

알츠하이머 치매의 바이오마커-뇌영상 연구를 중심으로

가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실

원 왕 연 · 이 창 옥

Biomarkers for Alzheimer's Dementia : Focus on Neuroimaging

Wang-Youn Won, MD, Chang-Uk Lee, MD

Department of Psychiatry, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Recent advances in brain imaging research are remarkable. Among them, many results from a variety of neuroimaging modalities in Alzheimer's dementia accompanied by the development and growing of imaging techniques have been presented in the research field. In this review we are focused on the imaging biomarkers for the Alzheimer's dementia to investigate the pathophysiologic mechanism. Future research on biomarkers for Alzheimer's dementia will provide more diverse and complex mechanisms or hypotheses than have been proposed in the current hypothesis about the pathogenesis of Alzheimer's dementia.

Key Words Alzheimer · Dementia · Neuroimaging · Biomarker.

Received: April 8, 2011 / Revised: April 12, 2011 / Accepted: April 29, 2011

Address for correspondence: Chang-Uk Lee, MD

Department of Psychiatry, The Catholic University of Korea College of Medicine, 505 Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: +82-2-2258-6082, Fax: +82-2-594-3870, E-mail: jihan@catholic.ac.kr

서 론

알츠하이머 치매(Alzheimer's dementia, 이하 AD)는 인지능력 저하의 점진적인 진행과 함께 다양한 심리적, 행동 증상이 동반되며 초기의 경미한 증상에서 시작하여 중국에는 독립적인 생활이 불가능할 정도로 진행되어 환자 본인은 물론 가족, 사회에까지 막대한 손실을 초래하게 되는 병이다. 현재까지 개발된 치료 약물로는 알츠하이머 치매의 병태생리의 진행을 중단시키지 못하지만, 특정한 증상에 있어서는 그 증증도를 경감시킬 수 있다. 아울러 보다 나은 치료의 효과와 예후를 기대하기 위해서는 조기에 알츠하이머 치매를 진단하고 예방하는 것이 매우 중요하다고 하겠다. 특징적인 알츠하이머 치매의 조직병리학적 소견이 이 질환의 핵심적인 병리로 여겨지고 있다. 사후 조직 부검을 통한 신경섬유다발(neurofibrillary tangle, 이하 NFT)과 아밀로이드 신경반(amyloid plaque)의 조직소견이 병의 확진을 위한 현재까지의 유일한 방법이다. 하지만 생체 내에서의 뇌조직 부검의 한계와 사후 확진은 임상적인 개입이 불가능하다는

이유 등으로 실제로는 보다 조기에 알츠하이머 치매를 진단하고 평가할 수 있는 다양한 임상적 바이오마커들이 제안되고 있다. 이러한 바이오마커로는 유전적, 생화학적(뇌척수액 또는 혈청), 뇌영상학적 마커 등 다양한 방법들이 적용 및 시도되고 있으며 최근에는 이러한 마커들의 조합을 활용한 연구가 활발하게 진행 중이다. 보다 비침습적이고 정량적인 정보를 함께 제공하여 줄 수 있는 바이오마커를 개발하기 위한 다양한 노력들이 이루어지고 있다. 많은 연구자들은 알츠하이머 치매와 정상군을 구분해내기 위한 초기의 바이오마커 연구에서 정상군과 치매의 중간 단계인 경도인지저하(mild cognitive impairment, 이하 MCI)나 그 이전단계인 전임상 단계(preclinical stage)에서부터 알츠하이머 치매로의 진행이나 발병을 예측하고 이를 차단하기 위한 시도를 하고 있다.

최근의 뇌영상 연구의 발전은 괄목할만 하다. 그 중 알츠하이머 치매에 대한 연구는 다양한 뇌영상학적 연구방법론의 발전과 함께 알츠하이머 치매의 병태생리를 규명하기 위한 많은 결과들을 제시하고 있다. 뇌전산화단층촬영(Computed

Tomography, 이하 CT)나 구조적 뇌자기공명영상(structural Magnetic Resonance Imaging, 이하 MRI)는 뇌의 부피나 형태, 밀도 등을 측정함으로써 뇌 조직의 손실이나 위축의 정도를 평가하는 방법이다. 국소의 물 분자 확산을 측정함으로써 국소 뇌 백질의 연결성(integrity)에 대한 정보를 얻을 수 있는 방법으로 확산텐서영상(diffusion tensor imaging)이 있다. 기능적 뇌영상은 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography)와 같은 방법을 이용하여 당대사(glucose metabolism)나 국소 뇌혈류변화(regional blood flow)를 측정함으로써 휴지 상태(resting state)의 뇌 활성을 알아볼 수 있으며, 또는 자극이나 과제를 수행하는 동안의 뇌 부위의 활성변화를 측정할 수도 있다.

본 고에서는 알츠하이머 치매의 뇌영상학적 바이오마커에 대해 그동안의 뇌영상 연구 결과들을 종합하여 고찰해 보고자 한다.

