

파킨슨병 환자의 뇌관류 분석

동아대학교 의과대학 핵의학교실¹, 신경과학교실²
정영진¹ · 박민정² · 김재우² · 강도영¹

Characteristics of Brain Perfusion in Patients of Parkinson's Disease

Young Jin Jeong, M.D.¹, Min-Jung Park, M.D.², Jae-Woo Kim, M.D.², and Do-Young Kang, M.D.¹

Departments of ¹Nuclear Medicine and ²Neurology, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: It was well known that cerebral blood perfusion is normal or diffusely decreased in the majority of patients with Parkinson's disease (PD). Actually we interpreted brain perfusion SPECT images of PD patients in the clinical situation, we observed various cerebral perfusion patterns in patients with PD. So we performed brain perfusion SPECT to know the brain perfusion patterns of PD patients and the difference of perfusion patterns according to the sex and the age. Also we classified PD patients into small groups based on the brain perfusion pattern. **Methods and Materials:** Two hundred nineteen patients (M: 70, F: 149, mean age: 62.9±6.9 y/o) who were diagnosed as PD without dementia clinically and 55 patients (M: 15, F: 40, mean age: 61.4±9.2 y/o) as normal controls who had no past illness history were performed ^{99m}Tc-HMPAO brain perfusion SPECT and neuropsychological test. **Results:** At first, we compared all patients with PD and normal controls. Brain perfusion in left inferior frontal gyrus, left insula, left transverse temporal gyrus, left inferior parietal lobule, left superior parietal lobule, right precuneus, right caudate tail were lower in patients with PD than normal controls. Secondly, we compared male and female patients with PD and normal controls, respectively. Brain perfusion SPECT showed more decreased cerebral perfusion in left hemisphere than right side in both male and female patients compared to normal controls. And there was larger hypoperfusion area in female patients compared with male. Thirdly, we classified patients with PD and normal controls into 4 groups according to the age and compared brain perfusion respectively. In patient below fifties, brain perfusion in both occipitoparietal and left temporal lobe were lower in PD group. As the patients with PD grew older, hypoperfusion area were shown in both frontal, temporal and limbic lobes. Fourthly, We were able to divide patients into small groups based on cerebral perfusion pattern. There was normal cerebral blood perfusion in 32 (14.7%) of 219 patients with PD, decreased perfusion on the frontal lobe in 45 patients (20.6%), the temporal lobe in 38 patients (17.4%), the parietal lobe in 39 patients (17.9%), the occipital lobe in 40 patients (18.3%), diffuse area in 14 patients (6.4%) and unclassified in 10 patients (4.6%). Fifthly, we compared the results of the neuropsychological test and cerebral perfusion pattern. There was no correlation between two tests except visuospatial function. **Conclusion:** Various perfusion state were found in patients with PD according to the age and sex. Also we were able to classify perfusion state into several groups and compare the neuropsychological test with cerebral perfusion. (Nucl Med Mol Imaging 2008;42(1):17-28)

Key Words: brain perfusion SPECT, ^{99m}Tc-HMPAO, Parkinson's disease, statistical parametric mapping, neuropsychological test

서 론

파킨슨병은 흑질의 도파민성 뉴런의 퇴행성 변화와 이로 인한 기저핵의 도파민 분비 감소에 따른 운동완서(brady-

kinesia), 휴식진전(resting tremor), 경직(rigidity)을 특징적인 증상으로 하는 진행성 신경 질환이다¹⁾. 이러한 신경학적 변성은 뇌혈류의 변화를 초래하며 이는 잘 알려진 사실이다. 이러한 점을 이용하여 뇌관류 SPECT 검사를 뇌의 구조적 변화와는 다른 관점에서 뇌질환의 평가에 이용하고 있다.

현재 일반적으로 파킨슨병에서 뇌혈류는 대개 정상 또는 미만성의 혈류 감소로 기술하고 있다²⁾. 하지만 실제 임상에서 파킨슨병 환자의 뇌관류 SPECT 관독서 정상에서부터 국소성, 다발성, 미만성의 다양한 혈류 저하를 관찰할 수 있다.

- Received: 2007. 11. 3. • Accepted: 2008. 1. 24.
- Address for reprints: Do-Young Kang, M.D., Department of Nuclear Medicine, Dong-A University Medical Center, #1 3ga Dongdaesin-dong Seo-gu Busan 602-715, Korea
Tel : 82-51-240-5630, Fax : 82-51-242-7237
E-mail : dykang@dau.ac.kr

또 기존의 여러 연구들에서 파킨슨병에서 뇌내의 포도당 대사와³⁻⁵⁾ 뇌혈류 변화⁵⁻⁹⁾를 보고하고 있고 많은 연구들에서 일치하지 않는 서로 다른 혈류 분포 양상을 보고하고 있으며⁵⁻¹⁹⁾ 파킨슨병 환자의 뇌혈류에 대한 정립된 소견은 아직 없는 실정이다.

파킨슨병 환자의 뇌혈류 양상의 정립이 중요한 이유는 현재 국내에서 ¹²³I N-(3-iodopropen-2-yl)-2beta-carbomethoxy-3beta-(chlorophenyl)tropane (¹²³I-IPT)를 이용한 파킨슨병에 대한 특이적인 검사가 어려우며, 검사가 가능하더라도 이러한 수용체 영상만으로는 파킨슨양 병내에서의 감별 진단에 한계가 있으므로 여전히 뇌혈류에 대한 연구는 중요한 것이다. 또한 뇌혈류 양상의 변화가 신경학적 기능과 관련이 있으므로 파킨슨병 환자의 증상의 호전 정도를 대략적으로 유추할 수 있는 진단 도구로 이용할 수 있기 때문에 일반적인 파킨슨병 환자의 뇌혈류를 알아보려는 시도는 분명한 의의를 가진다.

신경심리검사는 동일 학력, 연령대의 정상인과 비교하여 인지 기능의 감소된 정도를 비율로 표현하여 정상과 비정상의 여부를 판단하는 검사법으로 검사의 항목이 많고 검사 시간이 오래 걸리며 고령 환자에서 검사의 어려움이 있고 혼란 변수의 가능성이 높다는 단점이 있으나 인지 기능의 객관적인 평가와 수치화가 가능한 장점이 있다. 또한 뇌에서 기능이 감소되어 있는 영역을 비침습적으로 예측할 수 있는 장점을 가져 치매나 파킨슨병 환자에 있어 일반적으로 시행되고 있는 검사법이다. 파킨슨병은 운동성 질환이지만 뇌내에서 기저핵과 뇌피질의 신경 통로의 연결로 인해 운동 기능뿐만 아니라 인지 기능에도 영향이 나타날 수 있다. Pillon²⁷⁾ 등은 파킨슨병 등의 운동성 질환들 환자를 대상으로 신경심리검사를 시행하였고 파킨슨병 환자의 대부분에서 정상 소견을 보였음을 보고하였고, Antoni²⁶⁾ 등은 치매의 동반 여부에 따라 다른 양상을 보임을 보고하였다.

신경심리검사 역시 뇌관류 SPECT와 마찬가지로 파킨슨병을 진단하는데 결정적인 역할을 하는 검사법은 아니지만 환자의 현재 상태를 파악할 수 있게 해주고 기능이 저하되어 있는 뇌의 부분을 국소화한다는 점에 있어 뇌관류 SPECT와 유사한 역할을 하는 검사법이라 할 수 있다. 하지만 뇌관류 SPECT와 신경심리검사와 어떠한 연관성을 가지는지는 아직까지 많이 연구되지 않다.

이에 본 연구에서 대규모의 파킨슨병 환자의 뇌혈류 분포를 ^{99m}Tc-HMPAO 뇌관류 SPECT와 Statistical Parametric Mapping (SPM)을 이용하여 정상인과 어떤 차이를 보이는가를 분석하여 보았고, 개개인의 파킨슨병 환자의 뇌혈류를 분석하여 유사한 형태의 뇌혈류 양상을 보이는 환자 그룹별

로 나누어 보았으며, 신경심리검사와 뇌혈류 양상과의 관계도 살펴보았다.

