Korean Society for
Clinical Laboratory ScienceKorean Journal of
CLINICAL LABORATORY SCIENCE

ORIGINAL ARTICLE

Mismatch Negativity Using Frequency Difference in Healthy Young Adults: Latency and Amplitude

Seokwon Jung¹, Young-Soo Kim¹, Tae-Won Yang², Do-Hyung Kim³, Min Su Kim¹, Sang Hyeon Bae¹, Ga-In Kim¹, Oh-Young Kwon^{1,4}¹Department of Neurology, Gyeongsang National University Hospital, Jinju, Korea²Department of Neurology, Gyeongsang National University Changwon Hospital, Changwon, Korea³Department of Neurology, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Changwon, Korea⁴Department of Neurology and Institute of Health Science, Gyeongsang National University College of Medicine, Jinju, Korea건강하고 젊은 성인에서 주파수 차이를 이용한 불일치음전위:
잠복기와 전위정석원¹, 김영수¹, 양태원², 김도형³, 김민수¹, 배상현¹, 김가인¹, 권오영^{1,4}¹경상대학교병원 신경과, ²창원경상대학교병원 신경과, ³성균관대학교 삼성창원병원 신경과, ⁴경상대학교 의과대학 신경과학교실, 경상대학교 건강과학연구원

ARTICLE INFO

Received June 23, 2020

Revised July 6, 2020

Accepted July 10, 2020

Key words

Acoustic stimulation

Cortical excitability

Electrophysiology

ABSTRACT

Latency and amplitude are the measurement parameters of mismatch negativity (MMN). The values of the parameters vary sensitively with the stimulus paradigm. A paradigm using the frequency difference of sounds for the MMN study is well known. This study obtained the reference values of the parameters in healthy young adults by performing the MMN study using the frequency paradigm. The authors recruited ten healthy adults. Their average age was 25.5 years; three were female, and seven were male. On the auditory paradigm for the MMN study, the frequency of sound was 1000 Hz for the standard stimulus, and 1032 Hz for the deviant stimulus. The mean values of latency and amplitude of MMN were 202 ms and 1.88 μ V at Fz, 207 ms, and 1.46 μ V at Cz, 212 ms, and 1.10 μ V at C3, and 214 ms and 1.45 μ V at C4. There was no correlation between the latency and amplitude of MMN. This study presented the reference values of the latency and amplitude of the MMN using a standard paradigm that is easy to apply. This information may make the MMN useful for clinical applications and basic research.

Copyright © 2020 The Korean Society for Clinical Laboratory Science. All rights reserved.

서론

환경에서 지속적으로 들려오는 소리에 변화가 발생하면 대뇌가 감지한다. 반복되는 소리 자극에 섞여 들어오는 다른 소리 자극을 대뇌가 자동적으로 구별할 때 발생하는 전기적 반응이 불

일치음전위(mismatch negativity, MMN)이다. 따라서 MMN은 규칙적인 청각신호의 기억에 근거하여 규칙에서 벗어나는 청각신호를 알아내는 대뇌의 기능과 연관 있다. 청각 자극 속성을 판별하고 섬세한 차이를 처리하는 인지과정에서 발생하는 MMN은 대뇌가 만들어 내는 청각과정의 신경생리학적 표현이다. 개체가 집중을 하기 전에 자동적으로 나타나는 인지 활동이고 MMN은 청각중추에 존재하는 본능적 지성과 관련 있다[1].

MMN은 사건관련전위(event related potentials, ERPs)의 일종이고 청각사건관련전위이다. MMN 검사를 할 때는 표준소리와 변이소리를 섞어서 피검자에게 반복적으로 가한다. 표준

Corresponding author: Oh-Young Kwon

Department of Neurology and Institute of Health Science, Gyeongsang National University College of Medicine, 816-15 Jindae-ro, Jinju 52727, Korea

E-mail: oykwon@gnu.ac.kr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9576-1926>

소리와 변이소리의 비율은 8:2 정도로 정한다. 표준소리와 변이소리 사이에 변이는 다양한 형태로 둘 수 있다. MMN 파형은 변이소리에 의해 유발되는 전위에서 표준소리에 의해 유발된 전위를 감해서 얻어지며 음성 전위를 가지고 있다. 파형의 최고정점은 규칙을 벗어나는 청각신호가 들어가는 시점으로부터 100~250 ms 사이에 형성된다[2-4].

대뇌가 청각을 처리하는 과정을 측정하는 유일한 방법이 MMN 검사이다. 대뇌가 청각을 지각하고 청각기억을 형성하고 소리 차이를 판별하는 일련의 인지기능은 MMN으로 통찰할 수 있다. 청각기억의 지속시간, 대뇌 기능, 대뇌 퇴행과정 등을 MMN으로 객관적으로 파악할 수 있다[5, 6]. 따라서 MMN 검사는 사람의 지각력을 검사하고 청각판별력의 성숙을 평가하거나 중추성 청각장애를 조사할 때 유용하다.

