정신분열병 환자에서 청각 사건관련전위 P300 : 반응시간에 따른 분석

은혜병원 신경정신과,[1] 가톨릭대학교 사회과학부 심리학과[2]
삼육대학교 약학대학,[3] 가톨릭대학교 의과대학 성모자애병원 정신과학교실[4]
진용탁[1] · 남종호[2] · 강진양[3] · 김성철[4] · 박이진[4] · 한상익[4] · 전양환[4]

Auditory Event-Related Potentials P300 in Patients with Schizophrenia : Analysis by Reaction Time

Yong-Tak Jin, MD[1], Jong-Ho Nam, PhD[2], Chin-Yang Kang, PhD[3], Sung-Chul Kim, MD[4], E-Jin Park, MD[4], Sang-Ick Han, MD, PhD,[4] and Yang-Whan Jeon, MD, PhD[4]

[1]Department of Neuropsychiatry, Eunhye Hospital, Incheon, Korea
[2]Department of Psychology, The Catholic University of Korea, Incheon, Korea
[3]College of Pharmacy, Sahm Yook University, Seoul, Korea
[4]Department of Psychiatry, Our Lady of Mercy Hospital, The Catholic University of Korea, Incheon, Korea

Objectives : Using two stimuli, this study was designed to evaluate variations of P300 in relations to reaction time of pressing the button for target tones in patients with schizophrenia.

Methods : The auditory oddball paradigm was used for the patients (N=22) and normal controls (N=23). The two stimuli were composed of target (20%, 2000 Hz, 75 dB) tone and standard (80%, 1000 Hz, 75 dB) tone, with 2 sec inter-stimulus interval, 50 msec duration and 10 msec rise or fall time. In each subject, P300s were acquired for both fast reaction time (FRT) and slow reaction time (SRT) to target response.

Results : P300 amplitude in patients with schizophrenia was lower than controls across FRT and SRT ($p<0.001$), but P300 latency was not delayed ($p>0.8$). In this study, even though the reaction time for the button pressing task might be faster in patients with schizophrenia ($p<0.1$), the P300 to FRT in patients with schizophrenia was lower than the P300 to SRT in controls ($p<0.01$).

Conclusion : These results suggest that the lower P300 in patients with schizophrenia might be due to cognitive dysfunction and the patient's performance in reaction time for pressing buttons, both independently. Thus, P300 as well as reaction time may be used to further explore a variety of domains of cognitive function. (J Korean Neuropsychiatr Assoc 2006;45(2):100-108)

KEY WORDS : P300 · Reaction time · Schizophrenia · Auditory paradigm.

서 론

1950년대 항정신병 약물의 효과가 발견된 이후 정신분열병은 뇌의 이상을 중심으로 하는 생물학적 질환으로 이해되고 있으며, 이에 따라 정신분열병의 원인이나 양상에 대한 여러 측면에서의 신경과학적 연구들이 이루어지고 있다. 이러한 가운데 정신분열병에서 나타나는 현상학적인 특징들과 뇌신경계의 구조나 기능과의 연관성을 규명하기 위한 노력이 있어왔고, 특히 인지기능의 이상이나 결핍이 중심적인 주제로 강조되고 있다.[1,2)]

뇌의 구조와 기능을 연구하는데 있어서 자기공명영상(MRI)을 비롯한 뇌 영상도구들은 공간적인 해상도는 매우 우수하나 증상변화를 시간적으로 따라가는데 있어서 제한점이 있다. 반면 뇌파를 이용한 사건관련전위는 시간적 해상도가 우수하고 증상이나 상태에 따른 변화를 볼 수 있으나 공간구조적 해석을 하기 어려운 단점을 가지고 있다. 정상인을 대상으로 한 기능적 자기공명영상(fMRI) 연구[3)]에서 시각적 표적자극에 대해 중간 전두 이랑, 하측 두정엽,

접수일자 : 2005년 8월 23일 / 심사완료 : 2006년 1월 19일
Address for correspondence
Yang - Whan Jeon, M.D., Ph.D. Department of Psychiatry, Our Lady of Mercy Hospital, The Catholic University of Korea, 665 Bupyung - dong, Bupyung - gu, Incheon 403 - 720, Korea
Tel : +82.32 - 510 - 5800, Fax : +82.32 - 510 - 5678
E - mail : jeonleo@olmh.cuk.ac.kr

띠 이랑의 부위에서 활성화가 보이고, 자기공명영상과 P300의 결합연구[4]에서도 P300과 전두엽 및 두정엽사이의 기능적, 공간적 연관성이 시사된 바 있다. 또한 사건관련전위와 뇌 영상연구를 결합하여 분석하였을 때 정신분열증 환자에서 P300의 이상은 대체로 측두엽 및 두정엽의 이상과 관련이 있다고 보고된다.[5-7] 이와 같은 결과는 정신분열병이 전두엽과 측두두정엽의 부피가 감소하여 있다는 이전의 자기공명영상(MRI) 연구결과와도 일관성이 있다.[8,9]

사건관련전위(event-related potential, ERP)는 감각신경회로의 기능을 평가하던 유발전위(evoked potentials)에서 유래되어 주의력, 기억작업 등 인지적 과정이나 정서적 현상을 뇌파 기록을 통해 객관적으로 측정할 수 있는 전기생리학적 뇌 기능 연구방법이다. 사건관련전위 연구는 P300을 중심으로 많이 이루어지는데, P300이란 작업과 관련되는 자극이 주어진 시점에서 약 300 msec 경과 후에 뇌파상 양 전위로 나타나는 것을 말한다. 자극이 시작하는 시점에서 P300 성분이 최고점에 이르는 시간까지를 P300 잠복기라고 하며, 이때 측정되는 P300 전위값은 주의력, 기억력 등의 인지적 활동을 반영한다.[10,11] 정신분열병에서 주의력, 기억작업, 반응 속도 등의 인지기능 손상이 핵심적인 특징이라는 결과[12]에 비추어 볼 때 사건관련전위 검사는 정신분열병을 연구하는데 있어서 매우 유용하다고 할 수 있다. 지금까지의 사건관련전위를 통한 여러 연구에서는 P300 전위값의 감소가 정신분열병의 안정된 생물학적 특성이라는 것을 보여준다.[13,14]