대상 및 방법

1. 대상

동아대학교의료원 파킨슨병센터에서 파킨슨병으로 진단된 환자 219명(평균 62.9±6.9세, 남자 70명(60.7±10.2세), 여자 149명(64.0±9.4세))을 대상으로 하였다(Table 1,2). 정신질환 진단 및 통계 자료집 4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fourth Edition: DSM-IV) 진단 기준에 의해 환자 병력, MRI나 CT 등의 영상 검사, 신경인지검사, 의사 면담 등을 통하여 신경과 전문의가 치매의 동반 가능성이 있는 환자는 배제하였다. 유병 기간은 50세 이하가 39.8±45.3개월(5-177개월), 50대가 43.0±52.4개월(3-216개월), 60대가 39.1±34.9개월(1-145개월), 70대가 26.3±27.3개월(1-111개월)이었다. SPM 분석을 위해 신경학적 질환의 과거력이 없고 신경이학적 검사, 설문지 검사 등에서 이상 소견이 발견되지 않은 55명(평균 61.4±9.2세, 남자 15명(62.9±9.2세), 여자 40명(60.9±9.3세))을 대조군으로 하였다. 양집단은 모두 동일한 프로토콜에 따라 검사를 시행하였다.

2. 뇌관류 SPECT

모든 환자에게 740 MBq (20 mCi)의 ^{99m}Tc-HMPAO를 정맥 주사하였다. 모든 환자는 검사시 외부 자극을 최소화하기 위해 주사 전 10분부터 주사 후 10분 동안 조명이 어둡고 조용한 방에서 눈을 뜨고 침대에 누운 채 안정하였다. 정맥 주사 10분 후에 이중 헤드 감마카메라(MULTISPECT II, Siemens)로 20-30분 동안 3° 간격으로 120개의 투사 영상을 얻었으며 검사 중 환자의 움직임 최소화하기 위해 머리에 밴드를 감은 채 촬영을 하였다. 촬영한 영상은 워크스테이션용 컴퓨터(G3, Macintosh)의 ICON 프로그램을 이용하여 횡단면, 관상면, 시상면의 3가지 단층영상으로 재구성하였다.

3. 신경심리검사

총 219명의 환자 중에서 182명을 대상으로 서울신경심리검사(Seoul Neuropsychological Screening Battery: SNSB)를 이용하여 신경심리검사를 시행하였다. 검사는 크게 주의력(attention), 언어(language), 시공간기능(visuospatial function), 기억(memory), 전두엽 집행 기능(frontal function)의 다섯 영역으로 되어 있으며 각 영역을 대표할 수 있는 몇 가지

Table 1. Demographic Characteristics of the Patients according to the Sex

	Total	Male	Female
Number	219	70	149
Age (yrs)	62.9±6.9	60.7±10.2	64.0±9.4
MMSE	25.5±4.0	27.2±2.8	24.7±4.2
Education duration (yrs)	7.2±5.1	11.2 ±4.3	5.3±4.4

Table 2. Demographic Characteristics of the Patients according to the Age

	40s	50s	60s	70s
Number	24	55	86	52
MMSE	28.7±1.7	27.1±2.7	25.1±3.6	22.8±4.7
Education duration (yrs)	11.6±4.1	7.2±3.9	7.1±5.3	5.4±5.3

40s: below forties, 50s: fifties, 60s: sixties, 70s: over seventies

Table 3. SPM Results for Group Comparison between All Patients and Healthy Controls. Location of Decreased and Increased Regional Cerebral Blood Flow Areas in Patients with PD Compared with Healthy Controls

	Regions (Brodmann Area)	kE	Coordinates			Z score	
			x	y	z		
Decrease	Lt. inferior frontal gyrus	64528	-46	16	-2	5.27	
	Lt. Insula (BA13)		-42	-8	4	5.23	
	Lt. transverse temporal gyrus (BA41)		-57	-17	10	4.92	
	Rt. caudate tail		18	-22	18	4.71	
	Rt. precuneus (BA7)		24	-71	51	4.01	
	Lt. inferior parietal lobule (BA40)		-53	-38	48	3.45	
	Lt. superior parietal lobule (BA7)		-28	-72	44	3.15	
Increase	Rt. precentral gyrus	2723	65	5	20	5.07	
	Rt. inferior frontal gyrus (BA45)		59	26	21	3.51	
	Rt. uncus (BA20)		750	26	0	-35	4.81
	Rt. inferior temporal gyrus (BA20)		50	-21	-28	2.48	

Rt: Right, Lt: Left, kE = cluster size

의 항목(Digit span: forward, Naming (K-BNT), Rey complex figure test, Seoul verbal learning test: delayed recall, Rey complex figure test: delayed recall, Phonemic total score, Stroop test: color reading)을 추출하여 연령과 학력을 고려한 정상인과 비교하여 환자의 점수가 16%tile 미만에 속할 때 비정상적으로 판정하였다.²⁸⁾

4. SPM 분석

Matlab 6.5 (Mathworks, Natick, MA, USA)과 SPM 99 (Institute of Neurology, University Collage of London, UK) 프로그램을 이용하여 모든 환자의 뇌혈류를 분석하였다. 공간정규화는 MNI (Montgreal Neurological Institute) 표준관에, 계수정규화는 뇌 전체를 기준으로 삼았다. 이 때 회백질은 전체 계수의 80%로 수준을 설정하였다. 먼저 219명의 파킨슨병 환자와 55명의 정상 대조군의 뇌혈류 정보를 비교하기 위해 모든 환자와 대조군을 유의수준 $p=0.01$ (uncorrected:

extent threshold, $k=100$)에서 대조군에 비해 환자군에서 뇌혈류가 감소된 곳을 분석하였다.

두 번째는 파킨슨병 환자를 남자와 여자로 구분하여 각각 남자와 여자 정상 대조군과 뇌혈류 변화를 비교하였다.

세 번째는 파킨슨병 환자를 연령별로 분류(50세 이하, 51-60세, 61-70세, 71세 이상)하여 각각 동일 연령대의 정상 대조군과 뇌혈류 변화를 비교하였다.

네 번째는 219명 파킨슨병 환자 개인을 동일 연령대의 정상 대조군과 비교하여 정상인에 비해 환자 개인의 뇌혈류 저하 양상을 분석하였고, 혈류 저하의 양상이 유사한 환자들을 모아 분류하였다.

다섯 번째는 신경심리검사와 뇌혈류 양상을 비교하여 보았다.

