

Correlation between the Seoul Neuropsychological Screening Battery of the Parkinson's Disease Patient with Mild Cognitive Impairment and Change of the Cerebral Ventricle Volume in the Brain MRI

Hyunyong Lee*, Hyeonjin Kim**, Inchul Im***, Jaeseung Lee***

Department of Radiology, Inje University Busan Paik Hospital, Department of Radiology, Good Samsun Hospital**,
Department of Radiological Science, Dongeui University****

경도인지장애를 동반한 파킨슨병 환자의 서울신경심리검사와 뇌 자기공명영상에서 뇌실 체적 변화에 대한 상관관계

이현용*, 김현진**, 임인철***, 이재승***

인제대학교 부산백병원 영상의학과*, 좋은삼선병원 영상의학과**, 동의대학교 방사선학과***

Abstract

The purpose of this study were to analyze that the Seoul neuropsychological screening battery (SNSB) for the evaluating cognitive assessment of the Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment (PD-MCI) and the changes of the cerebral ventricle volume in the brain magnetic resonance imaging (MRI), and we has been bring forward the guideline to determine the diagnostic criteria for the PD-MCI. To achieve this, we was diagnosed with Parkinson's disease patients (PD-MCI group: 34 patients; Parkinson's disease with normal cognition, PD-NC group: 34 patients) to perform the SNSB test for the attention, language, memory, visuospatial, and frontal/executive functions and the brain MRI. Additionally, to compared the change of the cerebral ventricle volume, we performed the brain MRI for the 32 normal control (NC) group. The volumetric analysis for a specific cerebral ventricle performed by using Freesurfer Ver. 5.1 (Massachusetts general Hospital, Boston MA, USA). As a results, compared to the PD-NC group, the PD-MCI group were statistically significant reduction in the ability to perform the memory and the visuospatial function ($p < 0.05$). The volumetric changes for a specific cerebral ventricle were statistically significant variation in the left and right lateral ventricle, left and right inferior lateral ventricle, and 3rd ventricle. Although, in order to compared the objectification, the normalized percentage applied to the volumetric changes showed to extend the PD-MCI group than the PD-NC group. Specially, the left and right ventricle extension for the PD-MCI patients conspicuously had showed a quantitative linear relationship between the memory and the visuospatial function for the SNSB ($r > 0.5$, $p < 0.05$). Therefore, we were able to judge the diagnostic criteria of the PD-MCI through that can observe the volumetric variation of the specific cerebral ventricle by using Freesurfer in brain MRI, and to analyze the correlation between the SNSB.

Key Words : Mild cognitive impairment (MCI), Parkinson's disease (PD), Seoul neuropsychological screening battery (SNSB), Ventricular enlargement.

요약

본 연구는 경도인지장애가 동반된 파킨슨병 환자에 대하여 인지 기능 평가를 위한 서울신경심리검사와 뇌 자기공명영상에서 영역별 뇌실에 대한 체적 변화를 분석하여 경도인지장애가 동반된 파킨슨병에 대한 진단적 기준을 판단할 수 있는 가이드라인을 제시하고자 하였다. 이를 위하여 파킨슨병으로 진단 받은 환자(경도인지장애군: 34명, 비인지장애군: 34명)를 대상으로 주의력, 언어, 기억력, 시공간, 그리고 전두엽 집행 기능에 대한 서울신경심리검사와 뇌 자기공명영상 검사를 시행하였다. 또한 영역별 뇌실에 대한 체적 변화를 비교하기 위하여 정상인 32명(정상 대조군)을 추가 선정하여 추가적으로 뇌 자기공명영상 검사를 시행하였으며 영역별 뇌실에 대한 체적 분석은 프리서퍼(Freesurfer Ver. 5.1, Boston MA, USA)를 통해 수행되었다. 결과적으로 경도인지장애군은 시공간 및 기억력에 대한 수행 능력이 비인지장애군과 비교하여 통계적으로 유의하게 감소되었다($p < 0.05$). 영역별 뇌실에 대한 체적 변화는 좌·우측뇌실, 좌·우측뇌실, 제3뇌실에서 통계적으로 유의한 변화를 나타내었으며 객관화된 비교를 위하여 정규화된 백분율을 적용한 체적의 변화는 비인지장애군보다 경도인지장애군에서 확장되어 나타났다. 특히 경도인지장애를 동반한 파킨슨병 환자의 좌·우측뇌실의 확장은 서울신경심리검사에서 시공간 및 기억력 영역에 대하여 뚜렷한 양적 선형관계를 보였다($r > 0.5$, $p < 0.05$). 따라서 뇌 자기공명영상에서 프리서퍼를 이용하여 영역별 뇌실의 체적 변화를 관찰하고 서울신경심리검사와 상관관계를 분석함으로써 경도인지장애를 동반한 파킨슨병 환자의 진단적 기준을 마련할 수 있을 것으로 판단되었다.

중심단어: 경도인지장애, 파킨슨병, 서울신경심리검사, 뇌실 확장

I. INTRODUCTION

국내의 경우 총 인구에서 65세 이상 고령자가 차지하는 비율은 2013년 12.2%로 1970년 3.1%에서 지속적으로 증가하여 2030년 24.3%, 2050년 37.4% 수준에 이를 것으로 전망되고 있다^[1]. 이러한 노인 인구의 급격한 증가와 더불어 대표적 노인성 질환인 파킨슨병(Parkinson's disease) 환자는 국내의 경우 2002년 32,235명에서 2008년 68,894명으로 약 2.13배로 꾸준히 증가되었으며 인구 1,000명 당 1명 내지 2명 정도의 비율로 발생하는 것으로 추정되고 있다^[2]. 뇌의 흑색질(substantia nigra) 치밀부(pars compacta)에서 최소 50% 이상의 도파민성 뉴런의 퇴화를 의미하는 파킨슨병은 서동(bradykinesia), 휴식 진전(rest tremor), 근육의 경직(rigidity), 균형 장애(postural instability) 등의 운동성 장애가 관찰되지만 우울증(depressive disorder), 인지장애(cognitive impairment), 치매(dementia) 등의 비운동성 증상들이 발생할 수 있다^{[3]-[5]}. 이러한 비운동성 증상들과 관련된 기존 연구들에서 파킨슨병 환자의 약 35% 이상에서 우울증이 관찰되었고 약 30% 정도는 치매로 이행되는 것으로 알려져 있으며^{[6]-[8]} 파킨슨병 진단 후 5년 이내에 20~57%는 경도인지장애(mild cognitive

