



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

이학석사 학위논문

건강한 젊은 성인에서  
체질량지수와 소뇌 회질 밀도의  
관계

Relationship between Body Mass Index  
and Cerebellar Gray Matter Density  
in Healthy Young Adults

2014년 2월

서울대학교 자연과학대학원  
협동과정 뇌과학 전공  
최예라

A Thesis for the Master's Degree

Relationship between Body Mass  
Index and Cerebellar Gray Matter  
Density in Healthy Young Adults

February 2014

Interdisciplinary Program in Neuroscience

College of Natural Sciences

Seoul National University

Yera Choi

건강한 젊은 성인에서  
체질량지수와 소뇌 회질 밀도의  
관계

지도교수 최 석 우

이 논문을 이학석사 학위논문으로 제출함

2013 년 12 월


서울대학교 대학원  
협동과정 뇌과학 전공  
최 예 라

최예라의 이학석사 학위논문을 인준함

2013 년 12 월

위원장 김 만 호  (인)

부위원장 최 석 우  (인)

위원 류 인 균  (인)

**Relationship between body mass  
index and cerebellar gray matter  
density in healthy young adults**

by

Yera Choi

A thesis submitted to the Interdisciplinary Program in  
Neuroscience in partial fulfillment of the requirements for the  
Master's Degree in Neuroscience at Seoul National University  
College of Natural Sciences

December 2013

Approved by Thesis Committee:

Professor MANHO KIM Chairman  
Professor SUKWOO CHOI Vice chairman  
Professor JUN KYUON

## 초록

**서론:** 체질량지수(body mass index, BMI)는 임상 및 연구에서 폭넓게 쓰이고 있는 체지방량의 지표로, 여러 뇌영상 연구에서도 신체 영양 및 대사 상태와 뇌의 구조적 변이(variation)의 관계를 체질량지수를 이용하여 탐색한 바 있다. 그러나 소뇌(cerebellum)에서의 체질량지수에 따른 구조적 변이에 대해서는 많은 점이 알려지지 않았으며, 소뇌와 대뇌(cerebrum) 간의 구조적 차이에도 불구하고 뇌영상 연구 중 전체 뇌가 아니라 소뇌에 초점을 둔 방법론을 통해 이를 밝히고자 한 연구는 없었다. 본 연구는 소뇌에서의 정교한 복셀기반 형태분석(voxel based morphometry, VBM)에 특화된 템플릿인 Spatially Unbiased Infra-tentorial Template (SUIT)을 이용하여, 건강한 젊은 성인에서 체질량지수와 소뇌 회질 밀도의 관계를 탐구하였다.

**방법:** 만 20-40 세의 건강한 성인 83 명을 대상으로 나이, 성별, 체질량지수를 포함하는 인구학적, 임상적 정보를 얻었으며, 고해상도의 T1-강조(T1-weighted) 뇌 자기공명영상을 획득하였다. 획득된 T1 영상에 SUIT 를 이용한 복셀기반 형태분석 방법론을

적용하여 분리(isolation), 정규화(normalization), 재분할(reslicing),  
편평화(smoothing) 과정을 거친 뒤, 이를 이용하여 체질량지수에  
따른 소뇌 회질 밀도의 변이를 분석하였다.

일반선형모형(generalized linear model, GLM)을 이용하여 통계  
분석을 수행하였으며, 체질량지수와 각 복셀에서의 회질 밀도와의  
유의한 상관관계를 선별하기 위한 알파 수준은 0.01 로 적용하였다.  
나이, 성별, 전체 두개강 용적(intracranial volume, ICV) 등의 주요  
교란 변인의 효과를 통제하며 체질량지수와 소뇌 회질 밀도의  
변이를 분석하였다. 다중 비교를 보정하기 위하여 몬테카를로  
시뮬레이션에 기반한 임의순열검정(random permutation test)  
방법으로 알파 0.01 수준에서 유의한 군집 복셀(clustered voxel)의  
개수를 확인하였다.

**결과:** 소뇌 좌측 후엽 VI, Crus I, Crus II 영역에 걸친 1개의  
군집(크기 = 2232 mm<sup>3</sup>, 279개 복셀; 군집 내 z값 평균[표준편차] =  
2.96 [0.28]; 최대 z값 = 4.02; 최대 z값의 MNI 좌표 x = 44, y = -80, z  
= -31; corrected  $p < 0.01$ )과, 우측 후엽 VI, Crus I 영역에 걸친 1개의  
군집(크기 = 3640 mm<sup>3</sup>, 455개 복셀; 군집 내 z값 평균[표준편차] =  
3.09 [0.43]; 최대 z값 = 5.18; 최대 z값의 MNI 좌표 x = -38, y = -82,  
z = -35; corrected  $p < 0.01$ )에서 체질량지수와 회질 밀도 간에  
유의미한 양의 상관관계가 관찰되었다.