한편 P300을 해석할 때 그 잠복기는 인지 기능을 반영하는데 있어서 전위값과는 서로 다른 측면을 가지고 있는 것으로 보인다. 일반적으로 P300의 잠복기는 주어지는 표적자극에 대해 기억을 개정하는 작업에서 자극을 평가하고 분류하는 속도와 관련이 있다.[15,16] P300 잠복기는 정상성인에서 1년에 1~2 ms 정도 연장되는 경향을 보이는 것으로 미루어 볼 때 점차적인 신경퇴행과정을 반영하는 것으로도 이해된다.[17,18] 특히 P300 잠복기의 연장은 인지기능의 저하가 두드러지는 치매질환에서 전반적으로 일정하게 나타나고 있다.[19-21]

P300 검사를 시행하는 동안 피험자에게 대체로 어떤 과제를 수행하도록 하는데 가장 흔한 방법으로는 표적자극이 주어졌을 때 머릿속으로 자극의 개수를 헤아리게 하거나, 정확하면서 가능한 빠르게 단추를 누르게 하는 것이다. 반응의 정확도등을 뚜렷이 알기 위해서는 단추를 누르게 하는 과제 수행을 주로 요구하는데 표적자극이 주어진 시점부터 단추를 누르는 데 걸리는 시간이 반응시간이다. P300 잠복기는 자극을 평가하는 데 걸리는 시간이고 반응시간은 여기에 반응을 하는데 필요한 시간을 합한 것이다.[16]

사건관련전위를 검사하는데 있어서 표적자극에 대한 과제 수행이 어느 정도 일정해야 하며, 그것이 내포하는 인지기능들이 뇌파에 반영된 것을 평균화하여 P300을 얻는다. 만일 동일한 과제에 대해 피험자가 서로 다른 반응을 하게 된다면 이는 서로 다른 인지기능을 반영하게 될 것이고 P300은 일종의 잠복기 흔들림(latency jittering)에 의해 일그러질 것이다. 피험자가 표적자극에 대해 평가를 일정하게 하였는지에 대해서는 정확하게 알 수 없지만 표적자극에 대한 반응시간은 가늠할 수 있으며 반응시간을 비슷한 자료들을 모아 분석함으로써 잠복기 흔들림(jittering)을 최소화하고 보다 비슷한 상황의 P300 자료들(trials)을 모아 해석 할 수 있을 것이다.

한편, 자극에 대한 반응시간은 운동 능력과 함께 인지적 능력이 관련이 있으며 전두엽 등 뇌기능의 비정상이나 뇌의 질환을 측정하는 검사도구로도 의미가 있다.[22,23] 반응시간이라는 속성 자체가 일종의 인지기능을 포함하는 것이고 P300 역시 인지기능을 반영하는 것이라면 이들의 관계에 대해서 규명해 볼 가치가 있을 것이다. 정신분열병과 정상인을 대상으로 한 Bahramali 등[24]의 사건관련전위 연구에서는 반응시간이 상대적으로 빠르고 느린 군을 나누어 각각 비교하였을 때, 정상인이나 정신분열병 모두에서 반응시간에 따라 P300 전위값과 잠복기가 유의하게 차이가 있다고 하였다. 따라서 사건관련전위 실험에서 반응시간을 고려하지 않고 전체 평균을 비교하는 것은 수행능력의 차이가 P300 전위값이나 그 잠복기에 미칠 수 있는 영향을 간과할 가능성이 있다. 본 연구에서는 특히 정신분열병에서의 P300과 반응시간과의 관계에 대한 양상을 살펴보기 위해 다음과 같은 가설을 설정하였다.

1) 반응시간이 빠르거나 느릴 때 정신분열병 환자에서 P300의 전위값과 잠복기는 정상인과 다른 양상을 보일 수 있을 것이다.

2) 일종의 과제 수행능력을 반영하는 반응시간은 P300에 영향을 줄 것이며 따라서 일반적으로 P300 전위값이 정신분열병 환자에서 작다고 하더라도 빠른 반응시간을 보이는 경우에는 정상인과 차이가 없을 것이다.

저자들은 위 가설을 검증하기 위해 전형적인 두 가지 청각 자극을 사용하여 P300 검사를 하였으며, 이 자료를 정상대조군과 정신분열병 환자군에서 각 피험자의 과제 수행 중 상대적으로 빠른 반응시간을 보인 자료들과 느린 반응시간을 보인 자료들을 나누어 평균화(averaging)하여 P300의 전위값과 잠복기를 비교 분석하였다.

방 법

대 상

외래 통원 치료 중인 정신분열병 환자 22명(여자=8명, 나이 35.6±9.1세)과 병원에 근무하는 직원 및 대학생 등 23명(여자=9명, 나이 30.8±10.8세)을 대상으로 하였다. 양 군간의 성별(χ^2<0.1, p>0.1) 및 나이(t=1.61, p>0.1)의 차이는 없었다. 대조군은 모두 신경정신과적 병력이 없으며 뇌기능에 영향을 미치는 약물을 복용하지 않고 있었고, 환자군은 모두 비정형적 항정신병약물을 복용하고 있었다. 환자군이나 대조군 모두 정상적인 청력 소견을 보이고 있었다.

환자의 증상을 양성 및 음성증상 척도(The positive and negative syndrome scale, PANSS)[25]를 사용하여 평가하였다. 환자들은 양성증상 17.0±3.0점, 음성증상 21.1±4.4점, 일반정신병리 43.9±5.6점이었으며 본 연구에서는 반응시간에 따른 P300 비교를 목적으로 하였기 때문에 증상에 따른 비교 분석은 시행하지 않았다. 본 실험에 참여하는 모든 대상자에게 검사 목적을 충분히 설명한 뒤 서면 동의서를 받았다.

