

알츠하이머병 환자의 뇌혈류 장애

-Statistical Parametric Mapping을 이용한 Tc-99m ECD SPECT 분석-

양동원 · 김범생 · 손영민 · 박정욱
정용안* · 손형선* · 김상윤†

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실,
핵의학교실*
서울대학교 의과대학 신경과학교실†

Dysfunction of Cerebral Blood Flow in Patients with Alzheimer's Disease

- Statistical Parametric Mapping analysis of Tc-99m ECD SPECT -

Dong-Won Yang, M.D., Beum-Saeng Kim, M.D., Young-Min Shon, M.D.,
Jeong-Wook Park, Yong-An Chung, M.D.*, Hyung-Sun Sohn, M.D.*,
Sang-Yun Kim, M.D.†

Departments of Neurology, Nuclear Medicine*, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul; Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine†, Seoul, Korea

Background and Objectives : Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of the dementia. Pathologic and functional changes of AD are known to be unevenly distributed in the brain. This study investigates changes of cerebral blood flow (CBF) in patients with AD to determine brain regions with hypoperfusion that reflects progression of disease. **Methods :** Tc-99m-ECD single photon emission computed tomography (SPECT) was performed to measure regional CBF and statistical parametric mapping (SPM) 99 soft ware was used for the automated and objective approach to analyze SPECT image data. Twenty-five patients with mild to moderate dementia who met NINCDS-ADRDA criteria for AD (male 11, female 14) and 17 age-matched normal control subjects were studied. The severity of AD was measured by clinical dementia rating (CDR) scale. **Results :** SPM analysis of SPECT images revealed that CBF in the anterior cingulate gyrus, left superior parietal cortex, left medial frontal cortex, left inferior temporal cortex, right thalamus and left hippocampus was significantly decreased in AD patients compared with normal controls (corrected $p < 0.05$). The reduction of CBF according to CDR was localized in the left hippocampus and inferior temporal cortex, right anterior and posterior cingulate cortex and right superior parietal cortex (uncorrected $p < 0.01$). **Conclusions :** Our data suggest that the cognitive dysfunction of AD is strongly related with functional abnormality in discrete brain areas. 99m-Tc ECD SPECT with SPM analysis could be used as a useful functional imaging tool in AD study.

Key Words: Alzheimer's disease, Dementia, SPECT, Statistical parametric mapping

Address for correspondence

Beum Saeng Kim, M.D.
Department of Neurology, Catholic University
of Korea, College of Medicine, 62 Youido-
dong, Youngdeungpo-gu, Seoul 150-010,
Korea
Tel: +82-2-3779-1323
Fax: +82-2-783-9532
E-mail : beumskim@cmc.cuk.ac.kr

서 론

알츠하이머병(Alzheimer's disease: AD)은 치매를 일으키는 원인 질환들 중 미국이나 유럽뿐 아니라 아시아 권과 우리나라에서도 가장 흔하게 발병하는 질환이다[1]. 치매 환자에서 양전자방출단층촬영(Position emission tomography, PET)이나 단광자방출단층촬영술(single photon emission computed tomography, SPECT)을 이용한 기능적 신경영상법(functional neuroimaging)은 치매의 병태생리 기전을 밝히기 위해서 자주 이용되고 있다. 알츠하이머병 환자에서 PET을 이용한 기능검사

에서 국소적 뇌혈류 감소나 포도당 대사율의 감소가 주로 측두엽과 두정엽에 나타난다고 알려져 있다[2]. 이에 비하여 혈관성 치매에서는 특정한 유형은 보이지 않지만, 뇌혈류나 포도당의 대사가 주로 전두엽 쪽으로 감소된다고 한다[3, 4].

이전에 PET이나 SPECT를 이용해서 실시되었던 대부분의 기능적 연구들은 영상 위에 직접 관심영역(region of interest, ROI)을 그려서 수행되었던 것으로 검사자의 주관적인 영향을 받아서 오류가 발생할 위험이 많고 검사 시간이 많이 소모되는 단점이 있다. 이에 비하여 Statistical Parametric Mapping (SPM)을 이용한 분석은 ROI를 그리는 대신 영상에서 얻는

voxel 볼륨의 값을 컴퓨터 프로그램을 이용하여 서로 직접 비교하여 좀더 객관적이고 분석의 시간이 단축된다는 장점을 가지고 있다. SPM은 처음에는 PET이나 기능적 핵자기공명촬영을 위해서 개발되었으나 최근에는 SPECT 영상의 분석에서도 많이 쓰이고 있다.

