

원발성 정상압수두증 환자의 국소 뇌혈류 변화: Statistical Parametric Mapping을 이용한 SPECT 분석

윤보라 · 양동원 · 심용수 · 김범생
손영민 · 정성우 · 정용안* · 손형선*

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실
핵의학교실*

Address for correspondence

Dong-Won Yang, M.D.
Department of Neurology, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, 62 Youido-dong,
Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea
Tel: +82.2-3779-1378
Fax: +82.2-783-9532
E-mail: neuroman@catholic.ac.kr

*This study was supported by a grant of the Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (A050079).

Analysis of Regional Cerebral Blood Flow Changes with SPECT in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Statistical Parametric Mapping Analysis

Bora Yoon, M.D., Dong-Won Yang, M.D., Yong-Soo Shim, M.D.,
Beum-Saeng Kim, M.D., Young-Min Shon, M.D., Sung-Woo Chung, M.D.,
Yong-An Chung, M.D.* , Hyung-Sun Sohn, M.D.*

Departments of Neurology and Nuclear Medicine*, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Background and Objectives: Idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) is a reversible condition characterized by gait disturbance, urinary incontinence, and dementia. This study investigates the neuropsychological characteristics and changes of regional cerebral blood flow (CBF) in patients with iNPH. **Methods:** Ten patients with iNPH and thirteen normal control subjects were evaluated. The general cognitive function and detailed neuropsychological functions were measured by the Korean mini-mental status examination (K-MMSE) and a comprehensive neuropsychological battery. Patients who showed clinical improvement in at least one clinical domain after CSF drainage were included. ^{99m}Tc-ECD (ethyl cysteinyl dimmer) SPECT was performed to measure the regional CBF and the statistical parametric mapping (SPM) 99 software was applied for the objective analysis of SPECT data. **Results:** On the neuropsychological examination, all patients showed abnormalities in memory, psychomotor speed, and frontal executive function. SPM analysis of SPECT images revealed significantly decreased CBF in the bilateral thalami, right prefrontal area, anterior and posterior cingulate gyri, right caudate nucleus, and left parahippocampal gyrus in patients with iNPH compared to those of normal controls (uncorrected $p=0.005$). **Conclusions:** Neuropsychological abnormalities and CBF changes suggest that the prefrontal and subcortical areas may be associated with cognitive dysfunctions in patients with iNPH.

Key Words: Idiopathic normal pressure hydrocephalus, SPECT, Statistical parametric mapping, Cerebral blood flow, Neuropsychological assessment

서 론

원발성 정상압수두증(idiopathic normal pressure hydrocephalus)은 주로 노인에서 발생하며 서서히 진행되는 보행장애, 배뇨장애와 인지기능장애를 특징으로 하는 질환이다. 이 질환은 뇌척수액 순환 장애뿐만 아니라 뇌혈류의 변화를 동반하며, 병태생리를 밝히기 위해 뇌혈류 변화에 대한 다양한 기능적 뇌영상 연구가 수행되었다[1-8]. 그러나 이전 연구들은 영상 위에 직접 관심영역(region of interest, ROI)을 그려서 수행한 것이 대부분이었으며, 관심영역을 그리는 대신 영상에서 얻는 화소(voxel) 볼륨의 값을 컴퓨터 프로그램을 이용하여 서로 직접 비교하는 Statistical Parametric Mapping (SPM)을 이용한 분석은 매

우 드물다[7, 8]. 또한 국소 뇌혈류 변화 부위와 임상증상과 관련성에 대한 결과도 일치하지 않는다.

