

## SPECIAL ARTICLE

**J Korean  
Neuropsychiatr Assoc**  
2019;58(2):125-129  
Print ISSN 1015-4817  
Online ISSN 2289-0963  
www.jknpa.org

**Received** April 27, 2019  
**Revised** May 5, 2019  
**Accepted** May 6, 2019

**Address for correspondence**  
Young-Min Park, MD, PhD  
Department of Psychiatry,  
Inje University College of Medicine,  
170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu,  
Goyang 10380, Korea  
**Tel** +82-31-910-7260  
**Fax** +82-31-910-7268  
**E-mail** medipark@hanmail.net

## 주요우울증에서의 사건관련전위

인제대학교 의과대학 정신건강의학교실

박 영 민

## Event-Related Potentials in Major Depressive Disorder

Young-Min Park, MD, PhD

Department of Psychiatry, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

Many event-related potentials (ERPs) studies have been performed in major depressive disorder. ERPs include P50, N170, loudness dependence of auditory evoked potentials (LDAEP), P300, and mismatch negativity (MMN). These ERPs have good time-resolution as noninvasive methods, so they can be used easily in clinical practice and research. For example, ERPs can be used to differentiate patients from healthy people, as well as for assessing the subtype and severity, investigating the psychopathology, and predicting the treatment response in mental disorders. This review focuses on P50, N170, LDAEP, P300, and MMN in major depressive disorders.

**J Korean Neuropsychiatr Assoc 2019;58(2):125-129**

**KEY WORDS** P50 · N100 · N170 · P200 · P300 ·

Loudness dependence of auditory evoked potentials · Mismatch negativity.

## 서 론

사건관련전위는 피험자에게 물리적 특성이 다르지 않은 자극들을 주면서 자극 사이의 관계들을 변화시켜서 뇌파의 변화를 얻는 방법이다. 우울증에서도 사건관련전위 관련 연구들이 많이 출판되고 있다. 사건관련전위를 통해서 우울증 아형의 구분, 심각도의 평가, 정신병리 탐색, 치료 반응성 예측 등을 가능하다는 보고가 나오고 있다. 본고에서는 대표적인 신경생리적 지표인 P50, N170, P300, mismatch negativity (이하 MMN), loudness dependence of auditory evoked potentials (이하 LDAEP) 등에 대해 고찰할 것이다.

## P50

P50은 2개의 동일한 자극이 제시되며 첫 번째 자극(S1)과 두 번째 자극(S2)으로 이루어지는데 정상인의 경우 S2에 의해 발생하는 P50의 진폭이 감소되므로 P50은 조현병의 생물학적 지표로서 많이 연구되고 있다.<sup>1)</sup> 최근 우울증에서도 P50에 대한 소수의 연구가 진행되었고 의미가 있는 결과들이 제시되고 있다. P50은 조현병의 병인 중 정보처리 관련 가설을 근거로 한 전위이다. 조현병은 주변의 여러 자극들 중에서 의미 없는 자극은 제거하고 의미 있는 자극만을 선택해서 전두엽으로 전달하는 능력의 장애를 보이기 때문에

전두엽에 과도한 부하가 걸린다는 가설이다.<sup>2)</sup> 하지만 최근 발표된 연구들에서는 우울증 환자에서도 P50의 이상을 보였다. 한 연구는 정상군, 치료저항성 우울증, 치료에 반응을 보인 우울증 환자의 세 군의 P50을 비교하였다.<sup>3)</sup> 우울증 환자들은 치료 반응성 여부에 상관없이 정상군에 비해 높은 P50 억제율(S2/S1)을 보였다. 이는 우울증 환자에서도 조현병 환자와 마찬가지로 불필요한 자극 혹은 정보에 대한 억제 능력이 떨어져 있음을 의미한다. 특히 치료저항성 환자들의 결함 정도는 더 심하였다. 다른 연구에서 40개월의 유아를 대상으로 P50을 측정하였다. 놀랍게도 P50의 결함이 있던 아이들은 3년 뒤 불안, 우울 증상을 예측할 수 있었다.<sup>4)</sup> 하지만 이러한 P50의 억제 결함의 기전은 명확하게 밝혀지지 않고 있다. P50이 조현병과 관련이 있지만 도파민과의 연관성보다 오히려 세로토닌과의 연관성이 제기되고 있다. 따라서 우울증에서도 P50이 관련성이 있을 것으로 보인다. 하지만 에스시탈프람이 P50에 영향을 주지 못했다는 결과<sup>5)</sup>와 clozapine이나 ondansetron 같은 5HT-3 차단 약물들이 P50에 영향을 준다<sup>6)</sup>는 결과를 종합하면 추후에도 더 많은 연구를 통해 규명해야 할 것으로 보인다.