이 연구는 알츠하이머병 환자에서 나타나는 국소 뇌혈류의 흐름의 변화를 ECD SPECT와 SPM 분석방법을 통하여 연구하고, 치매의 심한 정도가 국소 뇌 혈류흐름의 분포와 어떤 연관성이 있는지를 밝히기 위해서 실시되었다.

대상 및 방법

1. 대상

2000년 1월부터 8월까지 성모병원 치매클리닉에 내원한 치매 환자들 중 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fourth Edition (DSM-IV)의 치매 정의를 만족하고, National Institute for Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders (NINCDS-ADRDA)의 probable AD 진단 기준을 동시에 만족시키는 환자를 대상으로 하였다.

뇌 MRI검사는 1.5-T (Vision-Plus; Siemens, Germany)로 실시되었다. MRI상 뇌실의 확장이 심하거나 열공성 뇌경색이 2개 이상이거나, 한 개라도 인지장애를 일으킬 수 있다고 알려진 시상 전핵(anterior nucleus), 해마(hippocampus), 미상핵(caudate nucleus) 등과 같은 strategic infarction에 해당하는 부위에 위치한 경우는 제외하였다. 뇌경색이 보이지 않아도 Mäntyla[5]가 제시한 반광량화된 방법으로 측정된 백질의 변성이 grade 2 이상인 경우와 그외 인지기능에 영향을 미칠 수 있는 기타 뇌병변이 있는 경우도 연구에서 제외하였다. 또한 과거력에서 우울증, 두부손상, 약물 남용, 갑상선 기능 이상이나 기타 인지기능에 장애를 줄 수 있는 내과적인 문제가 있는 경우도 연구에서 제외하였다. 이렇게 하여 24명(남자 5, 여자 19)의 probable AD 환자를 최종 선별하였다. 환자들은 모두 신체검사, 신경학적검사, 혈액검사, 혈액화학검사, 비타민 B12, 갑상선 기능 검사를 시행하였다. 정상 대조군은 Christensen이 정한 인지기능에 영향을 미치는 28가지의 질환[6]이 없고, 환자나 보호자에 의하여 기억장애나 기타 인지기능 저하가 없다고 확인된 17명(남자 7, 여자 10)의 건강한 자원자로 하였다.

2. 방법

1) 신경심리검사(Neuropsychological assessments)

전반적인 인지기능의 상태의 측정은 Korean Mini-mental Status Examination (K-MMSE)[7]를 이용하였고 치매의 심

한 정도는 Clinical Dementia Rating (CDR) 척도를 이용하였다. 환자의 자세한 인지기능의 상태의 측정은 Seoul Neuropsychological Screening Battery (SNSB)를 사용하였다. SNSB는 주의력검사(Digit span), 단기 장기 언어기억검사(Seoul Verbal Learning Test, 즉각 회상, 지연회상, 재인검사), 비언어적 기억검사(레이 복합도형에 대한 즉각회상, 지연회상, 재인검사), 전두엽기능 검사(contrasting program, Go-no-go test, fist-edge-palm, 의미적 언어 유창성 검사 Stroop 검사), 판단력, 추상적 사고력, 언어 및 관련기능(스스로 말하기, 알아듣기, 따라 말하기, 이름대기, 읽기, 계산, 실행증 검사), 시공간능력(레이 복합도형 그리기)을 포함하고 있다. 모든 심리 검사는 영상 검사가 실시된 2주 이내에 한 명의 검사자에 의해 실시되었다.

