

## 화소 기반 형태분석 방법을 이용한 경도인지장애 환자의 회백질 용적감소의 정량적 분석

가톨릭대학교 의과대학 성모병원 정신과학교실,<sup>1</sup> 가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 정신과학교실,<sup>2</sup> 가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 정신과학교실<sup>3</sup>

유보은<sup>1</sup> · 한창태<sup>2</sup> · 이창욱<sup>2</sup> · 홍승철<sup>3</sup> · 임현국<sup>3</sup>

### A Voxel-Based Morphometry of Gray Matter Volume Reduction in Patients with Mild Cognitive Impairment

Boeun Yoo, MD,<sup>1</sup> Changtae Hahn, MD,<sup>2</sup> Chang-Uk Lee, MD,<sup>2</sup> Seung-Chul Hong, MD,<sup>3</sup> Hyun-Kook Lim, MD<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, St. Vincent Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Suwon, Korea

**Objectives** Optimized voxel based morphometry (VBM) has been increasingly applied to investigate differences in the brain morphology between a group of patients with mild cognitive impairment (MCI) and control subjects. Optimized VBM permits comparison of gray matter (GM) volume at voxel-level from the entire brain. The purpose of this study was to assess the regional GM volume change measured by optimized VBM in MCI subjects compared to controls.

**Methods** Twenty patients with MCI and 20 control subjects with normal cognition were recruited for this study. We applied the optimized VBM protocol to the image data including study-specific template and the modulation of the data with the Jacobian determinants. GM volume differences between the MCI subjects and the control subjects and their correlations with the neuropsychological performances were investigated.

**Results** Optimized VBM analysis revealed GM volume reduction in hippocampus, precentral gyrus, insula and parietal operculum in the MCI group compared to the control group (family wise error corrected  $p < 0.05$ ). Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD-K) word list recall scores were significantly correlated with the GM volumes of hippocampus, precuneus and posterior cingulate in the MCI group (FWE corrected  $p < 0.05$ ).

**Conclusions** The results confirm previous findings of atrophic changes in medial temporal lobe and parietal lobe in the MCI group and suggest that these abnormalities may be related with cognitive decline and prognosis in patients with MCI.

**Key Words** MCI · Optimized VBM · Volumetry.

Received: April 18, 2011 / Revised: May 11, 2011 / Accepted: August 5, 2011

Address for correspondence: Hyun-Kook Lim, MD

Department of Psychiatry, St. Vincent Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, 93 Jungbu-daero, Paldal-gu, Suwon 442-723, Korea

Tel: +82-31-249-7150, Fax: +82-31-253-6758, E-mail: drblues@catholic.ac.kr

## 서 론

경도인지장애(mild cognitive impairment, 이하 MCI)는 정상 노화에서 알츠하이머 병이나 기타 다른 치매로 이행하는 단계로 기억장애를 포함한 객관적인 인지기능의 장애를 보이지만 일상 생활에는 지장이 없는 상태로 약 10~15%가 치매로

이환된다고 알려져 있다.<sup>1)</sup> 최근 치매의 진행을 지연 또는 완화하는 약물들이 개발되면서 치매를 일으키는 여러 질환들을 치매 전 단계에서 조기에 발견하여 치료하면 병의 진행 속도를 늦출 수 있다는 점에서 MCI에 대한 관심이 증폭되고 있다.<sup>2)</sup> MCI 환자의 경우 정상 대조군에 비해 해마를 포함한 내측 측두엽(medial temporal lobe) 등 국소적인 뇌 구조의 부

피 감소가 관찰되었다.<sup>3,4)</sup> 또한 많은 연구에서 해마의 위축이 경도인지장애나 건강한 대조군을 분류하는 예민한 표지자임을 보고했다.<sup>5-8)</sup> 해마의 위축은 MCI 환자의 인지기능의 감퇴에 기여하는 것으로 알려졌다.<sup>9)</sup> 장기적인 연구들에서 정상인에서 MCI로 발전하는 환자들은 해마의 위축이 임상적인 증상의 발생에 선행하는 것으로 밝혀졌다.<sup>10,11)</sup> 따라서 자기공명영상 연구를 이용할 경우, MCI의 질환 상태뿐 아니라, 치매로의 이환 등을 예측할 수 있는 표지자로서의 그 중요성도 크다고 할 수 있다.

