

파킨슨병 환자에서 보이는 인지장애의 CANTAB 소견

정선주 · 성영희* · 이태연¹ · 이재홍

울산의대 서울아산병원 신경과
가천의대 신경과*
보바스기념병원 신경과¹

Cognitive Dysfunctions in Parkinson's Disease: Observations Using the CANTAB

Sun Ju Chung, M.D., Young Hee Sung, M.D.*, Tae Yon Lee, M.D.¹,
Jae-Hong Lee, M.D.

Center for Parkinsonism and Other Movement Disorders, Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; Department of Neurology, Gachon University College of Medicine*, Incheon; Department of Neurology, Bobath Memorial Hospital¹, Seongnam, Korea

Background: Dementia has been increasingly recognized to be a common clinical manifestation in patients with Parkinson's disease (PD). Dementia in PD may be mediated by dopaminergic deficits or cholinergic deficits, biochemically, and cortical Lewy bodies or senile plaque, pathologically. We aimed to explore a reliable clinical test assessing cognitive dysfunction in patients with PD. **Methods:** Cambridge Neuropsychological Tests Automated Battery (CANTAB) Paired Association Learning (PAL) test and Reaction Time (RTI) test were performed in 56 PD patients, 22 subjects with amnesic mild cognitive impairment (aMCI), and 19 normal controls. Among 56 PD patients, 30 patients were PD with no dementia (PDND) and 26 were PD with dementia (PDD). Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motor scores were used in the analysis as an indicator of dopamine depletion in the striatum. **Results:** In the PDND group, there was a significant correlation between Korean version of Mini-Mental State Examination (K-MMSE) scores and UPDRS motor scores ($p=0.022$). In the PDD group, K-MMSE scores correlated significantly with both PAL scores ($p=0.047$) and RTI scores ($p=0.047$). In subjects with aMCI, K-MMSE scores showed a significant correlation with PAL scores ($p=0.002$) but not with RTI scores. **Conclusions:** Our data showed that cognitive dysfunction in PDND is associated with striatal dopamine depletion as estimated by UPDRS, and cognitive dysfunction in PDD is mediated by a non-dopaminergic mechanism. These findings suggested that CANTAB may be useful in detecting non-dopamine-mediated cognitive dysfunction in PD.

Key Words: Parkinson's disease, Dementia, Dopamine, Acetylcholine, Cambridge Neuropsychological Tests Automated Battery

Address for correspondence

Sun Ju Chung, M.D.
Department of Neurology, Asan Medical Center,
388-1 Pungnap-2dong, Songpa-gu, Seoul 138-736,
Korea
Tel: +82.2-3010-3988
Fax: +82.2-474-4691
E-mail: sjchung@amc.seoul.kr

*본 연구는 2005년도 대한치매학회 젊은연구자상 (EISAI 학술상) 연구비와 아산생명과학연구소의 연구비(2006-416) 지원에 의하여 이루어졌음. 또한 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원 (A050079)에 의하여 이루어졌음.

서 론

파킨슨병(Parkinson's disease)은 알츠하이머병(Alzheimer's disease)과 더불어 가장 흔한 퇴행성 뇌질환 중 하나로서, 알츠하이머병과 마찬가지로 발생빈도가 연령이 많을수록 높아져, 65세 이상에서의 유병률은 100명당 한 명이고, 80세 이상은 100명당 3명 이상이다[1-3]. 파킨슨병의 주된 증상은 서동(bradykinesia), 경직(rigidity), 진전(tremor), 혹은 자세불안정(postural instability) 같은 운동장애이며[4], 이는 도파민을 합성하는 신경세포의 소멸과, 이에 따른 기저핵(basal ganglia)에서의 도파민 결핍에 기인한다. 따라서 다른 퇴행성 뇌질환과 달리, 도파민성 약물을 투여함으로써 운동장애에 대한 효과적인 증상치료가 가능하다.

파킨슨병 치료의 목표는, 신체적 기능을 최대한 향상시켜서, 삶의 질을 정상인에 가깝게 유지하도록 하는데 있다. 그러나 이 목표는 효과적인 도파민 치료법이 발견된 지 40년이 넘도록 아직 실현이 되지 않고 있으며, 주된 원인 중 하나는 도파민 치료에 잘 반응하지 않는 치매의 발현에 있다[5]. 파킨슨병 치매는 종종 환각(hallucination)이나 망상(delusion)과 같은 정신병적 증상(psychosis)을 동반하며[6], 도파민 치료는 오히려 이들 증상을 악화시킬 수 있다. 이는 파킨슨병에서 초래되는 뇌세포의 소실이 도파민 세포에만 국한되지 않고, 더 광범위한 병변을 초래한다는 병리적 관찰과 일치한다[1, 7].

