

## 화소 기반 형태분석 방법을 이용한 알츠하이머 치매환자의 회백질 용적감소의 정량적 분석

임현국\* · 최은형\* · 이창욱\*<sup>†</sup>

### A Voxel-Based Morphometry of Gray Matter Reduction in Patients with Dementia of the Alzheimer's Type

Hyun-Kook Lim, M.D.,\* Eun-Hyung Choi, M.D.,\* Chang-Uk Lee, M.D.\*<sup>†</sup>

#### ABSTRACT

**Objectives** : The purpose of this study was to find brain regions in which gray matter volume was reduced and to show the capability of voxel-based morphometry (VBM) analysis for lateralizing clinically significant brain regions in dementia of Alzheimer's type patients compared to healthy group.

**Methods** : MR T1-weighted images of the 20 dementia of Alzheimer's type patients were compared with those of the 20 normal controls. Images were transformed to standard MNI space. In order to observe gray matter volume change, gray matter was smoothed with a Gaussian kernel. After these preprocessing, statistical analysis was performed using statistical parametric mapping software (SPM2).

**Results** : Gray matter volume was significantly reduced in the bilateral parahippocampal gyri, Lt. anterior cingulate gyrus, Lt. posterior cingulate gyrus, bilateral superior temporal gyri, Lt. middle temporal gyrus, Lt. superior, bilateral middle, Rt. anterior frontal gyri and Rt. precuneus in dementia of Alzheimer's type patient group.

**Conclusions** : These VBM results confirm previous findings of temporal lobe and limbic lobe atrophic changes in dementia of Alzheimer's type, and suggest that these abnormalities may be confined to specific sites within that lobe, rather than showing a widespread distribution.

**KEY WORDS** : Alzheimer disease · Voxel based morphometry · Cerebral cortex.

#### 서 론

인간의 기대 여명이 증가함에 따라 노인 인구에서 그  
유병률 역시 점차로 증가하고 있는 추세이다.<sup>1)</sup>

알츠하이머 치매는 진행성 인지 기능 저하와 다양한  
범주의 행동 장애를 특성으로 하는 신경퇴행성 질환으로

알츠하이머 치매는 그 진단에 있어 뇌의 해부병리학적  
검사를 시행하기 힘들므로 문진, 신경학적 검진, 신경 심

\*가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원 정신과학교실

Department of Psychiatry, Kangnam St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>†</sup>교신저자 : 이창욱, 137-701 서울 서초구 반포동 505

전화) (02) 590-2722, 전송) (02) 594-3870, E-mail) jihan@catholic.ac.kr

리 검사, 혈액 검사, 이상 행동 검사, 뇌 영상 촬영 등의 임상적 진단에 의존할 수밖에 없는 상태이다.<sup>2)</sup>

기존의 고식적인 컴퓨터 단층촬영이나 자기공명영상은 수두증이나 명백한 뇌경색 등의 뇌의 구조적인 이상으로 인한 치매의 감별진단에 도움이 되나, 알츠하이머 치매와 같은 전형적인 뇌의 퇴행성 변화를 조기에 민감하게 발견하는 데는 제한점이 있다. 실제로, 고식적인 컴퓨터 단층촬영이나 자기공명영상을 시행할 경우 예상하지 못했던 구조적 병변을 찾는 경우는 약 5% 정도로 알려져 있고 대부분의 알츠하이머 환자는 단지 대뇌 피질 위축 및 뇌실의 확장으로 간주된다.<sup>3)</sup> 따라서 치매 환자를 평가하기 위해 구조적 자기공명 영상 연구를 통해 해마 및 내측 측두엽 영역의 용적 측정을 시행하고 있다.<sup>3)</sup>

기존의 고식적 자기공명영상을 이용한 연구들<sup>3,4)</sup>에서는 알츠하이머 치매 환자들의 내측 측두엽, 특히 해마 부위의 위축 소견이 보고 되었으며, 대조군에 비해 해마부위 회백질의 위축 정도와 기억장애의 정도 사이의 직접적인 상관관계가 보고 되기도 하였다.<sup>5)</sup> 내측 측두엽의 용적 측정은 알츠하이머 치매의 진단에 있어 85~100%의 정확성을 보이고 있는 것으로 알려져 있어, 임상 의들이 진단을 내리는데 보조적인 방법으로써 제시되어져 왔다.<sup>6,7)</sup> 또한 몇몇 연구에서는 알츠하이머 치매 환자들의 외측 측두엽의 부피 감소가 보고 되었으며, 이러한 부피의 감소가 알츠하이머 치매 환자들과 건강한 대조군을 구별하는데 결정적이지는 않으나 어떤 연구들은 외측 측두엽의 위축성 변화들이 언어와 기억 손상의 심각성과 직접 관련이 있다고 주장하였다.<sup>8)</sup>

