

경도인지장애와 알츠하이머병 치매의 생물학적 표지자로서 뇌파와 사건유발전위의 임상적 의미

인제대학교 임상감정인지기능연구소,¹ 한림대학교 심리학과,² 고려대학교 심리학과,³ 인제대학교 의과대학 일산백병원 정신건강의학과⁴
김창규^{1,2} · 김현택³ · 이승환^{1,4}

Clinical Implications of EEG and ERP as Biological Markers for Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment

Chang Gyu Kim, MD,^{1,2} Hyun-Taek Kim, PhD,³ Seung-Hwan Lee, MD^{1,4}

¹Clinical Emotion and Cognition Research Laboratory (CEC Lab), Inje University, Goyang, Korea

²Department of Psychology, Hallym University, Chuncheon, Korea

³Department of Psychology, Korea University, Seoul, Korea

⁴Department of Psychiatry, Inje University Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea

Objectives Memory impairment is a very important mental health issue for elderly and adults. Mild cognitive impairment (MCI) is a prodromal stage of Alzheimer's disease (AD). Early detection of the prodromal stage of patients with AD is an important topic of interest for both mental health clinicians and policy makers.

Methods Electroencephalography (EEG) has been used as a possible biological marker for patients with MCI, and AD. In this review, we will summarize the clinical implications of EEG and ERP as a biological marker for AD and MCI.

Results EEG power density, functional coupling, spectral coherence, synchronization, and connectivity were analyzed and proved their clinical efficacy in patients with the prodromal stage of AD. Serial studies on late event-related potentials (ERPs) were also conducted in MCI patients as well as healthy elders. Even though these EEG and ERP studies have some limitations for their design and method, their clinical implications are increasing rapidly.

Conclusion EEG and ERP can be used as biological markers of AD and MCI. Also they can be used as useful tools for early detection of AD and MCI patients. They are useful and sensitive research tools for AD and MCI patients. However, some problems remain to be solved until they can be practical measures in clinical setting.

Key Words EEG · ERP · Mild cognitive impairment · Alzheimer's disease · Early detection.

Received: August 8, 2013 / Revised: September 12, 2013 / Accepted: September 30, 2013

Address for correspondence: Seung-Hwan Lee, MD

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

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

서론

알츠하이머병(Alzheimer's Disease)은 65세 이상의 노인들에게 가장 흔한 신경퇴행성 질환이다.¹⁾ 현재 전 세계적으로 약 24만 명이 치매를 앓고 있으며 그 중 과반수 이상이(약 60%) 알츠하이머병으로 인한 치매이다.²⁾ 우리나라의 65세 이상 노인 중 치매환자는 약 8.5%(약 42만 명 추정)으로 20년마다 치매 환자수가 2배씩 증가하고 있다. 또한 전체 치매 중

알츠하이머병 치매가 71%를 차지하고 있으며 2027년에는 치매 노인이 100만 명을 넘을 것으로 예상하고 있다. 알츠하이머병의 임상증상은 정신적 증상, 행동적 변화, 그리고 점진적인 인지적 저하와 일상생활 활동의 감소이다.³⁾ 알츠하이머병 환자는 기억력을 비롯한 여러 인지기능들이 수년에 걸쳐 점진적으로 감퇴되며 이로 인한 일상생활능력의 저하를 수반한다. 알츠하이머병의 근본 원인은 아직 잘 밝혀지지 않았으나 유전적 요인들이 관련된다.⁴⁾ 최근에는 알츠하이머병의 임상 증

상들이 명확히 발현되기 이전부터 진행되고 있는 뇌의 생물학적 변화를 다양한 방법을 사용하여 측정하고 이 병을 조기 진단하는 방법을 찾기 위해 많은 연구들이 행해지고 있다.

경도인지장애(minimal cognitive impairment, 이하 MCI)는 어느 정도 인지기능장애가 있으나 치매로 진단하기에는 충분치 않은 상태를 의미하는 진단명이다. 경도인지장애는 1990년대 중반 이후 널리 알려졌으며⁵⁾ 인지기능의 연속선상에서 볼 때, 정상 노화 과정으로 나타나는 기억력 손상을 넘어, 장차 치매로 진단될 만한 기억력의 감퇴를 보이는 단계를 지칭한다. 또한 경도인지장애는 기억력을 비롯한 여러 인지기능의 감퇴를 보이지만 일상생활능력은 어느 정도 유지되고 있는 상태를 일컫는다. 최근 연구들에 의하면 경도인지장애환자들 중 일부는 수년 내에 알츠하이머병으로 발전할 위험성이 높은 것으로 알려져 있다.⁶⁾ 65세 이상의 정상노인 중 1~2%는 알츠하이머병으로 발병하나 경도인지장애환자 중 알츠하이머병 치매로 발병하는 환자는 연간 10~15% 정도이다. 그러나 경도인지장애 환자 중 일부는 점진적인 퇴행을 보이지 않고 치매로 발병하지도 않으며 심지어 시간이 경과함에 따라 인지기능의 향상을 보이는 경우도 있다.⁷⁾

Pertersen 등⁷⁾의 분류에 따르면, 경도인지 장애에는 크게 기억력의 장애를 보이는 기억성 경도인지장애 환자(amnestic MCI)와 기억력의 장애를 보이지 않지만 다른 인지 기능에는 장애를 보이는 비 기억성 경도인지장애(non-amnestic MCI)로 나눌 수 있다. 한편, 알츠하이머병 치매 초기에 나타나는 주요 임상 증상은 내측 측두엽 영역(medial temporal area)과 해마(hippocampus) 및 주변부의 손상에 따른 일화성 기억(episodic memory)의 감퇴이며, 따라서 기억성 경도인지장애 환자가 알츠하이머병 치매로 진단될 확률이 상대적으로 높은 것으로 알려져 왔다.^{8,9)} 또한 비 기억성 경도인지 장애 환자의 경우 알츠하이머병 치매가 아닌 다른 원인으로 유발된 치매의 이전 단계일 가능성도 있다는 연구 결과들도 존재한다.¹⁰⁾ 따라서 여러 경도 인지장애 환자 중에서 알츠하이머병으로 발병하는 환자들을 조기에 추적할 수 있는 민감한 표지자(marker)를 찾아내는 연구가 매우 필요하다.¹¹⁾ 이번 고찰에서는 뇌파(electroencephalography, 이하 EEG)를 이용한 치매연구를 리뷰하고 뇌파가 경도인지장애와 알츠하이머병 치매의 진단에 도움이 될 수 있는 지를 알아보고자 한다. 특히 안정 뇌파 및 사건유발전위(event related potential, 이하 ERP)를 이용한 연구들을 중점적으로 살펴보고자 한다.