2) 단광자방출단층촬영술(SPECT imaging)

740-925 MBq의 99mTc-ECD를 정맥 주사하고 20분 후 저에너지, fan-beam collimator를 이용한 multi-detector scanner (ECAM plus; Siemens, Erlangen, Germany)를 이용하여 뇌 SPECT 영상을 얻었다. 영상을 얻는 두부 부착장치는 2줄의 등근 원형의 59개의 probe-type detectors가 달려있다. 신호 잡음을 없애기 위하여 Butterworth 저역 통과필터(cutoff frequency 0.4 cycles/pixel)를 이용한 여과 후 역투사(filtered back-projection) 방법으로 구성된 횡단면상(128×128 matrix)들을 얻어 통계적 분석을 위하여 워크스테이션으로 옮겼다.

3) Statistical parametric mapping 분석

Matlab, version 5.3 (Mathworks, Inc., Natick, MA)과 SPM99 (Institute of Neurology, University College of London, UK)[8]를 이용하여 이미지 분석을 하였다. SPECT 데이터를 헤더 정보와 영상 정보를 분리하여 Analyze (Mayo Foundation, Baltimore, Md., USA) 소프트웨어 형식으로 변환시켜 SPM99 소프트웨어에 입력하였다. 헤더는 348 바이트의 정보를, 영상은 3.9 mm x, y pixel size, 3.9 mm의 두께를 가진다. 각 대상에서 얻은 영상은 공간 정합(registration)을 하여 머리 위치 이동에 따른 오차를 제거하고, 정합한 영상을 공간의 뒤틀림과 관계된 12개의 affine 벡터를 최소한 변형시키는 방법으로 얻은 후, 이렇게 얻은 영상을 SPECT 표준뇌지도(template)를 이용하여 공간 정규화(spatial normalization)시켰다. 각 SPECT스캔에서 주사된 방사능과 전체 뇌의 방사능의 차이를 배제하기 위하여 SPM의 비례 변환에 의하여 뇌 전체 계수로 각 화소(voxel)를 계수 정규화(global normalization)하였다. 전체 뇌의 평균 신호강도의 80%보다 낮은 경우는 partial-volume error에 의해서 나타나는 brain-edge halo라고 생각하여 제거하였다. 이 영상은 SPM99분석 전 신호대 잡음비를 높이기 위하여 8 mm의 full-width at half-maximum (FWHM)의 가우시안커널(Gaussian kernel)을 이용하여 영상을 평면화시켰다. 이렇게 얻은 영상은 16-bit, 상의 크기가 79×95×68 mm

이고 $2 \times 2 \times 2$ mm 화소(voxel) 크기를 가진다. SPM 분석으로 얻은 결과는 평균 MR template (Montreal Neurological Institution, McGill University, CA)[9]위에 얹어서 횡단면, 시상면으로 표현하여 뇌 혈류의 변화를 알아 볼 수 있게 하였다.

4) 이미지 분석

알츠하이머병 환자에서 나타나는 혈류의 변화를 보기 위하여 공간 정규화 시킨 24명의 치매 환자와 17명의 정상 대조군의 SPECT 영상을 unpaired t-test를 이용하여 비교 분석하였다. 치매의 심한 정도에 따른 국소 뇌혈류의 변화는 CDR 점수를 covariate로 하여 각각의 화소에 대하여 일반선형모델(general linear model)을 이용하여 분석하였다. SPM 분석의 결과는 p 값을 corrected 0.05, uncorrected 0.001, uncorrected 0.01로 변화 시키면서 의미 있는 결과를 찾았고 최소 50개 이상의 활성화화된 화소를 보이는 영역만 분석하였다.

뇌 표준 지도 위에 덧씌워진 결과들의 정확한 해부학적인 위치를 알기 위하여 각 화소의 x, y, z 값을 Talairach Daemon Database 소프트웨어에 넣어서 최종적으로 각 영역의 해부학적인 위치와 Brodmann 영역들을 구하였다.

