

파킨슨병 환자의 정량적 뇌파분석 -비선형분석을 이용한 정상인 및 본태성 진전 환자와의 비교

이화여자대학교 의과대학 신경과학교실, 서울보훈병원 신경과*, 대전대학교 IT 전자공학과†

조은경* · 최병옥 · 김용재 · 박기덕 · 김응수† · 최경규

Quantitative EEG in *de novo* Parkinson's Disease: Comparison with Normal Controls and Essential Tremor Patients with Nonlinear Analysis

Eun-Kyoung Cho, M.D.*, Byung-Ok Choi, M.D., Yong-Jae Kim, M.D., Ki-Duck Park, M.D., Eung-Su Kim, Ph.D.†, Kyoung-Gyu Choi, M.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Department of Neurology, Seoul Veterans Hospital*, Division of IT Elec. Engineering, Daejeon University†, Korea

Background: Parkinson's disease is movement disorder due to dopaminergic deficiency. It has been noted that cognitive dysfunction also presented on Parkinson's disease patients. But, it is not clear whether such a cognitive dysfunction was a dopaminergic dysfunction or cholinergic dysfunction. Using linear and non-linear analyses, we analysed the effect of cognitive and motor symptom on EEG change. **Methods:** EEGs were recorded from patients with Parkinson's disease and essential tremor, and normal controls during rest. We calculated the power spectrum, correlation dimension and Lyapunov exponent by using 'Complexity' program. The power spectrum, correlation dimension, and Lyapunov exponent were compared between Parkinson's disease patients and essential tremor patients. **Results:** Theta power was increased in Parkinson's disease patient group. Correlation dimension was increased in Parkinson's disease patients. Positive correlation was noted between MMSE and correlation dimension, and negative correlation was noted between MMSE and Lyapunov exponent. Lyapunov exponent was decreased in Parkinson's disease patient. **Conclusions:** We conclude that the state of Parkinson's disease patient is characterized by increased correlation dimension and decreased Lyapunov exponent.

Key Words: Parkinson's disease, Correlation dimension, Lyapunov exponent, Non-linear analysis

서 론

파킨슨병은 흑질과 기저핵의 도파민 결핍으로 인하여 생기는 안정시의 진전, 서동, 경직 등을 주 증상으로 하는 질환이다. 파킨슨병은 운동장애가 주 증상이지만 치매나

전두엽기능장애를 동반한 인지기능장애도 20~81%에서 나타난다.¹⁻⁵ 파킨슨병에서 나타나는 인지기능장애는 전두엽의 콜린성 활성화 저하와 연관된다는 보고도 있고,^{6,7} 내측 흑질이나 청반 등의 피질하 핵구조물의 손상과 연관된다는 보고도 있다.^{8,9}

뇌파는 두 기록전극 간의 전위차를 시간에 따라 기록하는 것으로 뇌 피질에서 생성되는 피라미드세포(pyramidal cell)의 억제성 혹은 흥분성 접합 후 전위로 이루어져 있다.¹⁰ 파킨슨병 환자의 반수 미만에서는 뇌 피질에서 기록되는 뇌파에 이상 소견이 관찰되는데 정상 알파리듬 등의 배경파가 느려지고 세타리듬이나 델타리듬 등의 서파가 증가한다.¹¹⁻¹³ 파킨슨병 환자에서 뇌파의 이상 소견은

Address for correspondence
Kyoung-Gyu Choi, M.D.
Department of Neurology, College of Medicine,
Ewha Womans University,
Mok-dong 911-1, Yangcheon-gu, Seoul, 158-710, Korea
Tel: +82-2-2650-2650 Fax: +82-2-2650-2652
E-mail : kgchoi@ewha.ac.kr

치매가 있는 경우 더 많이 나타나서 인지기능의 장애와 연관된 것으로 알려졌다.^{12,13} 그러나, 치매가 없는 경우도 운동장애가 심할수록 후두부 배경파의 서행(occipital background slowing)이 잘 나타나고, 서동(akinesia)이 심하나 치매가 없는 파킨슨병 환자에서 뇌파의 이상 소견이 나타나서, 뇌파의 이상 소견에 피질하 구조도 영향을 미칠 것이라는 연구도 있다.^{12,14} 또한, 레보도파를 투여하면 느려진 알파리듬이 다시 빨라지고 후두부에서 도파민 투여 후 파워가 증가되어 시상(thalamus)을 포함하는 도파민계 피질하 구조도 뇌파의 이상 소견에 연관되는 것으로 알려져 있다.^{15,16}

최근에는 뇌파가 카오스계의 결정론적 혼돈을 따르는 모형이라는 것이 알려지면서 뇌파를 비선형적으로 분석하는 방법이 개발되었다. 본 연구에서는 파워스펙트럼을 이용한 선형분석 과 상관차원(correlation dimension)과 리아프노프지수(Lyapunov exponent)를 이용한 비선형 분석을 통하여 파킨슨병 환자의 뇌파를 분석함으로써 파킨슨병의 인지기능이나 운동증상이 뇌파의 변화에 미치는 영향을 알고자 하였다. 또한, 파킨슨병 환자와 본태성진전 환자의 뇌파를 정량적으로 비교 분석하고자 한다. 본태성진전 환자는 파킨슨병 환자와는 달리 임상적으로 추체외로 증상이 없고, 인지기능장애도 없는 것으로 알려져서 파킨슨병군의 뇌파와 비교하는 데에 이용하였다.

대상과 방법

1. 대상

2001년부터 2004년까지 이화여자대학교 목동병원 신경과에 내원한 노인을 대상으로 하였고, 정상대조군 30명, 파킨슨병 환자 30명, 본태성진전 환자 30명에 대한 뇌파검사를 하였다. 파킨슨병 환자는 2001년부터 2004년까지 입원했던 환자 중에 레보도파를 투여한 적이 없는 환자만을 선택하였다.

1) 파킨슨병 환자군

파킨슨병의 진단은 Hughes 등이 제시한 특발성 파킨슨병의 진단 기준을 근거로 하였다.¹⁷ 뇌염의 과거력, 안구 운동장애, 추체로증상, 소뇌증상, 초기 치매가 있는 경우는 제외하였고, 신경이완제 치료를 받은 과거력이 있는 경우, 뇌졸중이나 뇌손상의 과거력이 있는 경우, 뇌 영상 검사에서 이상 소견이 있는 경우 등 이차적 파킨슨 증후군이 의심되는 경우도 제외하였다. 또한, 뇌파에서 레보도파 복용으로 인한 영향을 없애기 위해 레보도파를 복용했던 환자도 연구대상에서 제외하였다.

파킨슨병 환자군은 간소의식수준검사(Mini-Mental State Examination, MMSE)와 UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)를 조사하였다. 파

킨슨병 환자군은 총 30명이었으며 이 중 27명의 환자만 MMSE를 조사하였다. UPDRS는 Martinez-Martin¹⁸이 제시한 6항목 중, 의식, 행동과 기분을 측정하는 제1항목과 일상생활활동의 제2항목 그리고 운동기능검사인 제3항목의 점수의 합을 구하였다.

2) 정상대조군과 본태성진전 환자군

본태성진전 환자군의 진단은 Deuschl 등¹⁹이 제시한 진단 기준에 합당한 경우로 하였다. 정상대조군은 본태성진전, 파킨슨병, 치매, 뇌졸중 등의 특별한 기질적 뇌질환이 없는 건강한 노인을 대상으로 하였다. 연령에 의한 뇌파의 영향을 줄이기 위해 정상대조군과 본태성진전 환자군의 연령은 파킨슨병 환자군의 연령과 대응되도록 선정하였다.