치매의 발생빈도는 파킨슨병 환자의 20%에서 80%에 이르며,

환자의 연령이 높을수록 치매의 발생빈도가 증가한다[5]. 근래의 연구 결과일수록 높은 경향을 보이는데, 이는 임상적 관심의 증대와 환자의 생존기간이 길어짐에 따른 결과로 추론된다. 따라서 노인성 치매의 원인으로 파킨슨병이 차지하는 비중은 과소평가되어 왔으며, 산술적으로는 알츠하이머병 다음으로 흔한 원인 중 하나이다.

파킨슨병 환자에서 동반되는 치매는, 기억장애가 주 증상인 알츠하이머병과 달리, 집행기능(executive function)과 시공간 집중(visuospatial attention)에 현저한 장애를 보이는 것이 특징이다. 따라서 정밀한 검사를 하지 않을 경우 파킨슨병 환자에서의 치매는 간과되기가 쉽다.

파킨슨병의 병리소견은 중뇌 흑색질(substantia nigra)의 도파민성 신경세포의 소실이 가장 현저하지만, 뇌간의 monoamine 신경세포, basal forebrain의 아세틸콜린 신경세포, 대뇌피질 신경세포 등에도 광범위하게 병변이 관찰된다[1, 7]. 이 중에서, 파킨슨병에서 동반되는 치매와 연관된 병리기전은 대뇌피질의 루이체, 알츠하이머 병변, 그리고 아세틸콜린의 결핍 등과 연관이 있는 것으로 보고되고 있다[8]. 그러나 아직까지 파킨슨병에서의 경도인지장애(mild cognitive impairment)와 치매의 진행 과정과 병태생리에 관해서는 정확히 밝혀지지 않고 있다.

한편, 인지기능 검사를 위한 진단도구인 Cambridge Neuropsychological Tests Automated Battery (CANTAB)은 영국의 캠브리지 대학의 저명한 교수인 실험심리학의 Robbins 교수와 임상심리학의 Sahakian 교수에 의해 만들어져[9], 현재 전세계 유수의 센터에서 연구 및 임상용으로 널리 쓰이고 있다[10-13]. CANTAB은 휴대용 컴퓨터와 터치스크린을 사용하며, 피검사자의 검사들에 대한 응답은 컴퓨터 화면을 손가락으로 접촉함으로써 이루어진다. CANTAB은 시각적 기억(visual memory), 주의집중(attention), 작업기억과 계획(working memory and planning)의 세 인지적 영역(domain)들을 섬세하게 검사할 수 있는데, 여러 영역의 인지기능을 측정하는 신경심리검사의 장점을 그대로 가지면서도, 검사과정을 컴퓨터화함으로써, 전통적인 '종이와 펜'을 사용하는 검사들에 비해 다음과 같은 뚜렷한 장점들이 있다[14]. 첫째, 검사가 정확하고 빠르며 신뢰도가 높다. 예를 들면, 반응시간 테스트에서 반응 지연(latencies)을 millisecond의 정확도로 측정이 가능하다. 둘째, 측정할 수 있는 인지적 기능의 영역이 광범위하고, 검사대상에 따라 최적반응을 얻도록 인지적 기능의 종류나 난이도를 조절할 수 있다. 셋째, 피검사자가 컴퓨터와, 언어가 아닌 시청각 신호로써 상호반응하므로, 언어로 인한 편차가 없어 언어장애가 있는 환자나 다른 언어를 사용하는 국제간의 연구에 적합하다. 마지막으로, 시각적으로 흥미를 유발하도록 만들어져 있어, 피검사자는 마치 비디오 게임을 하는 듯한 기분으로 인지기능검사를 수행하므로 동기유발에 문제가 적다. CANTAB은 시각적인 자극을 사용하는 검사의 특성상, 알츠하이머병과 파킨슨병의 인지장애에 특히 민감하며[15-17], 환자의 초기 치매, 혹은 치매의 임상 전 단계에서

도 인지장애를 쉽게 찾아낸다.

따라서, 저자들은 파킨슨병 환자에서 나타나는 경도인지장애와 치매를 조기에 발견할 수 있는 검사법을 개발하기 위한 일환으로 CANTAB을 이용하여 파킨슨병에 동반되는 인지장애의 임상양상과 기전을 밝히고자 하였다.

