



Auditory Function Testing for Types of Dementia: Systematic Reviews and Meta-Analysis

Sihun Park^{1,2} , Woojae Han^{1,2,3} , Tae Hoon Kong^{4,5} , Young Joon Seo^{4,5} , Jaehyun Han⁶ , and Tae Hui Kim⁶ 

¹Laboratory of Hearing and Technology, College of Natural Sciences, Hallym University, Chuncheon; and

²Division of Speech Pathology and Audiology, College of Natural Sciences, Hallym University, Chuncheon; and

³Research Institute of Audiology and Speech Pathology, College of Natural Sciences, Hallym University, Chuncheon; and

⁴Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju; and

⁵Research Institute of Hearing Enhancement, Wonju; and

⁶Department of Psychiatry, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

치매 환자를 위한 청각 검사의 체계적 문헌 고찰 및 메타 분석

박시훈^{1,2} · 한우재^{1,2,3} · 공태훈^{4,5} · 서영준^{4,5} · 한재현⁶ · 김태희⁶

한림대학교 자연과학대학 HearT 실험실,¹ 언어청각학부,² 청각언어연구소,³

연세대학교 원주의과대학 이비인후과학교실,⁴ 청각재활 연구소,⁵ 연세대학교 원주의과대학 정신과학교실⁶

Received July 31, 2020
Revised August 26, 2020
Accepted September 11, 2020
Address for correspondence
 Woojae Han, PhD
 Division of Speech Pathology
 and Audiology,
 College of Natural Sciences,
 Hallym University
 8603 Natural Science Building,
 1 Hallym Daehak-gil,
 Chuncheon 24252, Korea
Tel +82-33-248-2216
Fax +82-33-256-3420
E-mail woojaehan@hallym.ac.kr

It is acknowledged that there is a negative relationship between dementia and auditory function in older adults. This study conducted a systematic review and meta-analysis based on the data of audiologic testings from patients with neurodegenerative diseases in terms of auditory event-related potentials and central auditory processing tests, while focusing on Alzheimer's disease (AD), dementia with Lewy bodies (DLB), and Parkinson's disease dementia (PDD). A total of 34765 articles were retrieved from the seven electronic databases. After being screened by Participants, Index test, Control, Outcomes, Study design (PICOS) criteria, 129 articles for AD were included and then 72 articles were applied to the meta-analysis. However, five and six articles were systematically reviewed for the auditory functions of DLB and PDD, respectively, due to a small number of articles. The results of meta-analysis showed a significant difference between patients with AD and age-matched normal subjects, for N200 and P300 latency, P300 amplitude, and the behavioral central auditory processing tests, although there was a high heterogeneity. On the other hand, the systematic review indicated that the results of mismatch negativity test might distinguish auditory performance of DLB patients from that of PDD. Furthermore, for P300 amplitude, anterior to posterior distribution of brain resulted in meaningful difference of auditory function between AD and DLB patients. In sum, current review study suggests that lesion and degree of auditory (dys)function may be different depending on the type of dementia, although future research should be followed.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2021;64(2):47-69

Key Words Alzheimer's disease · Auditory event-related potentials · Central auditory processing · Dementia with Lewy bodies · Parkinson's disease dementia.

서론

최근 청각 기능의 결손이 치매의 위험 요인으로 주목받게 되면서¹⁾ 청각 검사를 치매 진단에 활용하고자 하는 일련의 연구들이 활발히 진행되고 있다.²⁾ 구체적으로, 알츠하이머병 (Alzheimer's disease, AD) 환자에게 청성유발전위(auditory event-related potentials)의 여러 요소들 중 N200과 P300 측정 파형의 잠복기(latency)와 P300 반응의 진폭(amplitude)을 분석한 결과들을 바탕으로 메타 분석을 실시한 연구에서는 정상 인지 기능의 대조군과 비교 시 AD 환자의 N200과 P300 잠복기가 유의하게 지연되었고^{3,4)} P300의 진폭은 유의하게 감소하였다.⁵⁾ 이러한 선행 연구들은 임상 적용을 위한 기초적 자료제공은 가능하지만, 대부분의 개별 연구에서 한계점으로 보고하였듯이 특정 요소의 측정 반응에만 초점을 두어 아쉽게도 청각적 정보처리 및 인지 과정을 종합적으로 파악하지 못하였다.⁶⁾ 즉, 청각 기관을 통한 선택적 주의력(selective attention)과 관련 있는 N100, 소리의 음향적 특성 분석의 기초 능력(elementary feature analysis)과 연관된 N200, 청각 정보 처리 및 청각적 인지 기능을 측정하는 P300 등 여러 요소들의 결과들을 근거로 중추청각기관의 경로를 전반적으로 확인하고 치매 환자들의 청각 처리 능력을 종합적으로 이해할 필요가 있다.⁷⁾

대표적으로 알려진 퇴행성 뇌 질환은 AD, 파킨슨병(Parkinson's disease, PD), 루이소체치매(dementia with Lewy bodies, DLB), 파킨슨병치매(Parkinson's disease dementia, PDD) 등으로, 공통적으로 변형된 단백질의 비정상적 침착으로 인한 변형단백질환(proteinopathy)을 특징으로 한다. 그러나 퇴행성 뇌질환으로 인한 치매는 한 종류의 변형 단백질로 야기된 문제보다는 여러 변형 단백질들의 복합적인 영향을 받게 되기에, 유형이 다른 치매들 간에도 증상이 비슷하게 나타나는 경우가 흔하다.⁸⁾ 예를 들어, 사후 부검 연구에서는 일부 DLB 환자에서 베타-아밀로이드가 검출되기도 하고, 역으로 후기 AD 환자에서는 알파-시누클레인의 변형된 형태인 루이소체(Lewy body, LB)가 관찰되기도 한다.⁹⁾ 특히, AD, DLB, PDD는 그 형태가 많이 중복되기에 진단에 어려움이 있으며, 이들의 관계를 밝히기 위한 연구가 계속해서 진행되고 있다.⁸⁾ 1995년에 DLB는 AD와 PDD로 부터 임상병리학적으로 구분이 되었으나, 2014년까지도 DLB를 다른 유형의 치매로 오진하는 경우가 많아 최근에도 계속해서 진단 기준이 수정되고 있다.¹⁰⁾

Hardy 등¹¹⁾은 치매의 유형에 따른 피질의 구조적 또는 위치적 손상이 청각 기능 저하에 정도의 차별적 영향을 줄 수 있다고 보고하였다. 즉, 치매는 청각 기능이 비교적 잘 보존되는

유형이 있는 반면, 심각한 청각 기능 손상을 보이는 치매의 유형이 있다. 청각적 기능 손상과 관련된 뇌 네트워크의 병리학적 위치를 구분해보면, AD 환자의 경우 후측대상피질(posterior cingulate cortex), 췌기앞소엽(precuneus), 측두두정부(temporo-parietal cortices)로,¹¹⁾ 해당 위치의 손상은 복잡한 음향 환경에서 음원의 위치를 파악하는 능력이 저하되며¹²⁾ 청각장면분석(auditory scene analysis)이 어려워지고¹³⁾ 소리에 대한 민감도가 증가하게 된다.¹⁴⁾ 반면, DLB와 PDD의 의 병리학적 위치는 피질-피질하 회로(cortico-subcortical circuits)로써 해당 부위의 손상은 청각적 자극에 대한 탐지 및 분석이 어렵고 청각장면분석 능력이 저하되어^{15,16)} 궁극적으로는 청각적 주의력과 작업 기억력에 부정적 영향을 끼치게 된다.¹⁷⁾ 이러한 다양한 치매 유형들의 청각 기능의 차이에 따라 청각 검사를 환자들에게 적용하여 그 유형을 세분화하고자 하는 연구들이 시도되고 있으나,¹⁸⁻²⁰⁾ 실제 임상 현장의 적용까지는 많은 검증이 필요한 상황이다.

치매 환자의 청각 검사 결과들을 바탕으로 실시한 기존의 메타 분석 연구는 다음과 같은 한계점을 갖는다. 청성유발전위 검사들 중 특정 요소만의 메타 분석 결과를 제공했고, 1995년 이전 문헌을 포함하여 치매 유형에 따른 연구 대상을 구분하지 못하였을 가능성이 높고, 치매 환자의 주관적 측정 결과에 대한 메타 분석 문헌의 부재 등이다. 따라서 본 중설 논문에서는 비교적 비슷한 증상으로 진단이 까다로운 AD, DLB, PDD 환자들에게 객관적 및 주관적으로 실시한 청각 검사들을 적용한 문헌들을 검색하고 세분화하여 분류한 후 메타 분석을 실시하여 현재 치매 환자들의 청각 결과들을 종합적으로 정리하고자 한다.

본론

체계적 문헌 검색의 전략과 선정

문헌 선정, 데이터 추출과 분석, 문헌의 포함과 제외 방법은 Participants, Index test, Control, Outcomes, Study design (PICOS) 기준을 적용하였다.²¹⁾ 즉, 문헌은 PICOS 기준에 의거하여 선정 및 분류되었으며, 구체적인 체계적 문헌 고찰의 과정은 PRISMA 2015 Flow Diagram을 참고하여 작성하였다.²²⁾ 체계적 문헌 고찰의 모든 과정은 두 명의 저자에 의해 독립적으로 평가되었다. 추출된 데이터 및 문헌이 두 저자에 의해 합의가 이루어지지 않은 경우에는 문헌을 재검토하여 논의하였다. 본 연구에 적용한 PICOS 기준은 Table 1에 기술하였다.

Table 1. Participants, Index test, Control, Outcomes, and Study designs (PICOS) strategy used in the study

PICOS	Contents
Participants	Clearly mentioned as an Alzheimer disease or Parkinson's disease dementia or Dementia with Lewy bodies
Index test	All the audiological testing (i.e., Speech perception, Speech recognition, PTA, OAE, ABR, AMLR, ALR, etc.)
Control	Comparison with a control group or repeated measures
Outcomes	Outcome measure(s) related to audiological testing results
Study design	Randomized controlled trials, non-randomized controlled trials, cohort studies (with a control comparison), and repeated measures (pre- and post- comparisons)

PTA: puretone audiometry, OAE: otoacoustic emission, ABR: auditory brainstem response, AMLR: auditory middle latency response, ALR: auditory late latency response

문헌 발견(Identification)

본 종설에서는 AD, DLB, PDD 환자군을 대상으로 청각 검사를 적용한 연구만을 선정하고 수집하였다. 연구 목적에 따른 구체적인 문헌 선정을 위해, 7개의 전문 학술 전자 데이터베이스인 Pubmed, Embase, Medline, Web of science, SciELO, Scopus, Cochrane Library에서 문헌을 검색하였다. 검색어는 의학주제명표목(Medical Subject Headings, MeSH) 용어 및 선행 문헌에서 자주 표현된 용어에서 확인하였다: 'Alzheimer disease(AD)' OR 'Parkinson's disease Dementia (PDD)' OR 'Dementia with Lewy bodies(DLB)' OR 'Proteinopathy' OR 'Lewy' OR 'Dementia' OR 'Alzheimer' AND 'Auditory function' OR 'Biomarker' OR 'Auditory perception' OR 'Speech perception' OR 'Electroencephalography(EEG)' OR 'Speech recognition' OR 'Evoked potential' OR 'Event-related potential' OR 'Electrophysiology' OR 'Auditory stimulation' OR 'Behavioral' OR 'Objective' AND 'Pure tone audiometry(PTA)' OR 'Mismatch negativity(MMN)' OR 'P300(P3)' OR 'N100(N1)' OR 'N200(N2)' OR 'P100(P1)' OR 'N400(N4)' OR 'Auditory brainstem response(ABR)' OR 'Otoacoustic emission(OAE)' OR 'Auditory steady-state response(ASSR)' OR 'Auditory middle latency response(AMLR)'.

출간기간에 따른 문헌들의 선정기준은 The Consortium on Dementia with Lewy bodies에서 DLB의 진단기준을 설정하고 별개의 임상 증후군으로 인정되어 DLB가 AD 및 PDD와의 임상 병리학적 분리가 구체화된 1995년 1월을 기점으로 하였다.²³⁾ 즉, 1995년 1월~2020년 5월까지의 문헌이 본 논문에 포함되었다. 본 종설에서는 연구논문만을 포함하여 서적, 종설, 학회 초록, 메타 분석 연구는 제외되었으며, 경도인지장애 및 동물 연구 또한 제외시켰다.

문헌 선별(Screening)

7개의 전문 학술 전자 데이터베이스를 사용하여 34765개의 문헌이 검색되어 스크리닝 단계에 포함되었다(Fig. 1, Identifi-

cation level). 그 중 중복되는 문헌(n=6762)을 제거하여 28003개의 문헌이 선별되었고, 문헌의 초록을 PICOS 기준에 의거하여 두 명의 저자에 의해 독립적으로 검토되었다. 결과적으로 19006개의 문헌이 제거되어 총 8997개의 문헌이 선정기준 평가 단계에 포함되었다(Fig. 1, Screening level). 즉, 선정기준 평가 단계에 포함된 문헌들은 PICOS 기준을 충족하거나, 초록의 내용만으로는 평가하기 어려운 경우를 모두 포함하였다.

선정 기준(Eligibility)의 검토 및 최종 선정(Inclusion)

다양한 이유로 PICOS 기준을 충족하지 못한 8860개의 문헌이 제거되어, 결과적으로 137개의 문헌이 선정기준에 만족하였다(Fig. 1, Eligibility level). 그 중 129개의 문헌이 AD 환자군을 포함하였으며, DLB와 PDD 환자군을 포함한 문헌은 각각 5개와 6개였다(Fig. 1, Included level). 해당 문헌에서 주로 사용된 청각 검사들은 청성유발전위 검사, 중추청각검사, 청각단어회상검사, 순음청력검사, 단어인지검사, 문장인지검사 등이다.

AD 환자군을 포함한 개별 문헌에서 데이터를 추출하는 과정 중 표준편차 데이터 누락(5/26), 구체적인 수치의 누락(11/26), 검사 도구간의 상관 분석 결과만을 제시하여 고유의 데이터 확인이 불가(3/26), 연구대상자 간의 혼재된 결과 제시(3/26), 전체적인 데이터만을 제시한(4/26), 총 26개의 문헌이 추가적으로 제거되었다. 데이터의 추출 과정에서 선정기준을 만족하였으나, 포함된 문헌 수가 6개 이하로 매우 적어 메타 분석에 포함되지 못한 검사는 P100 진폭, P100 잠복기, N100 진폭, P200 진폭, N200 진폭, mismatch negativity (MMN) 잠복기, MMN 진폭, Pa/Pb, puretone audiometry (PTA), auditory brainstem response(ABR)였으며, 총 31건의 문헌이 이에 포함되었다. 따라서, 메타 분석을 실시하기 위해 최종 72개의 문헌이 포함되었다(Fig. 1, Analysis level).