본 연구는 정상압수두증 환자의 뇌혈류 변화를 SPECT 검사와 SPM 분석방법을 통하여 비교하고, 인지기능의 장애와 뇌혈류 변화의 연관성에 대하여 연구하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 6월부터 2005년 5월까지 성모병원 치매 클리닉에 내원

하여 원발성 정상수두압증 환자로 진단받은 10명의 환자와 13명의 정상 대조군을 대상으로 하였다. 원발성 정상수두압증 환자 진단은 1) 보행장애, 2) 인지기능 장애, 3) 배뇨 장애 및 4) MRI상 대뇌 피질의 위축을 동반하지 않은 뇌실 확장 소견(Evans 비율>0.31)[9]과, 5) 뇌척수압이 20 cmH₂O 이하로 정상 범위인 경우, 6) 뇌척수 배액검사 후에 임상양상이 호전되는 환자들을 대상으로, 7) 이차성 정상수두압증을 유발할 만한 원인이 없고, 8) 임상 증상이나 영상 소견을 설명할 만한 다른 질환도 없으며, 9) 우울증, 두부 손상, 약물 남용의 과거력이 없는 환자들로 정하였다. 자기공명영상 검사에서 2개 이상의 열공성 경색이 있거나 열공성 경색이 1개이더라도 전략뇌경색치매를 유발할 수 있는 부위에 있는 경우, 10 mm 이상의 심부백질의 변성이 동반된 환자는 배제하였고, 혈액검사, 혈액화학검사, 비타민 B12, 갑상선 기능 검사를 시행하여 갑상선 기능 이상이나 기타 인지기능에 장애를 줄 수 있는 내과적인 문제가 있는 경우도 제외하였다.

정상 대조군은 Christensen이 정한 인지기능에 영향을 미치는 28가지의 질환[10]이 없고, 환자나 보호자에 의하여 기억장애나 기타 인지기능 저하가 없다고 확인된 사람들 중 환자군과 나이와 교육 연령을 맞춘 13명의 건강한 자원자를 대상으로 선정하였다.

2. 방법

1) 신경심리검사(Neuropsychological assessments)

전반적인 인지기능의 상태의 측정은 Korean Mini-mental Status Examination (K-MMSE)[11], Korean version of Hasegawa Dementia Scale (K-HDS)[12]와 Clinical Dementia Rating (CDR)[13] 척도를 이용하였다. 자세한 인지기능의 상태는 Seoul Neuropsychological Screening Battery (SNSB)[14]를 사용하였다.

2) 단광자방출단층촬영술

740-925 MBq의 ^{99m}Tc-ECD SPECT imaging (^{99m}Tc-ECD)를 정맥 주사하고 20분 후 저 에너지, fan-beam collimator를 이용한 multi-detector scanner (ECAM plus; Siemens, Erlangen, Germany)를 이용하여 뇌 SPECT 영상을 얻었다. 영상을 얻는 두부 부착 장치는 2줄의 둥근 원형의 59개의 probe-type detectors가 장착되어 있다. 신호 잡음을 없애기 위하여 Butterworth 저역 통과필터(cutoff frequency 0.4 cycles/pixel, order 5)를 이용한 여과 후 역투사(filtered backprojection) 방법으로 구성된 횡단면영상(128×128 matrix)들을 얻어 통계적 분석을 위하여 워크스테이션으로 옮겼다. ^{99m}Tc-ECD SPECT 영상은 표준화된 상업적 보정 방법(standard commercial correction route)으로 감쇠 보정을 하였다.

3) Statistical parametric mapping 분석

Matlab, version 5.3 (Mathworks, Inc., Natick, MA)과 SPM99 (Institute of Neurology, University College of London, UK)[15]를 이용하여 이미지를 분석하였다. SPECT 데이터를 헤더 정보와 영상 정보를 분리하여 Analyze (Mayo Foundation, Baltimore, Md., USA) 소프트웨어 형식으로 변환시켜 SPM99 소프트웨어에 입력하였다. 헤더 정보는 348 바이트의 헤더, 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 틀(template) 안에 공간 정규화(spatial normalization)시켰다[15]. 각 SPECT 스캔에서 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 SPM99 분석 전 신호대 잡음비를 높이기 위하여 8 mm의 full-width at half-maximum (FWHM)의 가우시안 커널(Gaussian kernel)을 이용하여 영상을 평탄화시켰다. 이렇게 얻은 영상은 16-bit, 상의 크기가 79×95×68 mm이고 2×2×2 mm 화소 크기를 가진다. SPM 분석으로 얻은 결과는 평균 MR template (Montreal Neurological Institution, McGill University, CA)[15]위에 얹어서 횡단면, 시상면으로 표현하여 뇌 혈류의 변화를 알아 볼 수 있게 하였다.