본 론

뇌전산화단층촬영과 구조적 뇌자기공명영상

신경병리적인 소견으로 신경섬유의 다발성 병변(neurofibrillary tangle)¹²⁾이나 유의미한 신경세포의 소실(neuronal loss)³⁾⁴⁾이 해마(hippocampus)나 후각뇌피질(entorhinal cortex)에서 발견된다는 연구결과가 발표된 이래, 이 영역은 뇌영상 연구에서도 가장 많은 관심의 대상이 되어 왔다. 내측 측두 영역(Medial temporal area)의 위축이 알츠하이머 치매의 초기부터 발견된다는 보고는 CT⁵⁾⁶⁾나 MRI 연구⁷⁾⁸⁾를 통해 많은 연구자들에 의해 보고되었다. 또한 알츠하이머 치매를 정상과 구분할 수 있는 뇌용적 연구를 통한 예측 능력은 민감도 78~94%, 특이도 60~100%에 달한다는 메타분석 결과가 보고된 바 있다.⁹⁾ 종적인 연구에 의하면 정상군에 비해서 알츠하이머 치매군의 전반적 뇌위축(whole brain atrophy)이 진행되는 비율이 2~5배에 달한다는 연구 결과가 있었고,¹⁰⁾¹¹⁾ 최근의 또 다른 연구에 의하면 15년간의 코호트 추적 관찰 후 뇌실 용적의 확장이 추후의 경도인지저하 진행을 예측하여 줄 수 있다고 제안하기도 하였다.¹²⁾ MRI를 통해서 우리는 알츠하이머 치매와 전측두엽치매(frontotemporal dementia, 이하 FTD), 루이소체치매(Lewy body dementia, 이하 DLB) 등의 다른 치매와 감별이 가능하기도 하다.¹³⁾¹⁴⁾

해마 용적 측정(Hippocampal volumetry)

고해상도의 MRI가 적용되면서 뇌구조의 변화를 보다 상세히 연구하는 것이 가능해졌다. 심지어 알츠하이머 치매의 전임상 단계에서도 해마(hippocampal formation)의 위축

을 관찰할 수 있고 후에 알츠하이머 치매로 전환되는 것을 80% 정도의 정확도로 예측할 수 있다는 보고가 있었다.¹⁵⁾¹⁶⁾

수동적인 뇌용적 측정(manual volumetric method)은 해마의 용적(hippocampal volume)을 측정하는 황금표준(gold standard)으로 되어있지만 이는 상당히 많은 시간과 노력이 투입되는 방법이다. 해마 용적 측정은 알츠하이머 치매의 좋은 구조적 바이오마커이고 특히 조기 진단이나 경도 인지저하(mild cognitive impairment, 이하 MCI) 코호트 연구에서도 위험도의 층화(risk stratification)에 활용될 수 있는 적합한 방법이다.¹⁷⁾ 알츠하이머 치매에서 해마 위축의 시간적인 변화율(temporal rate)에 초점을 맞춘 연구결과가 있었다.¹⁸⁾¹⁹⁾ 이들에 의하면 정상 노인에게 매년 0.9%의 해마 위축이 관찰되는 반면, 알츠하이머 치매에서는 3~7%의 해마 위축이 있다고 보고하였다. 따라서 해마의 위축은 주요한 알츠하이머 치매의 진행 바이오마커의 후보가 될 수 있다. 최근에는 자동화된 해마 용적 측정이 활용되고 있다. 하지만 이러한 자동화 방법은 충분한 타당도 검증(validation)이 아직 필요하다고 하겠다.

후각뇌피질 용적 측정(Entorhinal cortex volumetry)

알츠하이머 치매의 조기진단에 유용한 해부학적인 구조로 해마에 인접한 구조물인 후각뇌피질(entorhinal cortex)이 있다. 이 영역은 뇌의 퇴행성변화의 초기에 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 연구결과에 따르면 이미 알츠하이머 치매가 발현된 환자에서는 부가적인 정보를 추가로 제공해 주진 못하지만,²⁰⁻²³⁾ 경도인지저하 단계에서는 해마 용적 측정보다 약간 더 효율적인 정보를 제공해 줄 수 있기도 하였다.²¹⁾²⁴⁾ 하지만 한 가지 제한점은 후각뇌피질의 용적 측정은 해마 용적 측정보다 더 많은 노력과 시간을 요한다는 점이다.

복셀기반 형태분석

뇌영상 데이터 처리를 자동화한 뇌영상 연구방법론 중 가장 많이 활용되고 있는 연구방법은 복셀기반 형태분석(voxel based morphometry, 이하 VBM)이다.²⁵⁾ VBM을 이용한 뇌영상 연구에서는 알츠하이머 치매 환자의 내측 측두 영역, 외측 측두엽(lateral temporal lobe), 두정엽 연합영역(parietal association area)에서 대뇌 피질의 용적감소가 지속적으로 보고되고 있다.²⁶⁾²⁷⁾ 경도인지저하에서도 유사한 영역의 부피 감소가 관찰된다.²⁸⁾²⁹⁾ 흥미롭게도 내외측 측두 영역, 두정엽 연합영역의 용적감소가 임상적인 증상이 발현되기 수 년 전부터, 특히 유전적 위험성을 가진 환자군에서 관찰되는데, 이는 신피질 연합(neocortical association) 영역에서 전임상 단계부터 신경퇴행성 변화가 일어남을 시

사하는 것이다.³⁰⁾³¹⁾ 하지만 VBM은 그룹별 비교 분석에 기초한 방법이기 때문에 개개인의 진단을 위해서는 직접적인 정보를 얻는데 한계가 있다.