2. 방법

뇌파는 국제 10~20체계에 따른 19채널(Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz, Pz)의 두피전극을 사용하여, 디지털뇌파기(Aurora 디지털뇌파기, Grass telefactor)로 측정하였다. 피검자를 조용한 뇌파검사실에서 충분히 안정을 취하게 한 후, 눈을 감은 각성상태에서 측정하였다. 차단여파는 1~70 Hz로 하였고, 기준전극은 average전극으로 하였다. 뇌파는 뇌파분석에 속달된 신경과 전문의가 육안으로 보았을 때 잡파가 없는 부분 30초 길이를 1 epoch으로 선택하여 분석에 이용하였다. 각각의 epoch는 ASCII file로 복사하여 개인용 컴퓨터로 옮긴 후 파워스펙트럼과 상관차원, 리아프노프 지수를 구하였다. 재샘플링(resampling)시에 표본 추출 수(sampling frequency)는 512 Hz로 하였다. 본 연구에서는 뇌파의 디지털 데이터를 ASCII file형식으로 변환시켜 저장하고, 정량적 뇌파분석 소프트웨어인 'Complexity'를 이용하여 선형분석과 비선형분석을 하였다. 'Complexity'는 본 실험실에서 사용하는 자체 개발한 정량적 뇌파분석 소프트웨어로서 그 공식과 의미는 참고문헌에 제시되어 있는 'CHASIM'을 개선한 프로그램이다.²⁰

1) 선형분석

뇌파검사 결과 얻은 디지털 데이터를 파워 스펙트럼 분석을 하였다. 시간 영역의 데이터를 주파수 영역으로 변환하기 위하여 푸리에 변환(Fast Fourier Transform)²¹을 이용하여 선택된 epoch에 대하여 1~4 Hz(델타), 4~8 Hz(세타), 8~13 Hz(알파), 13~30 Hz(베타), 30~70 Hz(감마)의 5가지 주파수 영역의 상대적 파워(relative power)를 구하였다.

2) 비선형분석

먼저 자기상관(autocorrelation)을 하여 지연시간

(delay number)과 매립차원(embedding dimension)을 구하고 이 지연시간과 매립차원을 이용하여 매립차원에서 모든 전극의 상관차원과 리아프노프지수를 계산하였다. 상관차원은 위상궤적의 기하학적 특징 중 실제궤적이 차지하는 공간의 정도를 숫자로 정량화한 변수로서 Grassberger와 Procaccia^{22,23}가 제안한 방법을 이용하였다. 상관차원은 매립차원을 증가하여도 더 이상 값이 커지지 않고 일정하게 수렴되는 위치의 점으로 결정된다. 리아프노프지수는 매립차원의 궤적이 시간에 따라 발산해 가는 특징을 정량화한 것으로 Wolf²⁴의 알고리즘을 적용하여 계산하였다.

3. 통계

세 군 간의 각 전극별 상대적 파워, 상관차원, 리아프노프지수의 비교는 일원배치분산분석법(ANOVA)과 Tukey의 b법에 따른 사후분석을 하여 비교하였다. 파킨슨병 환자에서 연령, UPDRS, MMSE, Hoehn and Yahr(이하 H&Y stage)²⁵와 상관차원, 리아프노프지수간의 상관관계는 Pearson 상관분석을 이용하였다. 또한, 독립표본검정(Independent-Samples T Test)과 Spearman 상관분석을 이용하여 파킨슨병 환자군에서 치매가 있는 군(15명, MMSE가 24점 미만인 군)과 치매가 없는 군(12명, MMSE가 24점 이상인 군)으로 나누어 각각의 변수들을 비교하였다.²⁶ 모든 분석은 정상대조군은 좌측 대뇌반구에서, 파킨슨병과 본태성진전 환자에서는 증상이 심한 쪽과 반대편의 대뇌반구에서 측정된 값을 이용하였으며, 양측이 동일한 정도로 이환된 환자에서는 좌측 대뇌반구의 측정치를 이용하였다.

파킨슨병 환자군 내에서 증상이 편측에만 있는 14명에 대해서는 증상이 있는 동측과 반대측의 전극에서 파워스펙트럼, 상관차원과 리아프노프지수를 Wilcoxon 부호순

위 검정을 이용하여 비교하였다.

통계분석은 SPSS 10.0을 사용하였고 유의수준은 p값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

결 과

1. 파킨슨병 환자군, 본태성진전 환자군, 정상대조군의 비교

파킨슨병 환자군은 총 30명으로 남자가 11명, 여자는 19명이었고, 평균연령은 68.5±7.86세였다. 파킨슨병 환자군의 평균 유병기간은 1.6±1.7년이었다. UPDRS 값은 28.9±15.9점 이었고, UPDRS 중 제3항목은 18.31±11.18점이었다. H&Y stage는 2.16±0.95였다. MMSE는 22.7±4.44점이었다. MMSE가 24점 이상인 환자는 12명이었으며, 24점 미만인 환자는 15명이었다. 파킨슨병 환자군에서 7명은 좌측에 운동증상이 있었고, 7명은 우측에 있었으며, 나머지 16명은 양측에 있었다.

본태성진전 환자군은 30명으로 남자가 10명, 여자가 20명이었다. 평균연령은 62.43±9.47세였으며, 평균 유병기간은 4.46±5.75년이었다. 운동증상은 2명은 좌측이 심했고, 8명은 우측이 심했으며, 나머지 20명은 양측이 비슷하였다.

정상대조군은 30명으로 남자가 12명, 여자가 18명이었고, 평균연령은 62.13±9.58세였다.

육안으로 뇌파를 분석하였을 때, 정상대조군의 뇌파는 모두 정상이었다. 파킨슨병 환자군의 7명에서 세타와 델타파 등의 서파와 배경파의 서행 등이 관찰되었고, 나머지 23명은 정상이었다. 본태성진전 환자군의 5명에서 서파와 배경파의 서행 등이 관찰되었고, 나머지 25명은 정상이었다.

모든 전극에서 알파, 베타와 델타 파워는 세 군 간에 유

Table 1. Comparison of relative theta power of patients between Parkinson's disease and essential tremor and normal control

Electrode	Theta power spectrum (mean ± S.D.)			F	p-value	Tukey-b
	NI (n=30)	PD (n=30)	ET (n=30)			
Fp1 · Fp2	0.114 ± 0.033	0.116 ± 0.060	0.118 ± 0.055	0.04	0.958	
F3 · F4	0.140 ± 0.057	0.167 ± 0.094	0.146 ± 0.057	1.14	0.325	
C3 · C4	0.132 ± 0.048	0.186 ± 0.111	0.139 ± 0.062	4.16	0.019*	PD>ET,NI
P3 · P4	0.127 ± 0.049	0.209 ± 0.146	0.136 ± 0.068	6.33	0.003*	PD>ET,NI
O1 · O2	0.119 ± 0.055	0.221 ± 0.172	0.133 ± 0.087	9.73	0.002*	PD>ET,NI
F7 · F8	0.125 ± 0.051	0.183 ± 0.096	0.156 ± 0.090	3.79	0.026*	PD ≥ ET ≥ NI
T3 · T4	0.134 ± 0.056	0.207 ± 0.146	0.158 ± 0.099	3.60	0.031*	PD ≥ ET ≥ NI
T5 · T6	0.129 ± 0.059	0.223 ± 0.174	0.146 ± 0.097	5.17	0.008*	PD>ET,NI
Fz	0.149 ± 0.055	0.159 ± 0.072	0.154 ± 0.057	0.18	0.839	
Cz	0.141 ± 0.049	0.173 ± 0.084	0.147 ± 0.056	1.97	0.146	
Pz	0.131 ± 0.053	0.200 ± 0.128	0.134 ± 0.067	5.73	0.005*	PD>ET,NI

S.D.; standard deviation, NI; normal controls, PD; *de novo* parkinsonian patients, ET; essential tremor patients, n; number, ANOVA test with Tukey-b post hoc analysis, * p<0.05

의한 차이가 없었다. 세타 파워는 C3 · C4, P3 · P4, O1 · O2, F7 · F8, T3 · T4, T5 · T6, Pz의 전극에서 파킨슨병 환자군이 나머지 두 군에 비해 유의하게 높았으며(Table 1), 본태성진전 환자군과 정상대조군은 차이가 없었다.

