-based morphometry (VBM)를 이용한 연구에서 정신분열병의 음성증상과 내측 전두엽피질 및 전대상피질의 회질 밀도(gray matter density)의 감소의 관련성이 보고된 바 있으며(Koutsouleris 등 2008) 정신분열병에서 전대상피질의 해부학적인 변화를(Fornito 등 2009) 보고한 연구도 있다. 전대상피질이 감정(emotion)과 주의(attention)에 관련된 정보를 처리하고 사회인지(social cognition)의 기능과 연관된 부분인 것을(Ochsner 2008) 고려하면 결핍증후군의 일차적 음성증상과 관련이 있을 가능성이 있다(Brunet-Gouet과 Decety 2006). 특히 본 연구결과에서 국소화된 배측 전대상피질은 전대상피질의 구역 중에서도 인지(cognition)보다도 감정(Emotion)을 처리하는 역할에 관여하는 것으로 보고되고 있어(Fornito 등 2009) 결핍증후군의 둔마된 정동증상이 비결핍증후군과 다른 병인에서 생길 수 있는 가능성을 지지한다. 결핍증후군에서 특히 전대상피질의 delta파의 증가는 신경전달물질의 억제성 활성화도(inhibitory activity)가 증가된 것으로도 볼 수 있으며(Kehrer 등 2008) 피질과 시상(thalamus) 사이의 신경전달회로의 이상이 있을 수 있음을 시사한다.

결핍증후군의 병인은 최근 논의되고 있는 시상핵-대뇌피질 이상파동(thalamocortical dysrhythmia, 이하 TCD) model로도 설명할 수 있다. TCD는 시상과 피질 사이의 신경 전달회로의 연결이상(neuronal disconnection)이 정신분열병, 파킨슨병, 우울증 등의 다른 신경질환의 병인이라고 설명하는 model로 뇌파에서는 gamma파의 고주파진동(high frequency oscillation)과 theta파의 저주파진동(low frequency oscillation)과 관련이 있다고 연구되고 있다(Linas 등 2005 ; Linas과 Steriade 2006). 본 연구의 결과 중 결핍증후군에서 theta파의 증가는 TCD model에서 음성증상들이 theta파의 저주파 진동과 관련이 있음을(Linas과 Steriade 2006) 고려할 때 결핍증후군에서 보이는 일차 음성증상을 설명할 수도 있을 것이다.

본 연구의 제한 점은 첫 번째로 채널의 수가 작아서 공간 해상력이 높지 않다. 정확한 신호원 국소화에 오차가 있을 수 있다는 것이다. 향후 이 제한점을 보완하기 위하여 더 많은 채널을 가진 연구가 진행이 되어야 할 것으로 생각된다. 두 번째 제한점은 센서의 위치 정보를 이용해 3차원 구성을 미리 측정하기 위한 디지털라이저(digitizer)를 사용하지 않아서 이를 이용하여 자기공명영상에서 구성한 뇌의 3차원적 구성과 정합을 이루는데 제한이 있었다. 이 역시 향후 연구에서 역시 보완되어야 될 것이다. 세 번째 제한점은 환자군이 주로 입원중인 만성 정신분열병 환자로서 제한되어 있어 전체 환자군을 대표하기 힘들고 정상 대조군과 환자군을 비교하지 않아서 본 연구결과를 일반화 하기에 어려움이 있을 수 있다는 것이다. 네 번째 제한점은 환자들이 복용하고 있는 약물이 뇌파에 미칠 수 있는 영향에 대해 통제하지 못하였다. 본 연구에서 결핍증후군과 비결핍증후군 사이에서 약물 용량 사이의 유의한 차이가 없기는 하나 추후 연구에서는 뇌파에 영향을 끼치는 약물을 통제하고 이루어져야 할 것으로 생각된다.

이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 결핍증후군과 비결핍증후군의 전기생리학적인 차이를 통해서 두 군의 생물학적인 병인에 대해서 접근하려 했다는 점에서 의의가 있다. 또한 이전의 연구에서 시도해 보지 않았던 뇌 영상기법 이외의 방법을 통해서 결핍증후군을 평가하려 했다는 점에서 앞으로의 연구에 밑거름이 될 것으로 기대한다.

## 요 약

**목 적 :** 본 연구는 정신분열병의 결핍증후군과 비결핍증후군이 다른 생물학적 동등성을 가진 독립된 질환일 수 있다는 가설 아래 quantitative EEG와 standardized LORETA

(sLORETA)를 이용한 전기생리학적인 방법을 통하여 생물학적 병인을 파악하고자 시도되었다.

**방 법 :** 정신분열병 환자를 대상으로 42명의 뇌파를 비교 분석하였으며 그 중 결핍증후군 환자군은 남자 10명과 여자 11명이었고 비결핍증후군 환자군은 남자 12명, 여자 9명이었다. 주파수 대역은 delta(1.5~4 Hz), theta(4~8 Hz), alpha(8~12 Hz), low beta(12~15 Hz), high beta(15~30 Hz)의 5가지로 분할하였고 EEG LAB을 이용한 파워스펙트럼 분석 및 standardized sLORETA software package를 이용하여 신호원을 국소화 하였다.

**결 과 :** 파워 스펙트럼 분석에서 결핍증후군 집단은 비결핍증후군과 비교하였을 때 전두엽, 두정엽 및 측두엽 영역에서 delta파와 theta파의 유의한 활성도 증가를 보였으며 뇌파 스펙트럼은 간편 정신상태 평정 척도 중 철퇴/지연과 적대/의심 항목의 임상적인 특징과 유의한 상관관계를 보였다. sLORETA분석 결과에서는 배측 전대상피질에서 결핍증후군에서 유의하게 delta파의 활성도가 증가되었다.