변형 기반 형태분석

VBM이 뇌영상을 표준화된 공간에 이행(transform)시킨 후 머리의 위치와 규격에 대한 차이를 보정하고, 뇌피질의 국소적인 분포의 차이를 보존하는 과정들을 통해 그룹간의 차이를 분석하는 도구로 사용되는 반면, 변형 기반 형태분석(deformation based morphometry, 이하 DBM)은 뇌의 부피를 고해상도로 표준화된 틀로 이행시킴으로써 개체의 뇌영상 사이 사이의 차이를 세밀하게 구분해 낼 수 있는 방법이다. 이러한 방법으로 얻어진 해부학적인 정보는 더 이상 자기공명영상 이미지 내에는 존재하지 않고 대신에 변형틀(deformation field)로 만들어진다. 이러한 변형 틀은 다변수의 벡터 장(multivariate vector field)을 제공하여 준다. 최근의 연구에 의하면 경도인지저하 환자 그룹에서 알츠하이머 치매로 전환되는 위험을 지닌 개인의 위험도를 계산하는 데 활용되기도 하였다. 이 방법은 알츠하이머 치매군과 정상군을 80% 정도의 정확도로 구분해낼 수 있었고, 1년 6개월의 추적관찰에서 인지기능의 변화를 보이지 않은 MCI군과 치매로 진행된 군을 구분해내는 정확도는 70~80% 정도에 달했다.³²⁾ 이 방법론은 개인의 치매위험도를 예측하는 데 사용될 수 있을 것이다. 하지만 보다 많은 표본수의 후속 연구들을 통해 적용 되어야 할 것이다.

대뇌피질두께측정(Cortical thickness analysis)

또 다른 자동화 방법 중의 하나로 대뇌 신피질 연합 영역과 후각뇌피질 영역의 대뇌피질의 두께를 측정하는 방법이 있다.³³⁾ 그룹별 비교분석(Group separation)은 알츠하이머 치매군과 정상군을 구분해내는 정확도가 90% 이상에 달했다.³⁴⁾ 하지만 이 방법 또한 개별적인 군에 대해서만 적용이 되었고, 개인의 경도인지저하에서 알츠하이머 치매로의 전환을 예측하는 데에 활용될 수 있는가에 대해서는 아직 연구된 바가 없다.

기능적 자기공명영상

기능적 자기공명영상(이하 fMRI)의 활용은 환자에게 특정한 방사선 노출 없이 일정한 과제를 수행하면서 뇌의 활성을 측정할 수 있게 해주었다. 알츠하이머 치매의 조기 진단을 위한 바이오마커로서 알츠하이머 치매 환자와 경도인지저하 환자군에서 뇌 활성이 차이가 있다는 연구결과들이 있다.³⁵⁻³⁷⁾ 최근에는 활성화되는 네트워크 영역들 사이의 기능적인 연결

성(functional connectivity)에 대한 연구가 늘고 있다.³⁸⁾ 이는 관심이 되는 여러 영역 사이의 선형적인 연관성에 대한 정보를 제공해줄 뿐만 아니라 이들 영역의 신호 관계에 대해서도 탐색해 볼 수 있게 해준다.³⁹⁾ 한 연구에 의하면 MCI 군에서 방추상 회(fusiform gyrus)와 시각 처리 영역(visual processing area), 복측 및 배측 시각 경로(ventral and dorsal visual pathway)의 영역을 연결해주는 기능적인 연결성에 광범위한 변화를 보인다는 결과가 있었다.³⁸⁾ Default mode network(또는 Resting state fMRI)는 휴지 상태의 뇌 활성의 기능적 연결성에 대한 연구방법이다. Greicius 등은 치매 환자에서 특정한 과제를 수행하지 않는 휴식 상태에서 정상군에 비해 후대상회영역(posterior cingulate cortex, 이하 PCC), 하부 두정엽(inferior parietal lobe) 영역의 뇌 활성의 감소를 보고한 바 있다.³⁶⁾

확산텐서영상

이러한 네트워크 활성의 변화에 대한 또 다른 증거들은 뇌 백질의 신경 섬유로(fiber tract)가 감소한다는 확산텐서영상을 통한 연구결과를 통해서도 알 수 있다.⁴⁰⁻⁴²⁾ 네트워크 사이의 변화와 이를 뒷받침하는 인지기능의 변화를 함께 측정할 수 있다면 향후 경도인지저하와 알츠하이머 치매의 위험군에서 치매의 조기진단 바이오마커로 활용하게 될 수도 있을 것이다.

자기공명분광법

자기공명분광법(Magnetic resonance spectroscopy, Proton-MRS)는 뇌조직의 생화학적인 방법을 이용해 정량적인 정보를 제공해준다. 가장 잘 알려진 H-MRS의 마커는 N-acetyl aspartate(이하 NAA)로서, 신경세포의 미토콘드리아의 기능적 상태를 반영한다. 뇌의 위축과는 독립적으로 NAA 레벨의 감소는 알츠하이머 치매에서 일관되게 보고되는 결과이다.⁴³⁾⁴⁴⁾ 하지만 알츠하이머 치매의 바이오마커로서의 검증은 보다 많은 연구가 필요하다.

