

Original Article

정량적 자화율 맵핑을 통한 뇌 철분 침착과 파킨슨병의 연관성 분석

전규리¹, 이한결^{2,3}, 권승원^{2,3}, 조승연^{1,3}, 정우상^{2,3}, 문상관^{2,3}, 박정미^{1,3}, 고창남^{1,3}, 박성욱^{1,3*}

¹강동경희대학교병원 뇌신경센터 한방내과, ²경희의료원 한방순환신경내과

³경희대학교 한의과대학 순환·신경내과

The Analysis of relation to brain iron deposition of Parkinson's Disease using Quantitative Susceptibility Mapping

Gyu-Ri Jeon¹, Han-Gyul Lee^{2,3}, Seung-won Kwon^{2,3}, Seung-Yeon Cho^{1,3}, Woo-Sang Jung^{2,3}
Sang-Kwan Moon^{2,3}, Jung-Mi Park^{1,3}, Chang-Nam Ko^{1,3}, Seong-Uk Park^{1,3*}

¹Stroke and Neurological Disorders Center, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul, Republic of Korea

²Department of Cardiology and Neurology of Korean Medicine, Kyung Hee University Medical Center, Seoul, Republic of Korea

³Department of Cardiology and Neurology, College of Korean Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Republic of Korea

Objectives: This study aimed to investigate the levels of brain iron deposition in Parkinson's disease (PD) patients using Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) and to determine whether distinctions compared to the general population exist. Furthermore, we examined potential variations in iron deposition among different PD subtypes.

Methods: Structural brain imaging was conducted on 75 participants at Gangdong Kyung Hee University Hospital between August 2017 and May 2020. PD patients were categorized into Tremor Dominant (TD) and Postural Instability and Gait Difficulty (PIGD) subtypes. Voxel-based morphometry and QSM were employed to compare voxel-wise magnetic susceptibility across the entire brain between Normal Controls (NC) and PD groups. Subsequently, QSM values were compared between TD and PIGD groups.

Results: QSM values were compared among 46 PD patients and 23 normal controls, as well as between TD (n=22) and PIGD (n=24) groups. Voxel-based QSM analysis revealed no significant differences between groups. Similarly, ROI-based QSM analysis showed no significant distinctions.

Conclusions: No significant variations were observed between the PD patient group, NC group, or PD subtypes. This study systematically compared QSM values across a broad range of brain regions potentially linked to PD pathology. Additionally, the subdivision of the PD group into TD and PIGD subtypes for QSM-based iron deposition analysis represents a meaningful and innovative approach.

Key Words : Parkinson's disease, QSM, Brain, Iron, Subtype

• Received : 20 January 2024

• Revised : 5 February 2024

• Accepted : 16 February 2024

• Correspondence to : Seong-Uk Park

Stroke and Neurological Disorders Center, Kyung Hee University Hospital at Gangdong,

892 Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul, 05278, Republic of Korea

Tel : +82-2-440-6217, Fax : +82-2-440-7171, E-mail : seonguk.kr@gmail.com

서론

파킨슨병의 병리학적 특징은 주로 흑질 선조체의 도파민 세포의 손실과 루이소체(Lewy bodies)라는 비정상적인 단백질 복합체의 침착에서 기인한다. 특히 선조체의 도파민성 뉴런의 말단이 손실되는데¹⁾, 정상적인 노화에서 볼 수 있는 패턴과 다르게 흑질의 치밀부(substantia nigra pars compacta, SNc)의 복부 측면 및 꼬리에 집중된다²⁾.

파킨슨병의 확진은 병태생리적 특성에 따라 사후 부검을 통해 가능하다. 이러한 질병의 특성으로 인해 임상에서는 파킨슨병 진단을 임상 증상에 의존하게 된다. 파킨슨병의 임상 진단은 질병의 초기 단계 및 단일 시점에서 평가될 때 특히 어렵다³⁾. 현재 사용되는 파킨슨병의 진단법 중 신뢰할 수 있고 쉽게 적용할만한 진단 테스트나 마커는 아직 없다.

정량적 자화율 맵핑(Quantitative susceptibility mapping, QSM)은 조직의 자화율에 민감한 자기공명영상법(Magnetic resonance imaging, MRI)으로 QSM에 의해 측정된 자화율이 철분 농도와 상관관계가 있어 뇌의 철분 침착을 확인하는 효과적인 방법을 제공한다. 철분은 신경 퇴행성 질환의 병리와 관련이 있으며, 일반적으로 QSM은 각 질환의 병리와 관련된 뇌의 영역에서 철분 함량의 증가를 나타낸다⁴⁾. 기존 연구에서 통해 QSM은 신경 변성 조사에서 유망한 도구임을 시사하고 있다⁵⁾.

최근 QSM을 이용하여 파킨슨병 환자의 철분 침착 패턴을 분석하고, 질병 단계와 QSM과의 연관성 등을 확인하려는 연구가 시도되고 있다. 파킨슨병에서 철분 수치는 특히 흑질 선조체 도파민계에서 높다⁶⁾, 이러한 기존 연구 결과를 바탕으로 파킨슨병의 병리와 관련된 부위를 중심으로 QSM을 사용한 연구가 진행되고 있다. 그러나 파킨슨병에 대한 QSM 연구의 수가 아직 제한적이며, 연구결과도 확립되어 있지 않은 상황이다.

파킨슨병은 환자별로 임상 증상 및 진행 경과에서

차이가 있다. 이러한 임상적 이질성을 바탕으로 파킨슨병을 여러 하위 유형으로 나누는 시도가 진행되었다⁷⁾. 파킨슨병의 아형에 따라 다른 약리 반응을 보이고 기전, 경과 및 예후에서도 차이가 있는 것으로 밝혀졌다⁸⁾. 따라서 아형 분류에 따른 접근의 필요성이 대두되고 있으며, 이에 대한 추가적인 진단 연구도 필요한 실정이다. 영상검사, 바이오마커 등 여러 방식으로 접근해보는 것이 필요하며, 다양한 영상검사를 이용하여 떨림 우세형(Tremor dominant, TD) 파킨슨병 아형 및 보행장애-자세불안형(Postural instability and gait difficulty, PIGD) 파킨슨병 아형별 차이를 검증하기 위한 연구가 시도되고 있으나 명확히 밝혀진 바는 없다^{9,10)}.

이에 본 연구에서는 QSM을 활용하여 파킨슨병 환자와 정상 대조군의 뇌의 철분 침착 차이를 확인하고, 아울러 질병의 예후 및 치료 방향이 달라질 수 있는 파킨슨병 아형에 따른 차이를 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 설계

본 연구는 2017년 8월부터 2020년 5월까지 강동경희대학교병원 뇌신경센터 한방내과에서 파킨슨병 환자군과 정상 대조군을 모집하여 진행하였다. 모든 연구 대상자들은 연구의 배경, 방법, 잠재적 위험 및 이익, 비밀 보장 등에 대한 충분한 설명을 듣고 자발적으로 동의서를 작성한 후 연구에 참여하였다. 본 임상연구의 모든 과정은 Helsinki 선언(South Africa Amendment, 1996.10.)의 윤리규정과 의약품임상시험 관리기준(Korea Good Clinical Practice, KGCP)을 준수하여 진행되었다. 본 연구는 과학적, 윤리적 연구 수행을 위해 강동경희대학교 한방병원 기관생명윤리위원회(KHNMC-OH-IRB No.2017-07-005-002)의 승인을 받아 시행되었다.