생물학적 표지자(Biological Marker)

최근에는 치매 증상이 명확해지기 이전 단계에서 치매의 발

생을 알리는 생물학적 변화를 찾아내려는 연구들이 많이 이루어지고 있다. 알츠하이머병의 생물학적 표지자를 알아낼 수 있는 방법으로는 뇌척수액 검사, 구조적 자기공명영상(magnetic resonance image, MRI), 양전자방출 단층촬영술(positron emission topography, 이하 PET)을 이용한 fluorodeoxyglucose(이하 FDG)-PET 등이 있다. 알츠하이머병 환자들은 임상적 증상을 보이기 이전에 이미 뇌척수액에서 amyloid β 42가 증가하고 P-tau와 T-tau가 감소하며,¹²⁾ 구조적 자기공명영상에서 뇌의 전반적인 위축(atrophy)이 발견된다. 또한 Pittsburgh compound B(이하 PIB)가 신경조직의 beta-amyloid plaques에 잔류하는 성질을 이용한 PIB-PET에서는 대상회, 측두엽 및 전두엽 영역에 PIB 잔류가 증가되고, FDG-PET에서는 전반적인 대사의 저하가 나타난다.^{13,14)} 이러한 생물학적 표지자들은 알츠하이머병의 임상증상이 나타나기 이전부터 발견되는데, 이러한 표지자들을 이용하면 알츠하이머병의 조기 치료와 병리를 규명이 가능할 것으로 기대된다.

한편, 뇌파 및 사건유발전위를 이용하여 알츠하이머병의 표지자를 찾아내려는 연구들도 많이 이루어져 왔다.

뇌 기능의 생물학적 표지자로서의 뇌파

뇌 기능을 측정할 수 있는 방법으로는 양전자방출 단층촬영술, 단일광자 단층촬영(single-photon emission computed tomography, 이하 SPECT)과 같이 특정 영역의 대사 혈류를 측정하는 방법과 기능적 자기공명영상을 이용하여 산소 소비량과 특정 뉴런의 혈류를 측정하는 방법들이 있다. 이러한 영상 기법은 우수한 공간분해능(spatial resolution)을 가지고 있어서 뇌의 해부학적인 이상부위를 발견해내는 데 장점이 있다. 인간 뇌의 신경회로는 매우 복잡하며, 신경 전달의 처리도 매우 빠르기 때문에 뇌 영역 중에서 어떤 영역이 먼저 활성화되고 어떤 영역이 나중에 활성화 되는지 선후 관계를 정확히 파악하는 시간 분해능(temporal resolution)이 중요하다. 하지만 기능적 뇌영상 기법은 시간분해능에서 약점을 보인다.¹⁵⁾ 반면 뇌파는 상대적으로 시간분해능이 뛰어나고, 측정이 용이하며 비 침습적이라는 장점이 있다. 신호처리 기술이 발달함에 따라 뇌파측정 및 분석 방법도 매우 빠르게 발달하고 있는데 이를 이용하면 정상노화와 여러 가지 신경퇴행성 질환을 구별해 주는 좋은 도구가 될 것으로 기대된다.^{16,17)}

정상인의 인지 처리 과정에서 나타나는 뇌 진동

정상인의 인지 처리과정에 관한 많은 연구들 중 주목할 만

한 것은 oddball 패러다임, working 패러다임 및 단순 청각/시각 자극을 사용한 사건유발전위 측정법 등이다. 세타(theta)와 델타(delta) 주파수 영역의 반응 증가, 알파(alpha) 진동의 연장 현상 및 이차적 세타 반응 등은 목표자극과 관련되어 나타나는 주요 반응들이다.¹⁾¹⁸⁻²³⁾ 또한 oddball 패러다임 도중에 두뇌에서 감마 반응이 나타난다는 연구들도 존재한다.

전반적인 기억과정, 작업기억, 일화성 기억 및 의미 기억 등을 처리할 때 나타나는 뇌 진동을 규명하려는 많은 연구들이 있다. 기존연구는 기억과 관련되어 알파와 세타 밴드 진동을 보고하였고,¹⁹⁾ 삽화 기억을 인출할 때 특히 세타 주파수의 활성화가 강하게 나타난다는 것을 발견하였다.²⁰⁾²⁴⁾ 또한 기억 과제를 수행하는 도중에 세타와 알파 주파수 밴드의 전위값이 변함을 보고 하였는데,²⁵⁾ Weiss와 Rappelsberger²⁶⁾는 기억 처리와 장거리(long-range) 뇌파 동기화 간의 상관관계에 대해 보고하였고, 그 외 주파수 영역별 coherence에 대한 분석도 존재한다.²⁷⁾

인간의 인지 과정과 연관된 뇌파연구의 발달

Sauseng 등²¹⁾은 특정한 기억과제를 사용한 연구를 통해 과제 수행 동안 나타나는 세타와 알파파의 비동기화(desynchronization) 현상을 보고하였다. 장기 기억에서 정보를 인출하려고 시도할 때에는 뇌의 앞에서 뒤쪽으로 세타파의 움직임이 관찰되었고, 정보가 인출될 때에는 이러한 흐름이 역전되어 세타가 뒤쪽에서 앞쪽(전두엽 영역)으로 진행하였다. 세타파 흐름이 역전되는 시점은 사람마다 변화가 컸으나, 기억수행 점수와 유의미한 상관관계가 있었다. 기억수행 점수는 또한 알파의 비동기화가 나타난 시점과도 유의미한 상관관계를 보였다. 저자들은 이러한 정보전달 방향 역전현상이 작업기억상태의 정보를 장기기억으로 이동하는 과정을 반영한다고 결론지었다.

Demiralp 등²⁸⁾은 기억과 관련된 패러다임에서 자극에 의해 유발되는 뇌파 진동에 관하여 분석하였다. 그 결과 과제와 관련된 감마 진동이 동 시간대에 나타나는 세타파의 위상(phase)과 깊은 관련이 있다는 것을 밝혔다. 이는 감마 진동과 세타 위상 간의 관계성을 보여주는 첫 번째 두피 측정 연구이다.

Deiber 등²⁹⁾은 시각적 자극으로 유발된 세타 활성화가 두정-후두엽 영역에 나타난다는 증거들을 밝혔다. 세타 활성화는 목표자극 탐색이나 n-back 기억 과제를 수행하는 동안에도 전두엽 영역에 나타나는데 수동적 과제에서는 나타나지 않았다. 이러한 결과는 세타 활성화가 전반적인 주의력 및 작업기억과 밀접한 관련이 있다는 증거이다. 작업기억과 관련하여 나타나는 세타와 베타 주파수 범위의 induced 활성화

는 메모리의 용량이 높아질수록 크게 나타난다. 문항들이 매칭되지 않았을 때에는 이러한 활성화가 후기에 나타나고 이는 정보를 유지하고 조작하는 좀 더 고등의 수준을 요구하는 기능과 관련되어 있다는 것을 지지한다. Induced 세타와 베타 활성화는 상대적으로 전두엽과 두정엽에 나타나며 이는 전두-두정엽의 네트워크가 작업기억과 같은 고등인지기능의 역할을 하고 있다는 증거를 제공해준다.

Jensen과 Tesche³⁰⁾는 Stenberg task를 수행하도록 요구한 후 신경전기적 반응들을 측정하였다. 피험자들에게 단 자리 숫자로 보여주고 목록을 3초간 기억하고 있도록 요구하면 전두엽 영역에 세타 파의 활성화가 나타났다. 또한, 과제에서 항목의 수가 많아질수록 세타 주파수의 활성화가 증가하였다. 시간-주파수 분석 결과에서는 자극과 관련된 세타반응은 정보를 유지하고 조작하는 동안에 나타났다. 이러한 세타 진동 활성화들은 전두엽 영역이 작업기억의 역할을 담당한다는 것을 지지해 준다.

