

# 정신질환에서 Loudness Dependence of Auditory Evoked Potential (LDAEP)의 임상적 의미

인제대학교 의과대학 일산백병원 정신건강의학교실,<sup>1</sup> 임상감정인지기능연구소<sup>2</sup>

이 승 환<sup>1,2</sup>

## Clinical Implication of Loudness Dependence of Auditory Evoked Potential (LDAEP) in Psychiatric Illness

Seung-Hwan Lee, MD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Inje University College of Medicine, Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea

<sup>2</sup>Clinical Emotion and Cognition Research Laboratory, Goyang, Korea

The loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) has been proposed as a valid biomarker of central serotonergic activity in humans. The specificity and sensitivity of the LDAEP to changes in serotonergic neurotransmission have recently been explored in many studies about pharmacology and genetics. The majority of evidence for an association between the LDAEP and serotonin activity has come from animal studies. Genetic association studies with the LDAEP have provided conflicting reports with additional evidence outlining sensitivity to other neurotransmitter systems including the dopamine and glutamatergic systems. The LDAEP has been revealed to reflect the pathophysiology of various psychiatric illnesses. There is supporting evidence that major psychiatric disorders have differential LDAEP activities. Overall, the LDAEP shows strong evidence as a potential predictor of antidepressant treatment response. It need to be explored whether the LDAEP could be a biological marker of various psychiatric diseases and treatment prediction of antidepressants and serotonin related drugs.

**Key Words** Serotonin · Loudness dependence of auditory evoked potential (LDAEP) · Depression · Biomarker.

Received: January 13, 2012 / Revised: January 31, 2012 / Accepted: February 2, 2012

Address for correspondence: Seung-Hwan Lee, MD

Department of Psychiatry, Inje University College of Medicine, Ilsan Paik Hospital, 170 Juhwa-ro, Ilsan-gu, Goyang 411-706, Korea

Tel: +82-31-910-7260, Fax: +82-31-910-7268, E-mail: lshpss@paik.ac.kr

## 서 론

세로토닌은 인체의 자율신경 조절에 광범위한 영향을 미치고 수면-각성 주기, 공격성, 감정, 불안, 성적 행동, 감각운동 반응성(sensorimotor reactivity) 및 학습 등의 행동 기능에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.<sup>1)</sup>

세로토닌은 우울증, 불안장애, 조현병, 양극성 장애, 치매 및 다른 여러 정신질환에 관여하고 있다. 그러므로 뇌의 세로토닌 활성도를 평가하는 것은 정신과적 상태의 진단뿐만 아니라 개별적이고 효과적인 약물치료를 용이하게 할 수 있다. 지금까지 말초혈액이나 유전자 연구를 통해 중추신경의 세로토닌 활성도를 타당성 있게 측정할 수 있는 지표들의 개발에 대한 연구

가 많이 이루어져 왔으나 일관된 결과를 얻지 못하였다.

최근 신경생리적으로 중추 세로토닌 활성을 예측하는 방법으로서 두피에서 뇌파를 통해 간편하게 측정 가능한 loudness dependence of the auditory evoked potential(이하 LDAEP)이라는 신경생리학적인 접근 방법이 제안되었다.<sup>2)</sup> LDAEP가 일차 청각피질(primary auditory cortex)의 세로토닌 기능을 반영한다는 증거들은 아직 논란이 있으나 그럼에도 불구하고, 강한 LDAEP는 감소된 세로토닌 기능을 반영하고 약한 LDAEP는 증가된 세로토닌 기능을 반영하는 것으로 추정되고 있다.<sup>2,3)</sup>

이번 중설에서는 LDAEP의 정의, 전임상연구결과 및 정신과적 질환에서 LDAEP의 임상적 의미 등을 알아보고 LDAEP에 영향을 주는 임상적 변인들과 유전적인 영향에 대해서도

살펴볼 것이다.