표준(standard) 화소 기반 형태분석법(Voxel Based Morphometry, 이하 VBM)은 표준화된 공간에서 화소 대 화소 기반의 자동화된 뇌 용적 측정법으로, 특정 뇌 영역의 변화만을 측정하였던 기존의 관심 영역(region of interest) 법에 비해 전체 뇌 용적 변화의 객관적 규명이 가능하다.<sup>6)</sup> 하지만 높은 효율성에도 불구하고 프로그램의 초기 실행 단계에서 자기공명영상들의 공통 주형(template)으로의 불안정한 등록은 뇌 위축의 잘못된 측정들을 야기할 수 있다는 점에서 연구자들 사이에 논란이 되어 왔다.<sup>12)</sup> 최근 알츠하이머 병과 관련된 조직 밀도의 변화들에 대한 좀 더 객관적인 표현을 위해 최적화 화소 기반 형태분석법(optimized VBM)이 제안되었다.<sup>13)</sup> 이 방법은 Good 등<sup>13,14)</sup>에 의해 제안되었으며 VBM에서는 정확한 정합과 분할(segmentation)을 위하여 자동화된 전처리방법을 이용하고, MNI 표준판이 아닌 연구특정 표준판(study specific template)을 이용함으로써 실제 병리소견과 유사한 결과를 얻을 수 있게 되었다. 뿐만 아니라 변조과정(modulation)을 통하여 조직의 농도 외에 부피의 차이까지 분석할 수 있게 되었다.

현재까지 국내에서는 최적화 화소 기반 형태분석을 통한 경도인지장애 환자의 뇌 용적 변화를 살펴본 연구는 없다. 따라서 본 연구에서는 경도인지장애 환자의 회백질 위축의 보다 객관적인 규명을 위하여 최적화 화소 기반 형태분석법을 사용하였다. 이 방법을 사용하여 경도인지장애 환자군과 대조군에서 회백질용적의 정량적 차이를 살펴, 의미 있는 용적 차이를 보이는 뇌 내 구조물을 규명하고자 한다.

## 방 법

### 연구대상

20명의 경도인지장애 환자와 20명의 인지 기능이 정상인 노인대조군들의 환자가 이번 연구에 참여되었다. 환자는 2009년부터 2010년까지 가톨릭의대 성빈센트병원 정신과 외래를 방문한 환자를 대상으로 하였으며, 정상 대조군의 경우 동일 기간에 지역신문 광고를 통해 모집하였다.

실험군 선정기준은 다음과 같다. : 1) 65세 이상의 환자, 2) Peterson's criteria 진단 기준<sup>1)</sup> 상 경도인지장애의 기준을 만족하는 경우. (a) 환자나 보호자에 의한 주관적인 기억력 감퇴의 호소가 있고 (b) 같은 연령, 성별, 교육 정도를 가진 사람에 비해 객관적인 기억력장애를 호소하며, (c) 전반적인 인지능력 및 일상 생활 수행능력은 보존되어 있고, (d) 치매가 아닌 경우. 3) Clinical Dementia Rating(이하 CDR)점수가 0.5점을 만족하는 경우. 기준 (b)의 경우, Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease(이하 CERAD-K) 신경심리 평가<sup>15)</sup> 중 삽화 기억을 측정하는 4 항목[단어목록 기억(word list memory), 단어목록 회상(word list recall), 단어목록 재인(word list recognition), 구성회상(constructional recall)] 중 최소 1항목 이상에서 동일 연령과 성별 교육수준의 평균 값에 비해 1.5 표준편차 미만의 경우를 그 대상으로 하였다.

대조군 선정기준은 다음과 같다. : 1) 65세 이상, 2) 간이정신상태검사(MMSE-K) 결과가 26점 이상인 경우.