impairment. MCI)가 발생하는 것으로 보고되었다^{[9]-[11]}. 경도인지장애는 인지 기능의 저하가 관찰되지만 일상생활능력(activities of daily living. ADL)의 저하가 동반되지 않은 상태로 치매의 전 임상 상태(pre-clinical state)이며 정상에서 치매로 이행되는 중간 단계이다. 경도인지장애 환자들을 추적 관찰한 결과 매년 10~15% 정도가 치매로 이행되는데 이는 65세 이상의 정상 노인의 연간 치매 발병률 1~2%보다 상당히 높은 고위험군 상태이며 임상적 검사에서 발견할 수 있는 가장 초기 단계로 치료 효과를 극대화시킬 수 있다는 점에서 임상적으로 매우 중요하다^[12]. 경도인지장애를 동반하는 파킨슨병 진단은 임상적 상태를 객관화하기 위하여 신경심리검사(neuropsychological screening battery. NSB), 인지능력평가(cognitive assessment), 자율신경기능검사(autonomic function test. AFT) 등이 시행되고 있으며 뇌의 구조적 이상을 관찰할 수 있는 자기공명영상(magnetic resonance image. MRI) 등의 영상의학적 검사를 추가적으로 시행하고 있다^{[13],[14]}. 그러나 경도인지장애는 시간의 경과에 따라 인지 기능이 점진적으로 퇴화되었다는 객관적 증거를 제시할 수 없을 뿐만 아니라 일상생활에 지장이 없고 복잡한 도구 사용에 대한 최소한의 장애를 입증하기 어렵기 때문에 노화 현상 또는 치매와 구분하기 난해하다^{[15]-[17]}.

현재까지 초기 파킨슨병에서 나타나는 인지장애에 대한 발병 기전이나 임상적 특징 및 신경해부학적 영역 등에 대하여 명확하게 밝혀진 바 없으며 초기 파킨슨병 환자의 23%가 경도인지장애를 동반하며 경도인지장애를 동반한 파킨슨병 환자가 그렇지 않은 환자에 비하여 치매로의 이행률이 높기 때문에 실체에 대한 명확한 정의 확립이 어려움에도 불구하고 경도인지장애에 대한 진단적 기준 마련이 시급하다^{[18],[19]}. 따라서 본 연구는 파킨슨병으로 최초 진단 받고 경도인지장애가 동반된 환자를 대상으로 시행한 뇌 자기공명영상에서 측정된 영역별 뇌실(cerebral ventricle)에 대한 체적 변화와 인지 기능 평가를 위한 서울신경심리검사(Seoul neuropsychological screening battery, SNSB) 결과에 대한 상관관계를 비교·분석함으로써 경도인지장애를 동반한 파킨슨병에 대한 진단적 기준을 판단할 수 있는 가이드라인을 제시하고자 하였다.

II. MATERIAL AND METHOD

1. 연구 대상

본 연구는 2012년 02월부터 2013년 10월까지 부산 지역 일개 대학 병원 신경과 파킨슨병 센터를 내원한 환자 중에서 과거 약물 복용력이 없고 파킨슨병으로 최초 진단 받고 서울신경심리검사를 시행한 68명(경도인지장애군, Parkinson's disease with mild cognitive impairment. PD-MCI: 34명; 비인지장애군, Parkinson's disease with normal cognition. PD-NC: 34명)을 대상으로 하였다. 모든 대상자는 뇌 자기공명영상 검사를 시행하였으며 영역별 뇌실의 체적 변화를 비교하기 위한 대조군으로써 연령 및 성별 분포를 일치시킨 정상인 그룹 32명을 추가 선정하였다.

2. 서울신경심리검사

본 연구에 사용된 평가도구는 서울신경심리검사(SNSB)로서 인지 기능을 평가하기 위하여 개발된 서울신경심리검사이며 사회적 교육 기간이 낮은 노인들도 쉽게 접근할 수 있도록 비교적 검사 지시와 수행이 단순하고 표준화 연구가 수행된 검사들로 구성된 대표적인 한국형 임상척도 도구이다^{[20],[21]}. 대상자들은

신경과 전문의와 문진을 통해 병력 청취 및 행동 관찰에 대한 기본 정보를 조사하였고 주의력(attention), 언어(language), 기억력(memory), 시공간(visuospatial), 그리고 전두엽 집행 기능(Frontal/executive functions)에 대한 5개 영역에서 인지 기능을 평가하였다.

Table 1. The neuropsychological test items to the cognitive assessment by using the Seoul neuropsychological screening battery (SNSB).