AD 환자의 청각 기능에 관한 메타 분석

메타 분석에 사용된 문헌은 AD 환자의 청각 검사 결과, 실

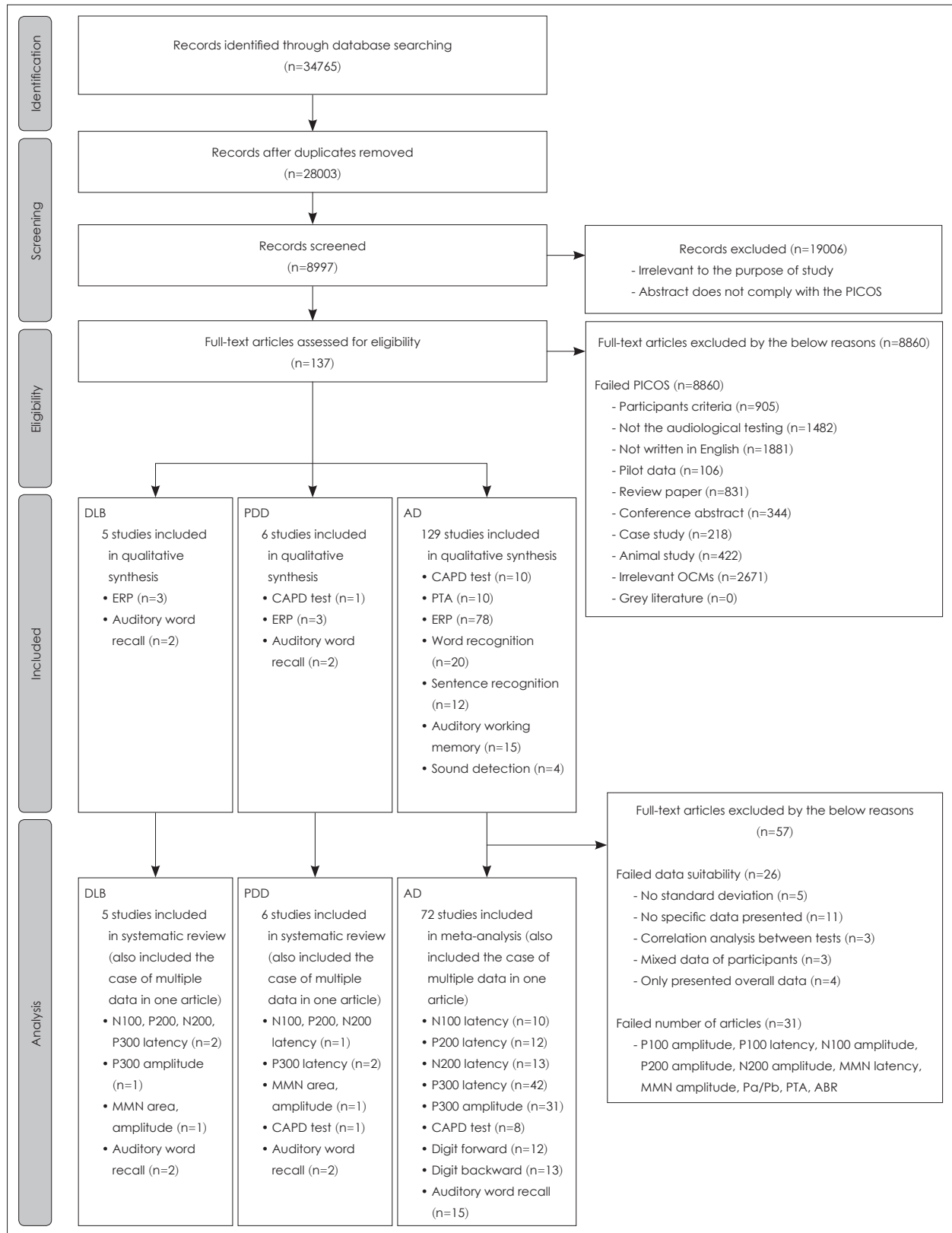


Fig. 1. Flowchart of the study identification, eligibility, and inclusion process based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses (PRISMA) criteria. PICOS: Participants, Index test, Control, Outcomes, Study design, DLB: dementia with Lewy bodies, PDD: Parkinson's disease dementia, AD: Alzheimer's disease, ERP: event-related potential, CAPD: central auditory processing disorder, PTA: puretone audiometry, OCM: outcome, MMN: mismatch negativity, ABR: auditory brainstem response.

험군과 동일 연령의 대조군 결과, 적절한 결과 측정 데이터를 모두 포함하였다. 효과 크기의 계산은 실험군과 대조군의 평균, 표준편차, 연구대상자의 수를 사용하였고, 청성유발전위 반응 및 청각적 수행력을 확인한 실험 결과임에도 대부분의 연구는 검사 설정 및 검사 도구의 다양성으로 인해 표준화된 평균 차이(standardized mean difference, SMD)로 효과 크기가 계산되었다.²⁴⁾ 모든 효과 크기는 95%의 신뢰구간을 갖는 확률효과모델(random effect model)을 사용하였으며, 하위군 분석은 하위군 간의 혼합 효과 Q검정을 사용하여 효과 크기를 비교하였다.²⁵⁾ 하나의 문헌에서 여러개의 데이터가 추출될 경우 각각의 데이터는 개별적인 데이터로 간주하여 분석을 실시하였다. 예를들어, 하나의 문헌에서 특정 요소의 반응을 다양한 전극위치에서 확인할 때 각각의 결과는 개별 데이터로 간주된다. 전극위치는 같지만 자극음에 따른 반응을 측정할 경우에도 자극음에 따른 각각의 반응 결과가 개별 데이터로 간주된다. 깔때기 도표(funnel plot)와 Egger's 회귀 비대칭 분석은 출판편향(publication bias)을 확인하기 위해 사용되었다.²⁶⁾ 메타 분석을 위해 Comprehensive Meta-Analysis(Ver. 3, Biostat Inc., Englewood, NJ, USA) 프로그램 사용하였다.

본 메타 분석에 사용된 72개의 문헌들의 데이터를 바탕으

로 Fig. 2를 제작하여 AD 환자군과 대조군의 각 검사별 차이값을 가시화하였다. 메타 분석 및 Egger's 회귀 비대칭 분석의 결과는 Table 2에 정리하였다. 대부분의 메타 분석 결과에서 높은 이질성($I^2 \geq 75\%$)이 확인되어 청성유발전위 검사는 측정 전극과 자극음의 종류를 구분하여 하위군 분석을 실시하였다. 또한, 주관적 청각검사에서는 검사 도구의 종류, 검사의 특성을 고려하여 지연시간, 측정된 귀에 대해 하위군 분석을 실시하였다. 메타 분석의 숲 그림(forest plot)은 부록(Appendix 1, 2, and 3)에 제시하였다.

객관적 청성유발전위 검사

N100 latency

N100 잠복기의 메타 분석은 12개의 문헌에서 총 15개의 데이터로 실시하였다. 15개의 데이터 평균은 다른 측정 요소들과 함께 Fig. 2A에 제시하였다(AD mean: 107.15 ± 10.74 ms, control mean: 107.00 ± 14.59 ms). AD 환자군과 대조군의 N100 잠복기를 비교한 메타 분석 결과는 유의한 차이를 보이지 않았으며[SMD=0.672, 95% confidence interval(CI)=-0.051 to 1.395, $p=0.069$], 높은 이질성이 확인되었다($I^2=94.15\%$). Egger's 회귀 비대칭 분석시 출판편향이 존재함을

Table 2. Summary of meta-analysis results for 72 articles in Alzheimer's disease and Egger's regression

Characteristic	Studies	Effect size and 95% CI				Homogeneity tests			
		Standard means diff	Lower limit	Upper limit	p	Q	df (Q)	p	I^2
N100 latency	12	0.672	-0.051	1.395	0.069	153.733	9	<0.001	94.15
P200 latency	10	0.129	-0.131	0.389	0.331	28.448	11	0.003	61.33
N200 latency	13	1.144	0.475	1.813	0.001	164.962	12	<0.001	92.73
P300 latency	42	1.220	0.936	1.504	<0.001	482.119	41	<0.001	91.50
P300 amplitude	31	-0.595	-0.907	-0.284	<0.001	358.502	30	<0.001	91.63
CAPD	8	-1.299	-1.512	-1.086	<0.001	8.091	7	0.325	13.49
Digit forward	12	-0.659	-0.918	-0.399	<0.001	19.162	11	0.058	42.59
Digit backward	13	-0.901	-1.179	-0.624	<0.001	24.852	12	0.016	51.71
Auditory word recall	15	-2.308	-2.767	-1.848	<0.001	339.334	14	<0.001	95.87
Egger's regression		Intercept	Standard error	Lower limit	Upper limit	p (1-tailed)	p (2-tailed)	df	t-value
N100 latency		12.199	3.047	5.617	18.781	0.001	0.002	13	4.004
P200 latency		-0.678	2.423	-5.912	4.556	0.392	0.784	13	0.280
N200 latency		6.772	2.586	1.226	12.319	0.010	0.020	14	2.619
P300 latency		6.089	1.067	3.959	8.219	<0.001	<0.001	67	5.706
P300 amplitude		-6.934	1.576	-10.093	-3.775	<0.001	<0.001	54	4.401
CAPD		-3.461	0.700	-4.932	-1.990	<0.001	<0.001	18	4.943
Digit forward		-2.997	2.715	-9.047	3.054	0.148	0.296	10	1.104
Digit backward		-4.315	2.510	-9.840	1.210	0.057	0.114	11	1.719
Auditory word recall		2.671	1.538	-0.528	5.870	0.048	0.097	21	1.736

CI: confidence interval, CAPD: Central auditory processing disorder

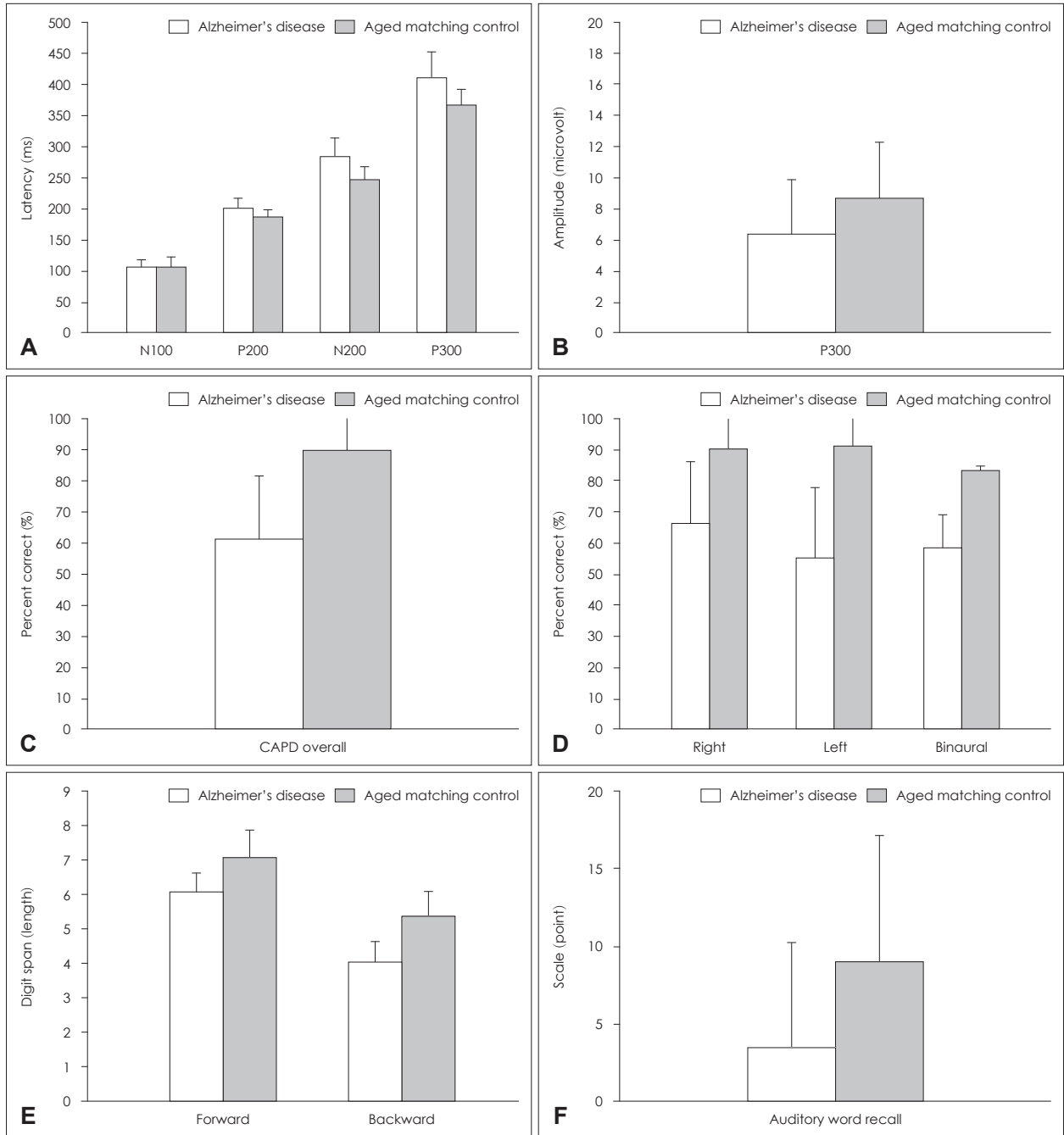


Fig. 2. Mean comparison between Alzheimer's disease and age matched groups plotted by 74 articles included in the meta-analysis. Latency auditory evoked potential (A), amplitude auditory evoked potential (B), central auditory processing tests (C), ear side of panel C (D), digit span (E), auditory word recall (E).

확인하였다[intercept=12.199, standard error(SE)=3.047, $p < 0.001$]. 높은 이질성으로 인해 측정 전극에 대해 하위군 분석을 실시하였으나, 자극음의 종류는 포함된 15개의 데이터가 1000 Hz의 배경음, 2000 Hz의 목표음으로 동일하여 하위군 분석을 실시하지 않았다.

전극 위치에 따른 하위군 분석 후에도, 여전히 높은 이질성이 관찰되었다(SMD=1.973, 95% CI=0.626 to 3.321, $p =$

0.004; $I^2=93.37%$). 하위군 분석에 포함된 15개 데이터의 전극 위치(데이터수)는 Cz(8/15), Fz(2/15), Oz(1/15), Pz(4/15)였고, 주요 전극 위치의 효과 크기는 Oz(SMD=4.366, 95% CI=1.799 to 6.933, $p < 0.001$), Fz(SMD=2.621, 95% CI=0.845 to 4.397, $p = 0.004$), Pz(SMD=1.366, 95% CI=0.136 to 2.596, $p = 0.030$), Cz(SMD=0.885, 95% CI=0.012 to 1.759, $p = 0.047$)의 순으로 확인되어 Oz 위치에서 AD 환자군과 대조군의 N100의 잠복

기 차이가 상대적으로 가장 컸다.