결 과

알츠하이머병 환자와 정상 대조군의 평균연령은 각각 70.70 ± 8.19 세(범위, 56-89세)와 61.50 ± 1.71 세(범위, 56-77세)였다. K-MMSE 점수는 알츠하이머병 환자는 21.04 ± 4.87 점, 정상

대조군은 27.13 ± 1.30 점이었고, 교육 수준은 각각 8.74 ± 5.25 년과 11.65 ± 4.50 년이었다. 알츠하이머병 환자는 정상 대조군에 비하여 평균연령과 교육수준, K-MMSE 점수가 의미 있는 차이를 보였다($p < 0.05$). 24명의 알츠하이머병 환자들 중 CDR 0.5는 12명(50%), CDR 1은 7명(29%), CDR 2는 5명(21%)이었다. Fig. 1은 알츠하이머병 환자와 정상 대조군 사이의 국소 뇌혈류 변화 차이를 SPM99으로 분석하여 그 결과를 칼라지도로 표현하여 MRI표준지도 시상면 위에 옮긴 것이다. 국소 혈류량이 떨어진 곳은 전대상 대뇌이랑(anterior cingulate gyrus), 우측 시상(right thalamus), 좌측 상두정 소엽(left superior parietal lobule), 좌측 하전두 대뇌이랑(left inferior frontal gyrus), 좌측 하측두 대뇌이랑(left inferior temporal gyrus), 좌측 해마(left hippocampus) 부위였다(corrected $p < 0.05$). 알

Table 1. Regions, P/T values of voxel and coordinates of the significant (corrected, $p < 0.05$) clusters with decreased regional cerebral blood flow in patients with AD compared with healthy controls

Region (Brodmann area)	Voxel P (corrected)	Voxel T	Co-ordinates x,y,z [mm]
Ant. Cingulate Gyrus	0.000	9.57	2,34,8
R. Thalamus	0.000	7.82	4,-20,14
L. Medial Frontal Gyrus	0.002	6.24	-8,10,-18
L. Superior Parietal Lobule	0.012	5.52	-40,-66,56
L. Inferior Frontal Gyrus	0.019	5.37	-42,16,-14
L. Inferior Temporal Gyrus	0.029	5.20	-64,-46,-14
L. Hippocampus	0.036	5.12	-26,-14,-14

BA: Brodmann area, AD: Alzheimer's disease, P: probability.

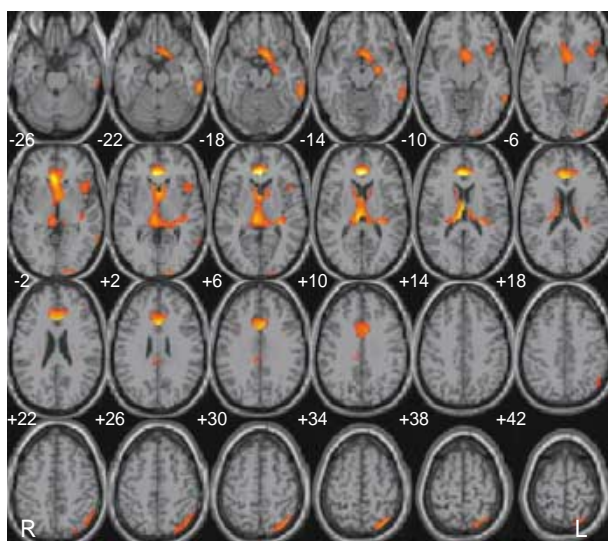


Fig. 1. SPM analysis results superimposed onto an axial MRI template. Areas with decreased regional cerebral blood flow in patients with AD in comparison to the healthy controls are presented in red and yellow colors (corrected $p < 0.05$). AD: Alzheimer's disease, R: right, L: left.