대상과 방법

1. 대상

본원의 파킨슨병 센터를 방문한 56명의 파킨슨병 환자, 치매 클리닉을 방문한 22명의 기억상실성 경도인지장애(amnestic mild cognitive impairment) 환자, 그리고 19명의 정상 대조군을 대상으로 하였다. 파킨슨병의 진단은 파킨슨병의 4가지 주 증상들인 서동, 경직, 안정시 진전, 자세불안정 중 적어도 두 가지 이상을 보이고, 이 두 가지 중 한 가지는 서동이나 안정시 진전이면서, United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank 기준을 충족시키는 환자들을 대상으로 하였다[18-21]. 뇌염의 과거력, 안구운동 장애, 추체로 증상, 소뇌증상 등이 있는 경우는 제외하였다. 또한 발병 전 신경이완제 치료를 받은 과거력이 있는 환자, 뇌 영상검사에서 이상소견이 있는 경우 등과 같이 이차적 파킨슨 증후군이 의심되는 환자, 루이체 치매 환자 등은 연구 대상에서 제외시켰다. 루이체 치매와의 감별진단은 Consensus guideline for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies를 사용했다. 연구에 참여하는 모든 환자들에게 이 연구에 대하여 설명한 후 동의서를 받았다. 본 연구는 서울아산병원 임상연구심의위원회/기관생명윤리심의위원회의 심의를 통과했다.

파킨슨병 환자는 치매가 없는 환자군(Parkinson's disease without dementia)과 치매를 동반한 환자군(Parkinson's disease with dementia)으로 분류하였다. 경도인지장애의 진단은 개정된 Peterson의 기준에 따랐고[22], 기억상실성 경도인지장애 환자는 기억력 장애를 호소하지만 신경심리검사(Seoul Neuropsychological Screening Battery, SNSB)에서 일반적인 인지기능은 정상범위이면서 기억력 검사인 Seoul Verbal Learning Test에서 나이와 교육수준을 고려한 정상 대조군 평균 값의 1.5 표준편차 이하의 값을 보이며 사회와 가정의 일상생활능력(activities of daily living)이 유지된 환자로 정의했다. 치매의 진단은 DSM-IV의 기준을 따랐다. 정상 대조군은 연구자에 의한 신경학적 검사에서 파킨슨병 증상이 전혀 없고, 기억력 장애를 전혀 호소하지 않으면서 한국판 간이정신상태검사(Korean version of Mini-Mental State Examination, K-MMSE) 점수가 2점 이상일 때로 정의했다.

2. 인지검사

일반 인지기능은 K-MMSE를 이용하였고, 우울증은 Geriatric Depression Scale (GDS)[23]을 이용하여 측정하였다. 파킨슨병 치매의 정의는 K-MMSE<24이면서 DSM-IV의 파킨슨병 치매 기준에 부합되는 환자로 정의하였다.

세부적인 인지장애 검사는 CANTAB의 Paired Association Learning (PAL) test와 Reaction Time (RTI) test를 이용하여 측정하였다[9]. 즉, 환자의 시각적 기억과 새로운 학습(new learning) 등을 측정할 수 있으며 치매가 의심되는 환자, 알츠하이머병, age-related memory loss를 측정하기 위해 PAL test를 이용하였다. 특히 최근에 CANTAB PAL test가 임상전단계의 알츠하이머병의 신경심리학적 특징을 우수하게 진단할 수 있는 것으로 보고되었기 때문에[24], 본 연구에서도 기억상실성 경도인지장애 환자와 파킨슨병 환자에서의 인지기능 장애의 특징과 병태생리를 분석하는데 이용했다. 또한, 주의집중 기능과 motor skill을 습득하고 실행하는 능력을 평가하기 위해 RTI test 이용하였다.

3. 파킨슨병 운동증상의 측정

파킨슨병 증상의 정도는 Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)의 motor part인 part III와 Hoehn & Yahr stage를 이용하여 측정하였다. UPDRS motor scores는 파킨슨병 환자의 striatum에서의 도파민 결핍을 나타내는 척도로서 분석에 사용하였다.