MMN은 소리자극이 약간만 변하여도 유발되는 특징을 가지고 있으므로 청각과 관련된 인지과정을 객관적으로 파악하는데 활용할 수 있는 유용한 검사 방법이다. 피검자가 집중을 하지 않아도 MMN 검사가 가능하므로 MMN은 적용의 범위가 넓다는 장점도 있다[1, 7]. 의식의 상태가 좋지 않은 환자, 집중하기 어려운 소아, 협조하기 어려운 환자들에게도 MMN 검사를 할 수 있다[8, 9].

소리자극을 이용할 때 주파수에 차이를 두는 방법은 비교적 접근하기 쉽다. 표준소리와 변이소리 사이에 주파수의 차이가 임계치를 넘으면 MMN가 발생한다. 변이소리의 주파수는 표준소리보다 높아도 되고 낮아도 된다. 표준소리와 변이소리 사이에 주파수 차이가 작으면 MMN의 잠복기가 길어진다[10, 11]. 이전의 한 연구에서는 표준소리 주파수를 1000 Hz로 설정하고 그 보다 주파수가 높은 소리를 변이소리로 사용하여 MMN 검사를 하였다. 변이소리의 주파수는 1002 Hz, 1004 Hz, 1008 Hz, 1016 Hz, 혹은 1032 Hz로 두어 전두중앙부(Fz)와 중앙부(Cz)에 발생하는 MMN의 단계적 차이를 관찰하였다. 변이소리의 주파수가 1008 Hz일 때까지는 MMN 제대로 발생하지 않았고, 1016 Hz와 1032 Hz일 때에만 의미 있는 MMN 파형이 형성되었다. 변이소리 주파수가 1016 Hz일 때 보다는 1032 Hz일 때에 파형의 잠복기가 짧았다[4].

이 연구는 표준소리 주파수를 1000 Hz로 설정할 때 MMN 파형을 발생시킬 수 있는 변이소리 주파수의 임계치가 1016 Hz이고 가장 적적할 변이소리의 주파수가 1032 Hz라는 것을 제시하였다[4]. MMN을 형성하기 위해 소리자극의 주파수 변이를 설정할 때 이 정보를 사용하면 합리적 증거에 근거하여 자극방안을 설정할 수 있겠다. 이 방법은 다수의 문헌에서 합리적인 방법으로 소개하고 있기도 하다[1, 12].

임상과 기초연구에서 MMN은 유용성이 많으나 접근성이 낮은 검사이다. 특히 MMN 파형을 해석할 때 사용하는 매개변수인 잠복기와 전위의 정상치가 잘 알려져 있지 않아서 접근성이 낮기도 하다. 개별 연구에서 질환군과 정상대조군을 비교하거나 질환군에서 치료 전후의 파형을 비교하는 기법을 사용하고 있으나 연구마다 자극방안이 다양하고 표준화된 방법이 없다. 자극방안에 따라 기본치가 변하기 때문에 그 어려움이 더해진다. 이전의 연구에 의해서 정립된 방법인 주파수 차이를 표준소리와 변이소리 사이에 두어 MMN 검사를 하여 젊은 성인에서의 참고치를 구해 보려는 것이 본 연구의 목적이다.

대상과 방법

1. 대상

젊은 성인을 연구의 대상으로 하였다. 연구대상자는 의과대학과 보건대학의 학생 중에 지원을 받았다. 지원자 중에 정신과 질환, 신경과질환, 두부손상 과거력, 심한 내과질환 등이 없는 경우를 모집하였다. 청력이상은 MMN파형에 영향을 미칠 수 있으므로 청력이 정상인 경우에만 연구에 참여시켰다. 청력은 순음청력검사를 하여 판단하였다.

순음청력검사를 할 때 소리자극 방법에는 공기전도와 골전도가 있는데 본 연구에서는 공기전도를 이용하였다. 소리자극의 주파수는 1,000 Hz부터 시작해서 2,000 Hz/ 3,000 Hz/ 4,000 Hz/ 6,000 Hz/ 8,000 Hz 순으로 점진적으로 증가시키면서 검사하고, 이어서 1000 Hz 주파수에서 검사를 한 후에 주파수를 500 Hz, 250 Hz 순으로 감소시키면서 검사하였다. 순음청력검사의 각 주파수에서는 소리의 강도를 조절하면서 청력의 역치를 측정하였다. 소리의 강도는 -10 dB부터 120 dB까지 제시하였고 강도의 변화는 수정상승법을 사용하였다. 수정상승법은 처음 소리강도 30 dB에서 시작하여 피검자가 반응하면 10 dB 하강하고 반응하지 않으면 5 dB 상승하는 방법이다. 청력손실이 20 dB 이하인 경우를 정상으로 판단하였다.

