

Original Article

알츠하이머 치매 및 경도인지기능장애 환자에서 나이, 성별, 유전자형을 고려한 뇌 회색질 부피와 표준신경심리검사와의 상관관계 연구

이승연¹ · 윤수영¹ · 김민지² · 이학영³ · 류창우^{2, 4} · 장건호^{2, 4}

¹경희대학교 의학전문대학원 의학과

²경희대학교 강동경희대학교병원 영상의학과

³경희대학교 의과대학 강동경희대학교병원 신경과

⁴경희대학교 의과대학 영상의학과

목적 : 본 연구의 목적은 다양한 신경심리검사를 통해 알츠하이머 치매 및 경도인지장애 환자군과 정상 노인 대조군에서 뇌 회색질 부피와 신경심리검사 (SNSB) 결과의 복셀 기반분석을 이용한 상관관계를 알아내는데 있다.

대상 및 방법 : 총 피험자는 75명으로, 정상노인 25명, 경도인지장애 환자 25명, 그리고 알츠하이머 치매 환자 25명이었다. 모든 피험자로부터 유전자검사, 표준신경심리검사 (SNSB), 해부학적인 삼차원 T1 강조영상을 자화준비 고속경사에코 시퀀스를 이용하여 얻었다. 각 피험자군에서 뇌 회색질의 용적변화와 신경심리검사 점수와의 상관관계를 관찰하기 위하여, 복셀 기반과 관심영역 기반 방법을 이용하여 분할한 회색질 영상을 다중회귀분석 (multiple regression)으로 통계처리 하였다. 이때 피험자 각각의 성별과 나이 및 유전자 보유형태를 공변량 (covariate) 값으로 넣어 그 차이를 고려하였다.

결과 : 알츠하이머 환자군에서는 레이 복합도형 그리기 지연회상 검사 (RCFT delayed recall) 점수가 낮을수록 뇌 회색질 용적이 감소했다. 경도인지 장애군에서는 서울 언어학습 검사 (SVLT) 점수가 낮을수록 뇌회색질 용적이 감소했다. 정상 피험자 군에서 한국형 보스턴 이름대기 검사 (K-BNT) 점수 및 한국형 간이정신상태 검사 (K-MMSE) 점수와 뇌 회색질 부피가 음의 상관관계가 있음을 보였고, 레이 복합도형 그리기 검사 (RCFT) 점수와는 양의 상관관계를 보여주고 있다.

결론 : 나이, 성별, 유전자형태를 공변량으로 사용하였을 때 뇌에서 신경심리검사 결과와 3D T1 강조영상에서 얻은 뇌 회색질 부피 사이에 통계적으로 유의한 상관관계가 있음을 밝혔다. 이들 피험자를 대상으로 하는 종적 연구가 이루어 져야 한다고 생각이 든다.

서 론

알츠하이머 (Alzheimer's Disease, AD) 치매는 퇴행성

• Received; July 29, 2013 • Revised; August 27, 2013

• Accepted; September 9, 2013

This study was supported by a grant of the Korean Health Technology R&D Project, Ministry for Health and Welfare, Republic of Korea (A111282).

The first two authors contributed equally to this work.

Corresponding author : Geon-Ho Jahng, Ph.D.

Department of Radiology, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, School of Medicine, Kyung Hee University, 892 Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul 134-727, Korea.

Tel. 82-2-440-618, Fax. 82-2-440-6932, E-mail: ghjahng@gmail.com

뇌 질환으로, 초기에는 주로 최근 일에 대한 기억력 저하로 시작하여 병이 진행되면 여러 인지기능의 이상을 동반하게 된다 (1). 이들 환자의 뇌 조직을 검사하면 신경반 (neuritic plaque)과 신경섬유다발이 (neurofibrillary tangle) 관찰되고 (1), 자기공명영상 (Magnetic resonance imaging, MRI) 장치를 이용한 뇌 구조 영상에서는 신경세포 소실로 인해 전반적 뇌 위축 (brain atrophy) 소견이 보인다 (2, 3). 질병 초기에는 주로 기억력을 담당하는 주요 뇌 부위인 해마(hippocampus)와 내후각 뇌피질 (entorhinal cortex) 부위에 국한되어 나타나지만 점차 두정엽, 전두엽 등을 거쳐 뇌 전체로 퍼져나간다 (4). 특히 알츠하이머 치매는 apolipoprotein E (APOE) epsilon (ε) 4 allele 유전자를 가지는 경우에 유병률이 높은 것으로 알려져 있다 (5, 6). APOE ε 유전자중에서 ε4를 제외하고는 아밀로이드 베타

단백질 (amyloid beta protein) 생성을 억제하는 것으로 알려져 있으며 (7, 8), APOE ε4와 측두엽 위축과 연관이 있다는 연구가 보고되었다 (9, 10).

경도인지장애 (mild cognitive impairment, MCI)는 정상에 비해 인지기능이 떨어져 있는 상태로 알츠하이머 치매의 전조라고 알려져 있으나, 일상생활을 수행하는 능력은 보존되어 있어 아직은 치매가 아닌 상태를 의미한다 (11). 경도인지장애는 장애를 보이는 인지 영역이 무엇인가에 따라 기억상실형 (amnesic) 경도인지장애와 비기억상실형 (non-amnesic) 경도인지장애로 분류하며, 기억상실형 경도인지장애는 대부분 알츠하이머병으로 이행되는 반면, 비기억상실형 경도인지장애는 알츠하이머병과는 다른 이마관자엽 치매 (frontotemporal dementia)이나 혈관성 치매 (vascular dementia) 같은 다른 치매질환으로 진행될 가능성이 높은 것으로 알려져 있다 (12). 기억상실형 경도인지장애는 알츠하이머병으로 이행할 수 있는 고위험군으로 알려져 있으며, 정상 대조군이 매년 1~2%의 비율로 알츠하이머 치매로 전환되는 데 비해, 경도인지장애 환자는 매년 10~15%의 비율로 치매, 특히 알츠하이머병으로 전환된다고 알려져 있다 (11). 따라서 알츠하이머병을 조기진단 하기 위해서는 기억상실형 경도인지장애에 대한 선행적인 이해가 필수 불가결 하다고 생각되며, 치료시점을 가능하면 빨리 시작하기 위해서는 경도인지장애 환자를 조기에 진단하는 것이 알츠하이머병으로 전환되는 것을 줄일 수 있는 좋은 방법 중 하나로 믿고 있다 (11).

신경심리검사 (Seoul Neuropsychological Screening Battery, SNSB)는 뇌 기능과 관련된 다양한 인지기능을 객관적으로 정밀하게 평가하는 검사이다. 치매 진단에 있어서 인지기능의 심한 정도를 객관적으로 파악할 수 있는 표준화된 신경심리검사가 사용되고 있다 (13). 정밀한 신경심리 검사를 사용할 경우 약 두 시간 정도의 시간이 필요하다. 상대적으로 간단한 검사를 짧은 시간 동안에 실시하는 경우가 있는데, 이러한 간이 인지기능검사는 정밀한 신경심리검사를 시행하기에 앞서 치매 위험군을 선별하는데 매우 유용하게 사용되고 있다. 표준화된 신경심리 검사에는 기억력, 언어능력, 주의집중력, 판단능력, 계산능력, 수행능력, 시공간파악능력 등 다양한 인지영역에 대한 광범위한 평가가 포함된다 (13). 이들 검사 결과를 통해 인지기능이 어느 정도 수준으로 저하되었는지에 대한 정보를 얻을 수 있다. 인지 기능 저하는 뇌의 특정 부분에 치매 이외의 타 질병에 의해서도 가능하기 때문에 뇌의 해부학적 검사가 병행되어야 한다. 이 경우 인지기능검사 항목과 뇌의 해부학적 검사 결과와의 상관성을 알아보는 것이 중요하며, 특히 회색질의 감소와 인지기능 저하의 정도를 뇌의 어떤 영역에서 얼마나 있는지를 아는 것이 중요하다고 생각된다.