알츠하이머 치매 환자의 국소적인 회백질 위축에 대한 대부분의 연구들은 자기공명 영상을 기반으로 두뇌 특정부분의 위축이나 경화를 관독의사가 주관적으로 시각적 판단을 하는 방법이 주로 쓰여 왔는데 이는 관심영역(region of interest ; ROI)에 대해서만 가능하다는 점과 시간 소모적이며 관찰자 자신의 주관적인 판단에 상당부분 의존할 수밖에 없어 이에 따른 오차가 존재하여 뇌 전반에 대한 포괄적인 접근을 제공한다는 측면에서 적절한 방법은 아니다.

화소기반 형태분석(voxel-based morphometry ; VBM)방법은 회백질 또는 백질의 밀도 또는 농도와 함께 부피의 차이를 관찰하는 방법으로 특정 관심영역만을 대상으로 하는 것이 아니라 두뇌 전체를 화소 단위로 쪼개어 각 화소를 대조군과 비교한 뒤 뇌의 전체적인 변화

를 객관적으로 조사할 수 있다는 장점을 가지고 있으며 정신분열병, 우울증, 감염성 기질적 질환, 치매 같은 정신과적 질환에서 회백질 이상을 연구하기 위해 화소기반 형태 분석방법의 사용이 점차 증가되는 추세이다.<sup>9-12)</sup>

본 연구에서는 알츠하이머 치매 환자군과 대조군에서 화소기반 형태분석 방법을 통해 표준화된 뇌 공간에서 통계적 지도를 통한 용적 측정을 시행하고 대조군과의 회백질 용적의 정량적 차이를 살펴보고 의미 있는 용적 차이를 보이는 뇌 내 구조물을 규명하고자 한다.

## 방 법

### 1. 연구대상

2005년 12월에서 2006년 12월까지 가톨릭의대 강남성모병원 정신과에 내원 한 입원 및 외래 환자 중 20명의 알츠하이머 치매 환자와 연령, 성별 등의 인구학적 변수를 짝지은 20명의 정상 대조 군이 연구에 참여하였다.

실험 군 선정기준은 다음과 같다: 1) 65세 이상의 환자, 2) DSM-IV 진단기준상 알츠하이머 치매(dementia of the Alzheimer's type)의 기준을 만족하는 경우 3) 한국어판 간이 정신상태 검사(MMSE-K) 결과가 10점 이상 26점 이하인 경우.<sup>13)</sup>

실험 군 제외기준은 다음과 같다: 1) 혈관성 치매, 루이 소체 치매나 인지기능을 저하시킬 수 있는 여러 신경학적 혹은 의학적 상태(예, 갑상선 기능 저하증)의 진단이 추정되는 환자, 2) 정신병적 증상에 기인하는 다른 정신과적 장애의 병력이 있는 환자(예, 정신분열병, 망상장애 그리고 물질 남용), 3) 불안정한 의학적 상태를 가진 환자(예, 잘 조절되지 않는 고혈압, 협심증이나 당뇨), 그리고 4) 임상적으로 비정상의 심전도나 검사실 소견 혹은 두부 자기공명영상검사 결과가 있었던 환자(예, 뇌 심부 백질의 고 신호강도, 열공 경색이나 뇌종양), 5) 인지기능에 영향을 미칠 수 있는 약물을 복용한 경력이 있는 경우.

대조군 선정기준은 다음과 같다: 1) 65세 이상 2) MMSE-K 결과가 26점이상인 경우. 대조군 제외기준은 다음과 같다: 1) 이전에 인지기능 손상의 경력이 있는 경우 2) 이전에 정신과적 병력이나 정신과적 약물 복용의 경력이 있는 경우 3) 의학적으로 심각한 내외과적 질환을 가지고 있는 경우.