P200 latency

P200 잠복기에 관한 메타 분석은 10개의 문헌에서 총 15개의 데이터를 추출하여 수행하였다. 포함된 15개의 데이터 평균은 Fig. 2A에 제시하였다(AD mean: 200.19±15.99 ms, control mean: 187.43±12.21 ms). Egger's 회귀 비대칭 분석 결과에서 출판편향이 존재하지 않았지만(intercept=-0.678, SE=2.423, $p=0.392$), 종합적인 메타 분석의 결과는 유의한 차이를 확인할 수 없었고(SMD=0.129, 95% CI=-0.131 to 0.389, $p=0.331$), 중간크기의 이질성이 확인되어($I^2=61.33%$) 하위군 분석을 측정 전극 및 자극음의 종류에 대해 실시하였다.

하위군 분석에 포함된 15개의 전극 위치(데이터수)는 C5(1/15), C6(1/15), Cz(8/15), Fz(1/15), Pz(4/15)였으며, 자극음의 종류는 1000/2000(12/15)와 250/4000(2/15)의 배경음/목표음(데이터수), 800 Hz 단일 자극음(1/15)이었다. 전극 위치에 따른 하위군 분석의 결과로 어느 정도 이질성이 해결되었으나, 여전히 중간크기의 이질성이 확인되었다(SMD=0.134, 95% CI=-0.173 to 0.440, $p=0.394$; $I^2=55.69%$). 하위군 분석으로 확인된 효과 크기는 C5(SMD=4.366, 95% CI=-0.529 to 1.396, $p=0.377$), Pz(SMD=0.307, 95% CI=-0.160 to 0.775, $p=0.197$), Fz(SMD=0.214, 95% CI=-0.775 to 1.203, $p=0.671$), Cz(SMD=0.015, 95% CI=-0.336 to 0.365, $p=0.935$), C6(SMD=-0.253, 95% CI=-1.212 to 0.707, $p<0.001$)의 측정 전극 순이었다. C5 위치에서 P200의 잠복기 차이가 비교적 컸으나 통계적으로 유의한 차이를 보여주지는 않았다. 또한, 해당 위치에서 측정된 데이터의 개수는 1개로 다른 전극 위치와의 직접적인 효과크기 비교가 어려웠다.

자극음에 따른 하위군 분석 또한 이질성이 어느 정도 해결이 되었으나, 중간 크기의 이질성이 확인되었다(SMD=0.069, 95% CI=-0.285 to 0.424, $p=0.702$; $I^2=55.69%$). 1000/2000 Hz 집단에서 가장 큰 효과 크기를 보였으며(SMD=0.185, 95% CI=-0.081 to 0.452, $p=0.173$), 그 다음으로 250/4000 Hz의 자극음 집단(SMD=0.089, 95% CI=-0.549 to 0.728, $p=0.784$), 800 Hz 단일 자극음 집단 순으로 확인되었으나 모두 통계적으로 유의하지 않았다(SMD=-0.415, 95% CI=-1.234 to 0.403, $p=0.320$).

N200 latency

N200 잠복기의 메타 분석은 13개의 문헌에서 총 16개의 데이터를 추출 후 실시하였다. 추출된 16개의 데이터의 평균은 Fig. 2A에 제시되었다(AD mean: 283.05±31.66 ms, control mean: 246.85±20.45 ms). Egger's 회귀 비대칭 분석에서 출

판편향이 나타났다(intercept=6.772, SE=2.586, $p=0.010$). 전반적으로 N200 잠복기에 유의한 차이를 보였으나(SMD=1.144, 95% CI=0.475 to 1.813, $p<0.001$), 높은 이질성으로 인해 전극 위치에 따른 반응의 잠복기를 하위군 분석으로 실시하였다($I^2=92.73%$). 포함된 16개의 데이터는 모두 배경음 1000 Hz, 목표음 2000 Hz를 사용하였다.

하위군 분석에 사용된 16개의 데이터(데이터수)는 Cz(9/16), Pz(2/16), Fz(5/16)의 전극위치에서 측정되었으며, 하위군 분석을 진행하였음에도 높은 이질성이 확인되었다(SMD=1.930, 95% CI=0.594 to 3.267, $p=0.005$; $I^2=90.97%$). 각 하위군의 효과 크기는 Fz(SMD=3.281, 95% CI=1.539 to 5.023, $p<0.001$), Pz(SMD= 2.084, 95% CI=1.027 to 3.141, $p<0.001$), Cz(SMD=0.911, 95% CI=0.131 to 1.691, $p=0.022$)의 순으로 나타나, Fz 위치에서 측정된 N200의 잠복기가 AD 환자군과 대조군 간의 차이를 명확하게 보여주는 것으로 확인되었다.

P300 latency

P300 잠복기의 메타 분석은 42개의 문헌이 포함되었으며, 총 69개의 데이터가 사용되었다. 포함된 69개의 데이터 평균은 다른 측정 요소와 함께 Fig. 2A에 제시하였다(AD mean: 410.22±40.80 ms, control mean: 366.46±25.98 ms). P300 잠복기의 메타 분석 결과에서는 유의한 차이가 확인되었지만(SMD=1.220, 95% CI=0.936 to 1.504, $p<0.001$), 이질성 또한 높게 확인되었다($I^2=91.50%$). 출판편향도 존재하였기에(intercept=6.089, SE=1.067, $p<0.001$), 자극음 종류와 전극 위치에 따른 하위군 분석을 진행하였다.

하위군 분석을 실시하여 어느 정도 이질성이 해결되었지만, 이질성은 여전히 높았다[전극위치: (SMD=1.315, 95% CI=0.758 to 1.872, $p<0.001$; $I^2=86.52%$), 자극음: (SMD=0.960, 95% CI=0.261 to 1.659, $p=0.007$; $I^2=86.52%$)]. 전극 위치에 따른 하위군 분석에 포함된 69개의 데이터 중에서 문헌에서 주로 사용된 전극(데이터수)인 Cz(26/69), Fz(15/69), Pz(25/69)의 결과를 바탕으로 비교하였다. 전극 위치에 따른 효과 크기는 Pz(SMD=1.332, 95% CI=0.974 to 1.690, $p<0.001$), Fz(SMD=1.096, 95% CI=0.745 to 1.446, $p<0.001$), Cz(SMD=1.332, 95% CI=0.974 to 1.690, $p<0.001$) 순으로 나타나 Pz의 전극 위치에서 AD 환자군과 대조군 간의 P300 잠복기의 차이가 가장 크게 확인되었다.

자극음에 따른 하위군 분석에 포함된 데이터의 자극음 종류(데이터수)는 1000/2000 Hz(57/69), 1601/402 Hz(1/69), 250/4000 Hz(1/69), 500/1000 Hz(3/69), 750/2000 Hz(3/69), 980/1970 Hz(1/69), 숫자(1/69), 자극음 데이터 없음(2/69)으로 다양했다. 각 자극음 하위 그룹의 효과 크기는 다음과 같다:

1000/2000 Hz(SMD=1.334, 95% CI=1.089 to 1.580, $p < 0.001$), 1601/402 Hz(SMD=0.450, 95% CI=-1.479 to 2.380, $p=0.647$), 250/4000 Hz(SMD=0.887, 95% CI=-0.916 to 2.690, $p=0.335$), 500/1000 Hz(SMD=0.410, 95% CI=-0.630 to 1.451, $p=0.439$), 750/2000 Hz(SMD=1.236, 95% CI=0.210 to 2.263, $p=0.018$), 980/1970 Hz(SMD=-1.189, 95% CI=-3.106 to 0.728, $p=0.224$), 숫자(SMD=3.687, 95% CI=1.276 to 6.097, $p=0.003$), 자극음 데이터 없음(SMD=1.108, 95% CI=-0.162 to 2.378, $p=0.087$).

P300 amplitude

P300 진폭의 메타 분석은 31개의 문헌에서 총 56개의 데이터가 포함되었다. 56개의 데이터의 평균은 Fig. 2B에 제시하였다. 대조군(8.69±3.54 μ V)에 비해 AD 환자군의 P300 진폭평균은 6.39±3.48 μ V로 작았다. 메타 분석 결과, P300 진폭의 유의한 차이가 확인되었으나(SMD=-0.595, 95% CI=-0.907 to -0.284, $p < 0.001$) 높은 이질성이 확인되었고($I^2=91.63%$), 출판편향 또한 존재하였다(intercept=-6.934, SE=1.576, $p < 0.001$). P300의 진폭 역시 높은 이질성으로 인해 전극 위치와 자극음의 하위군 분석을 실시하였다.

하위군 분석 실시 후에도 여전히 높은 이질성이 관찰되었다[전극위치: (SMD=-1.036, 95% CI=-1.594 to -0.477, $p < 0.001$; $I^2=88.15%$), 자극음: (SMD=-0.844, 95% CI=-1.526 to -0.162, $p=0.015$; $I^2=88.15%$)]. 전극 위치에 따른 하위군 분석으로 C3(SMD=-2.922, 95% CI=-5.025 to -0.819, $p=0.006$), C4(SMD=-2.658, 95% CI=-4.733 to -0.584, $p=0.012$), FCz(SMD=-0.468, 95% CI=-2.423 to 1.486, $p=0.639$), Oz(SMD=-2.733, 95% CI=-4.648 to -0.818, $p=0.005$)는 각각 한 개의 데이터만이 추출되어 분석되었으므로 직접적인 비교가 어려웠다. 따라서, 전극 위치(데이터수)는 Cz(19/56), Fz(12/56), Pz(21/56)의 결과가 비교되었다. 전극 위치에 따른 효과 크기는 Cz(SMD=-0.698, 95% CI=-1.135 to -0.261, $p=0.002$), Pz(SMD=-0.696, 95% CI=-1.110 to -0.283, $p < 0.001$), Fz(SMD=-0.593, 95% CI=-1.139 to -0.047, $p=0.033$)의 순으로 확인되어, Cz의 전극 위치에서 AD 환자군과 대조군 간의 P300 진폭의 차이가 가장 크게 나타났다.

자극음 하위군 분석에 포함된 데이터(데이터수)는 1000/2000 Hz(43/56), 250/4000 Hz(1/56), 500/1000 Hz(2/56), 750/2000 Hz(3/56), 800/1200 Hz(3/56), 980/1970 Hz(1/56), 자극음 데이터 없음(3/56)이었다. 하위군 분석의 효과 크기 결과는 1000/2000 Hz(SMD=-0.736, 95% CI=-1.036 to -0.436, $p < 0.001$), 250/4000 Hz(SMD=-0.240, 95% CI=-2.166 to 1.686, $p=0.807$), 500/1000 Hz(SMD=-0.633, 95%

CI=-2.010 to 0.745, $p=0.368$), 750/2000 Hz(SMD=-0.217, 95% CI=-1.315 to 0.881, $p=0.699$), 800/1200 Hz(SMD=-2.722, 95% CI=-3.957 to -1.487, $p < 0.001$), 980/1970 Hz(SMD=-0.468, 95% CI=-2.484 to 1.548, $p=0.649$), 자극음 데이터 없음(SMD=-0.636, 95% CI=-1.748 to 0.476, $p=0.262$)이었다.

주관적 중추청각행동검사

중추청각장애검사 배터리

중추청각장애검사는 8개의 문헌이 포함되어 총 20개의 데이터가 메타 분석에 사용되었다. 20개의 데이터 평균은 Fig. 2C에 제시하였다(AD mean: 61.20±20.15%, control mean: 90.03±10.41%). 흥미롭게도, Fig. 2D에서는 AD 환자군의 우측 귀 수행력이 66.36±19.78%였으며, 대조군은 90.49±11.58%의 수행력을 보였다. 좌측 귀 수행력의 평균은 AD 환자군이 55.39±22.46%였고, 대조군은 91.15±10.32%로, AD 환자군은 좌측 귀 수행력이 우측귀에 비해 약 10% 낮았다. 양측 귀의 수행력 평균은 AD 환자군이 58.70±10.60%, 대조군이 83.30±1.41%로 확인되었다.

메타 분석 결과에서 유의한 차이가 확인되었으며(SMD=-1.299, 95% CI=-1.512 to -1.086, $p < 0.001$), 이질성도 낮았다($I^2=13.49%$). 출판편향은 존재하는 것으로 확인되었다(intercept=-3.461, SE=0.700, $p < 0.001$). 메타 분석에 포함된 데이터(데이터수)의 검사는 이분숫자청취(dichotic digits)(6/20), 이분문장청취(dichotic sentence)(2/20), 음장단패턴(duration pattern)(1/20), 주파수패턴(pitch pattern)(1/20), Synthetic Sentence Identification message-to-competition ratios (SSI/MCR) +10(2/20), SSI/MCR 0(2/20), SSI/MCR -10(2/20), SSI/MCR -20(2/20), Synthetic Sentence Identification test with contralateral competing message(1/20), Synthetic Sentence Identification test with ipsilateral competing message(1/20)이 포함되었으며, 수행력을 측정한 귀(데이터수)는 양측(2/20), 좌측(8/20), 우측(10/20)이었다.

숫자 폭(Digit span) 검사

숫자 바로 따라하기(digit span forward)의 메타 분석에 포함된 문헌은 12개였다. 포함된 12개의 데이터 평균은 AD 환자군이 6.09±0.52였고, 대조군이 7.08±0.80이었다(Fig. 2E). 숫자 바로 따라하기의 메타 분석 결과에서 유의한 차이가 확인되었고(SMD=-0.659, 95% CI=-0.918 to -0.399, $p < 0.001$), 중간크기의 이질성이 확인되었다($I^2=42.59%$). 한편, 출판편향은 존재하지 않는 것으로 확인되었다(intercept=-2.997, SE=

2.715, $p=0.148$). 하위군 분석은 검사 종류에 대해 실시되었으며, 검사 종류(데이터수)는 웨슬러 지능 검사(Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, WAIS-R)(6/12)의 정량화된 결과와 최대 숫자 수행력(6/12)이 하위군으로 포함되었다.

검사 종류에 따른 하위군 분석 결과는 포함된 문헌의 숫자 바로 따라하기 수행력에서 각각 한 개씩의 데이터만 보고되어 이질성 결과는 동일하였다(SMD=-0.660, 95% CI=-0.926 to -0.394, $p<0.001$; $I^2=42.59\%$). 하위군의 개별적인 결과에서 효과 크기의 차이는 상대적으로 WAIS-R이 높았으며(SMD=-0.747, 95% CI=-1.135 to -0.358, $p<0.001$), 상당히 낮은 이질성을 보였다($I^2=2.53\%$). 반면, 최대 숫자 수행력은 높은 이질성을 보였다(SMD=-0.583, 95% CI=-0.949 to -0.218, $p=0.002$; $I^2=61.96\%$).