Kim 등²⁴⁾은 정상인에서 가상현실을 이용하여 재인과제를 실시한 결과 새로운 물체를 보았을 때와 보다 이전에 보았던 물체를 보았을 때 세타파의 phase synchronization이 전두엽과 좌측 두정엽 사이에서 유의미하게 증가함을 보고하였다.

안정시 뇌파

안정시 뇌파 리듬은 일반적으로 노화에 따라 변화하는데, 나이가 들수록 진폭과 파워가 점진적으로 감소하고 알파의 활성화가 감소하며, 뇌파 배경에 전반적인 서파가 나타나고 델타와 세타 주파수의 파워가 증가한다.¹⁸⁾³¹⁻³³⁾ 많은 수의 피험자를 대상으로 한 최근 연구에서는 뇌화와 관련하여 두정엽, 후두엽 그리고 측두엽 영역에 저 주파수 알파리듬(8~10.5 Hz)의 파워감소와 후두엽의 델타 파워 감소가 발견되었다.³⁴⁾ 또한 인지적 기능 감퇴를 보이는 치매환자에게서 정량화 뇌파의 변화가 나타나고 경도인지장애 환자의 하위 유형에 따라 정량화 뇌파의 변화가 다르게 나타난다는 것도 밝혀냈다.

정상노인, 경도인지장애환자 및 알츠하이머병 환자를 대상으로 안정시 뇌파를 측정하는 여러 연구들이 있다(Table 1). 대부분의 연구들에서 정량화 뇌파의 변화, coherence와 power density가 인지적 손상에 따라서 기저선과 차이가 있는지 확인하였고 이러한 변화가 인지적 손상을 예측할 수 있는지에 대해 조사하였다. 일부 뇌파 연구에서는 인지적 손상이 있는 경도인지장애 환자들을 종적으로 추적하여 뇌파와 증상 변화 간의 상호관계를 밝혀내려고 시도하였다. 경도인지장애 환자의 경우, 질병 진행의 표지자로서 가능성 있는 지표는 측두엽과 후두엽에 나타나는 세타와 델타의 파워 증가 및 베타 파

Table 1. Resting state EEG studies for patients with AD, minimal cognitive impairment and healthy subjects

1. Delta			
	Modality and paradigms	Methods	Results
Yener et al. ⁸⁸⁾	Visual oddball	Amplitude of EROs	Reduced delta amplitudes in medicated and unmedicated patients
Güntekin et al. ⁸⁹⁾	Visual oddball	Evoked coherence	Reduced delta evoked coherence in medicated (cholinesterase inhibitors) and unmedicated patients
Ahmadlou et al. ⁷³⁾	Resting EEG	Graph theory	Reduced small worldness & clustering coefficient in AD
2. Theta			
Yener et al. ⁸⁸⁾	Visual oddball	Evaluation of synchrony	Reduced theta synchrony in unmedicated patients, medicated (cholinesterase inhibitors) patients have similar theta synchrony with healthy controls
Güntekin et al. ⁸⁹⁾	Visual oddball	Evoked coherence	Reduced theta evoked coherence in medicated (cholinesterase inhibitors) and unmedicated patients
Jiang ⁹⁰⁾	Photic stimulation	Evoked coherence	Reduced theta evoked coherence
3. Alpha			
Adler et al. ⁹¹⁾ Dunkin et al. ⁹²⁾ Locatelli et al. ⁹³⁾	Spontan EEG	Coherence	Reduced alpha coherence
Güntekin et al. ⁸⁹⁾	Visual oddball	Evoked coherence	Reduced alpha evoked coherence in unmedicated patients, medicated [cholinesterase inhibitors (AChEI)] patients have similar evoked alpha
Jiang ⁹⁰⁾	Photic stimulation	Evoked coherence	Reduced alpha evoked coherence
Hogan et al. ⁹⁴⁾	Memory paradigm	Evoked coherence	Reduced alpha evoked coherence in patients
Stam et al. ⁷¹⁾	Resting MEG	Graph theory ; phase lag index	Reduced clustering coefficient & increased path length in AD
4. Beta			
Besthorn et al. ⁹⁵⁾	Spontan EEG	Coherence	Reduced Beta coherence
Jiang ⁹⁰⁾	Photic stimulation	Evoked coherence	Reduced beta evoked coherence
Park et al. ⁴⁸⁾	Resting EEG	Global field synchronization	Reduced beta synchronization
Lee et al. ⁴⁷⁾	Resting EEG	Global synchronization index	Reduced beta and gamma synchronization
Stam et al. ⁷⁰⁾ Stam et al. ⁷¹⁾	Resting EEG/MEG	Graph theory	Reduced clustering coefficient & increased path length in AD
de Haan et al. ⁷²⁾ Ahmadlou et al. ⁷³⁾	Resting EEG	Graph theory	Reduced small worldness & clustering coefficient in AD

EEG : electroencephalography, AD : Alzheimer's disease, ERO : event-related potential, MEG : magnetoencephalography

위 감소이다.³⁵⁾ 알츠하이머병 치매 환자에게는서는 두정-후두엽에 세타와 델타 파워가 증가하고 알파와 베타 파워 감소가 나타난다.³⁶⁾ 또한 알츠하이머병 치매 환자의 절반에서는 측두-후두엽 영역에 세타와 델타 파워가 증가한다는 것을 발견하였다.³⁷⁾

그 밖에 정상군, 경도인지장애 및 알츠하이머병 환자들을 대상으로 안정시 뇌파리듬을 비교한 횡적 연구들이 있는데, 이러한 안정 뇌파 표지자들은 피험자들의 인지적 상태와 상관관을 보였다. Luckhaus 등³⁸⁾은 알츠하이머병 환자들이 경도인지장애 환자들보다 낮은 알파 파워를 보이고, 알파 파워는 모든 피험자들의 인지적 상태와 상관됨을 보였다. Huang 등³⁹⁾

은 쌍극자 소스(dipole source)를 사용하여 안정 상태의 뇌파 파워가 경도인지장애 환자에서부터 알츠하이머병 환자에게 까지 다르게 나타난다는 것을 밝혀냈다. Jeong 등⁴⁰⁻⁴²⁾은 일반적인 스펙트럼 분석(conventional spectral analysis)과 비선형 역동분석(nonlinear dynamical methods)을 사용하여 알츠하이머병 환자들의 안정 뇌파에서 나타나는 비정상적인 상태를 발견할 수 있다는 제안을 하였다. Babiloni 등⁴³⁾의 연구에서는 경도인지장애 환자들과 알츠하이머병 환자들을 정상인과 비교하였을 때, 후두엽 영역에서 나타나는 델타 소스 파워와 저 주파수 알파 소스 파워가 알츠하이머 환자, 경도인지장애 환자, 그리고 정상인들의 순으로 높은 델타 파워값과 낮은

알파 파워값을 보인다는 것을 밝혀냈다. 또한 이러한 선형적, 비선형적 검사값은 피험자들의 전반적인 수준을 측정하는 Mini-Mental State Examination(이하 MMSE)과 상관관계를 보였다.