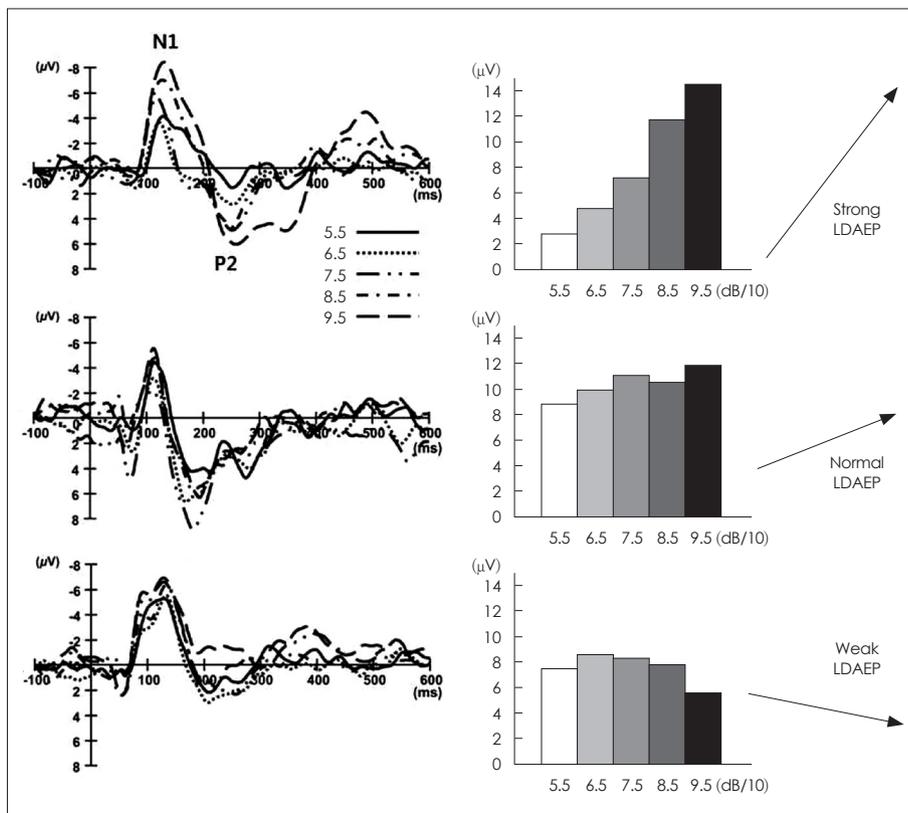
## LDAEP의 정의

LDAEP는 다른 용어로도 사용되어지는데, 몇몇 저자들은 Intensity Dependence of the Auditory Evoked Potential(이하 IDAEP)라는 표현을 사용하기도 한다.<sup>4-7)</sup> LDAEP는 비침습적 뇌파 측정을 이용하여 보통 다섯 가지 강도의 청각 자극을 제시한 후 약 100 ms에 나타나는 사건유발전위 반응의 변화를 측정한다. 우선 청각 자극을 제시한 후에 나타나는 사건유발전위인 N100(N1)과 P200(P2) 간의 진폭의 차이를 측정하게 되는데(Fig. 1), 보통 소리의 크기가 작으면 작은 진폭이 나타나고 소리의 크기가 크면 큰 진폭이 나타나게 된다. 이러한 소리변화에 따른 N1/P2청각유발전위 진폭의 변화값들을 선형회귀(linear regression)로 분석하여 구한 기울기값이 바로 LDAEP이다. 이러한 사건유발전위는 주로 1차 청각 영역(primary auditory cortex)에서 발생하는 것으로 추정되고, 이 영역에는 세로토닌 신경이 풍부하게 분포하는 것으로 알려져 있으며 세로토닌과 관련된 피질 감각의 개인적 차이를 반영하는 것으로 알려져 있다.<sup>2)</sup> 일반적으로 강한 LDAEP 값은 낮은 세로토닌 활성도로 보고되는 반면, 약한 LDAEP 값은 높은 세로토닌 활성도로 보고된다.<sup>2)</sup>

## LDAEP의 유래 및 전임상 연구결과

뇌의 세로토닌 활성의 지표로서 뇌척수액 혹은 혈액 내 세로토닌의 주요 대사물질인 5-hydroxyindoleacetic acid(이하 5-HIAA)의 농도에 관한 연구가 진행되었다.<sup>8)9)</sup> 또한 뇌의 세로토닌 기능에 대한 단서를 제공하기 위하여 몇 가지 세로토닌 관련 약물에 대하여 신경내분비(neuroendocrine), 심리적(psychological), 및 체온조절(thermoregulatory) 반응을 보기 위한 실험연구가 제안되었다. 그러나 실험방법의 신뢰도와 뇌의 세로토닌 기능의 지표에 대한 타당성이 문제시되었다.<sup>8)10)</sup> 예를 들면, 뇌척수액의 5-HIAA 농도가 중추신경의 세로토닌 지표로서 사용되었으나, 실제로 여러 개의 서로 다른 대사과정 단계는 세로토닌과 5-HIAA의 합성, 저장, 및 분비 단계에 관여될 수 있다는 문제점이 제기되었다.<sup>11)12)</sup> 그러므로 뇌척수액 5-HIAA 농도의 변화는 세로토닌 대사과정에서의 이상을 반영하거나 뇌에 분포하는 세로토닌 신경의 총 숫자가 변화했다는 것을 반영하는 소견일 수 있다. 따라서 뇌척수액 5-HIAA 농도는 뇌의 세로토닌 수준을 정확히 평가한다고 할 수 없다.

최근에는 세로토닌 기능을 측정하기 위하여 양전자 방사 단층촬영법(positron emission tomography, 이하 PET)과 단일 광자방출 컴퓨터단층촬영법(single photon emission computed tomography, 이하 SPECT) 등의 영상 검사가 시도되고 있다.



**Fig. 1.** Illustration of strong, moderate (normal), and weak LDAEP. LDAEP can be defined as an amplitude slope of the linear regression of evoked potentials produced by 5 different auditory stimuli. LDAEP : loudness dependence of the auditory evoked potential.

예를 들면, serotonin transporter(이하 SERT)는 신경 시냅스 연결에서 세로토닌을 제거함으로써 세로토닌의 기능들을 통합하는 역할을 하는데,<sup>13)</sup> 환자와 정상인 뇌의 세로토닌 기능을 밝히기 위하여 선택적 SERT ligands를 SPECT와 함께 사용하는 방법이 증가하는 추세에 있다. 하지만 이 검사들은 세로토닌 시스템의 '기능적(functional)' 측면보다는 '분자적(molecular)' 특징을 측정하는데 더 특성화되어 있고 방사성 동위원소를 이용한 검사자체로서의 위험성이 있으며, 때문에 반복 사용의 어려움이 존재한다. 또한 마지막으로 이러한 검사들은 많은 시간과 비용을 필요로 한다.

따라서 최근에는 이러한 검사들의 단점을 극복할 수 있는 지표로서 LDAEP에 대한 관심이 높아지고 있다. LDAEP와 세로토닌 사이의 연관성에 대한 대부분의 증거들은 동물 연구들에서 밝혀졌다. 고양이로 대상으로 한 Jukel 등<sup>14)</sup>의 연구에서는, auditory evoked potential(이하 AEP)의 P12 요소(P12는 고양이 AEP의 첫 번째 요소이고 기능적으로 인간과 가장 유사함)에서 5-HT<sub>1A</sub> 효현제인 8-OH-DPAT와 길항제인 ketanserin을 등쪽 봉선핵(dorsal raphe nucleus, 이하 DRN)에 투여했을 때 증가된 loudness dependence를 보여줬다고 설명하였다.<sup>314)</sup> 8-OH-DPAT를 DRN에 국소 투여하면 시냅스 전 5-HT<sub>1A</sub> 수용체를 활성화 하여 세로토닌 방출을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 반대로 DRN에 5-HT<sub>1A</sub>의 길항제인 spiperidone을 사용하거나 8-OH-DPAT로 시냅스 후 5-HT<sub>1A</sub> 수용체를 자극하면, P12 요소의 loudness dependence가 감소된다는 것을 관찰하였다.<sup>14)</sup> 최근의 한 연구에서는 이전의 동물 연구들을 뒷받침하는 결과를 보이고 있는데, quipazine maleate(5-HT<sub>2</sub> 수용체 효현제)는 N1/P2의 진폭을 감소시켰고, apiperone(5-HT<sub>1A</sub> 수용체 길항제)는 진폭을 증가시켰다.<sup>15)</sup> 또한 세로토닌 전구물질인 L-tryptophan의 사용이 N1/P2의 진폭을 감소시킨다는 것을 보고하였다.<sup>15)</sup>

## LDAEP의 임상적 적용

다양한 정신과적 질환에서 LDAEP의 강도수준이 다르게 나타날 수 있다.<sup>16)17)</sup> 특히 조현병과 양극성 장애에서 감소된 LDAEP가 관찰되고 있으며 주요우울증에서는 정상인과 유사한 정도의 LDAEP 소견을 보이고 있다. 불안장애의 여러 아형에서는 각 불안장애의 병리적 특징에 따라 차별적인 LDAEP 양상을 보이는 것으로 보고되고 있다.