4) 이미지 분석

원발성 정상수두압증 환자에서 나타나는 혈류의 변화를 보기 위하여 공간 정규화시킨 10명의 원발성 정상수두압증 환자와 13명의 대조군의 SPECT 영상을 two sample t-test를 이용하여 비교 분석하였다.

SPM 분석 결과는 *p* 값은 corrected 0.05, uncorrected 0.001, uncorrected 0.01로 변화시키면서 의미 있는 결과를 찾았고 최소 100개 이상의 활성화된 화소를 보이는 영역만 분석하였다.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of NPH patients and control subjects

	NPH patients (n=10)	Control subjects (n=13)	<i>p</i> value
	Mean±S.D.	Mean±S.D.	
Age	71.9±4.93	69.31±4.68	0.217
Sex (male/female)	6/4	8/5	0.944
Education (years)	10.8±4.39	10.54±0.86	0.861
K-MMSE scores	22.5±3.89	28.69±0.63	<0.001
CDR scores	0.6±0.2	ND	

K-MMSE, Korean Mini-mental Status Examination; CDR, Clinical Dementia Rating scale; S.D., standard deviation, ND, not done.

Table 2. Neuropsychological tests results in iNPH group (n=10)

Neuropsychological tests	Mean ±SD	Range
Memory function		
SVLT free recall (total)	13.10 ±2.69	8 -18
SVLT 20 min recall	1.50 ±2.07	0-6
SVLT recognition index	5.40 ±1.96	2-9
RFC	17.75 ±10.19	6-33
RFC immediate recall	4.85 ±7.00	0-16.5
RFC 20 min recall	5.00 ±7.60	0-19.5
RFC recognition index	4.30 ±3.20	-1-8
Frontal/Executive function		
Contrasting program	2 (20%)	
Go-no-Go test	4 (40%)	
Fist-edge-palm test	7 (70%)	
Alternating hand movement	4 (40%)	
Alternating square&triangle	6 (60%)	
Luria loop	3 (30%)	
Word fluency-animal	10.50 ±5.28	2-21
Word fluency test-supermarket	9.00 ±4.06	0-17
Word fluency test-ㄱ+ㅇ+ㅏ	11.40 ±6.69	0-22
Stroop test-color	52.83 ±19.03	21-72

The number (percentage) on contrasting program, go-no-go test, fist-edge-palm test, alternating hand movement, alternating square and triangle and Luria loop means the number of subjects who showed poor performance on the test.

iNPH, idiopathic normal pressure hydrocephalus; SVLT, Seoul verbal learning test; RFC, Rey complex figure copy test.

Table 3. Regions, P/T values of voxel and coordinates of the significant (uncorrected, $p < 0.005$) clusters with decreased regional cerebral blood flow in patients with iNPH compared with healthy controls

Regions (Decreased rCBF)	Cluster Equi vk	Voxel P (corrected)	Voxel T	Co-ordinates x, y, z (mm)
L Thalamus	2971	<0.001	16.03	-12, -8, 14
R Thalamus		<0.001	10.30	4, -10, 4
R Caudate		<0.001	10.88	8, 4, 0
L Cingulate gyrus, BA 24	1091	<0.001	13.06	-10, -8, 42
R Cingulate gyrus, BA 24		0.001	8.51	4, 0, 38
R Cingulate gyrus, BA 31		<0.001	9.28	8, -30, 38
L parahippocampal gyrus	110	0.002	8.21	-34, -20, -12

BA, Brodmann areas; L, left; R, right.