현재 치매 환자에서의 뇌 해부학적 영상으로는 자기공명 영상 (MRI)이 주로 이용되고 있다. 특히 알츠하이머병 환자

에서의 삼차원 정밀 T1 강조영상 (three dimensional T1-weighted imaging, 3D T1WI)을 얻어 회색질의 위축 정도를 연구하는 논문이 많이 발표되고 있다 (3, 14-17). 복셀 기반 형태계측 (Voxel-based morphometry, VBM) 방법은 기존에 특정 영역만을 관심으로 하여 분석하는 방법과 달리 뇌 전체 혹은 특정 부분에서 각각의 복셀 (voxel)에서의 통계적 유의성을 알 수 있도록 개발된 기술이다 (18). 이 방법을 이용하여, 알츠하이머병에서는 정상인과 비교하면 T1 강조영상에서 특징적인 내측두엽 위축 소견이 비교적 초기 단계에서부터 확인 된다고 보고되었다 (2). 또한, 경도인지장애 환자의 경우 정상인에 비하여 측두엽 혹은 후대상피질 (posterior cingulate) 영역에 회색질은 감소가 나타난다고 보고되어 있다 (2, 14). 알츠하이머 치매 환자의 뇌 회색질과 MMSE (Mini-Mental State Examination) 점수와의 상관관계를 측정한 결과 양측 상전두회 (bilateral superior frontal gyrus)와 왼쪽 하측두회 (left inferior temporal gyrus)에서 부피감소와 점수와 유의한 상관관계가 있다고 보고된 바 있다 (15). 또한, 경도인지장애 환자군의 회색질의 부피와 신경심리검사의 상관관계를 조사하였을 때, 단어목록회상검사 (Word list recall, WLR)와 오른쪽 해마 (right hippocampus), 오른쪽 췌기 앞 소엽 (Right precuneus), 왼쪽 뒤띠이랑 (left posterior cingulate) 부분이 유의한 양의 상관관계 있다고 보고 되었다 (19).

현재까지는 뇌 회색질의 부피와 신경심리검사 결과의 상관 관계를 살펴보는 논문에서는 나이와 성별 차이는 공변량으로 고려하지만 유전자의 변화에 대한 공변량은 고려를 하지 않은 상태로 많은 연구들이 진행되었다. 하지만 최근 연구논문에 따르면 뇌 회색질의 변화가 유전자형에 따라 차이가 있다는 보고가 되어 있어, 이를 공변량으로 포함을 시켜야 실제 신경심리검사와 뇌 회색질의 부피변화를 보다 정확하게 평가할 수 있을 것으로 생각된다. 따라서, 본 연구의 목적은 한국인에서 다양한 신경심리검사를 통해 알츠하이머 치매 및 경도인지장애 환자군과 정상 노인 대조군에서 뇌 회색질 부피와 신경심리검사 결과의 복셀 기반분석을 이용한 상관관계를 알아내는데 있다. 본 연구에서 상관관계를 복셀 기반으로 평가하는데 함께 사용된 공변량은 나이, 성별, 유전자 형태이다.

재료 및 방법

피험자

본 연구는 연구를 주관한 기관의 임상실험 인증을 받은 후에 실시하였으며, 모든 피험자로부터 참여동의서를 얻은 후에 연구를 진행하였다. 피험자 군의 분류는 치매를 진단할 수 있는 표준 신경심리검사를 바탕으로 이루어졌다. 총 피

험자는 75명으로, 정상노인 25명 (평균나이 66.80세; 표준편차 6.87세; 나이범위 58-81세; 남자 11명, 여자 14명), 경도인지장애 환자 25명 (평균나이 65.60세; 표준편차 7.80세; 나이범위 50-82세; 남자 14명, 여자 11명), 그리고 알츠하이머 치매 환자 25명 (평균나이 72.12세; 표준편차 9.55세; 나이범위 49-86세; 남자 2명, 여자 23명)이었다. Table 1에 피험자 각 군의 특징을 정리하였다. 모든 피험자에서 혈액을 채취하여 APOE epsilon 유전자 검사를 실시하였다.

신경심리검사

본 연구에서는 표준 신경심리검사 (SNSB)를 모든 피험자에 얻었다. 특히, 한국형 간이정신상태 검사 (Korean version of Mini-Mental State Examination, K-MMSE), 숫자 바로 따라 외우기 (Digit Span Forward), 서울 언어학습 검사 (Seoul Verbal Learning Test, SVLT),

서울 언어학습 지연회상 검사 (SVLT delayed recall), 서울 언어학습 재인 검사 (SVLT recognition), 레이 복합도형 그리기 검사 (Rey Complex Figure Test, RCFT), 레이 복합도형 그리기 지연회상 검사 (RCFT delayed recall), 레이 복합도형 그리기 재인 검사 (RCFT recognition), 레이 복합도형 그리기 검사 모사 (RCFT copy), 동물 통제 단어 연상 검사 (Controlled Oral Word Association Test animal, COWAT animal), 전두엽기능 검사 (Controlled Oral Word Association Test supermarket, COWAT supermarket), 임상치매척도 검사 (Clinical Dementia Rating, CDR), 한국형 보스턴 이름대기 검사 (Korean Version of Boston Naming Test, K-BNT)를 실시하였다.

MRI 검사

뇌 자기공명영상 검사는 3 테슬라 MRI 장치 (Achieva,

Table 1. Demographic Characteristics and Neuropsychological Test Scores

Group	CN	MCI	AD
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD
Number of participants	25	25	25
Number of men/women	11/14	14/11	2/23
Age range (Years)	58-81	50-82	49-86
Age (Years)	66.80 \pm 6.87	65.60 \pm 7.80	72.12 \pm 9.55
K-MMSE	28.76 \pm 1.30	27.96 \pm 2.05	17.08 \pm 3.77
Digit Span Forward	6.04 \pm 1.37	5.76 \pm 1.33	4.32 \pm 1.41
K-BNT	48.92 \pm 7.18	48.64 \pm 6.43	26.24 \pm 10.92
RCFT copy	32.82 \pm 3.53	32.80 \pm 2.56	15.58 \pm 10.53
*SVLT	21.00 \pm 4.59	17.24 \pm 4.99	10.20 \pm 3.06
*SVLT delayed recall	7.00 \pm 2.35	3.64 \pm 2.69	0.52 \pm 1.29
*SVLT recognition	21.32 \pm 1.89	18.40 \pm 3.97	16.00 \pm 2.53
*RCFT	17.88 \pm 6.30	12.72 \pm 6.32	2.64 \pm 1.98
*RCFT delayed recall	16.98 \pm 6.11	12.10 \pm 5.97	1.68 \pm 1.89
RCFT recognition	20.32 \pm 2.53	19.84 \pm 2.03	15.20 \pm 2.58
COWAT, animal	15.80 \pm 3.11	14.84 \pm 4.17	8.56 \pm 3.36
COWAT, supermarket	16.68 \pm 4.06	15.96 \pm 6.11	7.80 \pm 3.14
CDR	0.00 \pm 0	0.50 \pm 0	0.84 \pm 0.24

Note.— CN, Cognitive normal; MCI, Mild cognitive impairment; AD, Alzheimer's disease; K-MMSE, Korean version of mini-mental state examination; K-BNT, Korean version of Boston naming test; SVLT, Seoul verbal learning test; RCFT, Rey complex figure test; COWAT, Controlled oral word association test; CDR, Clinical dementia rating; Data are listed as the mean \pm standard deviation (SD). Age and gender were statistically significant between MCI and AD or CN and AD ($p < 0.05$); K-MMSE, Digit Span Forward, K-BNT, RCFT copy, RCFT recognition, COWAT animal, COWAT supermarket were statistically significant between MCI and AD or CN and AD ($p < 0.05$); *All indices were statistically significant difference among the three groups ($p < 0.05$).

Philips Medical System, Best, the Netherlands)와 8 채널 센스 (8 channel phase-array sensitivity-encoding, SENSE) 머리카일을 이용하여 획득하였다. 모든 피험자로부터 해부학적인 삼차원 T1 강조영상 (3D T1WI)을 획득하였고, 사용된 시퀀스는 자화준비 고속경사 에코 (magnetization prepared rapid acquisition gradient-echo, MPRAGE)이었다. 사용된 인자는 반향시간 (echo time, TE)=3.7 ms, 반복시간 (repetition time, TR)=8.1 ms, 반전시간 (inversion time, TI)=1000 ms, 시야 (field of view, FOV)=236×236 mm, 매트릭스 크기 (matrix size)=236×236 mm, 복셀 크기 (voxel size)=1×1×1 mm³, 영상획득 방향=시상면 (sagittal), 절편두께 (slice thickness)=1 mm, 절편수 (Slice)=326, 평행인자 (SENSE factor)=2.5, 숙임각 (Flip angle)=8°로, 총 영상획득시간은 5분 35초이었다.