2. 검사와 분석

1) 자극방안

Stim2 소프트웨어(Compumedics, Charlotte, NC, USA)로 자극방안(paradigm)을 구성하여 피검자에게 소리로 자극하였다. 피검자의 양쪽 귀 안에 이어폰을 삽입하고 Stim2 Audio Box에서 소리자극을 전달하였다. 소리자극은 순음(pure tone audio)이었고 표준소리와 변이소리를 설정하였다.

표준소리의 주파수는 1,000 Hz, 변이소리의 주파수는

1,032 Hz였다[13]. 자극음의 강도는 80 dB이었고 자극간격은 1022 ± 0.12 ms였다. 총 1200회의 소리자극을 무작위 순서로 피검자에게 가하였는데 960회(80%)가 표준소리이고 240회(20%)는 변이소리였다. MMN 자극방안에 소요되는 시간은 25분이었다.

2) 뇌파기록과 MMN 파형

뇌파는 Neuroscan SynAmps2 (Compumedics, Charlotte, NC, USA)를 사용하여 기록하였다. 피검자에게 64개의 전극을 포함하고 있는 전극모자인 64-channels Quik-Cap (Compumedics, Charlotte, NC, USA)을 씌우고 뇌파를 기록하였다. Fp1, Fpz, Fp2, AF3, AF4, F7, F5, F3, F1, FZ, F2, F4, F6, F8, FT7, FC5, FC3, FC1, FCZ, FC2, FC4, FC6, FT8, T7, C5, C3, C1, Cz, C2, C4, C6, T8, M1, TP7, CP5, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CP6, TP8, M2, P7, P5, P3, P1, Pz, P2, P4, P6, P8, PO7, PO5, PO3, POz, PO4, PO6, PO8, CB1, O1, Oz, O2, 그리고 CB2 전극이 전극모자에 포함되어 있었다. 전극들은 전극풀(paste)로 고정하였다. 필터는 통과주파수대역 0.1 Hz~30 Hz로 설정하였다. Sampling rate는 1000으로 하여 기록하였다. 뇌파를 기록하는 동안 피검자는 안락의자에 앉게 하고 소리에 집중하지 않게 하기 위해 검사하는 동안 패션잡자를 보게 하였다[1]. 각 피검자에서 한번의 검사를 하였다.

기록된 뇌파의 디지털데이터를 Curry 소프트웨어로 처리하여 MMN 파형을 얻어냈다. 전처리 과정에서는 뇌파의 절편을 얻어냈다. 자극시점으로부터 앞으로 -200 ms로부터 자극시점 후 500 ms까지의 뇌파절편을 잘랐고 자극이 들어간 모든 시점에서 절편을 구하였다. 한 피검자에서 표준소리로 자극한 절편들과 변이소리로 자극한 절편들을 각각 평균화하여 두 유발전위파형을 얻어냈고 두 파형사이의 차이를 이용하여 MMN 파형을 형성하였다.

3) 매개변수

자극방안 동안 피검자에게 기록되는 뇌파의 디지털데이터를 자극시간점에 맞추어서 분절하고 평균화하여 사건유발전위인 MMN을 얻어냈다. 소프트웨어는 Curry7 (Compumedics, Charlotte, NC, USA)를 사용하여 뇌파 디지털데이터를 처리하고 분석하였다. 분석을 통해 얻어진 MMN 파형은 Fz, Cz, C3, C4 들 네 개의 전극에서 관찰하였다. 매개변수 수치로는 관찰된 파형의 전위가 최대정점(peak point)을 이룬 시간점에서 잠복기와 진폭을 기록하여 얻어냈다. 매개변수 수치는 개별 피검자 각자에서 얻어내고, 피검자의 자료를 모두 합하여 얻은 전체평

균 MMN (grand average MMN) 파형에서도 구하였다. MMN의 잠복기는 자극이 가해진 순간부터 진폭이 가장 높은 순간의 시간점까지 측정하였고, 진폭은 파형에서 가장 진폭이 낮은 점과 가장 진폭이 높은 점 사이를 측정하였다.

4) 통계분석

연구의 참여한 피검자들의 개별적 결과를 이용하여 Fz, Cz, C3, C4 각 전극별로 잠복기와 전위의 평균과 표준편차를 구하였다. 남녀 간에 수치가 차이가 있어서 성별에 따라 참고치를 다르게 제시해야 할지 평가하기 위해서 Fz, Cz, C3, C4 각 전극별로 남녀간 잠복기와 진폭을 Mann-Whitney Test로 비교해 보았다. 대뇌 기능에 이상이 있으면 MMN 파형의 잠복기 길어지고 진폭이 낮아지는 경향이 있다[14, 15]. 정상에서 잠복기와 파형의 수치가 서로 연관성을 가지고 편하는 지를 파악하기 위해서 각 전극별로 잠복기와 전위 사이의 Spearman 상관계수를 산출하였다. 피검자의 수가 적기 때문에 비모수방법을 사용하였다. 잠복기를 독립변수로 두고 전위를 종속변수로 두어 선형 회귀분석도 하였다. 통계소프트웨어는 R (Version 3.5.3, The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)을 사용하였다[16].