Cognitive domain	Neuropsychological tests	Total Score
Attention function	Digit span test	
	Forward	9
	Backward	8
Language and related function	Letter cancellation	NL
	K-BNT	60
	Reading/Writing	NL
	Finger naming	NL
	Right-left orientation	NL
Visuospatial function	Calculation	12
	Copy of RCFT	36
Memory function	Verbal memory	
	SVLT-IR	36
	SVLT-DR	12
	Recognition (TP-FP)	24
	Visual memory	
	RCFT-IR	36
	RCFT-DR	36
	Recognition (TP-FP)	24
Frontal/Executive function	Contrasting program	NL/20*
	Go-no-go test	NL/20*
	Fist-edge-palm	NL
	AHM	NL
	COWAT-A/S	20/20

K-BNT: Korean version Boston naming test, *RCFT*: Rey complex figure test, *SVLT*: Seoul verbal learning test, *IR*: immediate recall, *DR*: delay recall, *TP-FP*: true and false position, *AHM*: alternating hand movement, *COWAT-A/S*: Control oral word association test-animal/supermarket, *NL*: normal.

*Score were mean for the contrasting program and go-no-go tests.

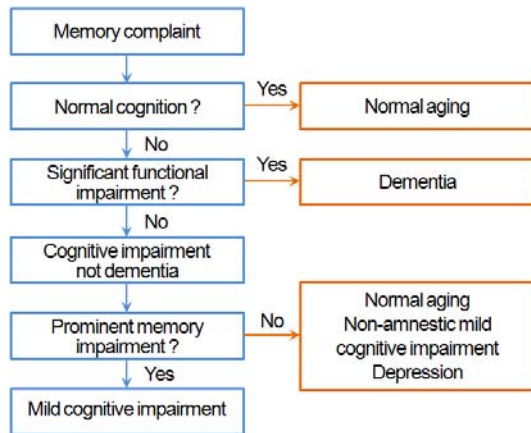


Fig. 1. Flow chart for the diagnosis of mild cognitive impairment.

각 영역별 신경심리검사 항목은 Table 1에 제시하였으며 경도인지장애를 진단하기 위한 과정은 Fig. 1에 제시하였다. 본 연구는 주의력 영역에 대한 숫자 따라하기(digit span test) 검사, 언어 영역에 대한 한국판 보스톤 이름 대기(Korea version of Boston naming test, K-BNT)와 사칙연산(calculation total score) 검사, 시공간 영역에 대한 레이 복합 도형 모사 속도(Rey complex figure test, RCFT) 검사, 기억력 영역에 대한 즉각 회상(immediately recall), 지연 회상(delay recall), 재인(Recognition) 검사, 그리고 전두엽 집행 기능에 대한 검사(mean contrast program, mean go-no-go test, control oral wad association test)를 시행하여 각 검사 항목 중 하나 이상이 7백분위수(7%ile)이하인 경우 경도인지장애로 분류하였다. 집단적 인지 기능 평가를 통제하기 위하여 임상치매척도(clinical dementia rating scale, CDR)와 인지장애 전반적 퇴화척도(global deterioration scale, GDS)를 평가하여 치매의심 환자(CDR>1) 및 인지장애 전반적 퇴화척도가 높은 환자(GDS>4)는 본 연구에서 제외되었다.

3. 뇌실 영역에 대한 체적 분석

뇌 자기공명영상을 획득하기 위하여 사용된 장비는 3.0T MR(Achieva 3.0T TX, Philips, netherlands) 기기를 사용하였으며 데이터를 수신을 위한 16채널 다중 코일(Sense-NV-16 coil, Philips, netherlands)을 사용하였다. 일 반적 뇌 자기공명영상을 획득하기 위하여 펄스 시퀀스는 T1 및 T2 강조 영상(T1- and T2-weighted image)과

뇌척수액 소거 영상(fluid attenuation inversion recovery, FLAIR) 기법을 사용하였다. 추가적으로 3차원 T1 시상면(sagittal)을 획득하였으며 본 연구에 사용된 파라미터는 Table 2에 제시하였다. 영역별 뇌실에 대한 체적 분석은 하버드 의대 부속병원 MGH(Massachusetts General Hospital)에서 개발된 뇌 자기공명영상 분석 프로그램(Freesurfer Ver. 5.1, Boston MA, USA)을 통해 수행되었다. 본 연구에 사용된 프리서퍼는 대뇌 피질을 감싸는 패턴 분석을 기반으로 상호 대상 정합(inter-subject registration)의 계산을 통해 뇌 신경 해부학 적으로 회백질(gray matter) 및 백질(white matter)의 경막 사이에서 경계 모델을 만들어 대뇌 피질의 두께 및 체적을 구할 수 있다^[22]. Fig. 2는 프리서퍼를 이용한 영역별 뇌실에 대한 체적 분석 과정을 보여준다. 획득한 뇌 자기공명영상에서 비일률적 신호강도 보상을 위한 신호강도 보정(intensity bias correction)과 신호강도를 표준화(intensity normalization) 하였다. 정규화된 표준 공간에서 두개골 부위 분리(skull stripping) 작업을 수행한 후 뇌를 제외한 영역(skull, eyes, neck, dura)을 제거하고 회백질 및 백질 영역의 분할을 위하여 모자이크화(tessellation), 편평화(smoothing), 그리고 표면 팽창화(surface inflation) 작업을 포함하는 단계들이 각각 수행되었다^[23]. 표면 확장으로 팽창된 뇌 반구를 모델링하여 대뇌 피질을 연질막 및 백질로 재구성함으로써 체적(volume) 중심을 기반으로 재설계하여 좌·우측 뇌실(left- and right lateral ventricle), 좌·우측하측뇌실(left and right inferior lateral ventricle), 제3, 4뇌실(3rd and 4th ventricle)에 대한 6개 영역에 대한 뇌실의 체적 변화를 측정하여 비교하였다.

Table 2. Parameters to obtained the brain magnetic resonance images for the T1-weighted image.

Parameters	Images
TR/TE (msec)	9.8/4.6
FOV(mm)	250 × 250
Flip angle (°)	8
Slice thickness (mm)	1
Matrix/Pixel size	254/254
NEX	1
Scan time (min:sec)	5:16

TR/TE: repetition time/echo time, FOV: field of view, NEX: number of excitations.