MRI 영상분석

영상 데이터에 대한 전처리 과정 (pre-processing)과 복셀 기반 통계분석은 SPM5 (Statistical Parametric Mapping, version 5) 소프트웨어 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK)를 이용하여 수행하였다. 먼저, MRIcro (version:1.40, Neuropsychology Lab, Columbia SC, USA) 프로그램을 이용하여 획득한 해부학적 MR 영상들을 필립스 화일 형식에서 Analyzer 형식 파일로 변환하였다. 변환된 뇌 영상을 표준공간으로 정합하는 과정에서 생기는 오차를 줄이기 위하여 전교련 (anterior commissure, AC)과 후교련 (posterior commissure, PC) 선을 중심으로 위치를 조정하였다. 본 연구에서는 인종이나 나이에 의한 뇌 구조의 차이 때문에 발생하는 오차를 줄이기 위하여, 일반적으로 SPM에서 제공되는 MNI152

(Montreal Neurological Institute152) 뇌 표준판 (brain standard template)이 아닌, 50-80세 사이의 한국인 뇌 표준판을 이용하였다 (20). 만들어진 뇌 표준판에 모든 피험자의 해부학적 삼차원 T1 강조 영상들을 비선형적인 방법 (Non-linear only)으로 공간정규화 (Normalization)하였고, 정규화된 뇌 영상을 회색질 (Gray matter, GM), 백질 (White matter, WM), 그리고 뇌척수액 (Cerebrospinal fluid, CSF)의 조직 맵 (Tissue maps)으로 분할 (Segmentation) 하였다. 분할한 영상들은 신호 대 잡음비 (Signal-to-noise ratio, SNR)를 높이고 뇌피질 차이를 보정하기 위하여 6 × 6 × 8 mm의 반치폭 (Full width half maximum, FWHM)을 갖는 가우시안 커널 (Gaussians kernel)로 편평화 (Smoothing)하였다.

통계처리

복셀 기반 분석 (Voxel-based analysis)

뇌 회색질의 용적변화와 신경심리검사 점수와의 상관관계를 관찰하기 위하여, 분할한 회색질 영상을 다중회귀방식 (multiple regression)으로 통계처리 하였다. 정상 노인 군과 경도인지장애 및 알츠하이머 치매 환자 군에서 뇌 회색질 용적과 신경심리검사 수행 점수와의 상관 관계를 뇌 영상 내의 모든 복셀에 대하여 조사하였다. 또한 피험자 각각의 성별과 나이 및 유전자 보유형태를 공변량 (covariate) 값으로 넣어 그 차이를 고려하였다. 결과는 반복적인 비교 분석 (multiple comparisons)의 보정 없이 p 값이 0.0001 이고, 클러스터 (cluster) 크기가 25개 이상의 연속적인 복셀인 (extent threshold k=25) 것을 의미 있다고 간주하였다. 용적 변화가 일어난 뇌 영역을 관찰하기 위해서, 위의 결과로부터 도출된 MNI 좌표를 GingerALE와 Talairach Client (University of Texas Health Science Center

Table 2. Result of Voxel-based Multiple Regression Analysis in Both the Alzheimer's Disease (AD) and the Mild Cognitive Impairment (MCI) Groups

Cluster Size	Cluster Location	BA	Talairach Coordinates			Z-score
AD: Positive correlation with RCFT delayed recall scores						
38	Rt. superior temporal gyrus (ROI1)	41	54.34	-30.7	9.49	4.79
MCI: Positive correlation with SVLT scores						
27	Lt. middle temporal gyrus (ROI2)	21	-64	-38.36	-4.04	4.42

Note.— Rt, right; Lt, left; BA, Brodmann area; Z-score, Z-score of local maxima; ROI, region-of-interest; RCFT, Rey complex figure test; SVLT, Seoul verbal learning test; AD positive correlation: positively significant correlations of brain gray matter volume with the Rey complex figure test (RCFT) delayed recall scores in the Alzheimer's disease (AD) group.; There was no negatively significant correlation with the RCFT delayed recall scores in AD.

MCI positive correlation: positively significant correlations of brain gray matter volume with the Seoul verbal learning test (SVLT) scores in the mild cognitive impairment (MCI) group.

There was no negatively significant correlation with the SVLT scores in MCI.

San Antonio, UTHSCSA) 프로그램을 이용해 Talairach 좌표로 바꾸어 브로드만 영역 (Brodmann area)으로 확인하였다.

관심 영역 기반 분석(Region-of-Interest (ROI)-based analysis)

관심 있는 특정 영역을 분석하기 위해서 복셀 기반 분석 결과로부터 얻은 복셀들 중에서 통계적으로 가장 큰 관계를 보인 5곳의 영역을 선택하였다. 관심 영역은 복셀들의 Talairach 좌표를 중심으로 반지름 2.5 mm인 원형 영역을 설정하였다. 두 곳의 관심 영역은 알츠하이머 환자 군에서 RCFT delayed recall과 양의 상관 관계를 보인 오른쪽 위 옆이랑 (right superior temporal gyrus, ROI1, $x=54.34$, $y=-30.7$, $z=9.49$)과 경도인지장애 환자 군에서 SVLT와 양의 상관 관계를 보인 왼쪽 중간 옆이랑 (left middle temporal gyrus, ROI2, $x=-64$, $y=-38.36$, $z=-4.04$)을 설정하였다. 또 다른 두 관심영역은 정상 노인 군에서 K-BNT와 음의 상관 관계를 보인 왼쪽 띠이랑 (left

cingulate gyrus, ROI3, $x=-1.39$, $y=-11.83$, $z=30.16$)과 음의 상관 관계를 보인 오른쪽 뒤 띠 (right posterior cingulate, ROI4, $x=7.95$, $y=-40.47$, $z=14.99$)이었다. 마지막 한 곳은 정상 노인 피험자에서 RCFT와 양의 상관 관계를 보인 오른쪽 꼬리핵몸통 (right caudate body, ROI5, $x=11.92$, $y=9$, $z=8.93$)이었다. 이들 관심영역들에 대해서는 Table 2와 Table 3에 따로 표시를 하였다. 이 관심 영역에서 얻은 뇌 회색질 부피들에 대해서, 사회과학용 통계 프로그램 (Statistical package for the Social Sciences, SPSS) 을 이용해 뇌 회색질 부피와 신경심리검사간의 상관관계를 알아보았다. 분석은 이변량 상관계수를 이용한 상관분석을 하였다. 이변량으로는 뇌 부피와 신경심리검사 값을 사용했다. 신경심리검사 값을 종속변수로 하여 선형 회귀분석 (독립변수: 뇌 회색질 부피)을 수행하였다. 이 때, 교정을 통해 나이와 성별 및 유전자형태의 영향을 배제시키는 과정을 거쳤다. 그 후에는 뇌 부피(y축) 와 신경심리검사 (x축) 값을 이용한 단순 산점도를 나타내고, 전체 적합한 그래프를 그려, 두 개 간의 상관성에 대해 표시하였다.

Table 3. Result of Voxel-based Analysis That Shows Significant Correlations of Brain Gray Matter Volume with Seoul Neuropsychological Screening Battery (SNSB) in the Cognitive Normal (CN) Group

Cluster Size	Cluster Location	BA	Talairach Coordinates			Z-score
Negative correlation with K-BNT scores						
29	Lt. cingulate gyrus (ROI3)	23	-1.39	-11.83	30.16	4.31
31	Lt. cingulate gyrus	24	-3.15	-9.26	23.17	3.96
Negative correlation with K-MMSE scores						
77	Rt. posterior cingulate (ROI4)	29	7.95	-40.47	14.99	4.49
77	Rt. posterior cingulate	29	4.27	-47.56	10.65	4.27
Negative correlation with RCFT copy scores						
25	Rt. middle temporal gyrus	21	60.36	-1.68	-18.28	5
27	Lt. superior occipital gyrus	19	-33.14	-85.03	29.89	4.83
27	Lt. middle occipital gyrus	19	-33.03	-87.89	20.62	4.25
25	Rt. Insula	13	32.01	-38.73	15.56	4.35
Negative correlation with RCFT delayed recall scores						
28	Lt. superior frontal gyrus	10	-23.1	59.66	11.34	4.88
Positive correlation with RCFT scores						
36	Rt. caudate body (ROI5)		11.92	9	8.93	5.06
36	Rt. caudate body		11.82	-0.84	13.41	4.49
Negative correlation with SVLT recognition scores						
41	Lt. Precuneus	7	-9.04	-61.11	34.37	4.78
41	Lt. Precuneus	31	-8.89	-58.2	23.84	4.57

Note.— Rt, right; Lt, left; BA, Brodmann area; Z-score, Z-score of local maxima; ROI, region-of-interest; K-BNT, Korean version of Boston naming test; K-MMSE, Korean version of mini-mental state examination; RCFT, Rey complex figure test; SVLT, Seoul verbal learning test; There were no positively significant correlations with the K-BNT, K-MMSE, RCFT copy, RCFT delayed recall, RCFT, SVLT delayed recall, and SVLT recognition scores.