단일광자 단층 촬영

단일광자 단층 촬영(Single photon emission computed tomography, 이하 SPECT) 연구들은 알츠하이머 치매 환자군에서 정상군에 비해 측두엽, 두정엽 영역의 혈류감소를 일관되게 보고하였다.⁴⁵⁻⁴⁸⁾ 한편 소뇌와 전뇌의 혈류 증가, 두정엽의 혈류 감소를 이용하여 경도인지저하에서 알츠하이머 치매로 전환된 환자를 비전환자, 정상군으로부터 구분하는데 유용하게 활용될 수 있음을 보고한 연구결과도 있다.⁴⁹⁾⁵⁰⁾ 다른 연구자들에 의해 관찰된 혈류 변화 부위로는

후대상회영역, 췌기앞 소엽(precuneus) 등의 부위도 포함된다.⁵¹⁻⁵³⁾

양전자 방출 단층촬영

양전자 방출 단층촬영(Positron Emission Tomography, 이하 PET)는 알츠하이머 치매 환자를 대상으로 하는 많은 연구에서 뇌의 대사 변화 정도를 알아보기 위한 방법으로 사용되어왔다. 진행된 연구결과들을 보면 측두, 두정엽 영역의 대사 감소,⁵⁴⁾⁵⁵⁾ 후대상회영역,⁵⁶⁾⁵⁷⁾ 해마,⁵⁷⁾ 내측 시상핵 영역(medial thalamic areas), 유두체(mammillary body) 등의 영역들에서 대사의 감소가 관찰되었다. 이러한 연구결과들을 종합하면 측두, 두정엽, 후각뇌피질, 후대상회 영역 등의 활성변화를 경도인지저하-알츠하이머 치매 전환의 지표로 활용할 수 있다. H₂O를 이용한 PET을 촬영하기도 한다.⁵⁸⁾⁵⁹⁾

알츠하이머 치매 환자에서의 FDG-PET(2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose PET) 연구 결과들은 일관된 결과들을 제시하고 있는데, 주로 진행성의 당대사 저하를 보이고, 이는 치매 증상의 종류나 중증도와 연관성을 보인다.⁶⁰⁾ 거의 대부분의 FDG-PET연구들에서는 정상 대조군에 비해 알츠하이머 치매에서 내측 측두엽, 두정, 후대상회 영역의 대사 감소를 보이고 있다.⁶⁰⁻⁶²⁾ 보다 진행된 알츠하이머 치매에서는 전두엽의 대사 감소도 관찰된다.⁶¹⁾⁶³⁾ 이러한 양상은 일차 운동/시각 영역(primary motor/visual cortex)와 소뇌, 시상, 기저핵 등의 부위는 대체로 보존되는 것과 대조를 보인다. 중요한 것은 이러한 대사 저하가 알츠하이머 치매의 증상이 발생하기 이전부터 관찰된다는 점이고 따라서 PET의 바이오마커 또는 조기진단의 검사도구로서의 유용성이 강조되는 근거이다. 이는 치매의 조기진단과 향후 치매 발생의 위험성을 예견하는 도구로서 PET가 활용될 수 있다는 것을 시사한다.

현재까지 치매의 조기진단에 대한 연구는 치매로 진행되는 위험성이 높은 개개의 위험인자를 규명하는 것에 주로 초점이 맞추어져 있었다. 이러한 고위험군에는 가족성 알츠하이머의 캐리어(carrier) 이거나⁶⁴⁾ ApoE E4 유전자를 가진 자,⁶⁵⁾⁶⁶⁾ 주관적인 기억력저하를 호소하는 자, 경도인지저하,⁶⁶⁾⁶⁷⁾ 알츠하이머 치매의 가족력 -특히 어머니가 이환되었을 경우- 등이 포함된다.⁶⁸⁾ 이러한 위험군에서는 알츠하이머 치매의 전단계인 경도인지장애 단계에서부터 알츠하이머 치매의 대사 저하와 유사한 PET 결과를 보이기도 하였다.