상관차원은 파킨슨병 환자군이 Fp1 · Fp2, C3 · C4, P3 · P4, O1 · O2, T5 · T6, Cz, Pz전극에서 다른 두 군에 비해 유의하게 높았으며, 본태성진전 환자군과 정상대조군은 차이가 없었다(Table 2).

리아프노프지수는 모든 전극에서 파킨슨병 환자군이 유의하게 낮았고, 정상대조군과 본태성진전 환자군은 차이를 보이지 않았다(Table 3).

2. 파킨슨병 환자군 내에서 치매군과 비치매군의 비교

파킨슨병 환자군에서 치매군은 비치매군보다 델타 파워가 P3 · P4, F7 · F8, T3 · T4, T5 · T6전극에서 증가하

였다(Table 4). 또한, 비치매군은 치매군보다 Fp1 · Fp2 과 F7 · F8전극에서 알파 파워가 증가하고, F3 · F4, P3 · P4, F7 · F8, T3 · T4, T5 · T6전극에서 베타 파워가 증가하며, P3 · P4, T5 · T6전극에서 상관차원이 증가하였다(Table 4). 세타 파워와 감마 파워, 리아프노프지수는 모든 전극에서 치매군과 비치매군 사이에 차이가 없었다.

3. 파킨슨병 환자군에서 상관차원과 MMSE, UPDRS 및 기타 요인 간의 상관분석

파킨슨병 환자군의 모든 전극에서 상관차원은 질병이환 기간, 나이, UPDRS, UPDRS 운동항목과 상관관계가 없었다. 단, H&Y stage와는 후두부(O1 · O2)에서 유의한 음의 상관관계를 나타내었다($r=-0.379, p=0.047$). 또한, 상관차원은 T5 · T6에서 MMSE와 유의한 양의 상관관계를 보였다($r=0.391, p=0.044$)(Table 5).

Table 2. Comparison of correlation dimension of patients between Parkinson's disease and essential tremor and normal control

Electrode	Theta power spectrum (mean ± S.D.)			F	p-value	Tukey-b
	NI (n=30)	PD (n=30)	ET (n=30)			
Fp1 · Fp2	1.454 ± 0.794	2.128 ± 1.380	1.631 ± 0.754	3.55	0.033*	PD ≥ ET ≥ NI
F3 · F4	1.513 ± 0.857	1.815 ± 1.178	1.582 ± 0.587	0.92	0.404	
C3 · C4	1.747 ± 0.873	2.199 ± 1.077	1.653 ± 0.517	3.51	0.034*	PD ≥ ET ≥ NI
P3 · P4	1.669 ± 0.663	2.290 ± 1.023	1.658 ± 0.423	7.08	0.001*	PD > ET, NI
O1 · O2	1.666 ± 0.620	2.326 ± 1.144	1.691 ± 0.410	6.77	0.002*	PD > ET, NI
F7 · F8	1.457 ± 0.819	1.873 ± 1.331	1.339 ± 0.489	2.64	0.077	
T3 · T4	1.755 ± 0.825	2.016 ± 1.194	1.542 ± 0.574	2.08	0.131	
T5 · T6	1.728 ± 0.636	2.285 ± 1.167	1.681 ± 0.398	5.29	0.007*	PD > ET, NI
Fz	1.471 ± 0.869	1.746 ± 1.186	1.609 ± 0.740	0.63	0.534	
Cz	1.539 ± 0.775	2.193 ± 1.281	1.709 ± 0.600	3.98	0.022*	PD ≥ ET ≥ NI
Pz	1.641 ± 0.695	2.324 ± 1.135	1.681 ± 0.492	6.58	0.002*	PD > ET, NI

S.D.; standard deviation, NI; normal controls, PD; *de novo* parkinsonian patients, ET; essential tremor patients, n; number, ANOVA test with Tukey-B post hoc analysis, * p<0.05

Table 3. Comparison of Lyapunov exponent of patients between Parkinson's disease and essential tremor

Electrode	Theta power spectrum (mean ± S.D.)			F	p-value	Tukey-b
	NI (n=30)	PD (n=30)	ET (n=30)			
Fp1 · Fp2	4.642 ± 1.451	1.972 ± 0.827	4.499 ± 1.835	32.9	0.000*	NI, ET > PD
F3 · F4	5.239 ± 1.726	2.275 ± 1.286	5.248 ± 1.608	36.6	0.000*	ET, NI > PD
C3 · C4	5.965 ± 1.808	2.503 ± 1.514	6.050 ± 2.124	36.6	0.000*	ET, NI > PD
P3 · P4	6.883 ± 1.953	2.815 ± 1.860	6.967 ± 1.926	46.1	0.000*	ET, NI > PD
O1 · O2	7.032 ± 1.934	2.867 ± 1.893	7.249 ± 2.256	44.2	0.000*	ET, NI > PD
F7 · F8	5.230 ± 1.964	2.426 ± 1.407	5.531 ± 1.881	28.1	0.000*	ET, NI > PD
T3 · T4	5.616 ± 1.982	2.510 ± 1.601	5.797 ± 1.954	29.8	0.000*	ET, NI > PD
T5 · T6	6.736 ± 1.732	2.667 ± 1.597	6.876 ± 2.185	49.8	0.000*	ET, NI > PD
Fz	5.152 ± 1.499	2.371 ± 1.199	5.005 ± 1.807	31.7	0.000*	NI, ET > PD
Cz	6.204 ± 1.884	2.592 ± 1.341	6.090 ± 2.069	39.4	0.000*	NI, ET > PD
Pz	6.469 ± 1.813	2.682 ± 1.752	6.778 ± 2.354	39.4	0.000*	ET, NI > PD

S.D.; standard deviation, NI; normal controls, PD; *de novo* parkinsonian patients, ET; essential tremor patients, n; number, ANOVA test with Tukey-B analysis, *p<0.05

증상이 편측으로만 나타났던 14명의 파킨슨병 환자군에서 상관차원과 UPDRS는 증상과 반대측의 Fp1 · Fp2($r=0.632, p=0.028$)에서 유의한 양의 상관관계를 나타내었으며, UPDRS운동항목과는 증상 반대측의 Fp1 · Fp2($r=0.678, p=0.022$)와 증상과 동측의 F3 · F4($r=0.632, p=0.037$)에서 유의한 양의 상관관계를 나타내었다(by spearman correlation analysis).