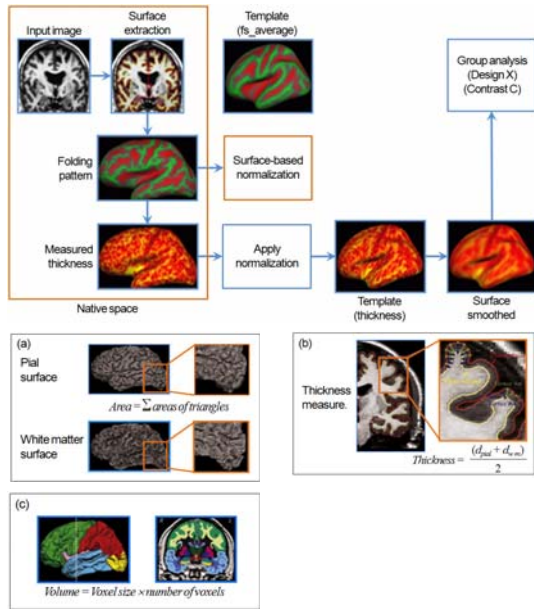


Fig. 2. Analysis process of the cerebral ventricle volume by using the Freesurfer program. (a) Surface model, (b) thickness measuring, and (c) volume measuring.

4. 통계 분석

본 연구에서 수집된 자료의 분석은 SPSS Windows Ver.19.0(SPSS Inc., Chicago, USA)을 이용하여 분석하였다. 대상자의 일반적 특성 및 모든 정량적 변수들은 평균과 표준편차를 구하였으며 종속 변수들은 카이제곱검정(Chi square test)과 휘셔의 정확 검정(Fisher exact test)을 이용하여 도수와 백분율을 표시하였다. 서울신경심리검사에서 경도인지장애군과 비인지장애군에 대한 상관관계, 서울신경심리검사의 인지 기능 평가와 뇌 자기공명영상에서 뇌실 영역별 체적의 변화에 대한 상관관계는 독립표본 T 검정(independent samples T-test)과 피어슨 상관분석(Pearson correlation analysis)을 실시하였으며 수집된 자료의 유의 수준은 $p < 0.05$ 에서 검증하였다.

III. RESULT

Table 3은 서울신경심리검사에 참여한 경도인지장애군과 비인지장애군에 대한 일반적 특성을 보여준다. 파킨슨병 환자에 대한 성별 비율은 남성보다 여성이 높게 나타났으며 대부분 65세 이상의 연령대에서 질환

이 발생하였다. 또한 대상자는 질환 발병 후 약 20개월 이상(PD-MCI: 22.8 ± 4.8 년, PD-NC: 20.6 ± 4.1 년)의 경과 기간을 보였으며 사회적 교육 기간은 10년 이상(PD-MCI: 10.7 ± 5.6 년, PD-NC: 12.6 ± 3.9 년)이었다.

Table 3. General subject characteristics for the PD-MCI and PD-NC groups.

(n=34)			
Characteristics	PD-MCI	PD-NC	p-value*
Gender (female. %)	70.4	62.2	
Age (year)	69.3 ± 6.3	68.7 ± 7.1	0.508
Disease duration (month)	22.8 ± 4.8	20.6 ± 4.1	0.791
Handedness (right. %)	73.2	76.8	0.173
Education (year)	10.7 ± 5.6	12.6 ± 3.9	0.781

PD-MCI: Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment, PD-NC: Parkinson's disease patients with normal cognitive.

*Significant difference between the PD-MCI and PD-NC groups by using the Chi square test and Fisher exact test.

Table 4. Results of the neuropsychological assessment for the PD-MCI and PD-NC groups by using the Seoul neuropsychological screening battery (SNSB).

(n=34)			
Items	PD-MCI	PD-NC	p-value*
Attention			
Digit span test: Forward	5.2 ± 1.7	5.8 ± 1.6	0.181
Digit span test: Backward	2.7 ± 1.2	3.1 ± 1.3	0.732
Letter cancellation (NL, %)	67.8	75.4	0.212
Language and related			
K-BNT	34.2 ± 8.1	38.6 ± 10.6	0.799
Reading (NL, %)	71.4	72.2	0.533
Writing (NL, %)	65.9	71.9	0.278
Finger naming (NL, %)	78.6	80.2	0.619
Right-left orientation (NL, %)	79.5	78.4	0.111
Calculation	8.6 ± 3.6	10.8 ± 4.1	0.027
Visuospatial ability			
Copy of RCFT	26.4 ± 8.1	30.4 ± 7.8	0.018
Memory			
Verbal memory			
SVLT-IR	15.7 ± 3.9	16.9 ± 3.7	0.021
SVLT-DR	4.6 ± 1.8	4.9 ± 2.7	0.001
Recognition (TP-FP)	18.6 ± 3.2	18.4 ± 3.6	0.001
Visual memory			
RCFT-IR	8.2 ± 7.8	10.5 ± 7.6	0.018
RCFT-DR	8.6 ± 6.3	10.2 ± 3.6	0.002
Recognition (TP-FP)	18.4 ± 2.2	18.1 ± 2.2	0.035
Frontal/executive functions			
Contrasting program (NL, %)	65.4	70.8	0.029
Mean contrast program score	14.4 ± 5.8	14.6 ± 4.6	0.180

Go-no-go test (NL, %)	72.8	74.9	0.711
Mean go-no-go test score	13.2±4.9	14.1±3.8	0.055
Fist-edge-palm (NL, %)	66.7	76.5	0.490
AHM (NL, %)	65.8	72.3	0.755
COWAT: animal	13.7±4.4	12.9±5.8	0.234
COWAT: supermarket	15.4±6.3	14.9±5.6	0.147

*Significant difference between the PD-MCI and PD-NC groups by using the independent samples T-test.