실험군과 대조군의 제외기준은 다음과 같다. : 1) 섬망을 유발하거나 알츠하이머 병, 혈관성 치매, 루이소체 치매 등 인지 기능을 저하시킬 수 있는 여러 신경학적 혹은 의학적 상태의 진단이 추정되는 환자, 2) 정신병적 증상에 기인하는 다른 정신과적 장애의 병력이 있는 환자, 3) 심각한 심혈관계질환이나 간, 신장, 호흡기, 대상성 혹은 내분비질환 혹은 요로 차단상태 등 의학적으로 심각한 내외과적 질환을 가지고 있는 경우, 4) 임상적으로 비정상의 심전도나 검사실 소견 혹은 두부 자기공명영상검사 결과가 있었던 환자, 5) 최근 6개월 이내에 규칙적으로 안정제 등의 정신과적 약물을 복용하거나 항콜린성 또는 콜린성 약물 등 인지기능에 영향을 미칠 수 있는 약물을 복용한 경력이 있는 경우.

본 연구는 가톨릭의과대학 윤리위원회(Institutional Review Board)의 윤리 및 안전지침과 헬싱키선언을 준수하여 이에 따라 진행되었으며, 모든 피험자 및 그 가족에게 동의서를 받았다.

### 자기공명영상촬영

모든 피험자의 자기공명영상은 3T MR scanner(Verio, Siemens, Erlangen, Germany)기기를 사용하였으며 뇌 병변 유무를 감별하기 위하여 횡단면의 T2 강조영상을 촬영하였다. 환자의 3차원 해부학적 영상의 분석을 위해 시상 면의 3D T1-weighted three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo(이하 3D-MPRAGE) sequences[TE = 2.5 ms ; TR = 1,900 ms ; inversion time(TI) = 900 ms ; flip angle(이하 FA) = 9° ; FOV = 250 × 250 mm ; matrix = 256

× 256 ; voxel size = 1.0 × 1.0 × 1.0 mm<sup>3</sup>] 영상을 촬영하였다.

**최적화 화소기반 형태분석을 위한 자료 분석**

자기공명 데이터를 이용한 최적화 화소 기반 형태분석은 Good 등<sup>14)</sup>이 제안한 방법을 이용하였으며, 영상 프로그램의 분석은 FMRIB Software Library(이하 FSL)의 일부인 FSL-VBM version 1. 1(http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)을 이용하여 시행되었다. 분석방법은 먼저 FSL의 Brain Extraction Tool(이하 BET)를 이용하여 본 40명의 뇌 자기공명영상으로부터 뇌 구조물만을 추출하였다. 이후 non uniformity correction을 시행한 뒤, FMRIB's Automated Segmentation Tool(이하 FAST)을 이용하여 회백질과 백질을 분리하였다. 추출된 회백질의 부분 부피 영상들은 affine registration tool인 FMRIB's Linear Image Registration Tool(이하 FLIRT)과 non-linear registration tool인 FMRIB's Nonlinear Image Registration Tool(이하 FNIRT)을 이용하여 MNI 표준공간(MNI 152)으로 등록(registration)되었다. 이 방법은 등록 warp field의 B-spline representation을 사용하였다. 등록된 영상들은 연구 특정 표준판(study specific template)를 만들기 위하여 평균화되고 이후 원래의 회백질 영상들은 연구 특정 표준 판에 다시 재 배열하였다. 이 과정에서 각각 평균화된 영상들의 뇌 추출, 영상분할, 등록된 이미지의 정도를 보정하였다. 잘못 추출되거나, 잘못 분할되거나, 잘못 등록된 이미지의 경우 다른 파라미터를 이용하여 영상의 재보정을 시행하였다. 등록된 부분 부피 영상들은 등록과정 중 발생할 수 있는 영상의 국소 확장이나 축소를 보정하기 위해 warp field의 자코비안 결정자(Jacobian determinant)들을 이용하여 회백질의 화소를 변조

(modulation)시켰다. 이렇게 분할되고 변조된 영상들은 8 mm 가우시안 커널을 이용하여 편평화(smoothing)하였다. 이후 permutation-based non-parametric testing(1,000 permutation)을 이용하여 voxel wise general linear model 분석을 시행하고 이를 통해 실험군과 대조군의 회백질 부피의 차이를 비교하였다. 이 과정에서 연령, 교육 정도, 성별을 공 변수로 하였다. 이 후 family wise error(이하 FWE) correction을 이용하여 multiple testing의 보정을 시행하였다. 이때 FWE의 역치는 p < 0.05로 설정하였다. Threshold-free-cluserer enhancement(이하 TFCE)방법을 이용하여 결과분석된 cluster들의 통계적 의의를 분석하였다.

