

## 알코올 의존 환자군의 뇌파 특성 : 3차원적 신호원 국소화

충북대학교 의과대학 정신건강의학교실,<sup>1</sup> 예사랑병원<sup>2</sup>  
서상철<sup>1</sup> · 임성진<sup>2</sup> · 이상구<sup>2</sup> · 신철진<sup>1</sup>

### Electroencephalographic Characteristics of Alcohol Dependent Patients : 3-Dimensional Source Localization

Sangchul Seo, MD,<sup>1</sup> Sungjin Im, MD,<sup>2</sup> Sang-Gu Lee, MD,<sup>2</sup> Chul-Jin Shin, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

<sup>2</sup>Yesarang Hospital, Cheongju, Korea

**Objectives** The power spectral analysis of electroencephalogram has been widely used to reveal the pathophysiology of the alcoholic brain. However, the results were not consistent and the three dimensional study can be hardly found. The purpose of this study was to investigate characteristics of the three dimensional electroencephalographic (EEG) activity of alcohol dependent patients using standardized low resolution electromagnetic tomography (sLORETA).

**Methods** The participants consisted of 30 alcohol dependent patients and 30 normal healthy controls. All the participants were males who had refrained from alcohol at least one month and were not taking any medications. Thirty two channel EEG data was collected in the resting state with eyes-closed condition during 30 seconds. The three dimensional data was compared between two groups using sLORETA for delta, theta, alpha, beta1, beta2, and beta3 frequency bands.

**Results** sLORETA revealed significantly increased brain cortical activity in alpha, beta1, beta2, and beta3 bands each in alcohol dependent patients compared to normal controls. The voxels showing the maximum significance were in the left transverse temporal gyrus, left superior temporal gyrus, left anterior cingulate, and left fusiform gyrus in alpha, beta1, beta2, and beta3 bands respectively.

**Conclusions** These results suggest that chronic alcohol intake may cause neurophysiological changes in cerebral activity. Therefore, the measuring of EEG can be helpful in understanding the pathophysiology of cognitive impairments in alcohol dependence.

**Key Words** sLORETA · Alcohol dependence · Cortical activation · Current source analysis · Source localization · Functional neuroimaging.

Received: January 30, 2015 / Revised: March 4, 2015 / Accepted: May 14, 2015

Address for correspondence: Chul-Jin Shin, MD

Department of Psychiatry, College of Medicine, Chungbuk National University, 776 1sunhwan-ro, Seowon-gu, Cheongju 362-711, Korea

Tel: +82-43-269-6187, Fax: +82-43-267-7951, E-mail: cjshin@chungbuk.ac.kr

## 서 론

지나친 알코올의 사용은 환자 개인뿐만 아니라 가족과 사회 전반에 걸쳐 많은 심각한 문제들을 초래한다. 미국 정신의학회(American Psychiatric Association, APA)의 정신장애 진단 통계편람 제4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition, 이하 DSM-IV)<sup>1)</sup>에 따르면 임상적으로 상당한 장애 또는 곤란을 가져오면서도 알코올 사용이 지속되는 경우 알코올 남용으로 진단할 수 있으며, 여기

에 알코올에 대한 내성이나 금단 증상이 동반되는 경우 알코올 의존으로 진단할 수 있다. 2011년 실시한 정신질환 실태 역학조사에 따르면 알코올 사용 장애의 평생 유병률은 13.4%로 불안장애 8.7%, 기분장애 7.5%(주요우울장애 6.7%), 니코틴 사용 장애 7.2%, 신체형 장애 1.5%, 정신병적 장애 0.6%보다 높았으며 정신질환 중에서 평생 유병률이 가장 높은 것으로 보고되었다.<sup>2)</sup> 만성적인 알코올의 사용은 인간의 신경계에 여러 해로운 영향을 미칠 수 있으며 이에 따른 신경계의 광범위한 구조적, 기능적, 신경생물학적인 변화는

중독, 사고, 감정, 인지, 행동 장애를 포함하는 다양한 문제를 유발한다고 알려져 있다.<sup>3)</sup>

이러한 알코올 사용 장애의 병태 생리를 이해하기 위해서 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT), 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 등의 뇌 영상 기법을 이용한 뇌의 구조에 대한 연구가 꾸준히 진행되어 왔다. 특히 최근에는 단일광자 방출단층촬영(single photon emission computed tomography, 이하 SPECT), 양성자 방출단층촬영(positron emission tomography, 이하 PET), 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, 이하 fMRI)과 같은 기능적 신경 영상(functional neuroimaging)을 이용한 다양한 연구들이 진행되고 있다. 이러한 연구들을 살펴보면, SPECT와 PET 연구를 통해서 알코올 의존 환자에서 전두엽의 혈류 감소, 대사 감소가 보고되었다.<sup>4)</sup> 단주 초기 단계에서 대뇌 활성도의 향상이 보고되었는데 Volkow 등<sup>5)</sup>은 전두엽 부위에서 대사가 증가됨을 보고하였고, Gansler 등<sup>6)</sup>은 지속적인 단주로 전두엽의 대뇌 국소 혈류량이 증가하여 4년 뒤에 병전 수준으로 회복된다고 하였다. 또한 인지적 과제를 수행하며 시행한 fMRI 연구들에서 주의력과 시각 작업 기억의 장애가 보고되었다.<sup>7)</sup> 알코올 사용 장애에서 fMRI를 이용하여 음주 갈망(alcohol craving)을 객관적으로 측정하기 위한 시도들이 있었는데 George 등<sup>8)</sup>의 연구에서 알코올을 한 모금 마시고 알코올 단서를 보는 동안 중독자들에서 전전두엽, 전 시상에서 활성화가 증가되는 소견이 관찰되었다. 그 외 연구들에서 음주 갈망과 연관된 활성화 증가 부위로 우측 편도와 해마, 소뇌,<sup>9)</sup> 변연계와 시각계 부위 등<sup>10)</sup>이 보고되었다.