뇌파 측정

32 채널 전극모자를 사용하여 전두부(frontal ; Fz, F3/4, F7/8), 전중부(fronto-central ; FCz, FC3/4, FT7/8), 중앙부(central ; Cz, C3/4, T7/8), 중앙두정부(centro-parietal ; CPz, CP3/4, CP7/8), 두정부(parietal ; Pz, P3/4, P7/8) 등 25개의 전극과 후두부(occipital ; Oz, O1/2), 그리고 양측 유양돌기(M1, M2)로부터 뇌파를 측정하였다. 코에 참고전극(reference)을 위치시키고 앞이마(forehead)에 접지(ground)시켰다. 전극 저항은 10 kΩ 이하가 되게 하였으며, 양 외안부와 좌안 상하에 전극을 위치하여 안구전도를 측정하였다.

통과 주파수(bandpass)는 0.01~30 Hz로 하였고, 뇌파는 자극 전 100 ms부터 자극 후 900 ms까지 총 1000 ms 동안 500 Hz로 획득하였다. 파형은 검사 후 별도의 분석과정을 거쳤으며 뇌파가 ±100 μV를 벗어날 경우 분석에서 제외시켰다. 자료의 분석 전 눈에 의한 잡파(artifact) 등을 제거하게 위해 이를 교정하였으며,[26] 10 Hz의 저역 주파수 영역을 통과시켰다(low-pass filtering).

검사 모형

자극은 2가지 종류의 청각자극을 사용하였는데. 표준자극(1000 Hz, 75 dB, 80%), 표적자극(2000 Hz, 75 dB, 20%)을 무작위로 섞어 주었다. 자극 상승하강은 10 ms, 자극제시 시간은 50 ms, 자극간의 간격은 2초로 하였다. 제시된 총 자극 개수는 200개였으며 한 실험 당 검사시간은 10분 이내였다.

자료 분석

P300은 각 전극위치에서 자극 제시 후 300~800 ms에서 가장 큰 양 전위 값을 보인 것으로 하였다. 본 연구의 목적을 간결히 나타내기 위해 중앙부에 위치한 대표적인 전극들(Fz, Cz, Pz)의 자료만을 분석하였다. 그러나, 전반적인 분포를 파악하기 위해 전체 전극위치에서의 P300을 제시하였다. P300 전위값은 자극 전 기저값을 기준으로 측정하였고 P300 잠복기는 자극 제시 시점으로부터 양 전위 극점까지의 시간으로 측정하였다.

표적자극에 대한 반응시간의 중앙값을 기준으로 각 피험자의 자료를 반응시간에 따라 둘로 나누어 빠른 반응 시간을 보인 P300 군과 느린 반응시간을 보인 P300 군으로 구분하였다. 이에 따라 각 피험자 마다 두 개의 평균 P300을 구하였는데, 빠른 반응시간에 따른 P300을 "빠른 반응시간 P300(fast reaction time P300, 이하 FRT P300)", 느린 반응시간에 따른 P300을 "느린 반응시간 P300(slow reaction time P300, 이하 SRT P300)"이라고 정의하였다.

통계 처리는 두 단계로 나누어 진행하였다. 첫째, 반응시간에 따른 정신분열병 환자에서의 P300이 정상인과 다른 양상을 보일 수 있는지를 알아보기 위해 P300 전위값과 잠복기에 대해 각각 혼합반복측정분산분석(mixed within- and between-repeated measures ANOVA)을 적용하였다. 환자군과 대조군(group ; controls vs. schizophrenics)을 군 간 요인으로, 그리고 중앙부 전극(electrode ; Fz, Cz, vs. Pz)과 반응시간(FRT vs. SRT)을 군 내 요인으로 하였다. 반복요인에 대해 두 수준을 넘어선 전극위치 요인에 대해서는 구형성의 가정위반을 보정하기 위해 Greenhouse-Geisser 방법으로 교정하였고 교정된 확률값을 제시하였다. 둘째, 빠른 반응시간을 보일 경우에도 정신분열병 환자에서 P300 이상을 보이는 지를 알아보기 위해 대조군에서 느린 반응시간을 보인 P300과 환자군에서 빠른 반응시간을 보인 P300을 비교하였다. P300 전위값과 잠복기에 대해 각각 혼합반복측정분산분석(mixed within- and between-repeated measures ANOVA)을 적용하였고 환자군과 대조군(group ; SRT controls vs. FRT schizophrenics)을 군 간 요인으로, 그리고 중앙부 전극(electrode ; Fz, Cz, vs. Pz)을 군 내 요인으로 하였다. 역시 반복요인에 대해 두 수준을 넘어선 전극위치 요인에 대

해서는 구형성의 가정위반을 보정하기 위해 Greenhouse-Geisser 방법으로 교정하였고 교정된 확률값을 제시하였다. 통계분석은 Statistica(version 6.1)을 사용하였으며, 유의수준은 0.05로 양측검정을 시행하였다.

결 과

과제수행능력

표적자극에 대한 적중률은 대조군 98%, 환자군 99%로써 두 군 간에 차이가 없었다($p>0.5$). 전체과제에 대한 반응시간(reaction time)은 대조군 407 ms(SD=98), 환자군 488 ms(SD=137)로써 환자군에서 지연된 반응을 보였다($p<0.001$).

빠른 반응시간을 보인 경우(FRT)에서 대조군 348 ms(SD=90), 환자군 409 ms(SD=102)으로 측정되었으며 느린 반응시간을 보인 경우(SRT)에는 대조군 478 ms(SD=130), 환자군 571 ms(SD=175)로 나타나 환자군에서 지연된 반응을 보였다($F=4.5$, $p<0.05$).

SRT 대조군은 FRT 환자군 보다 반응시간이 지연되는 통계적 경향을 보였다($t=1.99$, $df=43$, $p<0.1$).

사건 관련 전위 P300

Fig. 1과 Fig. 2는 전체 전극위치에서의 전체 평균 사건관련전위(grand average event-related potentials)를 제시하고 있다. Fig. 3은 중앙부 전극위치에 따라 P300 전위값과 잠복기를 보여주고 있다. Table 1과 Table 2는 통계량을 제시하고 있다.