5. 통계 분석

뇌혈류 분포와 신경심리검사 결과의 비교를 위해 일원배

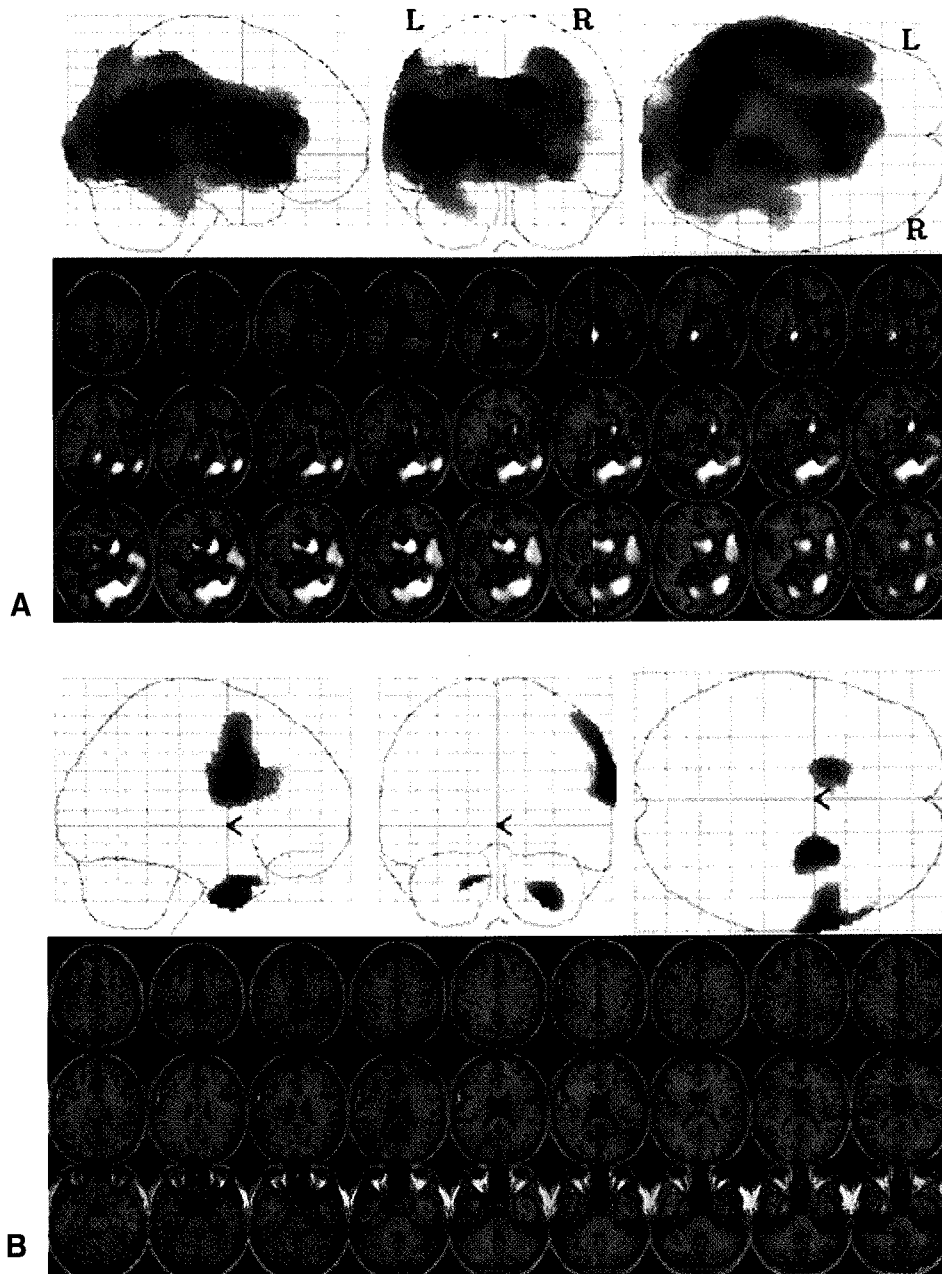


Figure 1. Regional cerebral blood flow were presented by SPM in patients with PD compared with healthy controls (decreased (A) and increased area (B)).

치 분산분석(ANOVA)을 시행하였고, 성별과 나이에 따른 뇌혈류 분포와 신경심리검사 각각의 차이를 비교하기 위해 교차분석(chi-square test)을 실시하였다. 통계 분석시 IBM PC에서 SPSS 12.0 (SPSS INC., Chicago)을 사용하였고 $p < 0.05$ 인 경우에 유의한 차이가 있는 것으로 인정하였다. 제시된 모든 값은 평균±표준편차로 표시하였다.

결 과

1. 219명의 파킨슨 환자와 55명의 정상 대조군의 뇌혈류 비교

219명의 파킨슨병 환자와 유사한 연령대의 55명의 정상 대조군의 뇌혈류를 비교하였다(Table 3). 첫 번째로 대조군에 비해 환자군에서 좌측 하전두이랑(left inferior frontal gyrus), 좌측 뇌섬엽(left insula), 좌측 가로측두이랑(left

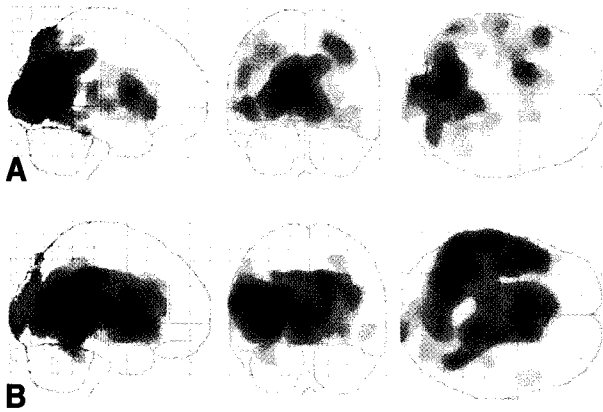


Figure 2. SPM maps of difference in regional cerebral blood flow between patients with PD and healthy controls. Group comparison according to the sex-the male (A) and the female (B).

transverse temporal gyrus), 좌측 하두정소엽(left inferior parietal lobule), 좌측 상두정소엽(left superior parietal lobule), 우측 췌기전소엽(right precuneus), 우측 미상핵꼬리(right caudate tail)에 혈류 감소를 보였고 이 외에도 양쪽 측두엽, 후두엽, 두정엽에 넓은 영역에서 백질의 혈류 감소가 관찰되었다. 전반적으로 우반구보다는 좌반구에서 혈류 저하의 영역이 넓었다.(Fig. 1A)

두 번째로 대조군에 비해 환자군에서 우측 중심전 이랑(right precentral gyrus), 우측 갈고리 이랑(right uncus), 우측 하전두이랑(right inferior frontal gyrus), 우측 하측두이랑(right inferior temporal gyrus)에 혈류 증가를 보였다. 특히 좌측 전두엽이 정상인에 비해 증가된 뇌혈류 소견을 보였

다. 전반적으로 좌반구보다는 우반구에서 혈류 증가의 영역이 넓었다.(Fig. 1B)

2. 성별에 따른 파킨슨병 환자와 정상 대조군의 뇌혈류 비교

70명의 남자 환자와 15명의 남자 정상 대조군, 149명의 여자 환자와 40명의 여자 대조군의 뇌혈류를 각각 비교하였으며 정상인에 비해 뇌혈류가 감소된 영역은 표4와 같다. 그 외에도 남자 환자의 경우 양쪽 두정엽, 좌측 측두엽의 백질에 넓은 범위의 혈류 감소를 보였으며, 여자 환자의 경우 양쪽 측두엽, 좌측 전두엽, 우측 후두엽의 백질에 넓은 범위의 혈류 감소를 보였다. 전반적으로 남, 여 환자 모두 좌반구의 혈류 감소가 우측에 비해 넓은 영역을 보였고, 남자 환자에 비해 여자 환자에서 좀 더 넓은 영역의 혈류 감소를 보였다.(Fig. 2)

3. 연령에 따른 파킨슨병 환자와 정상 대조군의 뇌혈류 비교

파킨슨병 환자를 성별을 고려하지 않은 50세 이하 24명, 51세에서 60세 56명, 61세에서 70세 87명, 71세 이상 52명으로 분류하여 각각 연령대가 유사한 정상 대조군과 뇌혈류를 비교하였다. 50세 이하 환자군에서는 주로 양쪽 후두엽과 두정엽, 좌측 측두엽에 정상인에 비해서 혈류 감소를 보였다.(Table 5, Fig. 3A) 51세에서 60세까지의 환자군에서는 50세 이하 군과 유사한 영역에서 혈류 감소를 보이나 기저핵과 좌측 측두엽으로 영역이 약간 더 넓은 것이 관찰되었

Table 4. SPM Results for Group Comparison Based on the Sex. Location of Decreased Cerebral Blood Flow Areas in the Male and the Female Patients with PD compared with the Male and the Female Healthy Controls, Respectively

	Regions (Brodmann Area)	kE	Coordinates			Z score	
			x	y	z		
Male	Rt. superior parietal lobule (BA7)	21316	36	-72	46	3.46	
	Rt. precuneus (BA7)		24	-71	51	3.40	
	Lt. superior parietal lobule (BA7)		-28	-73	46	3.10	
	Lt. inferior parietal lobule (BA7)		-40	-68	46	2.98	
	Lt. lentiform nucleus, putamen		-20	2	11	3.98	
	Lt. angular gyrus (BA39)		-44	-66	35	2.98	
	Lt. fusiform gyrus (BA20)		-38	-34	-17	2.70	
	Lt. inferior frontal gyrus (BA 47)		6317	-50	19	-1	3.57
	Lt. superior temporal gyrus (BA22)		-57	-14	1	3.05	
Female	Lt. supramarginal gyrus (BA40)	44176	-57	-47	24	4.77	
	Lt caudate Head		-10	6	5	4.74	
	Lt insula (BA13)		-44	-6	6	4.53	
	Rt. caudate head		10	8	5	4.48	
	Rt. thalamus, pulvinar		20	-33	3	3.18	
	Rt. superior temporal gyrus (BA22)		298	50	11	6	2.68
	Rt. precuneus (BA7)		24	-71	51	2.59	