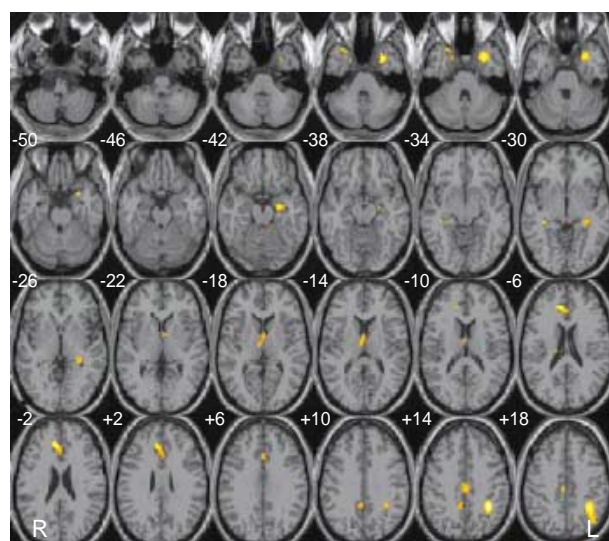


Fig. 2. SPM analysis results superimposed onto an axial MRI template. Areas with decreased regional cerebral blood flow according to the severity of dementia (CDR score) in patients with AD are presented in yellow colors (uncorrected $p < 0.01$). AD: Alzheimer's disease, CDR: Clinical Dementia Rating, R: right, L: left.

쓰하이머병 환자에서 상대적으로 혈류의 흐름이 떨어진 영역의 정확한 해부학적인 위치와 P, T 값과 이곳의 x, y, z 좌표는 Table 1에 표시되어 있다. CDR로 측정된 치매의 심한 정도에 따른 국소 뇌혈류의 감소는 좌측 해마와 하부측두엽, 좌측 하두정 대뇌피질(inferior parietal cortex)과 우측 대상 대뇌이랑부위에 나타났으나 CDR과 관련 정도는 uncorrected $p < 0.01$ 로 낮게 나타났다(Fig. 2).

고 찰

PET이나 SPECT을 이용한 기능적 신경영상 검사는 치매의 연구에 많이 쓰이고 있다. Tohogi 등은 알츠하이머병 환자와 피질하 혈관성 치매환자에서 $^{15}\text{O}_2$ PET를 이용하여 뇌혈류 흐름의 패턴을 연구하였는데, 알츠하이머병 환자에서는 측두엽과 두정엽부위에 뇌혈류의 흐름이 떨어져있고 피질하 혈관성 치매환자에서는 전두엽과 대상 대뇌이랑에서 혈류의 흐름이 떨어졌다고 하였다[10].

알츠하이머병에서 보이는 이러한 측두엽과 두정엽의 포도당 대사 저하나 국소 뇌혈류 흐름의 장애는 알츠하이머병을 진단하는데 도움이 되고, 알츠하이머병이 진단되기 전 단계의 mild cognitive impairment (MCI) 환자나 아주 초기의 알츠하이머병 환자를 진단하는데도 많은 도움이 된다고 알려져 있다[11, 12].

그러나 앞에서 언급한 PET이나 SPECT를 이용해서 실시되었던 대부분의 기능적 연구들은 직접 영상 위에 ROI를 그려서 실시되었다. 그러나 이 방법은 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, ROI를 그리는데 시간이 많이 걸린다. 둘째, ROI를 그리는 부위를 선정하는데 있어 검사자의 편견이 작용한다. 셋째, 의미가 있지만 그 영역의 크기가 작은 경우에는 큰 ROI에 묻혀서 의미가 희석될 수 있다. 넷째, ROI 밖에 위치하는 경우는 의미가 있어도 분석에서 제외된다. 이런 제한점들을 극복하기 위하여 Friston 등은 SPM 소프트웨어를 개발하였는데 SPM에서는 ROI를 그리는 대신 3차원 이미지 데이터 전체를 voxel 대 voxel로 비교하면서 통계학적인 분석을 하여 전체 data에 대한 보다 객관적인 분석이 가능하였다[8, 9].

알츠하이머병은 병의 경과에 따라 뇌혈류 변화 형태가 달라지는데 SPECT으로 추적한 연구에 의하면 측두엽과 두정엽의 뇌혈류가 전두엽에 비하여 질병의 초기부터 감소하고 이부위의 혈류감소는 시간이 지날수록 더 심해지며, 나중에는 전두엽까지 뇌혈류가 감소된다[13].

이런 변화는 뇌조직의 변화 양상과 관련이 되는데 알츠하이머병의 신경병리소견 연구에서 모든 뇌 영역이 같은 정도로 침범되는 것이 아니라 특정한 부위가 먼저 침범된다고 하였다. 알츠하이머병의 초기에는 entorhinal cortex와 hippocampus가 침범되고 질병이 진행되면서 측두엽으로 퍼지고, 이후 두정엽이나 전두엽 쪽으로 침범한다고 한다[14]. 그리고 알츠하이머병의 대

표적인 병리소견인 노인반(senile plaque)과 신경섬유농축 덩어리(neurofibrillary tangle) 중 신경섬유농축 덩어리의 분포와 정도가 치매의 심한 정도와 관계가 있다고 알려져 있다[15].