5) 전류원분석

전류원분석(current source analysis)은 두피 전극에서 기록되는 전위의 디지털 자료를 가지고 수학적인 방법을 통해서 전류원의 위치를 찾아주는 기법이다. MMN 파형을 발생시키는 대뇌안의 전류원을 관찰하기 위해서 전체평균 MMN의 최대정점에서 표준화저해상전기단층(standardized low resolution electrographic tomography, sLORETA) 알고리즘을 이용하여 전류원분포를 분석하였다. 이 전류원에 대한 전류원쌍극자(current source dipoles)도 분석하여 얻어냈다. 전류원분석도 Curry7 소프트웨어를 이용하였다.

결 과

1. 대상

저자들은 14명을 모집하였는데 그 중에 뇌파에 아티팩트(artifact)가 많아서 분석하기 어려운 피검자가 4명이 있었다. 결국 10명이 본 연구의 대상이 되었다. 대상이 된 10명의 연령은 평균 25.5세이었고 표준편차는 2.0세였다. 연구의 대상이 된 10명 중에 3명은 여성이고 7명은 남성이었다. 여성 대상자의 연령은 평균이 25.0세이고 표준편차는 1.0세였다. 남자 대상자의

연령은 평균이 25.7세이고 표준편차는 2.3세였다. 남성과 여성 사이에 나이는 통계적인 차이가 없었다($P=0.6299$).

2. 파형의 분포

두피에 64개의 전극을 위치시키고 모든 전극에서 MMN을 기록하였다(Figure 1A). 표준소리와 변이소리에 의해 각각의 파형이 형성되었고 자극 후 200 msec 정도의 시점에서 두 파형의 차이에 해당하는 MMN 파형을 관찰할 수 있었다(Figure 1C). MMN 파형의 전위가 가장 높은 시간점의 자료를 분석하여 얻어진 두피의 전위지도에서 전위의 분포는 전두중심부에서 가장 높게 나타났다(Figure 1B).

3. MMN의 매개변수

1) 잠복기와 전위

각 전극에서 MMN 파형 최고전위점의 잠복기와 진폭을 Fz, Cz, C3, C4 네 개의 전극에서 산출하였다. 잠복기는 Fz 전극에서 202 ± 13 ms (평균 $\pm$ 표준편차), Cz 전극에서 207 ± 10 ms, C3 전극에서 212 ± 9 ms, 그리고 C4 전극에서 214 ± 10 ms였다. 전위는 Fz 전극에서 1.88 ± 0.59 μ V (평균 $\pm$ 표준편차), Cz 전극에서 1.46 ± 0.57 μ V, C3 전극에서 1.10 ± 0.43 μ V, 그리고 C4 전극에서 1.45 ± 0.63 μ V였다(Table 1).

2) 잠복기와 전위의 성별간 비교

파형의 잠복기와 전위를 각 전극별로 성별간 비교했을 때에는 통계적인 차이가 없었다. Fz 전극에서 발생한 MMN의 잠복기는 여자에서 202 ± 4 ms이고 남자에서 202 ± 16 ms ($P=0.7324$)이었고, 진폭은 여자에서 1.96 ± 0.30 μ V이고 남자에서 1.84 ± 0.69 μ V ($P=0.9093$)이었다. Cz 전극에서 발생한 MMN의 잠복기는 여자에서 203 ± 6 ms이고 남자에서 208 ± 12 ms ($P=0.4250$)이고, 진폭은 여자에서 1.55 ± 0.30 μ V이고 남자에서 1.42 ± 0.67 μ V ($P=0.9093$)이었다. C3에서 발생한 MMN의 잠복기는 여자에서 207 ± 6 ms이고 남자에서 215 ± 10 ms이고($P=0.1675$), 진폭은 여자에서 1.08 ± 0.68 μ V이고 남자에서 1.11 ± 0.35 μ V이었다($P=0.5688$). C4에서 발생한 MMN의 잠복기는 여자에서 208 ± 5 ms이고 남자에서 216 ± 11 ms이고($P=0.2976$), 진폭은 여자에서 1.48 ± 0.91 μ V이고 남자에서 1.44 ± 0.57 μ V이었다($P=0.9093$).