아밀로이드 양전자 방출 단층촬영 영상

아밀로이드 뇌영상 리간드(Amyloid imaging ligand)의 개발은 알츠하이머치매의 병태생리를 이해하는 데 큰 공헌

을 한 것이 사실이다. Beta-amyloid PET tracer중에서 가장 많이 사용되는 것은 PIB(N-methyl-[C-11]-2-(4⁰-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole, Pittsburgh Compound-B, PIB)라고 알려진 물질이다.⁶⁹⁾ PIB-PET 연구는 알츠하이머 치매 환자군에서 정상군에 비해 유의한 PIB의 침착을 보여준다. 그 부위는 주로 전전두엽, 측두 두정 영역, 후대상회 영역, 췌기앞 소엽, 후두엽, 시상, 선조체 등을 포함한다.⁶⁹⁾⁷⁰⁾ 기억력저하를 호소하는 amnestic MCI(이하 aMCI)의 50%, 정상군의 22% 정도에서도 이러한 침착이 관찰된다.⁷¹⁾ 이러한 소견은 알츠하이머 치매의 특이 소견인 아밀로이드 신경반이 알츠하이머병 발병 전부터도 발견되는 것을 시사하며, 인지기능 저하의 증상이 없는 대상자에서 PIB-PET의 결과를 해석하는 것이 어려움을 의미하기도 한다.⁷²⁾ 몇몇의 연구자들은 치매 증상이 나타나기 이전에 위험군을 대상으로 알츠하이머 치매의 신경병리를 밝히기 위한 연구를 수행하였다. 무증상의 가족성 알츠하이머병(familial Alzheimer disease, FAD) 유전변이 캐리어(mutation carrier)⁷³⁾와 ApoE E4 캐리어 군⁷⁴⁾에서 정상군에 비해 증가된 PIB를 보고하였다. 경도인지저하 군을 대상으로 한 연구에서는 침착의 정도가 높은 세부그룹과 낮은 세부그룹으로 구분이 되었다. 보다 종적인 연구에서는 경도인지저하에서 알츠하이머치매로 진행된 군에서는 높은 PIB 침착을 보였고, 흥미롭게도 PIB 침착이 없는 대상자들은 알츠하이머 치매로 진행이 되지 않았다.⁷⁵⁾ 이러한 연구결과는 PIB-PET가 추후 경도인지저하로부터 알츠하이머 치매로의 전환을 예측하여 줄 수 있을 것이라는 기대를 하게 해준다. 그러나 치매의 위험인자를 가진 군과 무증상 군에서의 장기적인 예측에 관한 연구결과는 아직 없다. Li 등⁷⁶⁾의 최근의 연구결과에 따르면 경도인지저하 군에서는 PIB-PET를 이용하여 75%의 진단적 정확도를 보였는데, 이러한 PIB의 침착이 높은 환자군 중에서 오직 54%만이 FDG의 감소를 보였다. 이는 신경섬유의 아밀로이드 침착과 뇌 대사 감소는 동일한 병리가 아님을 시사한다. PIB-PET 단독으로는 알츠하이머 치매 위험군에서의 위험도를 충분히 증명하기 힘들고 FDG-PET과의 병행이 정확도를 높일 수 있는 방법이 된다고 제안하였다. 경도인지장애 환자를 대상으로 PIB-PET에서 아밀로이드 침착이 양성인 군과 음성인 군을 각각 3년간 추적관찰한 연구에서 음성군에 비해 양성군에서 유의하게 높은 알츠하이머 치매로의 전환을 보였고, 기저시점에서 보다 높은 아밀로이드 침착을 보인 대상자들에게서 더 빠른 전환을 보인다는 보고가 있다.⁷⁷⁾ 또 다른 연구에 의하면 인지기능이 정상인 159명의 대상자를 추적관찰한 결과 PIB-PET에서 침착이 높거나 고령인 대상자들에서 CDR = 0.5 단계

의 정도 알츠하이머 치매로 진행되는 위험이 높음을 보고하였다. 이러한 정도 치매로 진행된 군에서는 일화기억, 의미기억, 시공간 수행능력의 인지기능 영역에서 감퇴를 보였다.⁷⁸⁾

PIB 이외에 다른 amyloid PET tracer로 FDDNP(2-(1-{6-[(2-¹⁸F-fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl}ethylidene)malononitrile, ¹⁸F-FDDNP)가 있다. FDDNP는 Aβ fibril과 neurofibrillary tangle에 높은 특이도를 가진다. 정상군에 비해서 알츠하이머 치매와 경도인지저하군에서 더 높은 결합도를 보인다. 내측측두영역 부위의 결합도를 기준으로 진행된 연구에서는 정상군과 알츠하이머 치매를 100%, MCI와 정상군을 95%의 정확도로 구분할 수 있다고 보고하였다.⁷⁹⁾

기 타

이 이외에도 아밀로이드를 이용한 분자학적인 연구방법으로 사용되는 물질에는 ¹⁸F-BAY94-9172, ¹¹C-SB-13, ¹¹C-BF-227, 그리고 염증반응을 이용하여 미세아교세포(microglia)의 활성도를 측정하는 방법 등도 있다. 지금까지 살펴본 알츠하이머 치매의 뇌영상 바이오마커들을 Table 1에 정리하였다.

결 론

질환의 조기 진단뿐 아니라 치료 효과를 확인하기 위하여 뇌영상, 생화학, 유전 등의 다양한 방법론적 바이오마커가 이용된다. 알츠하이머 치매의 경우 본 고에서 살펴본 뇌영상 방법 외에 뇌척수액의 amyloid precursor protein(이하 APP), amyloid beta, tau and p-tau, isoprostane, inflammatory marker, proteomics의 활용 등 다양한 연구들이 진행되고 있다.

최근에는 신경생화학학적 바이오마커들 사이의 조합 또는 신경생화학적 마커와 뇌영상 마커의 조합 등 다양한 조합의 바이오마커를 활용하는 연구가 증가하고 있다. 이는 개별적인 방법으로의 치매의 조기진단 및 위험도 예측보다 더 정확하고 효율적인 정보를 얻을 수 있기 때문이다.