본 연구는 가톨릭 의과 대학 윤리 위원회(Institutio-

nal Review Board)의 윤리 및 안전지침과 헬싱키 선언을 준수하여 이에 따라 진행되었으며, 최종적으로 연구에 참여하기로 결정된 모든 사람들과 치매 환자의 보호자에 대해 연구 내용과 방법 등을 설명한 후 서면 동의서를 받았다.

## 2. 뇌 MRI 지표

대상 환자와 정상대조군의 자기공명 영상은 1.5T MR scanner(magnetom Vision Plus, Siemens, Erlangan, Germany)기기를 사용하였으며 뇌 병변 유무를 감별하기 위하여 횡단면의 T2 강조영상과 시상면의 T1 강조 영상을 스핀 에코 연쇄(spin-echo sequence)기법으로 촬영하여 뇌졸중이나 심한 뇌 위축이 있는 대상은 연구에서 제외하였다. 화소기반 형태분석 방법으로 분석하기 위하여 연속적인 1.2mm 두께의 T1 급속 자장 에코 연쇄(fast field echo sequence) (TE=9mm, TR=30ms, flip angle=30, field of view=240mm, 256×256 matrix)기법을 이용하여 각 대상의 고해상도의 해부학적 영상을 얻었다.

## 3. 화소기반 형태분석을 위한 자료 분석

자기공명 데이터를 이용한 화소기반 형태분석은 동일한 영상공간인 입체정위 공간(stereotactic space)으로 모든 영상을 변환(transform)하여 공간정규화(spatially normalization)하고 정규화 된 영상에서 회백질을 추출하여 표준판(template)을 이용한 그룹간의 차이를 통계적 분석방법을 통해 국소화하고 정상그룹과 비교하여 두드러지게 차이가 나는 회백질 영역이 어디인지를 통계적 파라미터 지도 작성법으로 나타내었다.

영상분석은 Matlab(Mathworks Inc., USA)상에서 구현되는 SPM 2(Institute of Neurology, University College of London, UK)를 이용하였다. DICOM 포맷의 MR 영상을 헤더 정보와 영상정보를 분리하여 Analyze 형식으로 변환하고, 각 대상자에 대한 움직임과 파일크기에 대한 교란변수들을 교정하기 위해 정합 보정하고 모두 동일한 MRI 표준판(template)의 표준 공간으로 공간정규화(spatial normalization)하였다.<sup>14)</sup>

### 1) 재정렬(Realignment)과 공통등록(Co-registration)

영상의 재정렬(realignment)은 각 영상에서 9 rigid-body 변환 파라미터(transformation parameter) 설정에 의해 수행되어, 기준으로 설정하는 영상과의 평균제

곱차를 최소화하기 위한 파라미터를 결정하였다. 따라서 X, Y, Z 축에서 회전(rotation), 이동(translation), 확대 및 축소(scaling) 변형을 위한 초기 파라미터를 결정하기 위해 반복 방법(iteration method)으로 재정렬을 시행하였고 설정된 파라미터를 이용하여 최적의 조건을 갖는 평가-함수(cost-function)모델로 만들었다. SPM 2를 이용한 영상융합은 삼중선 보간 방법으로 재분할하였고 Normalized mutual information 방법으로 영상융합 하였다.

### 2) 공간 정규화(Spatial normalization)

공간정규화는 SPM2에서 각 영상의 볼륨을 몬트리올 신경과학 연구소(Montreal Neurologic Institute : MNI)에서 제공하는 표준 두뇌 표준판(standard templates)에 정합하기 위해 최소 제곱법(least square method)을 사용해서 수행하였다. 복셀 크기는 2×2×2mm로 공간정규화 하였고 그 결과로 나온 볼륨을 T1-강조 표준판 영상의(x, y, z)를 바운딩 박스(7, 9, 7)에 포함되도록 하였으며, AC-PC선에 대한 상대적 볼륨으로 나타내 -78 : 78mm, -112 : 76mm, -50 : 85mm로 하였다.

### 3) Smooth intensity variations의 보정을 통한 이미지의 분할

공간 정규화 된 자기공명 영상은 mixture model cluster analysis 방법을 이용하여 회백질과 백질 및 뇌척수액으로 구분하였다.