한편, 소스 분석 방법 중 가장 널리 알려진 low resolution brain electromagnetic tomography(이하 LORETA) 추정방법이 있으며 이러한 방법론을 사용한 많은 연구들에서 반복 타당도가 확인되었다. LORETA를 사용한 연구에서는 머리 뒷부분의 저 주파수 알파 파워 소스가 신경해부학적 표지자로 알려진 해마의 위축과 강력하게 관련되어 있다고 보고하였다.⁴⁴⁾ 후두엽 영역에서 나타나는 저 주파수 알파 소스 파워는 환자들의 해마 크기와 유의한 상관관을 보였고 치매 환자들에게서 가장 낮은 파워가 관찰되었다.

또 다른 흥미로운 뇌파 표지자로서 안정시 뇌파리듬의 기능적 연결성(functional coupling)이 있다. 저 주파수 알파 리듬 중 전체 스펙트럼 coherence에서 나타나는 전반적인 선형 기능적 연결성은 정상인에게서 가장 높게 나타나고, 콜린성 손상을 적게 입은 경도인지장애 환자가 중간수준의 값을 보이며 손상을 크게 입은 경도인지장애 환자가 가장 낮게 나타난다.⁴⁵⁾ 또한 이러한 coherence 값은 경도인지장애 환자들의 콜린성 손상과 높은 수준의 부적 상관관을 보였다. 전두-두정엽에서 나타나는 이른바 '동기화 가능성(synchronization likelihood)'이라고 불리는 선형적, 비선형적 연결성 지수를 분석한 연구들이 있다.⁴⁶⁾ 동기화는 두부의 정중앙(Fz-Pz)과 우측(F4-P4), 전두-두정엽 전극에서 나타나고 정상 통제 집단에서 가장 크게 나타나며 경도인지장애 환자와 초기 알츠하이머병 환자로 진행될수록 점진적인 저하를 나타내었다. 또한 우측 전두-두정엽(F4-P4)에서 나타나는 델타 동기화도 이와 같은 양상으로 나타나고 이러한 뇌파 동기화 밴드들은 전반적인 인지 상태를 측정하는 MMSE 점수와 상관관계를 보였다. Lee 등⁴⁷⁾과 Park 등⁴⁸⁾은 알츠하이머병 환자와 정상노인을 대상으로 안정시 뇌파의 synchronization 패턴을 비교하였다. 비교한 결과 알츠하이머병 환자는 베타와 감마파에서 synchronization이 감소하였다. 또한 이러한 synchronization의 감소는 알츠하이머병 환자들의 MMSE 점수와 유의미한 상관관을 보였다.

알츠하이머병 환자와 정상 대조군을 비교하는 많은 횡적 연구들이 있었으나 경도인지장애 환자들을 포함하지 않은 연구들이 많았다. Babiloni 등⁴⁹⁾은 중기 알츠하이머병 환자들과 초기 알츠하이머병 환자들을 비교하여 후측두 영역에 저 주파수의 알파 파워의 소스가 감소한다는 것을 밝혀냈다. 흥미로운 사실은 이러한 특성이 알츠하이머병 환자들에게서 나타나지만 혈관성치매와 정상군에서는 나타나지 않았다는 것이

다. 따라서 이러한 결과는 알파파의 소스 파워가 경도인지장애에서 알츠하이머병 치매로 발병하는 것을 예측할 수 있는 매우 민감한 뇌파표식자가 될 수 있다는 것을 의미한다. Kim 등⁵⁰⁾의 경도 치매, 중증 치매, 그리고 정상인을 대상으로 한 연구에서 치매의 증상이 심할수록 세타파의 증가 베타파의 감소를 보고하였다. 또한 치매환자에서 정상노인과 비교하여 우측 측두엽과 우측 두정엽에서 세타파 소스 활성도가 증가되었고, 세타파 소스 활성도는 치매 환자들의 인지기능 수행 점수와 유의미한 상관관을 보였다.

사건 관련 전위(Event-Related Potential)

사건-관련 전위는 인지적 처리과정을 밝히는데 매우 넓게 사용되었다. P3은 자극 제시 후 300 ms 부근에서 나타나는 양의 값을 갖는 최고 진폭을 뜻하는데 일반적으로 oddball 패러다임에 의하여 발생된다. 알츠하이머병 환자들은 정상인과 비교하여 P3의 긴 잠재기와 비 일관성 그리고 낮은 진폭이 나타난다. P3와 N2(자극 제시 후 200 ms 부근에서 나타나는 음의 값을 갖는 최고 진폭)는 기억 및 주의 처리과정과 연관되어 있으며, 경도인지장애와 알츠하이머병 환자를 대상으로 이러한 사건유발전위를 이용한 많은 연구들이 실시되어왔다.⁵¹⁾

알츠하이머병과 경도인지장애 환자에서 P3가 정상인과 차이를 보이는 이유는 다양한데, 그 중 한 가지는 알츠하이머병 환자들은 P3를 발생시키는 뇌의 특정 영역에 손상을 입었기 때문이다.⁵²⁾ P3는 콜린성 변조와 관련이 있는데, 알츠하이머병 환자들은 기저 전뇌(basal forebrain)의 손상으로 인하여 아세틸콜린의 생성이 감소한다. 또한 항 콜린성 약물은 P3 잠재기를 증가시키고 진폭을 낮추며, 이러한 현상은 콜린에스테라제 억제제를 투여하였을 때 부분적으로 회복된다.⁵³⁾ 알츠하이머병 환자들에게 콜린에스테라제 억제제를 투여하면 P3 잠재기가 짧아지고 진폭이 증가하는데, 환자들의 향상된 인지 검사 결과는 P3 잠재기의 감소와 상관된다.⁵⁴⁻⁵⁹⁾

뇌파를 통해 대뇌 신경 기능 측정이 가능해지면서 환자들의 병리적 손상을 질병초기에, 심지어는 인지적 손상이 명확히 인식되기 전에 사건유발전위를 사용하여 측정하는 기법들이 실험적으로 가능하게 되었다. Golob 등⁶⁰⁾은 알츠하이머병 가족력이 있으나 기억력의 저하를 보이지 않는 26명의 피험자를 대상으로 연구하였는데, 알츠하이머병 유전자를 가지고 있는 15명의 피험자들은 유전자가 없는 11명에 비하여 N2와 P3에서 증가된 잠재기를 관찰하였다. 이러한 전기생리적 변화는 치매 발병 시점 약 10년 전부터 관찰되었다. 이와 유사하게 알츠하이머병 위험 유전자를 가지고 있는 코호트 집단을 대상

으로 한 연구에서도 N2와 P3의 긴 잠재기가 관찰되었고,⁶¹⁾ 다른 한 연구에서는 N2가 증가한다는 것이 관찰되었다.⁶²⁾ 더 나아가서 P50, N2 및 P3 등을 이용한 여러 ERP기법들은 경도 인지장애에서 알츠하이머병으로 전환되는 환자들을 예견할 수 있는 가능성 있는 도구로 사용될 수 있다.⁵¹⁾⁶³⁻⁶⁶⁾ Lee 등⁶⁷⁾의 연구에서는 P3의 진폭 및 잠재기가 Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD-K)에서 측정된 인지기능 점수와 유의한 상관관계를 나타낸다고 보고하였다. 이 연구에서 P3진폭은 알츠하이머병 환자의 언어, 기억 및 실행기능 점수와 관련됨을 보였고 P3 잠재기는 전반적 인지기능 및 집중력점수와 유의한 상관을 보고하였다.