어떤 경우에는 바이오마커 연구를 통해 기존에 존재하지 않았던 새로운 가능성이 제시되기도 한다. 이러한 가능성과 새로운 가설에 대한 답을 찾는 과정을 통해 알츠하이머 치매의 병태생리를 밝혀나가는 근거들이 마련될 것이다. 향후의 알츠하이머 치매의 바이오마커에 대한 연구는 현재 제안되고 있는 치매의 병태생리가설에 포함된 것보다 더 다양하

Table 1. Selected imaging biomarkers for Alzheimer's dementia

Imaging modality	Imaging biomarker	Findings	Availability		
			Preclinical stage	MCI	AD
Structural MRI	MRI	Whole brain atrophy		+	+
		Medial temporal lobe atrophy			
		Prediction of conversion from MCI to AD, or from normal to MCI			
	Hippocampal volumetry	Hippocampal atrophy in AD	±	+	+
		Hippocampal atrophy in MCI			
	VBM	Temporoparietal atrophy in AD		+	+
		Temporoparietal atrophy in MCI			
	DBM	From MCI to AD risk calculation			+
	CTA	Group separation AD from normal			+
Functional MRI	fMRI	Altered activation in AD and MCI		+	+
	DMN	Reduced activation in PCC, inf. Parietal lobe in AD			+
DTI		Changed integrity of fiber tract in AD			+
MRS		Decreased NAA level in AD			+
SPECT		Altered regional perfusion in AD and MCI		+	+
		Prediction of conversion from MCI to AD			
PET	FDG	Regional hypometabolism in AD and MCI	±	+	+
		Prediction of conversion from MCI to AD			
	PIB	Increased amyloid retention in AD	+	+	+
		Increased amyloid retention in groups not demented			
	FDDNP	Increased retention in AD	+	+	+
		Increased retention in MCI			

MCI : Mild cognitive impairment, AD : Alzheimer's dementia, MRI : Magnetic resonance image, VBM : Voxel-based morphometry, DBM : Deformation based morphometry, CTA : Cortical Thickness analysis, DMN : Default mode network, DTI : Diffusion tensor image, MRS : Magnetic resonance spectroscopy, SPECT : Single photon emission computed tomography, PET : Positron emission tomography, FDG : 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose, PIB : N-methyl-[C-11]-2-(4⁰-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole, Pittsburgh Compound-B, FDDNP : 2-(1-{6-[(2-¹⁸F-fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl}ethylidene)malononitrile, PCC : Posterior cingulate cortex, NAA : N-acetyl aspartate

고 복잡한 기전을 제시해줄 수 있을 것이라고 기대해본다.

중심 단어: 알츠하이머 · 치매 · 뇌영상 · 바이오마커.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259.
- Schmitt FA, Davis DG, Wekstein DR, Smith CD, Ashford JW, Markesbery WR. "Preclinical" AD revisited: neuropathology of cognitively normal older adults. *Neurology* 2000;55:370-376.
- Gómez-Isla T, Price JL, McKeel DW Jr, Morris JC, Growdon JH, Hyman BT. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1996;16:4491-4500.
- Price JL, Ko AI, Wade MJ, Tsou SK, McKeel DW, Morris JC. Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;58:1395-1402.
- Jobst KA, Smith AD, Barker CS, Wear A, King EM, Smith A, et al. Association of atrophy of the medial temporal lobe with reduced blood flow in the posterior parietotemporal cortex in patients with a clinical and pathological diagnosis of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:190-194.
- De Leon MJ, George AE, Golomb J, Tarshish C, Convit A, Kluger A, et al. Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997;18:1-11.
- Frisoni GB. Structural imaging in the clinical diagnosis of Alzheimer's disease: problems and tools. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:711-718.
- Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol* 2002;1:13-21.
- Bosscher L, Scheltens PH. MRI of the temporal lobe. Evidence based dementia. Oxford: Blackwell;2001.
- Fotinos AF, Snyder AZ, Girton LE, Morris JC, Buckner RL. Normative estimates of cross-sectional and longitudinal brain volume decline in aging and AD. *Neurology* 2005;64:1032-1039.
- Thompson PM, Hayashi KM, de Zubicaray G, Janke AL, Rose SE, Semple J, et al. Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2003;23:994-1005.
- Carlson NE, Moore MM, Dame A, Howieson D, Silbert LC, Quinn JF, et al. Trajectories of brain loss in aging and the development of cognitive impairment. *Neurology* 2008;70:828-833.
- Whitwell JL, Jack CR Jr. Comparisons between Alzheimer disease, frontotemporal lobar degeneration, and normal aging with brain mapping. *Top Magn Reson Imaging* 2005;16:409-425.
- Barnes J, Whitwell JL, Frost C, Josephs KA, Rossor M, Fox NC. Measurements of the amygdala and hippocampus in pathologically confirmed Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Arch Neurol* 2006;63:1434-1439.
- 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.
- Wang PN, Lirng JF, Lin KN, Chang FC, Liu HC. Prediction of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: a prospective study in Taiwan. *Neurobiol Aging* 2006;27:1797-1806.
- Ewers M, Teipel SJ, Dietrich O, Schönberg SO, Jessen F, Heun R, et al. Multicenter assessment of reliability of cranial MRI. *Neurobiol Aging* 2006;27:1051-1059.
- Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;51:993-999.
- Laakso MP, Lehtovirta M, Partanen K, Riekkinen PJ, Soininen H. Hippocampus in Alzheimer's disease: a 3-year follow-up MRI study. *Biol Psychiatry* 2000;47:557-561.
- Krasuski JS, Alexander GE, Horwitz B, Daly EM, Murphy DG, Rapoport SI, et al. Volumes of medial temporal lobe structures in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (and in healthy controls). *Biol Psychiatry* 1998;43:60-68.
- 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.
- Teipel SJ, Pruessner JC, Faltraco F, Born C, Rocha-Unold M, Evans A, et al. Comprehensive dissection of the medial temporal lobe in AD: measurement of hippocampus, amygdala, entorhinal, perirhinal and parahippocampal cortices using MRI. *J Neurol* 2006;253:794-800.
- Xu Y, Jack CR Jr, O'Brien PC, Kokmen E, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. *Neurology* 2000;54:1760-1767.
- Du AT, Schuff N, Amend D, Laakso MP, Hsu YY, Jagust WJ, et al. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:441-447.
- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 2000;11:805-821.
- Baron JC, Chételat G, Desgranges B, Percey G, Landeau B, de la Sayette V, et al. In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2001;14:298-309.
- Busatto GF, Garrido GE, Almeida OP, Castro CC, Camargo CH, Cid CG, et al. A voxel-based morphometry study of temporal lobe gray matter reductions in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:221-231.
- Chételat G, Desgranges B, De La Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 2002;13:1939-1943.
- 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.
- Teipel SJ, Alexander GE, Schapiro MB, Möller HJ, Rapoport SI, Hampel H. Age-related cortical gray matter reductions in non-demented Down's syndrome adults determined by MRI with voxel-based morphometry. *Brain* 2004;127:811-824.
- Teipel SJ, Hampel H. Neuroanatomy of Down syndrome in vivo: a model of preclinical Alzheimer's disease. *Behav Genet* 2006;36:405-415.
- Teipel SJ, Born C, Ewers M, Bokde AL, Reiser MF, Möller HJ, et al. Multivariate deformation-based analysis of brain atrophy to predict Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2007;38:13-24.
- Lerch JP, Pruessner JC, Zijdenbos A, Hampel H, Teipel SJ, Evans AC. Focal decline of cortical thickness in Alzheimer's disease identified by computational neuroanatomy. *Cereb Cortex* 2005;15:995-1001.
- Lerch JP, Pruessner J, Zijdenbos AP, Collins DL, Teipel SJ, Hampel H, et al. Automated cortical thickness measurements from MRI can accurately separate Alzheimer's patients from normal elderly controls. *Neurobiol Aging* 2008;29:23-30.
- Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, Atri A, Chua EF, Miller SL, et al. Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *J Neurosci* 2006;26:10222-10231.
- Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging:

- evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:4637-4642.
- 37) **Rombouts SA, Barkhof F, Goekoop R, Stam CJ, Scheltens P.** Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2005;26:231-239.
 - 38) **Bokde AL, Lopez-Bayo P, Meindl T, Pechler S, Born C, Faltraco F, et al.** Functional connectivity of the fusiform gyrus during a face-matching task in subjects with mild cognitive impairment. *Brain* 2006;129:1113-1124.
 - 39) **Horwitz B, Warner B, Fitzer J, Tagamets MA, Husain FT, Long TW.** Investigating the neural basis for functional and effective connectivity. Application to fMRI. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005;360:1093-1108.
 - 40) **Stahl R, Dietrich O, Teipel SJ, Hampel H, Reiser MF, Schoenberg SO.** White matter damage in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: assessment with diffusion-tensor MR imaging and parallel imaging techniques. *Radiology* 2007;243:483-492.
 - 41) **Sydykova D, Stahl R, Dietrich O, Ewers M, Reiser MF, Schoenberg SO, et al.** Fiber connections between the cerebral cortex and the corpus callosum in Alzheimer's disease: a diffusion tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Cereb Cortex* 2007;17:2276-2282.
 - 42) **Teipel SJ, Stahl R, Dietrich O, Schoenberg SO, Perneczky R, Bokde AL, et al.** Multivariate network analysis of fiber tract integrity in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2007;34:985-995.
 - 43) **Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri AM.** N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol* 2007;81:89-131.
 - 44) **Kantarci K.** IH magnetic resonance spectroscopy in dementia. *Br J Radiol* 2007;80:S146-S152.
 - 45) **Burns A, Philpot MP, Costa DC, Ell PJ, Levy R.** The investigation of Alzheimer's disease with single photon emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:248-253.
 - 46) **Hunter R, McLuskie R, Wyper D, Patterson J, Christie JE, Brooks DN, et al.** The pattern of function-related regional cerebral blood flow investigated by single photon emission tomography with ^{99m}Tc-HMPAO in patients with presenile Alzheimer's disease and Korsakoff's psychosis. *Psychol Med* 1989;19:847-855.
 - 47) **Jobst KA, Smith AD, Barker CS, Wear A, King EM, Smith A, et al.** Association of atrophy of the medial temporal lobe with reduced blood flow in the posterior parietotemporal cortex in patients with a clinical and pathological diagnosis of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:190-194.
 - 48) **Harris GJ, Lewis RF, Satlin A, English CD, Scott TM, Yurgelun-Todd DA, et al.** Dynamic susceptibility contrast MR imaging of regional cerebral blood volume in Alzheimer disease: a promising alternative to nuclear medicine. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1727-1732.
 - 49) **Huang C, Eidelberg D, Habeck C, Moeller J, Svensson L, Tarabula T, et al.** Imaging markers of mild cognitive impairment: multivariate analysis of CBF SPECT. *Neurobiol Aging* 2007;28:1062-1069.
 - 50) **Huang C, Wahlund LO, Almkvist O, Elehu D, Svensson L, Jonsson T, et al.** Voxel- and VOI-based analysis of SPECT CBF in relation to clinical and psychological heterogeneity of mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2003;19:1137-1144.
 - 51) **Borroni B, Anchisi D, Paghera B, Vicini B, Kerrouche N, Garibotto V, et al.** Combined ^{99m}Tc-ECD SPECT and neuropsychological studies in MCI for the assessment of conversion to AD. *Neurobiol Aging* 2006;27:24-31.
 - 52) **Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, Yamashita F, Mori T, Moriguchi Y, et al.** The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage* 2005;28:1014-1021.
 - 53) **Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiro T, et al.** Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2000;41:1155-1162.
 - 54) **Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, Crain B, Hulette C, Earl N, et al.** FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med* 2000;41:1920-1928.
 - 55) **Sakamoto S, Ishii K, Sasaki M, Hosaka K, Mori T, Matsui M, et al.** Differences in cerebral metabolic impairment between early and late onset types of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2002;200:27-32.
 - 56) **Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE.** Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;42:85-94.
 - 57) **Nestor PJ, Fryer TD, Smielewski P, Hodges JR.** Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2003;54:343-351.
 - 58) **Becker JT, Mintun MA, Aleva K, Wiseman MB, Nichols T, DeKosky ST.** Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;46:692-700.
 - 59) **Moulin CJ, Laine M, Rinne JO, Kaasinen V, Sipilä H, Hiltunen J, et al.** Brain function during multi-trial learning in mild cognitive impairment: a PET activation study. *Brain Res* 2007;1136:132-141.
 - 60) **Mosconi L.** Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:486-510.
 - 61) **Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, et al.** Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med* 2008;49:390-398.
 - 62) **Mosconi L, De Santi S, Li Y, Li J, Zhan J, Tsui WH, et al.** Visual rating of medial temporal lobe metabolism in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:210-221.
 - 63) **Foster NL, Chase TN, Mansi L, Brooks R, Fedio P, Patronas NJ, et al.** Cortical abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1984;16:649-654.
 - 64) **Mosconi L, Sorbi S, de Leon MJ, Li Y, Nacmias B, Myoung PS, et al.** Hypometabolism exceeds atrophy in presymptomatic early-onset familial Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2006;47:1778-1786.
 - 65) **Reiman EM, Chen K, Alexander GE, Caselli RJ, Bandy D, Osborne D, et al.** Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:284-289.
 - 66) **Mosconi L, De Santi S, Brys M, Tsui WH, Pirraglia E, Glodzik-Sobanska L, et al.** Hypometabolism and altered cerebrospinal fluid markers in normal apolipoprotein E E4 carriers with subjective memory complaints. *Biol Psychiatry* 2008;63:609-618.
 - 67) **Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minoshima S, et al.** Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1104-1113.
 - 68) **Mosconi L, Brys M, Switalski R, Mistur R, Glodzik L, Pirraglia E, et al.** Maternal family history of Alzheimer's disease predisposes to reduced brain glucose metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:19067-19072.
 - 69) **Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al.** Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004;55:306-319.
 - 70) **Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, Nägren K, Helin S, Brück A, et al.** Voxel-based analysis of PET amyloid ligand [¹¹C]PIB uptake in Alzheimer disease. *Neurology* 2006;67:1575-1580.
 - 71) **Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, Dence CS, Lee SY, Mach RH, et al.** [¹¹C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* 2006;67:446-452.