### 조현병(Schizophrenia)

조현병 환자들에게서 LDAEP가 약해진다는 보고가 주를 이루고 있다.<sup>16-18)</sup> 특히, Gudlowski 등<sup>18)</sup>은 전구기(prodromal), 초

발(first episode), 그리고 만성 조현병 환자들이 모두 정상인과 비교하였을 때 약한 LDAEP가 나타남을 보고하였다. 조현병의 세로토닌 가설은 세로토닌 시스템에 영향을 주는 Lysergic acid diethylamide(이하 LSD)의 환각 효과에 대한 연구로부터 주로 나타났다.<sup>19)</sup> 추가적인 연구는 indoleamines(예 ; LSD)와 phenethylamines(예 ; mescaline) 같은 두 부류의 환각제가 전반적으로 5HT<sub>2A</sub> 수용체를 자극하여 정신증을 발생시킨다는 사실을 보고하였다. 더욱이, NMDA 길항제는 세로토닌 뉴런을 탈억제 시킴으로써 정신병과 유사한 환각을 일으킨다. 비정형 항정신병 약물(예 ; clozapine)과 선택적 5HT<sub>2A</sub> 길항제(예 ; M 100 907)는 NMDA 길항제에 의하여 유도된 정신병적 증상을 차단한다. 환각제들과 NMDA 길항제는 5HT<sub>2A</sub> 수용체를 자극하여 글루타메이트 전달을 강화시킨다.<sup>20)</sup> 일련의 증거들은 조현병 환자의 사후 중추 신경계에서 대뇌 피질의 5HT<sub>2A</sub> 수용체의 밀도변화가 있다는 것을 보여준다.<sup>21)</sup>

뇌척수액의 5-HIAA 검사, 유전 검사, 신경영상에서의 결과들과 사후의 연구들은 조현병에서 증가된 중추 세로토닌 신경 전달을 보여준다.<sup>22-24)</sup> 이러한 기존의 연구결과들은 조현병 환자에서 약한 LDAEP 소견과 일맥상통하는 것이다.

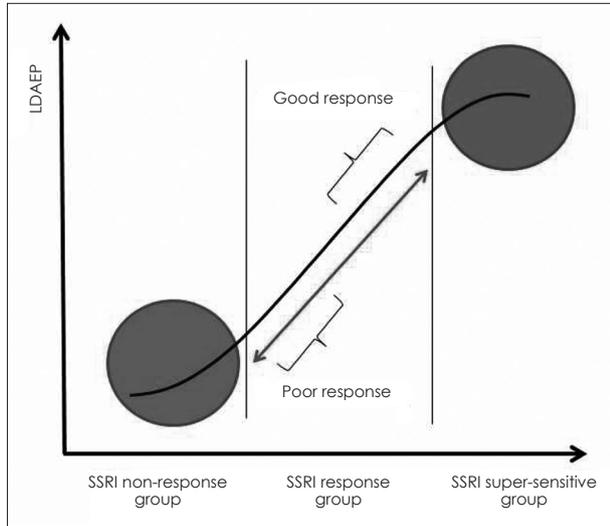
### 양극성 장애(Bipolar disorder)

양극성 장애 환자에서 LDAEP가 약해진다는 보고가 있다.<sup>17)</sup> 양극성 기분장애가 세로토닌과 연관되어 있다는 증거들이 다수 존재한다. 양극성 기분장애 환자의 우울증 삽화를 치료할 때, 조증 삽화 양상으로 기분상태의 변화를 일으키는 것은 세로토닌이 양극성 기분장애에 기여한다는 것을 시사한다. 세로토닌 계통에 영향을 주는 항우울제는 우울환자의 조증 전환과 연관이 있고 이는 조증으로의 전환이 어떠한 기전을 갖고 있는지를 알 수 있는 실마리를 제공한다.<sup>25)</sup> Lee 등<sup>26)</sup>은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors, 이하 SSRI) 항우울제를 복용한 이후 조증으로 전환된 증상을 보이는 두 환자들이 평균치에서 벗어난 강한 LDAEP를 보였다고 보고하였다.

양극성 기분장애 환자에게 lithium을 투약하였을 때 나타나는 LDAEP는 치료반응성과 연관성이 있다는 여러 보고들이 있다.<sup>27-29)</sup> 강한 LDAEP는 기분장애 환자들 중 정신병적 증상을 가진 환자에 대한 lithium의 긍정적인 치료반응을 예측하는 인자로 보고되었다. 따라서 lithium에 치료반응성을 보이는 양극성 기분장애 환자의 강한 LDAEP는 세로토닌의 신경전달 체계의 결함에 의한 것으로 추정된다.<sup>30)</sup>

### 주요우울증(Major depressive disorder)

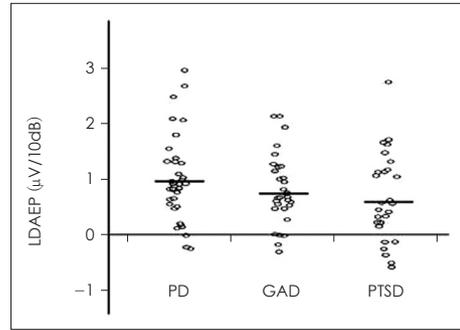
현재까지의 연구결과 주요우울증 환자는 대조군과 비교하



**Fig. 2.** LDAEP could reflect the treatment responsiveness of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). Subjects with both aberrantly low or high LDAEP showed SSRI-nonresponse (increased side effect ; low LDAEP) or SSRI-supersensitivity (SSRI induced mania ; high LDAEP) respectively. Subjects with the LDAEP of middle range could be divided into good response and poor response groups to SSRI treatment. LDAEP : loudness dependence of the auditory evoked potential.

였을 때 LDAEP 강도에서 차이를 보이지 않았다.<sup>71)617)</sup> 그러나 주요우울증 환자에서 LDAEP 강도와 연관된 몇몇 임상적인 특징이 있다는 것이 보고되었다. 강한 LDAEP는 자살 시도력,<sup>31)</sup> 식욕저하, 불면증, 및 성기능장애와 같은 우울증의 중요한 신체증상들과도 연관이 있었다.<sup>32)</sup> 또한 극단적으로 강한 LDAEP를 보이는 우울이나 불안 증상을 가진 환자에서 SSRI를 투여하는 경우 조증이나 경조증 삽화를 유발할 가능성이 있고,<sup>26)</sup> LDAEP가 약한 주요 우울증 환자가 SSRI 항우울제를 복용한 후 오심, 구토, 전신 무력감, 두통, 정좌불능 및 불안감과 같은 심한 부작용을 겪었고 우울 증상의 호전은 없었던 것을 보고하였다.<sup>33)</sup> 이러한 보고들은 LDAEP가 뇌의 세로토닌 활성도를 반영하고 세로토닌 활성의 수준에 따라서 SSRI 치료반응이 극명하게 나뉠 수 있음을 시사한다(Fig. 2). 이밖에도 약한 LDAEP는 우울증의 멜랑콜릭 유형(melancholic type)과 관련이 있다는 보고가 있다.<sup>34)</sup>