또한 CEARD-K 신경심리검사 점수와 실험군과 대조군의 회백질 부피와의 상관 관계 분석을 시행하였으며 앞서의 분석과 마찬가지로 성별, 연령, 교육 정도를 공 변수로 하였으며 FWE p < 0.05를 통계적 역치로 설정하였다.

**결 과**

**인구학적 특징과 임상 변수**

Table 1은 MCI 환자군과 정상 대조군의 인구학적 특징과 임상 변수를 나타내고 있다. MCI 환자군과 정상 대조군 간에 연령, 성별, 교육 정도, 몸무게 등의 인구학적 특징은 유의한 차이가 없었다(Mann Whitney U test, p < 0.05). CEARD-K 신경심리검사 상 경도인지장애 환자군이 정상 대조군에 비해 간이정신상태검사, 단어목록기억검사, 단어목록회상검사, 단어목록재인검사의 결과가 유의하게 낮은 것으로 나타났다(Mann Whitney U test, p < 0.05).

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of study participants

	Control group (n = 20)	MCI group (n = 20)	p value
Age (years ± SD)	70.7 ± 4.3	70.8 ± 4.2	NS
Education (years ± SD)	9.2 ± 4.8	9.3 ± 3.1	NS
Sex (M : F)	9 : 38	12 : 36	NS
Duration of illness (years ± SD)	0	1.3 ± 0.5	<0.0001
CERAD-K battery (years ± SD)			
VF	13.3 ± 2.9	13.2 ± 2.7	NS
BNT	11.3 ± 2.1	11.2 ± 2.5	NS
MMSE	28.1 ± 1.1	24.1 ± 1.0	0.001
WLM	18.2 ± 3.5	14.6 ± 4.0	<0.0001
CP	9.4 ± 1.5	8.1 ± 1.9	NS
WLR	6.4 ± 1.9	4.3 ± 1.8	<0.0001
WLRc	9.3 ± 1.0	8.1 ± 1.9	<0.0001
CR	6.7 ± 2.9	4.8 ± 3.0	0.003

MCI : Mild Cognitive Impairment, SD : standard deviation, NS : statistically not significant, CERAD-K : the Korean version of Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease, VF : verbal fluency, BNT : 15-item Boston Naming Test, MMSE : mini mental status examination, WLM : word list memory, CP : constructional praxis, WLR : word list recall, WLRc : word list recognition, CR : constructional recall

**최적화 화소 기반 형태분석 영상분할로 측정된 부위별 위축**

최적화 화소 기반 형태분석법을 이용한 분석에서 정상 대조군에 비교하여 MCI 환자에서 양측 해마(hippocampus), 양측 중심앞이랑(precentral gyrus), 우측 섬(Rt. insula), 좌측 두정 선개(Lt. parietal operculum)부위에서 위축을 보였고, 특히 내측 측두엽구조의 회백질 감소는 우측 대뇌에서 좀더 뚜렷하였다(FWE corrected,  $p < 0.05$ )(Table 2)(Fig. 1). 대조군에서 MCI 군에 비해 회백질이 감소한 영역은 존재 하지 않았다.

서 대조군의 경우 각각의 인지기능검사 점수와 회백질 부피와의 통계적으로 유의한 상관 관계는 존재 하지 않았다. 이에 반해 MCI 군에서는 단어목록회상검사와 우측 해마(hippocampus), 우측 췌기 앞 소엽(precuneus), 좌측 뒤띠이랑(posterior cingulate) 부분이 통계적으로 유의한 양의 상관 관계를 보였다(FWE corrected,  $p < 0.05$ )(Table 3). 단어 목록 검사 이외의 CEARD-K 신경심리검사들의 점수와 MCI 군의 회백질 부피와는 통계적으로 유의한 상관은 관찰되지 않았다.