결 과

피험자 군의 인구학적 특징과 임상변수

정상군과 경도인지장애 피험자군 간에 성별 (student t test, $p=0.406$) 및 나이 ($p=0.567$)에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ($p>0.05$). 신경심리검사 중에서 K-MMSE ($p=0.106$), Digit Span Forward ($p=0.467$), K-BNT ($p=0.885$), RCFT copy ($p=0.982$), RCFT recognition ($p=0.463$), COWAT animal ($p=0.361$), COWAT supermarket ($p=0.626$) 검사 점수는 두 군간에 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다 ($p>0.05$). 하지만 SVLT ($p=0.008$), SVLT delayed recall ($p<0.0001$), SVLT recognition ($p=0.002$), RCFT ($p=0.006$), RCFT delayed recall ($p=0.006$)는 경도인지장애 환자군이 정상군에 비해 유의하게 차이가 있는 것으로 나타났다 ($p<0.05$).

경도인지장애와 알츠하이머 환자군 간의 성별 (student t test, $p<0.0001$), 나이 ($p=0.011$)에서는 통계적으로 유의한 차이가 있었다 ($p<0.05$). 신경심리검사는 K-MMSE ($p<0.0001$), Digit Span Forward ($p=0.001$), K-BNT ($p<0.0001$), RCFT copy ($p<0.0001$), SVLT ($p<0.0001$), SVLT delayed recall ($p<0.0001$), SVLT recognition ($p=0.014$), RCFT ($p<0.0001$), RCFT delayed ($p<0.0001$), RCFT recognition ($p<0.0001$), COWAT animal ($p<0.0001$), COWAT supermarket ($p<0.0001$) 모두 알츠하이머 환자군이 경도인지장애군에 비해 유의하게 차이가 있는 것으로 나타났다 ($p<0.05$).

정상군과 알츠하이머 환자군 간의 성별 (student t test,

$p=0.028$), 나이 ($p=0.003$)에서는 통계적으로 유의한 차이가 있었다 ($p<0.05$). 신경심리검사는 K-MMSE ($p<0.0001$), Digit Span Forward ($p<0.0001$), K-BNT ($p<0.0001$), RCFT copy ($p<0.0001$), SVLT ($p<0.0001$), SVLT delayed recall ($p<0.0001$), SVLT recognition ($p<0.0001$), RCFT ($p<0.0001$), RCFT delayed ($p<0.0001$), RCFT recognition ($p<0.0001$), COWAT animal ($p<0.0001$), COWAT supermarket ($p<0.0001$) 모두 알츠하이머 환자군이 정상군에 비해 유의하게 차이가 있는 것으로 나타났다 ($p<0.05$). Table 1은 본 연구에 참여한 정상 피험자 군과 경도인지장애 및 알츠하이머 치매 피험자 군의 인구학적 특징과 임상변수들을 정리하였다.

복셀 기반 분석 (Voxel-based analysis)

알츠하이머 치매 환자군에서는 RCFT delayed recall 점수와 오른쪽 상위측두이랑 (superior temporal gyrus, ROI1) 영역의 뇌 회색질의 부피와 양의 상관관계가 있는 것으로 나타났으며 (Fig. 1a), 다른 신경심리검사 결과와 통계적으로 유의한 상관 관계를 보이는 것은 없었다. 경도인지기능장애 군에서는 SVLT 점수와 왼쪽 중간측두이랑 (middle temporal gyrus, ROI2) 영역의 뇌 회색질의 부피와 양의 상관관계가 있는 것으로 나타났으며 (Fig. 1b), 다른 신경심리검사 결과와 뇌 회색질의 부피는 통계적으로 유의한 상관 관계를 보이는 것은 없었다. Table 2에 경도인지기능 장애 및 알츠하이머 치매 피험자 군에서 뇌 회색질 용적과 신경심리검사 결과와의 복셀 기반 상관관계를 분석한 결과를 나열하고 있다.

정상 피험자 군에서 뇌 회색질 용적과 신경심리검사 결과

Table 4. Results of Region-of-Interest (ROI)-based Analyses to Demonstrate Correlations of Neuropsychological Test Scores and Gray Matter Volume in the Cognitive Normal (CN), Mild Cognitive Impairment (MCI), and Alzheimer's Disease Groups

Subject	SNSB	ROI	*GMV	Pearson	p-value	r ²
AD	RCFT delayed recall (+)	1	0.527 ± 0.076	0.765	0.0001	0.585
MCI	SVLT (+)	2	0.300 ± 0.094	0.785	0.0001	0.617
CN	K-BNT (-)	3	0.478 ± 0.082	-0.345	0.0001	0.119
CN	K-MMSE (-)	4	0.103 ± 0.059	-0.751	0.0001	0.564
CN	RCFT (+)	5	0.622 ± 0.052	0.663	0.0001	0.440

Note.— Pearson, Pearson correlation coefficient; r², r-square; CDR, Clinical dementia rating; SNSB, Seoul neuropsychological screening battery; STD, Standard deviation; RCFT, Rey complex figure test; SVLT, Seoul verbal learning test; K-BNT, Korean version of Boston naming test; K-MMSE, Korean version of mini-mental state examination

Region-of-interests (ROIs) were listed in Table 2 and 3.

*Gray matter volume (GMV) ranges that show mean ± standard deviation (SD) are between 0 (0% gray matter) and 1 (100% gray matter).

SNSB scores of RCFT delayed recall (+), SVLT (+) and RCFT (+) indicate positive correlations with the gray matter volume in brain, respectively.

SNSB scores of K-BNT (-) and K-MMSE (-) indicate negative correlations with the gray matter volume in brain, respectively.

와의 복셀 기반 상관관계를 분석한 결과 뇌 회색질의 부피와 K-BNT, K-MMSE, RCFT copy, RCFT delayed recall, SVLT recognition 점수와 음의 상관관계를 보여주었으며, RCFT 점수에서만 양의 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 특히 K-BNT와 음의 상관관계를 보여주는 영역은 왼쪽의 cingulate gyrus (ROI3)이었고 (Fig. 2a), K-MMSE와 음의 상관관계를 보인 영역은 오른쪽의 posterior cingulate (ROI4)이었고 (Fig. 2b), RCFT와

양의 상관관계를 보인 곳은 오른쪽의 caudate body (ROI5)이었다 (Fig. 2c). Table 3에 정상 피험자 군에서 뇌 회색질 용적과 신경심리검사 결과와의 복셀기반 상관관계를 분석한 결과를 나열하고 있다.

관심 영역 기반 분석 (ROI-based analysis)