## N170

N170은 얼굴과 관련된 자극에 반응하는 성분이며 자극이

주어진 후 대략 130~200 ms 지난 시점에서 발생하는 음전위값이다. N170이 나타날 때 활성화되는 뇌 영역을 조사한 연구에서 외측 방추상회와 상측두이랑 부위가 활성화되는 것이 관찰되었다.<sup>5,6)</sup> 이는 기존의 functional MRI 연구에서 안면인식과 관련된 뇌의 해부학적 위치와 일치하는 결과였다. N170에 일부 상이한 주장이 존재한다. N170이 얼굴의 감정의 종류에 관계없이 얼굴의 형태를 부호화하는 주장<sup>7)</sup>과 감정의 종류, 예를 들어 공포 혹은 슬픔을 표현하는 얼굴 표정에서 N170의 크기 변화가 있다는 주장<sup>8,9)</sup>이 그것이다. N170 연구는 우울증보다는 조현병에서 인지기능 손상을 밝히려는 목적으로 많이 이루어졌다. 대부분의 연구에서 조현병 환자는 안면 인식과 얼굴 표정을 통한 감정 인식에 손상이 있는 것으로 나타나고 N170 전위의 크기가 감소되었다.<sup>10)</sup> 최근 시행된 우울증 연구에서는 우울증 환자들은 정상군에 비해서 슬픔을 나타내는 얼굴 표정에 대하여 N170 전위의 크기가 더 증가한다는 결과를 보고하였다.<sup>9)</sup> 다른 연구에서는 초발 우울증, 재발 우울증, 정상 대조군의 N170의 전위 크기를 비교하였는데 초발 환자들은 슬픔, 행복을 나타내는 얼굴 표정에 대해서 정상 대조군보다 더 작은 크기의 N170을 보였고 재발 환자들은 행복을 나타내는 표정에 대해서는 초발 환자와 같은 결과를 보였지만 슬픔에 대해서는 정상 대조군보다 더 큰 크기의 N170을 보였다.<sup>11)</sup> 추가로 N170 전위의 크기는 우울증 삽화의 수가 증가할수록 비례하였다. 따라서 N170은 조현병과 더불어 우울증에서도 생물학적 지표로서 향후 더 연구해 볼 가치가 있을 것으로 보인다.

## N100, P200, LDAEP

N100은 자극이 주어진 후 대략 100 ms 지난 시점에서 발생하는 음전위값이다. 반면 P200은 자극이 주어진 후 대략 200 ms 지난 시점에서 발생하는 양전위 값이다. 본고에서는 55, 65, 75, 85, 95 dB의 5번의 소리 자극을 X축으로 하고 이를 통해 나타난 N100, P200의 진폭의 차이를 Y축으로 하여 기울기 값인 LDAEP에 대하여 집중적으로 언급하려고 한다. LDAEP의 값은 세로토닌의 활성도를 반영한다는 연구 결과가 존재한다. 따라서 우울증의 세로토닌 가설을 설명할 수 있는 비침습적 연구 방법론으로 많은 각광을 받고 있다. LDAEP는 1차 청각 피질에 많은 세로토닌 신경원들의 존재하고 있고 소리 자극을 들려주면 이러한 세로토닌 신경원들이 뇌의 반응을 억제하여 뇌를 보호하는 쪽으로 작용하는 성질을 이용한 방법이다.<sup>12)</sup> 청각 자극을 일정한 간격으로 55, 65, 75, 85, 95 dB 순으로 들려주면 뇌파는 점점 커지게 된다. 그러나 세로토닌 신경원들은 청각 자극에 영향받는 것