**결론:** 소뇌 양측 후엽에서 체질량지수와 회질 밀도 간 양의 상관관계가 관찰되었다. 이는 비만군이 아닌 건강한 젊은 성인에서 체질량지수가 높을수록 소뇌 후엽 밀도가 높음을 보여준다. 이러한 소뇌 후엽 회질 밀도의 변이는 에너지 대사 및 섭식행동 조절과 관계된 호르몬인 렙틴(leptin)의 신경보호적(neuroprotective) 효과로 인한 것일 수 있다. 한편, 소뇌의 기능적 지형학(functional topography) 연구가 시사하는 바와 같이, 소뇌 후엽은 대뇌의 전전두엽(prefrontal cortex)과 구조적, 기능적으로 밀접한 연계를 이루어, 특히 작업기억(working memory), 실행기능(executive function), 언어, 감정 등의 고위 인지기능과 관련된 역할을 수행하는 부위로 알려져 있다. 이에 따라 본 연구 결과는 체질량지수와 소뇌 후엽 회질 및 인지기능 간의 잠재적 연관성을 시사하는 것일 수 있다.

**주요어(keywords):** 체질량지수, 자기공명영상, 소뇌, 복셀기반 형태분석, Spatially Unbiased Infra-tentorial Template (SUIT)

**학번:** 2012-20409



# 목차

초록	-----	i
목차	-----	iv
표 및 그림 목록	-----	v
서론	-----	1
연구 방법	-----	20
결과	-----	31
고찰	-----	37
참고문헌	-----	49
영문 초록	-----	62

# 표 및 그림 목록

Table 1	Brain Imaging Studies on the Association between Body Mass Index and Brain Structural Variations -----	6-8
Table 2	The Functional Topography of the Cerebellar Lobules -----	11
Table 3	Demographic and Clinical Characteristics of the Study Participants -----	32
Table 4	Cluster Regions in the Posterior Cerebellum with Significantly Greater Gray Matter Density in Relation to Body Mass Index -----	34
Figure 1	The Lobular Structure of the Cerebellar Gray Matter -----	12
Figure 2	The Spatially Unbiased Infra-tentorial Template (SUIT) -----	27
Figure 3	A Binary Mask Created from the Spatially Unbiased Infra-tentorial Template (SUIT) -----	30
Figure 4A	Graphic Illustration of Clusters in the Posterior Cerebellum with Significantly Greater Gray Matter Density in Relation to Body Mass Index --	35

Figure 4B    Graphic Illustration of Clusters in the Posterior  
                  Cerebellum with Significantly Greater Gray  
                  Matter Density in Relation to Body Mass Index  
                  (Peak Coordinates Presented) ----- 36

# 서론

## 1. 체질량지수의 임상적 의의 및 관련 뇌 연구

체중(kg)을 신장의 제곱(m<sup>2</sup>)으로 나눈 수치로 간단하게 계산되는 체질량지수(body mass index, BMI)는 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서 권고하는 체중 분류, 즉 저체중(underweight), 정상체중, 과체중(overweight), 비만(obesity)의 분류를 위한 기준으로 세계 각국에서 널리 사용되고 있는 인체측정학적(anthropometric) 지표이다(WHO, 1995; WHO, 2004).

체질량지수와 제 2형 당뇨병(type 2 diabetes mellitus), 고혈압(hypertension), 관상동맥질환(coronary artery disease, CHD), 담석증(cholelithiasis) 등 체지방량 과잉과 연관된 것으로 알려진 질환의 위험도 간에 양의 상관관계가 지속적으로 보고되었다(Kopelman, 2000; Willett et al., 1999). 또한, 체질량지수 수치에 기반하여 비만을 진단한 여러 연구에서, 비만, 즉 과도하게 높은 체질량지수 수치가 인지기능 저하(Bryant et al., 2013; Jeong et al., 2005; Whitmer et al., 2005) 및 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)(Gustafson et al., 2003; Kivipelto et al., 2005)의 위험 인자(risk factor)로 밝혀진 바 있다. 이에 더해, 체질량지수로 정의된 비만에서

기분장애(mood disorders) 및 불안장애(anxiety disorders)의  
승산비(odds ratio)가 약 25% 증가하였다는 보고 등을 통해(Simon et  
al., 2006), 체질량지수와 정신질환(psychiatric disorders)과의  
상관관계 또한 드러나고 있다. 이렇듯 체질량지수는 신체의 영양 및  
대사 상태를 간접적으로 반영할 수 있는 단순하고 간편한 지표로서,  
비만 및 대사질환(metabolic disorders)뿐만 아니라 이러한 질환들과  
관계된 것으로 밝혀지고 있는 퇴행성신경질환(neurodegenerative  
disorders)이나 정신질환과 관련하여 임상 및 연구에서 폭넓게  
활용되고 있다.

체질량지수와 대사질환, 퇴행성신경질환 및 정신질환의  
관련성을 시사하는 여러 역학적(epidemiological) 증거에 착안하여,  
최근 컴퓨터 단층촬영(computed tomography, CT)이나  
자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)등의 뇌영상 연구  
방법을 활용하여 이러한 여러 질환의 기저 요소로 생각되는 뇌  
구조의 변이(variation)를 보고자 하는 여러 시도가 계속해서  
이루어지고 있다(Gustafson et al., 2004; Pannacciulli et al., 2006;  
Ward et al., 2005; Taki et al., 2008; Mueller et al., 2012; Cole et al.,  
2013)(표 1). 중년 여성에서 여러 해에 걸쳐 조사한 체질량지수와  
24년 후의 시점에서 컴퓨터 단층촬영을 통해 파악한 대뇌  
위축(cerebral atrophy) 정도의 관계를 조사한 종적추적