숫자 거꾸로 따라하기(digit span backward)의 메타 분석에 포함된 문헌은 13개이다. 포함된 13개 데이터의 평균은 AD 환자군이 4.06 ± 0.59 , 대조군이 5.37 ± 0.72 였다(Fig. 2E). 출판편향은 없는 것으로 확인되었으며(intercept=-4.315, SE=2.510, $p=0.057$), 메타 분석 결과는 유의한 차이가 확인되었고 중간크기의 이질성이 확인되었다(SMD=-0.901, 95% CI=-1.179 to -0.624, $p<0.001$; $I^2=51.71\%$). 검사종류(데이터수)에 따른 하위군 분석을 위해 WAIS-R(6/13), 최대 숫자 수행력(7/13)이 하위군으로 포함되었다. 하위군 분석의 이질성은 숫자 바로 따라하기와 동일하였다(SMD=-0.904, 95% CI=-1.190 to -0.617, $p<0.001$; $I^2=51.71\%$). 분석 결과, WAIS-R의 효과 크기가 최대 숫자 수행력을 확인한 효과 크기보다 상대적으로 더 크게 나타났다[WAIS-R: (SMD=-0.983, 95% CI=-1.419 to -0.548, $p<0.001$; $I^2=42.01\%$), 최대 숫자 수행력: (SMD=-0.843, 95% CI=-1.223 to -0.462, $p<0.001$; $I^2=61.65\%$)].

청각 단어 회상(Auditory word recall) 검사

청각 단어 회상 검사의 메타 분석은 15개의 문헌에서 총 23개의 데이터가 포함되었다. 추출된 23개의 데이터 평균은 AD 환자군이 3.52 ± 6.70 이었으며, 대조군은 9.06 ± 8.08 를 보였다(Fig. 2F). 메타 분석 결과, 청각 단어 회상과제의 유의한 차이가 확인되었으나(SMD=-2.308, 95% CI=-2.767 to -1.848, $p<0.001$) 높은 이질성이 확인되었으며($I^2=95.87\%$), 출판편향 또한 존재하였다(intercept=2.671, SE=1.538, $p<0.048$). 높은 이질성으로 인해 회상에 대한 지연시간과 검사도구의 하위군 분석을 실시하였다.

하위군 분석을 실시하여 이질성이 일부 해결되었지만, 여전히 이질성은 높게 나타났다[회상에 대한 지연시간: (SMD=-2.267, 95% CI=-3.264 to -1.269, $p<0.001$; $I^2=91.96\%$), 검

사도구: (SMD=-1.880, 95% CI=-2.911 to -0.850, $p<0.001$; $I^2=91.96\%$]. 회상에 대한 지연시간(데이터수)에 따른 하위군 분석으로 하위군은 구체적인 시간을 기재하지 않은 지연회상(8/23), 즉시회상(3/23), 장기지연회상(6/23), 단기지연회상(6/23)의 총 23개의 데이터가 포함된 4개의 군으로 나뉘었다. 개별 집단의 효과 크기는 장기지연회상(SMD=-3.277, 95% CI=-3.717 to -2.837, $p<0.001$), 단기지연회상(SMD=-3.257, 95% CI=-3.697 to -2.818, $p<0.001$), 지연회상(SMD=-2.296, 95% CI=-2.745 to -1.846, $p<0.001$), 즉시회상(SMD=-0.222, 95% CI=-0.973 to 0.529, $p=0.563$)순으로 확인되었다.

하위군 분석에 포함된 검사도구의 종류(데이터수)는 캘리포니아 언어 학습 검사(California Verbal Learning Test, CVLT)(5/23), 레이 청각 언어 학습 검사(Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT)(2/23), 청각 언어 학습검사(Auditory-Verbal Learning Test, AVLT)(11/23), 필라델피아 언어 학습 검사(Philadelphia Verbal Learning Test, PVLT)(1/23), 웨슬러 지능 검사(2/23), Battery of Cognitive Assessment Instruments developed by World Health Organization(WHO-BCAI)(2/23)이었다. 각 검사에 대한 효과 크기는 청각 언어 학습검사(SMD=-2.953, 95% CI=-3.216 to -2.691, $p<0.001$), 캘리포니아 언어 학습 검사(SMD=-3.451, 95% CI=-3.927 to -2.975, $p<0.001$), 필라델피아 언어 학습 검사(SMD=3.381, 95% CI=2.068 to 4.694, $p<0.001$), 레이 청각 언어 학습검사(SMD=-1.884, 95% CI=-2.645 to -1.123, $p<0.001$), 웨슬러 지능 검사(SMD=-1.511, 95% CI=-2.281 to -0.741, $p<0.001$), WHO-BCAI(SMD=-2.299, 95% CI=-2.951 to -1.646, $p<0.001$)로 확인되었다.

DLB 환자의 청각 기능을 위한 체계적 연구 결과 분석

DLB 환자들을 대상으로 청각 검사를 실시한 문헌은 대상자가 중복된 문헌을 포함하여 5개로 확인되었다. 문헌의 수의 부족과 검사 도구의 이질성으로 인해 메타 분석의 실시가 불가능하여 체계적 연구 결과 분석을 실시하였고 해당 문헌에 대한 자세한 내용은 Table 3에 요약하여 정리하였다.

객관적 청각유발전위 검사

Bonanni 등¹⁸⁾은 초기 AD 환자와 DLB 환자의 차이를 청성후기반응(N100, P200, N200, P300)을 통해 확인하였다. 연구 대상자로는 AD와 DLB 환자군과 정상 인지를 지닌 노인 대조군이 포함되었다. 연구의 결과는 N100과 P200간의 잠복기, 진폭간의 차이는 확인할 수 없었고, N200과 P300간의 잠복기는 세계의 집단간 유의미한 상관관계가 나타났다($r=0.6\sim 0.7$). 대조군의 결과를 기준으로 적용한 P300의 상대적

Table 3. Summary of 5 studies for patients with dementia with Lewy body in terms of participants' characteristics, measurements, and outcomes

Study	Participants			Measurements		Outcomes
	Number, age and sex	Characteristics	Stimuli	Conditions		
Bonanni, et al. ¹⁶⁾	Number of participants	Education (year)	P300	P300	Reliable P300 recording (% of the selected population)	
	DLB=32 Control=50 Age (mean ±SD) DLB=69.9 ±4.7 Control=72.0 ±4.1	DLB=9.0 ±4.0 Control=8.2 ±4.0 MMSE DLB=22.8 ±1.4 Control=29.0 ±0.8	Duration of stimuli=150 ms (rise-fall and the plateau times 5 and 140 ms, respectively) Standard=500 Hz tones Deviant=1000 Hz tones Presentation ratio=training 4/1-8/1 and during recording purposes 5/1	Electrode montage=FP1, FP2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Cz, Fz, Pz Presentation rate=random with a minimum inter-stimulus interval of 1.1 seconds and a maximum interval of 4 seconds Filter= set at 0.15 Hz and 100 Hz, and averaged with a dwell time of 0.5 ms, 2000 Hz sampling rate, 100 ms of pre-stimulus baseline recording Reference=one earlobe was used as online reference, with offline averaging with the other earlobe Latency=considered delayed if the peak latency was at least 2SD longer than the controls mean value N100, N200, and P200=detected at the Fz, Cz and Pz electrode for each subject separately N1, P2, N2 and P3 Evoked potential were recorded from the Pz	DLB=72 / control=92 Delayed P300 (% of the patient population with reliable P300 response) Fz: 92, Cz: 85, Pz: 42 Reduced P300 amplitude (% of the patient population with reliable P300 response) Fz: 0, Cz: 12, Pz: 19 Anterior to posterior amplitude distribution gradient (% of the patient population with reliable P300 response): 77 Posterior to anterior amplitude distribution gradient (% of the patient population with reliable P300 response): 0	
Kurita, et al. ¹⁹⁾	Number of participants	MMSE	N1, P2, N2, and P3	MMN	DLB latency	
	DLB=24 Control=20 Age (mean ±SD) DLB=72.7 ±8.8 Control=71.4 ±10.2	DLB=20.1 ±6.3 Control=28.5 ±2.3 Disease duration (year) DLB=2.7 ±2.1 Control=N/A	1000/2000 Hz tone stimuli	Electrode montage: FP1, FP2, F3, F4, C3, Cz, C4, P3, P4, O1 of the standard 10-20 system Reference: linked ears were used as a common reference Gain: 50 k Filter: low-pass filter at 40 Hz, and a high-pass filter at 0.3 Hz with a 12 dB attenuation Impedance: below 5 k ohm	MMN Latency: did not show significantly different latencies between the groups [F(4,77)]=0.507, p=0.730 Peak amplitude: DLB group did not differ from the healthy controls [t(29)]=0.451, p=0.64], nor from the PD group [t(30)]=0.72, p=0.475], or the AD group [t(28)]=1.33, p=0.194] area: PDD group had a significantly less negative MMN area than the DLB group [t(26)]=2.54, p=0.017] / DLB group did not differ from the healthy controls [t(32)]=0.46, p=0.643], nor from the PD group [t(29)]=0.03, p=0.976], or the AD group [t(28)]=1.28, p=0.233]	
Brønnick, et al. ¹⁷⁾	Number of participants	Education (year)	MMN	MMN	MMN	
	DLB=17 HC=18 Age (mean ±SD) DLB=77.3 ±7.3 HC=73.1 ±4.5	DLB=9.6 ±3.0 HC=9.6 ±3.3 Disease duration (year) DLB=2.9 ±1.4 HC=N/A MMSE DLB=21.1 ±5.8 HC=29.1 ±1.4	Intensity=65 dB/inter-stimulus interval (350 ms) Standard=spectrally compound tone (500, 1000, and 1500 Hz) / duration (75 ms with 5 ms rise and fall time)/90% sound occurred Deviant=spectrally compound tone (500, 1000, and 1500 Hz) / duration (25 ms with 5 ms rise and fall time)/10% sound occurred	Electrode montage: FP1, FP2, F3, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4, O1 of the standard 10-20 system Reference: linked ears were used as a common reference Gain: 50 k Filter: low-pass filter at 40 Hz, and a high-pass filter at 0.3 Hz with a 12 dB attenuation Impedance: below 5 k ohm	Latency: did not show significantly different latencies between the groups [F(4,77)]=0.507, p=0.730 Peak amplitude: DLB group did not differ from the healthy controls [t(29)]=0.451, p=0.64], nor from the PD group [t(30)]=0.72, p=0.475], or the AD group [t(28)]=1.33, p=0.194] area: PDD group had a significantly less negative MMN area than the DLB group [t(26)]=2.54, p=0.017] / DLB group did not differ from the healthy controls [t(32)]=0.46, p=0.643], nor from the PD group [t(29)]=0.03, p=0.976], or the AD group [t(28)]=1.28, p=0.233]	

Table 3. Summary of 5 studies for patients with dementia with Lewy body in terms of participants' characteristics, measurements, and outcomes (continued)

Study	Participants		Measurements		Outcomes
	Number, age and sex	Characteristics	Stimuli	Conditions	
Maeshima, et al. ²⁷⁾	DLB=3 Healthy elderly control group: DLB=75.0±8.7 Healthy elderly control=72.5±4.7 Sex (M:F) N/A	DLB group: patients with DLB Healthy elderly control group: Healthy elderly participants MMSE DLB=14.7±5.7 Healthy elderly control=27.8±1.6	Word fluency test (WFT), auditory-verbal learning test (AVLT), Raven's Coloured Progressive Matrices (RCPM), state-trait anxiety inventory (STAI), self-rating depression scale (SDS), category-based (CWFT), letter-based (LWFT)	Subjective measurements	AVLT-immediate recall DLB: 15.3±7.1 healthy elderly control: 33.4±7.5 AVLT-delayed recall DLB: 0±0 healthy elderly control: 4.91 ±3.34
Wesnes, et al. ²⁰⁾	DLB=21 Age (mean±SD) Placebo group=76.2±4.8 Memantine group=76.1±6.5 Sex (M:F) Placebo group=18:6 Memantine group=6:6	MMSE Placebo group =20.8±3.7 Memantine group=20.4±3.6 Duration of PD before onset of dementia Placebo group =5.2±3.7 Memantine group=4.6±3.7	Simple reaction time test, choice reaction time test, immediate word recognition test, delayed word recognition test	Subjective measurements	Immediate word recognition test [overall change, LS means (CI)] Placebo: -5.48 (-14 to 3.1) Memantine: 8.73 (0.9 to 16.6) Delayed word recognition test [overall change, LS means (CI)] Placebo: 0.77 (-8.5 to 10) Memantine: 16.41 (8 to 24.8)

DLB: dementia with Lewy bodies, PDD: Parkinson's disease dementia, PD: Parkinson's disease, AD: Alzheimer's disease, HC: health control, MMN: mismatch negativity, MMSE: Mini-Mental State examination

잠복기의 지연비율은 Fz와 Cz위치에서 DLB환자 비율이 AD 환자 비율보다 높았으며, 통계적으로 유의한 결과를 보였다[(Fz=AD: 55%, DLB: 92%, $p<0.01$), (Cz=AD: 49%, DLB: 85%, $p<0.01$)]. 전두부에서 후두부로의 진폭 분포 변화(AD=3%, DLB=77%, $p<0.001$)와 후두부에서 전두부로의 진폭 분포 변화(AD=36%, DLB=0%, $p<0.01$)도 통계적으로 유의한 결과를 보였다. 대조군과 AD 환자군의 P300 반응의 진폭은 Pz에서 먼저 확인되는 반면, DLB 환자군은 Fz 위치에서 P300 반응을 확인한 Kurita 등¹⁹⁾의 연구에서도 정상 대조군과의 비교에서 N200과 P300 반응의 잠복기에서 DLB 환자의 잠복기 지연으로 인한 유의한 차이가 확인되었다[(N2 잠복기=정상 대조군: 242.2±37.7, DLB: 284.2±52.2, $p<0.01$), (P3 잠복기=정상 대조군: 378.8±44.7, DLB: 429.5±87.7, $p<0.05$)]. 결과를 종합해 보면, P300 잠복기는 AD과 DLB 환자에서 모두 지연되는 결과를 보여주어 절대 잠복기는 정상 대조군과 AD, DLB 환자를 구분하는 지표가 될 수 있으며, 반응의 위치에 따른 잠복기 변화로 AD 환자와 DLB 환자를 구분할 수 있다.

Brønneck 등¹⁷⁾은 여러 유형의 치매 환자군에게 MMN을 적용하여 청각 자극의 선택적 주의력을 확인하였다. 연구 대상자들은 DLB, PDD, PD, AD, 정상 대조군의 총 5그룹으로 구성되었다. 결과를 요약하면 MMN 반응의 진폭은 PD 환자군에서 가장 크게 관찰되었으며(-3.67±1.24), 뒤이어 DLB (-3.34±1.42), 정상 대조군(-3.14±1.05), AD(-2.59±1.78), PDD(-2.31±0.92)순으로 관찰되어, DLB 환자군과 PDD 환자군 간 MMN 반응 진폭에서 유의한 차이가 관찰되었다($p=0.02$). MMN 반응 면적 또한 DLB 환자군(-82.43±50.34)과 PDD 환자군(-29.15±66.04) 간 유의한 차이가 확인되어($p=0.017$), 진폭과 면적에서 PDD 환자군이 가장 작은 반응을 나타냈다.