**고 찰**

**회백질의 부피와 신경심리검사간 상관 분석**

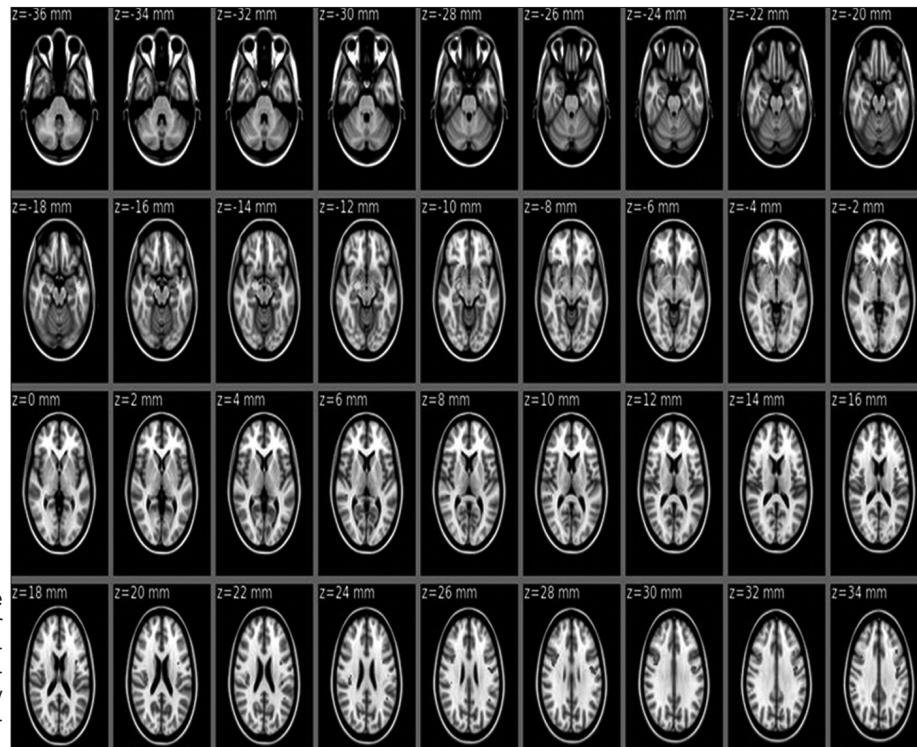
CEARD-K 신경심리검사와 회백질 부피와의 상관 분석에

본 연구에서는 자기공명영상을 이용한 최적화 화소 기반 형태분석법을 사용하여 MCI 환자들과 정상 노인대조군에서의

**Table 2.** Brain regions of significantly reduced gray matter volume in MCI patients compared to control group (Control > Patients, FWE corrected  $p < 0.01$ )

Brain region	Side	Coordinates*			Cluster size	Voxel P(FWE corrected)
		x	y	z		
Hippocampus	Right	16	-14	-14	872	0.001
Insula	Right	36	-20	16	131	0.007
Precentral gyrus	Right	40	8	28	126	0.006
Precentral gyrus	Left	-38	-8	30	119	0.007
Hippocampus	Left	-32	-8	-20	91	0.006
Parietal operculum	Left	-42	-26	18	47	0.008

\* : coordinates (mm) of the voxel of maximal statistical significance within each region, according to the atlas of MNI\_152. FWE : family wise error, MCI : mild cognitive impairment



**Fig. 1.** Brain regions where there were significant reductions in gray matter volume in MCI patients (n = 20) relative to healthy controls (n = 20)(FWE corrected  $p < 0.05$ ). FWE : family wise error, MCI : mild cognitive impairment.

**Table 3.** Relationships between CEARD-K word list recall scores and gray matter volumes in MCI (FWE corrected  $p < 0.05$ )

Brain region	Side	Coordinates*			Cluster size	Voxel P(FWE corrected)
		x	y	z		
Hippocampus	Right	16	-12	-18	529	0.0001
Precuneus	Right	22	-58	8	124	0.001
Posterior cingulate	Left	-4	-48	20	112	0.001

\* : coordinates (mm) of the voxel of maximal statistical significance within each region, according to the atlas of MNI\_152. CERAD-K : Korean version of Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, FWE : family wise error, MCI: mild cognitive impairment

회백질 용적의 위축 부위를 비교하였다.