3) 잠복기와 전위의 관계

각 전극별로 잠복기와 전위사이에는 상관관계가 없었다(Figure 2). Spearman 상관계수가 Fz 전극에서 0.3697 ($P=0.2931$), Cz 전극에서 -0.07879 ($P=0.8287$), C3 전극에서 0.1040 ($P=0.7750$), 그리고 C4 전극에서 0.1785 ($P=0.6218$)였다. 잠복기를 독립변수로 하고 전위를 종속변수

Figure 1. Grand average mismatch negativity (GA-MMN). Waveforms of GA-MMN appeared at all 64 electrodes (A). On the waveforms of the GA-MMN at Fz and Cz electrode, latency was 194 ms and 199 ms, respectively, and amplitude was 1.19 μ V and 0.91 μ V, respectively. The latency was the duration from the time point of applying the sound stimuli to the time point of peak point on the GA-MMN, and the amplitude was the difference between the lowest and the highest amplitude points on GA-MMN (B). The potential map at the peak point of GA-MMN. The distribution of the highest amplitude potential of GA-MMN was over the midline frontocentral area (C). Abbreviation: MMN, mismatch negativity.

Table 1. Latency and amplitude of mismatch negativity at each electrode in individual subjects (N=10)

Subject ID	Sex	Age	Fz		Cz		C3		C4	
			Latency (ms)	Amplitude (μ V)	Latency (ms)	Amplitude (μ V)	Latency (ms)	Amplitude (μ V)	Latency (ms)	Amplitude (μ V)
1	Female	25	200	2.28	201	1.40	210	0.75	211	1.10
2	Male	27	179	2.52	200	1.02	211	0.82	208	1.66
4	Female	26	207	1.92	210	1.36	200	1.87	203	2.51
6	Female	24	199	1.69	199	1.89	211	0.63	211	0.82
7	Male	28	192	1.71	219	0.94	217	0.91	224	1.08
8	Male	24	208	1.75	220	2.09	231	1.17	231	2.49
9	Male	24	211	1.78	218	0.38	220	1.07	224	1.56
10	Male	25	226	2.58	203	2.05	215	1.74	216	1.35
12	Male	23	210	2.03	207	2.03	210	1.32	211	1.30
14	Male	29	189	0.49	189	1.46	200	0.73	201	0.67
Mean		26	202	1.88	207	1.46	213	1.10	214	1.45
Standard deviation		2	13.30	0.59	10.17	0.57	9.16	0.43	9.70	0.63

Figure 2. Relationship between latency and amplitude in MMN of healthy young adults. There was no correlation between latency and amplitude in the correlation tests between the two parameters using Spearman correlation analysis and linear regression analysis for each electrode.

로 하여 수행한 선형회귀분석에서도 통계적인 의미가 없었다 (Figure 2). 회귀직선의 절편과 기울기가 Fz 전극에서 -0.8332 ($P=0.789$)과 0.0134 ($P=0.3940$), Cz 전극에서 4.2559 ($P=0.3140$)과 -0.0135 ($P=0.500$), C3 전극에서 1.5897 ($P=0.6630$)과 -0.0023 ($P=0.8930$), 그리고 C4 전극에서 -2.4643 ($P=0.6150$)과 0.0183 ($P=0.4290$)였다.

4. 전체평균 MMN

1) 잠복기와 전위

전체평균 MMN (grand average MMN) 파형은 각 전극에서

최고전위점의 잠복기와 진폭을 산출하였다. 잠복기는 Fz 전극에서 194 ms, Cz 전극에서 199 ms, C3 전극에서 202 ms, 그리고 C4 전극에서 208 ms였다. 전위는 Fz 전극에서 1.19μ V, Cz에서 0.91μ V, C3 전극에서 0.83μ V, 그리고 C4 전극에서 0.83μ V였다 (Table 1). 개별 피검자 MMN의 평균수치와 비교할 때 전체평균 MMN에서 잠복기는 짧고 전위는 낮았다.

2) 전체평균 MMN의 전류원분포

전체평균 MMN의 전류원을 분석하여 3차원그리드로 구성한 머리모형에 표시했을 때 양쪽 측두엽과 중앙전두엽에 전류원이

Figure 3. Current source distribution at the peak point of grand average mismatch negativity (GA-MMN). The current source distribution (CSD) analyzed on the peak point of GA-MMN was expressed in the three-dimensional grid of the brain. The CSD was in both temporal lobes and the central area of the frontal lobe. In the temporal lobes, the CSD was more robust in the left than the right side (A). In the standard MRI provided by Curry software, the CSD shown in the three-dimensional grid was the same on three cross-sectional views of an axial, a coronal, and a sagittal section, and two dipoles were located symmetrically on each temporal lobe, respectively (B).

분포해 있었다. 측두엽의 전류원은 오른쪽보다는 왼쪽이 더 강하고 넓게 분포하고 있었다(Figure 3A). Curry 소프트웨어가 제공하는 표준대뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)에 표시한 전체평균 MMN의 전류원도 같은 위치에서 관찰할 수 있었고, 양쪽이 대칭인 전류원쌍극자가 양쪽 측두엽에 위치하고 있었다(Figure 3B).