주관적 중추척각행동검사

Maeshima 등²⁷⁾은 청각 언어 학습 검사를 사용하여 AD, DLB, 혈관성치매(vascular dementia, VD), 전두측두엽치매(frontotemporal dementia, FTD), 노인 대조군 대상자의 청각 단어 회상 능력을 평가하였다. 결과적으로 즉시회상과 지연회상 검사에서 청각 단어 회상 능력은 대조군과 모든 치매 환자군간 유의한 차이가 확인되었다[(즉시회상=AD: 13.9±8.2, VD: 16.2±7.1, FTD: 18.6±8.4, DLB: 15.3±7.1, 노인 대조군: 33.4±7.5, $p<0.0001$), (지연회상=AD: 0.28±0.92, VD: 0.69±1.56, FTD: 0.50±1.15, DLB: 0±0, 노인 대조군: 4.91±3.34, $p<0.0001$)]. DLB와 PDD 환자를 대상으로 단어인지

검사를 통해 청각 언어 인지 능력을 확인한 Wesnes 등²⁰⁾의 선행 연구에서는 Memantine 약의 효과를 확인하기 위하여 위약군과 실험군으로 PDD 환자와 DLB 환자를 무작위로 할당하여 배치하였다. 그러나, 아쉽게도 해당 문헌에서는 PDD와 DLB 환자의 실제적인 각각의 데이터는 확인할 수 없었다.

PDD 환자의 청각 기능을 위한 체계적 연구결과 분석

대상자가 중복된 문헌을 포함하여 PDD 환자군은 6개의 문헌이 확인되었다. 문헌의 수의 부족과 검사 도구의 이질성으로 인해 DLB 환자군에서와 마찬가지로 메타 분석이 불가능하였다. 따라서 체계적 연구결과분석을 실시 후 Table 4에 결과를 요약하였다.

객관적 청각유발전위 검사

Kurita 등¹⁹⁾은 AD, DLB, 환시의 증상을 보이는 PDD, 환시의 증상이 없는 PDD 환자군을 대상으로 청성후기반응(N100, P200, N200, P300)을 측정하였다. 환시가 없는 PDD 대상자와 정상 대조군의 P300의 잠복기에서 유의한 차이가 관찰되었으며(정상 대조군: 378.8±44.7, 환시가 없는 PDD: 445.3±66.1, $p<0.01$), 환시가 있는 PDD 대상자와 정상 대조군의 N200 잠복기(정상 대조군: 242.2±37.7, 환시가 있는 PDD: 283.2±52.3, $p<0.05$)와 P300 잠복기(정상 대조군: 378.8±44.7, 환시가 있는 PDD: 436.4±89.3, $p<0.05$)에도 유의한 차이가 관찰되었다. 앞서 확인한 Brønneck 등¹⁷⁾의 연구에서도 MMN 반응은 DLB 환자군과 PDD 환자군 간에 진폭($p=0.02$)과 면적($p=0.017$)에서 유의한 차이가 관찰되었다. Yamamoto 등²⁸⁾의 연구에서는 PDD 환자의 P300 반응 잠복기와 MMSE 점수의 상관분석을 실시하였고, PDD 대상자의 P300 잠복기 결과는 MMSE 점수가 17 이상인 경증 치매 환자에서 MMSE 점수와 강한 음의 상관 관계를 보여주었다($r=-0.808$; $p<0.001$).

주관적 중추청각행동검사

주관적 측정방법을 활용하여 PDD 환자군의 청각 능력을 확인한 Claus와 Mohr²⁹⁾은 이분청취검사를 실시하였다. 연구 대상자는 AD, 헌팅턴병, PDD, PD, 대조군이 포함되었다. 자유회상 검사의 좌측 귀 수행력에서 PDD 환자군 0.28±0.15의 수행력을 보여 정상 대조군(0.39±0.12, $p<0.05$)과 파킨슨병 대상자(0.41±0.13, $p<0.05$)와 유의한 차이를 보였으며, 좌측 귀 회상(left ear recall)검사의 좌측 귀 수행력에서 0.40±0.17의 수행력을 보여 정상 대조군(0.60±0.12, $p<0.01$)과 PD(0.57±0.16, $p<0.05$)와 유의한 차이를 보였다. 또한, 우측 귀 회상(right ear recall) 검사에서 우측 귀 수행력은 0.44±0.23

으로 확인되어 정상 대조군과 유의한 차이를 보였으며(0.64±0.11, $p<0.01$), 좌측 귀 수행력은 0.28±0.15로 PD와 유의한 차이를 보였다(0.41±0.12, $p<0.05$). Wesnes 등²⁰⁾의 연구에서는 단어 인지 검사를 실시하였지만, PDD 환자만의 순수한 결과는 확인할 수 없었으며, Schmitt 등³⁰⁾의 연구에서도 PDD 환자군의 청각 언어인지 검사를 실시하였지만, rivastigmine 약물 복용 및 플라시보 효과에 대한 수행력 변화만을 보고하였다.

결론

본 중설은 치매 유형에 따른 치매 환자들의 청각 기능을 구분하고자 72건의 AD 환자들의 객관적 청성유발전위 및 주관적 중추청각행동검사의 선행 연구 결과를 바탕으로 메타 분석을 실시하였고, DLB 환자군과 PDD 환자군을 대상으로 의미 있는 결과를 보고한 각 5편 및 6편의 논문들의 연구 결과를 체계적으로 분석하였다.

먼저, 청성유발전위 반응의 결과를 기반으로 시행한 메타 분석 결과는 AD 환자군과 정상 인지를 갖춘 노인 대조군과의 비교에서 N200과 P300 잠복기의 유의한 지연이 관찰되었지만[(N200: SMD=1.144, 95% CI=0.475 to 1.813, $p<0.001$), (P300: SMD=1.220, 95% CI=0.936 to 1.504, $p<0.001$)], N100과 P200의 잠복기에서는 유의한 차이가 확인되지 않았다[(N100: SMD=0.672, 95% CI=-0.051 to 1.395, $p=0.069$), (P200: SMD=0.129, 95% CI=-0.131 to 0.389, $p=0.331$)]. 이러한 분석은 AD 환자군이 N200의 잠복기부터 순차적으로 유의하게 지연되는 결과를 보여 선행 메타 분석 연구의 결과와 일치성을 나타냈다.^{3,4)} 또한 P300의 진폭 역시 유의하게 감소된 결과를 나타내 Hedges 등⁵⁾의 메타 분석 결과와 일치하였다. 그러나 선행연구에서도 확인된 높은 이질성은 본 연구에서도 유사하게 확인되었다. Howe 등⁴⁾은 P300 잠복기에 영향을 주는 요인으로 환자군의 평균 연령, 자극 간 간격 및 자극 주파수, 기준 전극, 샘플링 주기를 지적하였고, Hedges 등⁵⁾은 메타 회귀분석을 실시하여 P300 진폭의 결과의 이질성의 원인이 환자군의 교육 수준에 있다고 결론내렸다. 따라서 검사방법, MMSE 점수, 자극의 타입(click/tone), 자극기간, 자극강도, 자극빈도, 평균연령, 교육수준, 기준전극, 자극 주파수, 샘플링주기, 필터 등 다양한 원인들에 의해 청성유발전위의 메타 분석 결과에서 높은 이질성을 보인 것으로 사료되기에 향후 청성유발전위의 검사 셋팅 및 임상적 기준을 보다 명확히 설정하여 일관된 반응을 이끄는 연구들이 필요하다.

주관적 중추청각행동검사에서는 중추청각처리능력, 숫자 바로 따라하기, 숫자 거꾸로 따라하기, 청각 단어 회상 능력에

Table 4. Summary of 6 studies for patients with Parkinson's disease dementia in terms of participants' characteristics, measurements, and outcomes

Study	Participants			Measurements		Outcomes
	Number, age and sex	Control	Characteristics	Stimuli	Conditions	
Kurita, et al. ¹⁹⁾	Number of participants	PDD-H group: PDD patients with symptoms of visual hallucinations	MMSE	N1, P2, N2, and P3 1000/2000 Hz tone stimuli	N1, P2, N2, and P3 Evoked potential were recorded from the Pz	PDD-H latency N1=99.0±11.1 / P2=181.5±22.5 / N2=283.2±52.3 / P3=436.4±89.3 PDD-N latency N1=91.3±10.3 / P2=194.7±22.8 / N2=269.0±49.5 / P3=445.3±66.1
	Age (mean±SD)	PDD-H=74.6±7.7 PDD-N=72.7±3.6	Disease duration (year)			Control N1=95.6±22.6 / P2=181.9±30.3 / N2=242.2±37.7 / P3=378.8±44.7
	Sex (M:F)	Control=71.4±10.2 Control group: aged matching control	Control=N/A			
		PDD-H=5:6 PDD-N=4:2 Control=11:6				
Brønck, et al. ¹⁷⁾	Number of participants	PDD group: patients with PDD	Education (year)	MMN	MMN	MMN
	PDD=15 HC=18	HC group: aged matching healthy control	PDD=9.8±3.4 HC=9.6±3.3	Intensity=65 dB / inter-stimulus interval (350 ms)	Electrode montage: Fp1, Fp2, F3, Fz, F4, Cz, C3, C4, P3, Pz, P4, O1 of the standard 10–20 system	Latency: did not show significantly different latencies between the groups [F(4,77)=0.507, p=0.730]
	Age (mean±SD)		Disease duration (year)	Standard=spectrally compound tone (500, 1000, and 1500 Hz) / duration (75 ms with 5 ms rise and fall time)/90% sound occurred	Reference: linked ears were used as a common reference	Peak amplitude: DLB group did not differ from the healthy controls [t(29)=0.451, p=0.64], nor from the PD group [t(30)=0.72, p=0.475], or the AD group [t(28)=1.33, p=0.194]
	Sex (M:F)		MMSE	Deviant=spectrally compound tone (500, 1000, and 1500 Hz) / duration (25 ms with 5 ms rise and fall time)/10% sound occurred	Gain: 50 k / filter: low-pass filter at 40 Hz, and a high-pass filter at 0.3 Hz with a 12 dB attenuation	Area: PDD group had a significantly less negative MMN area than the DLB group [t(26)=2.54, p=0.017]/DLB group did not differ from the healthy controls [t(32)=0.46, p=0.643], nor from the PD group [t(29)=0.03, p=0.976], or the AD group [t(28)=1.28, p=0.233]
Schmitt, et al. ³⁰⁾	Number of participants	Experimental group: therapeutic group (183 patients) Placebo group: no therapeutic group (179 patients)	No specific information	Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale [word recall, object naming, orientation, word recognition, remembering test instructions, commands, language (clarity of speech), comprehension, word finding, constructional praxis, ideational praxis]	Subjective measurements	Domains (memory, language, and praxis), the standard effect sizes (Cohen d) ranged from 0.27 to 0.30
	PDD=362					
	Age					
	Sex					

Table 4. Summary of 6 studies for patients with Parkinson's disease dementia in terms of participants' characteristics, measurements, and outcomes (continued)

Study	Participants			Measurements		Outcomes
	Number, age and sex	Control	Characteristics	Stimuli	Conditions	
Yamamoto et al. ²⁶⁾	Number of participants: PDD group: patients with PDD PDD=7 Age Mean=72.1 (range 44-86) Sex (M:F) 15:10	PDD group: patients with PDD	MMSE Twenty-two patients were clinically demented according to MMSE (less than 24/30), three patients (more than 28/30)	P300 Frequent-rare sequence = randomly presented binaurally at 75 dB SPL and 0.7 Hz with total of 30 rare events Standard=1000 Hz (80% sound occurred) / deviant=2000 Hz (20% sound occurred)	P300 Evoked potential were recorded from the vertex (Cz)	P300 P300 latency showed a strong inverse correlation with the MMSE score in mildly demented patients with MMSE scores of more than 17 (r=-0.808; p<0.001)
Wesnes et al. ²⁰⁾	Number of participants: Placebo group: no therapeutic group (including 16 PDD, 8 DLB patients) Age (mean±SD) Placebo group =76.2±4.8 Memanatine group=76.1±6.5 Sex (M:F) Placebo group=18:6 Memanatine group=6:6	Placebo group: no therapeutic group (including 16 PDD, 8 DLB patients) Memanatine group: therapeutic group (including 6 PDD, 6 DLB patients)	MMSE Placebo group =20.8±3.7 Memanatine group =20.4±3.6 Duration of PD before onset of dementia Placebo group =5.2±3.7 Memanatine group =4.6±3.7	simple reaction time test, choice reaction time test, immediate word recognition test, delayed word recognition test	Subjective measurements	Immediate word recognition test [overall change, LS means (CI)] Placebo: -5.48 (-14 to 3.1)/memanatine: 8.73 (0.9 to 16.6) Delayed word recognition test [overall change, LS means (CI)] Placebo: 0.77 (-8.5 to 10)/memanatine: 16.41 (8 to 24.8)
Claus and Mohr ²⁹⁾	Number of participants: PDD group: patients with PDD Healthy control=22 Age (mean±SD) PDD=68.0±6.5 Healthy control =59.8±6.7 Sex (M:F) N/A	PDD group: patients with PDD Healthy control group: healthy subjects	Education (year) PDD=14.2±1.8 Healthy control =15.6±2.4 Symptom duration (year) PDD=7.8±4.9 Healthy control=N/A	Verbal dichotic listening task (free recall and selective allocation to the left or right ear)	Subjective measurements	Dichotic listening tasks revealed statistically significant differences between groups [F(4)=12.3; p<0.0001]/laterality indices revealed significant differences between groups [F(4)=4.73; p<0.01] and as a function of order of recall [F(2)=40.9; p<0.0001]

DLB: dementia with Lewy bodies; PDD: Parkinson's disease dementia, PD: Parkinson's disease, AD: Alzheimer's disease, HC: health control, MMN: mismatch negativity, MMSE: Mini-Mental State examination

Table 5. The audiological tests having significant differences when comparing the normal control group with health cognition

	Auditory event-related potentials						Central auditory processing tests			
	N100L	P200L	N200L	P300L	P300A	MMN	CAPD test	Digit forward	Digit backward	Auditory word recall
AD	x	x	0	0	0	N/A	0	0	0	0
DLB	x	x	0	0	0	Sig. b/t two groups	N/A	N/A	N/A	0
PDD	x	x	x	0	N/A		0	N/A	N/A	N/A

L: latency, A: amplitude, N/A: not applicable, MMN: mismatch negativity, CAPD: Central auditory processing disorder, AD: Alzheimer's disease, DLB: dementia with Lewy bodies, PDD: Parkinson's disease dementia, 0: significance, x: no significance, N/A: not applicable due to no test results

서 유의한 차이가 확인되었다. 또한 중추청각처리검사의 결과가 낮은 이질성과 유의한 수행력의 차이를 보여 임상적 활용 가능성이 높게 판단되었다. 병리학적 위치와 청각적 기능의 연관성을 확인할 때, 대부분은 중추청각처리 과정과 관련이 있음에도 불구하고 중추청각처리능력을 진단할 수 있는 국내의 표준화된 검사가 현재 부재하고 국외에서도 중추청각처리검사 결과에서 피험자간/피험자내 변이(inter/intra subject variance)가 높기에 실제 임상적 활용은 크지 않다. 그러나 메타 분석에서 의미 있는 결과가 확인된 만큼 향후 치매 환자들을 위한 중추청각처리검사의 적용이 여러 연구에서 시도되어야 하겠다.