연결성(Connectivity) 분석

사람의 뇌는 단순히 각 영역의 연결 유무로 나타내기에는 복잡한 네트워크 시스템을 이루고 있으며 이 시스템은 내부의 정보를 발생시키고 외부의 정보를 받아들여 통합하는 기능을 실시간으로 수행해낸다. 따라서, 단순히 각 뇌 영역의 연결의 유무를 통하여 복잡한 뇌신경 네트워크를 이해하는 것들 역 부족이라 생각하고, 그래프 이론(graph theory)⁶⁸⁾을 도입하여 뇌신경 네트워크를 정량화하기 위하여 노력을 가하고 있다. 그래프 이론⁶⁸⁾이란, 뇌의 각 영역을 절점(node)으로, 그리고 각 영역 사이의 상호관계를 절점 사이의 링크(edge)로 간주하여 어느 절점이 네트워크 내에서 중요한 영역인지, 어느 절점들이 서로 밀접하게 연결되어 함께 기능을 수행할 가능성이 큰지 등을 파악하는 이론이다. 그래프이론에 따르면 네트워크의 연결성 특징을 설명하는 많은 지표(indices)들이 존재한다 : cost/sparsity, clustering coefficient(Cp), characteristic path length(Lp), normalized clustering coefficient(γ), normalized characteristic path length(λ), small-worldness(σ), global efficiency(Eg), local efficiency(Eloc),

degree(k), nodal efficiency(Enodal), and betweenness centrality(Bc). 각 지표들의 의미는 Table 2⁶⁹⁾에 정리되어 있다.

Stam 등⁷⁰⁾은 알츠하이머 치매 15명과 13명의 정상대조군의 EEG자료를 가지고 대뇌네트워크 분석을 시도하였다. 21개의 node 쌍간의 베타밴드(13~30 Hz)에서의 synchronization likelihood를 계산하였다. 알츠하이머 치매 환자는 전체적인 (large scale) 뇌기능 통합이 손상되어 있고(Lp의 증가), 지역적인 연결성은 상대적으로 보존되어 있음을 발견하였다. 또한 Lp점수와 MMSE점수와와의 부적상관을 관찰하였다. 이러한 결과는 알츠하이머 치매 환자의 뇌기능 연결성 변화를 증거하는 소견이다. 이후 추적 연구에서 Stam 등⁷¹⁾은 MEG자료를 이용하여 알츠하이머 치매 환자의 뇌연결성을 분석하였다. 18명의 치매환자와 18명의 정상대조군이 모집되었고, 149개의 node에서 phase lag index(이하 PLI)가 계산되었다. 알츠하이머 치매 환자에서 베타와 낮은 알파(8~10 Hz) 영역에서의 PLI의 감소가 보고되었다. 유의미한 PLI의 감소는 낮은 알파 밴드에서 좌측 전두두정엽(frontoparietal), 전두측두엽(frontotemporal), 두정후두엽(parietooccipital), 그리고 측두후두엽(temporooccipital)에서 관찰되었다. 베타밴드에서는 전두엽 좌우반구간, 그리고 우측 전두두정엽에서 의미 있는 감소가 관찰되었다. 이러한 소견은 알츠하이머 치매가 대뇌 연결 장애증후군(disconnection syndrome)임을 지지한다. Small-wordness(σ)를 구해보면 알츠하이머 치매의 네트워크는 무작위패턴을 보인다. MMSE 점수는 small-word(σ)와 의미 있는 상관을 보였다.

de Haan 등⁷²⁾은 알츠하이머 치매와 전두측두엽 치매에서 뇌파 연구를 시행하였다. 20명의 치매환자와 23명의 정상인을 대상으로 안정상태의 뇌파가 측정되었다. 그들의 결과는 지역적인, 그리고 전체적인 정보처리의 균형이 깨져 있고 알츠하이머 치매에서 무작위적인 패턴의 편중된 경향을 의미한다. 치매환자의 node간의 degree correlation은 높은 알파(10~13 Hz) 밴드에서 감소하였다. 이러한 결과는 알츠하이머 치매가

Table 2. Network indices of graph theory

Index	Meaning
Cost/sparsity	The cost of constructing the network
Degree (K)	The accessibility of a certain node
Clustering coefficient (Cp)	A high Cp of indicates that the nodes tend to form dense regional cliques, implying that the efficiency in local information transfer and processing are high
Characteristic path length (Lp)	A low Lp indicates high transfer speed through the overall network, implying that the network has a high global efficiency
Global efficiency (Eg)	The overall information transfer efficiency across the whole network
Local efficiency (Eloc)	A higher Eloc value reflects higher efficiency of regional information processing
Betweenness centrality (Bc)	A node with high betweenness plays a critical role in the information processing of the network because its abnormality would widely affect the shortest paths and thus influence the whole network efficiency

연결장애증후군임을 암시한다. MMSE점수는 낮은 알파의 normalized characteristic path length(λ)와 양의 상관관계를 보였다. 하지만 전두측두엽 치매에서는 연결성이 더욱 증가하는 경향이 관찰되었다. 이러한 소견은 알츠하이머 치매와 전두측두엽 치매의 병리가 서로 다름을 시사한다. 더욱 최근에 Ahmadlou 등⁷³⁾은 그래프 이론을 이용하여 치매환자들의 EEG 네트워크를 조사하였다. 그래프이론을 이용한 그의 연구에서 치매환자의 복잡성(complexity)은 알파와 델타밴드영역에서 유의미하게 감소되어 있음이 관찰되었다. 이러한 방법을 이용하여 치매환자와 정상인 간의 구별이 최대 97.75%까지 가능함을 보여주었는데, 이러한 결과는 그래프이론에 입각한 지표들이 치매 진단의 표지자로 사용될 수 있음을 시사하는 소견이다.

요약하면 EEG나 MEG는 기능적 관점에서의 비정상적인 brain connectome을 증명할 수 있는 유익한 자료이다. 치매환자에서는 clustering coefficient의 감소와 path length의 증가라는 소견이 특징적이다. 기존의 EEG-fMRI 병합 연구 결과를 토대로 해볼 때 알파밴드는 집중과 관련된 뇌영역의 즉각적인 신경 활성을 반영하는데 비해 베타밴드는 default mode network 영역의 활성과 관련된다. 치매환자에서는 주로 알파와 베타영역에서의 변화가 비교적 일관되게 관찰된다.

질병 진행에 민감한 표지자들

경도인지장애 환자와 정상인을 대상으로 한 중단연구는 현재까지 3개가 있다.⁵¹⁾⁶⁴⁾⁷⁴⁾ Lai 등⁷⁴⁾은 경도인지장애 환자와 알츠하이머병 치매환자에서 기저선 검사 후 1년 후에 재측정한 결과 P3 평균 잠재기가 지연됨을 발견하였으나 정상군에서는 이러한 현상이 관찰되지 않았다. 이들은 경도인지장애에서 알츠하이머병으로 진행되는 환자군에서 인지기능 검사 점수보다 P3 잠재기가 병리적 변화에 더욱 민감하게 반응할 것이라고 결론지었다.