4. 파킨슨병 환자군에서 리아프노프지수와 MMSE, UPDRS 및 기타 요인 간의 상관분석

파킨슨병 환자군의 모든 전극에서 리아프노프지수는 이환기간, 나이와는 상관관계가 없었다. MMSE와 리아프노

프지수는 F3 · F4 ($r=-0.408, p=0.035$), C1 · C2 ($r=-0.396, p=0.041$), O1 · O2 ($r=-0.402, p=0.037$), T3 · T4 ($r=-0.468, p=0.014$)와 Fz($r=-0.468, p=0.014$)에서 음의 상관관계를 보인다(Table 5). 치매군 파킨슨병 환자군에서는 MMSE가 P3 · P4($r=-0.515, p=0.05$), Fz($r=-0.571, p=0.026$)에서 리아프노프지수와 음의 상관관계를 보였다. 그러나, 비치매 파킨슨병 환자군은 모든 전극에서 MMSE와 리아프노프지수는 상관관계가 없었다. 리아프노프지수는 UPDRS와 Fz($r=0.400, p=0.047$)과 Pz($r=0.401, p=0.047$)에서 양의 상관관계를 보인다(Table 5), UPDRS 운동항목과는 상관관계를 보이지 않는다.

Table 4. Comparison of mean value between demented and non-demented Parkinson's disease patients

		non-dem ented PD (n=12)	demented PD (n=15)	p-value			non-dem ented PD (n=12)	demented PD (n=15)	p-value
delta power (mean)	Fp1 · Fp2	0.3957	0.4428	0.553	theta power (mean)	Fp1 · Fp2	0.1159	0.0810	0.937
	F3 · F4	0.2907	0.4089	0.056		F3 · F4	0.1573	0.1870	0.433
	C3 · C4	0.2829	0.3485	0.272		C3 · C4	0.1936	0.1922	0.975
	P3 · P4	0.2424	0.3696	0.042*		P3 · P4	0.2142	0.2232	0.879
	O1 · O2	0.2347	0.3294	0.213		O1 · O2	0.2263	0.2393	0.852
	F7 · F8	0.3212	0.4547	0.025*		F7 · F8	0.1976	0.1836	0.722
	T3 · T4	0.2567	0.3959	0.027*		T3 · T4	0.2256	0.2137	0.841
	T5 · T6	0.2072	0.3515	0.029*		T5 · T6	0.2392	0.2343	0.945
	Fz	0.3421	0.4581	0.103		Fz	0.1516	0.1738	0.445
	Cz	0.3128	0.4019	0.166		Cz	0.1676	0.1901	0.503
	Pz	0.2711	0.3591	0.163	Pz	0.2070	0.2139	0.895	
alpha power (mean)	Fp1 · Fp2	0.1152	0.0611	0.016*	beta power (mean)	Fp1 · Fp2	0.0832	0.0536	0.050
	F3 · F4	0.1927	0.1239	0.080		F3 · F4	0.1143	0.0731	0.035*
	C3 · C4	0.2325	0.1909	0.480		C3 · C4	0.1248	0.0809	0.057
	P3 · P4	0.2892	0.2299	0.395		P3 · P4	0.1241	0.0682	0.028*
	O1 · O2	0.3507	0.2904	0.519		O1 · O2	0.0847	0.0521	0.053
	F7 · F8	0.1784	0.1105	0.045*		F7 · F8	0.1020	0.0582	0.012*
	T3 · T4	0.2432	0.1619	0.123		T3 · T4	0.1123	0.0616	0.010*
	T5 · T6	0.3411	0.2362	0.193		T5 · T6	0.1027	0.0551	0.009*
	Fz	0.1776	0.1159	0.131		Fz	0.0927	0.0696	0.222
	Cz	0.2098	0.1612	0.294		Cz	0.1049	0.09127	0.536
	Pz	0.2542	0.2251	0.654	Pz	0.1196	0.0776	0.101	
correlation dimension (mean)	Fp1 · Fp2	2.2585	2.0518	0.718	Lyapunov exponent (mean)	Fp1 · Fp2	1.7633	2.0171	0.405
	F3 · F4	2.0049	1.7178	0.554		F3 · F4	1.9059	2.5595	0.177
	C3 · C4	2.4776	1.9469	0.215		C3 · C4	2.1765	2.5911	0.488
	P3 · P4	2.7568	1.9254	0.033*		P3 · P4	2.5809	2.6880	0.877
	O1 · O2	2.6831	1.9966	0.129		O1 · O2	2.4559	2.8380	0.573
	F7 · F8	2.1128	1.6026	0.341		F7 · F8	2.0449	2.5841	0.328
	T3 · T4	2.4067	1.6132	0.067		T3 · T4	2.0219	2.7268	0.239
	T5 · T6	2.8649	1.7925	0.015*		T5 · T6	2.3485	2.6235	0.630
	Fz	1.8357	1.6128	0.640		Fz	2.0667	2.5534	0.313
	Cz	2.1728	2.1700	0.996		Cz	2.3611	2.7047	0.518
	Pz	2.5758	2.1397	0.308	Pz	2.4334	2.6871	0.708	

PD; *de novo* parkinsonian patients, Independent Sample T-test, *P<0.05

Table 5. Pearson correlation analysis between D2, L1, MMSE and UPDRS in Parkinson's disease patients

Pearson correlation coefficients				
Electrode	D2 & MMSE	D2 & UPDRS	L1 & MMSE	L1 & UPDRS
Fp1 · Fp2	-0.066	0.171	-0.341	0.047
F3 · F4	0.086	0.054	-0.408*	0.289
C3 · C4	0.141	-0.101	-0.396*	0.330
P3 · P4	0.355	-0.172	-0.307	0.311
O1 · O2	0.282	-0.29	-0.402*	0.354
F7 · F8	0.051	-0.091	-0.403*	0.292
T3 · T4	0.324	0.037	-0.468*	0.326
T5 · T6	0.391*	-0.046	-0.332	0.377
Fz	0.071	0.048	-0.468*	0.400*
Cz	-0.044	-0.029	-0.364	0.354
Pz	0.067	-0.088	-0.367	0.401*

D2; correlation dimension, L1; Lyapunov exponent, MMSE; Mini-Mental State Examination score, UPDRS; Unified Parkinson's Disease Rating Scale score, *P<0.05

5. 파킨슨병 환자군내에서 증상의 동측 대뇌반구와 반대측 대뇌반구 뇌파의 비교

증상이 편측에만 있었던 14명의 파킨슨병 환자에서 증상이 있는 동측과 반대측 뇌의 대응되는 전극을 비교하였으나, 델타, 세타, 알파, 베타, 감마 파워와 상관차원, 리아프노프지수 모두에서 유의한 차이는 나타나지 않았다.

고 찰

1. 파킨슨병에서 파워스펙트럼 분석

파킨슨병 환자에서 뇌전위의 변화는 1930년대부터 보고되어 왔다.²⁷ 경험에 의한 육안적 뇌파분석에 의하면 파킨슨병 환자의 약 25~52%에서 이상 소견이 있음을 보고하고 있는데, 주로 양측성의 세타파나 세타-델타파 등의 서파가 후두부에서 관찰되거나 8 Hz 미만의 리듬이 나타나거나 세타파나 델타파의 전반적인 서파를 보고하였다.^{11,12,14,28,29} Neufeld¹²는 파킨슨병 환자를 치매와 비치매군으로 나누어 후두부의 서파를 비교하였는데, 치매군이 비치매군보다 후두부에 서파를 더 많이 나타내지만, 치매가 없으나 운동기능이 나쁜 파킨슨병 환자에서도 후두부의 서파가 관찰됨을 보고하면서 운동장애를 일으키는 피질하 구조물도 후두부의 서파에 관여할 것이라고 보고하였다.