Table 1. Summary of ANOVA in all paradigms. G, RT, and E refer to group (controls vs. schizophrenics), reaction time (Fast vs. Slow), and E (midline electrodes : Fz, Cz, Pz), respectively

Factor (d.f.)	Amplitude			Latency		
	F	*ε*	*p*	*F*	*ε*	*p*
G (1, 43)	19.7	-	<0.001	0.1	-	ns
RT (1, 43)	9.0	1	<0.01	33.9	1	<0.001
RT×G (1, 43)	0.1	1	ns	0.4	1	ns
E (2, 86)	86.6	0.90	<0.001	1.4	0.69	ns
E×G (2, 86)	8.1	0.90	<0.01	2.3	0.69	ns
RT×E (2, 86)	1.4	0.94	ns	0.1	0.82	ns
RT×E×G (2, 86)	1.0	0.94	ns	0.4	0.82	ns

'ns' refers to not significant

Table 2. Summary of ANOVA in fast reaction time P300 in schizophrenics and slow reaction time P300 in controls. G and E refer to group (controls vs. schizophrenics) and E (midline electrodes : Fz, Cz, Pz)

Factor (d.f.)	Amplitude			Latency		
	F	*ε*	*p*	*F*	*ε*	*p*
G (1, 43)	3.2	-	<0.1	11.5	-	<0.01
E (1, 43)	84.5	0.92	<0.001	1.6	0.95	ns
E×G (2, 86)	6.1	0.92	<0.01	2.1	0.95	ns

'ns' refers to not significant

전체 비교

P300 전위값은 대조군보다 환자군에서 작았고($F=20$, $p<0.001$), 반응시간이 빠른 경우 더 큰 분포를 보였다($F=9$, $p<0.01$). 또한 P300 전위값은 전반적으로 전두부에서 후두부로 갈수록 컸으며($F=87$, $p<0.0001$) 이러한 현상은 환자군보다 대조군에서 두드러졌다($F=8$, $p<0.01$).

P300 잠복기는 대조군과 환자군 간에 유의한 차이는 없었다($F<0.1$, $p>0.8$). 또한 P300 잠복기는 반응시간이 긴 경우 연장된 모습을 보였고($F=34$, $p<0.0001$) 이러한 현상은 두 군간에 차이가 없었다($F<1$, $p>0.5$). 전극위치에 따른 P300 잠복기의 차이는 없었다($F=1.4$, $p>0.1$).

SRT 대조군과 FRT 환자군의 비교

P300 전위값은 SRT 대조군보다 FRT 환자군에서 작은 경향을 보이고 있었으며($F=3.2$, $p<0.1$), SRT 대조군이 FRT 환자군보다 전두부에서 후두부로 갈수록 전위값 증가를 두드러지게 보이고 있었다($F=6$, $p<0.01$).

P300 잠복기는 FRT 환자군이 SRT 대조군보다 유의하게 짧았다($F=11.5$, $p<0.01$). 또한 전극위치에 따른 차이는 없었으며($F=1.6$, $p>0.1$) 이런 양상은 두 군간에 차이가 없었다($F=2$, $p>0.1$).

고 찰

본 연구에서 P300 전위값은 반응시간의 빠르고 느림과 무관하게 정신분열병 환자에서 작게 나타났다. 심지어는 반응시간이 느린 대조군에 비해서도 상대적으로 빠른 반응시간을 보이는 정신분열병 환자군의 P300 전위값이 작게 나타나고 있다. 이러한 결과는 Jeon과 Polich의 메타분석[27]에서 P300 전위값의 감소가 정신분열병에서 가장 보편적으로 나타난다는 보고와 일치한다고 할 수 있다. 이전의 많은 연구에서 P300 전위값의 비정상은 임상적 상태에 관계없이 정신분열병을 나타내는 안정된 특성적 표시자(trait marker)라고 하였고,[28,29] 증상이 관해된 상태의 정신분열병 환자도 P300 전위값이 작게 보고된다.[30] 한편으로 위의 연구결과에서 사건관련전위를 통해 측정되는 P300 전위값과 반응시간이 서로 다른 영역을 반영하거나 독립적인 성질을 가지고 있을 가능성을 추론 할 수 있다.

이번 연구의 전체 P300 잠복기를 비교한 결과에서 정상 대조군과 정신분열병 환자군 간에 유의한 차이가 없었다. 이전의 정신분열병을 대상으로 한 연구들에서 P300 잠복기에 대해 일치된 결과를 보이지 못해 논란의 여지가 있지만 메타분석에서는 P300 잠복기가 유의하게 연장된다고 보고하였다.[27] P300 잠복기의 경우 검사 모형, 환자 상태, 분석 방법 등에 따라 다양한 결과가 나올 수 있다. 특히 P300 잠복기는 자극의 구분과 함께 자극을 평가하는데 필요한 요구 사항에 영향을 받는다는 것을 고려하면,[31,32] 이번 P300 잠복기에 대한 결과는 상대적으로 쉬운 검사모