4. 통계분석

파킨슨병 환자, 기억상실성 경도인지장애, 정상 대조군 간의 비교에서 기초 정보 중 연속변수인 환자 나이와 교육수준, 질병기간, GDS scores 등의 자료는 ANOVA 검사를 이용하였고, 그 외 파킨슨병 환자 중 치매가 동반된 환자와 동반되지 않는 환자의 파킨슨병 운동장애 항목들은 Student t-test 검사를 이용하여 분석하였다. 각 환자 그룹에서 K-MMSE와 PAL 그리고 K-MMSE와 RTI와의 상관관계를 분석하기 위해 연령, 교육수준, 질병기간, GDS 점수, UPDRS III 점수 등을 보정한 선형 회귀분석을 이용하였다. 통계분석은 SPSS 12.0 version을 이용하였고 통계학적 유의성은 p value<0.05인 경우로 정의하였다.

킨슨병 환자는 56명으로 남자는 24명(43%), 여자는 32명(57%)이었고, 평균 연령은 65 ± 8.8 세(범위, 39-80세)였다. 이 중 치매가 없는 파킨슨병 환자는 30명이었고, 남자는 16명(53%), 여자는 14명(47%)이었으며, 평균 연령은 64 ± 9.3 세(범위, 39-80세)였다. 치매를 동반한 파킨슨병 환자는 26명이었고, 남자는 8명(31%), 여자는 18명(69%)이었으며, 평균 연령은 66 ± 8.1 세(범위, 47-80세)였다.

치매가 없는 파킨슨병 환자와 치매를 동반한 파킨슨병 환자 간의 연령($p=0.084$), 질병 기간($p=0.13$), UPDRS III scores($p=0.481$), Hoehn & Yahr stage($p=0.84$)에서 의미 있는 차이는 없었다.

기억상실성 경도인지장애 환자는 22명이었고, 남자는 7명(28%), 여자는 15명(68%)이었으며, 평균 연령은 68 ± 9.8 세(범위, 44-79세)이었다. 정상 대조군은 19명이었고, 남자는 7명(37%), 여자는 12명(63%)이었으며, 평균 연령은 63 ± 8.5 세(범위, 48-76세)이었다.

2. CANTAB 결과 분석

치매가 없는 파킨슨병 환자에서 K-MMSE 점수는 연령, 교육수준, GDS 점수, 질병 기간 등을 보정한 선형회귀분석을 시행한 결과 UPDRS III 점수와 의미 있는 역 상관관계(negative correlation)를 보였다($p=0.011$). 또한, K-MMSE 점수와 UPDRS III 점수 간의 관계를 보정했을 경우 K-MMSE 점수는 연령과 의미 있는 역 상관관계를 나타냈다($p=0.022$). K-MMSE 점수와 UPDRS III 점수 사이의 의미 있는 역 상관관계는 기억상실성 경도인지장애 환자나 치매를 동반한 파킨슨병 환자에서는 관찰되지 않았다. 치매가 없는 파킨슨병 환자에서 CANTAB PAL test 점수는 연령, 교육수준, GDS 점수, 질병 기간, UP-

Table 1. Clinical characteristics of subjects

	Normal (n=19)	MCI-A (n=22)	PDND (n=30)	PDD (n=26)
Male/Female	7/12	7/15	16/14	8/18
Age (yr)	63 ± 8.5	68 ± 9.8	64 ± 9.3	66 ± 8.1
Education (yr)	8.5 ± 4.6	12.3 ± 4.1	11.1 ± 4.3	5.4 ± 4.3
GDS		14.5 ± 6.5	15.8 ± 7.9	19.0 ± 6.1
Duration (yr)			4.8 ± 8.5	3.7 ± 8.5
H-Y stage			1.6 ± 0.6	1.6 ± 0.5
UPDRS III			13.8 ± 10.4	15.8 ± 9.9
K-MMSE	27.2 ± 1.47	26.0 ± 2.7	27.3 ± 1.7	21.1 ± 2.4
CANTAB-PAL	18.4 ± 3.7	20.6 ± 5.7	18.6 ± 3.2	21.1 ± 2.4
CANTAB-RTI	458.0 ± 64.4	515.8 ± 129.4	458.7 ± 88.9	559.8 ± 129.8

MCI-A, mild cognitive impairment-amnesic; PDND, Parkinson's disease without dementia; PDD, Parkinson's disease with dementia; GDS, geriatric depression scale; H-Y stage, Hoehn and Yahr stage; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; K-MMSE; Korean version of Mini-Mental State Examination; CANTAB-PAL, Cambridge Neuropsychological Tests Automated Battery-Paired Association Learning; CANTAB-RTI, Cambridge Neuropsychological Tests Automated Battery-Reaction Time.