### 4) 영상분할(Segmentation)과 뇌 영상 추출(Brainextraction)

영상분할은 고유의 자기공명영상에서 회백질과 백질을 자동으로 추출하여 등방성의 가우시안 커널(Isotropic Gaussian kernel)로 중첩 적분(convolution)하여 편평화(smoothing)하였고 편평화 된 영상에서 각 화소는 화소 주위로부터 회백질의 평균농도를 포함하여 conditional dilatation에 의한 erosion 방법으로 회백질, 백질을 결정하고 추출하였다.<sup>15)</sup>

### 5) 회백질, 백질의 정규화(Normalization)

초기의 영상분할은 유사 정규화(affine normalize)에 의해 수행하였고 표준판에서 영상 분할된 회백질, 백질을 기준으로 공간 정규화를 시행한 뒤 입체정위 공간(stereotactic space)에서 Bayesian 방법으로 확률맵을 구성하고 원래의 전체 뇌 구조 이미지에 표준화 파라미터

를 다시 적용하여 공간 정규화를 시행하였다.

## 6) 편평화(Smoothing)

각 영상들은 16개 성분을 가진 벡터로 아핀(affine)하였고 신호 대 잡음비를 높이기 위해 8mm의 FWHM (full width half maximum)을 갖는 가우시안 커널(Gaussian kernel)로 중첩 적분(convolution)하여 편평화(smoothing)하였다.

## 7) 통계적 분석(Statistical analysis)

일반선형모델(General linear model)을 이용한 통계적 분석은 내측측두엽의 해마 부위의 회백질 농도를 결정하기 위해서 환자군과 정상군 간의 집단 비교를 시행하여 그 통계적 결과를 MNI 평균 자기공명 표준관에 표시하여 분석하였고 Talairach 좌표 값으로 바꾼 다음 정위적 공간을 갖는 해부학적 좌표로 구성하였다. 그룹 간 분석에 의한 회백질 농도에서 해마 부위의 결정은 치매 정도나 나이 등에 의한 상호관계에 의해 t-test( $p < 0.05$ , corrected p for multiple comparisons)로 회백질, 백질 화소의 확률의 증가나 감소를 평가하여 회백질, 백질 볼륨의 변화를 영상 분할한 자료와 비교분석하여 분할된 이미지에서 농도의 변화를 평가하였다. 최소 클러스터 크기는 100화소(volume=337.5mm)로 하였으며, 화소 강도에서 전체적인 차이를 결정하기 위한 정규화의 과정은 나이, 성별, 교육정도를 공변량으로한 ANCOVA 방법으로 global mean voxel value를 포함하여 결정하였다.<sup>16)</sup>

# 결 과

## 1. 인구학적 특징과 임상 변수

표 1은 알츠하이머 치매 환자 군과 정상 대조군의 인구학적 특징과 임상 변수를 나타내고 있다. 알츠하이머 군과 정상 대조군 간에 연령, 성별, 교육정도, 몸무게 등의 인구학적 특징은 유의한 차이가 없었다(표 1, Mann Whitney U test,  $p > 0.05$ ).

## 2. 환자군과 대조군의 회백질 볼륨 감소에 대한 비교

알츠하이머 치매 환자와 건강한 대조군의 공통의 회백질 감소 부위를 영상 이미지로 전환한 뒤, 통계적으로 의미 있는 차이를 보이는 부위를 표(표 2)와 뇌영상으로 나타내었다(그림 1).

**Table 1.** Baseline demographic and clinical characteristics of the DAT group and control group

Characteristics	DAT group (N=20)	Control group (N=20)
Age (years), mean $\pm$ SD*	69.4 $\pm$ 3.7	69.7 $\pm$ 4.1
Female, N (%)*	10 (50)	10 (50)
Duration of DAT (years), mean $\pm$ SD	4.2 $\pm$ 1.9	0
Education (years)*	6.9 $\pm$ 3.6	7.4 $\pm$ 3.3
Body weight (kg), mean $\pm$ SD*	54.7 $\pm$ 8.4	53.8 $\pm$ 6.2
MMSE-K scores, mean $\pm$ SD	16.8 $\pm$ 2.2	27.2 $\pm$ 1.3

\* : No statistically significant difference between the two groups. DAT : Dementia of the Alzheimer's type, MMSE-K : Korean version of the Mini-Mental State Examination