- 72) Lockhart A, Lamb JR, Osredkar T, Sue LI, Joyce JN, Ye L, et al. PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta (Abeta) peptide-related cerebral amyloidosis. *Brain* 2007;130:2607-2615.
- 73) Klunk WE, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, Lopresti BJ, Ziolkowski SK, et al. Amyloid deposition begins in the striatum of presenilin-1 mutation carriers from two unrelated pedigrees. *J Neurosci* 2007;27:6174-6184.
- 74) Reiman EM, Chen K, Liu X, Bandy D, Yu M, Lee W, et al. Fibrillar amyloid-beta burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:6820-6825.
- 75) Wolk DA, Price JC, Saxton JA, Snitz BE, James JA, Lopez OL, et al. Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. *Ann Neurol* 2009;65:557-568.
- 76) Li Y, Rinne JO, Mosconi L, Pirraglia E, Rusinek H, DeSanti S, et al. Regional analysis of FDG and PIB-PET images in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:2169-2181.
- 77) Okello A, Koivunen J, Edison P, Archer HA, Turkheimer FE, Nägren K, et al. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. *Neurology* 2009;73:754-760.
- 78) Morris JC, Roe CM, Grant EA, Head D, Storandt M, Goate AM, et al. Pittsburgh compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2009;66:1469-1475.
- 79) Small GW, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, Bookheimer SY, Miller KJ, et al. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2006;355:2652-2663.