본 연구에서는 양측 해마(hippocampus)를 포함하는 내측 측두엽 부위에서 회백질 위축이 관찰되었다. 이 구조물은 이전의 병리연구에서 알츠하이머 병의 초기에 신경섬유매듭(neurofibrillary tangle)이 침착되는 부위로 알려져 있다.<sup>16(17)</sup> 또한, 기존의 최적화 화소 기반 형태분석법 연구에서 MCI나 알츠하이머 병 환자에서 내측 측두엽 부위의 위축이 보고되는 것과 일치하는 결과이다.<sup>18-22)</sup> 특히 우측 해마(Rt. hippocampus)와 우측 섬(Rt. Insula)을 포함하는 우측 내측 측두엽 부위에서 회백질 위축의 두드러진 차이를 보였다. 이것은 기존의 연구에서 MCI 환자의 경우 내측 측두엽 위축이 우측에서 더 유의하게 관찰된 결과와 일치한다.<sup>23)</sup> 하지만 다른 연구에서는 MCI 환자의 경우 좌측 해마의 부피 감소가 더 두드러지고, 알츠하이머 병으로 진행하는데 우측보다 좌측 해마의 위축이 더 유용한 표지자임이 보고되고 있는 바, 논란의 여지가 있다. 이는 MCI가 동일한 병리과정을 갖는 질환명이 아니라 다양한 원인으로 인해 경미한 인지기능의 저하를 나타내는 이질적인 집합체이기 때문에 임상양상 및 뇌 영상에서 차이가 나타난 것으로 생각할 수 있다. 본 연구에서도 MCI의 특정 아형을 그 대상으로 하고 있지 않은 점으로 인해 그 결과가 상이하게 나타날 수 있을 것으로 생각된다. 따라서 경도인지장애 환자에서 해마 및 내측 측두엽 구조물 위축의 비대칭성에 대해서는 추후 연구가 필요할 것으로 생각된다.<sup>24-26)</sup>

본 연구에서는 양측 중심앞이랑(precentral gyrus)의 위축이 관찰되었다. 중심앞이랑 부위의 당대사는 기억력 등 인지 기능과 양의 상관관계를 보이는 것으로 알려져 있어 경도인지장애 환자에서 중심앞이랑 부위의 위축이 기억력 등 인지 기능 저하에 기여하는 것으로 추정할 수 있다.<sup>27)</sup> 그러나 본 연구에서는 양측 중심 앞 이랑과 CERAD-K 신경인지 기능 검사와 통계적 연관성이 없는 것으로 나타났다. 이는 적은 대상 군 및 보다 보수적인 보정(FWE 보정)을 거치는 과정에서 기인한 것으로 판단되며, 향후 보다 많은 피험자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 좌측 두정 선개(Lt. parietal operculum)의 위축이 관찰되었다. 기존의 자기공명영상 연구에서 좌측 두정

엽(Lt. parietal cortex)의 위축이 MCI에서 알츠하이머 병으로 진행을 예측하는 중요한 표지자로 알려져 있다.<sup>28)</sup> 특히 두정선개(parietal operculum) 부위가 무감동(aphathy)과 관련이 있으며<sup>29)</sup> 경도인지장애 환자에서 무감동 양상이 동반된 경우 알츠하이머 병으로의 진행이 가속화되어 예후가 나쁘다는 연구 결과도 보고되었다.<sup>30)</sup> 본 연구에서는 Neuropsychiatric Inventory(이하 NPI) 등의 행동 문제를 측정할 수 있는 척도를 시행하지 않아 그 연관성을 예측할 수 없었다. 추후 경도인지장애 환자에서 좌측 두정엽의 위축 및 무감동의 동반 여부에 따른 알츠하이머병으로의 전환 및 예후에 관한 후속연구를 진행한다면 경도인지장애 환자의 예후를 예측하는데 도움이 될 것이다.