정상대조군과 비교하여 회백질의 의미 있는 위축 소견이 관찰되는 부위는 내측측두엽의 구조물들과 이에 인접한 부위였다. 여기에는 변연엽(limbic lobe)에 속하는 좌우측 해마옆이랑, 좌측 전대상이랑(anterior cingulate gyrus), 좌측 후대상이랑(posterior cingulate gyrus)이 있었으며 측두엽(temporal lobe)의 구조물인 좌우측 상측두이랑(superior temporal gyrus), 좌측 중간측두이랑(middle temporal gyrus)과 우측 측두엽 이랑하영역(temporal lobe, sub-gyral area) 등이 포함되었다. 두정엽(parietal lobe)에 속하는 우측 췌기앞 소엽(pre-cuneus)과 전두엽(frontal lobe)의 좌측 상 전두 이랑(superior frontal gyrus), 좌우측 중 전두이랑(middle frontal gyrus), 우측 하 전두이랑(inferior frontal gyrus) 및 후두엽(occipital lobe)의 좌측 췌기소엽(cuneus)에 서도 의미 있는 소견이 관찰되었다(표 2).

# 고 찰

본 연구에서는 자기공명영상을 이용한 화소기반 형태 분석 방법을 사용하여 알츠하이머 치매 환자의 전반적인 뇌 영역의 비정상적인 회백질 위축을 정상대조군과 비교하였다.

본 연구에서 회백질 위축에 있어 두드러진 차이를 보이는 부위는 내측측두엽 부위였다. 내측측두엽의 구조물은 후 해마옆이랑 및 내후각내피질(enthorinal cortex)를 포함하며, 알츠하이머 치매의 진행에서 가장 먼저 신경병리학적 변화를 보이는 주요한 부위로 알려져 있다.<sup>17)</sup>

**Table 2.** Brain regions of significantly reduced gray matter volume in DAT patients compared to control group (Control>Patients, p<0.05, 100 voxels)

Brain region*	Side	Coordinates <sup>†</sup>			Voxel T	Voxel equiv Z	Voxel P(unc)
		x	y	Z			
Frontal Lobe, Middle Frontal Gyrus	Right	46	14	32	8.57	6.45	0.000
Occipital Lobe, Cuneus Gray Matter BA 18	Left	-9	-78	16	8.14	6.25	0.000
Limbic Lobe, Posterior Cingulate Gray Matter, BA 31	Left	-4	-68	17	7.95	6.15	0.000
Parietal Lobe, Precuneus	Right	5	-73	22	6.96	5.62	0.000
Temporal Lobe, Middle Temporal Gyrus	Left	-57	-17	-5	7.32	5.82	0.000
Insula	Left	-41	-19	2	7.16	5.74	0.000
Sub-lobar, Insula Gray Matter BA 1	Left	-41	-13	10	7.00	5.65	0.000
Frontal Lobe, Superior Frontal Gyrus Gray Matter BA 8	Left	-20	-35	49	7.09	5.69	0.000
Parahippocampal Gyrus Gray Matter BA 30	Left	-13	-39	4	6.86	5.56	0.000
Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus Gray Matter BA 30	Left	-16	-32	-5	6.15	5.15	0.000
Frontal Lobe, Inferior Frontal Gyrus	Right	43	20	-8	6.79	5.53	0.000
Frontal Lobe, Middle Frontal Gyrus Gray Matter BA 8	Right	28	31	46	6.73	5.49	0.000
Frontal Lobe, Middle Frontal Gyrus	Left	-41	6	38	6.72	5.48	0.000
Frontal Lobe, Middle Frontal Gyrus	Left	-50	9	31	6.42	5.31	0.000
Temporal Lobe, Sub-Gyral	Right	43	2	-16	6.71	5.48	0.000
Sub-lobar, Insula Gray Matter BA 13	Right	50	-28	19	6.70	5.48	0.000
Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus	Right	61	-24	9	6.66	5.45	0.000
Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus	Right	59	-32	14	6.65	5.45	0.000
Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus	Right	15	2	-15	6.67	5.46	0.000
Limbic Lobe, Anterior Cingulate Gary Matter BA 25	Left	-2	9	-7	6.54	5.38	0.000
Frontal Lobe, Subcallosal Gyrus	Right	4	3	-12	6.24	5.20	0.000
Occipital Lobe, Superior Occipital Gyrus, Gary Matter BA 13	Left	-34	-83	22	6.60	5.42	0.000
Limbic Lobe, Cingulate Gyrus	Left	-1	21	28	6.50	5.36	0.000
Limbic Lobe, Cingulate Gyrus	Left	6	29	30	6.19	5.17	0.000
Sub-lobar, Insula	Left	-47	-37	18	6.45	5.33	0.000
Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus	Left	-54	-32	13	6.39	5.29	0.000