을 억제해서 뇌파의 반응을 최소화하려고 노력한다. 이러한 현상을 이용한 것이 LDAEP이다.<sup>13)</sup> 세로토닌의 강도가 낮은 사람은 세로토닌의 억제 기능이 약하므로 소리 자극이 증가함에 따라 N100과 P200의 진폭 차이도 점점 증가하므로 결과적으로 기울기 값인 LDAEP가 크고 세로토닌의 강도가 높은 사람은 세로토닌의 억제 기능이 강하므로 소리 자극이 증가함에 따라 N100과 P200의 진폭 차이가 덜 증가하거나 감소하여 LDAEP가 상대적으로 작다.<sup>13)</sup> 따라서 이와 같은 LDAEP의 특성을 이용하여 우울증 아형의 구분, 심각도의 평가, 정신병리 탐색, 치료 반응성 예측 등을 할 수 있다는 것이다.

## 치료 반응성 예측

LDAEP가 세로토닌 활성도를 반영하기 때문에 치료 반응을 확인하는 연구 방법론으로 많이 사용되었다. 초기 연구자들은 치료 전 LDAEP 값을 이용하여 상대적으로 세로토닌이 낮은 상태(높은 LDAEP 값)의 우울증과 높은 상태(낮은 LDAEP 값)의 우울증으로 구별하여 항우울제인 선택적 세로토닌 재흡수 차단제의 치료 반응성을 조사하였다. 그 결과 치료 전 세로토닌 활성도가 높으면 치료 반응성이 낮고 치료 전 세로토닌 활성도가 낮으면 치료 반응성이 상대적으로 우수하다는 것이다.<sup>14,15)</sup> 다른 연구자들도 같은 연구 결과들을 보고하였다.<sup>16,17)</sup> 추가적인 결과를 보면 치료 전 세로토닌 활성도가 높으면 선택적 세로토닌 재흡수 차단제에는 치료 반응성이 낮았지만 노르에피네프린 재흡수 차단제에는 치료 반응성이 좋았다.<sup>15,16)</sup> 이러한 결과는 우울증이 다양한 병인을 가진 이질적인 집단을 의미하며 LDAEP를 이용하여 맞춤형 치료가 가능할 수 있음을 보여준다. 국내에서도 치료 전 LDAEP를 이용하여 치료 반응을 예측한 연구들이 있었다. 한 연구에서는 범불안장애에서 치료 전 세로토닌 활성도가 낮은 군이 높은 군에 비해서 escitalopram에 대한 치료 반응성이 상대적으로 우수하다는 결과가 나왔다.<sup>17)</sup> 또 다른 연구에서는 우울증 환자에서 치료 전 LDAEP와 Low Resolution Electromagnetic Tomography(LORETA) 분석을 이용한 결과 치료 전 세로토닌 활성도가 낮을수록 선택적 세로토닌 재흡수 차단제에 대한 치료 반응성이 더 좋았다.<sup>18)</sup>

## 감별 진단, 질병 단계 확인, 아형의 구별

LDAEP의 값이 절대적인 수치가 아니라 실험실에 따라 오차가 있을 수 있고 아직 상태 지표(state marker)인지 특성 지표(trait marker)인지에 대한 논란이 있으므로 어느 정도의 한계가 존재한다. 그럼에도 불구하고 몇몇의 연구들은 가능성을 보여주고 있다. 한 연구에서 주요우울증, 양극성장