결 과

1. 인구통계학적 분석

각 환자 군의 인구통계학적 정보는 Table 1에 정리하였다. 파

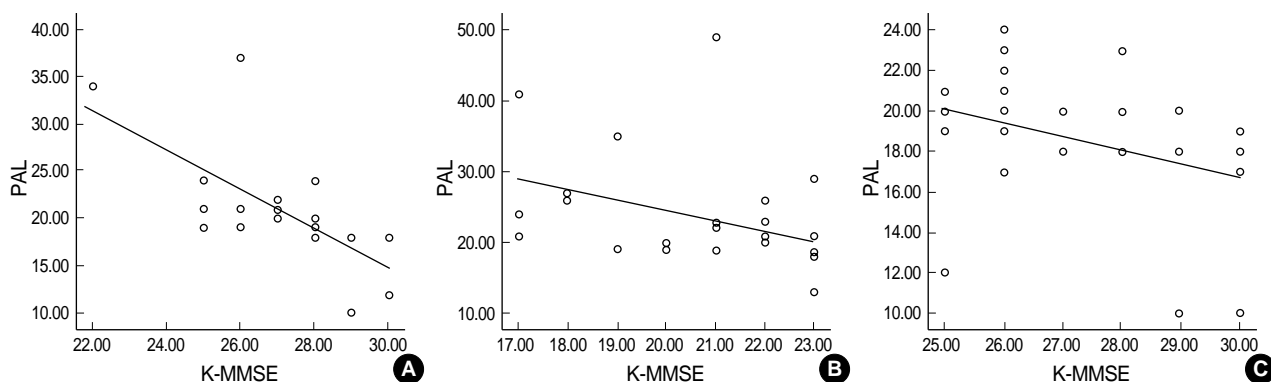


Fig. 1. Relationship between Korean version of Mini-Mental State Examination (K-MMSE) scores and Cambridge Neuropsychological Tests Automated Battery (CANTAB) Paired Association Learning (PAL) test scores. There were significant correlations between PAL scores and K-MMSE scores in patients with mild cognitive impairment ($p=0.002$) (A) and those with Parkinson's disease with dementia ($p=0.047$) (B). No correlation was found between PAL scores and K-MMSE scores in patients with Parkinson's disease without dementia (C).

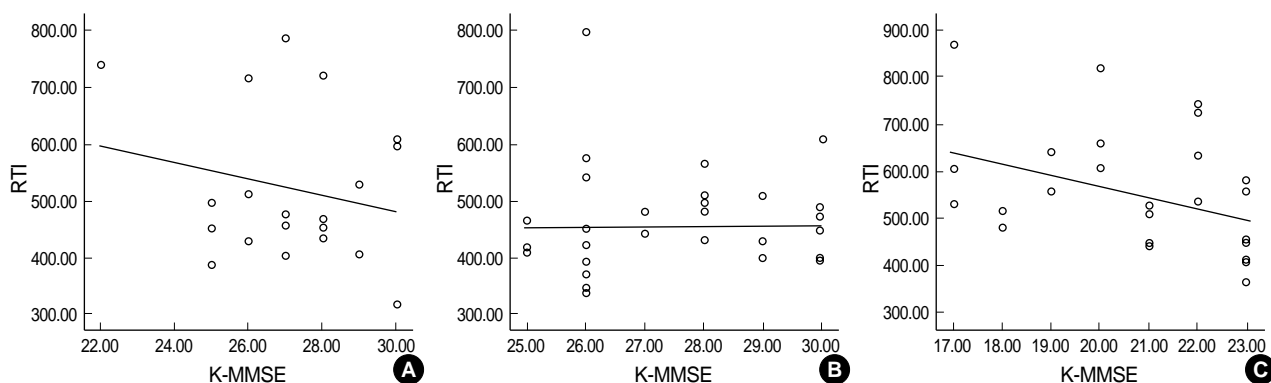


Fig. 2. Relationship between Korean version of Mini-Mental State Examination (K-MMSE) scores and Cambridge Neuropsychological Tests Automated Battery (CANTAB) Reaction Time (RTI) test scores. No correlation was found between RTI scores and K-MMSE scores in patients with mild cognitive impairment (A) and those with Parkinson's disease without dementia (B). There were significant correlation between RTI scores and K-MMSE scores in patients with Parkinson's disease with dementia ($p=0.047$) (C).