또한 최근의 연구들은 상대적인 LDAEP 강도가 기분장애<sup>35)36)</sup>와 불안장애<sup>37)</sup>에 대한 특정 항우울제의 치료반응에 있어서 유망한 예측인자일 것이라고 제안되고 있다(Fig. 2). 예를 들면 약한 LDAEP를 가진 환자들은 SSRI에는 좋지 않은 치료반응을 보이지만 노르에피네프린 재흡수 차단제(norepinephrine reuptake inhibitor)에 더 나은 반응을 보이고, 반면 강한 LDAEP를 가진 환자는 SSRI에 반응을 잘 한다는 것이다.<sup>35)36)</sup> 그러나 이러한 이전의 연구들은 환자들의 수가 적었고 다른 잠재적인 교란인자를 통제하지 못한 상태에서 몇몇 요인들에만 주목



**Fig. 3.** Differential LDAEP response of panic disorder, generalized anxiety disorder, and obsessive-compulsive disorder.<sup>16)</sup> LDAEP : loudness dependence of the auditory evoked potential. PD : panic disorder, GAD : generalized anxiety disorder, PTSD : post traumatic stress disorder.

하였다. 주요우울증의 경과와 전개는 인구학적이고 임상적인 요소가 관련이 되어 있고,<sup>38)</sup> LDAEP의 해석에 이러한 요인들이 영향을 주기 때문에 우울증환자들의 LDAEP 해석을 복잡하게 한다. 따라서 LDAEP의 증감을 고려할 때 LDAEP에 영향을 주는 요인들을 잘 고려한 해석이 필요하다.

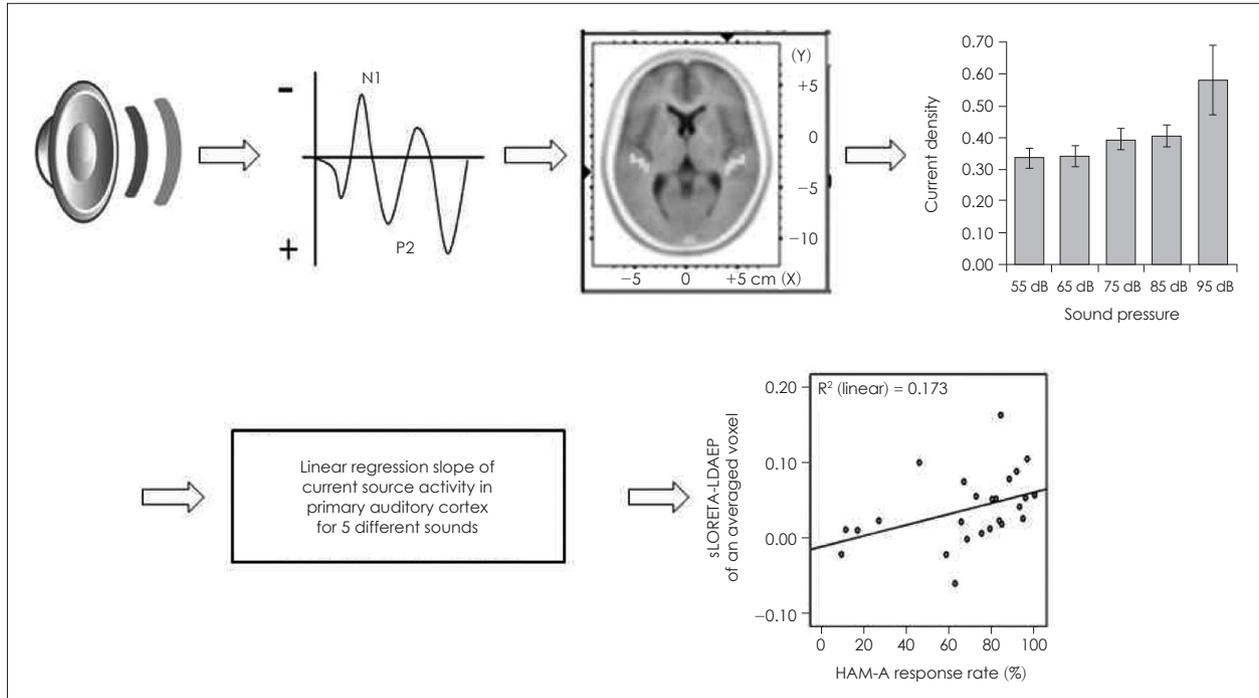
### 불안장애(Anxiety disorder)

LDAEP는 범불안장애와<sup>39)</sup> 외상 후 스트레스 장애<sup>6)</sup>를 가진 환자에서 세로토닌 활동의 이상 기능을 연구하기 위해 사용되었다. Park 등<sup>16)</sup>은 불안장애의 종류에 따라 각기 다른 수치의 LDAEP가 발생한다고 보고하였다. 즉 공황장애, 범불안장애, 그리고 외상 후 스트레스 장애 순으로 LDAEP의 차별적인 감소 경향을 관찰하였다(Fig. 3). 이러한 차이는 LDAEP가 불안장애의 다양한 아형 간의 독특한 불안 증상 및 인지적 손상과 관련이 있을 가능성을 암시한다. 하지만 아직까지 여러 불안장애와 LDAEP의 강도 간의 관계를 해석하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다.

LDAEP가 범불안장애 환자에서 SSRI 치료반응의 예측인자가 된다는 증거가 제시되고 있다.<sup>37)</sup> 더 강한 LDAEP를 가진 범불안장애 환자일수록 SSRI(예 ; escitalopram) 치료에 더 잘 반응하는 것으로 관찰되었다. 또한 표준화된 저해상도 뇌 전기자기장 단층촬영(sLORETA)을 사용하여 일차 청각영역에서의 LDAEP의 뇌 소스 활성도(brain source activity)를 측정된 연구에서, 일차 청각 피질에서 LDAEP의 뇌 소스 활성도가 강하게 나타난 범불안장애 환자는 SSRI 치료에 잘 반응하였다(Fig. 4).<sup>37)40)</sup>

### LDAEP의 유전적 연관성

SERT는 세로토닌 기능에 필수적인 시냅스 연결에서의 세로토닌을 제거함으로써 세로토닌 활동을 차단하는 기능을 한다.<sup>13)</sup> SERT gene의 polymorphism은 기분장애에 대한 취약성뿐만