본 연구에서는 MCI 환자군에서 해마와 췌기 앞 소엽, 뒤피이랑의 용적 감소와 CERAD-K 단어목록회상 검사와의 유의한 상관 관계가 있었다. 이는 기존의 MCI 군을 대상으로 한 최적화 화소기반 형태분석의 결과와도 일치하고 있으며, 그 중 특히 MCI에서 알츠하이머 병으로 진행되는 환자들에서 보이는 상관 관계 패턴과 유사한 패턴을 보이고 있다.<sup>18-20)</sup> 최근 뒤피이랑의 용적 변화 및 기능 이상의 경우 전두엽 두정엽 측두엽의 유기적인 대뇌 기능 연결의 파괴로 인한 절단 증후군(disconnection syndrome)의 주요한 원인으로 보고되고 있다.<sup>32)</sup> 본 연구에서는 정상인에 비해 뒤피이랑의 용적 변화의 차이는 관찰되지 않았으나, 지연 회상 기능과의 유의미한 상관 관계에 따른 대뇌 용적 이상 패턴이 관찰되었다. 향후 국내에서도 전향적인 추적 연구를 통하여 MCI 환자의 알츠하이머 병으로의 이행시 보이는 특이적 대뇌 구조 이상의 패턴 연구가 필요할 것으로 판단된다.

본 연구에서 위축이 관찰된 뇌 구조물은 기존의 표준 화소 기반 형태분석법과 같은 컴퓨터화된 방법으로 형태를 평가하는데 어려운 위치에 있다. 하지만, 본 연구에서는 최적화 화소 기반 형태분석법을 사용함으로써 연구대상자로부터 만들어진 맞춤 주형을 이용하였고 형태분석의 오류를 유발할 수 있는 뇌실의 확장과 같은 효과를 배제할 수 있었다.<sup>20(32)</sup>

본 연구에서 고려되어야 할 제한점은 단면적 연구디자인으로 인하여 질환의 경과에 따른 경도인지장애의 인지기능 저

하와 뇌 위축과의 연관성을 고려할 수 없었으며, 비교적 적은 수의 대상자에게 시행되어 결과를 일반화하기에 어려운 점이다. 아울러 고려해야 할 점은 FSL을 통한 화소 기반 형태분석 방법은 그 자체로 제한점과 잠재적인 문제점을 가지고 있다는 것이다. 영상분할과 추출 과정에서 와핑(warpping)에 의해서 발생하는 부분적인 볼륨 효과로 인해서 회백질과 인접한 부위의 정맥동이나 두피 등의 조직이 회백질의 화소로 잘못 분류될 가능성이 있으며 정밀한 표준화 과정을 거치는 최적화 화소 기반 형태분석법 역시 이러한 문제에서 자유로울 수 없다. 그러나 이러한 한계점이 관찰자 자신의 주관적인 판단에 의한 오차로부터 자유롭고 효율적이라는 화소 기반 형태분석의 가치를 떨어뜨리지는 않을 것으로 생각된다. 앞으로 화소 기반 형태분석방법을 통한 경도인지장애 환자의 연구는 시간-경과에 따른 개개인의 회백질 위축의 패턴 조사나 장기적인 추적 연구 등이 진행되고 있으며 이에 대한 후속 연구가 필요하다고 생각된다.

본 연구에서는 자기공명영상을 사용한 최적화 화소 기반 형태분석법을 이용하여 경도인지장애 환자에서 뇌 전반의 회백질의 위축을 객관적으로 평가하고 비교 분석하였다. 연구의 결과로 해마와 내측 측두엽, 중심앞이랑, 우측 섬, 좌측 두정선개의 위축이 관찰되었고 이는 경도인지장애에서 인지기능의 저하 및 예후와 관련이 있다는 것을 확인할 수 있었다.