Papaliagkas 등⁵¹⁾의 연구에서도 기저선 검사 14개월 후 P3 잠재기의 유의미한 증가를 발견하였으나 통제집단이 조사되지 않았기 때문에 경도인지장애 환자의 잠재기 연장이 질병과 관련된 것인지 정상적인 노화로 인한 것인지 구분할 수 없었다는 단점이 있다. Papaliagkas 등⁷⁵⁾은 경도인지장애 환자 22명의 하위표본을 대상으로 기저선과 14개월 추적 검사 간에 P3 잠재기의 유의미한 차이가 나타나지 않았으나, 23개월 추적 검사에서는 유의미한 차이가 나타났다. 저자는 이러한 결과가 정상적인 노화과정이라고 주장하였다.

Gironell 등⁶⁴⁾의 연구에서는 주관적인 기억력 저하를 호소하는 외래환자들을 대상으로 3번(0, 12개월, 24개월)에 걸쳐 사건유발전위를 측정하였다. 24개월 시점의 값을 분석하여

30명의 경도인지장애 환자와 28명의 알츠하이머병 환자로 집단을 구분하였다. 알츠하이머병 환자의 P3 잠재기가 경도인지장애 환자에 비하여 유의미하게 길었고, 이는 P3가 알츠하이머병 환자의 조기 예측을 할 수 있다는 것을 지지한다. 그러나 정상 집단과 경도인지장애 환자 집단 간의 유의미한 P3 잠재기의 차이는 없었으나, 이 연구에서는 항 콜린아스테라아제 약물과 벤조디아아제핀의 투여량을 통제하지 않았다는 단점이 있었다. 정상인, 경도인지장애 환자 및 알츠하이머병 환자를 포함한 중단 연구들에서는 알츠하이머병 환자들의 P3 잠재기의 증가와 함께 인지적 손상이 같이 나타났다.⁵⁷⁾⁷⁶⁻⁷⁹⁾

알츠하이머병 환자의 사건유발전위를 이용한 횡단 연구는 많이 보고되어 왔다.⁸⁰⁻⁸²⁾ 일반적으로 알츠하이머병 환자들은 정상인에 비하여 P3 잠재기가 증가하였고, P3 잠재기와 인지 검사 점수와의 상관관계를 보였으며, 경도인지장애 환자들을 대상으로 한 대부분의 연구들에서도 정상인에 비하여 늦은 P3 잠재기가 나타났다.⁶⁵⁾⁸³⁻⁸⁵⁾ 그러나 한 연구에서는 유의미한 차이를 보이지 않았고, 다른 한 연구에서는 Pz 전극에서만 유의미한 차이가 나타났다.⁸⁶⁾ 한편 콜린에스테라아제 억제제를 복용한 경도인지장애 환자들은 P3 잠재기의 향상을 나타냈다는 결과는 주목할 만하다.⁸¹⁾⁸⁷⁾ 알츠하이머병 환자와 경도인지장애 환자를 대상으로 한 4가지 횡단연구에서 P3 잠재기는 수치적으로 정상군, 경도인지장애 환자군, 그리고 알츠하이머병 환자군 순으로 길어지는 것으로 나타났으나 사후분석 결과에서는 항상 세 집단 모두에서 통계적으로 유의미한 차이가 발견되지는 않았고,⁸⁶⁾ 일부 연구들에서는 적은 표본의 수나 항 정신병 약물효과의 통제와 같은 방법론적인 한계점을 제시하고 있다.

결론

정신의학분야에서 뇌파가 오랜 기간 동안 사용되어 왔음에도 불구하고 뇌파의 임상적 의미 부여 및 적용은 매우 제한적으로 시행되어 온 것이 사실이다. 하지만 뇌파 측정은 상대적으로 비용이 적고 부작용이 없으며 시간이 적게 소요되고 장비가 비교적 간단하여 종적 연구를 수행하는 데에 좋은 장점들이 있다. 비교적 최근들어 안정시 뇌파를 이용한 표지자들이 알츠하이머병의 증상 발현 전과 후의 신경퇴행적 진행을 반영한다는 결과들이 존재한다. 이러한 표지자들로는 뇌파 파워의 소스, coherence, synchronization, 정량화 뇌파, 그리고 그래프 이론에 의한 연결성 지표 등이 있다. 후기 사건유발전위 또한 정상 노인과 경도인지장애에서 알츠하이머병으로 진행할 환자들을 예측할 수 있는 매우 예민한 표지자로 생각된다. 하지만 정상 노인과 경도인지장애 환자들을 대상

으로 한 추적연구는 대상의 수가 매우 적었고 방법론적인 한계가 있었다.

여러 가지 분석 방법의 발달, 뇌 기능의 이해와 통찰의 증가 등으로 뇌파는 향후 그 응용 가능성이 급속히 확대될 전망이다. 특히 치매는 전형적인 뇌의 기질적 병변과 연결성의 문제가 확실한 질환이다. 알츠하이머병 발병 예측, 다양한 인지적 결함을 보이는 군 간의 비교를 위한 횡적 연구, 경도인지장애에서 알츠하이머병으로의 발병 예측, 그리고 항 콜린에스테라아제 약물의 효과 검증 등 다양한 연구에서 후기 사건관련전위 및 안정뇌파의 그래프 연결성 지표 등은 훌륭한 표지자로 활용될 가능성이 있다.

중심 단어: 뇌파 · 사건유발전위 · 경도인지장애 · 알츠하이머병 · 조기발견.

Acknowledgments

이 논문은 2010년 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2010-32A-B00282).

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Başar E, Güntekin B. A review of brain oscillations in cognitive disorders and the role of neurotransmitters. *Brain Res* 2008;1235:172-193.
- 2) Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-2117.
- 3) Clark CM, DeCarli C, Mungas D, Chui HI, Higdon R, Nuñez J, et al. Earlier onset of Alzheimer disease symptoms in latino individuals compared with anglo individuals. *Arch Neurol* 2005;62:774-778.
- 4) Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007;14:e1-e26.
- 5) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-308.
- 6) Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002;59:1594-1599.
- 7) Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-1992.
- 8) Wilson RS, Leurgans SE, Boyle PA, Bennett DA. Cognitive decline in prodromal Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2011;68:351-356.
- 9) Karrasch M, Sinervä E, Grönholm P, Rinne J, Laine M. CERAD test performances in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2005;111:172-179.
- 10) Forlenza OV, Diniz BS, Gattaz WF. Diagnosis and biomarkers of pre-dementia in Alzheimer's disease. *BMC Med* 2010;8:89.
- 11) Drago V, Babiloni C, Bartrés-Faz D, Carli A, Bosch B, Hensch T, et al. Disease tracking markers for Alzheimer's disease at the prodromal (MCI) stage. *J Alzheimers Dis* 2011;26 Suppl 3:159-199.