\* : Numbers refer to approximate Brodmann areas(BA), † : Coordinates(mm) of the voxel of maximal statistical significance within each region, according to the atlas of Talairach and Tournoux. DAT : Dementia of the Alzheimer's type

알츠하이머 치매 환자의 내측 측두엽 회백질 위축은 관 심영역을 기반으로 시행된 기존의 고식적 자기공명 영상 연구들<sup>18)19)</sup>에서도 보고 되었으며, 화소기반 형태분석 방법을 사용한 최근의 연구와도 일치하고 있다.<sup>20)</sup>

본 연구에서는 변연엽의 후대상이랑 부위와 그에 이웃 하는 두정엽의 췌기앞소엽 부위에서 좌, 우반구에 걸쳐 의미 있는 수준의 회백질 위축 소견이 관찰되었다. 기존의 치매 환자들을 대상으로 한 사후 병리 검사에서는 동일 부위의 신경 손상과 신경원 섬유층 소견들이 보고 되고 있으며, 이는 알츠하이머 치매의 진행에 있어 내측측 두엽이 먼저 손상을 받은 뒤 곧이어 후대상이랑부위 및

그에 이웃한 췌기앞소엽부위의 세포들이 추가적으로 손 상을 받게 됨을 의미하는 것으로 보인다.<sup>21)</sup> 또한 Eustache 등<sup>22)</sup>의 자기공명 영상연구에서는 알츠하이머 치 매 환자에서 정상 대조군에 비해 후대상이랑부위 및 그 에 이웃한 췌기앞소엽부위의 위축 소견을 보고하였으며, 이 부위의 위축 과 경도 수준의 알츠하이머 치매 환자의 기억력의 저하와의 연관성을 보고 하였다.

화소기반 형태분석 방법을 통한 접근은 변연엽을 제외 한 외측측두엽 부위의 몇몇 부위에서의 회백질 위축을 확인 할 수 있게 해주었는데, 특히 상측두이랑에서의 위 축 소견이 두드러지게 나타났다.