2. 연구 대상

1) 선정 기준

- (1) 특발성 파킨슨병(Idiopathic Parkinson's disease)로 진단된 자(United Kingdom Parkinson's Disease Bank Criteria)¹¹⁾
- (2) 최근 2주 이상 항파킨슨병 약제 종류 및 용량 변화 없이 복용하고 있으며 안정된 상태로 유지되고 있는 자
- (3) The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)을 통해 TD subtype 또는 PIGD subtype으로 분류된 자
- (4) 자기공명영상 촬영을 위한 결격 사유에 해당하지 않는 자
- (5) 본 연구 전체 과정에 대한 설명을 듣고 서면 동의한 자

2) 제외 기준

- (1) 뇌혈관질환이나 종양, 감염 등으로 인한 속발성 혹은 증후성 Parkinsonism 환자
- (2) 다른 신경질환과 병합되어 뇌영상에 영향을 줄 수 있는 Parkinson-plus 환자
- (3) 간, 심장 및 신장 질환 등 중증의 내과 질환자
- (4) 임신 중 또는 뇌전증 병력이 있거나 치매 진단을 받은 자
- (5) 알코올 혹은 약물중독, 정신과 약물 복용 중인 자
- (6) 보행에 영향을 줄 수 있는 하지부 질환 및 운동기능 장애가 있는 자
- (7) 인지기능 저하로 연구에 동의를 표하고 협조하기 어려운 자
- (8) 기타 연구 참여에 부적절하다고 연구자가 판단한 경우

3) 비교를 위한 정상 대조군

- (1) 뇌혈관질환, 퇴행성 뇌질환, 종양, 감염 등 뇌영상에 영향을 줄 수 있는 질환이 없는 자

- (2) 간장, 심장 및 신장 질환 등 중증의 내과 질환이 없는 자
- (3) 임신 중 또는 뇌전증 및 치매 병력이 없는 자
- (4) 알코올 혹은 약물중독, 정신과 약물 복용에 해당하지 않는 자
- (5) 보행에 영향을 줄 수 있는 하지부 질환 및 운동기능 장애가 없는 자
- (6) 본 연구 전체 과정에 대한 설명을 듣고 서면 동의한 자

3. 연구 과정

- (1) 연구 참여에 동의한 환자들을 대상으로 면담을 통하여 연령, 과거력, 임신 여부, 복용 약물(항파킨슨병 약제, 최근 2주 동안 종류 및 용량 변경 여부 포함) 등을 확인하고 적합성 여부를 판정한다.
- (2) 특발성 파킨슨병 진단을 확인한다.
- (3) 선별검사로 UPDRS 검사 중 Part II, III 및 MMSE-K를 평가한다.
- (4) UPDRS 상 Tremor score/PIGD score가 1.0 이하인 경우 PIGD군에 배정하고, 1.5 이상인 경우 TD군으로 배정한다.
- (5) Brain MRI를 시행하여 3D T1 영상을 획득한다.
- (6) QSM 프로세싱 과정을 통해 QSM 영상을 획득한다.
- (7) 모집된 파킨슨병 환자군과 연령과 성별을 matching한 정상 대조군을 모집하여 동일한 방법으로 뇌 영상을 획득한다.
- (8) Voxel-based morphometry(VBM)를 사용하여 전반적인 뇌의 용적을 측정한다.
- (9) 복셀 기반 QSM 분석을 진행한다.
- (10) 선정된 뇌의 관심 영역(Region of interest, ROI)을 중심으로 정상 대조군과 파킨슨병 환자군 전체를 비교하고, 정상 대조군, PIGD 군, TD군의 영상 결과를 비교한다.

4. MRI 데이터 획득

뇌영상은 3 Tesla Philips Achieva 5.3.0(Philips, Netherlands)을 이용하여 획득하였다. 뇌의 구조적 영상을 획득하기 위해 T1-weighted 3D gradient, T2 FLAIR(fluid attenuated inversion recovery), 3D multi-echo Susceptibility weighted imaging (SWI), Diffusion tensor imaging(DTI) 영상을 획득하였다. 영상의 측정 변수는 Table 1과 같다.

Table 1. MRI Data Acquisition

	Structural MRI
MR scanner	3T, Philips Achieva 5.3.0
TR	9.9 ms
TE	4.6 ms
FOV	240 x 240 x 190 (x, y, z)
Flip angle	8°
Voxel-size	1.0 x 1.0 x 1.0
Slice number	190

MRI : Magnetic resonance imaging; TR, repetition time; TE, echo time; FOV, field of view

5. 영상 프로세싱

1) 복셀 기반 QSM 분석

Voxel-Based Morphometry(VBM)는 구조적 뇌 이미지의 차이를 식별하기 위한 접근 방식으로, QSM 맵 재구성(QSM map reconstruction) 및 공간 정규화(spatial normalization)의 2단계로 진행하였다. 첫째, 자화율 맵 재구성은 phase unwrapping, 배경 제거 및 쌍극자 반전(dipole inversion)으로 구성된다. Laplacian 기반 기술(Laplacian phase unwrapping)을 사용하여 위상 데이터를 추출하고 래핑을 해제하였고, 3D V-SHARP를 적용하여 배경 영역을 제거하였다. 그 후 QSMnet+ 프로세스는 <https://github.com/SNU-LIST/QSMnet>을 바탕으로 진행되었다.

둘째, $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ 로 재추출한 영상인 1stecho magnitude 이미지를 3D T1 강조 이미지에 공동 등록했다. 첫 번째 과정 이후에 생성된 자화율 맵은 첫

번째 에코의 크기 영상과 3D T1 강조 영상의 공동 등록을 기반으로 변환되었다. 각각의 공동 등록된 QSM 맵은 Montreal Neurological Institute(MNI) 템플릿으로 공간 정규화 및 평활화(8mm Full Width Half Maximum, FWHM)를 수행하였다. 이진 마스크(binary mask)에 VBM 분석을 통해 생성된 회색 물질 마스크를 곱하여 회색 물질의 민감도에 대한 미묘한 변화를 감지하였다. 통계적 매개변수 맵핑 12(Statistical Parametric Mapping 12, SPM12)와 MATLAB R2019b(The Mathworks, Natick, MA)를 분석에 사용하였다.