고 찰

주로 이용되는 MMN의 계측 매개변수인 진폭과 전위는 소리 자극방안의 구성에 따라 변동이 크다. 따라서 이를 임상과 기초 연구에 효과적으로 이용하기 위해서는 표준적인 자극방안에 의해 제시된 참고치가 필요하다. 저자들은 건강하고 젊은 성인을 모집하여 표준적이고 적용하기 쉬운 자극방안을 사용하여 MMN을 기록하였다. 소리의 변이를 위해서 주파수의 변화를 사용하였고, 표준소리의 주파수는 1000 Hz, 변이소리의 주파수는 1032 Hz였다[1, 13, 17]. 자극음의 강도는 80 dB HL였고 자극간격은 1022 ± 0.12 ms였다. 모든 대상 피검자의 계측 매개

변수로 계산한 평균잠복기와 평균전위가 Fz 전극에서 202 ms와 $1.88 \mu\text{V}$, Cz 전극에서 207 ms와 $1.46 \mu\text{V}$, C3 전극에서 221 ms와 $1.10 \mu\text{V}$, C4 전극에서 214 ms와 $1.45 \mu\text{V}$ 였다. 잠복기와 전위 사이에 상관성은 관찰되지 않았다. 매개변수를 따로 산출해서 비교를 해 보았을 때 성별에 의한 잠복기와 전위의 차이가 없었다.

한국에서 수행된 한 연구에서 건강하고 젊은 성인에서 MMN 파형을 설명하는 잠복기와 전위의 참고치를 제시하였다[18]. 이 연구는 대학병원직원 중에 남녀 각 10명씩 20명을 대상으로 하였고, 이들의 평균연령은 26.3세였다. 표준소리와 변이소리 사이에는 강도의 차이를 이용하였다. 이 연구가 제시한 평균잠복기와 평균전위가 Fz 전극에서 199.6 ms, $4.7 \mu\text{V}$, Cz 전극에서 197.8 ms, $3.6 \mu\text{V}$, 그리고 Pz 전극에서 196.0 ms, $2.8 \mu\text{V}$ 였다. 이와 비교했을 때, 본 저자들의 연구에서는 표준소리와 변이소리 사이에 주파수의 차이를 두었고 MMN이 명확하며 파형의 전위가 높은 Fz, Cz, C3, C4 전극들에서 정상치를 제시하였다. 그 결과 위에서 언급한 연구보다 MMN 파형의 잠복기가 길고 전위는 낮게 나타났다. 두 연구는 표준소리와 변이소리 사이의 차이를 각각 강도와 주파수로 달리 하였기 때문에 결과에도 차이가 발생한 것으로 해석할 수 있다. MMN의 진폭은 아주 낮아서 저자들의 연구가 제시하는 것과 같이 1 내지 $2 \mu\text{V}$ 밖에 되지 않는 것이 보통이다[19].

외부에서 들어오는 자극을 받고 신경계의 기능적 구조물이 반응하여 형성되는 파형이 유발전위(evoked potentials, EPs)이다. EPs는 특정한 자극에 반응하는 해부학적 구조에서 발생하는 특정한 파형으로 이루어진다. 이 파형은 자극 종류에 따라 일정한 시간점에 고정적으로 나타나는 신호이다. MMN은 외부의 자극을 받고 대뇌에서 형성되지만 EPs와는 다른 사건관련전위(event related potentials, ERPs)의 일종이다[1]. ERPs의 파형은 자극의 형태보다는 대뇌의 내인적 요인에 영향을 받는다. 자극의 종류와는 관계없이 ERPs는 일정한 잠복기와 형태를 가지고 있고 대뇌가 반응하여 수행하는 인지기능의 특성에 따라 잠복기와 진폭에 약간의 변동이 생긴다.

다양한 물리자극이나 인지자극을 개체가 접했을 때 대뇌가 처리하는 과정에서 발생하는 전기현상이 사건관련전위이다. 사건관련전위는 개체가 자극을 받아들이고 특정 시간이 경과하여 발생하고 한동안 지속되는 인지처리 과정의 산물이고 뇌파에도 다른 파형과 섞여서 기록된다. EPs에 비해서 ERPs는 잠복기가 길어서 100 ms 이상이다. ERPs는 인지기능을 연구하기에 적합한 도구이고 기능영상에 비해 시간해상도가 뛰어난 장점이 있다 [12].