PD-MCI: Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment, PD-NC: Parkinson's disease patients with normal cognitive, K-BNT: Korean version Boston naming test, RCF: Rey complex figure test, SVLT: Seoul verbal learning test, IR: immediate recall, DR: delay recall, TP-FP: true and false position, AHM: alternating hand movement, COWAT-A/S: Control oral word association test-animal/supermarket, NL: normal.

Table 4는 서울신경심리검사에서 주의력, 언어, 시공간, 기억력, 그리고 전두엽 집행 기능 영역에 대한 경도인지장애군과 비인지장애군의 인지 기능 평가 결과를 보여준다. 경도인지장애를 동반한 파킨슨병 환자는 인지장애를 동반하지 않는 파킨슨병 환자보다 주의력, 언어, 시공간, 기억력, 그리고 전두엽 집행 기능 영역의 인지 기능이 대부분 낮게 나타났으며 5개 영역 중에서 시공간 및 기억력 영역 검사에 대한 두 실험군의 인지 기능 평가는 통계적으로 유의하였다($p < 0.05$). 특히 비인지장애군과 비교하여 경도인지장애를 동반한 파킨슨병 환자의 경우 시공간 영역 검사에 대한 레이 복합 도형 모사 속도(Rey complex figure test, RCF)가 13.2% 감소를 보였으며 기억력의 지연회상(delay recall)에서 언어 기억력(verbal memory)은 17.9% 높았고, 시각 기억력(visual memory)은 15.7% 감소를 보였다.

Fig. 3과 Table 5는 경도인지장애군, 비인지장애군, 정상 대조군을 대상으로 획득한 뇌 자기공명영상에서 6개 영역에 대한 뇌실(좌·우측뇌실과 좌·우하측뇌실, 그리고 제3, 4뇌실)의 체적 변화를 보여준다. 정량적 비교를 위하여 대상자의 평균 제곱근 오차(root mean squared error)를 구하고 객관화를 위하여 정상 대조군과 두 실험군의 뇌실 체적의 측정값들을 최대값으로 나눈 후 평균 제곱근 오차를 보정하여 정규화된 백분율(normalized percent)을 구하였다. 본 연구에서 대상자들에 대한 정규화를 실시한 이유는 성별, 나이 등의 조건에 대한 뇌실의 체적 변화가 대상자별로 달리 나타날 수 있기 때문에 대상 질환에 의한 뇌실의 체적 변화를 동일한 기준으로 분석하기 위함이다. 대상자별로 정규화된 백분율이 낮을수록 영역별 뇌실 체적이

정상 범위에 근접한다는 것을 의미한다. 결과적으로 6개 영역에 대한 뇌실의 체적 변화는 정상 대조군(NC group)과 비교하여 두 실험군(경도인지장애군: PD-MCI, 비인지장애군: PD-NC)에서 제4뇌실을 제외하고 통계적으로 유의하게 확장되었다($p < 0.05$). 두 실험군간 영역별 뇌실에 대한 체적 변화는 경도인지장애군의 경우 좌측뇌실과 우측뇌실에 대한 정규화된 백분율이 각각 $12.13 \pm 5.28 \times 10^{-3} \%$ 와 $10.43 \pm 5.59 \times 10^{-3} \%$ 로 비인지장애군과 비교하여 각각 15.1%, 19.2% 뇌실 체적의 변화가 현저하게 나타났다.

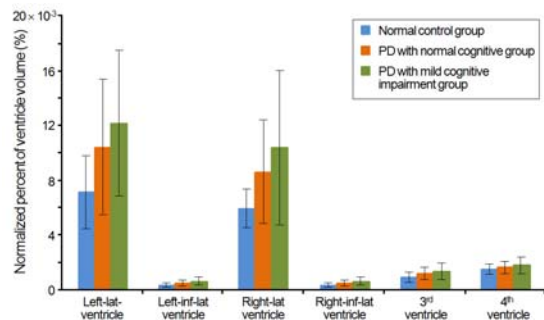


Fig. 3. Group difference of the cerebral ventricle volumes segmented by using the Freesurfer program.

Table 5. Comparison results of the normalized percent (%) to the group differences of the cerebral ventricle volumes.

Cerebral ventricle site	Normalized percent ($\times 10^{-3} \%$)			p-value*
	PD-MCI	PD-NC	NC	
Left-lat	12.13±5.28	10.54±4.93	7.15±2.67	0.009
Left-inf-lat	0.59±0.41	0.52±0.28	0.31±0.13	0.024
Right-lat	10.43±5.59	8.75±3.65	5.91±1.45	0.007
Right-inf-lat	0.53±0.32	0.40±0.20	0.27±0.10	0.008
3 rd	1.44±0.57	1.20±0.39	0.92±0.32	0.006
4 th	1.63±0.59	1.66±0.44	1.53±0.36	0.706

*Significant difference between the PD-MCI, PD-NC, NC groups by using the Fisher exact test.

PD-MCI: Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment, PD-NC: Parkinson's disease patients with normal cognitive, NC: normal control group.

