

# 저산소증을 동반하지 않는 만성폐쇄성폐질환 환자에서의 인지기능장애

<sup>1</sup>강원대학교 의과대학 내과학교실, <sup>2</sup>정신과학교실  
김우진<sup>1</sup>, 한선숙<sup>1</sup>, 박명옥<sup>1</sup>, 이승준<sup>1</sup>, 김성재<sup>2</sup>, 이정희<sup>2</sup>

## Cognitive Dysfunction in non-hypoxemic COPD Patients

Woo Jin Kim, M.D.<sup>1</sup>, Seon-Sook Han, M.D.<sup>1</sup>, Myoung-Ok Park, M.D.<sup>1</sup>, Seung-Joon Lee, M.D.<sup>1</sup>,  
Seong Jae Kim, M.D.<sup>2</sup>, Jung Hie Lee, M.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, and <sup>2</sup>Department of Psychiatry, College of Medicine, Kangwon National University, Chuncheon, Korea

**Background:** The cognitive function is impaired in patients with hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, there are conflicting results regarding the cognitive function in patients with non-hypoxemic COPD. COPD patients also have sleep disorders. This study examined the cognitive function in non-hypoxemic COPD patients, and nocturnal sleep was assessed in COPD patients with a cognitive dysfunction.

**Methods:** Twenty-eight COPD patients (mean age, 70.7 years) with an oxygen saturation > 90%, and 33 healthy control subjects (mean age, 69.5 years) who had visited for a routine check-up were selected. The neurocognitive tests were performed using the Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-K) Neuropsychological Battery.

**Results:** The scores of the word list recall test ( $p=0.03$ ) and the word list recognition test ( $p=0.006$ ) in the COPD group were significantly lower than those in the control group. Nine patients showed a significantly impaired cognitive function. Seven of these underwent polysomnography, which revealed apnea-hypopnea indices  $\geq$  five per hour in five patients. The median oxygen desaturation index and median limb movement index were 3.6/h and 38.6/h, respectively.

**Conclusion:** These results suggest that the verbal memory function is impaired in non-hypoxemic COPD patients. Six out of seven COPD patients with an impaired cognitive function had sleep disorders of sleep apnea and/or periodic limb movements during sleep. (*Tuberc Respir Dis* 2007; 62: 382-388)

**Key words:** Chronic obstructive pulmonary disease, Cognitive function, Sleep disorders.

### 서 론

인지기능 장애는 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 흔하게 동반되는 증상 중 하나이다<sup>1-3</sup>. 현재까지 신경심리학적 이상과 폐기능 이상 또는 동맥혈 가스 지표와의 상관관계에 대해 많은 연구가 진행되어 왔다. 고령의 COPD 환자에서 인지 수행능력을 예측하는 지표로 연령, 산소 상태 적정성과 폐기능 등을 들 수 있다<sup>4</sup>. 언어 기억(verbal memory) 감퇴가 저산소증을 동반

한 COPD 환자의 가장 흔한 인지기능 장애이며 이런 장애는 주로 암기한 단어의 능동적 회상(active recall)과 수동적 재인(passive recognition)의 장애에 기여하는 것으로 보고되었다<sup>5</sup>.

저산소증을 동반한 COPD 환자에서와는 달리, 저산소증이 없는 COPD 환자에서의 인지기능에 대해서는 논란의 여지가 있다. 최근의 두 연구 결과에서는 저산소증이 없는 COPD 환자가 정보처리에 관한 수행능력(performance for information processing)<sup>6</sup>과 언어 기억(verbal memory)<sup>7</sup> 등 두 가지 인지기능의 수행능력이 현저하게 떨어져 있는 것을 보여 주었다. 그러나 또 다른 최근 연구에서는 고령의 저산소증이 없는 COPD 환자에서 인지능력 저하의 위험도가 증가하지 않는 것으로 보고되었다<sup>8</sup>. 또한 COPD 환자는 수면장애를 겪는 것으로 보고되어 있으나<sup>9</sup>, 아직까지 수면장애가 COPD 환자에서 인지기능 장애와 관련이 있는지는 알려지지 않았다. 특히 다양한 수면장애 중에서 수면무호흡증은 반복적인 무호흡에 따른 저산소