뇌파 신호는 다양한 위치에서 발생한 전위가 두피의 전극에 투영될 때 발생하는 입체전도 효과(volume conduction effect)와 뇌척수액, 경막, 두개골 등의 물질의 저항에 의해서 신호에 왜곡이 발생한다.<sup>11)</sup> 이러한 제한들로 인해 최근까지도 뇌파가 뇌의 어떤 특정 영역의 활성을 반영하는지 추측하는 것은 불가능했다. 뇌파 자료를 이용하여 뇌 속에 위치하는 전류원(current source)을 찾으면 뇌의 3차원적 신경활성을 관찰할 수 있다.<sup>12)13)</sup> 두피에 기록된 전위를 수학적 방법을 통해 분석하여 전류원의 위치를 찾는 과정이 뇌파의 전류원 분석(current source analysis)이다.<sup>13)</sup> 이는 뇌의 전기 활성을 시간적 및 공간적으로 파악할 수 있는 일종의 전기기능영상이다.<sup>13)</sup> 전류원을 찾는 방법에는 뚜렷하게 구별이 되는 쌍극자를 찾아내는 분리전류원모델(discrete current source model)과 전류원의 분포만을 찾아내는 분산전류원모델(distributed current source model)이 있다.<sup>14)</sup> 저해상 전자기 단층촬영(low-resolution brain electromagnetic tomography, 이하 LORETA)은 Pascual-Marqui 등<sup>15)</sup>에 의해 소개된 기능적

뇌 영상 기법으로 분산전류원모델의 일종이다. LORETA는 기존전극의 영향을 받지 않고, 3차원적으로 뇌 활성화 부위를 찾는 역문제(inverse problem) 풀기의 한 방법으로 뇌파의 전류원은 뇌의 회백질에 위치하며 전류원으로 활성화되는 신경세포들은 동시에 활성화된다는 전제 조건에 기초하여, 많은 역문제 풀기의 해 중에서 가장 부드러운(smoothest) 분포를 보이는 3차원적 전기소스의 분포를 계산하여 나타낸다.<sup>16)</sup> 따라서 standardized LORETA(이하 sLORETA)를 이용한 신호원 국소화(source localization)는 비교하기 원하는 두 군 간의 뇌 피질의 활성화 차이를 통계적으로 비교해 주고 3차원적인 분포를 반영하여 주는 장점이 있다.<sup>17)</sup>

알코올 의존 환자들에 대한 기존의 정량화 뇌파 연구들을 살펴보면 Kaplan 등<sup>18)</sup>은 전반적으로 alpha power가 감소하고 delta power가 증가한다고 하였고, Günther 등<sup>19)</sup>은 fast beta power가 증가한다고 보고하였으며, Pollock 등<sup>20)</sup>은 delta, beta, alpha power에서는 유의미한 차이가 없으나 오직 theta power의 차이만을 보인다고 보고하였다. 또한 Rangaswamy 등<sup>21)22)</sup> 307명의 알코올 의존 환자를 대상으로 한 대규모 연구들에서 beta1과 beta2 power가 두피 전반에서 증가하고 theta power가 증가되었다고 보고하였다. 이렇듯 알코올 의존 환자를 대상으로 한 기존의 정량화 뇌파 연구들은 아직 일치된 소견을 보이지 않아 보다 잘 통제된 연구에 의한 검증이 필요한 상태이다.

1994년에 처음 소개된 이후 LORETA는 시각, 청각 자극에 대한 피질 활성화에 대한 연구,<sup>23)</sup> 간질 부위의 국소화에 대한 연구,<sup>24)</sup> 정신분열병<sup>25)26)</sup>과 우울증<sup>27)28)</sup> 등의 정신 장애에 대한 연구, 중추신경계 약물 연구<sup>29)</sup> 등 다양한 임상 영역에서 활용되고 있으며, 그 정확도 면에서 많은 증거들이 축적되고 있다. 하지만 아직 LORETA를 통해 알코올 의존 환자에 대해 연구한 사례는 거의 없다. 따라서 본 연구에서는 알코올 의존 환자군의 전기 생리학적 활성도의 분포를 sLORETA를 이용한 신호원 국소화를 통해 정상 대조군과 통계적으로 비교 분석하고 이러한 차이의 해부학적인 기원을 파악하고자 하였다. 또한 본 연구의 결과를 기존의 기능적 영상 연구와 비교해 보고 뇌파를 이용한 신호원 국소화를 알코올 사용 장애 환자의 임상적 특성을 반영하는 평가 요소로 활용할 가능성에 대해서 알아보하고자 하였다.