Table 6은 경도인지장애를 동반한 파킨슨병 환자군에서 통계적으로 유의한 서울신경심리검사 결과와 영역별 뇌실의 체적 변화에 대한 상관관계를 보여준다. 시공간 영역에 대한 레이 복합 도형 모사 속도와 좌·

우측뇌실, 좌·우하측뇌실, 제3뇌실에 대한 체적 변화의 상관관계 계수는 모두 뚜렷한 양적 선형관계를 가졌으나($r>0.5$) 좌·우측뇌실의 체적 변화는 통계적으로 유의하였고($p<0.05$) 좌·우하측뇌실과 제3뇌실의 체적 변화는 통계적으로 유의하지 않았다($p>0.05$). 또한 기억력 영역에 대한 즉시회상 및 지연회상과 좌·우측뇌실의 체적 변화에 대한 상관관계 계수는 뚜렷한 양적 선형관계를 가졌으며($r>0.5$) 통계적으로 유의하였다($p<0.05$). 그러나 언어 또는 시각 기억력 영역에 대한 검사 결과와 좌·우하측뇌실 및 제3뇌실의 체적 변화에 대한 상관관계 계수는 약한 선형관계 또는 거의 무시될 수 있는 선형관계를 나타냈으며 통계적으로 유의하지 않았다($r<\pm 0.1$ 또는 $r<\pm 0.3$, $p>0.05$).

IV. DISCUSSION

Braak 등에 의해 제기된 시누클레인 병리과정(synuclein pathology)에 대한 가설에 따르면 파킨슨병은 루이체(Lewy bodies and neuritis)들이 하부 뇌간(lower brain stem)에서 최초의 병리과정을 유발하여 대부분의 뇌간과 중간뇌(mesencephalon)에서 병리과정이 일어나며 중간뇌의 흑색질을 침범하여 40~60%의 도파민성 뉴런이 퇴화되어 서동, 휴식 진전, 근육의 경직, 균형 장애 등의 전형적인 운동성 장애가 나타난다^[24].

파킨슨병의 진행 과정에서 뇌의 일부 손상에 따른 우울증, 자율신경계 이상, 인지 장애, 치매 등의 비운동성 증상들이 동반되어 나타나거나 또는 운동증상전시기(premotor phase)가 최소 5년에서 최대 20년까지 나타날 수 있다^[25]. 특히 경도인지장애를 동반한 파킨슨병은 임상적 검사에서 발견할 수 있는 가장 초기 단계로 치료 효과를 극대화시킬 수 있고 약 10% 내지 15% 정도가 치매로 이행된다는 점에서 임상적으로 매우 중요하다.

Table 6. Results of the correlation analysis between the statistically significant Seoul neuropsychological screening battery (SNSB) and the change of cerebral ventricle volumes in the PD-MCI group.

NSB items	Left-lateral ventricle		Right-lateral ventricle	
	r-value*	p-value [†]	r-value	p-value
Visuospatial ability				
Copy of RCFT	0.608	0.015	0.614	0.002
Memory				
Verbal memory				
SVLT-IR	0.523	0.002	0.638	0.008
SVLT-DR	0.617	0.027	0.516	0.007
Recognition (TP-FP)	0.213	0.791	0.373	0.132
Visual memory				
RCFT-IR	0.631	0.037	0.598	0.016
RCFT-DR	0.604	0.009	0.608	0.041
Recognition (TP-FP)	0.096	0.271	0.134	0.292

*, the result values by Pearson correlation analysis.

[†], the result values by independent two sample T-test.

RCFT: Rey complex figure test, SVLT: Seoul verbal learning test, IR: immediate recall, DR: delay recall, TP-FP: true and false position.

따라서 본 연구는 경도인지장애를 동반한 파킨슨병 환자(경도인지장애군: PD-MCI)에 대한 서울신경심리 검사(SNSB)와 뇌 자기공명에서 영역별 뇌실에 대한 체적 변화를 분석하였다. 경도인지장애군은 인지장애를 동반하지 않는 파킨슨병 환자(비인지장애군: PD-NC)와 비교하여 주의력 영역 대한 숫자 따라 하기(digit span test)와 글자 지우기(letter cancellation) 수행 능력이 저하되었으며 주의력 장애와 연관된 기억력 영역의 수행 능력이 전반적으로 낮게 나타났다. Beatty 등의 연구에 의하면 경도인지장애를 동반한 파킨슨병 환자의 대부분은 집중력 영역의 장애를 보이며 기억력 영역 장애에 기인되어 새로운 학습 능력이 저하되지만 일상생활능력에 지장을 초래하지 않는다고 하였다^{[26],[27]}. 특히 본 연구에서 기억력 영역의 장애에 대하여 흥미로운 점은 경도인지장애군은 즉시 회상(immediate recall)과 지연 회상(delay recall)에 대한 수행 능력이 비인지장애군과 비교하여 저하되었으나재인(recognition) 검사 결과가 다소 증가하여 나타났다는 것이다. 이와 관련하여 Pillon 등의 연구에서 파킨슨병 환자의 대부분은 알츠하이머병(Alzheimer's disease)과 달리 자유 회상(free recall) 능력이 저하되며재인 검사(recognition) 능력이 상당히 호전되었다고 하였으며 이

러한 결과를 토대로 경도인지장애를 동반한 파킨슨병 환자는 새로운 정보를 저장시키는 기억력이 일부 보존되어 있지만 생각을 외부로 보내는 단계에서 장애가 있음을 간접적으로 알 수 있었다^[28]. 시공간 영역에 대한 레이 복합 도형 모사 속도 검사에서 경도인지장애군은 비인지장애군과 비교하여 시공간 영역이 통계적으로 유의하게 낮게 나타났으며 대부분의 파킨슨병에서 시공간 능력의 장애가 특징적으로 나타났고 다른 언어 장애나 실행증(apraxia)은 잘 동반되지 않는다고 보고한 Pillon 등의 연구와 일치하였다^[29]. 그 밖에 언어와 전두엽 집행 기능 영역에 대한 인지 능력은 비인지장애군과 비교하여 낮게 나타났으나 통계적으로 유의하지 않았다($p < 0.05$).