**Fig. 4.** The source activities of ERP components (N1-P2) on the primary auditory cortex were obtained by the sLORETA program. And the linear regression slope of the source activities of five ERP components was considered as the sLORETA-loudness dependence of the auditory evoked potential (sLORETA-LDAEP). Both the cortical LDAEP and sLORETA-LDAEP showed the significant positive correlation with symptom response rates in patients with generalized anxiety disorder treated with escitalopram.<sup>37/40)</sup>

아니라,<sup>41/42)</sup> SSRI 치료의 반응성 예측과 관련된다.<sup>43-46)</sup> 특히 SE-RT gene의 하나인 5HTTLPR(serotonin-transporter-linked poly-morphic region) polymorphism은 20-23 base pairs를 포함하는 14 또는 16번의 반복된 요소로 구성되어 있고 이는 다음과 같은 기능적 관련성을 갖는다 : shorter s-allele(14 repeat)는 SERT gene의 낮은 전사(lower transcription)와 효능 (efficiency)과 관련이 있을 것으로 고려되고, 반면에 longer l-allele(16 repeat)는 높은 전사와 효능과 관련 있을 것으로 생각 된다.<sup>47)</sup> S-allele은 기분장애나 알코올 중독과 같은 세로토닌 기능이상과 관련 있는 반면에 l-allele은 감정처리 수행과정에서의 편도체 반응(amygdala response)의 감소와 관련있으며 이 과정은 세로토닌에 의존되어 있는 것으로 생각된다.<sup>48/49)</sup> S-allele은 뇌척수액의 낮은 세로토닌 대사와 상관성이 있는 것으로 알려져 있고, 뇌 세로토닌 기능의 간접지표로도 알려져 있다.<sup>50)</sup> 최근, LDAEP는 세로토닌의 직접적인 표지자(direct marker)로써 유전적 변형과의 연관성이 연구되고 있다. l/l 유전형이 LDAEP를 강화<sup>51)</sup>시키거나 약화<sup>52)</sup>시킨다는 연구들이 발표되고 있고 이러한 연구들은 LDAEP와 5HTTLPR 사이의 관계를 뒷받침하고 있는 것으로 보인다. 그러나 세로토닌 신경 전달의 방향적 변화를 예측하는데 있어서 모순들이 존재하기 때문에 LDAEP의 신뢰성에 대한 의문이 제기될 수도 있다. 이러한 문제를 확인하기 위하여 Hensch 등<sup>4)</sup>은 세로토닌성 신경 전달, 5HTTLPR

또는 LDAEP에 영향을 미치는 것으로 알려진 대항하는 변수들 (예 ; 성별, 담배, 나이, 정신가 또는 신경과적 질병, 중추신경작용 약물, 남용되는 약물 및 LDAEP 측정 방법)을 조정하며 LDAEP와 5HTTLPR에 대한 연구를 진행하였다. 이를 통하여 l/l 유전자형(아마도 낮은 시냅스 세로토닌 농도를 갖는)을 갖고 있는 사람들은 s/s 또는 s/l 유전자형을 가진 사람들과 비교했을 때 강한 LDAEP를 갖는다는 사실을 알 수 있었다.<sup>4)</sup>

Hensch 등<sup>4)</sup>은 자신들의 연구가 LDAEP에 대한 방법론적 제한, 특히 자극의 강도에 따른 영향으로 인한 주의를 가지고 해석해야 한다고 보고하였다. 즉, 높은 강도의 청각 자극(100 dB 이상)은 역설적이게도 뇌파진폭의 감소를 가져오는 것으로 알려져 있고 LDAEP에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다.<sup>53/54)</sup> 이들은 중간정도의 소리자극에서 증가된 LDAEP를 보이는 사람들이 소리자극이 커졌을 때 반응강도가 감소하는 경우가 있고 반대로 중간정도의 소리자극에서 감소된 LDAEP를 보이던 사람은 소리자극이 커졌을 때 반응강도가 증가하는 모습을 보일 수 있다고 주장하였다.<sup>4)</sup> 이를 주장을 뒷받침하기 위하여 l/l 유전자형이 약한<sup>51)</sup> 그리고 강한<sup>45/52)</sup> LDAEP와 연관성을 갖는다는 상반된 연구결과가 보고된 바 있다. 후자의 경우<sup>4/52)</sup>에서는 96 dB의 최대 강도를 사용했고 기타 군의 경우<sup>51)</sup> 이보다 현저하게 높은 자극 수준인 113 dB을 이용하였다. 이 강도 수준은 다른 연구에서 사용된 것에 비해 현저하게 높으며, 역설

적 감소의 원인으로 작용하여, 기존에 보고된 연구결과들에 반하는 결과를 유발한 원인일 가능성이 있다.

LDAEP 유발방법의 차이 외에도 성별, 연령 그리고 환경적 요소들과 같은 다양한 인자들은 allelic variation에 영향을 미칠 수 있다. Juckel 등<sup>35)</sup>은 이상에서 언급된 연구들이 실험 대상의 선정 단계에서부터 왜곡되었다고 주장하였다. 그들은 이러한 사실을 바로잡기 위하여 일반인들 중 건강한 지원자들을 무작위로 선정하여 LDAEP와 5HTTLPR 사이의 관계를 분석하였고 SERT 유전자에 4개의 추가적인 변인들을 덧붙여서 확장 분석하였다.<sup>35)</sup> 그 결과, 그들은 LDAEP와 그 어떤 변수 사이에서도 연관성을 찾을 수 없었다. 이러한 부정적인 결과의 이유로 저자들은 몇 가지 방법론적 제한점을 설명하고 있고 LDAEP가 재흡수보다는 세로토닌 방출(자가수용체)과 합성(tryptophan hydroxylase)을 조절하는 유전적 변수들과 더 깊은 연관성을 갖고 있는 것으로 추정하였다. 또한 그들은 최근에 같은 선상에서 5HT<sub>1B</sub> 수용체 유전자 코딩 내의 single nucleotide polymorphism(이하 SNP)과 LDAEP와의 연관성에 대한 연구를 진행하였다.<sup>55)</sup> 5HT<sub>1B</sub> 수용기는 일차 청각영역과 같은 말단부의 세로토닌 축삭(serotonergic axon)에 전시냅스적으로 위치하고 있고 또한 뇌간 솔기핵(brainstem raphe nuclei)에도 위치한다.<sup>56)</sup> 이 수용기는 말단부에서 세로토닌 방출을 조절하고 세로토닌 방출과 합성을 억제하며 솔기핵에서의 부정적 피드백 루프를 통하여 세로토닌 신경의 발화(firing) 비율을 감소시키기도 한다.<sup>56,57)</sup> 따라서 5HT<sub>1B</sub> 수용체는 LDAEP의 조절과 관련하여 중요한 역할을 한다고 말할 수 있다. Juckel 등<sup>55)</sup>은 5HT<sub>1B</sub> allele가 강한 LDAEP와 관련이 있다고 보고하여 이러한 사실을 뒷받침하였다. 그러나 그들의 결과 해석은 5HT<sub>1B</sub> 수용체가 비세로토닌 뉴런에서 이종수용기(heteroreceptor)로 작용하고 세로토닌이외의 다른 신경전달물질들(예, 도파민, 아세틸콜린, 글루타메이트)의 배출 조절과 관련된 기능을 할 수도 있다는 사실을 근거로 하였다.<sup>56)</sup> 그들의 연구결과는 중추신경 세로토닌의 기능적인 관점에서의 LDAEP의 민감도에 관한 증거를 제시해 주지만 각각의 유전적 변수들, 이들의 세로토닌 관련 요소(SERT, 세로토닌 수용체, tryptophan hydroxylase)들, 그리고 LDAEP에 대한 영향을 분석하기 위한 추가적인 연구들이 필요하다.