Hanyu 등은 측두엽과 두정엽의 대뇌 피질의 혈류의 감소는 해마의 손상 정도와 관련이 있고, 인지기능의 정도가 심한 환자에서 해마의 손상이 심하고 이에 따른 대뇌피질의 혈류감소가 심하게 나타나는데 이는 직접적인 세포의 손상보다도 이들 부위와 해마와의 신경학적인 연결 회로가 손상되기 때문이라고 하였다[16].

이번 연구에서도 정상 대조군에 비하여 알츠하이머병 환자들의 좌측 측두엽과 두정엽의 혈류장애가 나타났는데 이는 이전의 연구들과 같은 결과를 보여준다. 또한 질병의 심한 정도를 나타내는 CDR의 증가에 따라서 좌측 해마, 좌측 측두엽, 좌측 두정엽, 우측 대상 대뇌이랑으로 국소 뇌혈류의 장애가 두드러지게 나타났는데 이곳들이 Braak and Braak staging[14]에 따르면 치매의 정도가 심해질 때 뇌병변도 심해지는 위치에 해당하므로 국소혈류의 변화 정도와 뇌 조직의 병변의 심한 정도와 관련이 있을 것으로 생각된다.

전형적인 알츠하이머병 환자의 50-65%에서는 국소혈류의 감소가 뇌의 양쪽으로 나타나고[17], 치매의 초기 단계에서는 한쪽으로 나타나는 경우가 많이 보고되었는데[18] 본 연구는 치매환자의 국소혈류 감소가 좌측 측두엽과 두정엽으로 치우쳐 나타났다. 이는 본 연구에 포함된 환자들 중에서 CDR 0.5, 1에 해당하는 초기치매 환자들이 전체 환자의 79%로 많이 포함되었기 때문이라고 생각된다. 한편 좌측 해마는 언어 기억력을 주로 담당하고[19] 우측 해마는 주로 공간기억력을 담당한다고 알려져 있어[20] 초기 알츠하이머병 환자가 공간 기억보다는 주로 언어 기억력 장애를 호소하면서 오는 경우가 많으므로 좌측 해마가 더 심하게 손상된 환자가 상대적으로 많이 포함되어 혈류감소가 좌측으로 왔을 것으로 생각된다.

이번 연구에서는 대상 대뇌이랑에서 혈류가 떨어진 것으로 나타났다 이러한 기능 저하는 이전의 다른 연구에서도 보고되고 있다. 대상 대뇌이랑의 뒤쪽이 삼화적 기억력(episodic memory)과 관련이 있다고 알려져 있고[19], 알츠하이머병의 초기에 이 부분에서 기능의 감소가 나타난다고 하였다[21]. 또한 전 대상 대뇌이랑은 작업기억(working memory)을 수행할 때 뇌의 주의력과 관련된 여러 영역을 서로 유기적으로 통합하는 중요한 역할을 수행하고[22] 이곳의 혈류흐름의 장애는 피질하 혈관성 치매환자에서도 관찰되는데[23] 이 부분의 기능 저하는 혈관성 치매와 알츠하이머병 모두에서 나타나는 주의력 장애를 설명할 수 있을 것으로 생각한다. 한편 알츠하이머병 환자는 인지기능 저하뿐만 아니라 우울증, 불안증, 무감동이나 성급함 등의 다양한 신경정신 증상(neuropsychiatric symptoms)을 보이는데[24] 이들 중 전 대상 대뇌이랑의 기능저하는 무감동(aphathy)과 관련이 있는 것으로 알려져 있다[25]. 우리 환자들에서 대상 대뇌이랑의 전 혈류 감소와 무감동과의 관계를 밝히기 위해서는

neuropsychiatric inventory와 같은 도구를 이용한 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