뇌 자기공명영상에서 6개 영역에 대한 뇌실의 체적을 측정하여 분석한 결과 통계적으로 유의한 체적 변화를 나타낸 신경해부학적 영역은 제4뇌실을 제외하고 좌·우측뇌실, 좌·우측후뇌실, 제3뇌실에서 통계적으로 유의한 변화를 나타내었으며 객관화된 비교를 위하여 정규화된 백분율을 적용한 체적의 변화는 비인지장애군보다 경도인지장애군에서 확장되어 나타났다. 경도인지장애를 동반한 파킨슨병 환자의 좌·우측뇌실의 확장은 서울신경심리검사에서 시공간 영역에 대한 레이 복합 도형 모사 속도 검사, 그리고 언어 및 시각 기억력 영역에 대한 즉시회상 및 지연회상 검사와 뚜렷한 양적 선형관계를 보였으며 통계적으로 유의하였다($r > 0.5$, $p < 0.05$). 그러나 좌·우측후뇌실과 제3뇌실의 확장은 시공간 영역에 대하여 뚜렷한 양적 선형관계를 보였으나 통계적으로 유의하지 않았으며 ($r > 0.5$, $p > 0.05$) 기억력 영역에 대하여 약한 선형관계 또는 거의 무시될 수 있는 선형관계를 나타냈으며 통계적으로 유의하지 않았다($r < \pm 0.1$ 또는 $r < \pm 0.3$, $p > 0.05$). Apostolova 등은 뇌 자기공명영상에서 뇌실에 대한 체적이 확장되어 나타나고 뇌실 주위의 백질 변성이 심하지 않으면 정상 노화 현상과 구분하여 경도인지장애의 진단이 가능하다고 하였으며 측두엽의 위축과 뇌실 체적의 확장은 경도인지장애를 동반한 파킨슨병 환자의 진단적 기준이 될 수 있다고 하였다^[30]. 또한 Dalaker 등은 경도인지장애를 동반한 파킨슨병 환자는 정상 대조군과 비교하여 좌·우측뇌실과 제3뇌실의 체적 증가는 기억력 장애와 관련 있다고 보고하

였다^[31]. 따라서 본 연구와 기존 연구들을 통하여 뇌 자기공명에서 좌·우측뇌실의 확장이 뚜렷한 소견을 보이면서 서울신경심리검사에서 시공간 영역 및 기억력 영역의 인지 기능이 저하되는 경우 경도인지장애를 동반한 파킨슨병을 판단할 수 있는 가이드라인을 마련할 수 있을 것으로 판단하였다.

V. CONCLUSION

본 연구를 통하여 경도인지장애를 동반한 파킨슨병 환자는 인지 기능 평가를 위한 서울신경심리검사(Seoul neuropsychological screening battery, SNSB)에서 시공간 기능뿐 만 아니라 언어 및 시각 기억력 기능이 통계적으로 유의하게 감소되었다. 또한 뇌 자기공명영상에서 좌·우측뇌실(left and right lateral ventricle)의 체적 변화가 통계적으로 유의하게 확장되었으며 시공간 영역과 기억력 영역에 대하여 뚜렷한 양적 선형관계를 나타내었다. 따라서 뇌 자기공명영상에서 대뇌 피질에 대한 상호 대상 정합 분석법(inter-subject registration)의 계산과 대뇌 피질의 두께 및 체적 분석이 가능한 프리서퍼를 이용하여 영역별 뇌실의 체적 변화를 관찰하고 서울신경심리검사 결과와 상관관계를 분석함으로써 경도인지장애를 동반한 파킨슨병 환자에 대한 진단적 기준을 마련할 수 있을 것으로 판단되었다. 본 연구는 포괄적인 파킨슨병 환자를 대상으로 진행하였으나 파킨슨병의 병리과정에 따른 증상을 세분화하여 뇌 자기공명영상에서 영역별 뇌실에 대한 체적 변화를 관찰하는 추가적 연구가 필요할 것으로 판단되었다.

Acknowledgement

이 논문은 2014학년도 동의대학교 교내연구비에 의해 연구되었음(과제번호 2014AA168).

Reference

- [1] Statistics Korea, "2013 Senior citizen statistics", 2013 (<http://kostat.go.kr>).
- [2] Health Insurance Review & Assessment Service, "Ministry for health, welfare and family affairs", 2010 (<http://www.mw.go.kr>).
- [3] M. Shiba, J. H. Bower, D. M. Maraganore, S. K. McDonnell,