Rt: Right, Lt: Left, kE = cluster size

Table 5. SPM Results for Group comparison based on the Age. Location of Decreased Cerebral Perfusion in Patients, below Forties, Fifties, Sixties and over Seventies, with PD compared with Age Matched Healthy Controls

Regions (Brodmann Area)		kE	Coordinates			Z score
			x	y	z	
under 40s	Lt. superior parietal lobule (BA7)	17424	-14	-61	62	3.14
	Lt. inferior parietal lobule (BA40)		-48	-46	52	2.85
	Lt. middle temporal gyrus (BA21)	245	-53	-7	-18	2.57
50s	Rt. cuneus (BA18)	21455	18	-99	7	4.05
	Lt. angular gyrus (BA39)		-44	-68	37	3.35
	Lt. inferior parietal lobule (BA40)		-53	-36	48	2.55
	Lt. precuneus (BA7)		-6	-54	47	2.52
	Rt. lentiform nucleus, putamen	1670	20	8	5	2.83
60s	Lt. inferior frontal gyrus (BA47)	8328	-46	15	-6	3.25
	Lt. precuneus (BA31)		14	-93	3	2.95
	Lt. caudate head		-2	-67	20	2.80
	Rt. precuneus (BA31)	4727	14	-43	35	3.40
	Rt. cuneus (BA17)		-6	8	5	3.22
	Rt. cingulate gyrus (BA31)		10	-27	38	3.10
	Lt. caudate body		-14	1	18	3.02
	Rt. parahippocampal gyrus (BA19)	207	36	-46	-6	2.79
	Lt. cuneus (BA17)		-6	-81	10	2.65
	over 70s	Lt. superior temporal gyrus (BA22)	27456	-53	-14	-1
Lt. caudate head			-6	6	2	3.95
Rt. thalamus, pulvinar			-14	65	17	3.19
Rt. midbrain, substantia nigra			12	-16	-9	2.81
Lt. middle frontal gyrus (BA10)			-26	61	19	2.78
Rt. parahippocampal gyrus (BA19)			28	-51	-3	2.37
Lt. superior frontal gyrus (BA10)		193	16	-23	14	2.86

Rt: Right, Lt: Left, kE = cluster size

다.(Table 5, Fig. 3B) 61세에서 70세까지의 환자군 에서 두 정엽의 혈류 감소는 앞의 연령대와 비교하여 거의 관찰되지 않으며, 양쪽 변연엽(both limbic lobes)과 전두엽의 일부에 감소가 관찰되었다.(Table 5, Fig. 3C) 71세 이상의 환자군에서는 앞의 연령대에서 관찰되었던 후두엽, 두정엽의 혈류 저하는 관찰되지 않으며 양쪽 전두엽, 측두엽, 변연엽의 혈류 감소가 관찰되었다. 또 중뇌의 흑질(substantia nigra)에도 혈류 감소가 관찰되었다.(Table 5, Fig. 3D) 모든 연령대에서 우반구보다는 좌반구에서 혈류 감소 영역이 더 넓었음을 볼 수 있었다.(Fig. 3) 연령대 별로 교육년수와 MMSE 점수에서 유의한 차이를 보였다.($p<0.05$)

4. 뇌혈류 감소 양상별 환자 분류

219명의 환자를 개별적으로 유사한 연령대의 정상 대조군과 비교하여 개별 환자의 뇌혈류 양상을 분석하였다. 뇌혈류가 저하되어 있는 영역을 기준으로 전두엽에 주로 감소되어 있는 환자 45명(20.6%), 측두엽에 주로 감소되어 있는 환자 38명(17.4%), 두정엽 39명(17.9%), 후두엽 40명(18.3%), 미만성으로 감소되어 있는 환자 14명(6.4%), 뇌혈류가 정상인 환자 32명(14.7%), 위의 형태로 분류하기 어려운 경우 10명

(4.6 %)으로 분류할 수 있었다.(Fig. 4)

각 그룹별로 성별, 나이, 교육년수, MMSE 점수를 비교하였을 때, 성별에서만 통계적으로 유의한 차이를 보였으며 ($p=0.002$) 그 외의 항목에서는 유의한 차이를 보이지 않았다.

5. 신경심리검사 결과에 따른 뇌혈류 감소 양상

219명의 환자 중에서 신경심리검사를 실시한 182명의 환자를 대상으로 하였다. 신경심리검사 중 대표적인 항목 5개를 대상으로 동일 연령대의 정상인에 비해 감소되는 항목을 비교하여 유사한 결과를 보이는 환자들을 그룹별로 분류하여 각 그룹간의 뇌혈류 양상을 비교하여 보았다. 신경심리검사 결과 정상인 그룹은 36명(18%), 전반적으로 감소한 그룹은 31명(17%), 기억이 감소한 그룹은 49명(27%), 전두엽 집행기능이 감소한 그룹은 41명(24%), 시공간 기능이 감소한 그룹은 25명(14%)이었다. 각 그룹별로 정상인에 비해 뇌혈류가 감소한 영역을 살펴보았다.(Fig. 5)

신경심리검사가 정상으로 나타난 환자 36명의 뇌혈류 분석에서 미만성의 뇌혈류 감소를 4명에서 보였으며, 신경심리검사상 정상, 미만성, 기억, 전두엽 집행기능 항목에서 낮은 점수를 보인 그룹들 간의 뇌혈류 분포는 유사한 결과를 보였

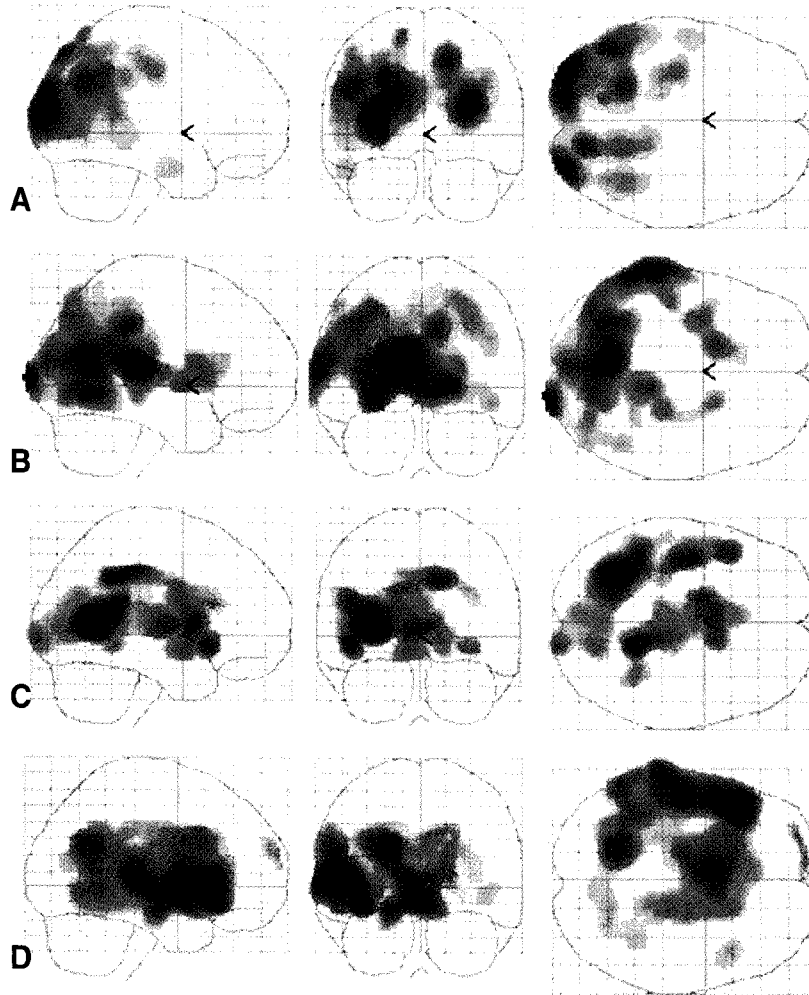


Figure 3. SPM maps of difference in regional cerebral blood flow between patients with PD and healthy controls. Group comparison according to the age-below forties (A), fifties (B), sixties (C) and over seventies (D).

다. 신경심리검사에서 시공간 기능 항목에서 이상소견을 보인 환자 그룹의 뇌혈류 분석상 후두엽과 두정엽 영역에서 혈류 감소 소견을 보여 두 검사 간에 유사한 소견을 보였다.