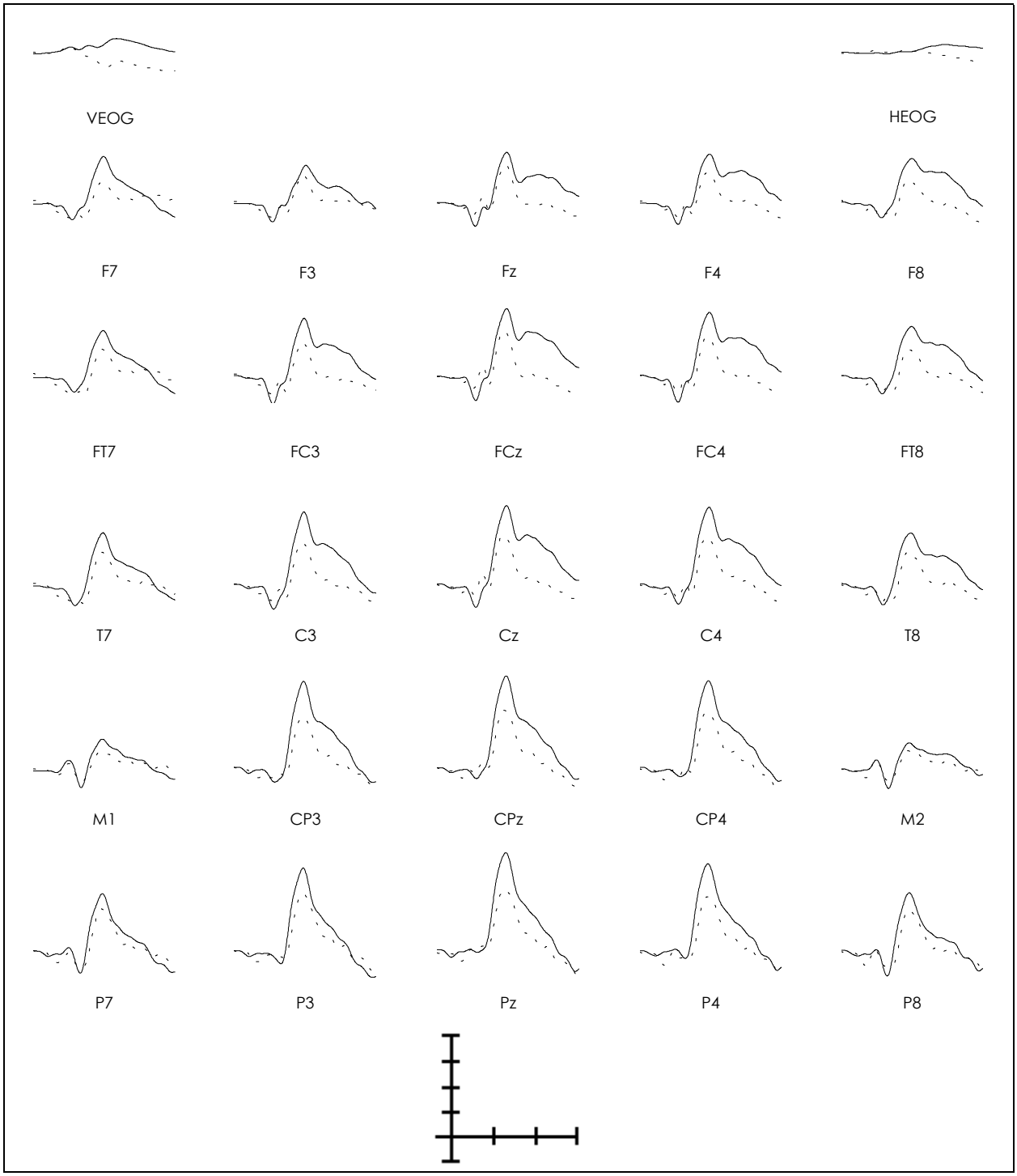

Fig. 1. Grand average waveforms of controls (N=23, unbroken lines) and schizophrenics (N=22, broken lines) in fast reaction time P300. The inter-tick interval of X and Y axis refer to 100 ms and 5 μV.