복셀 기반 분석 결과로부터 얻어진 알츠하이머 환자군 관심 영역 한 곳 (ROI1), 경도인지장애 환자군의 관심 영역 한

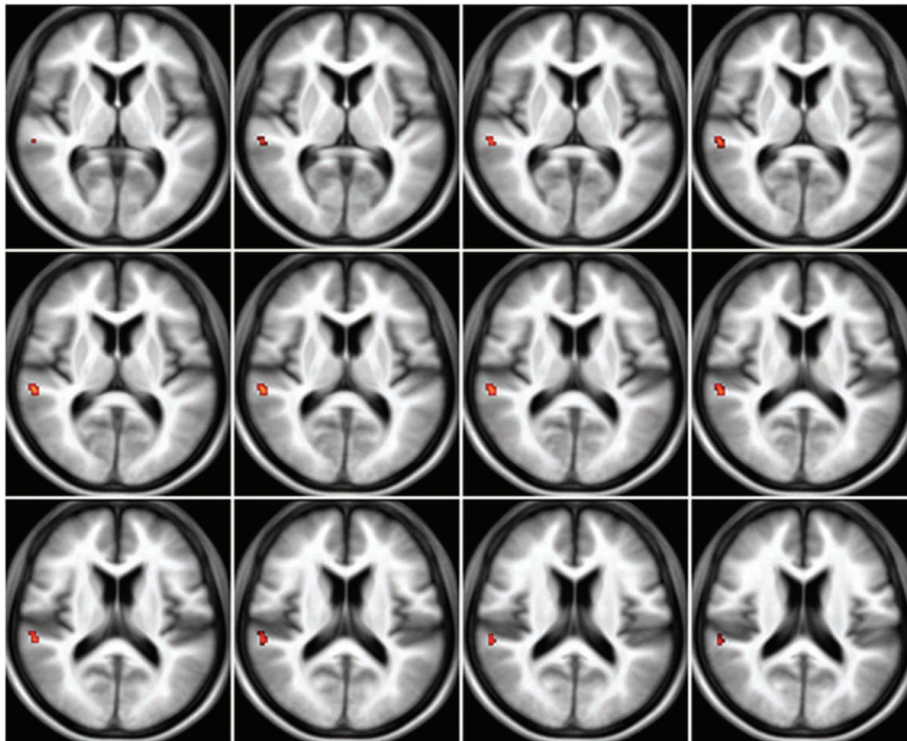
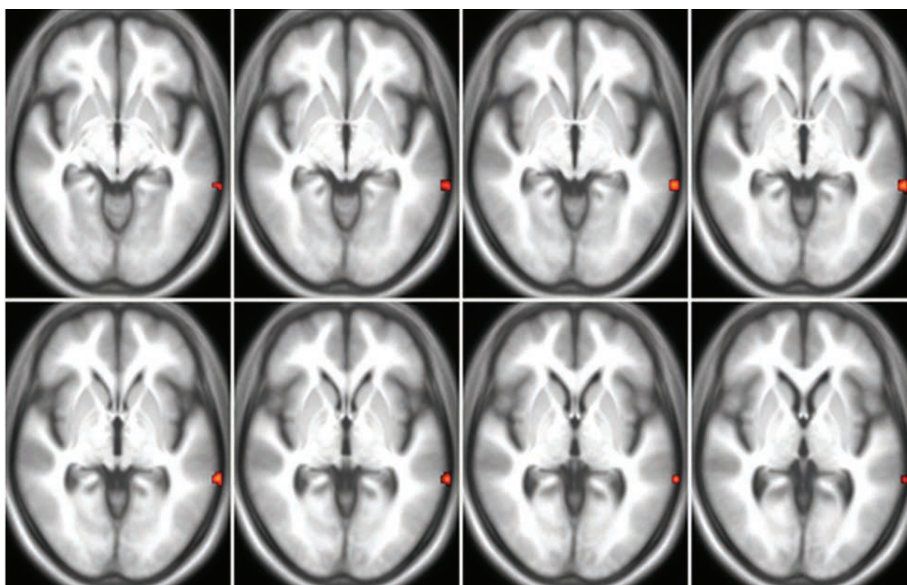
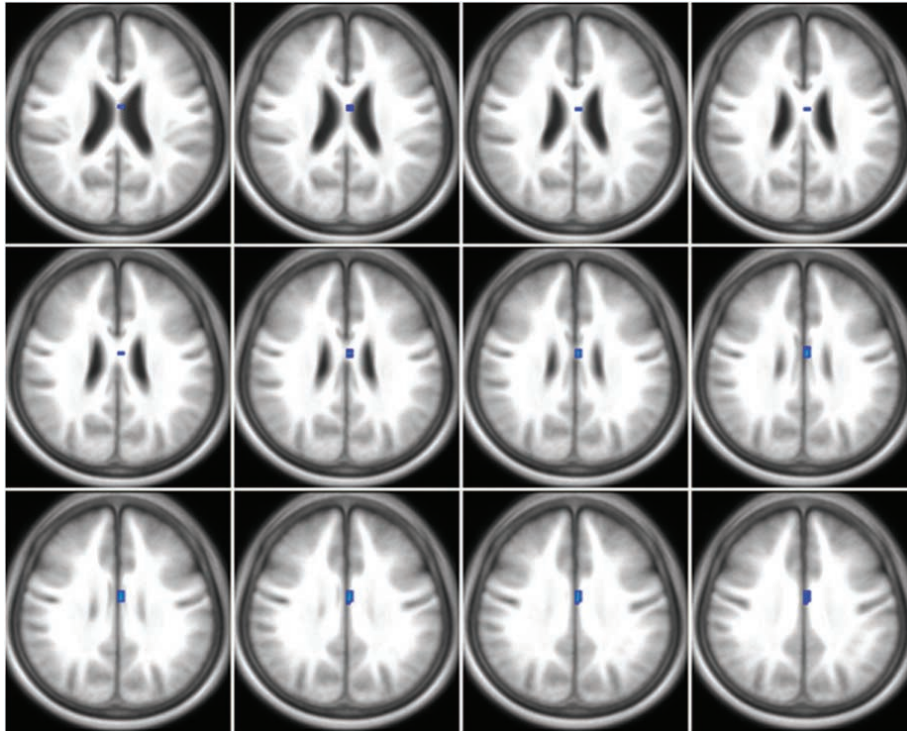


Fig. 1. Results of the voxel-based positive correlations between gray matter volume and Rey complex figure test (RCFT) delayed recall scores in Alzheimer's disease (AD) patients (a) or Seoul verbal learning test (SVLT) scores in mild cognitive impairment (MCI) patients (b).

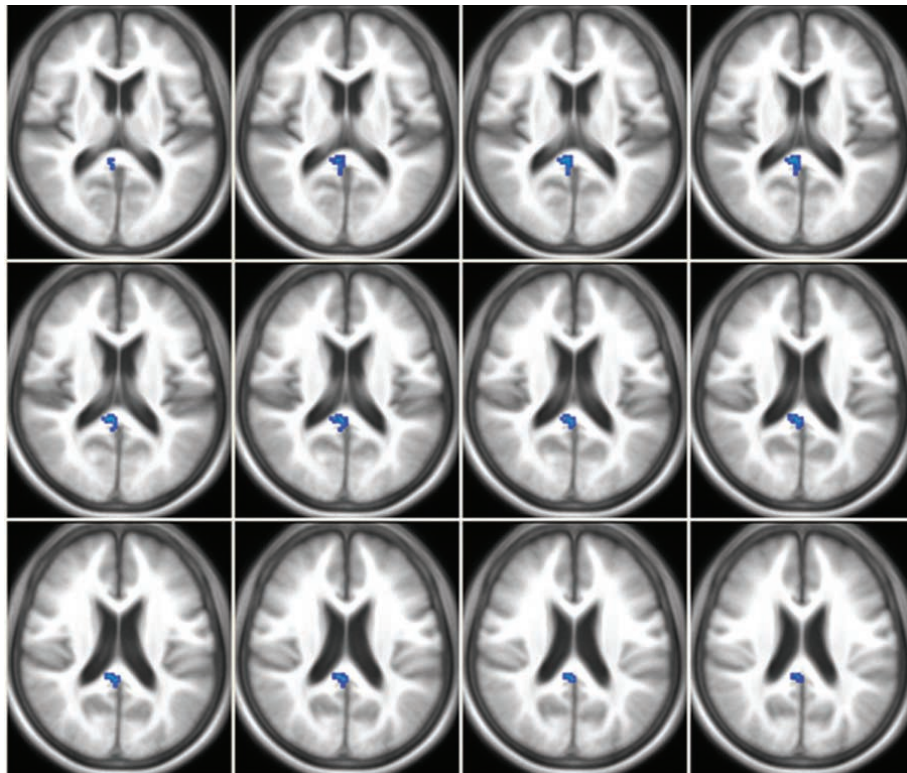


곳(ROI2), 정상 노인군의 관심영역 세 곳 (ROI3, ROI4, ROI5)에서 표준 신경심리검사 점수와 뇌 회색질 용적 간의 상관관계를 다시 확인할 수 있었으며, Table 4에는 분석한

결과를 정리하였고, 각각의 ROI에서의 회색질의 부피 (Gray matter volume, GMV), Pearson 상관 계수 및 통계적 수치 (p -값, r^2 값)를 표시하였다. 이들 영역에서의 상



a



b

Fig. 2. Results of the voxel-based correlations between gray matter volume and Seoul Neuropsychological Screening Battery (SNSB) scores in the elderly cognitive normal (CN) subjects.

a. The negative correlation (blue color) between gray matter volume and Korean version of Boston naming test (K-BNT) scores.

b. The negative correlation (blue color) between gray matter volume and Korean version of mini-mental state examination (K-MMSE) scores

c. The positive correlation (red color) between gray matter volume and Rey complex figure test (RCFT) scores