**결 론 :** 결핍증후군은 비결핍증후군과는 연관된 뇌 영역이 다를 수 있으며 특히 전두엽 영역의 신경회로 이상이 일차적 음성증상에 영향을 줄 것으로 생각된다.

**중심 단어 :** 정량화 뇌파 · 저해상 전자기 단층촬영 · 결핍증후군 · 파워스펙트럼.

## REFERENCES

- Amador XF, Kirkpatrick B, Buchanan RW, Carpenter WT, Marcinko L, Yale SA. Stability of the diagnosis of deficit syndrome in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:637-639
- Arango C, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Carpenter WT. The deficit syndrome in schizophrenia: implications for the treatment of negative symptoms. *Eur Psychiatry* 2004;19:21-26
- Bates AT, Kiehl KA, Laurens KR, Liddle PF. Low-frequency EEG oscillations associated with information processing in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;115:222-230
- Begic D, Hotujac L, Jokic-Begic N. Quantitative EEG in 'positive' and 'negative' schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2000a;101:307-311.
- Begic D, Hotujac L, Jokic-Begic N. Quantitative EEG in schizophrenic patients before and during pharmacotherapy. *Neuropsychobiology* 2000b;41:166-170
- Brunet-Gouet E, Decety J. Social brain dysfunctions in schizophrenia: a review of neuroimaging studies. *Psychiatry Res* 2006;148:75-92
- Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988;145:578-583
- Carpenter WT Jr, Arango C, Buchanan RW, Kirkpatrick B. Deficit psychopathology and a paradigm shift in schizophrenia research. *Biol Psychiatry* 1999;46:352-360
- Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* 2004;134:9-21
- Fenton WS, McGlashan TH. Antecedents, symptom progression, and

- long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:351-356
- Fornito A, Yucel M, Dean B, Wood SJ, Pantelis C. Anatomical abnormalities of the anterior cingulate cortex in schizophrenia: bridging the gap between neuroimaging and neuropathology. *Schizophr Bull* 2009;35:973-993
- Gattaz WF, Mayer S, Ziegler P, Platz M, Gasser T. Hypofrontality on topographic EEG in schizophrenia. Correlations with neuropsychological and psychopathological parameters. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992;241:328-332
- Goetz RR, Corcoran C, Yale S, Stanford AD, Kimhy D, Amador X, et al. Validity of a 'proxy' for the deficit syndrome derived from the Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS). *Schizophr Res* 2007;93:169-177
- Gross A, Joutsiniemi SL, Rimon R, Appelberg B. Correlation of symptom clusters of schizophrenia with absolute powers of main frequency bands in quantitative EEG. *Behav Brain Funct* 2006;2:23
- Harris AW, Williams L, Gordon E, Bahramali H, Slewa-Younan S. Different psychopathological models and quantified EEG in schizophrenia. *Psychol Med* 1999;29:1175-1181
- Holmes AP, Blair RC, Watson JD, Ford I. Nonparametric analysis of statistical images from functional mapping experiments. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:7-22
- John JP, Rangaswamy M, Thennarasu K, Khanna S, Nagaraj RB, Mukundan CR, et al. EEG power spectra differentiate positive and negative subgroups in neuroleptic-naive schizophrenia patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009;21:160-172
- Kehrer C, Maziashvili N, Dugladze T, Gloveli T. Altered Excitatory-Inhibitory Balance in the NMDA-Hypofunction Model of Schizophrenia. *Front Mol Neurosci* 2008;1:6
- Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, Alphs LD, Carpenter WT Jr. The Schedule for the Deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989;30:119-123
- Kirkpatrick B, Buchanan RW, Breier A, Carpenter WT Jr. Case identification and stability of the deficit syndrome of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1993;47:47-56
- Kirkpatrick B, Galderisi S. Deficit schizophrenia: an update. *World Psychiatry* 2008;7:143-147
- Koutsouleris N, Gaser C, Jager M, Bottlender R, Frodl T, Holzinger S, et al. Structural correlates of psychopathological symptom dimensions in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage* 2008;39:1600-1612
- Leclercq Y, Baiteau E, Dang-Vu T, Schabus M, Luxen A, Maquet P, et al. Rejection of pulse related artefact (PRA) from continuous electroencephalographic (EEG) time series recorded during functional magnetic resonance imaging (fMRI) using constraint independent component analysis (cICA). *Neuroimage* 2009;44:679-691
- Llinas R, Urbano FJ, Leznik E, Ramirez RR, van Marle HJ. Rhythmic and dysrhythmic thalamocortical dynamics: GABA systems and the edge effect. *Trends Neurosci* 2005;28:325-333
- Llinas RR, Steriade M. Bursting of thalamic neurons and states of vigilance. *J Neurophysiol* 2006;95:3297-3308
- Mientus S, Gallinat J, Wuebben Y, Pascual-Marqui RD, Mulert C, Frick K, et al. Cortical hypoactivation during resting EEG in schizophrenics but not in depressives and schizotypal subjects as revealed by low resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Psychiatry Res* 2002;116:95-111
- Ochsner KN. The social-emotional processing stream: five core constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond. *Biol Psychiatry* 2008;64:48-61
- Pascual-Marqui RD. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002;24 Suppl D:5-12
- Pascual-Marqui RD, Esslen M, Kochi K, Lehmann D. Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002;24:91-95
- Ramos J, Cerdan LF, Guevara MA, Amezcua C, Sanz A. Abnormal EEG patterns in treatment-resistant schizophrenic patients. *Int J Neurosci* 2001;109:47-59
- Vaiva G, Cottencin O, Llorca PM, Devos P, Dupont S, Mazas O, et al. Regional cerebral blood flow in deficit/nondeficit types of schizophrenia according to SDS criteria. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:481-485