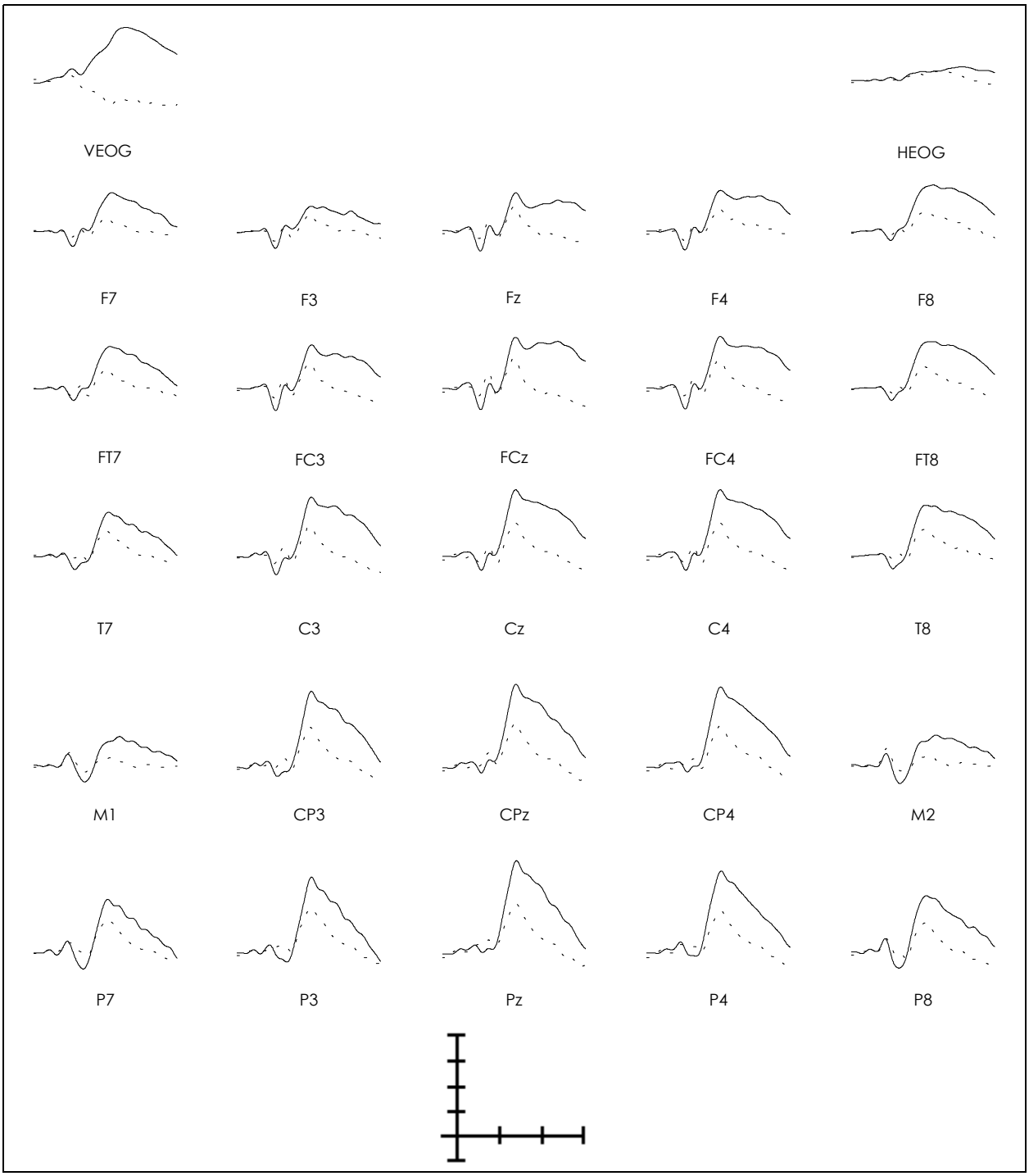

Fig. 2. Grand average waveforms of controls (N=23, unbroken lines) and schizophrenics (N=22, broken lines) in slow reaction time P300. The inter-tick interval of X and Y axis refer to 100 ms and 5 μV.

형을 사용하였기 때문으로 여겨진다.

본 연구결과에서 주목할 만한 것은 느린 반응시간을 보인 대조군에서 빠른 반응시간을 보인 환자군보다 P300 잠복기가 연장되었다는 점이다. P300 잠복기는 P300 전위값과 달리 반응시간과 어느 정도 공통적인 인지기능을 반영한다고 할 수 있겠다. 단면적으로 볼 때 P300의 잠복기는 작업과 연관있는 자극을 인지적으로 처리하는 시간을 반영하고 반응시간은 이에 더하여 자극에 신체적으로 반응하는데 걸리는 시간이라고 정의할 수 있다. 다시 말하면 반응시간은 자극에 대한 평가(stimulus evaluation),

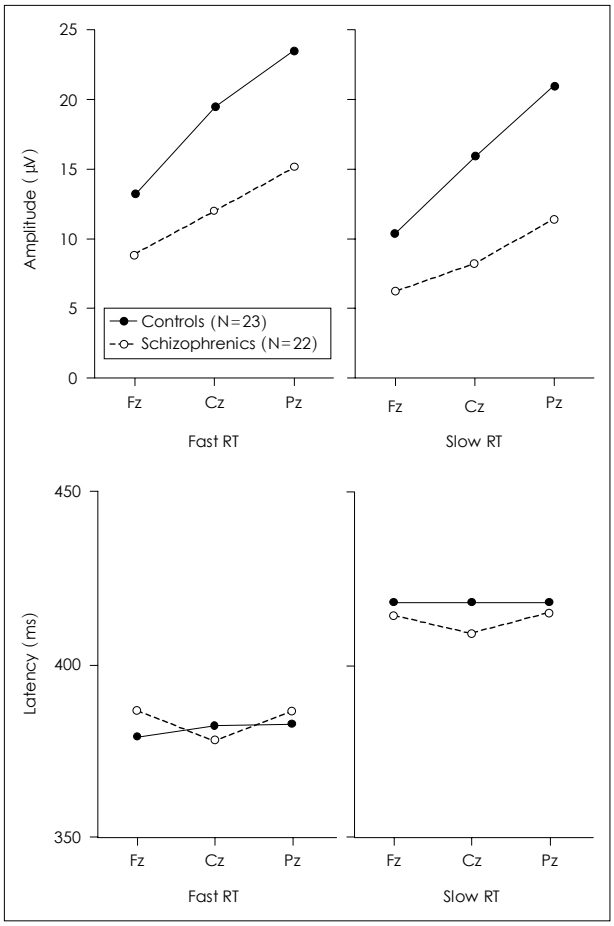

Fig. 3. P300 amplitude and latency in controls and patients with schizophrenia. Fast RT and slow RT refer to fast and slow reaction time P300.

반응선택(response selection), 운동수행(motor execution) 등의 과정을 거친다. 한 연구에서 비치매 파킨슨씨 병 환자는 정상대조군에 비해서 P300 잠복기의 차이는 유의하지 않지만 반응시간에서의 지연이 유의하게 나타났는데 이는 반응선택과 반응수행에서의 장애때문이라고 한다.[33] 사실상 이와 같이 P300 잠복기와 반응시간 사이의 관계를 단순하게 연결하여 해석하는 데에는 논란이 있지만, 이전의 연구들에서도 P300 잠복기와 반응시간 사이에 유의한 상관관계를 보인 바 있다.[34,35] 또한 정상인을 대상으로 시행한 두 가지 청각자극 실험에서 빠른 반응시간과 느린 반응시간을 나누었을 때, 반응시간이 빠른 경우 P300 잠복기가 감소하는 결과를 보여 작업수행의 변화와 관련한 뇌기능의 시공간적 역학을 추론할 수 있는 가능성을 제시한 바 있다.[36] P300 잠복기와 반응시간과의 관계는 반응선택 과정이 자극평가에 의존하는 정도를 반영한다고 하는데, 정확도를 강조하면 잠복기와 반응시간이 높게 연관되며 반응속도를 강조하면 자극평가가 끝나기 전에 반응하기 때문에 연관성이 적어진다고 하여 실험자의 수행전략이 중요하다.[31,37] 한편 정상인과 치매에서의 두 가지 청각자극 실험에서 P300 잠복기와 반응시간 사이의 연관성이 약하고 반응시간이 잠복기보다 더 빠르게 나타나는 경우도 있어 이는 신경회로에서의 정보처리과정이 연속적이라기보다는 연관 회로에서 평행적으로 이루어진다는 것을 시사한다.[38] Duncan-Johnson과 Donchin[39]은 P300을 반응시간과 연관되어 이해하기보다는 피험자가 자극에 반응하여 상황을 경신(context update)하는 기능을 반영하는 차원으로 고려되어야 한다고 주장하였다. 또한 P300 잠복기는 반응시간을 결정하는 다중적인 요소와는 구별되는 독립적인 측면을 가진 평가도구라고 하였다.