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임 (A040153)

Address for correspondence: Jung Hie Lee, MD  
Department of Psychiatry, Kangwon National University Hospital, Hyoja-3-dong 17-1, Chuncheon, Kangwon-do, 200-947, Korea  
Phone: 82-33-258-2310 ; FAX: 82-33-258-2466  
E-mail: jhielee@kangwon.ac.kr  
Received: Mar. 9. 2007  
Accepted: Apr. 30. 2007

증과 수면분절에 따른 주간졸음이 특징적인 질환으로, 이러한 야간저산소증과 주간졸음은 다양한 영역의 신경인지기능 감퇴와 관련될 수 있다는 것이 알려져 있다<sup>10</sup>. 이러한 관점에서 저산소증이 없는 COPD 환자에서 수면무호흡증과 같은 수면장애가 동반될 경우, 신경인지기능 감퇴를 보여줄 가능성이 있다.

저자들은 저산소증을 동반하지 않는 COPD 환자에서의 인지기능을 표준화된 임상적, 신경심리학적 평가도구를 통해 건강인과 비교하였다. 또한 현저한 인지기능 장애를 가진 COPD 환자를 대상으로 야간수면다원검사를 시행해 저산소증이 없으면서 인지기능 장애가 있는 COPD 환자의 수면장애의 빈도와 양상을 측정해 보았다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

이 연구는 2004년 8월부터 2005년 9월까지 American Thoracic Society criteria 에 합당한 28명의 COPD 환자를 대상으로 이루어졌다. 평균 환자의 나이는 70.7±6.5세(range, 61-81)였다. 모든 환자는 90% 이상의 동맥혈 산소 포화도를 가지고 있었으며, FEV<sub>1</sub>/FVC는 예측치의 70% 미만이었다. 대조군은 강원대학교 병원에 건강검진을 위해 내원한 33명의 건강인을 대상으로 하였다. 대조군의 평균 연령은 69.5±4.2세(range, 60-78)였다. 환자군과 대조군 모두에서 인지기능검사를 시행할 당시에 조절되지 않은 고혈압, 당뇨병을 비롯한 인지기능에 영향을 미칠 수 있는 신체 질환 및 정신과적 질환을 배제하였다. 양군 모두를 사전에 훈련된 기사를 통해 인터뷰하여 수면 습관 및 불면증 여부를 묻는 설문지와 함께 Epworth Sleepiness Scale(ESS)<sup>11</sup> 설문지를 작성토록 하였다. ESS는 주간 졸음을 평가하는 자기보고형 질문지로 총 8개 문항으로 구성되어 총 점수는 0점에서 24점까지 가능하며 점수가 높을수록 졸음이 올 가능성이 큼을 나타낸다. 모든 대상환자와 대조군에서 동의서를 받았고, 연구내용은 강원대학교병원 기관심의위원회의 승인을 받았다.

### 2. 신경심리학적 검사

신경인지기능의 평가는 모든 환자 및 대조군을 대상으로 the Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease(CERAD-K)를 이용하였다<sup>12</sup>. 이 검사는 언어유창성(verbal fluency), 수정판보스톤이름대기(modified Boston naming), 간이정신상태검사(mini-mental state examination), 단어목록기억(word list memory), 구성행동(constructional praxis), 단어목록회상(word list recall), 단어목록재인(word list recognition), 구성회상(constructional praxis recall), 길 만들기 검사(trail making test)로 구성되어 있다. 그러나 실행기능 평가를 위한 길만들기 검사는 수행상의 어려움으로 인해 본 연구에서는 스트룹검사 Stroop test<sup>13</sup>로 대체하여 시행하였다.