2) ROI 기반 QSM 분석

철분 함량이 많다고 알려진 뇌 부위가 파킨슨병 병리기전에 어느 정도 관여하고 있다는 가설 하에 SN, 담창구(globus pallidus, GP), 피각(putamen), 적핵(red nucleus, RN), 꼬리핵 머리(head of caudate nucleus), 시상(thalamus)을 철분침착기반 ROI로 선정하였다¹³⁾. 파킨슨병 초기 질병 단계에서 알파-시누클레인(α -synuclein) 단백질 집합체가 루이소체 형태로 뇌간에서 발생하며, 내후각피질, 안와전두피질, 해마결이랑, 편도체, 전두엽 등 취약한 부위로 점차 확산되는 병리과정을 고려하고¹⁴⁾ 파킨슨병에서 철분의 축적이 알파-시누클레인 응집과 관련이 있다고 가정하면¹⁵⁾, 이러한 영역에서 자화율이 증가할 수 있다. 따라서 뇌섬(insula)과 췌기앞소엽(precuneus)도 ROI로 선정하였다. 그리고 보조운동영역인 중심앞이랑(precentral gyrus) 및 중심뒤이랑(postcentral gyrus)을 추가하였다. ROI는 WFU PickAtlas 소프트웨어 (fmri.wfubmc.edu/software/pickatlas)를 사용하여 평활화 단계(smoothing step) 없이 뇌 아틀라스 공간에 자동으로 맵핑되었다. MarsBar 소프트웨어 (marsbar.sourceforge.net)를 사용하여 정의된 10개의 ROI에서 좌우 QSM 값의 평균값을 얻었다. 이후 Cerebrospinal fluid(CSF)와 비교해 QSM 데이터를 정규화시켰다.

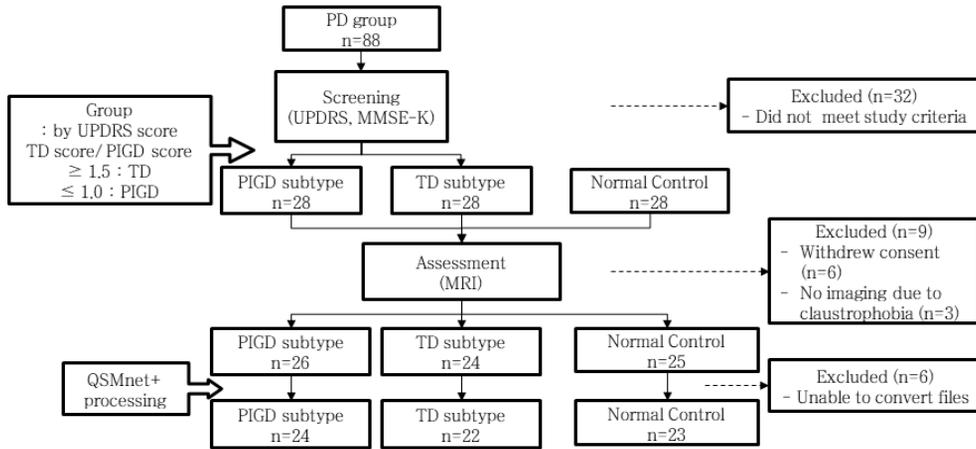


Fig. 1. Study flow chart

UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MMSE-K, Korean version of Mini-Mental State Examination; TD, Tremor dominant; PIGD, Postural instability and gait difficulty; QSM, Quantitative susceptibility mapping

6. 파킨슨병 환자군 아형 분류

선별 검사 시 작성된 UPDRS 점수를 이용하여 Jankovic 등의 파킨슨병 아형분류에 따라 환자들을 TD 파킨슨병 환자, PIGD 파킨슨병 환자 2가지 유형으로 구분하였다⁹⁾. 떨림과 연관된 UPDRS 문항 2.16, 3.20, 3.21 문항을 합산하여 평균 떨림 점수 (average global tremor score)를, 보행장애 및 자세 불안과 관련된 항목인 2.13, 2.14, 2.15, 3.29, 3.30 문항을 합산하여 평균 보행장애-자세불안 점수 (average global postural instability-gait difficulty score, PIGD score)를 계산하였다. 이를 통하여 평균 떨림 점수/평균 보행장애-자세불안 점수가 1.5 이상인 경우를 TD subtype 군으로, 1.0 이하인 경우를 PIGD subtype 군으로 배정하였다.

7. 통계 분석

소프트웨어 Matlab과 SPM12, Medcalc를 사용하여 분석하였다. 복셀 기반 QSM 분석 통계의 경우 voxel-wise analysis of covariance tests를 사용하였으며, Family wise error rate(FWE) p-value < 0.001 시 유의성이 있는 것으로 검증하였다. ROI 기

반 QSM 분석 통계의 경우 정상 대조군(Normal control, NC)과 파킨슨병 환자군의 차이는 2 sample t-test를, 정상 대조군, PIGD군, TD군 3군 간의 차이는 analysis of covariance (ANCOVA)를 사용하였으며, 공변량(covariate)으로 age를 설정하였다. p-value < 0.05 시 통계적 유의성이 있는 것으로 검증하였다.

결 과

1. 일반적 특징

2017년 8월부터 2020년 5월까지 강동경희대학교 병원 뇌신경센터 한방내과에 내원한 파킨슨병 환자 총 88명을 모집하여 screening test를 시행하였다. 선정 기준에 따라 56명을 두 subtype인 PIGD군 28명, TD군 28명으로 분류하였다. 이후 연령과 성별을 고려하여 정상 대조군을 28명 모집하였다. 총 84명 중 6명의 동의 철회와 3명의 폐쇄 공포로 인한 검사 진행 불가 인원을 제외한 총 75명을 대상으로 영상검사를 진행하였다. QSMnet+ processing을 거치면서 파일 변환이 불가능한 각 군의 2명씩을 제외한 후 최종 결과를 분석하였다(Fig. 1).

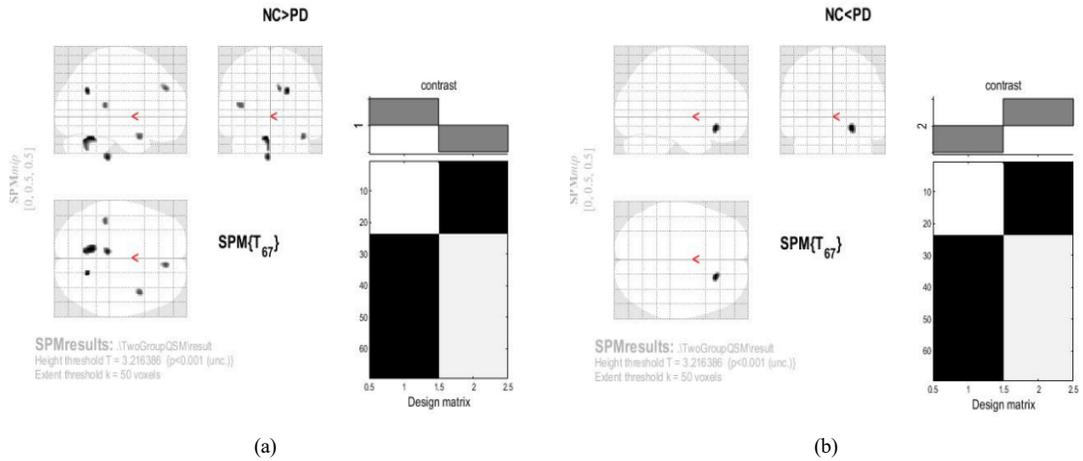


Fig. 2. Voxel-based analysis of the area where increased QSM values between Normal control and PD group (a), (b) SPM results: Height threshold $T = 3.216386 \{p < 0.001(unc.)\}$ Extent threshold $k = 50$ voxels