DRS III 점수 등을 모두 보정한 후 선형회귀분석을 시행한 결과 K-MMSE 점수와 의미 있는 상관관계를 보이지 않았다(Fig. 1).

치매를 동반한 파킨슨병 환자에서의 CANTAB PAL test 점수는 연령, 교육수준, GDS 점수, 질병 기간, UPDRS III 점수 등을 모두 보정한 후 선형회귀분석을 시행한 결과 K-MMSE 점수와 의미 있게 역 상관관계를 보였다($p=0.047$) (Fig. 1). 즉, K-MMSE 점수가 낮을수록 PAL test 점수는 높았다.

기억상실성 경도인지장애 환자에서 CANTAB PAL test 점수를 연령, 교육수준, GDS 점수 등을 보정한 선형회귀분석을 시행한 결과 K-MMSE 점수와 의미 있게 역 상관관계를 보였다($p=0.002$) (Fig. 1).

한편, CANTAB RTI test의 경우 치매가 없는 파킨슨병 환자는 연령, 교육수준, GDS 점수, 질병 기간, UPDRS III 점수 등을 모두 보정한 후 선형회귀분석을 시행한 결과 K-MMSE 점수와 의미 있는 상관관계를 보이지 않았다(Fig. 2).

치매를 동반한 파킨슨병 환자에서의 CANTAB RTI test 점수는 연령, 교육수준, GDS 점수, 질병 기간, UPDRS III 점수

등을 모두 보정한 후 선형회귀분석을 시행한 결과 K-MMSE 점수와 의미 있게 역 상관관계를 보였다($p=0.047$) (Fig. 2). 즉, K-MMSE 점수가 낮을수록 RTI test 점수는 높게 나타났다.

기억상실성 경도인지장애 환자에서 CANTAB RTI test 점수는 연령, 교육수준, GDS 점수 등을 보정한 선형회귀분석을 시행한 결과 K-MMSE와 의미 있는 상관관계가 없었다(Fig. 2).

고 찰

본 연구에서 치매를 동반한 파킨슨병 환자에서 보인 CANTAB PAL test의 결과는 기억상실성 경도인지장애 환자의 결과와 유사한 양상을 보였다. 즉, 파킨슨병 환자에서의 경도인지장애가 진행되어 치매가 발생하게 되는 병태생리가 기억상실성 경도인지장애에서 알츠하이머병으로 진행되는 병태생리와 유사할 수 있다는 가능성을 제시하고 있다.

파킨슨병에서 나타나는 치매의 기전은 아직 명확하게 밝혀지

지 않았지만, 본 연구 결과를 토대로 다음과 같은 추론이 가능하다. 기억상실성 경도인지장애 환자 중 대부분의 환자가 알츠하이머병으로 진행하고[25, 26], 실제로 기억상실성 경도인지장애 환자의 병리소견도 알츠하이머병 환자와 유사하다고 보고되고 있다[27-29]. 따라서, 기억상실성 경도인지장애에서도 아세틸콜린의 결핍이나 알츠하이머 병리소견이 중요한 발생 원인일 가능성이 크다고 할 수 있고, 본 연구에서 기억상실성 경도인지장애 환자와 치매를 가진 파킨슨병 환자에서 알츠하이머병 환자에서의 인지장애에 민감한 CANTAB PAL test 결과가 유사하게 나타난 사실을 기준으로 판단하면, 파킨슨병 환자에서 동반되는 치매의 발생에도 아세틸콜린의 결핍이나 알츠하이머 병리소견이 중요한 역할을 할 것으로 예상된다.

이전의 연구들도 본 연구 결과와 일치하게 파킨슨병 환자에서 동반되는 치매는 파킨슨병 운동 증상을 발현시키는 도파민의 결핍이 원인이 아니고 비도파민성 기전이 치매의 원인과 병태생리에 중요한 역할을 한다는 가설이 많이 제기되고 있다. 최근에는 파킨슨병에서 부족한 비도파민성 신경전달물질 중 특히 아세틸콜린의 결핍이 알츠하이머병과 유사하게 파킨슨병 환자에서 인지 기능장애의 주요 원인으로 보고되고 있다[30-32]. 이런 연구 결과들은 Lewy가 처음으로 루이체를 보고할 때부터 꾸준히 거론된 파킨슨병 환자들의 병리소견에서 관찰되는 nucleus basalis of Meynert를 중심으로 하는 기저 전뇌 핵(basal forebrain nuclei)의 뇌세포 소실과도 일치하는 소견이다[33-37]. 대뇌 신피질(neocortex)의 콜린성 신경말단의 대부분이 nucleus basalis of Meynert에서 기원하기 때문에, 이 곳의 신경세포 소실은 상당한 정도의 대뇌 아세틸콜린의 감소를 초래할 것이다.