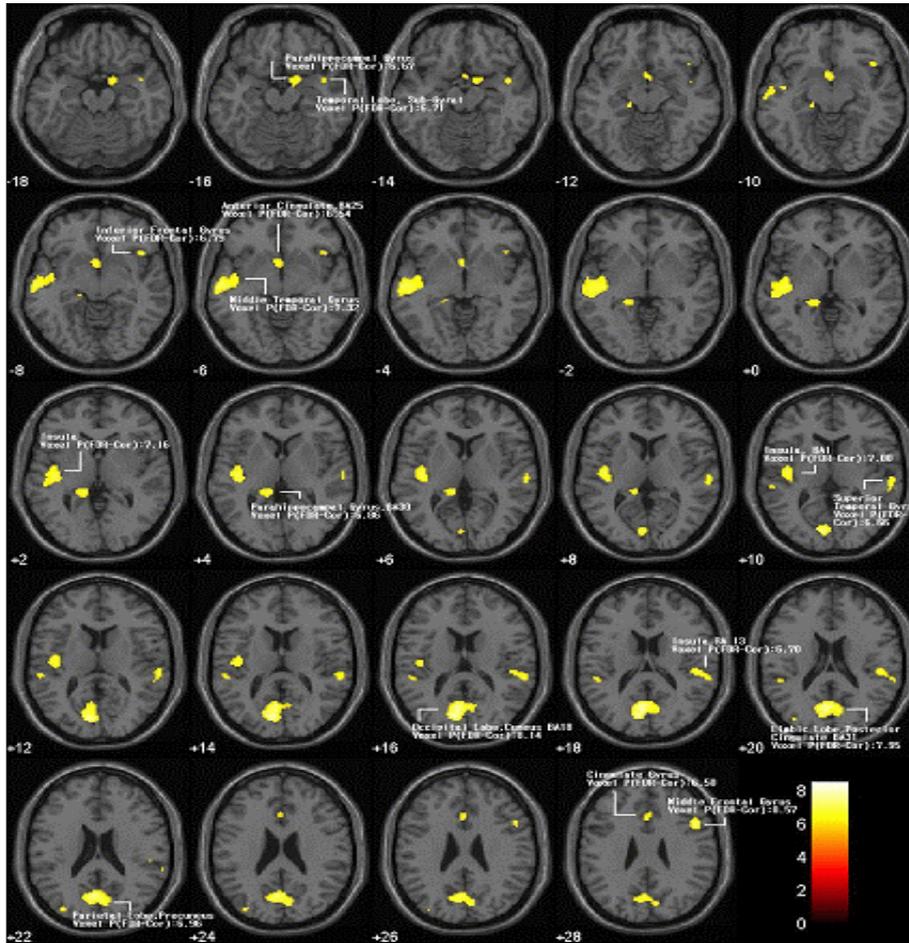


Fig. 1. Brain regions where there were significant reductions in gray matter volume in DAT patients (n=20) relative to healthy controls (n=20) are highlighted in yellow with axial view (Control>Patients,  $p < 0.05$ , 100 voxels).

본 연구에서는 전두엽에서 일정 수준의 회백질 위축 소견이 관찰되었는데 이러한 소견은 좌반구에서 두드러졌다. 초기의 자기공명영상 연구들이 알츠하이머 치매 환자에서 일정 수준의 전두엽 위축 소견들을 보고한 바 있다.<sup>23)</sup> 알츠하이머 치매 환자의 사후 병리 소견에 대한 연구들에서 전두엽 부위의 신경 및 시냅스의 손상과 타우 단백질과 관련된 병리 소견들이 계속적으로 보고되고 있다.<sup>24)</sup>

본 연구에서 고려되어야 할 제한 점은 단면적 연구 디자인으로 인하여 질환의 경과에 따른 치매의 다양한 인지 기능 및 행동증상과 뇌 위축과의 연관성을 고려할 수 없었으며, 비교적 적은 수의 대상자에게 시행되어 결과를 일반화하기에 어려운 점이다. 아울러 고려해야 할 점은 통계적 파라미터 지도 작성법 2을 통한 화소기반 형

태분석 방법은 그 자체로 제한점과 잠재적인 문제점을 가지고 있다는 것이다.<sup>25)</sup> 영상분할과 추출 과정에서 왜핑(warping)에 의해서 발생하는 부분적인 볼륨 효과로 인해서 회백질과 인접한 부위의 정맥동이나 두피 등의 조직이 회백질의 화소로 잘못 분류될 가능성이 있으며 정밀한 표준화의 과정을 거치는 화소기반 형태분석의 방법 역시 이러한 문제에서 자유로울 수 없다. 그러나 이러한 한계점이 관찰자 자신의 주관적인 판단에 의한 오차로부터 자유롭고 효율적이라는 화소기반 형태분석의 가치를 떨어뜨리지는 않을 것으로 생각된다.

알츠하이머 치매는 뇌 내의 병리학적 변화 및 그 변화가 발생하는 부위에 따라 다양한 임상 양상을 나타내는 퇴행성 질환이며 그 진단 및 분류에 있어서 다양한 논의가 진행되고 있는 상태이다. 화소기반 형태분석 방

법을 통한 치매 환자의 연구는 시간-경과에 따른 개개인의 회백질 위축의 패턴 조사나 장기적 추적 연구 등이 진행되고 있으며 이에 대해 앞으로 좀 더 많은 후속 연구가 필요하다고 생각된다.

결론적으로, 본 연구는 알츠하이머 치매 환자는 내측 측두엽과 외측측두엽, 변연엽의 대상이랑과 두정엽의 췌기앞소엽, 전두엽과 후두엽의 일부분 등에서 의미 있는 회백질의 위축 소견을 보임을 증명하였다. 이는 기존의 기능적 자기공명영상이나 단일광자단층촬영, 양전자단층촬영 등을 이용한 연구 결과들<sup>26)27)</sup>과 일치하는 분포를 보였으며 이러한 이상 소견들이 뇌의 전반적인 영역에서 발생하는 것이 아니라 특정한 해부학적인 영역에 한정되어 발생하는 것임을 확인할 수 있었다.