- 12) van Harten AC, Visser PJ, Pijnenburg YA, Teunissen CE, Blankenstein MA, Scheltens P, et al. Cerebrospinal fluid Aβ42 is the best predictor of clinical progression in patients with subjective complaints. *Alzheimers Dement* 2013;9:481-487.
- 13) Shim YS, Morris JC. Biomarkers predicting Alzheimer's disease in cognitively normal aging. *J Clin Neurol* 2011;7:60-68.
- 14) Fagan AM, Roe CM, Xiong C, Mintun MA, Morris JC, Holtzman DM. Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Arch Neurol* 2007;64:343-349.
- 15) Rossini PM, Dal Forno G. Integrated technology for evaluation of brain function and neural plasticity. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2004;15:263-306.
- 16) Celesia GG, Kaufman D, Cone S. Effects of age and sex on pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;68:161-171.
- 17) Rossini PM. Implications of brain plasticity to brain-machine interfaces operation a potential paradox? *Int Rev Neurobiol* 2009;86:81-90.
- 18) Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev* 1999;29:169-195.
- 19) Klimesch W, Doppelmayr M, Schimke H, Ripper B. Theta synchronization and alpha desynchronization in a memory task. *Psychophysiology* 1997;34:169-176.
- 20) Klimesch W, Schimke H, Schwaiger J. Episodic and semantic memory: an analysis in the EEG theta and alpha band. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:428-441.
- 21) Sauseng P, Klimesch W, Doppelmayr M, Pecherstorfer T, Freunberger R, Hanslmayr S. EEG alpha synchronization and functional coupling during top-down processing in a working memory task. *Hum Brain Mapp* 2005;26:148-155.
- 22) Yordanova JY, Kolev VN, Başar E. EEG theta and frontal alpha oscillations during auditory processing change with aging. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:497-505.
- 23) Yordanova J, Rosso OA, Kolev V. A transient dominance of theta event-related brain potential characterizes stimulus processing in an auditory oddball task. *Clin Neurophysiol* 2003;114:529-540.
- 24) Kim SP, Kang JH, Choe SH, Jeong JW, Kim HT, Yun K, et al. Modulation of theta phase synchronization in the human electroencephalogram during a recognition memory task. *Neuroreport* 2012;23:637-641.
- 25) Stam CJ. Brain dynamics in theta and alpha frequency bands and working memory performance in humans. *Neurosci Lett* 2000;286:115-118.
- 26) Weiss S, Rappelsberger P. Long-range EEG synchronization during word encoding correlates with successful memory performance. *Brain Res Cogn Brain Res* 2000;9:299-312.
- 27) Petsche H. [The EEG and thinking]. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 1990;21:207-218.
- 28) Demiralp T, Bayraktaroglu Z, Lenz D, Junge S, Busch NA, Maess B, et al. Gamma amplitudes are coupled to theta phase in human EEG during visual perception. *Int J Psychophysiol* 2007;64:24-30.
- 29) Deiber MP, Missonnier P, Bertrand O, Gold G, Fazio-Costa L, Ibañez V, et al. Distinction between perceptual and attentional processing in working memory tasks: a study of phase-locked and induced oscillatory brain dynamics. *J Cogn Neurosci* 2007;19:158-172.
- 30) Jensen O, Tesche CD. Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *Eur J Neurosci* 2002;15:1395-1399.
- 31) Dujardin K, Bourriez JL, Guieu JD. Event-related desynchronization (ERD) patterns during verbal memory tasks: effect of age. *Int J Psychophysiol* 1994;16:17-27.

- 32) Dujardin K, Bourriez JL, Guieu JD. Event-related desynchronization (ERD) patterns during memory processes: effects of aging and task difficulty. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;96:169-182.
- 33) Klass DW, Brenner RP. Electroencephalography of the elderly. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:116-131.
- 34) Babiloni C, Binetti G, Cassarino A, Dal Forno G, Del Percio C, Ferreri F, et al. Sources of cortical rhythms in adults during physiological aging: a multicentric EEG study. *Hum Brain Mapp* 2006;27:162-172.
- 35) Jelic V, Johansson SE, Almkvist O, Shigeta M, Julin P, Nordberg A, et al. Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000;21:533-540.
- 36) Coben LA, Danziger W, Storandt M. A longitudinal EEG study of mild senile dementia of Alzheimer type: changes at 1 year and at 2.5 years. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;61:101-112.
- 37) Soininen H, Partanen J, Laulumaa V, Helkala EL, Laakso M, Riekinen PJ. Longitudinal EEG spectral analysis in early stage of Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;72:290-297.
- 38) Luckhaus C, Grass-Kapanke B, Blaesser I, Ihl R, Supprian T, Winterer G, et al. Quantitative EEG in progressing vs stable mild cognitive impairment (MCI): results of a 1-year follow-up study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:1148-1155.
- 39) Huang C, Wahlund L, Dierks T, Julin P, Winblad B, Jelic V. Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1961-1967.
- 40) Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1490-1505.
- 41) Jeong J, Gore JC, Peterson BS. Mutual information analysis of the EEG in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2001;112:827-835.
- 42) Jeong J, Chae JH, Kim SY, Han SH. Nonlinear dynamic analysis of the EEG in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:58-67.
- 43) Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Dal Forno G, Del Percio C, Ferreri F, et al. Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: a multicenter study. *Clin Neurophysiol* 2006;117:252-268.
- 44) Babiloni C, Frisoni GB, Pievani M, Vecchio F, Lizio R, Buttiglione M, et al. Hippocampal volume and cortical sources of EEG alpha rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neuroimage* 2009;44:123-135.
- 45) Babiloni C, Frisoni GB, Vecchio F, Pievani M, Geroldi C, De Carli C, et al. Global functional coupling of resting EEG rhythms is related to white-matter lesions along the cholinergic tracts in subjects with amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2010;19:859-871.
- 46) Babiloni C, Ferri R, Binetti G, Cassarino A, Dal Forno G, Ercolani M, et al. Fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild cognitive impairment: a multicentric EEG study. *Brain Res Bull* 2006;69:63-73.
- 47) Lee SH, Park YM, Kim DW, Im CH. Global synchronization index as a biological correlate of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurosci Res* 2010;66:333-339.
- 48) Park YM, Che HJ, Im CH, Jung HT, Bae SM, Lee SH. Decreased EEG synchronization and its correlation with symptom severity in Alzheimer's disease. *Neurosci Res* 2008;62:112-117.
- 49) Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Cerboneschi D, Dal Forno G, Del Percio C, et al. Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study. *Neuroimage* 2004;22:57-67.
- 50) Kim JS, Lee SH, Park G, Kim S, Bae SM, Kim DW, et al. Clinical implications of quantitative electroencephalography and current source density in patients with Alzheimer's disease. *Brain Topogr* 2012;25:461-474.
- 51) Papaliagkas V, Kimiskidis V, Tsolaki M, Anogianakis G. Usefulness of event-related potentials in the assessment of mild cognitive impairment. *BMC Neurosci* 2008;9:107.
- 52) Pogarell O, Mulert C, Hegerl U. Event related potentials and fMRI in neuropsychopharmacology. *Clin EEG Neurosci* 2006;37:99-107.
- 53) Meador KJ, Loring DW, Davis HC, Sethi KD, Patel BR, Adams RJ, et al. Cholinergic and serotonergic effects on the P3 potential and recent memory. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989;11:252-260.
- 54) Neshige R, Barrett G, Shibasaki H. Auditory long latency event-related potentials in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1120-1125.
- 55) Onofrj M, Thomas A, Luciano AL, Iacono D, Di Rollo A, D'Andrea Matteo G, et al. Donepezil versus vitamin E in Alzheimer's disease: Part 2: mild versus moderate-severe Alzheimer's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:207-215.
- 56) Reeves RR, Struve FA, Patrick G, Booker JG, Nave DW. The effects of donepezil on the P300 auditory and visual cognitive evoked potentials of patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999;7:349-352.
- 57) Thomas A, Iacono D, Bonanni L, D'Andrea Matteo G, Onofrj M. Donepezil, rivastigmine, and vitamin E in Alzheimer disease: a combined P300 event-related potentials/neuropsychologic evaluation over 6 months. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:31-42.
- 58) Werber AE, Klein C, Rabey JM. Evaluation of cholinergic treatment in demented patients by P300 evoked related potentials. *Neurol Neurochir Pol* 2001;35 Suppl 3:37-43.
- 59) Werber EA, Gandelman-Martón R, Klein C, Rabey JM. The clinical use of P300 event related potentials for the evaluation of cholinesterase inhibitors treatment in demented patients. *J Neural Transm* 2003;110:659-669.
- 60) Golob EJ, Ringman JM, Irimajiri R, Bright S, Schaffer B, Medina LD, et al. Cortical event-related potentials in preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology* 2009;73:1649-1655.
- 61) Green J, Levey AI. Event-related potential changes in groups at increased risk for Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999;56:1398-1403.
- 62) Portaccio E, Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, Nacmias B, Siracusa G, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele is not associated with disease course and severity in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2009;120:439-441.
- 63) Chapman RM, McCrary JW, Gardner MN, Sandoval TC, Guillily MD, Reilly LA, et al. Brain ERP components predict which individuals progress to Alzheimer's disease and which do not. *Neurobiol Aging* 2011;32:1742-1755.
- 64) Gironell A, García-Sánchez C, Estévez-González A, Boltes A, Kulisevsky J. Usefulness of p300 in subjective memory complaints: a prospective study. *J Clin Neurophysiol* 2005;22:279-284.
- 65) Golob EJ, Irimajiri R, Starr A. Auditory cortical activity in amnesic mild cognitive impairment: relationship to subtype and conversion to dementia. *Brain* 2007;130(Pt 3):740-752.
- 66) Olichney JM, Taylor JR, Gatherwright J, Salmon DP, Bressler AJ, Kutas M, et al. Patients with MCI and N400 or P600 abnormalities are at very high risk for conversion to dementia. *Neurology* 2008;70(19 Pt 2):1763-1770.
- 67) Lee MS, Lee SH, Moon EO, Moon YJ, Kim S, Kim SH, et al. Neuropsychological correlates of the P300 in patients with Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;40:62-69.
- 68) Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature* 1998;393:440-442.
- 69) Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage* 2010;52:1059-1069.
- 70) Stam CJ, Jones BF, Nolte G, Breakspear M, Scheltens P. Small-world

- networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 2007;17:92-99.
- 71) **Stam CJ, de Haan W, Daffertshofer A, Jones BF, Manshanden I, van Cappellen van Walsum AM, et al.** Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain* 2009;132(Pt 1):213-224.
 - 72) **de Haan W, Pijnenburg YA, Strijers RL, van der Made Y, van der Flier WM, Scheltens P, et al.** Functional neural network analysis in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease using EEG and graph theory. *BMC Neurosci* 2009;10:101.
 - 73) **Ahmadlou M, Adeli H, Adeli A.** New diagnostic EEG markers of the Alzheimer's disease using visibility graph. *J Neural Transm* 2010; 117:1099-1109.
 - 74) **Lai CL, Lin RT, Liou LM, Liu CK.** The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2010; 121:194-199.
 - 75) **Papaliagkas VT, Kimiskidis VK, Tsolaki MN, Anogianakis G.** Cognitive event-related potentials: longitudinal changes in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol* 2011;122:1322-1326.
 - 76) **Ball SS, Marsh JT, Schubarth G, Brown WS, Strandburg R.** Longitudinal P300 latency changes in Alzheimer's disease. *J Gerontol* 1989;44:M195-M200.
 - 77) **Onofrj M, Gambi D, Del Re ML, Fulgente T, Bazzano S, Colamartino P, et al.** Mapping of event-related potentials to auditory and visual odd-ball paradigms in patients affected by different forms of dementia. *Eur Neurol* 1991;31:259-269.
 - 78) **St Clair D, Blackburn I, Blackwood D, Tyrer G.** Measuring the course of Alzheimer's disease. A longitudinal study of neuropsychological function and changes in P3 event-related potential. *Br J Psychiatry* 1988;152:48-54.
 - 79) **Swanwick GR, Rowan MJ, Coen RF, Lawlor BA, Coakley D.** Measuring cognitive deterioration in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1997;170:580.
 - 80) **Polich J, Corey-Bloom J.** Alzheimer's disease and P300: review and evaluation of task and modality. *Curr Alzheimer Res* 2005;2:515-525.
 - 81) **Polich J, Herbst KL.** P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophysiol* 2000;38:3-19.
 - 82) **Olichney JM, Hillert DG.** Clinical applications of cognitive event-related potentials in Alzheimer's disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2004;15:205-233.
 - 83) **Bennys K, Portet F, Touchon J, Rondouin G.** Diagnostic value of event-related evoked potentials N200 and P300 subcomponents in early diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Clin Neurophysiol* 2007;24:405-412.
 - 84) **Li X, Shao X, Wang N, Wang T, Chen G, Zhou H.** Correlation of auditory event-related potentials and magnetic resonance spectroscopy measures in mild cognitive impairment. *Brain Res* 2010;1346: 204-212.
 - 85) **Frodl T, Hampel H, Juckel G, Bürger K, Padberg F, Engel RR, et al.** Value of event-related P300 subcomponents in the clinical diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *Psychophysiology* 2002;39:175-181.
 - 86) **van Deursen JA, Vuurman EF, Smits LL, Verhey FR, Riedel WJ.** Response speed, contingent negative variation and P300 in Alzheimer's disease and MCI. *Brain Cogn* 2009;69:592-599.
 - 87) **Golob EJ, Johnson JK, Starr A.** Auditory event-related potentials during target detection are abnormal in mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol* 2002;113:151-61.
 - 88) **Yener G, Güntekin B, Başar E.** Event-related delta oscillatory responses of Alzheimer patients. *Eur J Neurol* 2008;15:540-547.
 - 89) **Güntekin B, Saatçi E, Yener G.** Decrease of evoked delta, theta and alpha coherences in Alzheimer patients during a visual oddball paradigm. *Brain Res* 2008;1235:109-116.
 - 90) **Jiang ZY.** Abnormal cortical functional connections in Alzheimer's disease: analysis of inter- and intra-hemispheric EEG coherence. *J Zhejiang Univ Sci B* 2005;6:259-264.
 - 91) **Adler G, Brassens S, Jajcevic A.** EEG coherence in Alzheimer's dementia. *J Neural Transm* 2003;110:1051-1058.
 - 92) **Dunkin JJ, Leuchter AF, Newton TF, Cook IA.** Reduced EEG coherence in dementia: state or trait marker? *Biol Psychiatry* 1994;35: 870-879.
 - 93) **Locatelli T, Cursi M, Liberati D, Franceschi M, Comi G.** EEG coherence in Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106:229-237.
 - 94) **Hogan MJ, Swanwick GR, Kaiser J, Rowan M, Lawlor B.** Memory-related EEG power and coherence reductions in mild Alzheimer's disease. *Int J Psychophysiol* 2003;49:147-163.
 - 95) **Besthorn C, Förstl H, Geiger-Kabisch C, Sattel H, Gasser T, Schreier-Gasser U.** EEG coherence in Alzheimer disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;90:242-245.