애, 조현병, 공황장애, 범불안장애, 외상후스트레스장애, 정상 대조군의 LDAEP를 비교하였다.<sup>19)</sup> 정상 대조군을 제외하고 모두 약물 치료를 받고 있었지만 크게 3가지의 의미 있는 결과가 도출되었다. 첫째, 조현병과 양극성장애는 대부분 비전형 항정신병약물을 복용 중이라 세로토닌 억제 효과가 나타남에도 불구하고 정상 대조군보다 세로토닌 활성도가 강하였다. 이는 조현병, 양극성장애가 세로토닌의 과잉 항진에 대한 가설과 일치함을 보여 주고 있다.<sup>20)</sup> 둘째, 주요우울증의 세로토닌 활성도는 정상 대조군과 차이가 없었다. 이는 기존의 세로토닌 가설과는 차이가 났지만 주요우울증이 매우 이질적인(heterogenous) 집단이라는 가설과는 일치하였다.<sup>21)</sup> 이는 아직 논란이 있는 부분이다. 셋째, 조현병과 양극성장애의 세로토닌 활성도는 주요우울증보다 높았다. 다른 연구에서는 조현병의 진행 단계를 LDAEP로 구분하려는 시도를 하였다.<sup>22)</sup> 조현병이 만성화가 되면 될수록 세로토닌 활성도는 점차 증가하여서 10년 이상의 조현병에서는 정상 대조군과 유의한 차이를 보였다. 이러한 연구 결과를 종합해 볼 때 LDAEP가 감별 진단 및 질병의 진행 단계를 구분하는데 있어 가능성을 보여 준다고 하겠다. 아직 재현된 결과를 보이지는 못했지만 LDAEP를 이용하여 우울증의 아형을 구별하려는 시도가 있었다. 한 연구에서 멜랑콜리아 우울증이 비멜랑콜리아 우울증에 비해서 더 높은 세로토닌 활성도를 보인다는 결과를 보여 주었다.<sup>23)</sup> 다른 연구에서는 비전형 우울증이 비전형 증상이 없는 우울증보다 세로토닌 활성도가 낮았다는 연구가 있었다.<sup>24)</sup> 주요우울증에서 조울 경향을 가진 우울증을 LDAEP로 구분하려는 시도도 있었다.<sup>25)</sup> 그러나 두 군의 차이는 없어 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

### 자살의 예측

LDAEP로 세로토닌 활성도의 평가가 가능함으로 일부 연구자들은 LDAEP로 자살 위험성을 예측하는 연구를 시행하였다. 초기 연구자들은 자살 시도의 병력을 가진 환자들을 대상으로 LDAEP를 측정하였다.<sup>26)</sup> 하지만 예상과는 달리 자살 병력이 있는 환자들의 세로토닌 활성도가 높았다. 저자들은 세로토닌 활성도가 자살이 임박했을 때 일시적으로 감소하는 것으로 설명하였다. 하지만 이후 반대되는 결과가 제시되었다. 자살 시도의 병력이 있는 우울증 환자들이 없는 환자들에 비하여 세로토닌 활성도가 감소되었다는 주장이다.<sup>27,28)</sup> 하지만 이 연구 역시 자살 시도 직후 LDAEP가 측정된 것이 아니므로 자살과 LDAEP의 관련성을 명확히 설명했다고 보기 어려웠다. 최근에 자살 시도 직후 LDAEP를 측정하여 이를 정상 대조군과 비교하였다.<sup>29)</sup> 그 결과 오히려

자살 시도 이틀 후에 자살 시도 우울증 군의 세로토닌 활성도가 정상 대조군보다 높았다. 이는 직전 연구와는 반대되는 결과이며 자살에서의 세로토닌과 상반되는 이외의 결과였다. 따라서 아직 자살과 LDAEP 연구에서는 어느 정도의 한계가 있다고 볼 수 있다. 이는 연구진에서 이전 자살 시도 병력이나 실제 자살 시도 직후 혹은 자살 사고 등의 다양한 변수로 연구를 했고 동반 질환이나 재발 여부 등을 통제하지 못했기 때문으로 추정된다.<sup>30)</sup> 향후 연구에 있어서는 보다 많은 수의 피험자를 대상으로 자살 직후 LDAEP를 측정하며 혼란 변수들을 잘 통제하여 연구를 진행해야 보다 의미 있는 결과를 얻을 것이라 생각된다.