**중심 단어:** 경도인지장애 · 최적화 화소 기반 형태분석법 · 용적측정법.

#### Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

#### REFERENCES

- Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol* 2009;66:1447-1455.
- Linn RT, Wolf PA, Bachman DL, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ, et al. The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol* 1995; 52:485-490.
- Ries ML, Carlsson CM, Rowley HA, Sager MA, Gleason CE, Asthana S, et al. Magnetic resonance imaging characterization of brain structure and function in mild cognitive impairment: a review. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:920-934.
- Stoub TR, deToledo-Morrrell L, Stebbins GT, Leurgans S, Bennett DA, Shah RC. Hippocampal disconnection contributes to memory dysfunction in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:10041-10045.
- Becker JT, Davis SW, Hayashi KM, Meltzer CC, Toga AW, Lopez OL, et al. Three-dimensional patterns of hippocampal atrophy in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2006;63:97-101.
- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 2000;11:805-821.
- Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999;52:1397-1403.
- Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S, Hartikainen P, Hänninen T, Laakso MP, et al. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging* 2004;25:303-310.
- Kovacevic S, Rafii MS, Brewer JB, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. High-throughput, fully automated volumetry for prediction of MMSE and CDR decline in mild cognitive impairment. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:139-145.
- Driscoll I, Davatzikos C, An Y, Wu X, Shen D, Kraut M, et al. Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. *Neurology* 2009;72:1906-1913.
- Smith CD, Chebrolu H, Wekstein DR, Schmitt FA, Jicha GA, Cooper G, et al. Brain structural alterations before mild cognitive impairment. *Neurology* 2007;68:1268-1273.
- Bookstein FL. "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images. *Neuroimage* 2001;14:1454-1462.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001;14:21-36.
- Good CD, Scahill RI, Fox NC, Ashburner J, Friston KJ, Chan D, et al. Automatic differentiation of anatomical patterns in the human brain: validation with studies of degenerative dementias. *Neuroimage* 2002; 17:29-46.
- 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-P53.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259.
- Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999;45:358-368.
- Grundman M, Sencakova D, Jack CR Jr, Petersen RC, Kim HT, Schultz A, et al. Brain MRI hippocampal volume and prediction of clinical status in a mild cognitive impairment trial. *J Mol Neurosci* 2002;19:23-27.
- Karas GB, Burton EJ, Rombouts SA, van Schijndel RA, O'Brien JT, Scheltens P, et al. A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2003;18:895-907.
- Karas GB, Scheltens P, Rombouts SA, Visser PJ, van Schijndel RA, Fox NC, et al. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2004;23:708-716.
- Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T, Moss MB, Kikinis R, Jolesz F, et al. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology* 2002;58:1188-1196.
- Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1995; 36:1238-1248.
- Pennanen C, Testa C, Laakso MP, Hallikainen M, Helkala EL, Hänninen T, et al. A voxel based morphometry study on mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:11-14.
- Bottino CM, Castro CC, Gomes RL, Buchpiguel CA, Marchetti RL, Neto MR. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. *Int Psychogeriatr* 2002;14:59-72.
- Müller MJ, Greverus D, Dellani PR, Weibrich C, Wille PR, Scheurich A, et al. Functional implications of hippocampal volume and diffusivity in mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2005;28:1033-1042.
- Zhang H, Trollor JN, Wen W, Zhu W, Crawford JD, Kochan NA, et al. Grey matter atrophy of basal forebrain and hippocampus in mild

- cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:487-493.
- 27) **Cao Q, Jiang K, Zhang M, Liu Y, Xiao S, Zuo C, et al.** Brain glucose metabolism and neuropsychological test in patients with mild cognitive impairment. *Chin Med J (Engl)* 2003;116:1235-1238.
- 28) **Karas G, Sluimer J, Goekoop R, van der Flier W, Rombouts SA, Vrenken H, et al.** Amnesic mild cognitive impairment: structural MR imaging findings predictive of conversion to Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:944-949.
- 29) **Valeria Santoro Bahia.** Pain and apathy. *Dementia & Neuropsychologia* 2008;2(4):362-365.
- 30) **Palmer K, Di Iulio F, Varsi AE, Gianni W, Sancesario G, Caltagirone C, et al.** Neuropsychiatric predictors of progression from amnesic-mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: the role of depression and apathy. *J Alzheimers Dis* 2010;20:175-183.
- 31) **Delbeuck X, Van der Linden M, Collette F.** Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? *Neuropsychol Rev* 2003;13:79-92.
- 32) **Mesulam MM, Nobre AC, Kim YH, Parrish TB, Gitelman DR.** Heterogeneity of cingulate contributions to spatial attention. *Neuroimage* 2001;13:1065-1072.