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

원발성 정상압수두증 환자의 평균 연령은 71.9세(표준편차 ± 4.93, 범위 62-76세), 평균 증상 발병 기간은 28개월(표준편차 ±

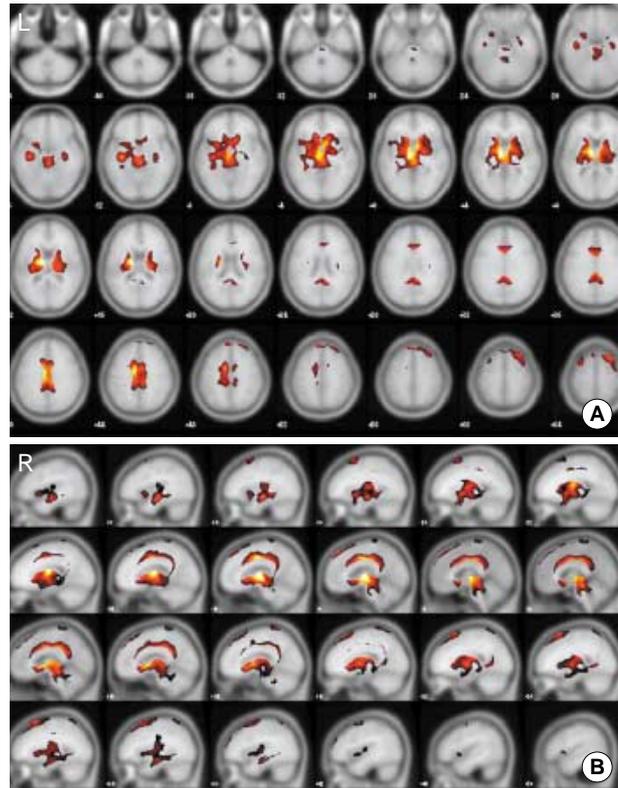


Fig. 1. Fusion of SPM99 results to axial (A) and sagittal (B) template of T1-weighted high-resolution brain MRI. Areas of decreased regional cerebral blood flow are noted in patients with NPH compared with controls. $p = 0.005$ uncorrected. L: left, R: right.

22개월, 범위 12-78개월), 교육 수준은 10.80 ± 4.39 년이었고, K-MMSE 점수와 K-HDS 점수는 각각 22.50 ± 3.89 , 18.00 ± 4.71 로 정상 대조군과 비교해볼 때 연령, 교육수준은 차이가 없었으나 K-MMSE 점수는 유의한 차이를 보였다($p < 0.001$) (Table 1).

자세한 인지기능 평가를 보면, 원발성 정상압수두증 환자 모두에서 단기·장기 언어기억검사(Seoul Verbal Learning Test, 즉각 회상, 지연회상, 재인검사)와 비언어적 기억검사(레이 복합 도형에 대한 즉각회상, 지연회상, 재인검사)에서 재인 회상은 비교적 유지되었다. 반면, 즉각, 지연 회상의 뚜렷한 저하 소견을 보여 인출장애를 특징으로 하는 전두엽성 기억장애가 관찰되었고, 전두엽 기능 검사(contrasting program, Go-No Go Test, Fist-Edge-Palm, alternating hand movement, alternating square and triangle, Luria loop, 의미적 언어 유창성 검사, Stroop 색깔읽기 검사)에서 전두엽 기능 저하가 뚜렷하게 관찰되었다(Table 2).

원발성 정상압수두증 환자와 정상 대조군 사이의 국소 뇌혈류 변화 차이를 SPM99으로 분석하여 그 결과를 컬러 지도로 표현하여 MRI 표준지도 시상면 위에 옮긴 그림(Fig. 1)에서 양측 시상(thalamus), 전·후방 띠다발(anterior & posterior cingulate gyri), 우측 전전두엽(prefrontal area), 꼬리핵(caudate nucleus)과 좌측 부해마이랑(parahippocampal gyrus)에서 의

미 있게 국소 뇌혈류량이 감소되었다(uncorrected $p=0.005$). 원발성 정상압수두증 환자에서 상대적으로 혈류의 흐름이 떨어진 영역의 정확한 해부학적인 위치와 P, T 값과 x, y, z 좌표는 Table 3에 표시하였다.