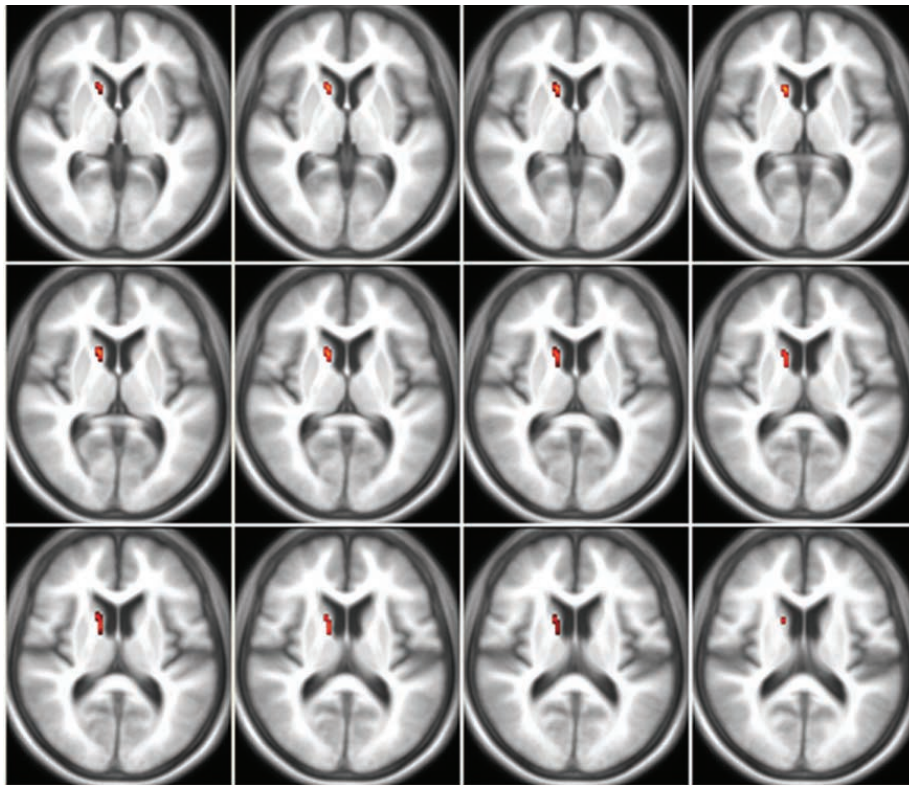


Fig. 2. C. the positive correlation (red color) between gray matter volume and Rey complex figure test (RCFT) scores

C

관관계 그림을 (Fig. 3)에 보여주고 있다. 복셀 기반 분석결과와 같이 ROI 분석을 또한 알츠하이머 피험자군의 RCFT delayed recall 점수 (ROI1), 경도인지장애 피험자 군의 SVLT 점수 (ROI2), 그리고 정상 노인 피험자 군의 RCFT 점수 (ROI5)와 양의 상관관계를 갖는 것으로 나타남을 확인할 수 있었다. 정상 노인 피험자 군의 K-BNT 점수 (ROI3) 및 K-MMSE 점수 (ROI4)는 각 뇌 회색질 용적 사이에 음의 상관관계로 측정됨을 확인할 수 있었다.

토 의

본 연구의 목적은 나이, 성별, 유전자형태를 공변량으로 사용하였을 때 알츠하이머, 경도인지장애, 정상노인 피험자군의 뇌에서 신경심리검사 결과와 3D T1 강조영상에서 얻은 뇌 회색질 부피 사이에 통계적으로 유의한 상관관계가 있는가를 복셀 기반분석을 이용하여 알아내는 것이었다. 이번 연구를 통해 알츠하이머 환자 군의 뇌 회색질 용적과 RCFT delayed recall 점수 사이에 통계적으로 유의한 양의 상관관계가 있음을 밝혔으며, 경도인지장애 피험자 군에서는 SVLT 점수와 통계적으로 유의한 양의 상관 관계가 있음을 밝혔다 (Table 2). 정상 노인 대조군도 K-MMSE와 K-BNT 점수와 뇌 회색질 부피 사이에 음의 상관관계 결과를 보였고, RCFT 점수와는 양의 상관관계를 보였다 (Table

3). 아래에는 본 연구에서 얻은 결과에 대한 특징들을 기술한다.

알츠하이머 피험자에서의 상관관계

알츠하이머 환자군에서는 RCFT delayed recall 점수가 낮을수록 오른쪽 상위측두이랑 (Rt. superior temporal gyrus, ROI1)에서 뇌 회색질 용적이 감소했다. RCFT delayed recall은 시각적 기억력을 측정하는 검사로 수행 점수와 뇌 회색질 용적간에는 양의 상관 관계를 가지고 있다 (21). 이는 알츠하이머 환자에서 delayed recall와 해마 (hippocampal) 간의 양의 상관관계가 있다는 기존 논문의 결과와 유사 하다 (22). 상위측두이랑은 초기 알츠하이머 환자에서 발견되는 이상 부위로, 베르니케 영역 (Wernicke's area)을 포함하는 언어 및 청각정보처리 외에도 인지기능 등 시각적 기억력에 중요한 작용을 한다 (23). 따라서 경도 인지기능 장애나 알츠하이머 치매 피험자 군에서 RCFT delayed recall 점수가 낮게 나온다면 상위측두이랑 쪽 회색질의 위축으로 인해 타인의 표정 등의 시각정보를 제대로 기억하지 못하고 환자들은 원활한 사회활동에 어려움을 겪을 것이라 추측 할 수 있다. 이와 같은 경향은 RCFT delayed recall 점수가 낮을수록 시각적 기억력 감소 증상이 더 심해지고 상위측두이랑의 회색질 수축 정도가 큰 것으로 나타났다.

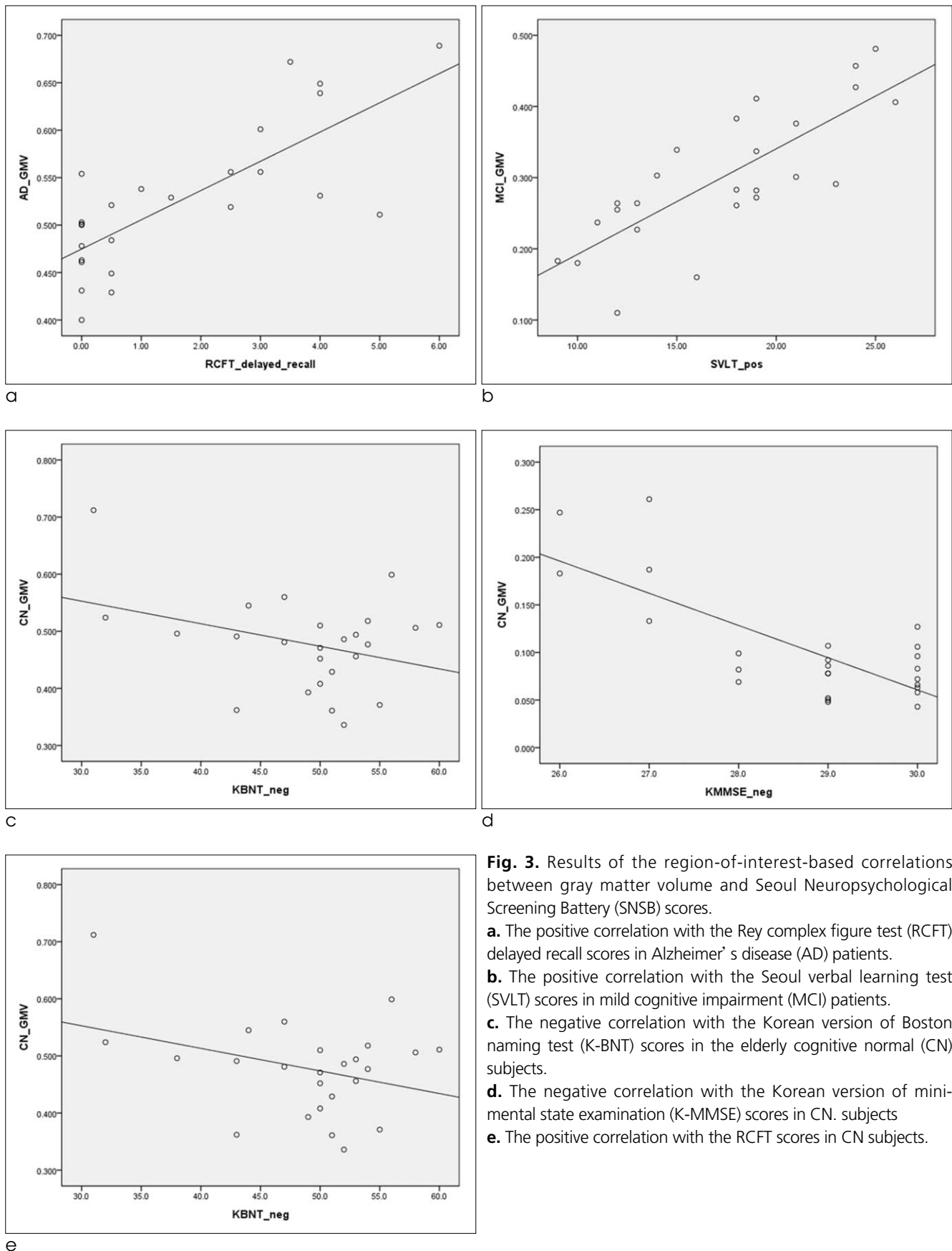


Fig. 3. Results of the region-of-interest-based correlations between gray matter volume and Seoul Neuropsychological Screening Battery (SNSB) scores.