신경심리검사와 뇌관류 SPECT 검사에서 결과의 일치도를 비교해 보았다. 신경심리검사에서 정상인 그룹과 뇌혈류 검사에서 일치하는 경우는 총 36명 중 4명(11%)이었고, 전혀 일치하지 않은 경우는 32명(89%)이었다. 신경심리검사에서 31명의 미만성인 그룹의 일치도는 일치하는 경우, 어느 정도 일치하는 경우, 전혀 일치하지 않은 경우 각각 4명(13%), 9명(29%), 18명(58%)이었다. 기억이 감소한 49명에서 일치도는 각각 8명(16%), 9명(18%), 32명(66%)이었다. 시공간 기능이 감소한 25명에서 일치도는 각각 9명(36%), 2명(8%), 14명(56%)이었다. 전두엽 집행 기능이 감소한 41명에서 일치도는 일치하는 경우가 10명(24%), 일치하지 않

는 경우가 31명(76%)이었다. 또 나이를 기준으로 환자를 분류하여 각 그룹별 환자들의 신경심리검사결과를 정리하였다 (Table 6). 이때 각 환자는 신경 심리 검사의 여러 가지 항목 중 가장 낮은 점수를 받은 항목에 해당 환자를 분류하였다.

고 찰

지금까지 파킨슨병의 뇌혈류 양상은 알츠하이머 치매나 뇌혈관 질환과는 달리 특이적인 뇌혈류 양상이 알려져 있지 않고 연구자마다 여러 다른 결과들을 보고하고 있다.⁵⁻¹⁹⁾ Lee⁸⁾ 등은 전두엽에 뇌혈류가 저하되었음을 보고하고 있고, Pizzolato¹⁰⁾ 등은 두정엽, 그리고 Koen⁶⁾, Imon⁷⁾ 등은 미만성의 혈류 저하를 보고하였다. 또 치매의 동반시에 측두엽¹⁹⁾이나 측두-두정엽^{9,14)}의 혈류 저하를 보고하였고, 시각 장애나

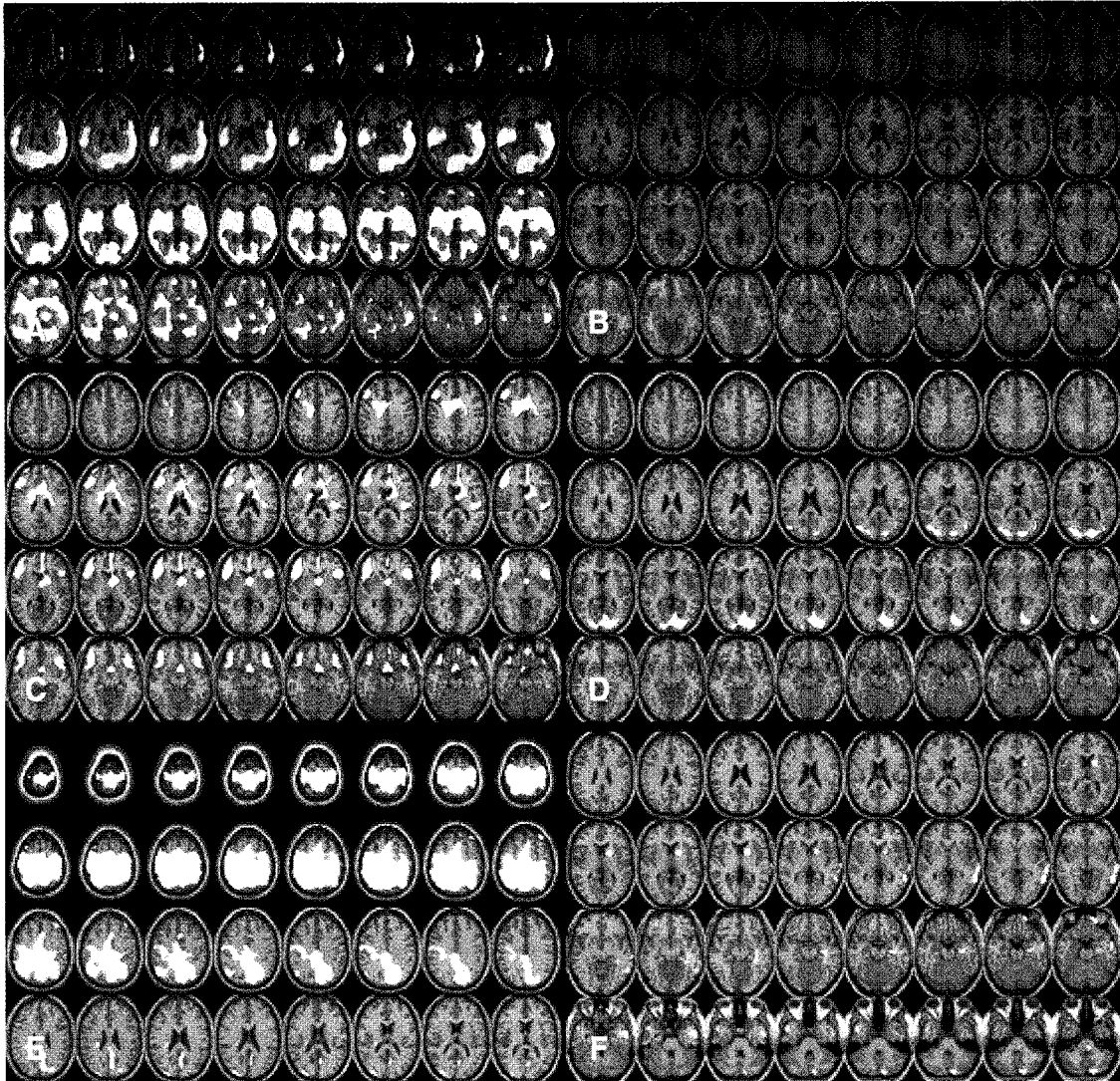


Figure 4. SPM images showed various patterns of decreased brain perfusion in patients with PD. (A-Diffuse hypoperfusion, B-Normal perfusion, C-hypoperfusion in frontal area, D-occipital area, E-parietal area, F-temporal area)

환시의 동반 여부에 따라 측두엽²²⁾과 후두엽¹⁴⁾의 뚜렷한 혈류 저하를 보고하기도 하였다. 이렇게 파킨슨병에 있어 관찰되는 다양한 혈류 변화의 원인을 기존 연구자들은 첫 번째로 연구 대상인 파킨슨병 환자의 균질성이 낮기 때문으로 이야기하고 있다.^{6,10,16,18)} 환자의 유병 기간, 약물 사용 기간, 검사 전 약물 복용 여부, 증상의 유무와 정도에 따라 뇌혈류 양상이 다르게 나타날 수 있고, 기존 연구들이 서로 다른 뇌혈류 양상을 보고한 것은 이러한 요소들이 연구자마다 달랐기 때문으로 예상하고 있다. Mito²⁹⁾ 등은 파킨슨병 환자의 증상에 따라 뇌혈류가 달라지는 것을 보고하였는데, 진전이 주증상인 환자에서는 정상인과 비교하여 뇌혈류 감소가 없었고, 자세 및 보행 불안증이 주증상인 경우에 전대상이랑(anterior cingulate gyrus)에 혈류 감소를 보고하여 운동 장애의 상황

에 따라 동일 질환 내에서도 다른 뇌혈류 상태를 보일 수 있음을 보고하였다. 둘째는 개개의 연구들에 있어 대상 환자의 수가 많지 않다는 것이다. 한 연구¹⁰⁾에서는 82명의 파킨슨병 환자를 대상으로 하였으나 그 외의 경우는 대개 50명 이하의 환자들을 대상으로 이루어졌다. 세 번째 이유는 연구 방법의 차이를 들 수가 있다. 뇌혈류 분석에는 크게 육안 판독법과 관심 영역법, 복셀(voxel) 기반 분석법이 있다. 과거의 연구들은 대개 앞의 두 방법을 이용하여 분석하였으나 객관성과 재현성이 떨어지는 단점이 있어 최근의 연구들은 대부분 복셀 기반 분석법을 사용하고 있다. 따라서 이러한 분석법의 차이로 인해 결과가 일치하지 않았을 가능성이 있다. 본 연구에서는 환자들의 임상 정보를 통제하지 않았지만 대상 환자의 수가 기존 연구보다 많고, 객관적인 방법인 복셀 기반