## 방 법

### 연구대상

알코올 의존 환자군은 충청북도 음성군에 위치한 한 사회복지시설에서 성인 남성을 대상으로 홍보를 통해 모집하였

다. 환자군은 18세 이상 55세 이하의 성인 남성, DSM-IV 진단기준에 의거하여 알코올 의존으로 진단된 자로서 급성 알코올 중독 상태도 아니며, 알코올 금단 증상도 없는 상태였으며, 금주기간이 최소 1개월 이상인 자, 알코올 의존 이외의 주요 정신질환, 두부 외상, 간질 등의 신경계 질환, 기타 중추신경계에 영향을 미칠 수 있는 질병의 기왕력이 없는 자, 뇌파 및 인지기능에 영향을 줄 수 있는 향정신성 약물을 2주 이상 중단한 자를 대상으로 하였다. 정상 대조군은 충청북도 청주 지역의 성인 남성을 대상으로 홍보를 통해 모집하였으며 정신과적 기왕력이 없고 중추신경계에 영향을 미칠 수 있는 질병의 기왕력이 없는 사람으로 제한하였다. 손잡이에 의한 뇌기능의 변이를 최소화하기 위해 오른손잡이만을 연구에 포함시켰다. 이를 위해 Oldfield<sup>30)</sup>가 제시한 Edinburgh Handedness Inventory에 있는 10가지 항목(글쓰기, 그림 그리기, 던지기, 가위질, 칫솔질, 포크 없이 나이프 사용, 숟가락질, 성냥 켜기, 상자나 뚜껑 열기)으로 설문 조사를 하였고 모든 피험자들은 10개 항목 모두에서 오른손을 사용하였다. 모든 피험자에게 연구의 목적과 과정에 대해 충분히 설명한 후 서면으로 동의서를 작성하였다. 최종적으로 알코올 의존 환자군 30명과 정상 대조군 30명의 뇌파 자료가 분석에 사용되었다. 본 연구의 연구 계획서는 충북대학교병원 생명의학 연구윤리 심의위원회의 승인을 받았다.

## 평 가

### 한국판 알코올 사용 장애 선별 검사(Korean Version of Alcohol Use Disorder Identification Test, AUDIT-K)

세계보건기구에서 위험 음주자를 조기에 선별하고자, 1989년에 알코올 사용 장애 진단 검사(Alcohol Use Disorders Identification Test, AUDIT)<sup>31)</sup>를 개발하였다. 본 연구에서는 2000년 Lee 등<sup>32)</sup>이 번안하고 신뢰도 검증을 거친 Korean Version of AUDIT(이하 AUDIT-K)를 사용했다. Lee 등의 연구에서 AUDIT-K의 내적 일관성을 나타내는 Cronbach alpha계수는 0.92였으며, AUDIT-K의 검사-재검사 신뢰도(test-retest reliability)는 검사 간의 상관계수가 0.96이었다. 또한 Kim 등<sup>33)</sup>이 남성을 대상으로 AUDIT에 대한 타당도 조사를 실시한 바 있으며, 12점 이상을 문제 음주, 15점 이상을 알코올 사용 장애, 26점 이상을 알코올 의존의 선별 점수로 제안하였다.

### 강박음주갈망척도(Obsessive Compulsive Drinking Scale, OCDS)

강박음주갈망척도는 Anton 등<sup>34)</sup>이 알코올 의존 환자들

의 음주 갈망을 측정하기 위해 개발한 척도이다. 본 연구에서는 Choi 등<sup>35)</sup>이 표준화한 한국어판을 사용하였으며 음주에 대한 욕망의 강도를 측정하는 한 개항과 강박장애적인 사고나 행동이 어떤 식으로 일상생활에 영향을 미치는지에 대한 일곱 개 항, 생각과 음주를 억제하는지에 대한 네 개 항, 음주의 양에 대한 두 개 항 등 총 14개의 질문으로 이루어져 있다.<sup>35)</sup>

## 뇌파 측정

뇌파기는 32-channel digital electroencephalogram system(neuronics 32, Intermed Co.)을 사용하였다. 뇌파 측정은 조명이 어둡고 조용한 방에서 시행하였다. 검사 실시 전 피험자에게 본 검사의 목적과 과정을 충분히 설명하여 긴장을 풀게 하고 안락의자에 앉아 뒤로 편안하게 기대게 한 후, 눈을 감은 상태(closed eye condition)에서 검사를 시행하였다. 검사자는 화면에 나타나는 뇌파와 피험자의 관찰을 통하여 항상 깨어 있는 상태를 유지하도록 하였다. 뇌파는 30개의 전극(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)을 국제전극배치법인 10-20 system에 따라 배치한 Nuronics사의 32채널 Quick-Cap을 이용하여 측정하였다. 두뇌 양반구의 편차를 보정하기 위해 양 귓볼에 A1, A2 참조 전극을 부착하였으며 300초간 연속하여 측정하였다. 염화은에 은이 도금된(Ag-AgCl) 전극을 사용하였고 샘플링률(sampling rate)은 256 Hz, 전극과 두피 저항 값(impedance)은 10 k $\Omega$  이하로 하였다. 300초의 측정 뇌파 중에서 인공물(artifacts)이 비교적 관찰되지 않는 2초의 시간절편 15개를 선택하였고 피험자당 30초의 뇌파 자료가 분석에 사용되었다. 기존의 뇌파 연구들<sup>21)22)36)</sup>을 참고하여 주파수 대역을 delta(1~3 Hz), theta(4~7 Hz), alpha(8~12 Hz), beta1(12.5~16 Hz), beta2(16.5~20 Hz), beta3(20.5~28 Hz)의 6가지로 분할하여 분석을 시행했다.

## 뇌파 분석

두 군 간의 피질의 활성화 차이를 보기 위하여 sLORETA software package(Pascual-Marqui 2002)를 이용하였고 최대 차이 부분(local max coordinates)의 신호원을 국소화하였다. sLORETA 영상은 5×5×5 mm 해상도의 6430개의 격자(voxel) 부위를 대상으로 분석하고 Talairach와 Tournoux의 anatomical brain atlas에 등록되어 있는 두부모형과 뇌파 전극 좌표[electroencephalographic(이하 EEG) electrode coordinates]자료를 이용하며, 재현되는 뇌 영상은 몬트리올 신경학 연구소 뇌 영상 센터(brain imaging center, montreal

neurological institute)의 디지털 영상을 이용하여 분석 결과를 나타내준다.