연구(longitudinal study)에 따르면, 체질량지수가  $1.0 \text{ kg/m}^2$  증가할 때 측두엽(temporal lobe) 위축의 위험도가 13-16% 증가하는 것으로 나타났다(Gustafson et al., 2004). 자기공명영상을 이용하여 전체 뇌의 밀도를 분석한 단면 연구(cross-sectional study)에서도 체질량지수와 뇌 밀도의 위축 간에 유의미한 음의 상관관계가 관찰되었다(Ward et al., 2005). 복셀기반 형태분석(voxel-based morphometry, VBM)(Ashburner and Friston, 2000)을 비만인 집단과 마른(lean) 집단 간의 전반적 뇌구조 비교에 적용한 또 다른 뇌 자기공명영상 연구는, 마른 집단에 비해 비만인 집단에서 중심뒤이랑(postcentral gyrus), 이마덮개(frontal operculum), 조가비핵(putamen), 중간이마이랑(middle frontal gyrus), 소뇌(cerebellum) 등의 여러 뇌부위에서 회질(gray matter, GM) 밀도(density)의 감소가 있었다고 보고하였다(Pannacciulli et al., 2006). 정상인의 자기공명영상에 부피 분석(volumetric analysis) 및 복셀기반 형태분석을 적용한 대규모 연구에 따르면, 남성의 경우 체질량지수가 증가할수록 회질, 백질(white matter, WM), 뇌척수액(cerebrospinal fluid, CSF)을 포괄하는 전체 두개강 용적(total intracranial volume, total ICV)에서 회질이 차지하는 비율이 감소하는 것으로 드러났다(Taki et al., 2008). 또한, 동일한 연구의 복셀기반 형태분석에서는 남성에서 체질량지수 증가에 따라

측두엽(temporal lobe)과 전두엽(frontal lobe)의 특정 부분, 소뇌의 전엽(anterior lobe), 후두엽(occipital lobe), 췌기앞소엽(precuneus), 중뇌(midbrain) 등의 부위에서는 회질 밀도가 감소하는 결과가, 측두엽 및 전두엽의 기타 부분, 아래이마이랑(inferior frontal gyrus), 소뇌의 후엽(posterior lobe), 시상(thalamus), 꼬리핵머리(caudate head) 등의 부위에서는 회질 밀도가 증가하는 결과가 각각 나타나, 체질량지수에 관계된 뇌 회질의 구조적 변이가 각 부위마다 다른 방식으로 일어날 수 있음을 시사하였다(Taki et al., 2008).

자기공명영상과 혈청(serum) 및 유전자 발현(gene expression) 관련 정보를 종합적으로 활용한 연구에서는, 과체중 및 비만에서 해마(hippocampus)와 소뇌의 외측 후엽(lateral posterior lobe)의 회질 밀도와 신경세포 손상의 표지자(marker)인 혈청 내 신경세포 특이적 에놀라아제(neuron-specific enolase, NSE)의 농도 간에 유의미한 음의 상관관계가 관찰되었다(Mueller et al., 2012). 한편, 주요우울장애(major depressive disorder, MDD) 환자군을 대상으로 한 최근의 연구는 주요우울장애나 지방량 및 비만 연관(fat mass and obesity-related) *FTO* 유전자가 뇌 구조에 미치는 영향이 유의미하지 않았던 반면, 체질량지수의 영향은 광범위한 것으로 나타났으며 특히 체질량지수가 높을수록 피질하(subcortical) 영역과 백질의 부피가 적었다고 보고하였다(Cole et al., 2013).

이상의 여러 뇌영상 연구들을 통해, 신체 영양 및 대사와 뇌의 구조적 변이 간의 관계를 조사하고자 할 때 체질량지수가 간편하면서도 효과적인 영양 및 대사 상태의 지표로 기능할 수 있다는 점을 파악할 수 있다.



**Table 1. Brain Imaging Studies on the Association between Body Mass Index and Brain Structural Variations**

<b>Author (Year)</b>	<b>Subjects</b>	<b>N</b>	<b>Methods</b>	<b>BMI-Related Results</b>
Gustafson et al. (2004)	Healthy women	290	CT	Positive correlation between BMI and risk of temporal atrophy
Ward et al. (2005)	Healthy participants	114	MRI Volumetry	Negative correlation between BMI and brain density
Pannacciulli et al. (2006)	Obese / Lean	60	MRI VBM	Negative correlation between BMI and GM density (left post-central gyrus, right frontal operculum, bilateral putamen, bilateral middle frontal gyrus, <b>right cerebellum*</b> )
Gunstad et al. (2008)	Healthy participants (normal / overweight / obese)	209	MRI VBM	Negative correlations between BMI and whole brain volume and GM volume
Taki et al. (2008)	Healthy participants	1428	MRI VBM	Positive/negative correlations between BMI and GM density in male (Positive: inferior frontal gyrus, <b>cerebellar posterior lobe*</b> , frontal lobe, temporal lobe, thalamus, caudate head; Negative: medial temporal lobes, <b>cerebellar anterior lobe*</b> , occipital lobe, frontal lobe, precuneus, midbrain)

**Table 1 (Continued). Brain Imaging Studies on the Association between Body Mass Index and Brain Structural Variations**