고 찰

원발성 정상압수두증 환자에 대한 이전의 기능적 뇌영상 연구들은 전두엽 부위의 뇌혈류 감소를 제외하고는 다양한 패턴의 뇌혈류 감소 결과를 보였고 인지기능장애와 같은 증상과의 관련성에 대해서도 일치된 결과를 보이지 않았다. 본 연구의 결과에서 전전두엽의 뇌혈류 감소는 이전 연구들과 일치하는 소견이었으나[2, 6], 그 외에 양측 전, 후방 띠이랑, 시상과 우측 꼬리핵, 좌측 부해마이랑의 뇌혈류 감소를 보였는데, 양측 시상과 우측 꼬리핵은 뇌실 주변 구조물로서, 이들의 뇌혈류 감소는 원발성 정상압수두증에서 나타나는 뇌실 확장의 결과, 뇌실 주변의 미세순환 감소에 의한 이차적 변화로 생각된다[16, 17]. 비록 뇌실 확장의 영향은 양측으로 발생하나 대칭적으로 나타나지는 않기 때문에 더 우세하게 영향받는 쪽이 발생할 수 있어서 일측 뇌혈류 감소가 두드러져 나타났을 수 있다[18, 19]. Akai 등은 정상압수두증 환자의 사후 부검 결과를 통해 심부 대뇌백질 내 유수섬유의 축돌기(myelinated axon)의 수가 현저하게 감소되었음을 보고하였는데, 이점을 고려한다면 가장 길고 굵은 유수섬유 다발로 이루어진 띠이랑이 먼저 영향받을 수 있음을 예측해볼 수 있다[20]. 또한 Mathew 등은 뇌혈류 감소가 전대뇌동맥 지배 부위에 가장 두드러진다고 발표하였는데, 이점 또한 띠이랑의 뇌혈류 감소를 가능하게 하는 기전으로 생각된다[21].

후방 띠이랑의 경우는 삽화적 기억력(episodic memory)과 관련이 있고[22], 전방 띠이랑은 작업기억(working memory)을 수행할 때 뇌의 주의력과 관련된 여러 영역을 서로 유기적으로 통합하는 중요한 역할을 수행한다고 알려져 있어[23], 이곳의 뇌혈류 감소는 전전두엽의 뇌혈류 저하와 함께 전두엽 기능에 영향을 미친다고 생각된다. 그 외, 부해마이랑의 뇌혈류 감소는 임상적으로 정확한 의미를 알기는 쉽지 않으나 기억회로를 구성하는 구조물로서 기억장애와 관련 있을 가능성이 있다.

본 연구에서 환자들이 인지기능 검사에서 보여주는 전두엽기능 저하와 전두엽성 기억장애는 SPECT SPM 분석에서 나타난 뇌혈류 감소와 어느 정도 일관된 결과를 보인다. 본 연구의 제한점은 첫째, 원발성 정상압수두증 환자들 중에는 혈관성 치매나 알츠하이머 치매 환자들이 포함되었을 가능성을 완전히 배제할 수는 없다. 그러나 본 연구에서는 혈관성 치매의 감별을 위해 뇌자기공명영상검사를 통해 뇌경색이나 허혈성 변화를 확인하였고, 알츠하이머 치매의 경우 병리학적으로 확인할 수는 없지만 임상양상에서 기억장애보다 보행장애나 배뇨장애가 선행했거나 더 심한 경우를 선택하였고 자세한 인지기능검사 결과 전두엽성

장애가 뚜렷한 환자들을 선택하였다. 둘째, 대상 환자 수가 적어서 본 연구의 결과 해석에 유의해야 하며, 향후 대상 환자군을 늘려서 연구를 진행해야 할 것이다. 이러한 한계점에도 불구하고, 본 연구는 SPM 분석을 사용하므로써 이전 연구들보다 좀더 객관적인 결과를 얻었다는 점과, 자세한 인지기능 검사와의 관련성을 찾으려고 했다는 점에서 임상적 의미가 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