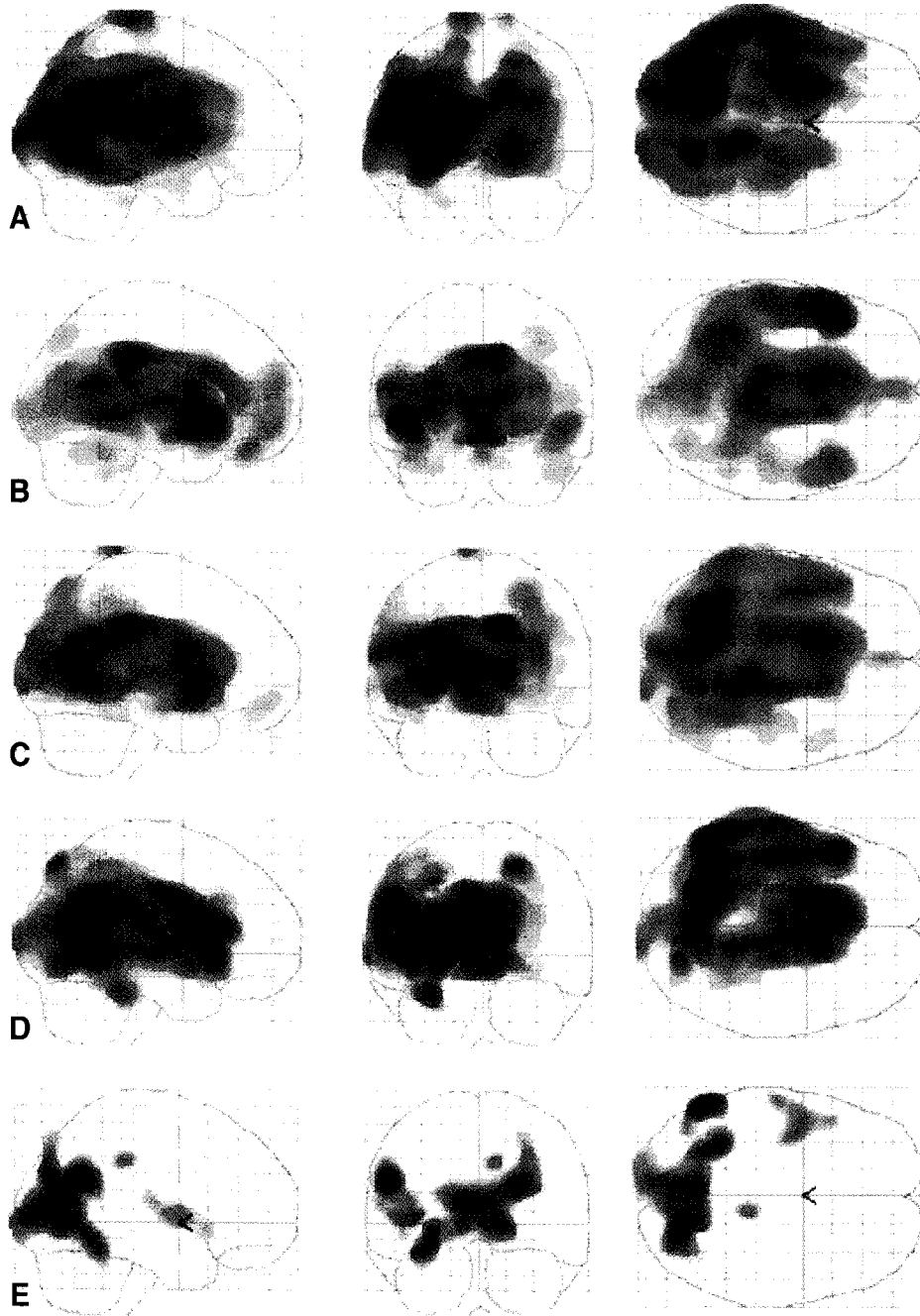


Figure 5. SPM maps of difference in regional cerebral blood flow between patients with PD and healthy controls. Group comparison according to the result of SNSB test-normal (A), diffuse (B), memory (C) frontal function (D) and visuospatial function (E).

분석법을 사용하였기 때문에 어느 정도 일반적인 결과를 얻었을 것으로 생각한다.

본 연구에서는 파킨슨병 환자가 동일 연령대의 정상인에 비해 두정엽, 후두엽, 측두엽들과 일부 전두엽에 전반적인 혈류 감소를 보였다. 기존 연구들 중에서도 이와 유사한 결과를 보고하는 논문들이 있다.^{6,9)} 파킨슨병의 병태생리상 중

뇌-피질하전두엽 네트워크(mesencephalon-subcorticofrontal network)와 두정-후두-측두엽 피질 네트워크(parietotemporooccipital cortical network)에 문제가 나타나는 것^{20),21)}을 고려할 때 혈류 감소의 영역이 이들 네트워크의 영역과 일정 부분 관련지어 나타남을 알 수 있다.

이번 연구에서 파킨슨병 환자를 나이별로 그룹을 나누어

Table 6. Results of Seoul Neuropsychological Screening Battery according to the Age

Group	Associated area	Frontal function	Memory	Visuospatial function	Normal	Diffuse
under 40s		3(13%)	9(38%)	1(4%)	10(41%)	1(4%)
50s		9(17%)	19(36%)	4(8%)	17(33%)	3(6%)
60s		21(30%)	17(24%)	10(14%)	7(10%)	16(22%)
over 70s		8(23%)	4(11%)	10(29%)	2(6%)	11(31%)

동일 연령대의 정상 대조군과 비교하였다. 저자의 지식으로는 이러한 비교는 기준에 행해지지 않은 최초의 분석이다. 50세 이하의 환자들에서는 주로 두정엽, 후두엽과 일부 측두엽에 혈류 감소를 보이며 나이가 증가함에 따라 혈류 저하 영역은 점차 전방으로 이동하여 71세 이상에서는 두정엽, 후두엽의 혈류는 정상이며 전두엽, 측두엽에 주로 혈류 감소를 보이게 되며 대상이랑(cingulate gyrus)을 포함한 변연엽(limbic lobe)과 중뇌의 흑질에 혈류 감소가 나타나는 것을 확인할 수 있었다. MMSE 점수에서 고연령으로 갈수록 유의하게 낮아지지만 MMSE 점수의 정상 여부의 판정시 때 참조하는 학력을 고려할 때 고연령의 학력이 상대적으로 낮으므로 인지 기능의 차이로만은 이러한 현상을 설명할 수는 없다. 오래전부터 나이에 따른 뇌혈류 분석에 대한 연구가 행해졌었는데, 보고자마다 약간씩의 차이는 보이나 대체적으로 나이가 증가함에 따라 전두엽의 혈류가 저하되는 것으로 말하고 있다. 본 연구에서 환자의 나이가 증가함에 따라 전두엽의 혈류가 저하되는 것이 관찰되나 이번 연구에서의 분석은 SPM을 이용하여 동일 연령대의 정상인과 비교하였으므로 노화에 의한 정상적인 전두엽의 혈류 저하 효과를 배제할 수 있다. 이러한 연령대별 뇌혈류 저하 양상의 차이에 대한 임상적 의미는 본 연구에서는 명확히 밝힐 수는 없으나 젊은 연령에서 생기는 조기 파킨슨병과 고령에서 발병하는 만기 파킨슨병의 임상 양상이 다름이 이미 보고되어 있으므로³⁰⁾ 이러한 임상 양상의 차이를 뇌혈류 변화와 연관 지어 설명할 수 있는 중요한 자료로 생각된다.

또 이번 연구에서 남여를 나누어서 뇌혈류를 비교하였을 때, 뇌혈류 감소의 양상에는 큰 차이가 없으나 여자 환자에서 남자에 비해 더 넓은 영역에서 더 심한 뇌혈류 감소를 보임을 알 수 있다. 이는 여자 환자의 나이(64.0±9.4세)가 남자에 비해(60.7±10.2세) 통계적으로 유의하게 더 많고 MMSE 점수 역시 유의하게 차이가 나는 것으로 볼 때 ($p<0.05$), 나이와 인지 기능에 의해 나타날 수 있는 것으로 예측해 볼 수 있으나 이 역시 남여에 대한 임상 정보의 차이를 모두 비교해 볼 필요성이 있다.