두피전극들에 기록된 전위의 디지털데이터를 이용하여 뇌 속에 있는 전류의 근원을 찾는 방법이 전류원분석이다. 전류원분석을 통해 두피에서 측정된 전위를 수학적으로 계산하여 모형화된 사람의 머리에서 위치시키고 구조적 영상에 합치시키면 전류원의 기능적 영상을 얻을 수 있다[20]. 얻어진 기능적 영상에서는 특정 파형의 발생원 확인해 볼 수 있다. 본 연구에서도 sLORETA 기법을 이용하여 MMN 파형의 발생원을 확인해 보았다. MMN의 발생원은 대뇌겉질에서 다 수의 위치를 가지고 있다. 그 위치는 양쪽의 측두부와 전두부의 대뇌겉질이다 [21-25]. 본 연구에서 얻어진 전체평균 MMN의 전류원도 양쪽 측두엽과 중앙전두엽에 분포하고 있어서 파형의 신뢰성을 확인할 수 있었다.

서로 다른 파형의 차이를 설명하려면 하나 이상의 매개변수가 필요하다. MMN를 시각적으로 관찰할 때에는 잠복기와 진폭 두 가지 매개변수를 사용한다. 이 두 매개변수는 인지장애의 지표로서 임상에서 사용될 수 있다. MMN의 잠복기는 변이소리가 가해지는 순간부터 음극 위상이 시작하는 파형의 기저점까지 측정하거나, 자극 순간부터 파형의 최고점까지 측정한다. 진폭은 최고점과 최저점 사이의 전위 차이이다. MMN의 진폭은 아주 낮아서 1 내지 2 μV 밖에 되지 않는다[19]. 또한 진폭이 일정하지 않고 검사할 때 마다 달라진다. 한 번의 검사 안에서도 뇌파를 기록하는 시간이 길어지면 진폭이 달라진다. 더구나 파형의 기저선, 최저점, 최고점들이 명확하게 형성되지 않는 경우가 많기 때문에 진폭의 측정이 어렵다. 본 연구에서는 전위측정의 난점을 줄이기 위해 MMN의 파형에서 비교적 명확하게 찾을 수 있는 시간점을 기준으로 하여 진폭을 측정하였다. 파형에서 가장 진폭이 높은 점과 낮은 점을 찾고 두 기준점 사이의 진폭을 측정하였다.

대뇌에 이상이 있는 경우에 MMN의 잠복기가 길어지거나 진폭이 낮아지는 것으로 알려져 있다[14, 15]. 청각과정에 손상을 주는 다양한 형태의 대뇌 질환은 MMN에 이상을 초래한다. 청각자극의 변이를 인지하는 신경생리학기전은 질환의 초기에 지장 받는다. 이런 경우 소리자극의 변이의 형태가 달라져도 MMN의 이상은 동일하다[26]. 특수언어장애의 위험이 있는 영아에는 MMN 잠복기가 길어지고[14], 난독증 환자에서는 MMN의 진폭이 낮아진다[15]. 따라서 대뇌의 청각처리과정에 결손이 있는 상태에서는 MMN 파형의 잠복기와 진폭에 상관관계가 있을 가능성이 있다. 그러나 본 연구에는 건강하고 젊은 성인에서 기록한 MMN 파형은 잠복기와 전위사이에 상관관계가 나타나지 않았다.

요 약

잠복기와 전위는 MMN의 측정 매개변수이다. 이 매개변수의 수치는 자극방안에 따라 민감하게 변한다. MMN 검사를 위해 주파수 차이를 자극변이로 이용하는 자극방안이 잘 알려져 있다. 이 자극방안을 이용하여 건강하고 젊은 성인에서 MMN 검사를 하고 매개변수의 참고치를 구하는 것이 본 연구의 목적이다. 저자들은 10명의 정상성인을 모집하였다. 이들의 연령은 평균 25.5세이고, 3명은 여성 7명은 남성이었다. MMN 검사를 위한 청각 자극방안에서 표준소리의 주파수는 1,000 Hz, 변이소리의 주파수는 1,032 Hz였다.

MMN의 평균잠복기와 평균전위가 Fz에서 202 ms 와 1.88 μV , Cz에서 207 ms와 1.46 μV , C3에서 212 ms와 1.10 μV , 그리고 C4에서 214 ms와 1.45 μV 였다. MMN의 잠복기와 전위사이에 상관성은 관찰되지 않았다. 본 연구는 적용하기 쉬운 표준자극방안으로 검사한 MMN의 잠복기와 전위의 참고치를 제시하였다. 이 정보는 임상과 기초연구에서 MMN의 유용성을 높일 것이다.

Acknowledgements: None

Conflict of interest: None

Author's information (Position): Jung S¹, M.T.; Kim YS¹, Professor; Yang TW², Professor; Kim DH³, Professor; Kim MS¹, M.T.; Bae SH¹, M.T.; Kim GI¹, M.T.; Kwon OY^{1,4}, Professor.