한편, DLB 환자와 PDD 환자에게 청각 검사를 적용한 연구들을 체계적으로 결과 분석 시, P300의 잠복기는 DLB와 PDD 환자군 모두 유의하게 지연된 결과를 확인하였고, P300의 진폭 분포 변화는 DLB 환자와 AD 환자, 대조군에서 유의한 차이를 보였다. 또한, PDD 환자군과 DLB 환자군 간에 MMN 진폭 및 면적에서 유의한 차이를 보였다. DLB 환자군은 대조군과의 비교에서 청각 단어 회상 능력의 유의한 차이를 보였으며, PDD 환자군은 이분청취검사에서 우측 귀 수행력이 대조군보다 낮게 나타나 유의한 차이를 보였다.

Table 5는 본 종설 논문에서 다른 결과들을 종합하여 AD, DLB, PDD 환자군에서 청각 기능의 저하로 확인된 검사들을 표기하였다. DLB와 PDD환자들의 청각적 연구가 매우 적어 본 결과를 일반화하기에는 아직 시기적으로 이르지만, P300 잠복기는 치매의 유형에 상관없이 대조군과 비교 시 모두 유의하게 지연되었다. 따라서 치매의 유무를 확인하기 위한 검사로는 P300 잠복기의 비교를 제안한다. 몇몇 연구에서는 지연된 P300 잠복기의 정도를 통해 치매 유형을 구분하였지만,¹⁸⁾ 일부 문헌에서는 지연된 P300 잠복기의 정도가 치매 유형간 유의한 차이를 보이지 않았다.¹⁹⁾ 만약 치매의 유형에 따른 청각 기능의 차이를 구분하고자 한다면, MMN 결과와 P300 진폭 분포 변화를 활용하는 것을 제안한다. 특히 MMN 검사에서는 정상 인지의 대조군과는 통계적 차이가 없었지만, DLB 환자군과 PDD 환자군 간의 비교에서는 유의한 차이를

보여주어 MMN의 진폭 및 면적을 비교하여 치매의 유형 간 차별성을 이끌 수 있을 것으로 사료된다.¹⁷⁾

본 종설의 한계점으로는 아쉽게도 메타 분석 결과에서 높은 이질성이 확인되어 직접적인 임상적 적용은 단언하기 보다는 청성유발전위 검사의 셋팅과 기준에서 클리닉 간 통일성이 필요할 것으로 판단된다. 또한 AD 환자들에 비하여 DLB 및 PDD 환자들을 대상으로 청각적 수행력을 확인한 문헌은 매우 제한적이었다. 따라서 유형별 치매 환자군에게 청각 검사를 적용하고 더 많은 기초 데이터가 축적되어 치매 유형 간 차별화된 청각 선별 도구가 확보될 필요가 있다.

Acknowledgments

This work was supported by the National Research Foundation of Korea(NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (2019R1F1A1053060).

Author Contribution

Conceptualization: Sihun Park, Woojae Han, Tae Hui Kim. Formal analysis: Tae Hui Kim. Investigation: Sihun Park. Methodology: Tae Hoon Kong, Jaehyun Han. Project administration: Woojae Han, Young Joon Seo. Supervision: Tae Hui Kim. Writing—original draft: Sihun Park, Woojae Han. Writing—review & editing: all authors.

ORCID

Woojae Han	https://orcid.org/0000-0003-1623-9676
Sihun Park	https://orcid.org/0000-0001-6085-2107
Tae Hoon Kong	https://orcid.org/0000-0002-5612-5705
Young Joon Seo	https://orcid.org/0000-0003-1169-0441
Jaehyun Han	https://orcid.org/0000-0002-7941-1763
Tae Hui Kim	https://orcid.org/0000-0003-0133-5227

REFERENCES

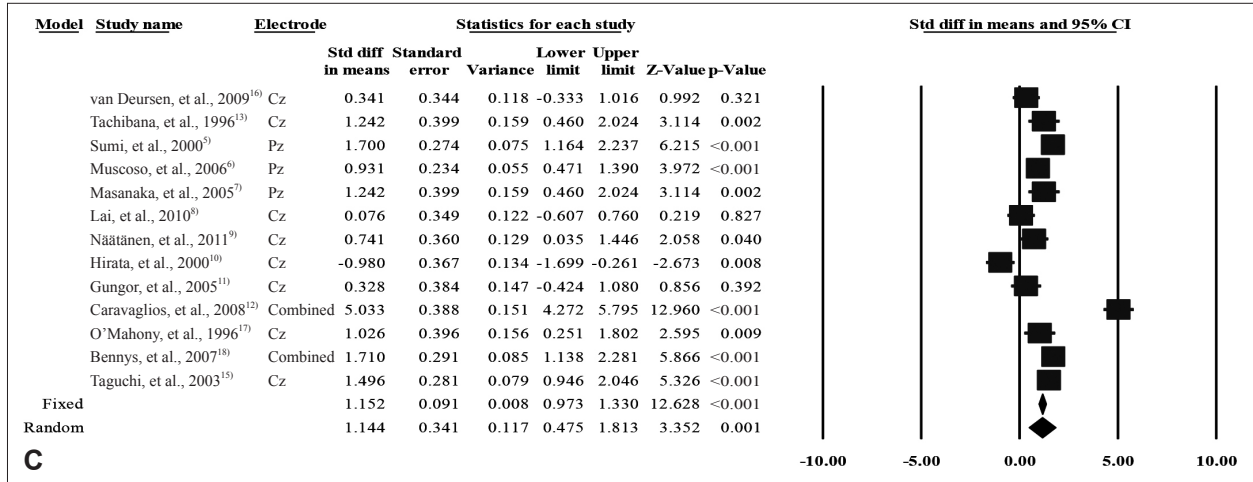
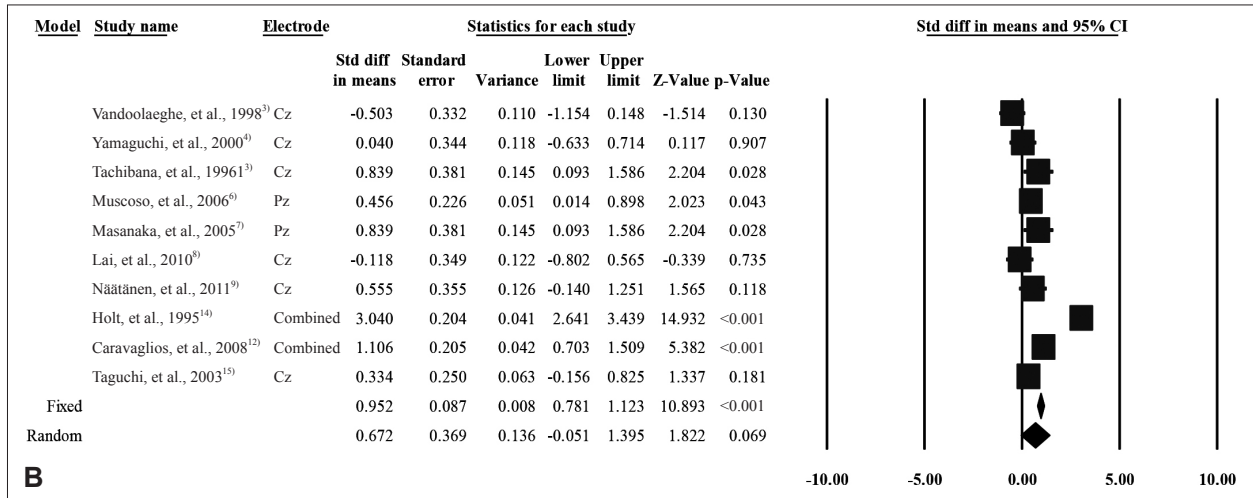
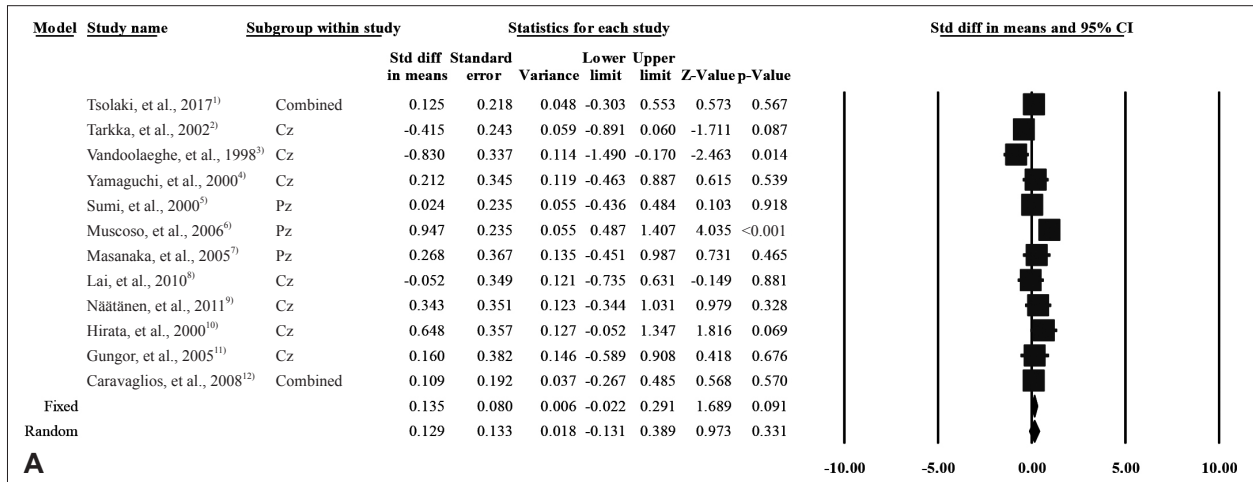
- 1) Nadhimi Y, Llano DA. Does hearing loss lead to dementia? A review of the literature. PsyArXiv [preprint], 27 May 2020. Available from: <https://doi.org/10.31234/osf.io/zgkvr>.
- 2) Häggström J, Hedrstierna C, Rosenhall U, Östberg P, Idrizbegovic E. Prognostic value of a test of central auditory function in conversion from mild cognitive impairment to dementia. *Audiol Neurootol* 2020;25(5):276-82.
- 3) Howe AS. Meta-analysis of the endogenous N200 latency event-related potential subcomponent in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol* 2014;125(6):