앞서 언급한 바와 같이 Abe¹⁴⁾ 등은 시각 기능 장애를 동반

한 환자의 경우에서 후두엽의 혈류가 감소하고, Oishi²²⁾ 등은 환시를 동반한 환자의 경우 측두엽과 방추이랑(fusiform gyrus)에서 혈류 감소가 관찰되며, 또 다른 연구들^{19,23-25)}에서는 파킨슨병 환자에서 치매가 동반된 경우에 두정엽, 후두엽, 측두엽의 혈류 저하가 나타나는 것으로 보고하고 있다. 이번 연구에서는 치매의 가능성이 낮은 환자를 대상으로 하였지만 위에 언급된 여러 혈류 저하의 소견을 모두 확인할 수 있었으며 따라서 국소적 혈류 감소의 원인을 한 가지 증상만으로 설명하기 힘들 수도 있음을 알 수 있다.

또 이번 연구에서 뇌혈류 감소 양상을 기준으로 파킨슨병 환자를 몇 가지 그룹으로 나눌 수 있었다. 뇌혈류가 정상인 그룹, 특정 부위에 국한되거나 몇 가지 영역에 국한하여 뇌혈류 감소를 보이는 그룹, 그리고 전반적인 뇌혈류 감소를 보이는 그룹 등 여러 가지 그룹으로 나눌 수 있었는데, 이러한 뇌혈류별 그룹의 혈류 감소 양상들에서 앞서 언급한 기존의 여러 보고에서 관찰되었던 여러 가지 뇌혈류 양상을 대부분 관찰할 수 있었다. 이들 군에서 연령, 교육년수, MMSE 점수는 유의한 차이를 보이지 않았다. 따라서 기존 연구에서 서로 다른 뇌혈류 양상을 보고하였으나 그것은 파킨슨병의 특징적인 혈류 감소라기보다는 연구자마다 인지 기능 이외의 대상 환자의 여러 가지 임상 상황 등의 조건이 달랐기 때문에 나타난 것으로 생각할 수 있다. 따라서 이러한 혈류 감소의 의미를 밝히기 위해서는 여러 가지 서로 다른 환자의 상황을 비교적 균일하게 하여 뇌혈류를 비교하려는 시도가 필요하다.

여러 뇌신경 질환 환자에게 시행하고 있는 신경심리검사는 종합적인 인지 기능의 평가를 시행하고 뇌의 여러 영역 중에서 비정상적인 영역을 국소화하는데도 도움을 얻을 수 있다. 따라서 뇌혈류의 유의한 감소를 보이는 곳을 국소화하려는 뇌관류 SPECT 검사와 일정 부분에서 접근 방법의 차이는 있으나 유사한 목적을 가진 검사라 할 수 있다. 신경심리검사를 해석함에 있어 여러 가지 방법이 있겠으나 본 연구에서는 5개의 큰 항목(주의력, 언어, 기억, 시공간 기능, 전두엽 집행 기능)을 대표할 수 있는 몇 가지 항목만을 선택하였다. 완전히 일치하지는 않지만 전두엽 집행 기능은 전두엽,

기억은 측두엽, 시공간 기능은 후두-두정엽을 반영하는 것으로 설정하였다. 이번 연구에서 시공간 기능이 감소한 환자들에게서 후두-두정엽의 뇌혈류가 감소한 것을 확인할 수 있었지만 그 외의 항목에서는 두 검사 간에 유의한 관계를 발견할 수 없었다. 신경심리검사에서 모든 항목에 정상이었던 환자들의 뇌혈류 감소가 미만성으로 나타난 것이 4명(11%)에서 관찰되었으며, 신경심리검사에서 모든 항목에 비정상을 보였던 환자들의 뇌혈류가 정상으로 나타난 것이 6명(19%)에서 관찰되었다.

다시 나이에 따라 50세 이하, 50대, 60대, 70세 이상의 4그룹으로 환자를 구분하여 각 그룹별 신경심리검사의 결과를 비교하였을 때, 나이가 젊을수록 신경심리검사에서 정상 소견을 많이 보였고, 나이가 많아질수록 모든 항목에서 비정상을 보인 환자의 수가 증가하였다. 또 연령별로 기억 항목에서 비정상을 보인 환자의 비율은 연령이 증가할수록 비율이 감소하였으나 시공간 기능 항목은 반대로 나이가 증가함에 따라 증가하는 양상을 보였다. 전두엽 집행 기능 항목에서 비정상을 보인 환자의 비율은 고령으로 갈수록 증가하였으나 70대 이상 그룹에서는 오히려 감소하는 양상을 보였다. 이러한 결과를 본 연구의 뇌관류 SPECT 결과와 비교할 때, 고령에서 전두엽의 혈류 저하가 심해졌다는 점에서는 어느 정도 연관성을 발견할 수 있지만 후두-두정엽과 관련 있는 시공간 기능이 나이가 증가할수록 비율이 감소하는 것을 볼 때 두 검사 사이에 정반대의 소견을 보였다.

파킨슨병에서 신경심리검사와 뇌관류 SPECT를 비교하는 연구는 많지 않다. 연구되어 있는 대부분의 경우는 기억력 장애를 보이는 파킨슨병 환자에서 기억에 관련된 연구들이다. Santens³¹⁾ 등은 기억력이 저하되어 있는 파킨슨병 환자에서 기억 항목과 측두엽의 혈류 저하 사이에 유의한 관계가 있다고 보고하였다. Antonini²⁶⁾ 등은 전반적인 신경심리검사를 뇌관류 SPECT 결과와 비교분석하였는데 두 검사 간에 연관성을 찾을 수 없다는 보고를 하였다. 본 연구에서는 나이에 따른 집단의 뇌혈류 변화 양상과 신경심리검사 결과의 양상 사이에 일부분에서 유사한 양상을 보인다고 할 수 있으나 개개인의 두 검사간의 일치도를 분석할 때 낮은 일치도를 보였다. 특히 신경심리검사에서 정상이었으나 뇌혈류 감소가 미만성으로 나타난 환자의 경우에서 뇌혈류 저하의 의미를 확인하기 위해서는 대상 환자들의 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다. 따라서 개개인에 있어서 신경심리검사와 뇌혈류 분석의 직접적인 비교는 어려울 것으로 생각되며, 다른 임상 정보와 함께 해석되어야 할 것으로 생각된다.

비록 이번 연구에서 신경심리검사 외의 환자의 임상 정보를 함께 분석하지 못하였지만 SPM을 이용한 객관적인 뇌

류 분석을 사용하였고, 환자의 수가 219명으로 기존 연구에 비해 훨씬 많은 수를 대상으로 하였다. 그러므로 다양한 조건을 가지는 환자들을 대하는 일반적인 임상 상황에서 참고할 만한 자료로 생각되나, 추후 더 많은 환자의 임상 정보를 가지고 뇌혈류 분석과 비교하는 작업은 필요하다.

결론적으로 이번 연구를 통해 기존에 분석하지 못하였던 성별과 나이에 따른 파킨슨병 환자의 뇌혈류 분포를 비교하였고 유의한 차이를 발견할 수 있었으며, 신경심리검사와 뇌혈류를 비교하여 보았다. 또한 환자의 뇌혈류 저하 양상을 기준으로 환자를 여러 군으로 나눌 수 있음을 확인할 수 있었다.