파킨슨병에서 파워스펙트럼을 이용한 뇌파분석은 1990년대에 시작되었다. 파킨슨병 환자를 치매군과 비치매군으로 나누어 뇌파의 스펙트럼을 분석한 연구들이 몇 차례 보고되었고, 그 중 Soikkeli¹³의 연구에서는 비치매군이 정상군보다 세타가 증가하고, 치매군이 비치매군보다 델타가 증가하고, 알파와 베타는 감소하였다. Neufeld³⁰의 연구에서는 치매군이 델타와 세타가 증가하고, 알파가 감소되는 경향을 보여서 피질하 구조의 이상으로 인한

bradyphrenia에 의한 인지기능장애 외에도 파킨슨병에서 피질 자체의 병변에 의한 인지기능의 저하가 함께 있을 것으로 추측하였다. Tanaka³¹는 파킨슨병 환자는 치매의 유무에 상관없이 델타, 세타, 베타 파워는 정상보다 증가되고 치매가 있는 경우는 비치매군에 비해 알파가 감소되었으나 정상군과는 차이가 없음을 보고하였다. 기존의 보고들에서 약간의 차이는 각 연구에 따라 치매군을 나누는 기준이 다르고, 파킨슨병 내에서도 치매의 정도와 운동장애의 정도가 각각 차이가 있고 복용했던 레보도파 용량이 다르므로 연구들에 따라 파킨슨병의 뇌파분석 소견이 조금씩 차이를 보이는 것으로 생각한다.

본 연구에서 파킨슨병 환자군은 정상대조군과 본태성진전 환자군보다 세타파워가 특징적으로 증가된 것으로 나타났다. 또한, 치매군에서 측두, 두정부에서 델타파워가 증가하고, 비치매군은 전두부에서 알파와 베타파워가 증가되었다. 치매군에서 비치매군보다 델타파워가 증가하고, 알파파워와 베타파워가 감소하는 것은 이전의 보고와 유사하다.¹³ 그러나, 알파파워는 비치매 파킨슨병 환자군이 정상대조군보다 전두부에서 증가되었고, 치매 파킨슨병 환자군은 정상대조군보다 측두와 후두부에서 감소되었다. 베타파워는 비치매 파킨슨병 환자군이 정상대조군보다 전두부에서 증가되었고, 치매 파킨슨병 환자군은 정상대조군보다 T측두부에서 감소되었다. 즉, 비치매 파킨슨병 환자군은 정상대조군보다 전두부에서 알파와 베타가 증가되며, 치매가 생기면 측두부와 후두부에서 알파와 베타가 감소됨을 나타내었다.

망상체(reticular formation)로부터 콜린계의 작용(cholinergic projection)에 의해 뇌 피질의 활성이 증가되면 뇌파에서 비동기화(desynchronization)가 일어나게 되는데³² 알츠하이머병에서는 콜린계의 결함으로 이러한 비동기화가 일어나지 못해서 뇌파에서 델타파 등의 서

파가 나타날 것으로 생각되고 있다. 알츠하이머병 환자에서 델타파는 콜린계의 활성과 음의 상관관계를 갖는다는 것이 이를 뒷받침한다.³³ 파킨슨병에서 나타나는 서파를 설명 할 때도 알츠하이머병 환자처럼 콜린계의 결함에 의한 것으로 설명되어지며, 파킨슨병에서 nucleus basalis of Meynert가 소실되면서 콜린계의 결함이 생기므로 뇌파에서 서파가 나타날 것으로 추정된다.^{13,34,35} 특히, 치매가 있는 파킨슨병 환자군에서 보이는 델타파의 증가는 이러한 콜린계의 비활성과 부분적으로 연관될 것으로 보인다.¹³ 그러나, 후두부의 알파파는 레보도파를 투여하면 다시 빨라지거나 파워가 증가하는 것으로 알려졌서¹⁶ 후두부의 알파리듬에 도파민계의 감소도 관여할 것으로 알려져 왔다.

파킨슨병에서 인지기능장애가 진행되면 델타와 세타 등의 서파의 증가를 가져오고 측두와 후두부의 알파와 베타파의 감소를 보이며 이에 콜린계와 도파민계의 이상이 함께 관여 할 것으로 생각된다. 그러나, 운동장애만을 보이는 파킨슨병 환자에서는 세타파 등의 서파의 증가와 함께 전두부의 알파와 베타파의 증가를 동반하는 것은 도파민계의 장애에 의한 소견으로 여겨진다. 또한, 본 연구에서 비치매 파킨슨병 환자군은 후두부에서 알파가 감소되지 않아서, 같은 도파민계의 장애라고 하더라도 전두부에서는 알파와 베타의 증가를 가져오고, 후두부에서는 알파의 감소를 가져오는 것은 서로 다른 기전이 관여 할 것으로 생각한다.

2. 파킨슨병에서 상관차원

뇌파가 카오스적 신호인가, 혹은 무작위 잡음인가에 대해서는 아직까지 논란이 있지만, 뇌파의 시계열 자료를 분석해보면, 초기 조건에 민감하고, 매립차원을 증가시킬 때 비정수 값에서 포화되는 양상을 보이는 등 결정론적인 혼돈을 따르는 것으로 나타난다. 본 연구에서도 세 군의 모든 전극에서 상관차원은 비정수 값이고, 리아프노프지수가 양의 값을 취하여 카오스계에 합당한 성질을 보였다.

상관차원은 그 계가 가지고 있는 차원적 복잡성을 수치화 시키는 방법으로 이용되고 있으며 신경 세포들간의 국소적인 연결망과 이들 간의 동기화의 정도를 반영한다. 즉, 상관차원은 뇌 동력학의 정적인 변화나 상태를 반영하며 계의 복잡성을 나타낸다. 상관차원은 수면 중이거나 간질발작 중인 경우나 치매 환자에서는 감소하며, 계산과 같은 복잡한 정신활동을 하는 경우에는 증가된다.^{20,36-40}

Stam³⁹은 처음으로 파킨슨병 환자에서 상관차원을 계산하였는데, 파킨슨병에서는 정상대조군에 비해 낮으며, 이는 알츠하이머병처럼 콜린계의 활성도 감소에 의해 뇌피질의 "dynamical complexity"가 감소되기 때문이라고 하였다. 그러나, 이 후의 보고에서는 파킨슨병 환자에서 정상대조군과의 유의한 차이를 규명하지 못하였다.⁴⁰

Muller 등⁴¹은 파킨슨병 환자에서는 안정시에 정상대조군보다 상관차원이 증가하고, 운동 수행시에는 정상적으로 보여야하는 상관차원의 감소가 나타나지 않음을 보고하였다. 상관차원은 동시에 활성화되는 neural generator의 수를 의미하므로, 상관차원이 크다는 것은 더 많은 수의 독립적인 generator가 있다는 것을 의미한다. 정상에서는 운동 수행시에 선조체(striatum)가 불필요한 운동 프로그램은 억제하기 때문에 뇌피질의 억제(cortical inhibition)가 일어나서 적은 수의 neural network만 활성화된다. 그러나, 파킨슨군에서는 선조체에 의한 뇌 피질 억제가 이루어지지 못하기 때문에 상대적으로 많은 수의 neural generator가 활성화되어 정상적인 운동수행에 장애가 생기며 상관차원이 증가하게 된다.⁴²