지금까지 사건관련전위 P300 연구에서 그 전위값과 잠복기의 관련성에 대한 연구는 많이 있어 왔다. 전반적으로 전체 제시되는 자극에서 표적자극의 확률이 낮을수록 P300의 전위값이 커지고 잠복기가 연장되는 결과를 보였으며 반대로 확률이 높아지면 반응시간과 잠복기가 더 짧아진다.[40-43] P300에서 전위값은 표적자극에 대한 예측이 어려울 때 증가하고 잠복기는 표적자극에 대한 기대효과가 작으면 연장되는 특성이 있다. 이는 실험자의 각성이 증가한 상태에서 P300 전위값이 증가하고 잠복기가 감소하는 역 상관관계를 보인 결과와도 일치하는 것으로 보인다.[44]

하지만 결론적으로는 반응시간과 P300 잠복기사이의 관계가 일정한 규칙을 따르지 않는 것처럼 복잡한 인지과정을 반영하는 P300의 전위값과 잠복기를 수학적, 물리적 함수로 규정하는 것은 어렵다. 앞서 거론한 바와 같이 P300 전위값은 정신분열병에서, P300 잠복기는 치매질환에서 이상이 두드러지는 것에서 보듯 이 두 가지 요소가 서로 다른 특성이나 보다 세분화된 인지과정을 반영할 가능성이 많다. 또한 정신분열병의 발병연령과 P300 전위값은 상관관계가 유의하나 잠복기는 그렇지 않다는 결과[45]에서도 서로 독립적인 성격을 가진다고 추측할 수 있다.

결과적으로 본 연구에서 정상대조군과 정신분열병에 대한 P300 검사자료를 반응시간에 따른 분석을 하였을 때 반응시간이 빠르면 잠복기도 감소되고 전위값이 커지는 결과를 보였다. 하지만 반응시간이 빠른 경우의 정신분열병의 P300 전위값이 상대적으로 느린 반응시간을 보인 대조군과의 비교에서도 그 값이 작게 나타나는 경향을 보였다는 것은 정신분열병에서 P300이 감소하여 있다는 지금까지의 결과를 보다 명확하게 했다는 점에서 가치가 있다.

이 연구에서의 제한점은 우선 연구대상자수가 적어 현재 결과를 검증하기 위한 더 많은 대상자를 포함한 연구가 필요하다는 점이다. 또한 P300 결과나 반응시간에 영향을

줄 수 있는 요인들에 대한 분석이 결여되어 연구결과에 대한 구체적인 검증작업에 한계가 있다는 점이다. 또한 정상대조군과 정신분열병 환자군을 각 실험자의 반응시간의 중앙값을 기준으로 나누어 집단간에 직접적 비교를 한 것 외에 지나치게 빠르거나 느린 반응들을 제외한 자료들에 대한 분석이 필요하겠다. 나아가 피험자 개체 내에서뿐 아니라 전체 피험자들의 반응시간에 따른 분석도 고려해야 할 것이다. 이는 주의력이나 수행능력이 떨어지는 정신분열병의 경우 정상대조군에 비해 집중을 더 못 했어도 빠른 반응에 속할 수 있기 때문이다. 그러나 이번 실험에서는 빠른 반응에 속하는 정신분열병 환자군이 느린 반응에 속하는 정상대조군보다 반응시간이 빠른 경향을 보였다. 따라서 정상대조군보다 반응시간이 상대적으로 빨랐던 정신분열병 환자군이 P300 전위값은 작고 그 잠복기는 감소되어 있다는 이번 결과는 정신분열병에서 P300 전위값의 감소라는 특징과 P300에서의 반응 시간과 잠복기와의 연관성을 대체적으로 이해하는데 도움이 될 것이라 생각된다.

사건관련전위의 역동적이고 짧은 기간 사이의 뇌기능의 변화를 측정할 수 있는 민감성은 앞으로 정신분열병을 연구하는데 있어서 임상적 상태의 변화, 항 정신병약물에 대한 반응 등에 유용하게 사용될 가능성이 있다. 또한 정신분열병에 있어서도 신경생리적 퇴화과정이나 예후 평가에 대한 생물학적 표지자가 될 수 있다. 앞으로 여러 질환의 진행과정이나 인지적, 정서적 특징 등을 세분화하여 연구한다면 사건관련전위 검사의 여러 요소가 반영하는 요인이나 특성들을 명확하게 밝히는데 도움이 될 것이다.

결 론

두 가지 청각자극 모형을 사용하여 측정한 이번 사건관련전위 P300 연구에서 표적자극에 대한 반응시간에 따라 P300 자료를 나누었을 때, 반응시간이 빠른 경우 P300 전위값이 증가하고 그 잠복기가 감소하는 결과를 보였다. 하지만 정신분열병 환자군이 대조군보다 반응시간이 빠른 경우에도 P300 전위값은 여전히 감소하여 있는 경향을 보였다. 이는 정신분열병 환자에서 P300이 정상인보다 감소하여 있다는 지금까지의 결과를 명확하게 지지하고 있다. 역동적이고 민감한 측정도구인 사건관련전위 검사가 반응시간을 비롯한 다른 실험적 요인들을 고려하여 분석되고, 또한 뇌 영상학 도구들과 같이 시행되어 연구된다면 인지기능을 다양하고 세분화하여 연구할 수 있으며 관련 뇌신경회로를 밝히는 데 유용할 것이다.

중심 단어 : P300 · 반응시간 · 정신분열병 · 청각자극 모형.