요 약

목적: 파킨슨병 환자의 뇌혈류는 일반적으로 정상 또는 미만성의 혈류 감소를 보이는 것으로 보고하고 있다. 하지만 임상 상황에서 파킨슨 환자의 뇌관류 SPECT 결과를 판독할 때 다양한 뇌혈류 양상을 보이는 것을 발견할 수 있다. 이에 본 연구에서는 파킨슨병 환자의 뇌혈류 양상을 뇌관류 SPECT와 SPM 프로그램을 이용하여 나이, 성별, 신경심리검사에 따라 어떤 차이가 있는지 보았고, 뇌혈류 양상을 유사한 형태끼리 나누어 보았다. **대상 및 방법:** 치매가 동반되지 않은 파킨슨병으로 진단된 환자 219명(평균 62.9±6.9세, 남자 70명, 여자 149명)과 대조군으로 질병에 대한 과거력이 없는 55명(평균 61.4±9.2세, 남자 15명, 여자 40명)을 대상으로 ^{99m}Tc-HMPAO 뇌관류 SPECT를 실시하였고 SPM을 이용하여 환자군 정상 대조군을 비교하였다. **결과:** 첫 번째로 전체 대조군에 비해 전체 환자군에서 좌측 하전두이랑, 좌측 뇌섬엽, 좌측 가로측두이랑, 좌측 하두정소엽, 좌측 상두정소엽, 우측 췌기전소엽, 우측 미상핵꼬리에 혈류 감소를 보였다. 두 번째로 성별에 따른 환자군과 정상군의 비교에서 전반적으로 남, 여 환자 모두 좌반구의 혈류 감소가 우측에 비해 넓은 영역을 보였고, 남자 환자에 비해 여자 환자에서 좀 더 넓은 영역의 혈류 감소를 보였다. 세 번째로 나이에 따른 환자군과 정상군의 비교에서 50세 이하 환자군에서는 주로 양쪽 후두엽, 두정엽과 좌측 측두엽에 정상인에 비해서 혈류 감소를 보였고 나이가 증가함에 따라 후두엽, 두정엽의 뇌혈류는 정상으로 나타났으며 양쪽 전두엽, 측두엽, 변연엽의 혈류 감소가 주로 관찰되었다. 네 번째로 뇌혈류가 저하되어 있는 영역을 기준으로 환자를 나누었을 때, 전두엽에 주로 감소되어 있는 환자 45명(20.6%), 측두엽에 주로 감소되어 있는 환자 38명(17.4%), 두정엽 39명(17.9%), 후두엽 40명(18.3%), 미만성으로 감소되어 있는 환자 14명(6.4%),

뇌혈류가 정상인 환자 32명(14.7%), 위의 형태로 분류하기 어려운 경우 10명(4.6%)으로 분류할 수 있었다. 마지막으로 신경심리검사에서 유사한 결과를 보이는 환자들끼리 분류하여 뇌혈류를 보았을 때 신경심리검사와 뇌혈류 양상사이에서 시공간 기능 항목 외에 특별한 상관관계는 발견할 수 없었고, 다시 연령별로 환자를 분류하여 신경심리검사결과와 뇌혈류 양상의 관계를 비교하여 보았을 때 일정 부분에서 유사한 양상을 관찰할 수 있었다. 결론: 파킨슨병 환자의 뇌혈류는 성별과 나이에 따라 다양한 국소적 혈류 저하의 소견을 보였고, 뇌혈류 양상에 따라 환자를 분류할 수 있었다.

References

1. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:75-86.
2. 고창순. 핵의학: 고려의학; 1997. p. 297-300.
3. Owen AM, Doyon J, Dagher A, Sadikot A, Evans AC. Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. Implications for higher cortical functions. *Brain* 1998;121:949-65.
4. Ceballos-Baumann AO. Functional imaging in Parkinson's disease: activation studies with PET, fMRI and SPECT. *J Neurol* 2003;250:15-23.
5. Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Boecker H, Brooks DJ. Motor imagery in normal subjects and Parkinson's disease patients: an H₂¹⁵O PET study. *Neuroreport* 2001;26:821-8.
6. Van Laere K, Santens P, Bosman T, De Reuck J, Mortelmans L, Dierckx R. Statistical parametric mapping of ^{99m}Tc-ECD SPECT in idiopathic Parkinson's disease and multiple system atrophy with predominant parkinsonian features: correlation with clinical parameters. *J Nucl Med* 2004;45:933-42.
7. Imon Y, Matsuda H, Ogawa M, Kogure D, Sunohara N. SPECT image analysis using statistical parametric mapping in patients with Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1999;40:1583-9.
8. Lee MC, Bae SK, Lee MH, Chung JK, Koh CS, Roh JK, et al. Quantitative analysis of regional cerebral blood flow using ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in Parkinson's disease. *Korean J Nucl Med* 1992;26:251-6.
9. Firbank MJ, Colloby SJ, Burn DJ, McKeith IG, O'Brien JT. Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease with and without dementia. *Neuroimage* 2003;20:1309-19.
10. Pizzolato G, Dam M, Borsato N, Saitta B, Da Col C, Perlotto N, et al. [^{99m}Tc]-HM-PAO SPECT in Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988;1:101-8.
11. Matsui H, Udaka F, Miyoshi T, Hara N, Tamura A, Oda M, et al. Brain perfusion differences between Parkinson's disease and multiple system atrophy with predominant parkinsonian features. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:227-32.
12. Dujardin K, Defebvre L, Duhamel A, Lecouffe P, Rogelet P, Steinling M, et al. Cognitive and SPECT characteristics predict progression of Parkinson's disease in newly diagnosed patients. *J Neurol* 2004;251:1383-92.
13. Defebvre LJ, Leduc V, Duhamel A, Lecouffe P, Pasquier F, Lamy-Lhullier C, et al. Technetium HMPAO SPECT study in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and idiopathic Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1999;40:956-62.
14. Abe Y, Kachi T, Kato T, Arahata Y, Yamada T, Washimi Y, et al. Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia: correlation to impaired cortical visual processing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:419-22.
15. Feigin A, Antonini A, Fukuda M, De Notaris R, Benti R, Pezzoli G, et al. Tc-99m ethylene cysteinate dimer SPECT in the differential diagnosis of parkinsonism. *Mov Disord* 2002;17:1265-70.
16. Colloby S, O'Brien J. Functional imaging in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004;17:158-63.
17. Bosman T, Van Laere K, Santens P. Anatomically standardised ^{99m}Tc-ECD brain perfusion SPET allows accurate differentiation between healthy volunteers, multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:16-24.
18. Kikuchi A, Takeda A, Kimpara T, Nakagawa M, Kawashima R, Sugiura M, et al. Hypoperfusion in the supplementary motor area, dorsolateral prefrontal cortex and insular cortex in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2001;193:29-36.
19. Osaki Y, Morita Y, Fukumoto M, Akagi N, Yoshida S, Doi Y. Three-dimensional stereotactic surface projection SPECT analysis in Parkinson's disease with and without dementia. *Mov Disord* 2005;20:999-1005.
20. Eidelberg D, Moeller JR, Dhawan V, Spetsieris P, Takikawa S, Ishikawa T, et al. The metabolic topography of parkinsonism. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:783-801.
21. Hu MT, Taylor-Robinson SD, Chaudhuri KR, Bell JD, Labbe C, Cunningham VJ, et al. Cortical dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients: a combined (31)P-MRS and (18)FDG-PET study. *Brain* 2000;123:340-52.
22. Oishi N, Udaka F, Kameyama M, Sawamoto N, Hashikawa K, Fukuyama H. Regional cerebral blood flow in Parkinson disease with nonpsychotic visual hallucinations. *Neurology* 2005;65:1708-15.
23. Mito Y, Yoshida K, Yabe I, Makino K, Hirotsu M, Tashiro K, et al. Brain 3D-SSP SPECT analysis in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease with and without dementia, and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107:396-403.
24. Bissessur S, Tissingh G, Wolters EC, Scheltens P. rCBF SPECT in Parkinson's disease patients with mental dysfunction. *J Neural Transm Suppl* 1997;50:25-30.
25. Globus M, Mildworf B, Melamed E. Cerebral blood flow and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 1985;35:1135-9.
26. Antonini A, De Notaris R, Benti R, De Gaspari D, Pezzoli G. Perfusion ECD/SPECT in the characterization of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2001;22:45-6.
27. Pillon B, Dubois B, Agid Y. Testing cognition may contribute to the diagnosis of movement disorders. *Neurology* 1996;46:329-34.
28. Kang Y, Na DL. *Seoul Neuropsychological Screening Battery*. Incheon: Human Brain Research & Consulting Co.; 2003.
29. Mito Y, Yoshida K, Yabe I, Makino K, Tashiro K, Kikuchi S, et al. Brain SPECT analysis by 3D-SSP and phenotype of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;241:67-72.
30. Gibb WRG, Lees AJ. A comparison of clinical and pathological features of young- and old-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1998;38:1402-6.
31. Santens P, De Corte T, Vingerhoets G, Van Laere K, Dierckx R, De Reuck J. Regional cerebral blood flow and episodic memory in Parkinson's disease: a single photon emission tomography study. *Eur Neurol* 2003;49:238-42.