<b>Author (Year)</b>	<b>Subjects</b>	<b>N</b>	<b>Methods</b>	<b>BMI-Related Results</b>
Debette et al. (2010)	Middle-age participants	733	MRI Volumetry	Negative association between BMI and total brain volume
Raji et al. (2010)	Elderly Participants (Normal BMI / Overweight / Obese)	94	MRI TBM	Negative associations between BMI and brain volume (Obese: atrophy in frontal lobes, anterior cingulate gyrus, hippocampus, thalamus; Overweight: atrophy in basal ganglia, corona radiata of the WM)
Mueller et al. (2012)	Obese / control	43	MRI VBM	Negative correlation between serum NSE and GM density in obese subject (hippocampus, <b>cerebellum*</b> )
Yokum et al. (2012)	Young women (lean / overweight/ obese)	83	MRI VBM	Obese: less total GM volume than lean and overweight participants, lower total WM volume than overweight participants; Positive correlation between BMI and WM volumes
Cole et al. (2013)	MDD patients / control	150	MRI TBM	Correlations between BMI and widespread brain regions (negative correlations in subcortical and WM areas)

**Table 1 (Continued). Brain Imaging Studies on the Association between Body Mass Index and Brain Structural Variations**

<b>Author (Year)</b>	<b>Subjects</b>	<b>N</b>	<b>Methods</b>	<b>BMI-Related Results</b>
Kurth et al. (2013)	Healthy participants	115	MRI VBM	Negative correlation between BMI and regional GM volume (hypothalamus, prefrontal/anterior temporal/inferior parietal cortices, <b>cerebellum*</b> )
Bobb et al. (2014)	Former male lead workers / control (normal / overweight / obese)	347	MRI VBM	Negative correlations between BMI and GM volume in several ROIs and longitudinal declines in temporal and occipital GM

\* Results found in the cerebellum are indicated in bold.

Abbreviations: BMI, body mass index; CT, computed tomography; GM, gray matter; MDD, major depressive disorder; MRI, magnetic resonance imaging; NSE, neuron-specific enolase; ROI, region of interest; TBM, tensor-based morphometry; VBM, voxel-based morphometry; WM, white matter.

## 2. 소뇌의 구조와 전반적 기능

소뇌의 표면에는 소뇌 이랑(folia)으로 불리는 돌출부와 소뇌 고랑(fissure)으로 불리는 틈새로 이루어진 여러 개의 주름이 있다(Citow and McDonald, 2001). 소뇌를 해부학적으로 구분할 때, 내외(mediolateral) 방향으로는 중심선 영역을 이루는 소뇌 벌레(vermis)와 이를 기준으로 양측에 위치한 좌우 소뇌 반구(hemispheres)로 나눌 수 있으며, 전후(anterior-posterior) 방향으로는 첫째틈새(primary fissure) 입쪽(rostral)의 전엽(anterior lobe)과 꼬리쪽(caudal)의 후엽(posterior lobe), 뒤가쪽틈새(posterolateral fissure) 꼬리쪽의 타래결절엽(flocculonodular lobe)으로 나눌 수 있다(Citow and McDonald, 2001; Herrup and Kuemerle, 1997).

소뇌는 또한 바깥쪽을 둘러싼 소뇌 피질(cortex)과 그 안쪽에 위치한 소뇌 심부핵(deep cerebellar nuclei)으로도 구분된다(Citow and McDonald, 2001; Herrup and Kuemerle, 1997). 소뇌 피질(cortex)은 다시 분자층(molecular layer), 푸르키네층(Purkinje layer), 과립층(granular layer)의 3개 피질층(cortical layers)으로 구분되며(Citow and McDonald, 2001; Apps and Garwicz, 2005), 이는 신피질(neocortex)이 대개 6개의 피질층으로 구분되는 것과 대비된다(Citow and McDonald, 2001).

전통적인 관점에서, 소뇌는 운동 협응(motor coordination) 등 운동 기능의 조절에 주로 관여하는 것으로 이해되어 왔으며(Diedrichsen et al., 2010), 연구적 측면에서 대뇌(cerebrum)에 비해 상대적으로 적은 관심을 받아 왔다. 그러나 비교적 최근에 이르러 소뇌의 역할이 단순히 운동 기능에만 국한된 것이 아니라, 대뇌와 소뇌의 여러 부위를 긴밀하게 연결하는 대뇌-소뇌 채널(cerebro-cerebellar channels)을 통해 체성감각(somatosensory), 공간, 언어, 작업기억(working memory), 실행기능(executive function), 감정 등 매우 다양한 영역에 걸친 기능을 포괄하고 있다는 것이 드러났다(Apps and Garwicz, 2005; Kelly and Strick, 2003; Kim et al., 1994; Middleton and Strick, 1994; Stoodley and Schmahmann, 2009). 또한, 양전자 단층촬영(positron emission tomography, PET), 자기공명영상 및 기능적 자기공명영상(functional MRI, fMRI) 등 여러 뇌영상 기술을 도입한 소뇌 관련 연구가 꾸준히 진행되면서, 소뇌 소엽(lobule)의 기능적 지형학 매핑(functional topography mapping)(표 2, 그림 1)이 계속해서 발전 및 보완되고 있다(Stoodley and Schmahmann, 2009; Stoodley et al., 2012). 이러한 흐름에 따라, 뇌 기능에 대한 더 깊은 이해를 위해 대뇌만이 아니라 소뇌 및 대뇌-소뇌 채널이 수행하는 역할을 함께 유기적으로 파악해야 할 필요성이 제기되고 있다.