### 3. 야간수면다원검사

신경심리학적 검사 점수가 평균에서 표준편차의 두 배 이하로 떨어져있는, 현저한 인지기능 저하를 보이는 COPD 환자는 수면다원검사를 시행하였다. 수면 검사는 Embla System(Medcare, Reykjavik, Iceland)을 이용하여 하룻밤 동안 시행하였다. 야간수면다원 검사는 electroencephalography, electro-oculography, electromyography 그리고 electrocardiography를 포함하고 있다. 비강 기류는 양쪽 비강의 비압(Patient unit; Medcare)과 구강에서 thermister reading(1273; Protech, Mukilteo, WA, USA)을 통해 측정하였다. 흡기 노력은 가슴과 복부에 착용한 piezoelectric sensors(1461; Protech)를 통해 측정하였다. 산소 포화도는 finger pulse oximeter(8000J; Nonin, Plymouth, MN, USA)를 이용하여 측정하였다. 모든 parameters는 컴퓨터 전산 시스템을 통해 전산화시켜 기록하였으며 광학 디스크에 보관하여 추후 사용할 수 있도록 하였다.

### 4. 분 석

모든 데이터는 SPSS version 12.0 for Windows

(SPSS, Chicago, IL, USA)를 이용하여 분석하였다. 나이와 체표면적(BMI, kg/m<sup>2</sup>) 등 연속 변수는 student t-test를 다른 비연속 변수들은 Mann-Whitney U test를 이용하여 비교하였다. 상관관계는 Spearman's test를 통해 평가하였다. 통계학적 유의성은 p value 0.05 이하로 하였다.

## 결 과

### 1. 참여자의 임상적 특성

본 연구에 참여한 28명의 저산소증이 없는 COPD 환자와 33명의 건강인의 나이, 학력 등에서 두 군간의 유의한 차이가 없었으나, COPD환자 군에서 남자가 더 많았다(Table 1). 두 군에서 흡연율은 COPD 환자 군에서 대조군 보다 유의하게 높게 나타났다. 이 28명의 COPD 환자에서 27명(96%)의 환자는 평균

40(range, 0-100) pack-years의 과거 흡연자였으며, 반면 건강한 대조군에서는 5명(15%)만이 현재 담배를 피거나 과거 담배를 핀 경력이 있었다(평균 0(range, 0-30) pack-years). 평균 ESS score는 비저산소성 COPD 환자에서 3.5(range, 0-18)였으며 건강한 대조군에서는 6.0(range, 6-16)로 유의한 차이가 없었다. COPD 환자에서의 평균 post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>은 예측치의 67.2±19.4%를 보였다.

### 2. 신경심리검사 결과

COPD 환자는 대조군과 비교하여 9개의 인지기능 검사 중 2개의 검사에서 현저한 차이를 보여주었다(Table 2). 단어목록회상(word list recall) 항목에서 COPD 환자가 대조군에 비하여 낮은 점수를 보였고(4.5 vs. 6, p=0.03), 단어목록재인(word list recognition)항목에서도 COPD 환자가 의미 있게 낮은 점

Table 1. Demographic and clinical data for COPD patients and healthy controls

| Parameters                                     | COPD (n=28)  | Controls (n=33) | p-value |
|--|--------------|-----------------|---------|
| Gender (M/F)                                   | 23/5         | 12/21           | 0.000*  |
| Age (y), mean (SD)                             | 70.7 (6.5)   | 69.5 (6.5)      | 0.376   |
| Education (y), median (range)                  | 6.00 (0-16)  | 6.00 (0-16)     | 0.423   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean (SD)            | 23.7 (2.5)   | 24.5 (3.0)      | 0.272   |
| Smoking, pack-years, median (range)            | 40 (0-100)   | 0 (0-30)        | 0.000*  |
| SaO <sub>2</sub> (%), median (range)           | 96.0 (90-98) | -               |         |
| Post FEV <sub>1</sub> , % predicted, mean (SD) | 67.2 (19.4)  | -               |         |
| ESS* score, median (range)                     | 3.5 (0-18)   | 6.0 (0-16)      | 0.063   |

\*p<0.05, † Epworth Sleepiness Scale.