## P300

P300은 사건관련전위 중에서 상대적으로 많이 연구되는 분야이다. 두 가지 방법론으로 P300을 측정하게 되는데 첫 번째 방법은 auditory oddball task이고 두 번째 방법은 novelty oddball task이다. 첫 번째 방법으로 측정하는 P300을 P3b라 하며 주로 작업 기억과 주의력 등의 인지기능과 연관되며 대략 300~500 ms에 나타난다.<sup>31)</sup> 두 번째 방법으로 측정하는 P300을 P3a라 하며 주로 자극에 대한 반응 및 정보 처리속도 등의 인지기능과 연관되며 대략 200~300 ms에 나타난다.<sup>31)</sup> 많은 연구에서 우울증 환자의 P300의 진폭은 정상 군보다 낮았고 이는 우울증 환자에서 인지기능의 손상을 시사하였다.<sup>32)</sup> 한 연구에서 낮은 P300의 진폭은 낮은 항우울제 치료 반응성과 연관됨을 보고하였다.<sup>31)</sup> 하지만 다른 연구에서는 진폭의 크기와 치료 반응성은 관련성이 없다는 주장도 제기되었다.<sup>33)</sup> 흥미롭게도 다른 연구에서 우울만 있는 군, 불안만 있는 군, 우울, 불안이 같이 있는 군의 P300을 정상 대조군과 비교했을 때 우울만 있는 군은 P300의 진폭이 감소하고 불안만 있는 군은 증가하며 우울, 불안이 같이 있는 군은 차이가 없었다고 하였다.<sup>34)</sup> P300의 latency에 대한 연구들을 보면 우울증에서는 상대적으로 latency가 증가된다고 보고하였다.<sup>35)</sup> 또한 이러한 latency의 증가는 우울증의 상태에 따라 영향을 받지 않아 특성 변수일 가능성이 높다는 주장이 제기되었다.<sup>36)</sup> 하지만 이러한 P300의 연구 결과는 서로 상반되는 결과가 혼재되어 있어 추후 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.<sup>32)</sup>

## MMN

MMN의 장점은 피험자가 주어지는 자극에 집중력을 유지할 필요가 없기 때문에 피험자의 태도나 동기에 영향을



받아 결과가 편향될 가능성을 줄일 수 있는 유용한 검사 방법이다. 기존 연구들은 MMN이 우울증에서 정보처리의 손상을 반영한다는 결과들을 제시하였다. MMN은 청각 자극 후 100~250 ms에 나타나는 파형으로 자발적인 preattentive function과 연관성이 있다고 알려져 있다.<sup>37)</sup> MMN은 주로 조현병에서 많이 이루어졌고 우울증에서는 아직 연구가 적은 편이다. 최근 조현병, 조울병, 우울증에서 MMN을 비교한 연구가 있었는데 조현병과 조울병과는 달리 우울증에서는 정상적인 양상을 보인다고 보고하였다.<sup>37)</sup> 하지만 한 연구에서 초발 우울증, 재발 우울증, 정상 대조군을 비교한 결과 초발이나 재발에 상관없이 우울증에서는 정상 대조군보다 MMN이 유의하게 감소된 결과를 보여 주었다.<sup>38)</sup> 최근 연구에서도 우울증 환자와 정상 대조군의 비교를 통해 우울증 환자가 MMN이 더 감소함을 보여 주었다.<sup>39)</sup> 이는 우울증 상태에서도 조현병과 마찬가지로 preattentive function과 인지 기능의 저하가 나타날 수 있음을 시사한다고 할 수 있겠다.

## 결 론

우울증에서 다양한 뇌파를 이용한 사건관련전위 연구가 이루어지고 있다. 대표적인 것이 P50, N170, LDAEP, P300, MMN 등이다. 이러한 방법들은 비침습적인 방법으로 뇌파의 장점인 시간 해상도가 높고 접근성이 좋아 연구뿐만 아니라 임상에서도 쉽게 사용할 수 있는 장점이 있다. 사건관련전위를 통해 우울증 아형의 구분, 심각도의 평가, 정신병리 탐색, 치료 반응성 예측 등을 시도하고 있다. 하지만 우울증은 한가지 병인이 아니라 여러 병인이 섞여 있는 이질적인 집단이므로 결과 해석에 있어서 주의가 필요하며 서로 상반되는 결과가 도출될 수 있음을 주지하여야 한다. 또한 절대적 수치를 가지는 것이 아니며 실험실에 따라서 수치가 달라질 수 있어 주의가 필요하다. 따라서 향후 우울증의 사건관련전위 연구에서는 우울증의 표현형을 잘 선택하여 피험자 모집을 시행하고 몇몇의 혼란 변수들을 잘 통제한다면 좀 더 우울증의 실체에 다가갈 수 있을 것이라고 생각한다.

**중심 단어 :** P50 · N100 · N170 · P200 · P300 ·

Loudness dependence of auditory evoked potentials ·

Mismatch negativity.