---

**Table 2. The Functional Topography of the Cerebellar Lobules**

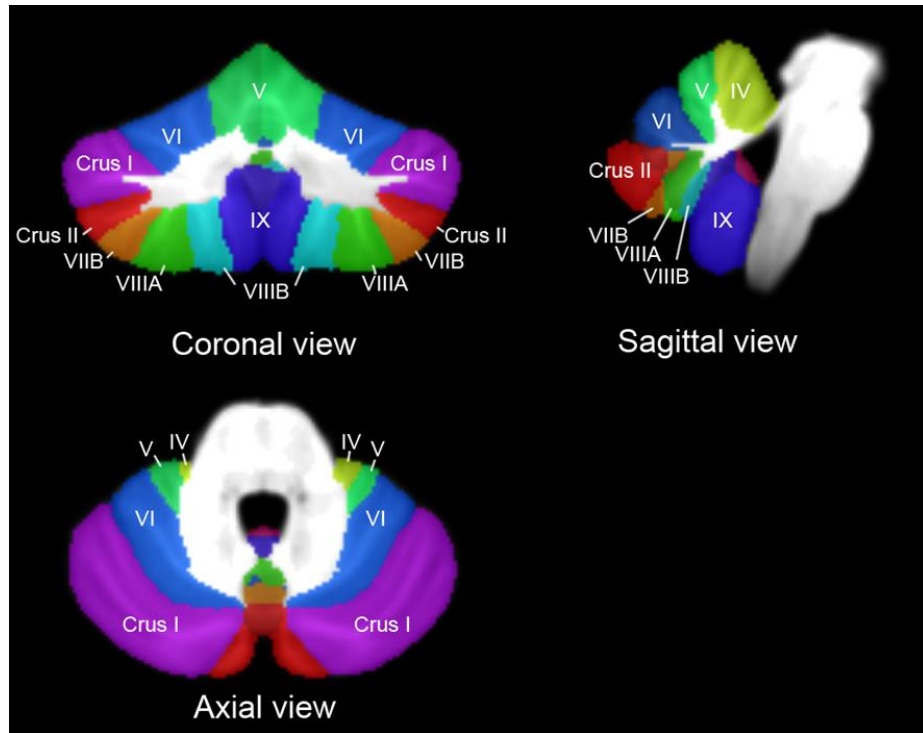
---

Location	Function
Right Lobule IV	Sensorimotor
Right Lobule V	Sensorimotor, working memory
Left Lobule VI	Verbal working memory, executive function, language, spatial processing, emotional processing
Right Lobule VI	Motor, verbal working memory, language, spatial processing, limbic/emotion
Left Crus I	Verbal working memory, executive function, limbic/emotion
Right Crus I	Verbal working memory, executive function, language
Left Crus II	Spatial
Right Crus II	Language
Left Lobule VIIB	Executive function
Right Lobule VIIB	Language
Right Lobule VIIIA	Sensorimotor, verbal working memory, language
Right Lobule VIIIB	Sensorimotor

---

The table was created based on the information provided by the following journal articles: Stoodley and Schmammann, 2009; Stoodley et al., 2012.

**Figure 1. The Lobular Structure of the Cerebellar Gray Matter**



The figure was created by overlaying the color-coded atlas of cerebellar GM lobules on the SUIT atlas, both of which are provided by the SUIT Toolbox 2.4. Lobules that are clearly visible on the figure were labeled.

Abbreviations: GM, gray matter, SUIT, statistically unbiased infra-tentorial template.

### 3. 영양 및 대사 상태 등의 환경적 요인과 관련된 소뇌의 취약성 및 가소성

소아 쌍둥이에서 유전적 및 비유전적 요인이 뇌 구조에 어느 정도의 상대적 영향을 미치는지 조사한 최근의 자기공명영상 연구에 따르면, 소뇌가 다른 뇌 부위에 비해 유전적 요인의 영향을 적게 받는 것으로 나타났다(Giedd et al., 2007). 이에 따라 소뇌는 환경적 요인으로 인한 구조적 변이 또는 변화가 상대적으로 발생하기 쉬운 부위로 생각된다(Giedd et al., 2007). 이를 뒷받침할 수 있는 근거로, 신경독성물질(neurotoxin)에 대한 노출로 인한 화학적 손상(insult)이나(Giedd et al., 2007), 부모로부터의 이른 분리(Spinelli et al., 2009)나 사회적 고립(social isolation)(Pascual et al., 1999) 등의 심리적 손상을 포함하는 다양한 스트레스 요인에 대해 소뇌가 특징적으로 보이는 구조적 취약성(vulnerability) 및 민감성(susceptibility)을 들 수 있다.