**통계 분석**

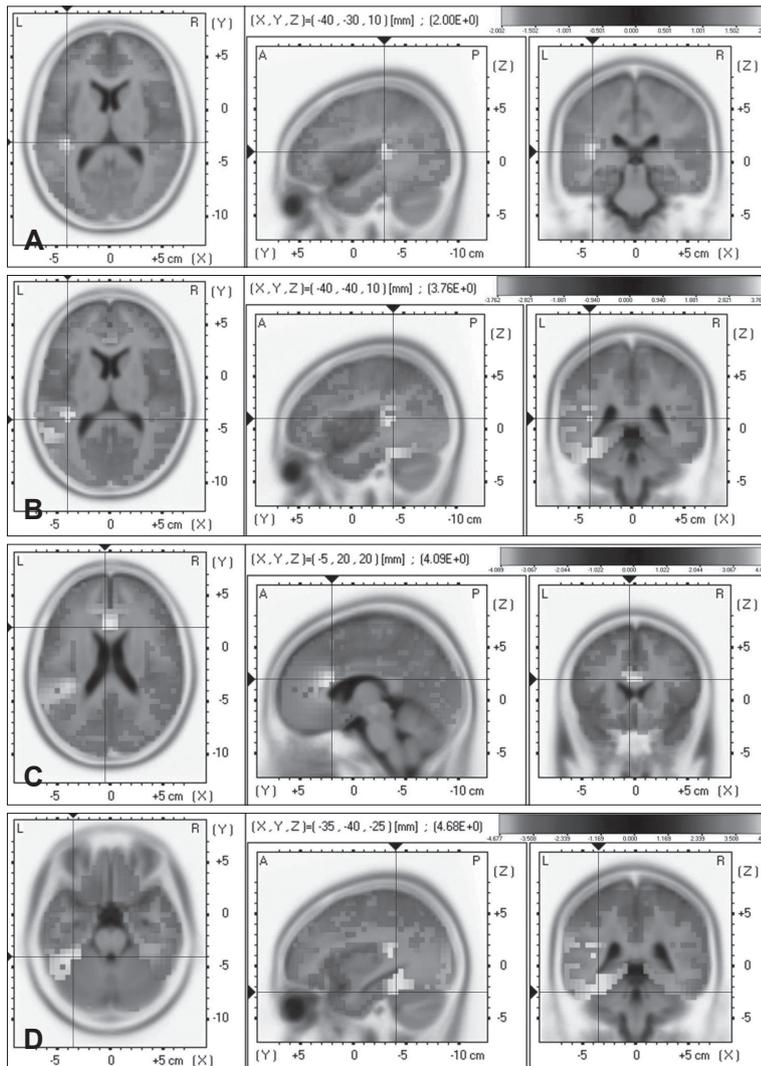
알코올 의존 환자군과 정상 대조군의 인구학적, 임상적 특성 자료에 대한 통계 처리는 Statistical Package for the Social Sciences(이하 SPSS) version 18.0 for Windows(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 두 군의 연령, 교육 수준, AUDIT-K, Obsessive Compulsive Drinking Scale(이하 OCDS), 첫 음주 연령의 차이를 검증하기 위해 독립 t 검정을 실시하였다. 또한 뇌파의 주파수 대역에 따른 뇌 기능영상을 구하기 위하여 sLORETA를 이용하여 피질의 전류 밀도를 얻고 패키지에 포함된 statistical non-parametric mapping(SnPM) 분석<sup>37)</sup>을 이용하여 알코올 의존 환자군과 정상 대조군 사이의 통계적 유의성을 알아보았다. 알코올 의존 환

자군과 정상 대조군 두 집단 간의 독립 t 검정이 delta(1~3 Hz), theta(4~7 Hz), alpha(8~12 Hz), beta1(12.5~16 Hz), beta2(16.5~20 Hz), beta3(20.5~28 Hz)의 6가지 주파수 대역에 대하여 시행되었다. 정상 대조군에 비하여 알코올 의존 환자군의 뇌파에서 유의미하게 활성화되어 전류밀도가 증가

**Table 1.** Demographic characteristics of alcohol patients and normal controls

Variable	Patients (n = 30)	Controls (n = 30)	p
Age (years)	48.03 ± 4.91	46.47 ± 5.39	0.244
Education (years)	9.57 ± 3.54	13.47 ± 1.57	0.000
AUDIT-K	27.43 ± 0.97	5.6 ± 3.33	0.000
OCDS	25.27 ± 2.42	7.07 ± 1.311	0.000
Age at the first drinking (years)	19.37 ± 4.491	18.90 ± 1.826	0.601

AUDIT-K : Korean Version of Alcohol Use Disorder Identification Test, OCDS : Obsessive Compulsive Drinking Scale



**Fig. 1.** sLORETA source image revealed significantly increased brain cortical activity in alpha (A), beta1 (B), beta2 (C), and beta3 (D) bands each in alcohol dependent patients compared to normal controls. Increase of cortical activities are shown in yellow and red. The maximal differences were found in the left transverse temporal gyrus (A), left superior temporal gyrus (B), left anterior cingulate (C), and left fusiform gyrus (D). Statistical significant level was set as  $p < 0.01$ . sLORETA : standardized low resolution electromagnetic tomography.

한 뇌 부위의 신호원을 국소화하여 sLORETA 영상을 구하였다. 통계적 유의 수준은  $p < 0.01$ 로 하였다.