한편, 본 연구 결과는 치매가 없는 파킨슨병 환자에서의 경미한 인지기능장애는 도파민의 결핍이 원인일 가능성을 시사하고 있다. 즉, 치매가 없는 파킨슨병 환자에서는 다른 그룹의 환자와 달리 K-MMSE 점수와 도파민 결핍과 밀접한 연관이 있는 파킨슨병의 운동증상의 심도를 나타내주는 UPDRS III 점수 사이에 아주 밀접한 상관관계를 보여줬는데, K-MMSE 점수가 낮을수록 UPDRS III 점수는 높았다. 따라서, 치매가 없는 파킨슨병 환자에서의 경도인지장애는 도파민 결핍이 직접적인 원인일 가능성이 높고, 결과적으로 striato-frontal neuronal network의 장애 때문일 가능성이 크다.

본 연구에서 주의집중 기능과 motor skill을 습득하고 실행하는 능력을 평가한 CANTAB RTI test의 결과는 치매를 가진 파킨슨병 환자에서 K-MMSE와 RTI test 결과가 의미 있는 상관관계를 나타냈다. 이는 기억상실성 경도인지장애 환자와 치매가 없는 파킨슨병 환자에 비해 치매를 동반한 파킨슨병 환자는 다른 분야의 인지기능 장애와 함께 주의집중 기능도 의미 있게 감소한다는 것을 알 수 있었다.

본 연구의 한 가지 제한점은 파킨슨병에서 동반되는 치매에 대한 명확한 진단 기준이 아직 확립되어 있지 않아 K-MMSE 점수와 DSM-IV를 이용해서 정의했다. 파킨슨병에서 동반되는

치매를 가진 환자는 초기에 기억장애보다는 감정변화, 주의집중력 저하, 집행기능 저하, 시공간 집중 장애 등을 보일 수 있기 때문에 K-MMSE와 DSM-IV를 기준으로 정의하기에 미흡한 점이 있었다. 향후 파킨슨병 치매에 대한 진단 기준이 명확히 정해진다면 이에 대한 연구도 많은 발전이 있을 것이다.

마지막으로, 파킨슨병에서 동반되는 치매의 양상은 매우 다양(heterogeneous)하다고 보고되고 있다[13]. 따라서, 파킨슨병 환자에서 보이는 치매의 다양한 특징들을 규명하기 위해서는 다양한 인지기능에 대한 추가적인 연구가 필요한 현실이다. 또한, 파킨슨병에서 동반되는 경도인지장애와 치매의 원인과 병태생리를 명확하게 밝히기 위해서는 파킨슨병에 특화된 인지기능 검사와 더불어 대뇌의 아세틸콜린 결핍을 영상화한 PET[30, 32]와 알츠하이머 병리소견을 영상화한 PET[38-40]와 같은 기능적 뇌영상학 검사(functional neuro-imaging)를 이용한 잘 설계된 큰 규모의 전향적 연구가 필요하다. 궁극적으로는 이런 지식을 바탕으로 파킨슨병에 동반되는 치매를 조기에 예방하거나 치료할 수 있는 치료 약물의 개발이 이루어 질 것을 기대한다.

참고문헌

- Lang AE, Lozano AM. *Parkinson's disease. First of two parts.* N Engl J Med 1998; 339: 1044-53.
- Lang AE, Lozano AM. *Parkinson's disease. Second of two parts.* N Engl J Med 1998; 339: 1130-43.
- Tanner CM, Goldman SM. *Epidemiology of Parkinson's disease.* Neurol Clin 1996; 14: 317-35.
- Hoehn MM, Yahr MD. *Parkinsonism: onset, progression and mortality.* Neurology 1967; 17: 427-42.
- Emre M. *Dementia associated with Parkinson's disease.* Lancet Neurol 2003; 2: 229-37.
- Poewe W. *Psychosis in Parkinson's disease.* Mov Disord 2003; 18 (Suppl 6): S80-7.
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease.* Neurobiol Aging 2003; 24: 197-211.
- Emre M. *What causes mental dysfunction in Parkinson's disease?* Mov Disord 2003; 18 (Suppl 6): S63-71.
- Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, McInnes L, Rabbitt P. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers.* Dementia 1994; 5: 266-81.
- Ozonoff S, Cook I, Coon H, Dawson G, Joseph RM, Klin A, et al. *Performance on Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery subtests sensitive to frontal lobe function in people with autistic disorder: evidence from the Collaborative Programs of Excellence in Autism network.* J