모집군의 일반적인 특성을 분석한 결과 PIGD군의 평균 연령이 66세로 가장 높았고, TD군은 61.45세, 정상 대조군은 58.56세로 세 군 간 유의한 차이를 보였다. 파킨슨병 환자군을 모집한 후 연령과 성별을 고려하여 정상 대조군을 모집하였으나, 최종 영상분석을 완료한 대상자들 간에 나이에서 유의한 차이를 보이는 한계가 있다. 그러나 CSFV(Cerebrospinal fluid volume), GMV(Gray matter volume), WMV(White matter volume), TIV(Total intracranial

volume)에서는 유의한 차이가 없었다(Table 2).

2. 복셀 기반 QSM 분석 결과

1) 파킨슨병 환자군과 정상 대조군 비교

복셀을 기반으로 하여 파킨슨병 환자군과 정상 대조군의 QSM을 비교한 결과 유의미하게 차이를 보이는 영역은 없었다(Fig. 2). 정상 대조군에서 파킨슨병 환자군보다 QSM 값이 큰 영역, 파킨슨병 환자군에서 정상 대조군보다 QSM 값이 큰 영역을

Table 2. Baseline Characteristics of Participants

Characteristics	NC (n=23)	PIGD (n=24)	TD (n=22)	p-value
Age (years)	58.56 ± 9.93	66 ± 7.35	61.45 ± 9.80	0.023*
CSFV	384.73 ± 83.41	413.70 ± 64.02	413.36 ± 66.67	0.567
GMV	615.08 ± 49.11	598.29 ± 59.75	619.27 ± 68.29	0.73
WMV	504.21 ± 59.51	504 ± 53.91	529.18 ± 74.47	0.893
TIV	1504.21 ± 135.27	1516 ± 115.83	1561.81 ± 165.11	0.665
MMSE-K	-	28.25 ± 1.79	28.86 ± 1.64	0.235
UPDRS Part II	-	9.17 ± 5.21	5.86 ± 4.45	0.026*
UPDRS Part III	-	13.04 ± 10.13	10.05 ± 7.81	0.27

Data analysed by one-way ANOVA test. Shown as mean ± standard deviation. $p < 0.05$, statistically significant. NC, Normal control; PIGD, Postural instability and gait difficulty; TD, Tremor dominant; FWE, Family wise error rate; CSFV, Cerebrospinal fluid volume; GMV, Gray matter volume; WMV, White matter volume; TIV, Total intracranial volume; MMSE-K, Korean version of Mini-Mental State Examination; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale

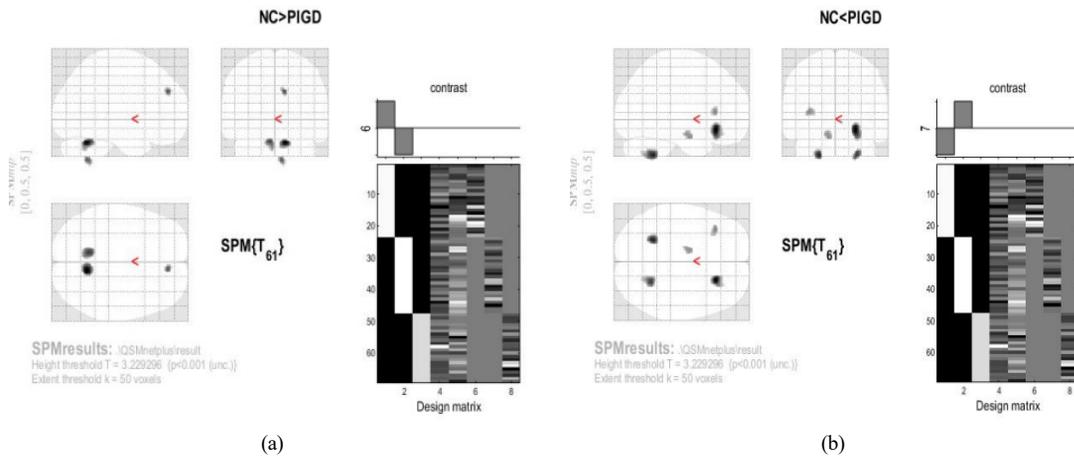


Fig. 3. Voxel-based analysis of the area where increased QSM values between Normal control and PIGD group (a), (b) SPM results: Height threshold T = 3.229296 {p<0.001(unc.)} Extent threshold k=50 voxels

Table 3에 정리하였다.

- 2) 정상 대조군 및 파킨슨병 환자군 아형별 비교
- (1) 정상 대조군과 PIGD군 비교

복셀을 기반으로 하여 정상 대조군과 PIGD군의 QSM을 비교한 결과 유의미하게 차이를 보이는 영역은 없었다(Fig. 3). 정상 대조군에서 PIGD 보다 QSM 값이 큰 영역, PIGD군에서 정상 대조군보다

Table 3. Comparison of QSM Values between Normal Control and PD Group

Group Analysis	Cluster size	Cluster location	BA	Talairach coordinates			Z score
NC>PD	241	Left cerebellum Anterior lobe		-8.24	-50.61	-24.98	3.89
		Left cerebellum Posterior lobe Cerebellar tonsil		-5.36	-55.35	-34.39	3.57
	57	Right cerebrum Occipital lobe Precuneus	31	17.01	-60.2	24.09	3.87
		94		-6.09	-28.3	-41.75	3.78
	65	Right cerebrum Frontal lobe Medial frontal gyrus	6	7.03	35.46	36.58	3.62
	68	Right cerebrum Temporal lobe Superior temporal gyrus	38	37.22	7.58	-16	3.6
	56	Left cerebrum Temporal lobe Superior temporal gyrus	41	-39.2	-36.24	11.89	3.56
PD>NC	114	Right cerebrum Frontal lobe Inferior frontal gyrus	47	20.51	25.51	-6.47	3.72

NC, Normal control; PD, Parkinson's disease; BA, Brodmann area.