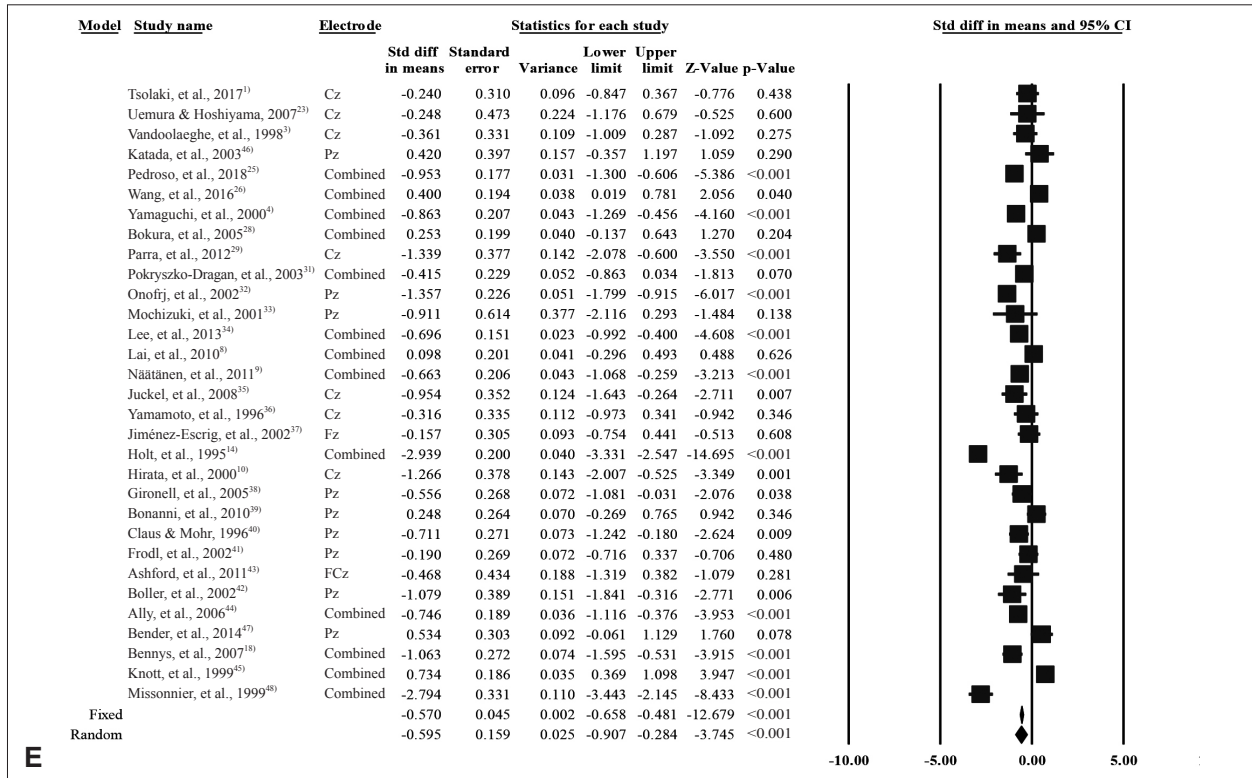
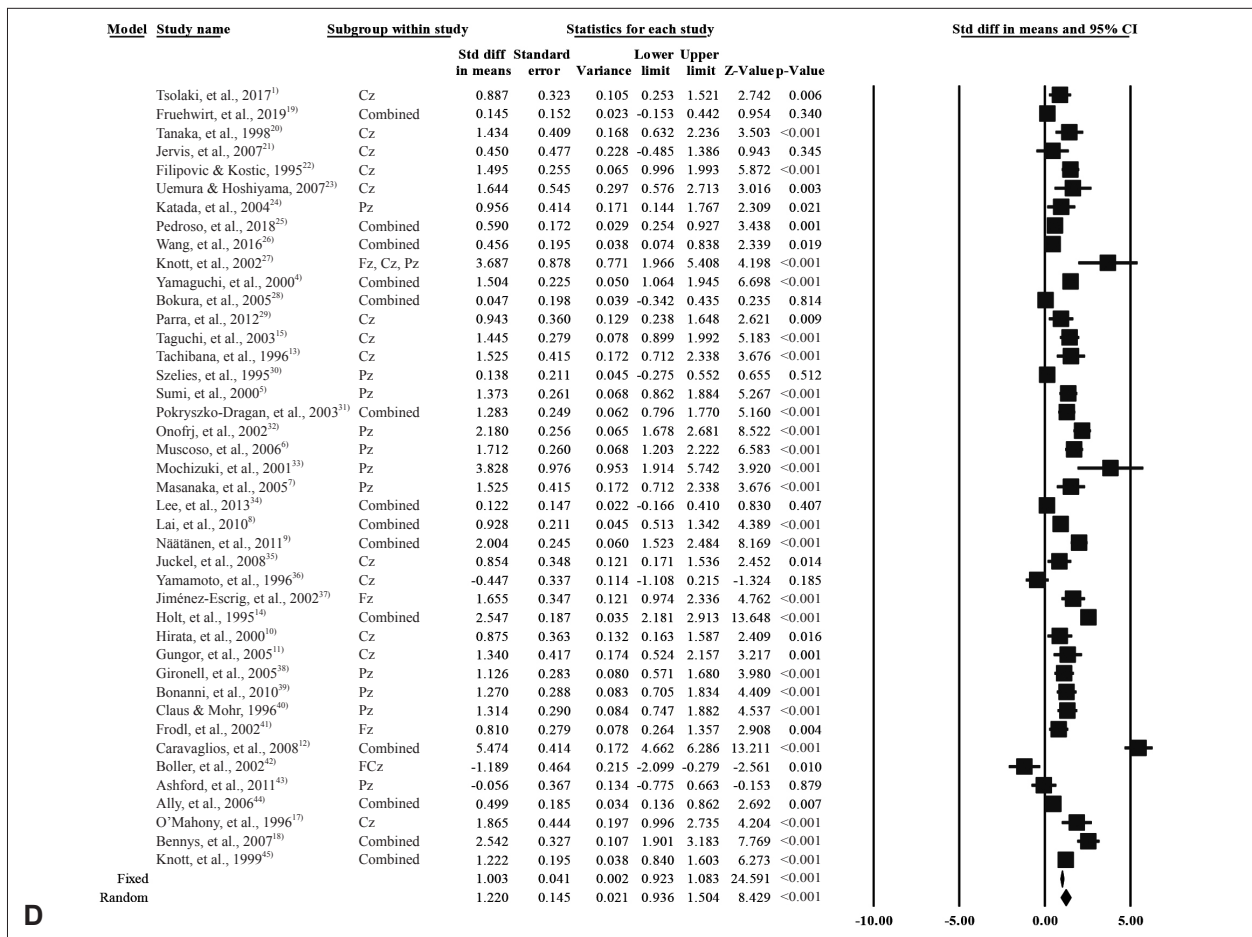
- 1145-51.
- 4) Howe AS, Bani-Fatemi A, De Luca V. The clinical utility of the auditory P300 latency subcomponent event-related potential in preclinical diagnosis of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Cogn* 2014;86:64-74.
 - 5) Hedges D, Janis R, Mickelson S, Keith C, Bennett D, Brown BL. P300 amplitude in Alzheimer's disease: A meta-analysis and meta-regression. *Clin EEG Neurosci* 2016;47(1):48-55.
 - 6) Kim DS., Kim YB. A topographically correlational study of P300 and MMN (mismatch negativity) in healthy subjects. *Korean J Clin Lab Sci* 2007;39(3):256-63.
 - 7) Hillyard SA, Hink RF, Schwent VL, Picton TW. Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science* 1973;182(4108):177-80.
 - 8) Moussaud S, Jones DR, Moussaud-Lamodière EL, Delenclos M, Ross OA, McLean PJ. Alpha-synuclein and tau: Teammates in neurodegeneration? *Mol Neurodegener* 2014;9:43.
 - 9) Duda JE, Giasson BI, Mabon ME, Lee VMY, Trojanowski JQ. Novel antibodies to synuclein show abundant striatal pathology in Lewy body diseases. *Ann Neurol* 2002;52(2):205-10.
 - 10) Taylor A, Yardley C. Advocacy, education, and the role of not-for-profit organizations in Lewy body dementias. *Alzheimers Res Ther* 2014;6(5):59.
 - 11) Hardy CJ, Marshall CR, Golden HL, Clark CN, Mummery CJ, Griffiths TD, et al. Hearing and dementia. *J Neurol* 2016;263(11):2339-54.
 - 12) Goll JC, Kim LG, Hailstone JC, Lehmann M, Buckley A, Crutch SJ, et al. Auditory object cognition in dementia. *Neuropsychologia* 2011;49(9):2755-65.
 - 13) Goll JC, Kim LG, Ridgway GR, Hailstone JC, Lehmann M, Buckley AH, et al. Impairments of auditory scene analysis in Alzheimer's disease. *Brain* 2012;135(Pt 1):190-200.
 - 14) Cheng CH, Wang PN, Hsu WY, Lin YY. Inadequate inhibition of redundant auditory inputs in Alzheimer's disease: An MEG study. *Biol Psychol* 2012;89(2):365-73.
 - 15) Grahn JA, Brett M. Impairment of beat-based rhythm discrimination in Parkinson's disease. *Cortex* 2009 Jan;45(1):54-61.
 - 16) Gates GA, Mills JH. Presbycusis. *Lancet* 2005;366(9491):1111-20.
 - 17) Brønnick KS, Nordby H, Larsen JP, Aarsland D. Disturbance of automatic auditory change detection in dementia associated with Parkinson's disease: A mismatch negativity study. *Neurobiol Aging* 2010;31(1):104-13.
 - 18) Bonanni L, Franciotti R, Onofrij V, Anzellotti F, Mancino E, Monaco D, et al. Revisiting P300 cognitive studies for dementia diagnosis: Early dementia with Lewy bodies (DLB) and Alzheimer disease (AD). *Neurophysiol Clin* 2010;40(5-6):255-65.
 - 19) Kurita A, Murakami M, Takagi S, Matsushima M, Suzuki M. Visual hallucinations and altered visual information processing in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 2010;25(2):167-71.
 - 20) Wesnes KA, Aarsland D, Ballard C, Londos E. Memantine improves attention and episodic memory in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015; 30(1):46-54.
 - 21) Huang X, Lin J, Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. *AMIA Annu Symp Proc* 2006;2006:359-63.
 - 22) Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015; 4(1):1.
 - 23) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47(5): 1113-24.
 - 24) Higgins JPT, Altman DG. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester: John Wiley & Sons;2008. p.187-241.
 - 25) Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. *Introduction to meta-analysis*. Chichester: John Wiley & Sons;2009.
 - 26) Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315(7109): 629-34.
 - 27) Maeshima S, Osawa A, Maeshima E, Shimamoto Y, Sekiguchi E, Kakishita K, et al. Usefulness of a cube-copying test in outpatients with dementia. *Brain Inj* 2004;18(9):889-98.
 - 28) Yamamoto M, Kachi T, Igata A. Pain-related somatosensory evoked potentials in dementia. *J Neurol Sci* 1996;137(2):117-9.
 - 29) Claus JJ, Mohr E. Attentional deficits in Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Acta Neurol Scand* 1996;93(5):346-51.
 - 30) Schmitt FA, Aarsland D, Brønnick KS, Meng X, Tekin S, Olin JT. Evaluating rivastigmine in mild-to-moderate Parkinson's disease dementia using ADAS-cog items. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2010;25(5):407-13.

□ Appendix 1 □

The meta-analysis results for components of event-related potentials

A: N100 latency, B: P200 latency, C: N200 latency, D: P300 latency, E: P300 amplitude

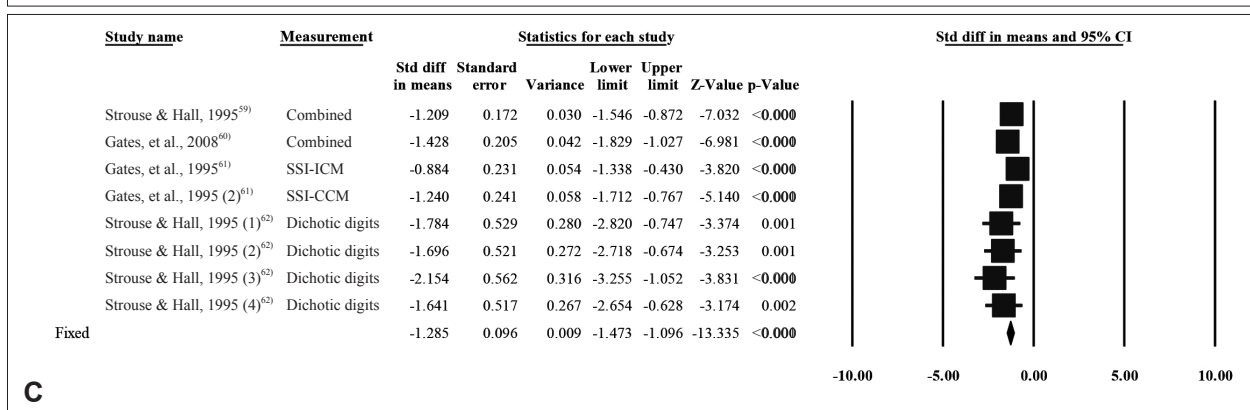
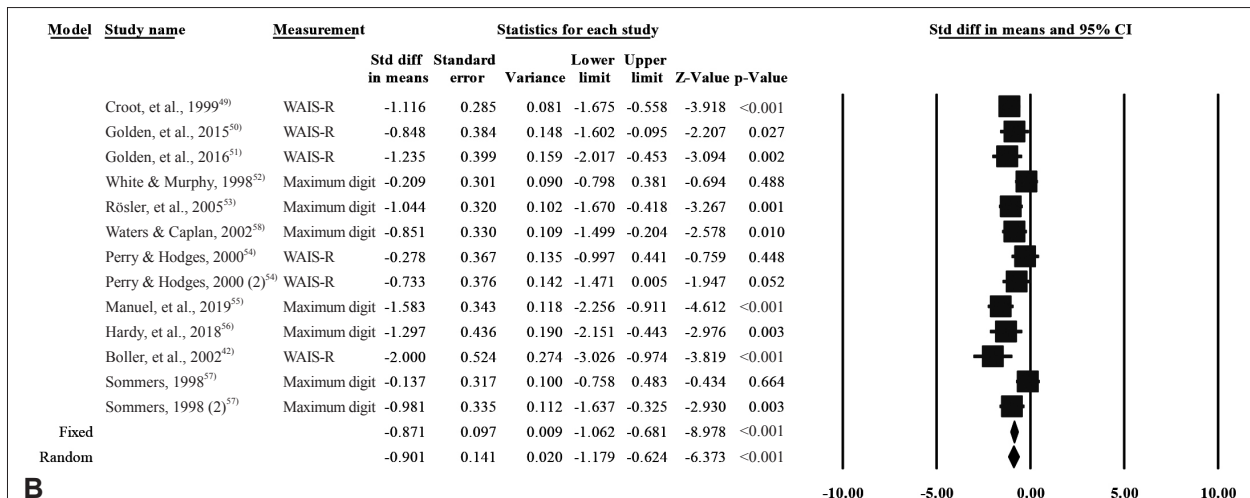
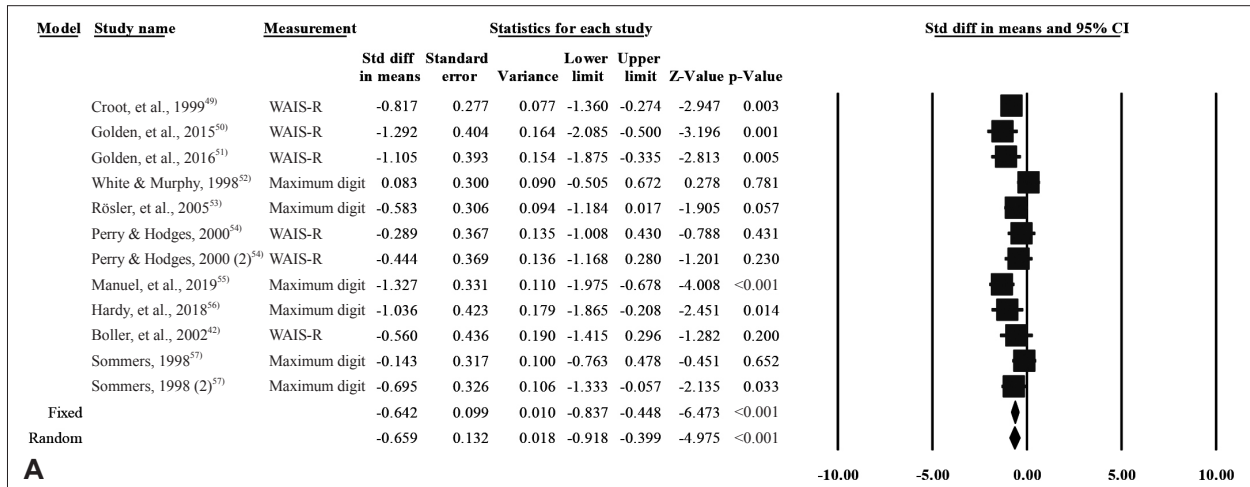


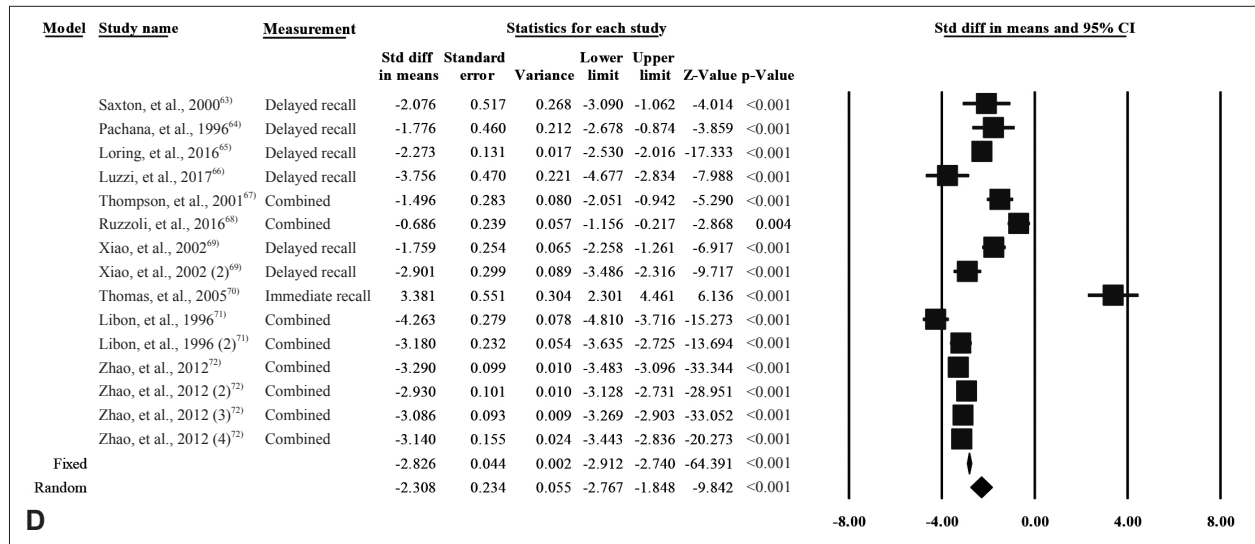


□ Appendix 2 □

The meta-analysis results for components of subjective measure

A: digit forward, B: digit backward, C: central auditory processing test, D: auditory word recall