- a.** The positive correlation with the Rey complex figure test (RCFT) delayed recall scores in Alzheimer's disease (AD) patients.
- b.** The positive correlation with the Seoul verbal learning test (SVLT) scores in mild cognitive impairment (MCI) patients.
- c.** The negative correlation with the Korean version of Boston naming test (K-BNT) scores in the elderly cognitive normal (CN) subjects.
- d.** The negative correlation with the Korean version of mini-mental state examination (K-MMSE) scores in CN. subjects
- e.** The positive correlation with the RCFT scores in CN subjects.

경도인지장애 피험자에서의 상관관계

경도인지 장애군에서는 SVLT 점수가 낮을수록 왼쪽 중간측두이랑 (Lt. middle temporal gyrus, ROI2) 에서 뇌 회색질 용적이 감소했다. SVLT는 '기억력 (memory)' 을 평가하는 검사로 시각적 기억력을 주로 측정하는 RCFT와 달리, K-MMSE처럼 언어적 기억력을 측정하는데 주로 쓰인다 (21). 따라서 환자가 정상에 가까울수록 SVLT의 수행 점수가 높다. 중간측두이랑은 청각 처리와 언어 능력에 관여하는 곳으로 (24), 문장을 읽을 때 단어의 의미를 파악하기도 하고 거리를 가늠하거나 익숙한 얼굴을 인지하도록 돕는다고 추측된다. 따라서 이곳이 손상된 경도인지기능 장애 환자군은 지인을 알아보기 힘들고 읽기능력이 다소 손실되었을 수 있다. 신경심리 검사와 관련된 SPM cluster 위치와 ROI 결과를 통해 SVLT 점수가 낮은 환자일수록 중간측두이랑의 회색질 용적의 감소 정도가 큰 것으로 나타났다. 즉, 경도인지기능 장애 피험자 군에서 SVLT점수가 낮게 나온다면 중간측두이랑 쪽 회색질이 위축되었다는 것을 의미한다.

정상노인 피험자에서의 상관관계

정상노인의 뇌회색질 부피는 특정신경심리 결과와 양 혹은 음의 상관관계가 있을 알았다. 첫 번째, 정상 피험자 군에서 K-BNT 점수와 대상회 쪽 뇌 회색질 부피가 음의 상관관계가 있음을 보여주고 있다. K-BNT 검사는 '이름 대기 능력 (Naming)' 을 확인하는 검사로 (13), 적절한 어휘를 찾을 수 있느냐를 통해 인지기능 정도를 판단하는 것이다. 대상회 (cingulate gyrus)는 주의를 전환시키는 능력, 대안들을 비교하는 인지적인 융통성에 관여하는 뇌 영역이다 (25). 따라서 환자에서 K-BNT 점수가 낮고 대상회 쪽 뇌회색질이 위축되었다면 주위 전환이나 인지적 적응성이 떨어지는 양의 상관관계를 보여야 한다. 하지만 본 연구 결과에서는 정상인만을 대상으로 한 경우 양의 상관관계가 아닌 음의 상관관계가 나와 환자를 대상으로 한 기존 연구결과와는 다르게 나타났다. 정상 피험자들 모두 정상 범위의 K-BNT 점수와 뇌 기능을 보였기 때문에, 향후 음의 상관관계가 어떤 의미를 부여하는지에 대한 추가적인 연구가 필요하다고 생각된다.

두 번째, 정상 피험자에서 K-MMSE 점수와 후측 대상회 (Posterior cingulate cortex) 쪽 뇌회색질 부피가 음의 상관관계가 있음을 보여주고 있다. K-MMSE는 시간지각력 (Orientation to time), 장소지각력 (Orientation to place), 기억등록 (Registration), 주의집중 및 계산 (Attention & calculation), 기억회상 (Recall), 언어 (Language), 그리기 (Drawing)를 통해 뇌기능을 측정한다 (13). 후측 대상회의 대사감소는 알츠하이머 환자에서 관찰되는 특징 중 하나이다 (25). 환자에서는 K-MMSE 점수가 낮으면 뇌기능장애가 더 심한 치매 정도를 나타내며 이

는 뇌 회색질 부피의 감소로 표현되어 이 둘 간에는 양의 상관관계가 있을 것이다 (15, 26). 하지만 본 연구에서는 정상 피험자만을 적용한 경우 환자에서 나온 결과와 반대 결과가 나타났다. 이 경우도 위에서 언급한 K-BNT와 마찬가지로 피험자들 모두 정상 범위내의 K-MMSE 점수와 뇌 기능을 보였기 때문에 음의 상관관계는 크게 의미가 없을 것이라 판단되며, 추후 이들 피험자들에 대한 추적 관찰이 필요하다고 생각된다.

세 번째, 정상 피험자에서 RCFT 점수와 미상핵 (caudate nucleus) 회색질의 부피와 양의 상관관계를 보여주고 있다. 미상핵은 골격근의 무의식적인 운동이 잘 통제되어 일어나도록 하는 기능을 한다 (27). 따라서 정상 피험자 군에서 RCFT 점수가 낮게 나온다면 미상핵 회색질이 위축되었다는 것을 의미할 것이다. 이를 통해 피험자가 골격근의 무의식적 운동이 잘 조절되지 못하고 균형을 잘 잡지 못할 가능성을 생각할 수도 있지만, 앞서 말했듯이 이들은 모두 정상 군에 속했으므로 크게 증상을 보이지는 않을 것 같다.

연구의 단점

본 연구의 단점은 아래와 같다. 첫째는 각 피험자군이 25명으로 최근에 연구되고 있는 연구에 비하여 피험자 수가 적다는 것이다. 최근에 미국을 중심으로 알츠하이머 치매에 대한 다 기관 신경영상에 대한 연구가 진행 중이다. 이 ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, www.adni-info.org) 연구로 최근 연구에서는 수백명에서 천명 단위의 피험자에 대한 연구 결과들이 발표되고 있다. 따라서 본 연구와 같은 분석을 많은 수의 피험자를 대상으로 다시 해보는 것이 도움이 될 것으로 생각한다. 하지만 아직도 많은 논문에서 본 연구에서 포함한 명수 보다 적은 수의 피험자가 참여하는 경우가 많다 (14, 28, 29).

둘째는 복셀 기반 통계분석 시에, 반복적인 비교분석 (multiple comparisons)에 대한 보정 없이 p 값이 0.0001 이고 클러스터 (cluster) 크기가 25개 이상의 연속적인 복셀을 의미 있다고 간주하였다. 이에 대한 통계적인 의미를 더 높게 하기 위해서는 반복적인 비교분석에 대한 보정이 필요하다고 생각되지만 본 연구에서는 이루어지지 못했다. 하지만 기존의 많은 논문들에서 반복적인 비교에 대한 보정을 하지 않는 경우 p 값을 0.001로 사용하는 경우와 달리, 본 연구에서는 이 값보다 더 높은 p 값을 사용하여 문제점을 다소 개선시켰다 (14, 26). 그러나 첫번째 문제에서 지적했던 피험자 수를 보완하여 늘린 경우에는 반복적인 비교분석에 대한 보정을 하는 것이 필요하다고 생각된다.

세번째는 정상 노인군에서 K-MMSE와 K-BNT 수행 점수와 뇌 회색질 용적과의 상관관계가 예상과 반대로 음의 상관관계가 나왔으며 이에 대한 확실한 원인을 밝히지 못했다. 다만, 정상군은 뇌 전체에서 기능이 유기적으로 연결되어 있어서 신경심리검사 결과가 다른 뇌 활동에 의해 영향

을 받아 뇌의 특정부분에서만 기능만 반영하지 못했다고 추측된다 (14). 따라서 정상군내에서는 환자군과 다른 양상을 보일 수도 있을 것 같다. 실제 정상군에서 특정 인지기능 평가와 뇌 회백질 부피와 음 혹은 양의 상관 관계를 보여주는 영역에서, 향후 5년 동안 이들이 경도인지기능 환자나 알츠하이머 치매 환자로 변화하는지 혹은 정상상태로 남아 있는지 추적한다면 흥미로울 것 같다. 이를 위해서는 본 연구에서 실시한 단적 연구보다는 종적 연구가 함께 이루어져야 할 것이다.