## 결 과

### 인구학적 특성(Table 1)

알코올 의존 환자군과 정상 대조군의 나이의 평균은 각각  $48.03 \pm 4.91$ 세와  $46.47 \pm 5.39$ 세로서 두 군 간 유의한 차이가 없었다. 교육 정도는 알코올 의존 환자군의 평균학력이  $9.57 \pm 3.54$ 년으로 정상 대조군의 평균학력인  $13.47 \pm 1.57$ 년보다 유의하게 낮았다( $t = -5.516, p = 0.000$ ). AUDIT-K 점수는 알코올 의존 환자군의 평균이  $27.43 \pm 0.97$ 로 정상 대조군의 평균  $5.6 \pm 3.33$ 보다 유의하게 높았다( $t = 34.493, p = 0.000$ ). OCS는 알코올 의존 환자군이 평균  $25.27 \pm 2.42$ 로 정상 대조군의 평균  $7.07 \pm 1.311$ 보다 유의하게 높았다( $t = 36.215, p = 0.000$ ). 음주를 시작한 나이는 알코올 의존 환자군이  $19.37 \pm 4.491$ 세, 정상 대조군이  $18.90 \pm 1.826$ 세로 두 군 간 유의한 차이가 없었다.

### sLORETA 분석

sLORETA를 이용한 신호원 국소화 분석 결과, 알코올 의존 환자군에서 정상 대조군과 비교하여 alpha, beta1, beta2, beta3파에서 대뇌 피질의 활성도가 통계적으로 유의하게 증가해 있었다(Fig. 1). Alpha파의 활성도가 증가한 최대 차이 부위는 브로드만 영역(Brodmann area, 이하 BA) 41로 좌측 횡측두회(left transverse temporal gyrus,  $X = -40, Y = -30, Z = 10$ )였다(Fig. 1A, Table 2). Beta1파의 활성도가 증가한 최대 차이 부위는 BA 41로 좌측 상측두회(left superior temporal gyrus,  $X = -40, Y = -40, Z = 10$ )였다(Fig. 1B, Table 2). Beta2파의 활성도가 증가한 최대 차이 부위는 BA 33으로 좌측 전방대상(left anterior cingulate,  $X = -5, Y = 20, Z = 20$ )이었다(Fig. 1C, Table 2). Beta3파의 활성도가 증가한 최대 차이 부위는 BA 20으로 좌측 방추형회(left fusiform gyrus,  $X = -35, Y = -40, Z = -25$ )였다(Fig. 1D, Table 2).

## 고 찰

음주 갈망은 알코올 사용 장애 환자에서 흔히 볼 수 있으며 알코올 중독의 재발을 예측할 수 있는 인자이다.<sup>38)</sup> 본 연구에서 피험자들의 음주 갈망을 평가하기 위해 OCS를 사용하였고 알코올 의존 환자군이 정상 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다. 지금까지 음주 갈망을 객관적으로 측정하기 위한 여러 시도들이 있었고 알코올 연관 자극(alcohol related cue)을 이용한 fMRI 연구가 주로 시행되었으나 아직 일관된 결과를 보이지는 못하고 있다. Schneider 등<sup>9)</sup>은 10명의 알코올 의존 남성 환자와 10명의 대조군을 대상으로 에탄올 냄새 자극에 의해서 활성화 되는 뇌 영역을 확인하고자 하였다. 이 연구에서 3주간의 치료 후에 fMRI 검사를 시행하였고 두 경우 모두 알코올 의존 환자군에서 대조군에 비해 좌측 상측두회의 활성도가 증가한 것을 확인할 수 있었다. 또한 알코올 의존 환자의 뇌에서는 치료 전에 변연계 부위가 활성화되었던 반면, 치료 후에는 상측두피질이 활성화되었고, 이러한 결과를 통해서 뇌 활성도가 알코올 의존 환자의 상태척도(state marker)로 사용될 수 있음을 제안하였다.<sup>9)</sup> Myrick 등<sup>39)</sup>의 연구에서는 알코올 연관 자극이 있을 때의 뇌 활성화에 대해서 사회적 음주자와 알코올 의존 환자를 비교 연구하였다. 그 결과 알코올 의존 환자에서 전방대상 등의 부위가 활성화된다고 보고하였다. Park 등<sup>40)</sup>의 연구에서는 9명의 알코올 의존군과 9명의 대조군을 대상으로 알코올 복용과 시각 자극을 사용하여 알코올에 대한 갈망을 유발하고 fMRI를 통하여 뇌 활성화를 확인하고자 하였다. 그 결과 방추형회, 상측두회 등의 부위가 활성화되었으며 이러한 부위의 활성화는 알코올 관련 자극에 의해 유발되는 갈망의 정도와 연관성이 있다고 보고하였다.

Kim 등<sup>41)</sup>의 연구에서 알코올 중독자들은 알코올 자극을 볼 때 전두, 우측 후방 측두, 후두 영역(frontal, right posterior temporal, occipital region)의 뇌파 복잡도(EEG complexity)가 유의미하게 증가해 있음을 보였고 이 영역의 피질 활성도가 증가해 있다고 보고하였다. 본 연구에서 알코올 의존 환자군의 좌측 상측두회 부위에서 beta1파, 좌측 전방대

**Table 2.** Results of sLORETA voxel-by-voxel independent t-test compared alcohol dependent patients with normal control subjects

Band	Local max coordinates			Region	BA
	x	y	z		
Alpha (8–12 Hz)	-40	-30	10	Transverse temporal gyrus	41
Beta1 (12.5–16 Hz)	-40	-40	10	Superior temporal gyrus	41
Beta2 (16.5–20 Hz)	-5	20	20	Anterior cingulate	33
Beta3 (20.5–28 Hz)	-35	-40	-25	Fusiform gyrus	20

The local max coordinates is presented. BA : brodmann area, sLORETA : standardized low resolution electromagnetic tomography

상 부위에서 beta2파, 좌측 방추형회 부위에서 beta3파의 활성도가 유의하게 증가한 결과를 얻었고 이는 음주 갈망에 대한 기존의 기능적 영상 연구들 중 일부의 결과와 일치한다. 특히 변연계에 해당하는 대상회 부위는 코카인과 담배의 갈망에 대한 여러 선행 연구들(Breiter 등,<sup>42)</sup> Childress 등,<sup>43)</sup> Garavan 등,<sup>44)</sup> Grant 등,<sup>45)</sup> Kilts 등,<sup>46)</sup> Maas 등,<sup>47)</sup> Wexler 등,<sup>48)</sup> Brody 등<sup>49)</sup>에서 일관적으로 활성화 된 것으로 보고된 부위이다. 따라서 이러한 부위가 물질 사용 장애에서 알코올을 포함한 여러 물질에 대한 갈망과 관련된 활성화 부위인 것으로 시사된다.