Table 2. Cognitive function test results for COPD patients and healthy controls, presented as median (range)

| Cognitive Function Test      | COPD (n=28)       | Controls (n=33) | p-value |
|------------------------------|-------------------|-----------------|---------|
| Verbal fluency               | 11.5 (7-25)       | 13 (6-29)       | 0.260   |
| Boston naming test           | 10 (3-15)         | 10 (5-15)       | 0.298   |
| Mini-mental state exam       | 26 (14-29)        | 25 (16-30)      | 0.884   |
| Word list memory             | 14 (5-19)         | 14 (6-22)       | 0.485   |
| Constructional praxis        | 9 (4-11)          | 9 (5-11)        | 0.894   |
| Word list recall             | 4.5 (1-8)         | 6 (0-8)         | 0.030*  |
| Word list recognition        | 8 (1-10)          | 9 (6-10)        | 0.006*  |
| Constructional praxis recall | 6 (0-11)          | 6 (2-11)        | 0.228   |
| Stroop test                  | 7.87 (-1.35-31.0) | 8 (-5.2-28.0)   | 0.917   |

\*p<0.05

Table 3. Sleep data for COPD patients with impaired cognitive function

| Sex | Age (years) | Impaired Cognition                          | AHI* (/h) | ODI† (/h) | Limb Movement Index |
|-----|-------------|---|-----------|-----------|---------------------|
| M   | 76          | Word list recognition                       | 30.4      | 31.5      | 43.4                |
| M   | 73          | Boston naming test                          | 1.8       | 0.8       | 38.4                |
| F   | 75          | Word list recall                            | 3.3       | 1.3       | 1.1                 |
| M   | 77          | Boston naming test<br>Word list recognition | 9.5       | 2.1       | 45.0                |
| M   | 60          | Constructional praxis recall                | 14.5      | 9.6       | 15.9                |
| M   | 81          | Constructional praxis recall                | 26.7      | 3.6       | 65.9                |
| F   | 72          | Word list recall                            | 8.4       | 5.5       | 1.3                 |

\*apnea-hypopnea index, † oxygen desaturation index.

수를 보였다(8 vs. 9,  $p=0.006$ ). 다른 인지기능 검사에서 두 군간의 유의한 차이는 없었다.

인지기능 검사 9항목 중 어느 것도 COPD 환자의 post-FEV1과 의미있는 관련성은 없는 것으로 분석되었다(Spearman's correlation). COPD 환자에서 흡연량(Pack-years)은 구성행동(construction praxis)점수와 양의 상관관계를 갖고 있었으며( $r=0.462$ ,  $p=0.013$ ), 단어목록기억(word list memory)점수와는 음의 상관관계를 갖는 것으로( $r=-0.417$ ,  $p=0.030$ ) 나타났다. 그 외의 다른 검사에서는 연관성을 가지지 않았다.

### 3. 수면다원검사 결과

COPD 환자 중 9명의 환자가 적어도 한 검사에서 평균에서 2 standard deviation 이하의 점수로, 유의미한 인지기능 장애를 가지고 있었다. 이 중 7명의 환자에서 수면다원검사를 시행하였으며, 그 결과 5명의 환자에서 시간당 5회 이상의 apnea-hypopnea index를 보였다. 7명의 환자에서 평균 동맥혈 산소 포화도 감소 지수 및 평균 사지 운동 지수는 각각 3.6/시간과 38.6/시간이었다(Table 3).

## 고 찰

본 연구에서 저산소증이 없는 COPD 환자는 대조군과 비교하여 단어목록회상(word list recall)과 단어목록재인(word list recognition), 두 가지 항목에서 의미있게 저하된 인지기능을 보여주었다. 이 결과는 60세 이상의 저산소증이 없는 COPD 환자가 언어기억

장애를 가진다는 것을 시사한다.