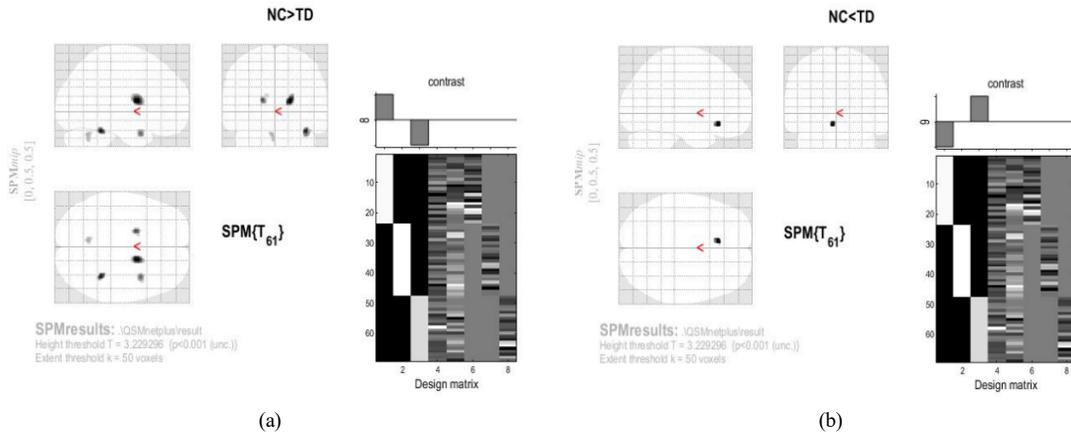


Fig. 4. Voxel-based analysis of the area where increased QSM values between Normal control and Tremor dominant group (a), (b) SPM results: Height threshold $T = 3.229296$ { $p < 0.001$ (unc.)} Extent threshold $k = 50$ voxels

QSM 값이 큰 영역을 Table 4에 정리하였다.

(2) 정상 대조군과 TD군 비교

복셀을 기반으로 하여 정상 대조군과 TD군의 QSM을 분석한 결과 유의미하게 차이를 보이는 영역은 없었다(Fig. 4). 정상 대조군에서 TD 보다 QSM

Table 4. Comparison of QSM Values between Normal Control and PIGD Group

Group Analysis	Cluster size	Cluster location	BA	Talairach coordiantes			Z score
NC>PIGD	294	Right cerebellum Anterior lobe Dentate		8.89	-53.41	-25.86	4.239
	276	Left cerebellum Anterior lobe		-9.17	-50.65	-24.55	3.880
	72	Right cerebrum Frontal lobe	6	7.05	36.52	35.33	3.775
	70	Right cerebellum Posterior lobe		4.96	-50.29	-43.19	3.749
PIGD>NC	436	Right cerebrum Frontal lobe Inferior frontal gyrus	47	21.41	24.87	-4.72	4.481
	187	Left cerebellum Posterior lobe Cerebellar tonsil		-21.46	-46.36	-39.21	4.204
	202	Right cerebellum Posterior lobe Cerebellar tonsil		22.93	-49.51	-37.41	4.048
	104	Left cerebrum Sub-lobar insula	13	-32.98	21.92	13	3.638
	82	Left cerebrum Limbic lobe Parahippocampal gyrus	34	-10.51	-5.05	-14.85	3.594

NC, Normal control; PIGD, Postural instability and gait difficulty; BA, Brodmann area.

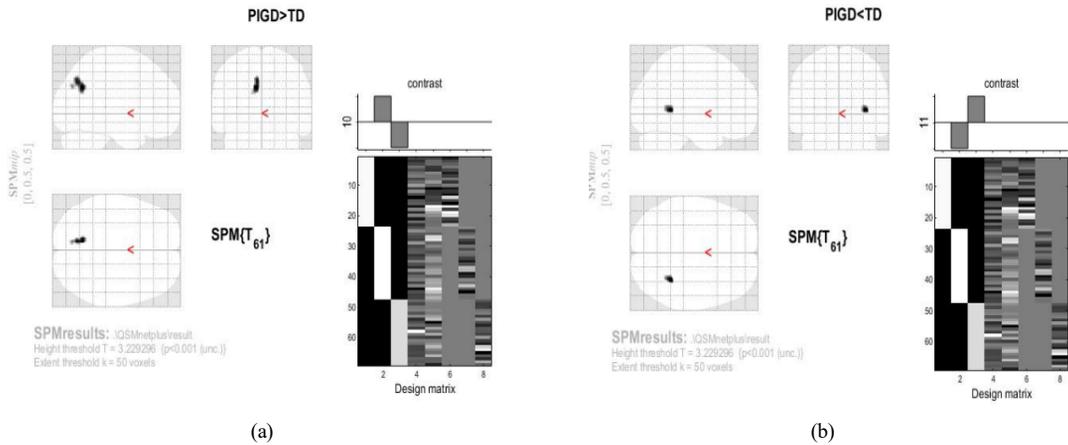


Fig. 5. Voxel-based analysis of the area where increased QSM values between PIGD and Tremor dominant group (a), (b) SPM results: Height threshold $T = 3.229296$ $\{p < 0.001(\text{unc.})\}$ Extent threshold $k = 50$ voxels

값이 큰 영역, TD군에서 정상 대조군보다 QSM 값이 큰 영역을 Table 5에 정리하였다.

(3) TD군과 PIGD군 비교

복셀을 기반으로 하여 파킨슨병 환자군의 두 아형 간에 QSM을 분석한 결과 유의미하게 차이를 보

는 영역은 없었다(Fig. 5). TD에서 PIGD 보다 QSM 값이 큰 영역, PIGD에서 TD보다 QSM 값이 큰 영역을 Table 6에 정리하였다.

3. ROI 기반 QSM 분석 결과

1) 파킨슨병 환자군과 정상 대조군 비교

Table 5. Comparison of QSM Values between Normal Control and Tremor Dominant Group

Group Analysis	Cluster size	Cluster location	BA	Talairach coordinates			Z score
NC>TD	210	Right cerebrum Sub-lobar caudate		14.13	0.46	14.47	4.133
	77	Right cerebellum Anterior lobe culmen		33.87	-39.83	-21.44	3.997
	78	Left cerebrum Sub-lobar lentiform nucleus		-17.82	-0.91	15.15	3.756
		Left cerebrum Sub-lobar caudate		-12.34	-0.06	20.73	3.154
	84	Right cerebrum Temporal lobe Superior temporal gyrus	38	34.03	7.94	-19.62	3.637
59	Left cerebellum Anterior lobe Dentate			-6.39	-54.73	-26.24	3.327
	62	Left cerebrum Limbic lobe Anterior cingulate	24	-6.34	23.75	-6.64	3.855

NC, Normal control; TD, Tremor dominant; BA, Brodmann area.

ROI를 기반으로 한 QSM 값은 좌우 영역의 평균 값을 사용하였다. 정상 대조군과 파킨슨병 환자군의 QSM을 분석한 결과는 다음과 같다(Table 7). 두 군 간에 QSM 값은 precuneus에서 유의미한 차이를 보였다. 그러나 정상 대조군과 파킨슨병 환자군의 자화율 값이 각각 음수로 나타나 반자성 물질이 측정된 것으로 여겨진다.