치료받지 않은 파킨슨병 환자의 기능적 뇌자기공명영상에서도 원발성 감각운동피질, 앞쪽 띠이랑, 보조 운동영역, 전운동피질에서 운동피질의 과활성화 소견이 관찰되며,⁴³ 경두개자기자극(transcranial magnetic stimulation)검사에서도 안정시의 치료받지 않은 파킨슨병 환자에서 비정상적인 피질의 과활성화가 증명되어 있다.⁴⁴ 또한, 양전자방출단층촬영에서도 시상하핵을 자극하면 자극하지 않았을 때보다 운동시에 보조운동영역이나 앞쪽 띠이랑에 해당되는 중앙부의 전운동피질(midline premotor cortical area)과 원발성 감각운동피질이 선택적으로 활성화되는데, 이는 안정시의 원발성 감각운동피질과 전운동피질의 국소적 뇌혈류량을 감소시켜서 안정시의 운동피질의 비정상적인 과활성화를 감소시키기 때문이다.^{45,46} 이런 파킨슨병 환자의 안정시 뇌 피질의 과활성화 상태는 기저핵과 운동피질의 비정상적인 동기화(oscillation)에 의한 것으로 생각된다. Buhmann 등⁴⁷은 레보도파로 치료받지 않았던 파킨슨병 환자에서 반복적인 경두개자기자극검사를 하여 파킨슨병 환자에서는 도파민의 결핍으로 인한 전운동(premotor)-운동(motor)피질간의 비정상적인 흥분성(exitability)이 존재함을 증명하였다.

본 연구에서는 파킨슨병 환자군의 상관차원이 다른 두 군에 비해서 유의하게 높게 나왔다. 파킨슨병 환자군은 Fp1·Fp2, C3·C4, P3·P4, O1·O1, T3·T4, Cz, Pz에서 정상대조군에 비해 상관차원이 유의하게 높았다. 파킨슨병 환자군 내에서 상관차원은 MMSE와 T5·T6에서 유의한 양의 상관관계를 보였는데 인지기능이 떨어질수록 측두부의 상관차원이 감소함을 알 수 있다. 또, 치매군은 비치매군보다 T5·T6, P3·P4에서 상관차원이 낮아서 치매가 있는 파킨슨병 환자군의 측두, 두정부에서는 상관차원이 감소됨을 알 수 있다. 알츠하이머병에서 상관차원이 감소되었듯이 파킨슨병에서도 치매를 동반하는 경우는 측두, 두정부에서 상관차원이 감소되는 것을 알 수 있다.

파킨슨병에서 상관차원의 변화는 UPDRS의 변화와 상관관계를 나타내지 않았다. 그러나, 증상이 편측에만 있

는 환자에서는 상관차원과 UPDRS가 증상이 있는 동측과 반대측의 전두, 측두부위에서 양의 상관관계를 가져서 운동증상이 나빠질수록 전두, 측두부의 상관차원이 증가함을 보였다. Joo 등⁴⁸은 초기 파킨슨병 환자군에서 UPDRS가 커질수록 상관차원과 양의 상관관계가 있다고 하였는데, 본 연구도 증상이 편측인 파킨슨병 환자군(14명)은 평균 유병기간이 1.34 ± 1.24 년으로 초기 파킨슨병 환자들이 포함되어 유사한 결과를 보인 것으로 생각된다. 즉 초기 파킨슨병 환자에서는 운동 기능이 나빠질수록 상관차원이 증가 한다.

이상에서 치매가 없는 파킨슨병 환자는 상관차원이 정상보다 증가하지만, 치매가 있는 파킨슨병 환자는 상관차원이 감소됨을 알 수 있다. 그리고, 치매가 없는 파킨슨병 환자에서는 운동 증상이 심해질수록 상관차원이 증가된다.

3. 파킨슨병에서 리아프노프지수

카오스계인 경우 그 계의 끌개의 궤적은 초기 값이 약간만 달라져도 달라지기 전의 궤적과는 매우 다른 궤적을 따라 움직이는 특징이 있다. 이때 위상공간에서 다른 초기 위치 사이의 작은 거리가 시간이 지남에 따라 얼마나 지수 함수적으로 멀어지면서 발산하는지를 나타낼 수 있는데 이를 리아프노프지수라고 한다. 계의 리아프노프지수의 값 중에 양의 값이 있으면, 그 계는 카오스계이고 그 값이 클수록 발산정도가 더 큼을 나타낸다.²⁴ 최대 리아프노프지수는 내, 외적인 자극에 대한 역동적인 변화 즉, 계의 유연성을 보는 데 유용하며, 초기 조건의 민감성 또는 계의 발산성을 나타내는 지표이다.⁴⁹

심부뇌자극술을 비롯한 수술적 치료의 발달과 함께, 파킨슨병에서 뇌피질과 피질하 구조물의 전위를 동시에 기록할 수 있게 됨에 따라 정상적인 neural oscillation이나 temporal synchronization의 장애가 질병과 연관된다는 것이 밝혀졌다.

안정시 진전 환자의 뇌파에서 진전과 연관된 4~11 Hz의 피질의 활성도가 운동피질에서 관찰되며,⁵⁰ 자기뇌파검사(magnetoencephalogram)에서 시상과 운동피질이 3~6 Hz의 진동을 보이고⁵¹ 진전과 반대편의 원발성 운동피질, 띠이랑, 보조 운동영역, 전운동피질, 간뇌, 체성감각 피질, 두정부 피질, 소뇌 등이 진전과 상관성을 보여서 파킨슨병에서 진전의 발생기전은 한 개의 central oscillator에 의한 것이 아니라 cerebral oscillatory network이 관여할 것으로 생각되고 있다.⁵²

Brown⁵³은 정상적인 운동 수행시에는 내측 담창구가 대뇌피질에서 10~20 Hz의 알파 혹은 베타리듬에서 30~50 Hz의 감마리듬으로 전환시켜주는 역할을 하는데, 파킨슨병 환자에서는 이러한 감마 동기화(gamma synchronization)가 일어나지 않으며, 이러한 것은 서동과 연관되고 레보도파에 의해 환원된다고 하였다. 그 후로

파킨슨병 환자에서는 뇌피질의 게으른 알파리듬(idling alpha rhythm)에서 감마리듬의 빠른 진동수로의 동기화에 장애가 있음이 재확인되어 왔다.⁵³⁻⁵⁵ Levy 등⁵⁶은 안정시 근육과 반대편 운동피질과 시상하핵에서 15~30 Hz의 coherence가 관찰되는데, 수의운동 시에는 이러한 15~30 Hz oscillation이 감소됨을 보고하였다. 파킨슨병 환자에서 시상하핵 자극이나 레보도파의 투여는 이러한 15~30 Hz oscillation을 억제시키며, 이러한 oscillation은 무동증과 연관성을 갖는다. Brown⁵⁷은 파킨슨병 환자에서 시상하핵과 운동피질이 비정상적인 15~30 Hz의 진동상태로 'hold' 되어 있다가 레보도파를 투여하면 15~30 Hz의 진동에서 70 Hz의 진동으로 바뀌게 되며, 시상하핵을 고주파수로 자극하는 경우에도 이러한 15~30 Hz의 'hold' 패턴에서 'release' 되어 무동증(akinesia)이 호전된다고 하였다. 이러한 시상하핵과 운동피질의 coherence는 운동피질이 20 ms 정도 시상하핵에 선행하고, 레보도파를 투여하거나 심부핵자극을 한 경우에만 70~85 Hz의 coherence가 나타나기 때문에 시상하핵이 보조운동영역에서 30 Hz 미만의 빈도로 온 진동을 70~85 Hz의 진동으로 변환하여 다시 보조운동영역에 전달하여 줄 것으로 알려져 있다.^{58,59} Devos⁶⁰는 파킨슨병 환자에서 시상하핵자극은 운동수행(movement execution)시 뿐만 아니라 운동 준비(movement preparation)시에도 감각운동피질과 전운동피질에서 뇌의 비동기화(central desynchronization)를 호전시키는 것으로 보고하였다.