이전에 시행된 저산소증이 없는 COPD 환자들에 대해 다른 견해를 보이는 몇 가지 연구들이 있었다. 간이정신상태검사(Mini-mental state examination)로 검사한 결과 저산소증이 없는 COPD 환자에서 전반적인 인지기능은 유지되었지만<sup>8</sup> 다른 연구들에서는 일부 인지 기능들은 저하된 것으로 나타났다. 한 연구에서는 저산소증이 없는 COPD 환자에서 정보 수행 능력의 속도는 저하되어 있었지만 기억력은 손상받지 않았다고 보고하였다<sup>6</sup>. 또 다른 연구는 저산소증이 없는 COPD 환자에서 언어기억, 주의력 및 추론적 사고 등의 기능이 저하되어 있었으며, 저산소증 환자에서는 더욱 현저하게 감소되어 있다고 보고하였고<sup>7</sup>, 전두엽과 관련된 기능저하가 특징이라고 제시하였다.

본 연구에서 사용된 CERAD-K 신경심리평가집은 기억력, 언어능력, 시공간능력, 실행능력 등의 개별 인지기능을 정확하게 평가하는 필수적인 인지기능 검사들로 이루어져 있다. 본 연구에서 COPD 환자가 손상받는 기능은 언어기억으로 나타났으며, 그 외에 전반적인 인지 기능 및 다른 특정 기능들은 보존되는 것으로 나타났다. 이 결과는 이전에 저산소증 COPD 환자에서 active recall과 passive recognition 장애를 보고 하였던 연구 결과와 일치한다<sup>5</sup>.

이전의 연구에서 COPD 환자의 magnetic resonance spectroscopy를 시행한 결과 뇌의 대사가 저하된 것으로 나타났다<sup>14</sup>. 또한 single photon emission computed tomography 결과, 저산소성 환자에서 전두엽의 혈류저하가 관찰되었으며<sup>7</sup>, 수면 무호흡증 환자의 magnetic resonance spectroscopy 상에서 전두엽

의 대사가 저하되어 있다는 보고<sup>15</sup>가 있었다. 즉, 저산소증은 전두엽과 관련이 있다는 것이다. 반면, 본 연구의 결과에서와 같은 재인과 회상의 동시 장애는 내측 측두엽과 관계 있는 기억 저장의 장애를 시사한다<sup>16</sup>. 따라서 본 연구의 대상인 저산소증이 없는 초기의 COPD 환자에서는 저산소증에 의한 전두엽 손상과 달리 측두엽의 장애를 보일 가능성을 시사한다.

본 연구에서 현저한 인지기능 장애를 가지는 COPD 환자는 다양한 수면장애를 가지고 있었다. 이전에도 COPD 환자에서 수면장애가 잘 나타나는 것으로 보고되었으며<sup>9</sup>, 천식환자에서 야간의 호흡장애의 치료가 인지기능 장애를 호전시킨다는 보고가 있었다<sup>17</sup>. 일부 수면장애가 만성 기도 질환 환자에서 더 흔한 것으로 보고된 바 있지만<sup>18</sup>, 경증 폐쇄성 호흡기 장애는 수면 무호흡증과 관계 없는 것으로 보고되었다<sup>19</sup>. 인지기능 장애에 대한 설명으로 주간졸음이 인지기능 장애에 영향을 미친다고 볼 수 있으나<sup>20</sup> 본 연구의 ESS 결과를 보면 COPD 환자에서 주간졸음이 증가한다는 증거는 없었다. 주간졸음이 문제가 되는 수면 무호흡증 환자는 COPD환자에 비하여 주의 집중력이 요구되는 검사에서 수행능력이 떨어지는 경향을 보인다<sup>21</sup>.

COPD가 호흡기뿐만 아니라, 전신적으로 염증을 일으키므로<sup>22</sup>, 이러한 전신적인 영향이 인지기능 장애에 영향을 미칠 수 있다. 이의 가능성으로 최근 COPD 환자에서 C-reactive protein(CRP)가 상승되어 있다는 보고가 있었으며<sup>23</sup>, CRP 상승을 인지기능 저하의 위험인자 중의 하나로 보고한 연구가 있었다<sup>24</sup>.