## LDAEP에 영향을 주는 요인

### 성별(Gender)

주요우울증 발병의 취약성과<sup>57)</sup>와 주요우울증 환자의 치료 반응성<sup>58)</sup>에서 성별 차이가 보고되었다. 우울한 환자의 세로토닌 기능이 성별에 따라서 차이를 나타낸다는 강력한 증거가 있

다.<sup>59)</sup> 예를 들면, SERT 활성은 우울한 여성 환자에서 감소한다.<sup>60)</sup> SERT가 시냅스 내 세로토닌을 재흡수하고 세로토닌 신경전달은 감소시키기 때문에, 여성 우울 환자에게서 나타나는 SERT 활성의 감소는 아마도 세로토닌의 기본 활성(baseline activity)이 높게 나타나는 것으로 반영될 것이다. 게다가, 최근 신경영상 연구에서는 여성 주요우울증 환자들이 남성에 비하여 전전두엽 피질(prefrontal cortex)과 변연계(limbic system)에서 나타나는 세로토닌 합성 비율이 더 높은 것으로 보고되었다.<sup>61)</sup> 그러나 이와 반대로 LDAEP의 성차가 존재하지 않는다는 상반되는 연구결과들이 존재한다.<sup>75)</sup> 또한, 외인성 에스트로젠은 LDAEP 기율기를 증가시킨다는 연구결과들이 있기 때문에<sup>62)</sup> 유발전위 결과를 해석할 때에는 생리주기를 고려해야 하고<sup>62)</sup> 추후 연구에서는 생리주기를 통제하여 성별 효과를 확인하는 것이 필요하다.

종합해보면, 이러한 결과는 여성 주요우울증 환자들이 약한 LDAEP를 보이고 여성 우울증 환자는 남성 우울증 환자에 비하여 높은 뇌 세로토닌 활성과 관련 있음을 제시한다.

### 흡연(Smoking)

한 연구에서는, 현재 흡연 중인 사람이 예전에 흡연을 했던 사람이나 한 번도 흡연을 하지 않았던 사람에 비하여 약한 LDAEP를 보고하였다.<sup>64)</sup> 또한 Yang 등<sup>65)</sup>은 남자 주요우울증 환들만을 대상으로 한 연구에서, 흡연자들이 비흡연자들에 비하여 낮은 LDAEP 수치가 나타난다는 것을 보고하였다. 흡연은 정상인과 주요우울증 환자에서 약한 LDAEP와 관련이 있을 것이고 이는 니코틴이 지각 과정(perceptual processing)에 영향을 준다는 것과는 연관되어 있을 것이다.<sup>66,67)</sup>

실제로 흡연은 세로토닌 조절과(modulation)같은 유전적 요인과의 연관되어 있다. SERT gene(5-HTTLPR)의 프로모터 영역에 있는 l-allele functional polymorphism는 흡연의 위험성 증가와 관련 있다고 보고된다.<sup>68)</sup> PET를 이용한 한 연구에서 l/l carriers는 뇌 세로토닌 활성도를 증가시킨 것이 관찰되었고<sup>69)</sup> l/s carriers와 비교하였을 때 약한 LDAEP가 나타났다고 보고하였다. 반면, 정상인의 흡연과 5-HTTLPR genotype은 서로 독립적으로 LDAEP의 강도에 영향을 준다는 것이 드러났다.<sup>64)</sup>

우울증 환자에서 흡연의 자가 약물치료 가설(self-medication hypothesis) 역시 세로토닌 시스템에서 흡연의 효과를 지지한다. 니코틴의 부분효현제(partial agonist)인 cytosine는 항우울제와 유사한 활성을 보이고<sup>70)</sup> 비흡연 주요우울증 환자가 니코틴 패치를 장기간 피부에 부착하면 우울한 기분이 호전된다는 증거들이 있다.<sup>63)</sup>

이러한 보고들은 흡연이 세로토닌과 관련된 작용을 함으로써 LDAEP를 낮춘다는 것을 지지한다. 그러나 대뇌 니코틴 작

용은 세로토닌 관련 작용뿐만 아니라 부분적으로는 도파민 기능에 의해 중재되기 때문에<sup>66)</sup> 흡연이 LDAEP에 미치는 영향을 알아보기 위해서는 다른 신경전달물질의 역할도 고려해야 할 것이다.

## 요 약

LDAEP와 세로토닌 기능 간의 직접적인 관계의 초기 증거들은 동물 실험으로부터 도출되었고 이후 세로토닌성 장애에 기반한 질병들의 임상 실험을 통하여 간접적인 뒷받침이 이루어져왔다. 현재까지 LDAEP와 세로토닌 사이의 연관성을 확인해주는 증거는, 우선 세로토닌 시스템 내에서 유전적 polymorphism을 연구하는 것을 통해, 그리고 직접적으로 약물을 투여하는 방식으로 확보되었다. LDAEP가 연관된 대부분의 연구는 모노아민 시스템에 초점을 맞춰왔으나 LDAEP에 대한 다른 신경전달 시스템의 효과는 거의 알려진 바가 없다. 향후 세로토닌 외에도 도파민, 노르에피네프린, 아세틸콜린 등 다른 신경전달물질과의 연관성에 대한 연구가 필요하다. In vivo 중추 세로토닌 기능의 유효한 비침습적 표지자로서 LDAEP를 확정 짓기 전에, 단기적 조절뿐만 아니라 장기적 세로토닌성 조절이 포함된 더 많은 연구가 필요하다. 현재까지의 증거로 보면 LDAEP의 가장 유망한 활용은 초기 항우울 치료반응과 관련된 생물학적 지료서의 활용이다. 최근의 연구들은 LDAEP의 노르아드레날린성 그리고 세로토닌성 항우울제 반응에 대한 민감도를 확인했으며 이러한 긍정적인 기초 결과들을 재현하기 위하여 더 많은 연구들이 필요하다.