## Acknowledgments

본 논문은 한국연구재단의 이공학개인지초연구지원사업 연구비 지원(NRF-2018R1D1A1A02085847)에 의하여 이루어짐.

## Conflicts of Interest

The author has no financial conflicts of interest.

## REFERENCES

- 1) Wegrzyn J. P50 sensory gating disorders of auditory evoked potentials (AEP) in persons with schizophrenia. *Psychiatr Pol* 2004;38: 833-845.
- 2) Dissanayake DW, Mason R, Marsden CA. Sensory gating, cannabinoids and schizophrenia. *Neuropharmacology* 2013;67:66-77.
- 3) Wang Y, Fang YR, Chen XS, Chen J, Wu ZG, Yuan CM, et al. A follow-up study on features of sensory gating P50 in treatment-resistant depression patients. *Chin Med J (Engl)* 2009;122:2956-2960.
- 4) Hutchison AK, Hunter SK, Wagner BD, Calvin EA, Zerbe GO, Ross RG. Diminished infant P50 sensory gating predicts increased 40-month-old attention, anxiety/depression, and externalizing symptoms. *J Atten Disord* 2017;21:209-218.
- 5) Jensen KS, Oranje B, Wienberg M, Glenthøj BY. The effects of increased serotonergic activity on human sensory gating and its neural generators. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;196:631-641.
- 6) Adler LE, Cawthra EM, Donovan KA, Harris JG, Nagamoto HT, Olincy A, et al. Improved p50 auditory gating with ondansetron in medicated schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2005;162:386-388.
- 7) Eimer M, Holmes A, McGlone FP. The role of spatial attention in the processing of facial expression: an ERP study of rapid brain responses to six basic emotions. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2003;3:97-110.
- 8) Blau VC, Maurer U, Tottenham N, McCandliss BD. The face-specific N170 component is modulated by emotional facial expression. *Behav Brain Funct* 2007;3:7.
- 9) Zhang D, He Z, Chen Y, Wei Z. Deficits of unconscious emotional processing in patients with major depression: an ERP study. *J Affect Disord* 2016;199:13-20.
- 10) McCleery A, Lee J, Joshi A, Wynn JK, Hellemann GS, Green MF. Meta-analysis of face processing event-related potentials in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2015;77:116-126.
- 11) Chen J, Ma W, Zhang Y, Wu X, Wei D, Liu G, et al. Distinct facial processing related negative cognitive bias in first-episode and recurrent major depression: evidence from the N170 ERP component. *PLoS One* 2014;9:e109176.
- 12) Hegerl U, Juckel G. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *Biol Psychiatry* 1993;33:173-187.
- 13) Hegerl U, Gallinat J, Juckel G. Event-related potentials. Do they reflect central serotonergic neurotransmission and do they predict clinical response to serotonin agonists? *J Affect Disord* 2001;62:93-100.
- 14) Linka T, Müller BW, Bender S, Sartory G. The intensity dependence of the auditory evoked N1 component as a predictor of response to citalopram treatment in patients with major depression. *Neurosci Lett* 2004;367:375-378.
- 15) Linka T, Müller BW, Bender S, Sartory G, Gastpar M. The intensity dependence of auditory evoked ERP components predicts responsiveness to reboxetine treatment in major depression. *Pharmacopsychiatry* 2005;38:139-143.
- 16) Juckel G, Pogarell O, Augustin H, Mülert C, Müller-Siecheneder F, Frodl T, et al. Differential prediction of first clinical response to serotonergic and noradrenergic antidepressants using the loudness dependence of auditory evoked potentials in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1206-1212.
- 17) Park YM, Kim DW, Kim S, Im CH, Lee SH. The loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) as a predictor of the response to escitalopram in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;213:625-632.
- 18) Lee BH, Park YM, Lee SH, Shim M. Prediction of long-term treatment response to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) using scalp and source loudness dependence of auditory evoked potentials (LDAEP) analysis in patients with major depressive disorder. *Int J Mol Sci* 2015;16:6251-6265.
- 19) Park YM, Lee SH, Kim S, Bae SM. The loudness dependence of the