본 연구의 제한점은 정상대조군 및 인지기능이 정상인 COPD 환자군의 수면검사를 시행하지 않았다는 점이다. 특히, 인지기능 저하를 보인 COPD 환자군의 수면무호흡지수 및 산소 포화도 감소지수를 인지기능이 정상인 COPD 환자군과 비교할 수 없었으므로, COPD 환자에서 이러한 수면변인들과 인지기능의 연관성에 대한 연구가 향후 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 또 다른 제한점으로 연구 대상간의 흡연율의 차이를 들 수 있다. 비록 흡연이 인지 기능 저하에 작지만 영향을 미치는 것으로 보고되었지만<sup>25</sup>, 본 연구에서 두 군간에 의미있는 차이를 보인 단어목록

회상(word list recall) 및 재인(recognition)과 흡연량은 상관관계는 없는 것으로 나타났다. 따라서 흡연이 인지기능에 큰 영향을 미치지 않았을 것으로 생각된다. 또한, 본 연구에서 두 그룹간의 남녀 성비의 차이가 있었으나, 인지기능이 성별과 관련이 있다는 증거는 없었고, 이전의 다른 연구에서처럼 이러한 성비의 차이가 자료에 미치는 영향은 크지 않았을 것으로 사료된다<sup>6</sup>. 건강 대조군에서의 폐기능 검사 결과를 확보하지 못하였으나, 건강 검진결과 정상 범위의 검사 결과를 확인하였다.

이번 연구에서 건강 대조군과 비교하여 저산소증이 없는 COPD 환자에서 단어목록회상(word list recall)과 단어목록재인(word list recognition) 항목의 인지기능 장애가 있었다. 또한 인지기능 장애를 가진 7명의 COPD 환자에서 6명은 수면무호흡증을 비롯하여 주기성 사지운동증과 같은 일차적 수면장애를 동반하여, COPD환자에서 일차적 수면장애와 인지기능 손상의 관련성에 대한 집중적 연구의 필요성을 시사하고 있다.

## 요 약

**연구배경:** 저산소증을 동반한 COPD 환자에서 인지기능 장애를 보이는 것은 잘 알려져 있다. 그러나 저산소증이 없는 COPD 환자에서의 인지기능에 대해서는 논란의 여지가 있다. 또한, COPD 환자는 수면장애를 동반하는 것으로 알려져 있다. 저자들은 저산소증이 없는 COPD 환자들의 인지기능을 평가하고, 인지기능 장애를 가진 COPD 환자들에서 수면장애가 얼마나 나타나는지 알아보았다.

**방 법:** 90% 이상의 동맥혈 산소 포화도를 가진 28명의 COPD 환자를 대상으로 연구를 시행하였으며, 환자의 평균 나이는 70.7세였다. 대조군은 건강검진을 위해 내원한 33명의 건강성인을 대상으로 하였고, 대조군의 평균 나이는 69.5세였다. 모든 환자 및 대조군은 the Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease(CERAD-K)를 이용하여 신경인지기능을 평가하였다.

**결 과:** COPD 환자군은 단어목록회상(p=0.03)과

단어목록제인(p=0.006) 항목에서 대조군과 비교하여 유의하게 낮은 점수를 보였다. 9명의 환자에서 유의미한 인지기능 장애를 가지고 있었으며, 이 중 7명의 환자에서 수면다원검사를 시행한 결과, 5명의 환자에서 시간당 5회 이상의 apnea-hypopnea index를 보였다. 7명의 환자에서 동맥혈 산소 포화도 감소 지수 및 평균 사지 운동 지수는 각각 3.6/시간과 38.6/시간이었다.