기존의 알코올 의존 환자를 대상으로 한 정량화 뇌파 연구 중, 가장 대규모의 피험자를 대상으로 한 Rangaswamy 등<sup>21)</sup>의 연구에서 알코올 의존 환자에서의 beta power의 증가는 alcoholic brain에서 존재할 수 있는 흥분-억제의 불균형에서 기인하는 과잉 흥분성의 지표일 가능성이 있으며 이런 성향에 더하여 관찰된 beta power의 증가가 지속적인 알코올의 사용에 의해 생겨난 흥분-억제 불균형의 가속화된 상태에서 기인했을 가능성이 있다고 하였다. 본 연구에서 알코올 의존 환자군에서 beta2파의 활성도가 유의하게 증가한 최대 차이 부위는 변연엽의 전방대상 부위였다. 따라서 이러한 결과는 대상피질의 인지 및 정동기능의 흥분-억제 불균형을 시사한다.<sup>50)</sup> 또한 전방대상 부위와 알코올 의존 환자에 대한 다른 연구를 살펴보면, Choi와 Kim<sup>51)</sup>의 연구에 의하면 알코올에 의해 전두엽의 손상이 발생하면 갈망-변연계 욕동(craving-limbic drive)과 특히 심사숙고와 억제 조절을 하는 전두엽의 집행 기능 사이에 불균형이 발생한다. 전방대상피질은 집행 기능과 충동 억제에 관여하는데 충동적인 행동은 이 부위의 손상 때문에 발생하게 된다. 따라서 본 연구에서 보인 전방대상의 활성화 증가는 알코올 의존 환자들에서 보이는 충동성과도 연관성이 있을 가능성이 있다.

최근 메스암페타민 중독환자를 대상으로 사회인지에 대한 뇌 영상 연구가 발표되고 있다. Payer 등<sup>52)</sup>은 얼굴감정이 같은 사진을 고르는 과제를 수행하는 동안 활성화되는 뇌 회로의 차이를 비교하였다. 그 결과 메스암페타민 중독환자는 전방대상피질에서 상대적으로 높은 활성도를 보였으며 이러한 활성도는 자가 보고한 적개심(hostility) 및 대인관계감수성(interpersonal sensitivity)과 양의 상관관계를 나타냈다. 이처럼 메스암페타민 중독환자에 대한 연구와 본 연구의 결과가 전방대상피질에서 높은 활성도를 보인다는 점에서 공통점이 있으며 향후에 알코올 사용 장애 환자를 대상으로 한 사회인지에 대한 기능적 뇌 영상 연구가 필요할 것이다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째로 채널의 수가 32개로 상대적으로 작아서 공간 해상력이 높지 않다. 대부분의

뇌파 근원 영상 프로그램은 채널수가 적을 경우 정확도가 감소하는 단점을 가지고 있다. 따라서 이후 연구에서는 이 제한점을 보완하기 위해 더 많은 채널을 가진 뇌파기를 사용해야 할 것으로 생각된다. 두 번째 제한점으로는 본 연구에 참여한 대상자가 모두 남성이어서 여성 알코올 환자에 대한 연구 또한 필요할 것으로 생각된다. 세 번째 제한점으로는 본 연구에서 알코올 연관 자극을 사용하지 않고 음주 갈망 설문지 검사인 OCDS를 사용했으므로 음주 갈망 이외에 다른 변수의 영향을 배제할 수가 없었다. 따라서 이후 연구에서는 알코올 연관 자극을 이용하여 좀 더 음주 갈망에 대해 특이적인 결과를 얻어야 할 것으로 생각된다. 네 번째 제한점으로 두 군의 교육 수준의 차이가 신호원 활성화(source activation)에 영향을 주었을 가능성이 있다. 다만 Barber,<sup>53)</sup> Ceci<sup>54)</sup> 등의 연구들에 따르면 학교 교육은 IQ를 높이는 중요한 요소이며, 정량화 뇌파 절대 파워 값이 IQ와 양의 상관관계가 있다고 밝힌 연구들<sup>55)56)</sup>이 보고되었다. 또한 LORETA 분석을 통해 alpha, beta파의 전류원 밀도(current source density)가 IQ와 양의 상관관계가 있다는 연구<sup>57)</sup>가 보고되었다. 따라서 본 연구에서 정상 대조군에 비하여 교육 수준이 낮은 알코올 의존 환자들의 alpha, beta파의 활성도가 오히려 증가한 것은 유의미한 것으로 보인다. 하지만 피험자들의 교육 수준의 차이가 활성화 부위에 영향을 주었을 가능성을 배제할 수는 없다. 마지막으로 본 연구에서의 3차원적인 뇌파소견의 특성이 음주 갈망과 관련이 있는지 아니면 오랜 음주력 이후 나타날 수 있는 뇌의 구조적인 변화와 관련이 있는지 알 수 없다는 것이다.