- Meyer JS, Tachibana H, Hardenberg JP, Dowell RE, Kitagawa Y, Mortel KF. Normal pressure hydrocephalus: influences on cerebral hemodynamic and cerebrospinal fluid pressure-chemical autoregulation. *Surg Neurol* 1984; 21: 195-203.
- Graff-Radford NR, Rezai K, Godersky JC, Eslinger P, Damasio H, Kirchner PT. Regional cerebral blood flow in normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1589-96.
- Larsson A, Bergh AC, Bilting M, Arlig A, Jacobsson L, Stephensen H, et al. Regional cerebral blood flow in normal pressure hydrocephalus: diagnostic and prognostic aspects. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 118-23.
- Tanaka A, Kimura M, Nakayama Y, Yoshinaga S, Tomonaga M. Cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 1997; 40: 1161-5.
- Chang CC, Kuwana N, Noji M, Tanabe Y, Koike Y, Ikegami T. Cerebral blood flow in patients with normal pressure hydrocephalus. *Nucl Med Commun* 1999; 20: 167-9.
- Owler BK, Pickard JD. Normal pressure hydrocephalus and cerebral blood flow: a review. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 325-42.
- Mataro M, Poca MA, Salgado-Pineda P, Castell-Conesa J, Sahuguilo J, Diez-Castro MJ, et al. Postsurgical cerebral perfusion changes in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a statistical parametric mapping study of SPECT images. *J Nucl Med* 2003; 44: 1884-9.
- Dumarey NE, Massager N, Laureys S, Goldman S. Voxel-based assessment of spinal tap test-induced regional cerebral blood flow changes in normal pressure hydrocephalus. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 757-63.
- Wikkelso C, Andersson H, Blomstrand C, Matousek M, Syendsen P. Computed tomography of the brain in the diagnosis of and prognosis in normal pressure hydrocephalus. *Neuroradiology* 1989; 31: 160-5.
- Christensen KJ, Multhaup KS, Nordstrom S, Voss K. A cognitive battery for dementia: development and measurement characteristics. *Psychological Assessment* 1991; 3: 168-74.
- Kang YW, Na DL, Hahn S. A validity study on the Korean mini-mental state examination (K-MMSE) in dementia patients. *J Korean Neurol Assoc* 1997; 15: 300-7.
- Imai Y, Hasegawa K. The revised Hasegawa's dementia scale (HDS-R)-

- evaluation of its usefulness as a screening test for dementia. J Hong Kong Coll Psychiatr 1994; 4: 20-4.*
13. Morris JC. *The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. Neurology 1993; 43: 2412-4.*
 14. Kang YW. *Samsung Neuropsychological Screening Battery. In: Current research in dementia. Seoul: The Korean Dementia Association 1998; 99-107.*
 15. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frakowiak RS. *Statistical Parametric Maps in functional imaging: general approach. Human Brain Mapping 1995; 2: 189-210.*
 16. Hamlat A, And M, Sid-ahmed S, Askar B, Pasqualini E. *Theoretical considerations on the pathophysiology of normal pressure hydrocephalus (NPH) and NPH-related dementia. Medical Hypotheses 2006; 67: 115-23.*
 17. Kimura M, Tanaka A, Yoshinaga S. *Significance of periventricular hemodynamics in normal pressure hydrocephalus. Neurosurgery 1992; 30: 701-5.*
 18. Waldemar G, Schmidt JF, Delecluse F, Andersen AR, Gjerris F, Paulson OB. *High resolution SPECT with [^{99m}Tc]-d,l-HMPAO in normal pressure hydrocephalus before and after shunt operation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 655-64.*
 19. Tedeschi E, Hasselbalch SG, Waldemar G, Juhler M, Hogh P, Holm S, et al. *Heterogenous cerebral glucose metabolism in normal pressure hydrocephalus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59: 608-15.*
 20. Akai K, Uchigasaki S, Tanaka U, Komatsu A. *Normal pressure hydrocephalus. Neuropathological study. Acta Pathol Jpn 1987; 37: 97-110.*
 21. Mathew NT, Meyer JS, Hartmann A, Ott EO. *Abnormal cerebrospinal fluid-blood flow dynamics. Implications in diagnosis, treatment, and prognosis in normal pressure hydrocephalus. Arch Neurol 1975; 32: 657-64.*
 22. Desgranges B, Baron JC, de la Sayette V, Petit-Taboué 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.*
 23. Posner MI. *Attention: the mechanisms of consciousness. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 7398-403.*