뇌혈류 검사를 할 때 Tc-99m ECD나 Tc-99m HMPAO를 이용한 SPECT를 많이 사용하는데 ECD SPECT는 HMPAO를 이용한 SPECT 검사에 비하여 장점을 가지고 있다. ECD를 투여하면 혈액에서 빠른 속도로 뇌혈류장막(blood brain barrier)을 통과하여 뇌세포로 약물이 들어가는 데 신경 세포 안에서 diester 형태가 esterase에 의하여 변하여 diacid complex를 형성하게 된다. 이때 형성된 diacid complex는 극성을 가져 뇌 세포 밖으로 재확산 되지 않으므로 안정화되고 뇌 이외의 조직에서는 빠르게 제거가 되어 정상조직과 비정상 조직간의 대비가 잘되어 비교적 선명한 상을 얻을 수가 있다[11].

또한 ECD SPECT는 뇌혈류량을 주로 나타낸다고 알려져 있으나 일부 연구에 의하면 뇌의 대사변화를 반영한다는 보고도 있다. 실제로 알츠하이머병에서 ECD SPECT와 fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) PET을 비교한 연구에 의하면 FDG PET이 나타내는 뇌 대사장애의 감소 부위가 ECD SPECT에서 보이는 부위와 일치하고, 방사선 활동의 감소 정도가 FDG PET에 비하여 약간 떨어지거나 비슷한 정도로 나타나기 때문에, ECD SPECT가 상대적으로 해상도가 조금 떨어지는 약점이 있지만 검사의 경제성과 간편성을 고려하면 혈류흐름뿐 아니라 뇌대사를 반영하는 좋은 검사방법으로 쓸 수 있을 것이라고 하였다[26]. 그러므로 이번 연구에서 나타나는 SPM 분석 결과가 이전의 PET을 이용한 연구 결과들과 비슷하게 나온 것도 ECD SPECT가 혈류 장애뿐 아니라 뇌대사의 장애를 어느 정도 반영하기 때문이라고 생각한다.

이번 연구의 문제점으로는 알츠하이머병 환자군과 정상 대조군 사이의 나이와 교육 수준이 달라서 이런 차이가 분석 결과에 어느 정도 영향을 미쳤을 가능성이 있다는 것이다. 이 부분을 알아 보기 위하여 연령이 높았던 알츠하이머병 환자 일부를 빼고서 연령 보정을 한 후에 시행한 SPM 분석 결과가 이전의 결과와 큰 차이를 보이지 않아 나이에 따른 영향을 적게 받았을 것으로 추정할 수 있었다.

결론적으로 좌측 측두엽, 두정엽과 전 대상 대뇌이랑의 국소 혈류량의 저하는 알츠하이머병 환자에서 나타나는 특징적인 소견으로 알츠하이머병을 다른 치매와 감별 진단하는데 도움이 될 것으로 생각된다. 그리고 ECD SPECT를 이용한 SPM 분석은 치매환자 뇌기능장애를 보다 객관적으로 알 수 있는 분석 방법으로 치매연구에 많은 도움을 줄 것으로 기대한다.

참고문헌

1. Kim DH. *Epidemiology of Dementia in Korea*. J. Korean Med. Assoc. 2002; 45(4): 356-60.
2. Mielke R, Pietrzyk U, Jacobs A, Fink GR, Ichimiya A, Kessler J, et al.