D

□ Appendix 3 □

72 articles which were used in the meta-analysis

- 1) Tsolaki AC, Kosmidou V, Kompatsiaris IY, Papadaniil C, Hadjileontiadis L, Adam A, et al. Brain source localization of MMN and P300 ERPs in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A high-density EEG approach. *Neurobiol Aging* 2017;55:190-201.
- 2) Tarkka IM, Lehtovirta M, Soininen H, Pääkkönen A, Karhu J, Partanen J. Auditory adaptation is differentially impaired in familial and sporadic Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother* 2002;56(1):45-9.
- 3) 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(2-3):105-13.
- 4) Yamaguchi S, Tsuchiya H, Yamagata S, Toyoda G, Kobayashi S. Event-related brain potentials in response to novel sounds in dementia. *Clin Neurophysiol* 2000;111(2):195-203.
- 5) Sumi N, Nan'no H, Fujimoto O, Ohta Y, Takeda M. Interpeak latency of auditory event-related potentials (P300) in senile depression and dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54(6):679-84.
- 6) Muscoso EG, Costanzo E, Daniele O, Maugeri D, Natale E, Caravaglios G. Auditory event-related potentials in subcortical vascular cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2006;113(11):1779-86.
- 7) Masanaka T, Hisao T, Keita K, Yasunobu K, Hiroo Y, Bungo O. Multi-modal evoked potentials in corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy and Alzheimer disease. *Int Congr* 2005;1278:145-8.
- 8) 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(2):194-9.
- 9) Näätänen R, Kujala T, Kreegipuu K, Carlson S, Escera C, Baldeweg T, et al. The mismatch negativity: an index of cognitive decline in neuropsychiatric and neurological diseases and in ageing. *Brain* 2011;134(12):3435-53.
- 10) Hirata K, Hozumi A, Tanaka H, Kubo J, Zeng XH, Yamazaki K, et al. Abnormal information processing in dementia of Alzheimer type. A study using the event-related potential's field. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000;250(3):152-5.
- 11) Gungor HA, Yildiz A, Aydin F, Gungor F, Boz A, Ozkaynak S. Tc-99m HMPAO brain SPECT findings in mild and moderate Alzheimer's disease: Correlation with event related potentials. *J Neurol Sci* 2005;234(1-2):47-53.
- 12) Caravaglios G, Costanzo E, Palermo F, Muscoso EG. Decreased amplitude of auditory event-related delta responses in Alzheimer's disease. *Int J Psychophysiol* 2008;70(1):23-32.
- 13) Tachibana H, Takeda M, Okuda B, Kawabata K, Nishimura H, Kodama N, et al. Multimodal evoked potentials in Alzheimer's disease and Binswanger's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1996;9(1):7-12.
- 14) Holt LE, Raine A, Pa G, Schneider LS, Henderson VW, Pollock VE. P300 topography in Alzheimer's disease. *Psychophysiology* 1995;32(3): 257-65.
- 15) Taguchi S, Fujimoto O, Takamori N, Hanatani T, Sumi N, Nan'no H, et al. Neurophysiological evaluation of late paraphrenia: Comparison with chronic schizophrenia and dementia of the Alzheimer type. *Psychogeriatrics* 2003;3(1):29-38.
- 16) 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(3):592-9.
- 17) O'Mahony D, Coffey J, Murphy J, O'Hare N, Hamilton D, Rowan M, et al. Event-related potential prolongation in Alzheimer's disease signifies frontal lobe impairment: Evidence from SPECT imaging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996;51(3):M102-7.
- 18) Bennis 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(5):405-12.
- 19) Fruehwirt W, Dorffner G, Roberts S, Gerstgrasser M, Grossegger D, Schmidt R, et al. Associations of event-related brain potentials and Alzheimer's disease severity: A longitudinal study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019;92:31-38.
- 20) Tanaka F, Kachi T, Yamada T, Sobue G. Auditory and visual event-related potentials and flash visual evoked potentials in Alzheimer's disease: Correlations with Mini-Mental State Examination and Raven's Coloured Progressive Matrices. *J Neurol Sci* 1998;156(1):83-8.
- 21) Jervis B, Belal S, Camilleri K, Cassar T, Bigan C, Linden DE, et al. The independent components of auditory P300 and CNV evoked potentials derived from single-trial recordings. *Physiol Meas* 2007;28(8):745-71.
- 22) Filipović SR, Kostić VS. Utility of auditory P300 in detection of presenile dementia. *J Neurol Sci* 1995;131(2):150-5.
- 23) Uemura JI, Hoshiyama M. Variability of P300 in elderly patients with dementia during a single day. *Int J Rehabil Res* 2007;30(2):167-70.
- 24) Katada E, Sato K, Ojika K, Ueda R. Cognitive event-related potentials: Useful clinical information in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research* 2004;1(1):63-9.
- 25) Pedroso RV, Cancela JM, Ayán C, Stein AM, Fuzaro G, Costa JLR, et al. Effects of physical exercise on the P300 of elderly with Alzheimer's disease. *J Phys Act Health* 2018;15(6):403-10.
- 26) Wang P, Zhang H, Han L, Zhou Y. Cortical function in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Transl Neurosci* 2016;7(1):116-25.
- 27) Knott V, Mohr E, Mahoney C, Engeland C, Ilivitsky V. Effects of acute nicotine administration on cognitive event-related potentials in tacrinetreated and non-treated patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 2002;45(3):156-60.
- 28) Bokura H, Yamaguchi S, Kobayashi S. Event-related potentials for response inhibition in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2005;43(6): 967-75.
- 29) Parra MA, Ascencio LL, Urquina HF, Manes F, Ibáñez AM. P300 and neuropsychological assessment in mild cognitive impairment and Alzheimer dementia. *Front Neurol* 2012;3:172.
- 30) Szeliés B, Mielke R, Grond M, Heiss WD. P300 in Alzheimer's disease: Relationships to dementia severity and glucose metabolism. *J Neurol Sci* 1995;130(1):77-81.
- 31) Pokryszko-Dragan A, Słotwiński K, Podemski R. Modality-specific changes in P300 parameters in patients with dementia of the Alzheimer

- type. *Med Sci Monit* 2003;9(4):CR130-4.
- 32) Onofrij M, Thomas A, Luciano AL, Iacono D, Di Rollo A, D'Andreamatteo G, et al. Donepezil versus vitamin E in Alzheimer's disease: Part 2: mild versus moderate-severe Alzheimer's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002;25(4):207-15.
 - 33) Mochizuki Y, Oishi M, Takasu T. Correlations between P300 components and regional cerebral blood flows. *J Clin Neurosci* 2001;8(5):407-10.
 - 34) 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;40:62-9.
 - 35) Juckel G, Clotz F, Frodl T, Kawohl W, Hampel H, Pogarell O, et al. Diagnostic usefulness of cognitive auditory event-related p300 subcomponents in patients with Alzheimers disease? *J Clin Neurophysiol* 2008;25(3):147-52.
 - 36) Yamamoto M, Kachi T, Igata A. Pain-related somatosensory evoked potentials in dementia. *J Neurol Sci* 1996;137(2):117-9.
 - 37) Jiménez-Escrig A, Fernández-Lorente J, Herrero A, Baron M, Lousa M, de Blas G, et al. Event-related evoked potential P300 in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;13(1):27-32.
 - 38) 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(4):279-84.
 - 39) Bonanni L, Franciotti R, Onofrij V, Anzellotti F, Mancino E, Monaco D, et al. Revisiting P300 cognitive studies for dementia diagnosis: Early dementia with Lewy bodies (DLB) and Alzheimer disease (AD). *Neurophysiol Clin* 2010;40(5-6):255-65.
 - 40) Claus JJ, Mohr E. Attentional deficits in Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Acta Neurol Scand* 1996;93(5):346-51.
 - 41) 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(2):175-81.
 - 42) Boller F, El Massioui F, Devouche E, Traykov L, Pomati S, Starkstein SE. Processing emotional information in Alzheimer's disease: Effects on memory performance and neurophysiological correlates. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;14(2):104-12.
 - 43) Ashford JW, Coburn KL, Rose TL, Bayley PJ. P300 energy loss in aging and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011;26 Suppl 3:229-38.
 - 44) Ally BA, Jones GE, Cole JA, Budson AE. The P300 component in patients with Alzheimer's disease and their biological children. *Biol Psychol* 2006;72(2):180-7.
 - 45) Knott V, Mohr E, Haché N, Mahoney C, Mendis T. EEG and the passive P300 in dementia of the Alzheimer type. *Clin Electroencephalogr* 1999;30(2):64-72.
 - 46) Katada E, Sato K, Sawaki A, Dohi Y, Ueda R, Ojika K. Long-term effects of donepezil on P300 auditory event-related potentials in patients with Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003;16(1):39-43.
 - 47) Bender S, Bluschke A, Dippel G, Rupp A, Weisbrod M, Thomas C. Auditory post-processing in a passive listening task is deficient in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2014;125(1):53-62.
 - 48) Missonnier P, Ragot R, Derouesné C, Guez D, Renault B. Automatic attentional shifts induced by a noradrenergic drug in Alzheimer's disease: Evidence from evoked potentials. *Int J Psychophysiol* 1999;33(3):243-51.
 - 49) Croot K, Hodges JR, Patterson K. Evidence for impaired sentence comprehension in early Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 1999;5(5):393-404.
 - 50) Golden HL, Agustus JL, Goll JC, Downey LE, Mummery CJ, Schott JM, et al. Functional neuroanatomy of auditory scene analysis in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin* 2015;7:699-708.
 - 51) Golden HL, Agustus JL, Nicholas JM, Schott JM, Crutch SJ, Mancini L, et al. Functional neuroanatomy of spatial sound processing in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2016;39:154-64.
 - 52) White DA, Murphy CF. Working memory for nonverbal auditory information in dementia of the Alzheimer type. *Arch Clin Neuropsychol* 1998;13(4):339-47.
 - 53) Rösler A, Mapstone M, Hays-Wicklund A, Gitelman DR, Weintraub S. The "zoom lens" of focal attention in visual search: Changes in aging and Alzheimer's disease. *Cortex* 2005;41(4):512-9.
 - 54) Perry RJ, Hodges JR. Fate of patients with questionable (very mild) Alzheimer's disease: Longitudinal profiles of individual subjects' decline. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11(6):342-9.
 - 55) Manuel AL, Foxe D, Bradshaw N, Cordato NJ, Hodges JR, Burrell JR, et al. Sustained attention failures on a 3-min reaction time task is a sensitive marker of dementia. *J Neurol* 2019;266(6):1323-31.
 - 56) Hardy CJD, Marshall CR, Bond RL, Russell LL, Dick K, Ariti C, et al. Retained capacity for perceptual learning of degraded speech in primary progressive aphasia and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2018;10(1):70.
 - 57) Sommers MS. Spoken word recognition in individuals with dementia of the Alzheimer's type: Changes in talker normalization and lexical discrimination. *Psychol Aging* 1998;13(4):631-46.
 - 58) Waters G, Caplan D. Working memory and online syntactic processing in Alzheimer's disease: Studies with auditory moving window presentation. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002;57(4):P298-311.
 - 59) Strouse AL, Hall JW 3rd. Test-retest reliability of a dichotic digits test for assessing central auditory function in Alzheimer's disease. *Audiology* 1995;34(2):85-90.
 - 60) Gates GA, Anderson ML, Feeney MP, McCurry SM, Larson EB. Central auditory dysfunction in older persons with memory impairment or Alzheimer dementia. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 2008;134(7):771-7.
 - 61) Gates GA, Karzon RK, Garcia P, Peterein J, Storandt M, Morris JC, et al. Auditory dysfunction in aging and senile dementia of the Alzheimer's type. *Arch Neurol* 1995;52(6):626-34.
 - 62) Strouse AL, Hall JW 3rd, Burger MC. Central auditory processing in Alzheimer's disease. *Ear Hear* 1995;16(2):230-8.
 - 63) Saxton J, Munro CA, Butters MA, Schramke C, McNeil MA. Alcohol, dementia, and Alzheimer's disease: Comparison of neuropsychological profiles. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000;13(3):141-9.
 - 64) Pachana NA, Boone KB, Miller BL, Cummings JL, Berman N. Comparison of neuropsychological functioning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 1996;2(6):505-10.
 - 65) Loring DW, Goldstein FC, Chen C, Drane DL, Lah JJ, Zhao L, et al. False-positive error rates for reliable digit span and auditory verbal learning test performance validity measures in amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer disease. *Arch Clin Neuropsychol*

- 2016;31(4):313-31.
- 66) Luzzi S, Baldinelli S, Ranaldi V, Fabi K, Cafazzo V, Fringuelli F, et al. Famous faces and voices: Differential profiles in early right and left semantic dementia and in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2017;94:118-28.
 - 67) Thompson SB, Macdonald J, Coates TD. Improving visual memory with Aricept (donepezil hydrochloride, E2020) in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Clin Gerontol* 2001;24(1-2):55-73.
 - 68) Ruzzoli M, Pirulli C, Mazza V, Miniussi C, Brignani D. The mismatch negativity as an index of cognitive decline for the early detection of Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2016;6:33167.
 - 69) Xiao S, Yao P, Li X, Zhang M. Neuropsychological testing profiles of patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A case-control study. *Hong Kong J Psychiatry* 2002;12(4):2-5.
 - 70) Thomas DA, Libon DJ, Ledakis GE. Treating dementia patients with vascular lesions with donepezil: A preliminary analysis. *Appl Neuropsychol* 2005;12(1):12-8.
 - 71) Libon DJ, Mattson RE, Glosser G, Kaplan E, Malamut BL, Sands LP, et al. A nine—word dementia version of the California verbal learning test. *Clin Neuropsychol* 1996;10(3):237-44.
 - 72) Zhao Q, Lv Y, Zhou Y, Hong Z, Guo Q. Short-term delayed recall of auditory verbal learning test is equivalent to long-term delayed recall for identifying amnesic mild cognitive impairment. *PLoS One* 2012;7(12):e51157.

정답 및 해설

답 ④

해설 증례는 전두동에 발생한 골종으로 부비동에서 가장 흔히 발견되는 양성종양이다.

참고 문헌: 대한이비인후과학회. 이비인후과학:비과. 개정2판. 파주: 군자출판사;2018. p.544-5.