여러 관련 연구를 고려할 때, 비만이나 영양실조, 당뇨 등에서 관찰되는 불균형적 영양 및 대사 상태 또한 소뇌의 구조적 변이 및 변화를 일으킬 수 있는 환경적 요소로 추측할 수 있다. 일례로 앞에서 언급된 바와 같이, 과체중 및 비만에서 회질 밀도가 감소할수록 신경세포 특이적 에놀라아제의 혈청 내 농도가 유의미하게 증가하는 상관관계가 해마 및 소뇌의 외측 후엽에서



관찰된 바 있다(Mueller et al., 2012). 신경세포 특이적 에놀라아제는 주로 신경세포의 세포질에 분포하며 외부로 분비되지 않는 효소이므로, 해당 물질의 혈청 내 농도는 신경세포의 손상을 반영하는 표지자로 사용될 수 있다(Mueller et al., 2012). 따라서, 과체중 및 비만에서 발생하는 신경세포의 손상이 해마와 더불어 소뇌 후엽에서 특징적으로 나타나는 것으로 생각할 수 있다.

소뇌는 또한 다른 여러 뇌 구조에 비해, 출생 전(prenatal) 및 생애 초기의 영양실조(malnutrition)에 대해 상대적으로 높은 취약성(vulnerability)을 보이는 부위로 여겨지고 있다(Holden, 2008; Prasad, 1991). 이는 소뇌가 발달 과정에서 가장 늦게 최대 용적에 이르는 기관 중 하나이며(Lenroot et al., 2005), 소뇌의 성숙이 대부분 출생 후에 이루어지게 되는 것(Hatten et al., 1997) 등의 요인에 기인하는 것으로 보인다. 생쥐 동물 모델(animal model)에서 이루어진 최근 연구에 따르면, 생애 초기의 단백질 영양실조가 소뇌의 발달, 특히 소뇌 과립세포(granule cell) 및 푸르키네세포(Purkinje cell)의 발달을 저해하고 운동 협응 기능을 손상시키는 것이 관찰되었다(Ranade et al., 2012).

당뇨에서도 소뇌의 구조적 변이가 관찰된다는 몇몇 보고가 있었다. 동물 모델의 일례로, 개에서 전뇌 허혈(global ischemia)을 발생시킨 뒤 생존하지 못한 개체의 부피당 신경세포 수를 조사한

결과, 만성 고혈당증(chronic hyperglycemia)를 유도한 당뇨 모델 개에서 대조군에 비해 유의미한 부피당 신경세포 수 감소가 소뇌 한정으로 관찰되었다(Sieber et al., 1996). 또한, 스트렙토조토신(streptozotocin)을 이용하여 당뇨를 유발시킨 쥐 모델에서 소뇌의 인슐린유사성장인자 I(insulin-like growth factor I, IGF-I) 시스템의 변화가 일어나는 것이 보고되었다(Busiguina et al., 1996). 한편 사람의 경우, 제 1형 당뇨(type 1 diabetes mellitus) 환자군에서 유병기간을 보정하였을 때 심한 저혈당증(hypoglycemia)과 소뇌 회질 밀도 감소 간의 연관성이 관찰되었다(Musen et al., 2006). 이와 같은 여러 연구 결과를 통하여, 비만, 영양실조, 당뇨 등 영양 및 대사 상태의 이상과 관계된 질환과 소뇌의 구조적 변이 또는 변화가 밀접하게 관련되어 있음을 확인할 수 있다.

#### 4. 본 연구의 목적 및 가설

본 연구는 기존에 주로 동물 모델 연구를 통해 드러난 바 있는 영양 및 대사 상태의 이상과 소뇌의 구조적 변이 간의 관련성에 주목하여, 영양 및 대사 상태를 간접적으로 반영할 것으로 예상되는 체질량지수와 소뇌 회질 밀도 변이의 관계를 건강한 젊은 성인에서 자기공명영상 및 복셀기반 형태분석을 이용하여 탐구하고자 하였다.

기존의 한 뇌영상 연구에서는 비만군에서 체질량지수와 우측 소뇌를 포함하는 뇌 부위의 회질 부피 간에 음의 상관관계가 관찰되었으며(Pannacciulli et al., 2006), 건강한 성인에서 체질량지수와 허리 둘레(waist circumference)를 주요 지표로 사용한 최신 연구에서도 체질량지수 또는 허리 둘레가 클수록 소뇌를 포함하는 뇌 부위의 회질 부피가 적은 것으로 나타났다(Kurth et al., 2013). 체지방량(body fat mass)에 관계없이 비만경향성(obesity-prone) 집단에서 비만저항성(obesity-resistant) 집단에 비해 소뇌 등 몇몇 부위의 회질 부피가 적었다는 복셀기반 형태분석 연구 결과(Smucny et al., 2012)도 최근 보고된 바 있다. 반면, 건강한 성인을 대상으로 한 대규모 연구에서는 체질량지수가 소뇌 전엽 등 여러 부위의 회질 부피와 음의 상관관계를 보였으나, 소뇌 후엽 등 다른 부위의 회질 부피와는 양의 상관관계를 보였다(Taki et al.,

2008). 한편, 전체 및 부위별 회질, 백질 부피와 기저(baseline) 체질량지수 및 1년 뒤의 체질량지수 변화의 관계를 복셀기반 형태분석으로 조사한 Yokum 등(2012)의 최신 연구에서는 마른 집단과 과체중 집단 간에는 전체 회질 부피의 차이가 없었던 반면, 비만 집단은 마른 집단과 과체중 집단에 비해 전체 회질 부피가 낮은 것으로 드러났으며, 이러한 결과는 체질량지수와 회질 부피 간의 관계가 비선형적(non-linear)임을 시사하는 것이다(Yokum et al., 2012). 같은 연구에서, 체질량지수와 부위별 회질 부피 간의 유의미한 상관관계는 관찰되지 않았으며, 몇몇 부위에서 체질량지수와 회질 부피 간 양의 상관관계가 관찰되었다(Yokum et al., 2012).