**중심 단어:** 세로토닌 · LDAEP · 우울증 · 생체지표.

### Acknowledgments

This study was supported by a grant of the Korean Health Technology R & D Project, Ministry for Health, Welfare & Family Affairs, Republic of Korea (A070001).

### Conflicts of interest

The author has no financial conflicts of interest.

### REFERENCES

- 1) Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry* 1998;44:151-162.
- 2) Hegerl U, Juckel G. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *Biol Psychiatry* 1993;33:173-187.
- 3) Juckel G, Molnár M, Hegerl 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.
- 4) Hensch T, Wargelius HL, Herold U, Lesch KP, Orelund L, Brocke B. Further evidence for an association of 5-HTTLPR with intensity dependence of auditory-evoked potentials. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2047-2054.
- 5) 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.
- 6) Linka T, Müller BW, Bender S, Sartory G, Gastpar M. The intensity dependence of auditory evoked ERP components predicts responsiveness to reboxetine treatment in major depression. *Pharmacopsychiatry* 2005;38:139-143.
- 7) 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.
- 8) Murphy DL. Peripheral indices of central serotonin function in humans. *Ann N Y Acad Sci* 1990;600:282-295; discussion 295-296.
- 9) Pletscher A. Platelets as models: use and limitations. *Experientia* 1988;44:152-155.
- 10) Auerbach SB, Minzenberg MJ, Wilkinson LO. Extracellular serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in hypothalamus of the unanesthetized rat measured by in vivo dialysis coupled to high-performance liquid chromatography with electrochemical detection: dialysate serotonin reflects neuronal release. *Brain Res* 1989;499:281-290.
- 11) Boadle-Biber MC. Regulation of serotonin synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 1993;60:1-15.
- 12) Tyce GM. Origin and metabolism of serotonin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16 Suppl 3:S1-S7.
- 13) Cooper JR, Bloome FE, Roth RH. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. 8th ed. New York: Oxford University Press;1996.
- 14) Juckel G, Hegerl 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.
- 15) Manjarrez G, Hernandez E, Robles A, Hernandez J. N1/P2 component of auditory evoked potential reflect changes of the brain serotonin biosynthesis in rats. *Nutr Neurosci* 2005;8:213-218.
- 16) Park YM, Lee SH, Kim S, Bae SM. The loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) in schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder, anxiety disorder, and healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:313-316.
- 17) Yang E, Lee SH, Oh S, Kim S. N100 amplitude slopes in major depressive disorder, bipolar disorder, schizophrenia and normal controls. *Korean J Biol Psychiatry* 2009;16:181-189.
- 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 auditory evoked activity. *Schizophr Res* 2009;109:141-147.
- 19) Woolley DW, Shaw E. A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1954;40:228-231.
- 20) Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31:302-312.
- 21) van Veelen NM, Kahn RS. Dopamine, serotonin, and schizophrenia. *Adv Neurol* 1999;80:425-429.
- 22) Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999;122:593-624.
- 23) Ngan ET, Yatham LN, Ruth TJ, Liddle PF. Decreased serotonin 2A receptor densities in neuroleptic-naive patients with schizophrenia: a PET study using [(18)F] setoperone. *Am J Psychiatry* 2000;157:1016-1018.
- 24) Eastwood SL, Burnet PW, Gittins R, Baker K, Harrison PJ. Expression of serotonin 5-HT (2A) receptors in the human cerebellum and alterations in schizophrenia. *Synapse* 2001;42:104-114.
- 25) Salvatore G, Quiroz JA, Machado-Vieira R, Henter ID, Manji HK, Zarate CA Jr. The neurobiology of the switch process in bipolar dis-