상기와 같은 제한점에도 불구하고 본 연구는 sLORETA를 통해 알코올 의존 환자군과 정상 대조군의 전기 생리학적 활성도의 분포 차이를 알아본 최초의 연구이며, 정상인과 비교하여 알코올 의존 환자의 대뇌극소부위에서의 피질의 활성화 차이를 확인할 수 있었다는 점에서 의의를 가진다. 향후 뇌파의 측정 및 분석 방법의 발달과 보다 구조화된 연구를 통해서 음주 갈망의 대뇌 프로세스를 정확하게 파악하고, 물질 사용 장애의 신경 생리학적인 기전에 대해 더 깊이 이해할 수 있게 되길 기대해 본다.

**중심 단어:** sLORETA · 알코올 의존 · 대뇌 활성화 · 전류원 분석 · 뇌파 신호원 국소화 · 기능적 뇌 영상.

**Acknowledgments**

연구에 도움을 주신 김유진 선생님, 김국종 선생님께 감사의 마음을 전합니다.

**Conflicts of interest**

The authors have no financial conflicts of interest.

## REFERENCES

- 1) **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR. 4th ed., text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association;2000.
- 2) **Seoul National University College of Medicine.** The epidemiological survey of mental disorders in Korea 2011. Seoul: Ministry of Health and Welfare;2012.
- 3) **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association;1994. p.176-181.
- 4) **Moselhy HF, Georgiou G, Kahn A.** Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol Alcohol* 2001;36:357-368.
- 5) **Volkow ND, Wang GJ, Hitzemann R, Fowler JS, Overall JE, Burr G, et al.** Recovery of brain glucose metabolism in detoxified alcoholics. *Am J Psychiatry* 1994;151:178-183.
- 6) **Gansler DA, Harris GJ, Oscar-Berman M, Streeter C, Lewis RF, Ahmed I, et al.** Hypoperfusion of inferior frontal brain regions in abstinent alcoholics: a pilot SPECT study. *J Stud Alcohol* 2000;61:32-37.
- 7) **Pfefferbaum A, Desmond JE, Galloway C, Menon V, Glover GH, Sullivan EV.** Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: an fMRI study. *Neuroimage* 2001;14(1 Pt 1):7-20.
- 8) **George MS, Anton RF, Bloomer C, Teneback C, Drobos DJ, Lorberbaum JP, et al.** Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:345-352.
- 9) **Schneider F, Habel U, Wagner M, Franke P, Salloum JB, Shah NJ, et al.** Subcortical correlates of craving in recently abstinent alcoholic patients. *Am J Psychiatry* 2001;158:1075-1083.
- 10) **Tapert SF, Cheung EH, Brown GG, Frank LR, Paulus MP, Schweinsburg AD, et al.** Neural response to alcohol stimuli in adolescents with alcohol use disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:727-735.
- 11) **Yim TG, Han SK, Nam HW, Lee SK, Oh JB.** Independent component analysis of the electroencephalogram. *Korean Brain Soc* 2001;1:107-116.
- 12) **Kam SC, Choi SM, Jeh SU, Hwa JS, Jung KH, Jeong SW, et al.** Location of Brain Electrical Source Activation according to Visually Stimulated Sexual Arousal: A Cross Spectral Analysis using Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography (LORETA). *Korean J Uro* 2006;47:779-785.
- 13) **Lee SH, Hyun JS, Kwon OY.** Effect of Sertraline on Current-Source Distribution of the High Beta Frequency Band: Analysis of Electroencephalography under Audiovisual Erotic Stimuli in Healthy, Right-Handed Males. *Korean J Urol* 2010;51:550-556.
- 14) **Kwon OY.** Current Source Analysis of Electroencephalography. *Hanyang Med Rev* 2006;26:61-68.
- 15) **Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D.** Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 1994;18:49-65.
- 16) **Kim MR, Kim KR, Ha CK, Choi SH, Lee IK.** Comparative Study between Visual Analysis and Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA) Method in the Localization of Epileptiform Discharges. *J Korean Neurol Assoc* 2002;20:164-168.
- 17) **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 Suppl C:91-95.
- 18) **Kaplan RF, Glueck BC, Hesselbrock MN, Reed HB Jr.** Power and coherence analysis of the EEG in hospitalized alcoholics and nonalcoholic controls. *J Stud Alcohol* 1985;46:122-127.
- 19) **Günther W, Müller N, Knesewitsch P, Haag C, Trapp W, Banquet JP, et al.** Functional EEG mapping and SPECT in detoxified male alcoholics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997;247:128-136.
- 20) **Pollock VE, Schneider LS, Zemansky MF, Gleason RP, Pawluczyk S.** Topographic quantitative EEG amplitude in recovered alcoholics. *Psychiatry Res* 1992;45:25-32.
- 21) **Rangaswamy M, Porjesz B, Chorlian DB, Wang K, Jones KA, Bauer LO, et al.** Beta power in the EEG of alcoholics. *Biol Psychiatry* 2002; 52:831-842.
- 22) **Rangaswamy M, Porjesz B, Chorlian DB, Choi K, Jones KA, Wang K, et al.** Theta power in the EEG of alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:607-615.
- 23) **Lehmann D, Michel CM, Pal I, Pascual-Marqui RD.** Event-related potential maps depend on prestimulus brain electric microstate map. *Int J Neurosci* 1994;74:239-48.
- 24) **Lantz G, Michel CM, Pascual-Marqui RD, Spinelli L, Seeck M, Seri S, et al.** Extracranial localization of intracranial interictal epileptiform activity using LORETA (low resolution electromagnetic tomography). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;102:414-422.
- 25) **Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koenig T, Kochi K, Merlo MC, Hell D, et al.** Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia. *Psychiatry Res* 1999;90:169-179.
- 26) **Mulert C, Gallinat J, Pascual-Marqui R, Dorn H, Frick K, Schlattmann P, et al.** Reduced event-related current density in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Neuroimage* 2001;13:589-600.
- 27) **Pizzagalli D, Pascual-Marqui RD, Nitschke JB, Oakes TR, Larson CL, Abercrombie HC, et al.** Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. *Am J Psychiatry* 2001;158:405-415.
- 28) **Lubar JF, Congedo M, Askew JH.** Low-resolution electromagnetic tomography (LORETA) of cerebral activity in chronic depressive disorder. *Int J Psychophysiol* 2003;49:175-185.
- 29) **Frei E, Gamma A, Pascual-Marqui R, Lehmann D, Hell D, Vollenweider FX.** Localization of MDMA-induced brain activity in healthy volunteers using low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA). *Hum Brain Mapp* 2001;14:152-165.
- 30) **Oldfield RC.** The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97-113.
- 31) **Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M.** Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction* 1993;88:791-804.
- 32) **Lee BO, Lee CH, Lee PG, Choi MJ, Namkoong K.** Development of Korean version of Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT-K): Its reliability and validity. *J Korean Acad Addict Psychiatry* 2000;4:83-92.
- 33) **Kim JS, Oh MK, Park BK, Lee MK, Kim GJ.** Screening criteria of alcoholism by Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in Korea. *J Korean Acad Fam Med* 1999;20:1152-1159.
- 34) **Anton RF, Moak DH, Latham P.** The Obsessive Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19: 92-99.
- 35) **Choi MJ, Lee E, Lee BO, Lee PG, Oh BH, Lee CH, et al.** The study on reliability and validity of Korean version of Obsessive Compulsive Drinking Scale for outpatient of alcohol dependence. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2002;41:98-109.
- 36) **Rangaswamy M, Porjesz B, Chorlian DB, Wang K, Jones KA, Kuperman S, et al.** Resting EEG in offspring of male alcoholics: beta frequencies. *Int J Psychophysiol* 2004;51:239-251.
- 37) **Holmes AP, Blair RC, Watson JD, Ford I.** Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:7-22.
- 38) **Potgieter AS, Deckers F, Geerlings P.** Craving and relapse measurement in alcoholism. *Alcohol Alcohol* 1999;34:254-260.
- 39) **Myrick H, Anton RF, Li X, Henderson S, Drobos D, Voronin K, et al.**

- Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: relationship to craving. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29:393-402.
- 40) **Park MS, Sohn JH, Suk JA, Kim SH, Sohn S, Sparacio R.** Brain substrates of craving to alcohol cues in subjects with alcohol use disorder. *Alcohol Alcohol* 2007;42:417-422.
  - 41) **Kim DJ, Jeong J, Kim KS, Chae JH, Jin SH, Ahn KJ, et al.** Complexity changes of the EEG induced by alcohol cue exposure in alcoholics and social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:1955-1961.
  - 42) **Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, et al.** Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* 1997;19:591-611.
  - 43) **Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP.** Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry* 1999;156:11-18.
  - 44) **Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, Cho JK, Sperry L, Ross TJ, et al.** Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *Am J Psychiatry* 2000;157:1789-1798.
  - 45) **Grant S, London ED, Newlin DB, Villemagne VL, Liu X, Contoreggi C, et al.** Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:12040-12045.
  - 46) **Kilts CD, Schweitzer JB, Quinn CK, Gross RE, Faber TL, Muhammad F, et al.** Neural activity related to drug craving in cocaine addiction. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:334-341.
  - 47) **Maas LC, Lukas SE, Kaufman MJ, Weiss RD, Daniels SL, Rogers VW, et al.** Functional magnetic resonance imaging of human brain activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry* 1998; 155:124-126.
  - 48) **Wexler BE, Gottschalk CH, Fulbright RK, Prohovnik I, Lacadie CM, Rounsaville BJ, et al.** Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. *Am J Psychiatry* 2001;158:86-95.
  - 49) **Brody AL, Mandelkern MA, London ED, Childress AR, Lee GS, Bota RG, et al.** Brain metabolic changes during cigarette craving. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1162-1172.
  - 50) **Shackman AJ, Salomons TV, Slagter HA, Fox AS, Winter JJ, Davidson RJ.** The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:154-167.
  - 51) **Choi JK, Kim YT.** Impulsivity, Sensation Seeking, Cognition and Their Relationships in Alcohol Dependent Patients. *J Korean Soc Biol Ther Psychiatry* 2012;18:137-146.
  - 52) **Payer DE, Lieberman MD, Monterosso JR, Xu J, Fong TW, London ED.** Differences in cortical activity between methamphetamine-dependent and healthy individuals performing a facial affect matching task. *Drug Alcohol Depend* 2008;93:93-102.
  - 53) **Barber N.** Educational and ecological correlates of IQ: a cross-national investigation. *Intell* 2005;33:273-284.
  - 54) **Ceci SJ.** How much does schooling influence general intelligence and its cognitive components? A reassessment of the evidence. *Develop Psychol* 1991;27:703-722.
  - 55) **Marosi E, Rodríguez H, Harmony T, Yañez G, Rodríguez M, Bernal J, et al.** Broad band spectral EEG parameters correlated with different IQ measurements. *Int J Neurosci* 1999;97:17-27.
  - 56) **Schmid RG, Tirsch WS, Scherb H.** Correlation between spectral EEG parameters and intelligence test variables in school-age children. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1647-1656.
  - 57) **Jausovec N, Jausovec K.** Spatiotemporal brain activity related to intelligence: a low resolution brain electromagnetic tomography study. *Brain Res Cogn Brain Res* 2003;16:267-272.