체질량지수와 회질 변이에 관한 이러한 기존 연구들에서는 전체 뇌를 기반으로 하는 템플릿을 사용하여 뇌의 전 부위에 걸친 분석을 수행하였기 때문에, 대뇌와는 크게 구조를 달리하며 용적이 작고 미세한 세부구조를 포함하는 소뇌에 특화된 분석이 이루어지지 않았다. 또한, 건강한 성인을 대상으로 한 연구의 경우에도 체질량지수 30 이상의 비만 집단이 상당수 포함되었기 때문에(Taki et al., 2008; Kurth et al., 2013), 비만의 뇌에 대한 여러 병리적 영향(Pannacciulli et al., 2006; Ward et al., 2005; Mueller et al.,

2012; Gazdzinski et al., 2008; Raji et al., 2010)이 연구 결과에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없다.

이에 따라, 본 연구는 다음과 같은 부분에서 이전에 있었던 관련 연구와의 차별화를 목표로 하였다. 먼저, 체질량지수와 뇌의 구조적 변이를 탐색한 복셀기반 형태분석 연구들이 거의 대부분 전체 뇌에 걸쳐 이루어졌다는 점에 착안하여, 전체 뇌 기반 연구의 방법론적 한계를 극복할 수 있는 수단으로 소뇌 및 뇌간(brain stem)에 특화된 템플릿(template)인 Spatially Unbiased Infra-tentorial Template (SUIT)를 복셀기반 형태분석에 이용하고자 하였다. 또한, 체질량지수가 세계보건기구에서 제시한 보편적 비만의 기준선인 30을 넘지 않는(WHO, 1995) 건강한 젊은 성인으로 연구 참여자의 범위를 한정하여, 비만, 고혈압, 당뇨 등 뇌에 영향을 미치는 것으로 알려진 여러 질환이나 노화 등의 요소가 연구 결과에 미칠 수 있는 영향을 최소화하고자 하였다.

본 연구는 영양 및 대사 상태에 따른 소뇌의 구조적 변이를 시사하였던 기존의 연구 결과에 따라, 비만군에 속하지 않는 건강한 젊은 성인에서도 체질량지수에 따른 소뇌 회질 밀도의 변이가 나타날 것으로 예상하였다. 구체적으로, 본 연구에는 정상체중 또는 과체중 범위에 해당되는 사람만이 참여하였고 비만군이 제외되었다는 점과, Yokum 등(2012)의 연구가 시사하는

체질량지수와 회질 변이 간의 비선형적 관계를 고려하여(Yokum et al., 2012), 비만군에 비해 체중이 낮고 영양 불균형 문제가 비교적 적을 것으로 생각되는 본 연구의 참여자군 내에서는 체질량지수가 높을수록 소뇌 회질 밀도가 높을 것으로 예상하였다. 또한, 체질량지수가 소뇌 전엽의 회질 부피와는 음의 상관관계를, 소뇌 후엽의 회질 부피와는 양의 상관관계를 보였다는 Taki 등의 연구 결과를 연구 가설에 반영하여(Taki et al., 2008), 체질량지수와 회질 밀도의 관계가 소뇌 전엽과 후엽에서 각각 방향성을 달리할 수 있을 것으로 예측하였다.

# 연구 방법

## 1. 연구 대상

본 연구에는 지역 광고를 통하여 모집되었으며 이후 자발적인 연구 참여 의사를 표시한 총 83명의 성인이 참여하였다. 본 연구의 참여 기준은 만 20-40세의 건강한 남녀 성인이었으며, 제외 기준은 다음과 같았다: (1) 정신질환 진단 및 통계 편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version IV, DSM-IV)에 기반한 구조화된 임상 면담(Structured Clinical Interview for DSM-IV, SCID)(First et al., 1996)을 통해 평가하였을 때 현재 또는 과거에 제 1축(Axis I) 정신 질환 진단을 받은 사람; (2) 고혈압, 당뇨를 포함하여 주요 신체적 질환이 있는 사람; (3) 신체 검진 및 실험실적 검사에서 임상적으로 유의한 이상이 발견된 사람; (4) 금속 삽입 수술 이력이나 폐소공포증 등 뇌 자기공명영상 촬영에 부적합한 금기 사항(contraindication)이 있는 사람. 연구 참여 전 모든 참여자에게 본 연구의 목적, 방법 및 진행과정에 관한 충분한 설명을 제공하였으며, 서면으로 연구 참여 동의를 얻었다.