- order: a review. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1488-1501.
- 26) **Lee SH, Kim JH, Lee JH, Kim S, Park YM, Bae SM, et al.** Aberrant response of selective serotonin reuptake inhibitor in two patients with high N100 amplitude slope. *Korean J Psychopharmacol* 2008;19:341-347.
  - 27) **Hegerl U, Ulrich G, Müller-Oerlinghausen B.** Auditory evoked potentials and response to lithium prophylaxis. *Pharmacopsychiatry* 1987;20:213-216.
  - 28) **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;44:181-190.
  - 29) **Rohayem J, Baylé JF, Richa S.** [Predictors of prophylactic response to lithium]. *Encephale* 2008;34:394-399.
  - 30) **Hegerl U, Gallinat J, Juckel G.** Event-related potentials. Do they reflect central serotonergic neurotransmission and do they predict clinical response to serotonin agonists? *J Affect Disord* 2001;62:93-100.
  - 31) **Chen TJ, Yu YW, Chen MC, Wang SY, Tsai SJ, Lee TW.** Serotonin dysfunction and suicide attempts in major depressives: an auditory event-related potential study. *Neuropsychobiology* 2005;52:28-36.
  - 32) **Linka T, Sartory G, Gastpar M, Scherbaum N, Müller BW.** Clinical symptoms of major depression are associated with the intensity dependence of auditory event-related potential components. *Psychiatry Res* 2009;169:139-143.
  - 33) **Park YM, Lee SH, Park EJ.** Usefulness of LDAEP to predict tolerability to SSRIs in major depressive disorder: a case report. *Psychiatry Investig* 2012;9:86-89.
  - 34) **Fitzgerald PB, Mellow TB, Hoy KE, Segrave R, Cooper NR, Upton DJ, et al.** A study of intensity dependence of the auditory evoked potential (IDAEP) in medicated melancholic and non-melancholic depression. *J Affect Disord* 2009;117:212-216.
  - 35) **Juckel G, Hegerl U, Giegling I, Mavrogiorgou P, Gallinat J, Augustin H, et al.** Loudness dependence of auditory evoked potentials is not associated with polymorphisms or haplotypes in the serotonin transporter gene in a community-based sample of German healthy volunteers. *Psychiatry Res* 2007;153:183-187.
  - 36) **Mulert C, Juckel G, Brunnermeier M, Karch S, Leicht G, Mergl R, et al.** Prediction of treatment response in major depression: integration of concepts. *J Affect Disord* 2007;98:215-225.
  - 37) **Park YM, Kim DW, Kim S, Im CH, Lee SH.** The loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) as a predictor of the response to escitalopram in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;213:625-632.
  - 38) **Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA.** Clinical characteristics of major depression that predict risk of depression in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:322-327.
  - 39) **Senkowski D, Linden M, Zubrägel D, Bär T, Gallinat J.** Evidence for disturbed cortical signal processing and altered serotonergic neurotransmission in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2003;53:304-314.
  - 40) **Lee SH, Park GH.** Psychophysiological markers of anxiety disorders and anxiety symptoms. 2011 Vladimir Kalinin (Ed.), ISBN: 978-953-307-592-1, InTech.
  - 41) **Furlong RA, Ho L, Walsh C, Rubinsztein JS, Jain S, Paykel ES, et al.** Analysis and meta-analysis of two serotonin transporter gene polymorphisms in bipolar and unipolar affective disorders. *Am J Med Genet* 1998;81:58-63.
  - 42) **Ogilvie AD, Battersby S, Bubb VJ, Fink G, Harmar AJ, Goodwin GM, et al.** Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet* 1996;347:731-733.
  - 43) **Kim DK, Lim SW, Lee S, Sohn SE, Kim S, Hahn CG, et al.** Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport* 2000;11:215-219.
  - 44) **Rausch JL, Johnson ME, Fei YJ, Li JQ, Shendarkar N, Hobby HM, et al.** Initial conditions of serotonin transporter kinetics and genotype: influence on SSRI treatment trial outcome. *Biol Psychiatry* 2002;51:723-732.
  - 45) **Serretti A, Zanardi R, Rossini D, Cusin C, Lilli R, Smeraldi E.** Influence of tryptophan hydroxylase and serotonin transporter genes on fluvoxamine antidepressant activity. *Mol Psychiatry* 2001;6:586-592.
  - 46) **Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Catalano M, Smeraldi E.** Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:105-107.
  - 47) **Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al.** Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-1531.
  - 48) **Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, et al.** Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002;297:400-403.
  - 49) **Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, et al.** 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 2005;8:828-834.
  - 50) **Williams RB, Marchuk DA, Gadde KM, Barefoot JC, Grichnik K, Helms MJ, et al.** Serotonin-related gene polymorphisms and central nervous system serotonin function. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:533-541.
  - 51) **Gallinat J, Senkowski D, Wernicke C, Juckel G, Becker I, Sander T, et al.** Allelic variants of the functional promoter polymorphism of the human serotonin transporter gene is associated with auditory cortical stimulus processing. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:530-532.
  - 52) **Strobel A, Debener S, Schmidt D, Hünnerkopf R, Lesch KP, Brocke B.** Allelic variation in serotonin transporter function associated with the intensity dependence of the auditory evoked potential. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;118B:41-47.
  - 53) **Brocke B, Beauducel A, Tasche KG.** Biopsychological bases and behavioral correlates of sensation seeking: contributions to a multilevel validation. *Pers Individ Differ* 1999;26:1103-1123.
  - 54) **Prescott J, Connolly JE, Gruzeliier JH.** The augmenting/reducing phenomenon in the auditory evoked potential. *Biol Psychol* 1984;19:31-44.
  - 55) **Juckel G, Pogarell O, Augustin H, Mulert C, Müller-Siecheneder F, Frodl T, et al.** Differential prediction of first clinical response to serotonergic and noradrenergic antidepressants using the loudness dependence of auditory evoked potentials in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1206-1212.
  - 56) **Moret C, Briley M.** The possible role of 5-HT (1B/D) receptors in psychiatric disorders and their potential as a target for therapy. *Eur J Pharmacol* 2000;404:1-12.
  - 57) **Cyranowski JM, Frank E, Young E, Shear MK.** Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression: a theoretical model. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:21-27.
  - 58) **Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, Yonkers KA, McCullough JP, Keitner GI, et al.** Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:1445-1452.
  - 59) **Cosgrove KP, Mazure CM, Staley JK.** Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry. *Biol Psychiatry* 2007;62:847-855.
  - 60) **Staley JK, Sanacora G, Tamagnan G, Maciejewski PK, Malison RT, Berman RM, et al.** Sex differences in diencephalon serotonin transporter availability in major depression. *Biol Psychiatry* 2006;59:40-47.
  - 61) **Frey BN, Skelin I, Sakai Y, Nishikawa M, Diksic M.** Gender differences in alpha-[(11)C] MTrp brain trapping, an index of serotonin syn-

- thesis, in medication-free individuals with major depressive disorder: a positron emission tomography study. *Psychiatry Res* 2010;183:157-166.
- 62) **Walpurger V, Pietrowsky R, Kirschbaum C, Wolf OT.** Effects of the menstrual cycle on auditory event-related potentials. *Horm Behav* 2004;46:600-606.
  - 63) **Guille V, Gogos A, Nathan PJ, Croft RJ, van den Buuse M.** Interaction of estrogen with central serotonergic mechanisms in human sensory processing: loudness dependence of the auditory evoked potential and mismatch negativity. *J Psychopharmacol* 2011;25:1614-1622.
  - 64) **Gallinat J, Kunz D, Lang UE, Kalus P, Juckel G, Eggers J, et al.** Serotonergic effects of smoking are independent from the human serotonin transporter gene promoter polymorphism: evidence from auditory cortical stimulus processing. *Pharmacopsychiatry* 2005;38:158-160.
  - 65) **Yang E, Kim JH, Lee SH.** Smoking behavior and loudness dependence of the auditory evoked potential among male patients with major depressive disorder. *Korean J Psychopharmacol* 2011;22:89-95.
  - 66) **Knott VJ, Venables PH.** Stimulus intensity control and the cortical evoked response in smokers and non-smokers. *Psychophysiology* 1978;15:186-192.
  - 67) **Pritchard W, Sokhadze E, Houlihan M.** Effects of nicotine and smoking on event-related potentials: a review. *Nicotine Tob Res* 2004;6:961-984.
  - 68) **Ishikawa H, Ohtsuki T, Ishiguro H, Yamakawa-Kobayashi K, Endo K, Lin YL, et al.** Association between serotonin transporter gene polymorphism and smoking among Japanese males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:831-833.
  - 69) **Heinz A, Jones DW, Mazzanti C, Goldman D, Ragan P, Hommer D, et al.** A relationship between serotonin transporter genotype and in vivo protein expression and alcohol neurotoxicity. *Biol Psychiatry* 2000;47:643-649.
  - 70) **Mineur YS, Somenzi O, Picciotto MR.** Cytisine, a partial agonist of high-affinity nicotinic acetylcholine receptors, has antidepressant-like properties in male C57BL/6J mice. *Neuropharmacology* 2007;52:1256-1262.