- B. J. Peterson, J. E. Ahlskog, D. J. Schaid, W. A. Rocca, "Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study", *Mov. Disord.*, Vol. 15, No. 4, pp. 669-677, 2000.
- [4] M. C. Rodriguez-Oroz, M. Jahanshahi, P. Krack, I. Litvan, R. Macias, E. Bezard, J. A. Obeso, "Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms", *Lancet Neurol.*, Vol. 8, No. 12, pp. 1128-1139, 2009.
- [5] L. M. Shulman, R. L. Taback, J. Bean, W. J. Weiner, "Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease", *Mov. Disord.*, Vol. 16, No. 3, pp. 507-510, 2001.
- [6] D. Aarsland, S. Pahlhagen, C. G. Ballard, U. Ehrt, P. Svenningsson, "Depression in Parkinson disease—epidemiology, mechanisms and management", *Nat. Rev. Neurol.*, Vol. 26, No. 1, pp. 35-47, 2011.
- [7] D. Aarsland, K. Andersen, J. P. Larsen, A. Lolk, P. Kragh-Sørensen, "Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study", *Arch. Neurol.*, Vol. 60, No. 3, pp. 387-392, 2003.
- [8] M. Emre, "Dementia associated with Parkinson's disease", *Lancet Neurol.*, Vol. 2, No. 4, pp. 229-237, 2003.
- [9] C. H. Williams-Gray, T. Foltynie, C. E. Brayne, T. W. Robbins, R. A. Barker, "Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort", *Brain*, Vol. 130, No. 7, pp. 1787-1798, 2007.
- [10] C. C. Janvin, J. P. Larsen, D. Aarsland, K. Hugdahl, "Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia", *Mov. Disord.*, Vol. 21, No. 9, pp. 1343-1349, 2006.
- [11] J. N. Caviness, E. Driver-Dunckley, D. J. Connor, M. N. Sabbagh, J. G. Hentz, B. Noble, V. G. Evidente, H. A. Shill, C. H. Adler, "Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease", *Mov. Disord.*, Vol. 22, No. 9, pp. 1272-1277, 2007.
- [12] M. W. Bondi, G. E. Smith, "Mild cognitive impairment: a concept and diagnostic entity in need of input from neuropsychology", *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, Vol. 20, No. 2, pp. 129-134, 2014.
- [13] K. Matsuura, M. Maeda, K. Yata, Y. Ichiba, T. Yamaguchi, K. Kanamaru, H. Tomimoto, "Neuromelanin magnetic resonance imaging in Parkinson's disease and multiple system atrophy", *Eur. Neurol.*, Vol. 70, No. 1-2, pp. 70-77, 2013.
- [14] H. J. Ahn, J. Chin, A. Park, B. H. Lee, S. W. Seo, D. L. Na, "Seoul Neuropsychological Screening Battery-dementia version (SNSB-D): a useful tool for assessing and monitoring cognitive impairments in dementia patients", *J. Korean Med. Sci.*, Vol. 25, No. 7, pp. 1071-1076, 2010.
- [15] D. A. Gold, "An examination of instrumental activities of daily living assessment in older adults and mild cognitive impairment", *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, Vol. 34, No. 1, pp. 11-34, 2012.
- [16] C. Y. Wang, M. H. Hu, H. Y. Chen, R. H. Li, "Self-reported mobility and instrumental activities of daily living: test-retest reliability and criterion validity", *J. Aging Phys. Act.*, Vol. 20, No. 2, pp. 186-197, 2012.
- [17] L. Monaci, R. G. Morris, "Neuropsychological screening performance and the association with activities of daily living and instrumental activities of daily living in dementia: baseline and 18- to 24-month follow-up", *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, Vol. 27, No. 2, pp. 197-204, 2012.
- [18] A. Gmitrowicz, A. Kucharska, "Developmental disorders in the fourth edition of the American classification: diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM IV—optional book)", *Psychiatr. Pol.*, Vol. 28, No. 5, pp. 509-521, 1994.
- [19] D. A. Regier, W. E. Narrow, M. B. First, T. Marshall, "The APA classification of mental disorders: future perspectives", *Psychopathology*, Vol. 35, No. 2-3, pp. 166-170, 2002.
- [20] K. R. Chaudhuri, D. G. Healy, A. H. Schapira, "Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management", *Lancet Neurol.*, Vol. 5, No. 2, pp. 235-245, 2006.
- [21] A. W. Willis, M. Schootman, N. Kung, B. A. Evanoff, J. S. Perlmutter, B. A. Racette, "Predictors of survival in patients with Parkinson disease", *Arch. Neurol.*, Vol. 69, No. 5, pp. 601-607, 2012.
- [22] A. Athinoula, "Martinos Center for Biomedical Imaging, FreeSurfer", available from <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>.
- [23] H. Braak, D. Sandmann-Keil, W. Gai, E. Braak, "Extensive axonal Lewy neurites in Parkinson's disease: a novel pathological feature revealed by alpha-synuclein immunocytochemistry", *Neurosci. Lett.*, Vol. 265, No. 1, pp. 67-69, 1999.
- [24] H. Braak, K. Del Tredici, W. P. Gai, E. Braak, "Alpha-synuclein is not a requisite component of synaptic boutons in the adult human central nervous system", *J. Chem. Neuroanat.*, Vol. 20, No. 3-4, pp. 245-252, 2000.
- [25] I. Liepelt-Scarfone, K. Gauss, W. Maetzler, K. Müller, C. Bormann, M. Fruhmann Berger, M. Timmers, J. Streffer, D. Berg, "Evaluation of progression markers in the premotor phase

- of Parkinson's disease: the progression markers in the premotor phase study", *Neuroepidemiology*, Vol. 41, No. 3-4, pp. 174-182, 2013.
- [26] W. W. Beatty, K. A. Ryder, S. T. Gontkovsky, J. G. Scott, K. L. McSwan, K. J. Bharucha, "Analyzing the subcortical dementia syndrome of Parkinson's disease using the RBANS", *Arch. Clin. Neuropsychol.*, Vol. 18, No. 5, pp. 509-520, 2003.
- [27] J. Bergman, V. Lerner, "Successful use of donepezil for the treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson's disease", *Clin. Neuropharmacol.*, Vol. 25, No. 2, pp. 107-110, 2002.
- [28] B. Pillon, B. Deweer, Y. Agid, B. Dubois, "Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases", *Arch. Neurol.*, Vol. 50, No. 4, pp. 374-379, 1993.
- [29] B. Pillon, B. Dubois, A. Ploska, Y. Agid, "Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy", *Neurology*, Vol. 41, No. 5, pp. 634-643, 1991.
- [30] L. Apostolova, G. Alves, K. S. Hwang, S. Babakchian, K. S. Bronnick, J. P. Larsen, P. M. Thompson, Y. Y. Chou, O. B. Tysnes, H. K. Vefring, M. K. Beyer, "Hippocampal and ventricular changes in Parkinson's disease mild cognitive impairment", *Neurobiol. Aging*, Vol. 33, No. 9, pp. :2113-2124, 2012.
- [31] T. O. Dalaker, R. Zivadinov, D. P. Ramasamy, et al., "Ventricular enlargement and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease", *Mov. Disord.*, Vol. 26, No. 2, pp. 297-301, 2011.