2) 정상 대조군 및 파킨슨병 환자군 아형별 비교
ROI를 기반으로 하여 정상 대조군과 파킨슨병 환

자군의 QSM을 분석한 결과는 다음과 같다(Table 8). 세 군 간에 유의미한 차이를 가지는 영역은 없었다.

고 찰

본 연구에서는 QSM을 이용하여 파킨슨병 환자들의 특징적인 뇌 철분 침착 분포 여부를 확인하고자 파킨슨병 환자군과 정상 대조군의 뇌 영역에 따른 철분 침착 차이를 비교하였다. 추가적으로 파킨슨병 환자군을 아형 분류에 따라 TD군 및 PIGD군으로

Table 6. Comparison of QSM Values between PIGD and Tremor Dominant Group

Group Analysis	Cluster size	Cluster location	BA	Talairach coordiantes			Z score
PIGD>TD	236	Left cerebrum Parietal lobe Precuneus	31	-9.84	-62.47	24.32	3.714
		Left cerebrum Occipital lobe Cuneus	7	-9.96	-68.85	31.82	3.629
		Left cerebrum Occipital lobe Cuneus	18	-8.52	-75.32	25.82	3.350
TD>PIGD	114	Right cerebrum Limbic lobe Parahippocampal gyrus	30	29.36	-47.88	3.39	3.690

PIGD, Postural instability and gait difficulty; TD, Tremor dominant; BA, Brodmann area.

Table 7. Comparison of QSM Values between Normal Control and PD Group

	NC (n=23)	PD (n=46)	p-value
Head of caudate nucleus	0.01176 ± 0.00999	0.00993 ± 0.00767	0.132
Insula	-0.0191 ± 0.00758	-0.0194 ± 0.009550	0.365
Postcentral gyrus	-0.011 ± 0.00874	-0.0113 ± 0.00625	0.056
Precentral gyrus	-0.0097 ± 0.00861	-0.0097 ± 0.00627	0.071
Precuneus	-0.0103 ± 0.00913	-0.0107 ± 0.00627	0.033*
Putamen	0.01921 ± 0.01906	0.01552 ± 0.01514	0.19
Red nucleus	0.06964 ± 0.03103	0.05945 ± 0.02819	0.572
Substantia nigra	0.08147 ± 0.03995	0.09184 ± 0.03284	0.263
Thalamus	-0.0125 ± 0.00791	-0.0142 ± 0.00688	0.419
Globus pallidus	0.05542 ± 0.01682	0.05367 ± 0.0199	0.397

Data analysed by 2 sample t-test. Shown as mean ± standard deviation. *p**<0.05, statistically significant.

NC, Normal control; PD, Parkinson's disease

나누어 그에 따른 철분 침착의 차이를 확인하였다.

먼저 복셀 기반 QSM을 분석한 결과 파킨슨병 환자군이 정상 대조군에 비해 QSM 값이 유의하게 높은 영역은 없었다. 또한 파킨슨병 환자군의 아형별 차이를 분석했을 때 PIGD군과 TD군 간에 유의한 차이가 있는 영역 또한 없었다. 이는 기존에 진행된 파킨슨병 환자들을 대상으로 한 복셀 기반 QSM 연구 결과들과 대조적이다¹⁶⁾. 그러나 복셀 기반 QSM 분석은 이미지 등록의 불완전성 및 백질의 자성 방향성 영향 등으로 인하여 오류가 발생하기 쉽다¹⁷⁾. 따라서 추가적으로 ROI 기반 QSM 연구를 진행하였다.

ROI 기반 QSM 분석은 상대적으로 오류가 적다. 그러나 ROI를 기반으로 한 QSM 분석을 진행한 결과 모든 ROI 영역에서 철분 침착과 관련된 유의한 결과를 보이지 않았다. 파킨슨병 환자군과 정상 대조군 간에 QSM 값이 유의하게 차이가 있는 영역은 Precuneus였다. 그러나 정상 대조군과 파킨슨병 환자군의 QSM 값이 모두 음수로 이는 단순한 철분 침착만을 나타낸 수치로 볼 수 없다. QSM 값에서 음수 값은 미엘린 등의 반자성을 띠는 물질을 나타내는 것으로, 철분 침착 정도만 나타내는 정확한 결과라고 볼 수 없다. 측정된 값의 원인 물질을 정확히

확인하기 위해서는 추가적인 조직병리학적 연구가 필요하다.

기존에 진행된 파킨슨병에 대한 QSM 연구를 살펴보면 파킨슨병 병리의 중심영역인 SN을 위주로 진행되었다¹⁸⁾. 파킨슨병 환자에 대한 QSM 연구에서 정상 대조군에 비해 파킨슨병 환자의 SN에서 주로 더 높은 자화율을 보였으며, 이는 SN이 파킨슨병 환자에서 병리학적으로 연관된 부위를 암시한다. 그러나 기저핵(basal ganglia), RN, thalamus 및 해마(hippocampus)를 포함한 다른 피질 하 구조에서는 자화율이 증감 여부가 일치하지 않았다.

지금까지 진행된 파킨슨병 환자에 대한 QSM의 연구 중 33개 연구에서 SN 또는 그 하위 영역을 조사하였으며, 그 중 30개(90.9%)는 파킨슨병 환자군에서 자화율이 크게 증가했다고 보고되었다. 다음으로 많이 조사된 영역은 RN으로, 7개(31.8%)의 연구에서 증가된 자화율을 보고했다. 이외에 파킨슨병 환자의 기저핵에서는 통계적으로 유의미하지는 않지만 높은 비율로 basal ganglia의 자화율이 낮아지는 경향이 보고되었다(Putamen: 22개 중 8, GP: 21개 중 8, CN: 18개 중 9)¹⁸⁾. 본 연구 결과에서도 또한 통계적으로 유의미하지는 않으나 basal ganglia 중 CN과 GP에서의 자화율이 낮아지는 경향을 보였다.