현재는 기저핵과 대뇌피질을 연결하는 기능적으로 독립된 여러 개의 진동회로가 있을 것으로 생각하고 있다. 이러한 진동회로의 정상적인 전환성이 감소되어 있는 것이 파킨슨병의 특징이라고 할 수 있으며, 이를 반영한 것이 리아프노프지수이다. 파킨슨병 환자군에서는 리아프노프지수가 모든 전극에서 정상대조군에 비해 유의하게 낮았다. 이는 정상적으로 기저핵의 기능에 의해 뇌 피질의 상태 변화가 일어나야 되지만, 파킨슨병 환자에서는 한 상태에서 다른 상태로의 전환이 이루어지지 않고 그 상태로 머물기 때문에 리아프노프지수가 낮을 것으로 생각된다. UPDRS 운동항목의 변화는 리아프노프지수의 변화에 상관관계를 보이지 않았으나, 파킨슨병이라는 상태 자체가 리아프노프지수를 특징적으로 낮추기 때문에 파킨슨병 환자에서의 낮은 리아프노프지수는 파킨슨병의 운동장애의 특성을 반영하고 있다고 할 수 있다. 한편, 인지기능장애가 심해질수록 작아진 리아프노프지수가 다시 증가하는 것을 볼 수 있는데, 이러한 것은 인지기능의 장애와 연관된 뇌 피질 병변으로 인해 파킨슨병의 'hold' 상태에서 다소 releasing된 것으로 추정되지만, 앞으로 알츠하이머병과 파킨슨 병에서 리아프노프지수에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

4. 본태성진전 환자의 정량적 뇌파분석

본태성진전 환자의 진전은 하부 올리브핵, 소뇌, 시상 등의 부위가 중심부의 발진기(central oscillator)로 추정되고 있다.⁶¹ 또한, 본태성진전 환자에서 진전과 상관관계를 보이는 감각운동피질의 활성이 뇌파에서 관찰되어 감각운동피질도 본태성진전을 유발하는 oscillatory neural network에 포함될 것으로 생각되고 있다.^{50,62} 본태성진전은 임상적으로 초기 파킨슨병 진전과의 감별이 필요한 질환이며, 본 연구에서는 정상대조군과 함께 파킨슨병 환자군의 진전에 대한 대조군으로 이용하였으나, 본태성진전 환자군의 뇌파는 파워스펙트럼분석, 상관차원, 리아프노프지수 모두에서 정상대조군과 차이를 보이지 않았다. 이는 본 연구가 본태성진전 환자에서 자세성 진전을 유발하지 않은 상태인 안정기에 시행하였기 때문에 안정기 상태에서의 뇌파의 구조가 정상과 차이가 없음을 의미하며, 추 후 진전을 유발한 후 안정 시 뇌파와 비교하는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이러한 선형, 비선형방법을 이용한 뇌파의 정량적 분석 방법은 아직까지 표준화되어 있지 않아서 각 연구실마다 사용되는 알고리즘이 다르고, 같은 알고리즘을 이용하더라도 매립지수의 차이, 표본 추출의 빈도나 뇌파신호를 획득한 시간, 신호의 해상도, 잡음제거 방법 등 구하는 기준이 다르기 때문에 각 연구들의 수치를 단순 비교하기는 어려우며, 그 상대적인 차이에 대한 의미에 대해서 연구하고 있는 상태이므로 그 제한점이 있다.

요약하면, 본 연구에서는 레보도파를 투여하지 않은 파킨슨병 환자군과 정상대조군, 본태성진전 환자군의 환자의 뇌파분석에서 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1) 파워스펙트럼분석에서 파킨슨병 환자군은 세타파의 증가를 보인다.
- 2) 치매가 있는 파킨슨병 환자군은 델타가 증가하며, 이는 콜린계의 감소에 의한 것으로 생각된다.
- 3) 상관차원은 치매가 없는 파킨슨병 환자군에서 증가된다. 그러나, 파킨슨병에서 치매가 있으면 상관차원이 감소된다. 치매가 없는 파킨슨병 환자군에서 상관차원의 증가는 기저핵의 도파민 감소에 의한 것으로 생각된다.
- 4) 파킨슨병 환자군에서 유의하게 리아프노프지수는 낮다. 그러나, 인지기능장애가 심해질수록 리아프노프지수는 다시 증가하는 경향을 보였다.
- 5) 안정시의 본태성진전 환자군의 뇌파는 정상대조군과 차이가 없다.

REFERENCES

1. Pollock M, Hornabrook RW. The prevalence, natural history and dementia in Parkinson's disease. *Brain* 1966;89:429-448.

2. Loranger AW, Goodwell H, McDowell FH, Lee JE, Sweet RD. Intellectual impairment in Parkinson's syndrome. *Brain* 1972;95:405-412.
3. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, Baker AB. Parkinson's disease, clinical analysis of 100 patients. *Neurology* 1973;23:783-890.
4. Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV. Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain* 1991;114:2095-2122.
5. Hong YE, Lee AY, Kim JM. Frontal lobe dysfunctions in Parkinson's disease. *J Korean Neurol Associ* 1998;16(2):166-171.
6. Dubois B, Ruberg M, Javoy-Agid F, Ploska A, Agid Y. A subcortico-cortical cholinergic system is affected in Parkinson's disease. *Brain Research* 1983;288:213-218.
7. Perry RH, Tomlinson BE, Candy JM, et al. Cortical cholinergic deficit in mentally impaired parkinsonian patients. *Lancet* 1983;ii:789-790.
8. Chui HC, Mortimer JA, Slager U, Zarow C, Bondareff W, Webster DD. Pathologic correlates of dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1986;43:991-995.
9. Rinne JO, Rummukainen J, Paljarvi L, Rinne UK. Dementia in Parkinson's disease is related to neuronal loss in the medial substantia nigra. *Ann Neurol* 1989;26:47-50.
10. Fisch BJ. Fisch & Spehlmann's EEG primer, third revised and enlarged edition Elsevier. 4 1992.
11. Yeager CL, Alberts WW, Delattre LD. Effect of stereotaxic surgery upon electroencephalographic status of Parkinsonian patients. *Neurology* 1966;16:904-910.
12. Neufeld MY, Inzelberg R, and Korczyn AD. EEG in demented and non-demented parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand* 1988;78:1-5.
13. Soikkeli R, Partanen J, Soininen H, Paakkonen A, Reikknen P. Slowing of EEG in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;79:159-165.
14. England AC, Schwab RS, Peterson E. The electroencephalogram in Parkinson's syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1959;11:723-731.
15. Green J, Haycool WM. Electroencephalographic changes in Parkinsonian patients treated with levodopa and levodopa-amantadine in combination. *Clin Electroencephalogr* 1971;2:28-34.
16. Yaar I and Shapiro MB. A quantitative study of the electroencephalographic response to levodopa treatment in parkinsonian patients. *Clin Electroencephalogr* 1983;14:82-85.
17. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic PD. A clinical-pathological study in 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*