REFERENCES

1. Näätänen R, Tervaniemi M, Sussman E, Paavilainen P, Winkler I. "Primitive intelligence" in the auditory cortex. *Trends Neurosci.* 2001; 24:283-288. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01790-2](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01790-2)
2. Escera C, Leung S, Grimm S. Deviance detection based on regularity encoding along the auditory hierarchy: electrophysiological evidence in humans. *Brain Topogr.* 2014;27:527-538. <https://doi.org/10.1007/s10548-013-0328-4>
3. Naatanen R, Escera C. Mismatch negativity: clinical and other applications. *Audiol Neurotol.* 2000;5:105-110. <https://doi.org/10.13874>
4. Sams M, Paavilainen P, Alho K, Naatanen R. Auditory frequency discrimination and event-related potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1985;62:437-448.
5. Pekkonen E. Mismatch negativity in aging and in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Audiol Neurotol.* 2000;5:216-224. <https://doi.org/10.1159/000013883>
6. Fischer C, Morlet D, Giard M. Mismatch negativity and N100 in

- comatose patients. *Audiol Neurotol.* 2000;5:192-197. <https://doi.org/10.1159/000013880>
7. Paavilainen P, Tiitinen H, Alho K, Näätänen R. Mismatch negativity to slight pitch changes outside strong attentional focus. *Biol Psychol.* 1993;37:23-41. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(93\)90025-4](https://doi.org/10.1016/0301-0511(93)90025-4)
 8. Karayanidis F, Andrews S, Ward PB, Michie PT. ERP indices of auditory selective attention in aging and Parkinson's disease. *Psychophysiology.* 1995;32:335-350.
 9. Pekkonen E, Rinne T, Naatanen R. Variability and replicability of the mismatch negativity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1995;96:546-554.
 10. Naatanen R. Processing negativity: an evoked-potential reflection of selective attention. *Psychol Bull.* 1982;92:605-640. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.92.3.605>
 11. Ford JM, Roth WT, Kopell BS. Auditory evoked potentials to unpredictable shifts in pitch. *Psychophysiology.* 1976;13:32-39. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1976.tb03333.x>
 12. Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, Fischer C, Michie PT, Näätänen R, et al. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol.* 2009;120:1883-1908. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.07.045>
 13. Sams M, Alho K, et al. The mismatch negativity and information processing. In: Stelmach GE, Vroom PA, editors. *Advances in psychology.* Amsterdam: Elsevier; 1985. p161-176.
 14. Friedrich M, Weber C, Friederici AD. Electrophysiological evidence for delayed mismatch response in infants at-risk for specific language impairment. *Psychophysiology.* 2004;41:772-782. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2004.00202.x>
 15. Schulte-Körne G, Deimel W, Bartling J, Renschmidt H. Auditory processing and dyslexia: evidence for a specific speech processing deficit. *Neuroreport.* 1998;9:337-340.
 16. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; [cited by 2020 Mar 25]. Available from: <https://www.R-project.org>
 17. Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, Fischer C, Michie PT, Näätänen R, et al. Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol.* 2009;120:1883-1908. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.07.045>
 18. Kim DS, Kim YB. A Topographically correlational study of P300 and MMN(mismatch negativity) in healthy subjects. *Korean J Clin Lab Sci.* 2007;39:256-263.
 19. Sanju HK, Mohanan A, Kumar P. Mismatch negativity. *Indian Journal of Otolaryngology.* 2015;21:81-87. <https://doi.org/10.4103/0971-7749.155290>
 20. Koles ZJ. Trends in EEG source localization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998;106:127-137.
 21. Dittmann-Balcar A, Jüptner M, Jentzen W, Schall U. Dorsolateral prefrontal cortex activation during automatic auditory duration-mismatch processing in humans: a positron emission tomography study. *Neurosci Lett.* 2001;308:119-122. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(01\)01995-4](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(01)01995-4)
 22. Doeller CF, Opitz B, Mecklinger A, Krick C, Reith W, Schröger E. Prefrontal cortex involvement in preattentive auditory deviance detection: Neuroimaging and electrophysiological evidence. *Neuroimage.* 2003;20:1270-1282.
 23. Deouell LY. The frontal generator of the mismatch negativity revisited. *J Psychophysiology.* 2007;21:188-203. <https://doi.org/10.1027/0269-8803.21.34.188>
 24. Rinne T, Alho K, Ilmoniemi R, Virtanen J, Näätänen R. Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch negativity sources. *Neuroimage.* 2000;12:14-19.
 25. Schönwiesner M, Novitski N, Pakarinen S, Carlson S, Tervaniemi M, Näätänen R. Heschl's gyrus, posterior superior temporal gyrus, and mid-ventrolateral prefrontal cortex have different roles in the detection of acoustic changes. *J Neurophysiol.* 2007;97:2075-2082. <https://doi.org/10.1152/jn.01083.2006>
 26. Hay RA, Roach BJ, Srihari VH, Woods SW, Ford JM, Mathalon DH. Equivalent mismatch negativity deficits across deviant types in early illness schizophrenia-spectrum patients. *Biol Psychol.* 2015;105:130-137. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.01.004>