Table 8. Comparison of QSM Values between Normal Control, PIGD, and Tremor Dominant Group

Total (n=69)	NC (n=23)	PIGD (n=24)	TD (n=23)	F-ratio	p-value
Head of caudate nucleus	0.01265	0.01106	0.00777	2.105	0.13
Insula	-0.01845	-0.01965	-0.01984	0.266	0.767
Postcentral gyrus	-0.009939	-0.01239	-0.01117	0.688	0.506
Precentral gyrus	-0.008613	-0.01108	-0.009318	0.78	0.463
Precuneus	-0.009251	-0.01139	-0.01103	0.578	0.564
Putamen	0.02219	0.01402	0.01403	2.176	0.122
Red nucleus	0.07286	0.06008	0.0554	2.247	0.114
Substantia nigra	0.08542	0.09174	0.08781	0.183	0.833
Thalamus	-0.0122	-0.01463	-0.01404	0.641	0.53
Globus pallidus	0.05551	0.05705	0.04988	0.883	0.418

Data analysed by ANCOVA test. Shown as mean. p<0.05, statistically significant. NC, Normal control; PIGD, Postural instability and gait difficulty; TD, Tremor dominant

대부분의 연구에서 SN에서의 자화율이 증가했지만, 질병의 지속기간, 단계 및 중증도와 관련하여 자화율이 증가하지 않은 결과가 있었다¹⁸⁾. 이는 약물과 같은 중요한 교란 요인과 관련이 있을 수 있다. 예를 들어, 일부 연구에서는 임상 평가가 도파민 작용제 치료를 포함하는 상태에서 수행되었지만 다른 연구에서는 도파민 치료가 없는 상태에서 수행되었다. 또한 더 중증의 질병 단계에서 일부 환자의 과도한 움직임으로 MRI 촬영이 원활히 진행되지 못하여 연구 결과에 영향을 미칠 수 있다.

본 연구에서 분류한 파킨슨병의 두 아형인 TD군과 PIGD군의 QSM 값 비교에서도 유의하게 차이를 보이는 영역은 없었다. 기존에 진행된 파킨슨병 아형과 관련된 QSM 연구에서는 파킨슨병 환자군을 떨림 우세군(Tremor dominant) 및 무운동 경직군(Akinetic-Rigid) 두 군으로 나누었다. 연구 결과 소뇌 Dentate Nucleus와 RN, CN에서 유의미한 상관관계를 보였다^{19,20)}.

본 연구에서는 파킨슨병 아형을 떨림 우세군과 자세 불안정-보행장애 우세군의 두 하위 유형으로 분류하였다. 두 군은 유형별로 다른 경과를 보인다. 발병 초기 떨림이 있는 환자는 PIGD 우세군에 비해 질병이 느리게 진행된다⁹⁾. 인지 장애와 같은 비운동 증상도 유형에 따라 다른데, PIGD 우세군에서 더 빠른 속도로 인지가 저하되며, 치매 발병률이 높아진다²¹⁾. 인지 저하 외에 우울증과 무관심은 종종 떨림이 우세하지 않은 파킨슨병의 하위 유형과 관련된다^{22,23)}. 또 PIGD 유형 환자는 자세 불안정으로 인한 낙상의 위험, 골절 등으로 인한 합병증의 위험이 더 크다. 후각의 경우 TD 유형에서 덜 손상되는 경향이 있다²⁴⁾.

약물에 대해서도 유형별로 반응이나 예후가 다르다. 레보도파는 TD 유형에서 일부 환자의 떨림을 효과적으로 억제할 수 있으나 PIGD 유형에서는 일반적으로 도움이 되지 않는다. PIGD 중 특히 보행 동결 증상에는 약효가 적은 것으로 보고되고 있다²⁵⁾.

따라서 효과적인 치료를 위해서는 PD의 아형에 따른 치료제 연구가 필요할 것이다.

본 연구는 PD의 병리와 관련이 있을 것으로 예상되는 뇌의 부위를 광범위하게 선정하여 QSM 값을 확인하였다는 의의가 있다. PD에서 관찰되는 다양한 증상들은 기저핵의 정상적인 억제에 결함이 발생한 결과로, 본 연구에서는 PD의 병리기전과 관련하여 RN, SN, head of CN, GP, putamen 및 thalamus를 ROI로 선정하였다. 기존에 진행된 PD 관련 QSM 연구 중 기저핵을 포함한 모든 핵을 중심으로 진행된 연구는 Shahmaei V 등의 연구와 Chen Q 등의 연구가 있으며^{26,27)}, 본 연구에서는 여기에 감각운동 영역인 insula와 precuneus, 보조운동영역으로 생각되는 precentral gyrus 및 postcentral gyrus를 추가하였다.

또한 본 연구는 PD의 아형에 따른 철분 침착 정도의 차이를 QSM을 통해 확인하였다. PD의 아형과 관련된 기존의 QSM 연구로는 PD의 아형을 떨림 우세군과 무동성-경직군으로 나누어 진행한 연구가 있으며, 본 연구에서는 TD군과 PIGD군 간의 자화율 분석을 처음 시도하였다는 의의가 있다.

QSM을 이용하여 정상인과 다른 PD 환자의 뇌 철분 침착을 조사하고, 차이를 구별하는 것은 추후 PD를 조기에 진단하는 데 도움이 될 수 있을 것이다. 그러나 아직까지 일관된 결과는 없으며, 철분 이외에 다른 반자성을 띠는 물질들이 같이 측정되는 오류를 제외하고 정밀하게 측정하기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것이다. 또 진행되는 연구마다 다양한 기준영역을 기반으로 자화율 값을 정규화시켜 자화율 값을 직접 비교하는 것이 어렵거나 불가능했다. 향후 연구는 보다 표준화된 QSM 방법을 통하여 비교 가능하고, 재현성을 향상시키는 방향으로 개선되어야 할 것이다.

본 연구의 한계점은 PD 환자의 좌, 우 우세 측을 고려하지 않고 ROI의 좌우 평균 QSM 값을 사용한 것이다. 추후 연구에서는 PD이 좌우 비대칭적인 병

리과정을 거친다는 점을 고려하여 우세 측을 확인 후 QSM 값을 분석하는 것이 PD 환자군과 정상 대조군 및 아형 간의 차이를 확인하는 데 도움이 될 수 있을 것이다.

결론

PD 환자군과 정상 대조군, PD의 아형에 따른 QSM의 차이를 확인하기 위해 PD 환자 46명과 정상 대조군 23명의 QSM 데이터를 분석한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 복셀 기반 QSM 분석 결과에서 정상 대조군과 PD 환자군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.
2. 복셀 기반 QSM 분석 결과에서 정상 대조군과 PD 아형인 TD 군 및 PIGD 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.
3. ROI 기반 QSM 분석 결과에서 정상 대조군과 PD 환자군 간에 Precuneus에서 유의한 차이를 보였다($P=0.033$). 그러나 Precuneus의 QSM 값이 두 군 모두 음수로, 철분 침착과 관련된 유의한 결과라고 보기 어렵다.
4. ROI 기반 QSM 분석 결과에서 정상 대조군과 PD 아형인 TD 군 및 PIGD 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

결론적으로 PD 환자군과 정상 대조군 및 PD의 아형 간에 유의한 차이를 확인할 수 없었다. 그러나 본 연구는 PD의 병리와 관련이 있을 것으로 예상되는 뇌의 부위를 광범위하게 선정하여 QSM 값을 비교하였다는 의의가 있다. 또한 PD의 아형별 QSM 분석을 통해 TD 그룹과 PIGD 그룹 간의 자화율 분석을 처음 시도하였다는 의의가 있어 향후 PD의 진단 연구에 본 연구가 기반이 될 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

이 연구는 교육부의 한국연구재단을 통한 기초과학 연구 프로그램에서 지원받았습니다. (NRF-2017R1D1A1B03031688).