- 1992;55:181-84.
18. Martinez-Martin P, Gil-Nagel A, Gracia LM, et al. Unified Parkinson's Disease Rating Scale Characteristics and structure. *Mov Disord* 1994;9:76-83.
 19. Deuschl G, Bain P, Brin M, Ad Hoc Scientific Committee. Consensus Statement of the Movement disorder society on tremor. *Mov Disord* 1998;13(suppl 3):2-23.
 20. Chae SH, Choi KG. Nonlinear analysis of EEG in various mental states of normal person. *J Korean Neurol Associ* 2000;18:181-84.
 21. Cooley WJ and Turkey JW. An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Math comput* 1965;19:297-301.
 22. Grassberger P, Procaccia I. Measuring the strangeness of strange attractors. *Physica D* 1983;9:189-208.
 23. Grassberger P, Procaccia I. Dimensions and entropies of strange attractors from fluctuating dynamic approach. *Physica D* 1984;13:34-54.
 24. Wolf A, BSwift J, Swinney HL, Vastano IA. Determining lyapunov exponents from a time series. *Physica D* 1985;16:285-317.
 25. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-442.
 26. Kang YW, Na DL, Hahn SH. A validity study on the korean mini-mental state examination in dementia patients. *J Korean Neurol Associ* 1997;15:300-308.
 27. Jasper H and Andrews HL. Brain potentials and voluntary muscle activity in man. *J Neurophysiol* 1938;1:87-100.
 28. Ganglberger JA. The EEG in Parkinsonism and its alteration by stereotaxically produced lesions in pallidum or thalamus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1961;13:828.
 29. Sirakov AA, Mezan IS. EEG findings in Parkinsonism. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1963;15:321-322.
 30. Neufeld MY, Blumen S, Aitkin I, Parmet Y, Korczyn AD. EEG frequency analysis in demented and nondemented parkinsonian patients. *Dementia* 1994;5:23-28.
 31. Tanaka H, Koenig T, Pascual-Marqui RD, Hirata K, Kochi K, Lehmann D. Event-related potential and EEG measures in Parkinson's disease without and with dementia. *Dementia geriatric cognitive disord* 2000;11:39-45.
 32. Steriade M, Gloor P, Llinas RR, Lopes da Silva FH, Mesulam MM. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;76:481-508.
 33. Riekkinen P, Riekkinen Jr P, Paljarvi L, et al. Relationship between cholinergic pathology and EEG slowing. Alzheimer's Disease: Epidemiology, Neuropathology, Neurochemistry, Clinics. Springer, Berlin, 1990:437-445.
 34. Jelles B, Achtereekte HAM, Slaets JPJ, Stam CJ. Specific patterns of cortical dysfunction in dementia and parkinson's disease demonstrated by the acceleration spectrum entropy of the EEG. *Clin Electroencephalogr* 1995;26:188-192.
 35. Riekkinen PJ, Buzsaki G, Riekkinen, Jr, P, Soinen H, Partanen VJ. The cholinergic system and EEG slow waves. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1991;78:89-96.
 36. Lutzenberger W, Elbert T, Birbaumer N, Ray WJ, Schupp H. The scalp distribution of the fractal dimension of the EEG and its variation with mental tasks. *Brain Topogr* 1992;5:27-34.
 37. Chae JH, Kim DJ, Jeong JS, Kim SY, Go HJ, Paik IH. Nonlinear dynamic analysis in EEG of Alzheimer's dementia. *Biopsychiatry Medi* 1997;4:67-73.
 38. Lee IK, Kang SY, Ha CK. The changes of EEG nonlinear parameter in sleep and wakefulness states. *J Korean Neurol Associ* 2000;18:50-53.
 39. Stam KJ, Tavy DLJ, Jelles B, Achtereekte HAM, Slaets JPJ, Keunen RWM. Non-linear dynamical analysis of multichannel EEG: clinical applications in dementia and Parkinson's disease. *Brain Topogr* 1994;7:141-150.
 40. Stam CJ, Jelles B, Achtereekte HAM, Rombouts SARB, Slaets JPJ, Keunen RWM. Investigation of EEG non-linearity in dementia and Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;95:309-317.
 41. Muller V, Lutzenberger W, Pulvermuller F, Mohr B, Birbaumer N. Investigation of brain dynamics in Parkinson's disease by methods derived from nonlinear dynamics. *Exp Brain Res* 2001;137:103-110.
 42. Pulvermuller F, Lutzenberger W, Muller V, Mohr B, Dichgans J, Birbaumer N. P3 and contingent negative variation in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;98:486-491.
 43. Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, et al. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease, a functional MRI study. *Brain* 2000;123:394-403.
 44. Ridding M, Inzelberg R, Rothwell J. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;37:181-188.
 45. Hershey T, Revilla FJ, Wernle AR, et al. Cortical and sub-cortical blood flow effects of subthalamic nucleus stimulation in PD. *Neurology* 2003;61:816-821.
 46. Payoux P, Remy P, Damier P, et al. Subthalamic nucleus stimulation reduces abnormal motor cortical overactivity in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004;61:1307-1313.
 47. Buhmann C, Gorsler A, Baumer T, et al. Abnormal excitability of premotor-motor connection in de novo Parkinson's disease. *Brain* 2004;127:2732-2746.
 48. Joo EY, Kim JH, Chae SH, Kim ES, Park KD, Choi KG. The relation of clinical scale and non-linearity of EEG in early Parkinson's disease. *J Korean Neurol Associ* 2001;19:232-38.

49. Jung KY, Kim JM, Yoo CS, Yi SH. Nonlinear characterization of EEG under the internal and external stimuli. *J Korean Soci Clin Neurophysiol* 2002;4:28-33.
50. Hellwig B, Haubler S, Lauk M, et al. Tremor-correlated cortical activity detected by electroencephalography. *Clin Neurophysiol* 2000;111:806-809.
51. Volkmann J, Joliot M, Mogilner A, et al. Central motor loop oscillations in Parkinsonian resting tremor revealed by magnetoencephalography. *Neurology* 1996;46:1359-70.
52. Timmermann L, Gross J, Dirks M, Vlkmann J. The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain* 2003;126:199-212.
53. Brown P, Marsden CD. What do the basal ganglia do? *Lancet* 1998;351:1801-1804.
54. Brown P, Marsden CD. Bradykinesia and impairment of EEG desynchronization in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14:423-429.
55. Wang HC, Lees AJ. Impairment of EEG desynchronisation before and during movement and its relation to bradykinesia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:442-446.
56. Levy R, Ashby P, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM, Dostrovsky JO. Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain* 2002;125:1196-1209.
57. Brown P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V. Dopamine dependency of oscillation between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2001;21:1033-8.
58. Marsden JF, Limousin-Dowsey P, Ashby P, Pollak P, Brown P. Subthalamic nucleus, sensorimotor cortex and muscle interrelationships in Parkinson's disease. *Brain* 2001;124:378-388.
59. Williams D, Tijssen M, Van Buggen G, et al. Dopamine-dependent changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in humans. *Brain* 2002;125:1558-69.
60. Devos D, Labyt E, Derambure P, et al. Subthalamic nucleus stimulation modulates motor cortex oscillatory activity in Parkinson's disease. *Brain* 2004;127:408-419.
61. Elble RJ. Central mechanism of tremor. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:133-144.
62. Hellwig B, Haubler S, Schelter B, et al. Tremor-correlated cortical activity in essential tremor. *Lancet* 2001;357:519-23.