- auditory evoked potential (LDAEP) in schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder, anxiety disorder, and healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:313-316.
- 20) Fukuda K. Integrated theory to unify status among schizophrenia and manic depressive illness. *Med Hypotheses* 2015;85:506-511.
  - 21) Liu B, Liu J, Wang M, Zhang Y, Li L. From serotonin to neuroplasticity: evolvement of theories for major depressive disorder. *Front Cell Neurosci* 2017;11:305.
  - 22) Park YM, Jung E, Kim HS, Hahn SW, Lee SH. Differences in central serotonergic transmission among patients with recent onset, sub-chronic, and chronic schizophrenia as assessed by the loudness dependence of auditory evoked potentials. *Schizophr Res* 2015;168:180-184.
  - 23) Fitzgerald PB, Mellow TB, Hoy KE, Segrave R, Cooper NR, Upton DJ, et al. A study of intensity dependence of the auditory evoked potential (IDAEP) in medicated melancholic and non-melancholic depression. *J Affect Disord* 2009;117:212-216.
  - 24) Lee SH, Park YC, Yoon S, Kim JI, Hahn SW. Clinical implications of loudness dependence of auditory evoked potentials in patients with atypical depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;54:7-12.
  - 25) Park YM, Lee SH. Can the loudness dependence of auditory evoked potentials and suicidality be used to differentiate between depressive patients with and without bipolarity. *Psychiatry Investig* 2013;10:143-147.
  - 26) Juckel G, Hegerl U. Evoked potentials, serotonin, and suicidality. *Pharmacopsychiatry* 1994;27 Suppl 1:27-29.
  - 27) Kim DH, Park YM. The association between suicidality and serotonergic dysfunction in depressed patients. *J Affect Disord* 2013;148:72-76.
  - 28) Chen TJ, Yu YW, Chen MC, Wang SY, Tsai SJ, Lee TW. Serotonin dysfunction and suicide attempts in major depressives: an auditory event-related potential study. *Neuropsychobiology* 2005;52:28-36.
  - 29) Graßnickel V, Illes F, Juckel G, Uhl I. Loudness dependence of auditory evoked potentials (LDAEP) in clinical monitoring of suicidal patients with major depression in comparison with non-suicidal depressed patients and healthy volunteers: a follow-up-study. *J Affect Disord* 2015;184:299-304.
  - 30) Park YM. Relationship between serotonergic dysfunction based on loudness dependence of auditory-evoked potentials and suicide in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Investig* 2015;12:421-424.
  - 31) Jaworska N, De Somma E, Blondeau C, Tessier P, Norris S, Fusee W, et al. Auditory P3 in antidepressant pharmacotherapy treatment responders, non-responders and controls. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:1561-1569.
  - 32) Olbrich S, Arns M. EEG biomarkers in major depressive disorder: discriminative power and prediction of treatment response. *Int Rev Psychiatry* 2013;25:604-618.
  - 33) İşıntaş M, Ak M, Erdem M, Oz O, Ozgen F. Event-related potentials in major depressive disorder: the relationship between P300 and treatment response. *Turk Psikiyatri Derg* 2012;23:33-39.
  - 34) Bruder GE, Kayser J, Tenke CE, Leite P, Schneier FR, Stewart JW, et al. Cognitive ERPs in depressive and anxiety disorders during tonal and phonetic oddball tasks. *Clin Electroencephalogr* 2002;33:119-124.
  - 35) Vandoolaeghe E, Van Hunsel F, Nuyten D, Maes M. Auditory event related potentials in major depression: prolonged P300 latency and increased P200 amplitude. *J Affect Disord* 1998;48:105-113.
  - 36) Kalayam B, Alexopoulos GS. Prefrontal dysfunction and treatment response in geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:713-718.
  - 37) Kenemans JL, Kähkönen S. How human electrophysiology informs psychopharmacology: from bottom-up driven processing to top-down control. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:26-51.
  - 38) Chen J, Zhang Y, Wei D, Wu X, Fu Q, Xu F, et al. Neurophysiological handover from MMN to P3a in first-episode and recurrent major depression. *J Affect Disord* 2015;174:173-179.
  - 39) Qiao Z, Yu Y, Wang L, Yang X, Qiu X, Zhang C, et al. Impaired pre-attentive change detection in major depressive disorder patients revealed by auditory mismatch negativity. *Psychiatry Res* 2013;211:78-84.