**결 론:** 이 연구는 저산소증이 없는 COPD 환자에서 언어기억 장애를 가진다는 것을 시사하며, 이렇게 인지기능 장애를 가진 COPD 환자들이 수면장애를 동반하고 있어 이에 관한 추가연구의 필요성이 제시되었다.

### 참 고 문 헌

1. Krop HD, Block AJ, Cohen E. Neuropsychologic effects of continuous oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1973;64:317-22.
2. Grant I, Heaton RK, McSweeney AJ, Adams KM, Timms RM. Neuropsychologic findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1982;142:1470-6.
3. Heaton RK, Grant I, McSweeney AJ, Adams KM, Petty TL. Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1983;143:1941-7.
4. Etner J, Johnston R, Dagenbach D, Pollard RJ, Rejeski WJ, Berry M. The relationships among pulmonary function, aerobic fitness, and cognitive functioning in older COPD patients. *Chest* 1999;116:953-60.
5. Incalzi RA, Gemma A, Marra C, Capparella O, Fuso L, Carbonin P. Verbal memory impairment in COPD: its mechanisms and clinical relevance. *Chest* 1997;112:1506-13.
6. Liesker JJ, Postma DS, Beukema RJ, van Hacken NH, van der Molen T, Riemersma RA, et al. Cognitive performance in patients with COPD. *Respir Med* 2004;98:351-6.
7. Antonelli Incalzi R, Marra C, Giordano A, Calcagni ML, Cappa A, Basso S, et al. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease: a neuropsychological and spect study. *J Neurol* 2003;250:325-32.
8. Incalzi RA, Bellia V, Maggi S, Imperiale C, Capparella O, Catalano F, et al. Mild to moderate chronic airways disease does not carry an excess risk of cognitive dysfunction. *Aging Clin Exp Res* 2002;14:395-401.
9. McNicholas WT. Impact of sleep in COPD. *Chest* 2000;117:48S-53S.
10. Decary A, Rouleau I, Montplaisir J. Cognitive deficits associated with sleep apnea syndrome: a proposed neuropsychological test battery. *Sleep* 2000;23:369-81.
11. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
12. Lee JH, Lee KU, Lee DY, Kim KW, Jhoo JH, Kim JH, et al. Development of the Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease Assessment Packet (CERAD-K): clinical and neuropsychological assessment batteries. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002;57:P47-53.
13. Golden JC. Stroop Color and Word Test. Chicago, IL: Stoelting; 1978.
14. Shim TS, Lee JH, Kim SY, Lim TH, Kim SJ, Kim DS, et al. Cerebral metabolic abnormalities in COPD patients detected by localized proton magnetic resonance spectroscopy. *Chest* 2001;120:1506-13.
15. Alchanatis M, Deligiorgis N, Zias N, Amfilochiou A, Gotsis E, Karakatsani A, et al. Frontal brain lobe impairment in obstructive sleep apnoea: a proton MR spectroscopy study. *Eur Respir J* 2004;24:980-6.
16. Schacter DL. Memory, amnesia and frontal lobe dysfunction. *Psychobiology* 1987;15:21-36.
17. Weersink EJ, Zomerer EH, Koeter GH, Postma DS. Treatment of nocturnal airway obstruction improves daytime cognitive performance in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1144-50.
18. Bellia V, Catalano F, Scichilone N, Incalzi RA, Spatafora M, Vergani C, et al. Sleep disorders in the elderly with and without chronic airflow obstruction: the SARA study. *Sleep* 2003;26:318-23.
19. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:7-14.
20. Cohen-Zion M, Stepnowsky C, Marler, Shochat T, Kripke DF, Ancoli-Israel S. Changes in cognitive function associated with sleep disordered breathing in older people. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1622-7.
21. Roehrs T, Merrion M, Pedrosi B, Stepanski E, Zorick F, Roth T. Neuropsychological function in obstructive sleep apnea syndrome compared to chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Sleep* 1995;18:382-8.
22. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002;121:127S-30S.

23. Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006;61:23-8.
  24. Kuo HK, Yen CJ, Chang CH, Kuo CK, Chen JH, Sorond F. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systemic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2005;4:371-80.
  25. Whalley LJ, Fox HC, Deary IJ, Starr JM. Childhood IQ, smoking and cognitive change from age 11 to 64 years. *Addict Behav* 2005;30:77-88.
-