- Autism Dev Disord* 2004; 34: 139-50.
11. Pezze MA, Dalley JW, Robbins TW. Differential roles of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens in attentional performance on the five-choice serial reaction time task. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 273-83.
 12. Singer JJ, MacGregor AJ, Cherkas LF, Spector TM. Genetic influences on cognitive function using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. *Intelligence* 2006; 34: 421-8.
 13. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 2007; 130: 1787-98.
 14. Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, Lawrence AD, McInnes L, et al. A study of performance on tests from the CANTAB battery sensitive to frontal lobe dysfunction in a large sample of normal volunteers: implications for theories of executive functioning and cognitive aging. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. J Int Neuropsychol Soc* 1998; 4: 474-90.
 15. Robbins TW, James M, Owen AM, Lange KW, Lees AJ, Leigh PN, et al. Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 79-88.
 16. Sahakian BJ, Morris RG, Evenden JL, Heald A, Levy R, Philpot M, et al. A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer-type dementia and Parkinson's disease. *Brain* 1988; 111: 695-718.
 17. Sahakian BJ, Owen AM, Morant NJ, Eagger SA, Boddington S, Crayton L, et al. Further analysis of the cognitive effects of tetrahydroaminoacridine (THA) in Alzheimer's disease: assessment of attentional and mnemonic function using CANTAB. *Psychopharmacology* 1993; 110: 395-401.
 18. Ward CD, Gibb WR. Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1990; 53: 245-9.
 19. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-4.
 20. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 745-52.
 21. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992; 42: 1142-6.
 22. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-8.
 23. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982-1983; 17: 37-49.
 24. Blackwell AD, Sahakian BJ, Vesey R, Semple JM, Robbins TW, Hodges JR. Detecting dementia: novel neuropsychological markers of preclinical Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 42-8.
 25. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 397-405.
 26. Morris JC. Mild cognitive impairment is early-stage Alzheimer disease: time to revise diagnostic criteria. *Arch Neurol* 2006; 63: 15-6.
 27. Markesbery WR, Schmitt FA, Kryscio RJ, Davis DG, Smith CD, Wekstein DR. Neuropathologic substrate of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2006; 63: 38-46.
 28. Haroutunian V, Perl DP, Purohit DP, Marin D, Khan K, Lantz M, et al. Regional distribution of neuritic plaques in the nondemented elderly and subjects with very mild Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 1185-91.
 29. Mitchell TW, Mufson EJ, Schneider JA, Cochran EJ, Nissimov J, Han LY, et al. Parahippocampal tau pathology in healthy aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2002; 51: 182-9.
 30. Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2003; 60: 1745-8.
 31. Shinotoh H, Namba H, Yamaguchi M, Fukushima K, Nagatsuka S, Iyo M, et al. In vivo mapping of brain cholinergic function in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Adv Neurol* 2001; 86: 249-55.
 32. Hilker R, Thomas AV, Klein JC, Weisenbach S, Kalbe E, Burghaus L, et al. Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology* 2005; 65: 1716-22.
 33. Lewy FH. Zur Pathologischen Anatomie der Paralysis agitans. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1913; 50: 50-5.
 34. Hassler R. Zur Pathologie der Paralysis agitans und des postenzephalitischen Parkinsonismus. *J Psychol Neurol* 1938; 48: 387-476.
 35. Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL 3rd, Price DL. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. *Ann Neurol* 1983; 13: 243-8.
 36. Gaspar P, Gray F. Dementia in idiopathic Parkinson's disease. A neuropathological study of 32 cases. *Acta Neuropathol* 1984; 64: 43-52.
 37. Mori H. Pathological substrate of dementia in Parkinson's disease--its relation to DLB and DLBD. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11 (Suppl 1): S41-5.
 38. Edison P, Archer HA, Hinz R, Hammers A, Pavese N, Tai YF, et al. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: an [11C]PIB and [18F]FDG PET study. *Neurology* 2007; 68: 501-8.
 39. Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, N gren K, Helin S, Br ck A, et al. PET amyloid ligand [11C]PIB uptake is increased in mild cognitive impairment. *Neurology* 2007; 68: 1603-6.
 40. Nordberg A. Amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 398-402.