REFERENCES

1) Gold JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. Schizophr Res 2004;72:21-28.
2) Green MF, Nuechterlein KH. The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. Schizophr Res 2004;72:1-3.
3) McCarthy G, Luby M, Gore J, Goldman-Rakic P. Infrequent events transiently activate human prefrontal and parietal cortex as measured by functional MRI. J Neurophysiol 1997;77:1630-1634.
4) Ford JM, Sullivan EV, Marsh L, White PM, Lim KO, Pfefferbaum A. The relationship between P300 amplitude and regional gray matter volumes depends upon the attentional system engaged. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1994;90:214-228.
5) Juckel G, Reischies FM, Muller-Schubert A, Vogel AC, Gaebel W, Hegerl U. Ventricle size and P300 in schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1994;243:352-354.
6) Egan MF, Duncan CC, Suddath RL, Kirch DG, Mirsky AF, Wyatt RJ. Event-related potential abnormalities correlate with structural brain alterations and clinical features in patients with chronic schizophrenia. Schizophr Res 1994;11:259-271.
7) McCarley RW, Shenton ME, O'Donnell BF, Faux SF, Kikinis R, Nestor PG, et al. Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1993;50:190-197.
8) McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, et al. MRI anatomy of schizophrenia. Biol Psychiatry 1999;45:1099-1119.
9) Sullivan EV, Lim KO, Mathalon D, Marsh L, Beal DM, Harris D, et al. A profile of cortical gray matter volume deficits characteristic of schizophrenia. Cereb Cortex 1998;8:117-124.
10) Polich J. Clinical application of the P300 event-related brain potential. Phys Med Rehabil Clin N Am 2004;15:133-161.
11) Siddle DA. Orienting, habituation, and resource allocation: an associative analysis. Psychophysiology 1991;28:245-259.
12) Braff DL. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. Schizophr Bull 1993;19:233-259.
13) Ford JM, Pfefferbaum A, Roth W. P3 and schizophrenia. Ann NY Acad Sci 1992;658:146-162.
14) McCarley RW, Faux SF, Shenton ME, Nestor PG, Adams J. Event-related potentials in schizophrenia: their biological and clinical correlates and a new model of schizophrenic pathophysiology. Schizophr Res 1991;4:209-231.
15) Duncan-Johnson CC. Young Psychophysiologist Award address, 1980. P300 latency: a new metric of information processing. Psychophysiology 1981;18:207-215.
16) Magliero A, Bashore TR, Coles MG, Donchin E. On the dependence of P300 latency on stimulus evaluation processes. Psychophysiology 1984;21:171-186.
17) Goodin DS, Squires KC, Henderson BH, Starr A. Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1978;44:447-458.
18) Polich J. Meta-analysis of P300 normative aging studies. Psychophysiology 1996;33:334-353.
19) Polich J, Ehlers CL, Otis S, Mandell AJ, Bloom FE. P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementing illness. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1986;63:138-144.
20) Ball SS, Marsh JT, Schubarth G, Brown WS, Strandburg R. Longitudinal P300 latency changes in Alzheimer's disease. J Gerontol 1989;44:M195-200.
21) Ortiz T, Martin Loeches M, Miguel F, Abdad EV, Puente AE. P300 latency and amplitude in the diagnosis of dementia. J Clin Psychol 1994;50:381-388.
22) Elsass P, Hartelius H. Reaction time and brain disease: relations to location, etiology and progression of cerebral dysfunction. Acta Neurol Scand 1985;71:11-19.
23) Benton AL. Interactive effects of age and brain disease on reaction

time. Arch Neurol 1977;34:369-370.
24) Bahramali H, Gordon E, Li WM, Rennie C, Wright J, Meares R. Fast and slow reaction times and associated ERPs in patients with schizophrenia and controls. Int J Neurosci 1998;95:155-165.
25) Kay SR, Fizbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 1987;2:261-276.
26) Semlitsch HV, Anderer P, Schuster P, Presslich O. A solution for reliable and valid reduction of ocular artifacts, applied to the P300 ERP. Psychophysiology 1986;23:695-703.
27) Jeon YW, Polich J. Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications. Psychophysiology 2003;40:684-701.
28) St Clair D, Blackwood D, Muir W. P300 abnormality in schizophrenic subtypes. J psychiatr Res 1989;23:49-55.
29) Mathalon DH, Ford JM, Pfefferbaum A. Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study. Biol Psychiatry 2000;47:434-449.
30) Rao KM, Ananthnarayanan CV, Gangadhar BN, Janakiramaiah N. Smaller auditory P300 amplitude in schizophrenics in remission. Neuropsychobiology 1995;33:171-174.
31) Kutas M, McCarthy G, Donchin E. Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. Science 1977;197:792-795.
32) Ritter W, Simson R, Vaughan HG Jr, Friedman D.A brain event related to the making of a sensory discrimination. Science 1979;203:1358-1361.
33) Toda K, Tachibana H, Sugita M, Konishi K. P300 and reaction time in Parkinson's disease. J Geriatr Psychiatry Neurol 1993;6:131-136.
34) Roth WT, Ford JM, Kopell BS. Long-latency evoked potentials and reaction time. Psychophysiology 1978;15:17-23.
35) Ritter W, Simson R, Vaughan HG Jr. Association cortex potentials and reaction time in auditory discrimination. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1972;33:547-555.
36) Bahramali H, Gordon E, Li WM, Rennie C, Wright J. Fast and slow reaction time changes reflected in ERP brain function. Int J Neurosci 1998;93:75-85.
37) McCarthy G, Donchin E. A metric for thought: a comparison of P300 latency and reaction time. Science 1981;211:77-80.
38) Kraiuhin C, Yiannikis C, Coyle S, Gordon E, Rennie C, Howson A, et al. The relationship between reaction time and latency of the P300 event-related potential in normal subjects and Alzheimer's disease. Clin Exp Neurol 1989;26:81-88.
39) Duncan-Johnson CC, Donchin E. The P300 component of the event-related brain potential as an index of information processing. Biol Psychol 1982;14:1-52.
40) Ivey RG, Schmidt HB. P300 response: habituation. J am Acad Audiol 1993;4:182-188.
41) Duncan-Johnson CC, Donchin E. On quantifying surprise: the variation of event-related potentials with subjective probability. Psychophysiology 1977;14:456-467.
42) Johnson R Jr, Donchin E. On how P300 amplitude varies with the utility of the eliciting stimuli. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1978;44:424-437.
43) Roth WT, Ford JM, Stephen JL, Kopell BS. Effects of stimulus probability and task-relevance on event-related potentials. Psychophysiology 1976;13:311-317.
44) Polich J, Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. Biol Psychol 1995;41:103-146.
45) Mathalon DH, Ford JM, Rosenbloom M, Pfefferbaum A. P300 reduction and prolongation with illness duration in schizophrenia. Biol Psychiatry 2000;47:413-427.