**중심 단어 :** 알츠하이머치매 · 화소 기반 형태분석.

## 참고문헌

1. Lee DY, Lee JH, Ju YS, Lee KU, Kim KW, Jhoo JH, et al. The prevalence of dementia in older people in an urban population of Korea: the Seoul study. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1233-1239.
2. Wade JPH, Mirsen TR, Hachinski VC, Fisman M, Lau C, Merskey H. The Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1987;44:24-29.
3. Bobinski M, de Leon MJ, Convit A, De Santi S, Wegiel J, Tarshish CY, et al. MRI of entorhinal cortex in mild Alzheimer's disease. *Lancet* 1999;353:38-40.
4. Bottino CMC, Castro CC, Gomes RLE, Buchpiguel CA, Marchetti RL, Louzã Neto MR. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal aging. *Int Psychogeriatr* 2001;14:59-72.
5. Juottonen K, Laakso MP, Insausti R, Lehtovirta M, Pitkanen A, Partanen K, et al. Volumes of the entorhinal and perirhinal cortices in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1998;19:15-22.
6. De Leon MJ, Convit A, DeSanti S, Bobinski M, George AE, Wisniewski HM, et al. Contribution of structural neuroimaging to the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 1997;9(Suppl 1):183-190.
7. Erkinjuntti T, Lee DH, Gao F, Steenhuis R, Eliasziw M, Fry R, et al. Temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993;50:305-310.
8. Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Helkala EL, Hartikainen P, Vainio P, et al. Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: correlation with memory functions. *J Neuro Transm Park Dis Dement Sect* 1995;9:73-86.
9. Sowell ER, Thompson PM, Holmes CJ, Batth R, Jernigan TL, Toga AW. Localizing age-related changes in brain structure between childhood and adolescence using statistical parametric mapping. *Neuroimage* 1999;9:587-597.
10. Wright C, Ellison ZR, Sharma T, Friston KJ, Murray RM, McGuire PK. Mapping of gray matter changes in schizophrenia. *Schizophr Res* 1999;35:1-14.
11. Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, Goodwin GM. Cortical gray matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 1998;172:527-532.
12. Baron JC, Chetelat 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.
13. Kwon YC, Park JH. Standardization study of Korean geriatric Mini-mental State Examination (MMSE-K). *J Korean Neuropsychiatr Assoc.* 1989;28:125-135.
14. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RNA, Friston KJ, Frackowiak RSJ. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001;14:21-36.
15. Ashburner J, Friston KJ. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp* 1999;7:254-266.
16. Ashburner J, Neelin P, Collins DL, Evans AC, Friston KJ. Incorporating prior knowledge into image registration. *Neuroimage* 1997;6:344-352.
17. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropatholo(Berl)* 1991;82:239-259.
18. de Leon M, Bobinski M, Convit A, Wolf O, Insausti R. Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. *Neurology* 2001;56:820-821.
19. Wahlund LO, Julin P, Johansson SE, Scheltens P. Visual rating and volumetry of the medial temporal lobe on magnetic resonance imaging in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:572.
20. Rombouts SA, Barkhof F, Witter MP, Scheltens P. Unbiased whole-brain analysis of gray matter loss in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2000;285:231-233.
21. Braak H, Braak E. Diagnostic criteria for neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997;18(4 Suppl):85-88.
22. Eustache F, Desgranges B, Aupece AM, Guillery B, Baron JC. Functional neuroanatomy of amnesia: positron emission tomography studies. *Microsc Res Tech* 2000;51:94-100.
23. Fama R, Sullivan EV, Shear PK, Marsh L, Yesavage JA, Tinklenberg JR, et al. Selective cortical and hippocampal volume correlates of Mattis Dementia Rating

- Scale in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1997;54:719-728.
24. Double KL, Halliday GM, Kril JJ, Harasty JA, Cullen K, Brooks WS, et al. Topography of brain atrophy during normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1996;17:513-521.
25. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry: The methods. *Neuroimage* 2000;11:805-821.
26. Davis PC, Mirra SS, Alazraki N. The brain in older persons with and without dementia: findings on MR, PET, and SPECT images. *AJR* 1994;162:1267-1278.
27. Jagust W, Thisted R, Devous MD Sr, Van Heertum R, Mayberg H, Jobst K, et al. SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study. *Neurology* 2001;10:56:950-956.