- HMPAO SPET and FDG PET in Alzheimer's disease and vascular dementia: comparison of perfusion and metabolic pattern. *Eur J Nucl Med* 1994; 21(10): 1052-60.
3. Komatani A, Yamaguchi K, Sugai Y, Takanashi T, Kera M, Shinohara M, et al. Assessment of demented patients by dynamic SPECT of inhaled xenon-133. *J Nucl Med* 1988; 29(10): 1621-6.
4. Yao H, Sadoshima S, Kuwabara Y, Ichiya Y, Fujishima M. Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke* 1990; 21(12): 1694-9.
5. Mantyla R, Erkinjuntti T, Salonen O, Aronen HJ, Peltonen T, Pohjasvaara T, et al. Variable agreement between visual rating scales for white matter hyperintensities on MRI. Comparison of 13 rating scales in a poststroke cohort. *Stroke* 1997; 28(8): 1614-23.
6. Christensen KJ, Multhaup KS, Nordstrom S, Voss K. A cognitive battery for dementia: development and measurement characteristics. *Psychological Assessment* 1991; 3: 168-74.
7. Kang YW, Hahn SH. A validity study on the Korean mini-mental state examination (K-MMSE) in dementia patients. *J Korean Neurol Assoc* 1997; 15(2): 300-7.
8. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frakowiak RSJ. *Statistical Parametric Maps in functional imaging: general approach*. *Human Brain Mapping* 1995; 2: 189-210.
9. Friston KJ, Ashburner J, Poline JB, Frith CD, Heather JD, Frakowiak RSJ. *Spatial realignment and normalization of images*. *Human Brain Mapping* 1995; 2: 165-89.
10. Tohgi H, Yonezawa H, Takahashi S, Sato N, Kato E, Kudo M, et al. Cerebral blood flow and oxygen metabolism in senile dementia of Alzheimer's type and vascular dementia with deep white matter changes. *Neuroradiology* 1998; 40(3): 131-7.
11. Leveille J, Demonceau G, Walovitch RC. *Intrasubject comparison between technetium-99m-ECD and technetium-99m-HMPAO in healthy human subjects*. *J Nucl Med* 1992; 33(4): 480-4.
12. Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiro T, et al. *Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT*. *J Nucl Med* 2000; 41(7): 1155-62.
13. Lehtovirta M, Kuikka J, Helisalmi S, Hartikainen P, Mannerman A, Ryyanen M, et al. *Longitudinal SPECT study in Alzheimer's disease: relation to apolipoprotein E polymorphism*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(6): 742-6.
14. Braak H, Braak E. *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991; 82(4): 239-59.
15. Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT. *Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease*. *Neurology* 1992; 42: 631-9.
16. Hanyu H, Asano T, Kogure D, Sakurai H, Iwamoto T, Takasaki M. *Relation between hippocampal damage and cerebral cortical function in*

- Alzheimer's disease. Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2000; 37(11): 921-7.
17. Muller H, Moller HJ, Stippel A, Fric M, Grunwald F, Laux G, et al. SPECT patterns in probable Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249(4): 190-6.
 18. Salmon E, Franck G. Positron emission tomographic study in Alzheimer's disease and Pick's disease. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 1989; 1: 241-7.
 19. Desgranges B, Baron JC, de la Sayette V, Petit-Taboue MC, Benali K, Landeau B, et al. The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. A PET study of resting brain glucose utilization. *Brain* 1998; 121: 611-31.
 20. Haxby JV, Ungerleider LG, Horwitz B, Maisog JM, Rapoport SI, Grady CL. Face encoding and recognition in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(2): 922-7.
 21. Ishii K, Sasaki M, Yamaji S, Sakamoto S, Kitagaki H, Mori E. Demonstration of decreased posterior cingulate perfusion in mild Alzheimer's disease by means of H215O positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1997; 24(6): 670-3.
 22. Posner MI. Attention: the mechanisms of consciousness. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(16): 7398-403.
 23. Yang DW, Kim BS, Kim EN, Sohn HS, Kim SY. Analysis of cerebral blood flow of subcortical vascular dementia with single photon emission computed tomography: Adaptation of statistical parametric mapping. *J Korean Dementia Association* 2002; 1(1): 23-8.
 24. Koh SB, Yang DW, Chung SW, Choi YB, Kim BS. The different patterns of behavioral derangements in subcortical vascular dementia and Alzheimer's disease. *J Korean Neurol Assoc* 2002; 20(4): 353-8.
 25. Benoit M, Dygai I, Migneco O, Robert PH, Bertogliati C, Darcourt J, et al. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. Relation between apathy and regional cerebral perfusion. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10(6): 511-7.
 26. Ishii K, Sasaki M, Sakamoto S, Yamaji S, Kitagaki H, Mori E. Tc-99m ethyl cysteinate dimer SPECT and 2-[F-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose PET in Alzheimer's disease. Comparison of perfusion and metabolic patterns. *Clin Nucl Med* 1999; 24(8): 572-5.