결론

나이, 성별, 유전자형태를 공변량으로 사용하였을 때, 복셀 기반 분석을 이용하여 알츠하이머, 경도인지장애, 정상노인 피험자 군의 뇌에서 신경심리검사 결과와 3D T1 강조영상에서 얻은 뇌 회색질 부피 사이에 통계적으로 유의한 상관관계가 있는지 분석하였다. 그 결과 알츠하이머 환자군에서는 RCFT delayed recall 점수가 낮을수록 오른쪽 상위측두이랑 (Rt. superior temporal gyrus)에서 뇌 회색질 용적이 감소했다. 경도인지 장애군에서는 SVLT 점수가 낮을수록 왼쪽 중간측두이랑 (Lt. middle temporal gyrus)에서 뇌회색질 용적이 감소했다. 정상 피험자 군에서는 K-BNT 점수와 왼쪽 대상회 (Lt. cingulate gyrus) 뇌 회색질 부피가 음의 상관관계를 보였고, K-MMSE 점수와 오른쪽 후측 대상회 (Rt. posterior cingulate) 뇌 회색질 부피가 음의 상관관계를 보였으며, RCFT 점수와 오른쪽 미상핵 (Rt. caudate nucleus) 회백질의 부피와 양의 상관관계를 보여주었다. 따라서 정상노인을 대상으로 하는 종적 연구가 이루어져야 할 것 같다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 보건의료연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A111282).

References

1. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9:119-128
2. Dickerson BC, Salat DH, Bates JF, et al. Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2004;56:27-35
3. Karas GB, Scheltens P, Rombouts SA, et al. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2004;23:708-716
4. Hampel H, Burger K, Teipel SJ, et al. Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2008;4:38-48
5. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261(5123):921-923
6. Hyman BT, Gomez-Isla T, West H, et al. Clinical and neuropathological correlates of apolipoprotein E genotype in Alzheimer's disease. Window on molecular epidemiology. *Ann N Y Acad Sci* 1996;777:158-165
7. Nicoll JA, Savva GM, Stewart J, et al. Association between APOE genotype, neuropathology and dementia in the older population of England and Wales. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011;37(3):285-294
8. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Effect of apolipoprotein E on biomarkers of amyloid load and neuronal pathology in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2010;67:308-316
9. Filippini N, Rao A, Wetten S, et al. Anatomically-distinct genetic associations of APOE epsilon4 allele load with regional cortical atrophy in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2009;44:724-728
10. Liu Y, Pajananen T, Westman E, et al. Effect of APOE epsilon4 allele on cortical thicknesses and volumes: the AddNeuroMed study. *J Alzheimers Dis* 2010;21:947-966
11. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006;367(9518):1262-1270
12. Davatzikos C, Bhatt P, Shaw LM, et al. Prediction of MCI to AD conversion, via MRI, CSF biomarkers, and pattern classification. *Neurobiol Aging* 2011;32:2322 e2319-2327
13. Shin JH. Diagnosis of dementia: neuropsychological test. *Korean J Fam Med* 2010;31:253-266
14. Bonekamp D, Yassa MA, Munro CA, et al. Gray matter in amnesic mild cognitive impairment: voxel-based morphometry. *Neuroreport* 2010;21:259-263
15. Choi SH, Moon WJ, Chung EC, et al. Optimized VBM in patients with Alzheimer's disease: gray matter loss and its correlation with cognitive function. *J Korean Radiol Soc* 2005;53:323-329
16. Kim S, Youn YC, Hsiung GY, et al. Voxel-based morphometric study of brain volume changes in patients with Alzheimer's disease assessed according to the Clinical Dementia Rating score. *J Clin Neurosci* 2011;18:916-921
17. Lim HK, Choi EH, Lee CU. A Voxel-based morphometry of gray matter reduction in patients with dementia of the Alzheimer's type. *Korean J Biol Psychiatry* 2008;15:118-125
18. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 2000;11(6 Pt 1):805-821
19. Yoo B, Hahn C, Lee CU, et al. A voxel-based morphometry of gray matter volume reduction in patients with mild cognitive impairment. *Korean J Biol Psychiatry* 2011;18:232-238
20. Kim MJ, Jahng GH, Lee HY, et al. Development of a Korean standard structural brain template in cognitive normals and patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Korean Soc Magn Reson Med* 2010;14:103-114
21. Ahn HJ, Chin J, Park A, et al. Seoul Neuropsychological Screening Battery-dementia version (SNSB-D): a useful tool for assessing and monitoring cognitive impairments in dementia patients. *J Korean Med Sci* 2010;25:1071-1076
22. Mortimer JA, Gosche KM, Riley KP, et al. Delayed recall, hippocampal volume and Alzheimer neuropathology: findings from the Nun Study. *Neurology* 2004;62:428-432
23. Bigler ED, Mortensen S, Neeley ES, et al. Superior temporal gyrus, language function, and autism. *Dev Neuropsychol* 2007;31:217-238

24. Whitney C, Kirk M, O'Sullivan J, et al. The neural organization of semantic control: TMS evidence for a distributed network in left inferior frontal and posterior middle temporal gyrus. *Cereb Cortex* 2011;21:1066-1075
25. McFarland NR, Haber SN. Convergent inputs from thalamic motor nuclei and frontal cortical areas to the dorsal striatum in the primate. *J Neurosci* 2000;20:3798-3813
26. Vidoni ED, Honea RA, Burns JM. Neural correlates of impaired functional independence in early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;19:517-527
27. Packard MG, Knowlton BJ. Learning and memory functions of the Basal Ganglia. *Annu Rev Neurosci* 2002;25:563-593
28. Molinuevo JL, Gomez-Anson B, Monte GC, et al. Neuropsychological profile of prodromal Alzheimer's disease (Prd-AD) and their radiological correlates. *Arch Gerontol Geriatr* 2011;52:190-196
29. Duarte A, Hayasaka S, Du A et al. Volumetric correlates of memory and executive function in normal elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2006;406:60-65

Investigation of the Correlation between Seoul Neuropsychological Screening Battery Scores and the Gray Matter Volume after Correction of Covariates of the Age, Gender, and Genotypes in Patients with AD and MCI

Seung-Yeon Lee¹, Soo-Young Yoon¹, Min-Ji Kim², Hak Young Rhee³,
Chang-Woo Ryu^{2,4}, Geon-Ho Jahng^{2,4}

¹Department of Medicine, School of Medicine, Kyung Hee University

²Department of Radiology, Kyung Hee University Hospital at Gangdong

³Department of Neurology, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, School of Medicine, Kyung Hee University

⁴Department of Radiology, School of Medicine, Kyung Hee University

Purpose : To investigate the correlations between Seoul Neuropsychological Screening Battery (SNSB) scores and the gray matter volumes (GMV) in patients with Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI) and cognitively normal (CN) elderly subjects with correcting the genotypes.

Materials and Methods: Total 75 subjects were enrolled with 25 subjects for each group. The apolipoprotein E (APOE) epsilon genotypes, SNSB scores, and the 3D T1-weighted images were obtained from all subjects. Correlations between SNSB scores and GMV were investigated with the multiple regression method for each subject group using both voxel-based and region-of-interest-based analyses with covariates of age, gender, and the genotype.

Results: In the AD group, Rey Complex Figure Test (RCFT) delayed recall scores were positively correlated with GMV. In the MCI group, Seoul Verbal Learning Test (SVLT) scores were positively correlated with GMV. In the CN group, GMV negatively correlated with Boston Naming Test (K-BNT) scores and Mini-Mental State Examination (K-MMSE) scores, but positively correlated with RCFT scores.

Conclusion: When we used covariates of age, gender, and the genotype, we found statistically significant correlations between some SNSB scores and GMV at some brain regions. It may be necessary to further investigate a longitudinal study to understand the correlation.

Index words : SNSB · brain gray matter volume · genotype covariate · Alzheimer's type dementia
multiple regressions

Address reprint requests to: Geon-Ho Jahng, Ph.D., Department of Radiology, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, School of Medicine, Kyung Hee University, 892 Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul 134-727, Korea.
Tel. 82-2-440-6187 Fax. 82-2-440-6932 E-mail: ghjahng@gmail.com