참고문헌

1. Bernheimer H., Birkmayer W., Hornykiewicz O., Jellinger K., & Seitelberger F. (1973). Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci*, 20(4), 415-55. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(73\)90175-5](https://doi.org/10.1016/0022-510X(73)90175-5)
2. Fearnley J. M., & Lees A. J. (1991). Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 114(5), 2283-2301. <https://doi.org/10.1093/brain/114.5.2283>
3. de Rijk M. C., Rocca W. A., Anderson D. W., Melcon M. O., Breteler M. M., & Maraganore D. M. (1997). A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Neurology*, 48(5), 1277-81. <https://doi.org/10.1212/WNL.48.5.1277>
4. Deistung A., Schweser F., & Reichenbach J. R. (2017). Overview of quantitative susceptibility mapping. *NMR Biomed*, 30(4), e3569. <https://doi.org/10.1002/nbm.3569>
5. Haacke E. M., Liu S., Buch S., Zheng W., Wu D., & Ye Y. (2014). Quantitative susceptibility mapping: current status and future directions. *Magn Reson Imaging*, 33(1), 1-25. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2014.09.004>
6. Ward R., Zucca F., Duyn J., Crichton R., & Zecca L. (2014). The role of iron in brain

- ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol*, 13(10), 1045-60. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70117-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70117-6)
7. Thenganatt M. A., & Jankovic J. (2014). Parkinson Disease Subtypes. *JAMA Neurol*, 71(4), 499-504. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6233>
 8. Sethi K. (2008). Levodopa unresponsive symptoms in Parkinson disease. *Mov Disord*, 23(S3), 521-33. <https://doi.org/10.1002/mds.22049>
 9. Jankovic J., McDermott M., Carter J., Gauthier S., Goetz C., Golbeet L., et al. (1990). Parkinson Study Group. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. *Neurology*, 40(10), 1529-34. <https://doi.org/10.1212/WNL.40.10.1529>
 10. Rosenberg-Katz K., Herman T., Jacob Y., Giladi N., Hendler T., & Hausdorff J. M. (2013). Gray matter atrophy distinguishes between Parkinson disease motor subtypes. *Neurology*, 80(16), 1476-84. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828cfaa4>
 11. Calne D. B., Snow B. J., & Lee C. (1992). Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 32(S1), 125-7. <https://doi.org/10.1002/ana.410320721>
 12. Bagher-Ebadian H., Jiang Q., & Ewing J. R. (2008). A modified fourier-based phase unwrapping algorithm with an application to MRI venography. *J Magn Reson Imaging*, 27(3), 649-52. <https://doi.org/10.1002/jmri.21230>
 13. Haacke E. M., Cheng N. Y., House M. J., Liu Q., Neelavalli J., Ogg R. J., et al. (2005). Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging*, 23(1), 1-25. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2004.10.001>
 14. Braak H., Tredici K. D., Rub U., de Vos R. A., Jansen Steur E. N., & Braak E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24(2), 197-211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
 15. Sian-Hulsmann J., Mandel S., Youdim M. B., & Riederer P. (2011). The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurochem*, 118(6), 939-57. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.07132.x>
 16. Uchida Y., Kan H., Sakurai K., Arai N., Kato D., Kawashima S., et al. (2019). Voxel-based quantitative susceptibility mapping in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Movement Disorders*, 34(8), 1164-73. <https://doi.org/10.1002/mds.27717>
 17. Deh K., Nguyen T. D., Eskreis-Winkler S., Prince M. R., Spincemille P., Gauthier S., et al. (2015). Reproducibility of quantitative susceptibility mapping in the brain at two field strengths from two vendors. *J Magn Reson Imaging*, 42(6), 1592-1600. <https://doi.org/10.1002/jmri.24943>
 18. Ravanfar P., Loi S. M., Syeda W. T., Van Rheenen T. E., Bush A. I., Desmond P., et al. (2021). Systematic Review: Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) of Brain Iron Profile in Neurodegenerative Diseases. *Front. Neurosci*, 15, 618435. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.618435>
 19. Mazzucchi S., Frosini D., Costagli M., Del Prete E., Donatelli G., Cecchi P., et al. (2019). Quantitative susceptibility mapping in atypical Parkinsonisms. *Neuroimage Clin*, 24, 101999.

- <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101999>
20. Guan X., Xuan M., Gu Q., Xu X., Huang P., Wang N., et al. (2017). Influence of regional iron on the motor impairments of Parkinson's disease: a quantitative susceptibility mapping study. *J Magn Reson Imaging*, 45(5), 1335-42. <https://doi.org/10.1002/jmri.25434>
21. Alves G., Larsen J. P., Emre M., Wentzel-Larsen T., & Aarsland D. (2006). Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 21(8), 1123-30. <https://doi.org/10.1002/mds.20897>
22. Nègre-Pagès L., Grandjean H., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J. L., Fourrier A., Lépine J. P., et al. (2010). Anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease: the French cross-sectional DoPaMiP study. *Mov Disord*, 25(2), 157-66. <https://doi.org/10.1002/mds.22760>
23. Burn D. J., Landau S., Hindle J. V., Samuel M., Wilson K. C., Hurt C. S., et al. (2012). Parkinson's disease motor subtypes and mood. *Mov Disord*, 27(3), 379-86. <https://doi.org/10.1002/mds.24041>
24. Iijima M., Kobayakawa T., Saito S., Osawa M., Tsutsumi Y., Hashimoto S., et al. (2011). Differences in odor identification among clinical subtypes of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 18(3), 425-29. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03167.x>
25. Moreau C., Delval A., Defebvre L., Dujardin K., Duhamel A., Petytet G. et al. (2012). Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation: a multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 11(7), 589-96. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70106-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70106-0)
26. Shahmaei V., Faeghi F., Mohammadbeigi A., Hashemi H., & Ashrafi F. (2019). Evaluation of iron deposition in brain basal ganglia of patients with Parkinson's disease using quantitative susceptibility mapping. *European Journal of Radiology Open*, 6, 169-74. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2019.04.005>
27. Chen Q., Chen Y., Zhang Y., Wang F., Yu H., Zhang C., et al. (2019). Iron deposition in Parkinson's disease by quantitative susceptibility mapping. *BMC Neurosci*, 20(23), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12868-019-0505-9>

ORCID

- 전규리 <https://orcid.org/0000-0001-7049-9175>
이한결 <https://orcid.org/0000-0001-7355-5638>
권승원 <https://orcid.org/0000-0002-1857-3515>
조승연 <https://orcid.org/0000-0003-3149-9759>
정우상 <https://orcid.org/0000-0001-7355-7684>
문상관 <https://orcid.org/0000-0003-0497-3080>
박정미 <https://orcid.org/0000-0002-0851-4431>
고창남 <https://orcid.org/0000-0002-4749-7961>
박성욱 <https://orcid.org/0000-0002-4617-2719>