## 2. 인구학적 및 임상적 특징 평가

본 연구에서는 자가보고 설문, 신체 검진, 실험실적 검사 및 임상적 면담을 통해, 모든 참여자들의 나이, 성별, 신장, 체중, 병력 등을 포함하는 인구학적(demographic) 및 임상적 특징을 조사하고 평가하였다. 특히, 신체 검진을 통해 측정된 신장 및 체중 정보를 이용하여, 체중(kg)을 신장의 제곱(m<sup>2</sup>)으로 나눈 값인 체질량지수를 산출하였다. 모든 참여자의 신체 검진시, 체중은 Tanita UM-021 체지방체중계(Tanita Corporation, Tokyo, Japan)로 측정하였으며, 신장은 SECA 240 신장계(SECA, Hamburg, Germany)를 이용하여 동일한 방법으로 측정하였다.



### 3. 뇌 자기공명영상 데이터 획득 및

#### 전처리(preprocessing)

본 연구에서는 3T Philips Achieva system (Philips Medical Systems, Best, The Neatherlands)을 통해, 다음의 시퀀스들을 사용하여 뇌 자기공명영상을 획득하였다. 3차원 T1-강조(T1-weighted) 영상은 다음의 촬영 파라미터(parameter)를 이용하여 시상면(sagittal) 방향으로 획득하였다: field of view (FOV) = 22 cm; slice thickness = 1 mm; number of slices = 180; repetition time (TR) = 약 7.4 ms; echo time (TE) = 약 3.4 ms; flip angle (FA) = 8°; number of excitations (NEX) = 1. 또한, 연구 대상자의 뇌에 종양 등의 병리적인 이상 소견이 존재하는지의 여부를 확인하기 위하여 추가로 액체감약반전회복(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 영상을 획득하였다. FLAIR 영상은 다음의 촬영 파라미터를 이용하여 시상면 방향으로 획득하였다: FOV = 25 cm; slice thickness = 1.2 mm; number of slices = 280; TR = 8000 ms; TE = 332 ms; inversion time (TI) = 2400 ms; FA = 76°; NEX = 1. 획득된 T1, FLAIR 영상은 이후 영상의학과 전문의의 판독 과정을 거쳤다.

T1-강조 영상의 DICOM 데이터 파일은 다음과 같은 과정을 거쳐 전처리(preprocessing)하였다. FMRIB Software Library (FSL) 5.0.2.1 버전(<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>)을 이용하여, 영상의

방향(orientation)을 영상의학적 관점(radiological view)에서 신경학적 관점(neurological view), 즉 영상의 우측에 참여자의 우측 뇌반구(hemisphere)가 위치하는 관점에 맞추고 복셀(voxel)의 크기를  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ 로 설정하여 일괄 변환한 3차원 입체 재구성(reconstruction) 데이터를 Analyze 포맷(Mayo Foundation, Rochester, MN, USA)으로 바꾸어 저장하였다. 다음으로, MRicro 1.39 Build 5 버전(Chris Roden, Columbia, SC, USA; <http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricro>)을 이용하여, 뇌영상 연구에서 일반적인 기준점(reference point)으로 사용되는 전교련(anterior commissure) 중심부의 x, y, z축 좌표를 각각 0으로 설정하여 원점(origin)을 결정하였다. 이러한 과정을 거쳐 획득된 데이터 결과물 모두를 육안으로 이상이 없는지 확인한 뒤 이후의 분석 과정에 사용하였다.

## 4. Spatially Unbiased Infra-tentorial Template

### (SUIT)를 이용한 복셀기반 형태분석

복셀기반 형태분석은 (1) 모든 참여자의 고해상도 뇌영상을 동일한 정위적 공간(stereotactic space) 템플릿에 정규화하는 공간 정규화(spatial normalization) 과정, (2) 공간 정규화된 뇌영상의 회질, 백질, 뇌척수액을 분리하는 분할(segmentation) 과정, (3) 분할된 결과물의 편평화(smoothing) 과정을 거쳐, 각각의 복셀을 통계적으로 비교하는 분석 방법이다(Ashburner and Friston, 2000). 본 연구는 20명의 젊은 성인에서 획득한 고해상도의 뇌영상을 이용하여 만들어진 소뇌 및 뇌간의 템플릿인 SUIT(그림 2)를 복셀기반 형태 분석을 위해 사용하였다(Diedrichsen, 2006). SUIT는 소뇌 및 뇌간의 각 구조를 비선형 아틀라스 생성 알고리즘(nonlinear atlas generation algorithm)에 따라 Montreal Neurological Imaging (MNI) 공간에 정렬시킨 템플릿으로, SUIT 상의 각 구조의 위치가 MNI 공간 상에서 해당 구조의 모든 사람에 걸친 평균 또는 기대 위치와 동일하다는 특성, 즉 공간적으로 비편향(spatially unbiased)되었다는 특성을 가지고 있다(Diedrichsen, 2006).

본 연구에서는 MATLAB 7.9.0 버전(The MathWorks, Natick, MA, USA) 및 해당 프로그램에서 구현되는 Statistical Parametric

Mapping 5 버전(SPM5; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)을 이용하였다.

SUIT를 이용한 소뇌의 복셀기반 형태분석을 위해, SPM5에서 SUIT Toolbox 2.4

버전(<http://www.icn.ucl.ac.uk/motorcontrol/imaging/suit.htm>)을

실행하여 다음과 같은 처리(processing) 과정을

수행하였다(Diedrichsen, 2006): (1) 분리(isolation): 복셀기반

형태분석에서 제시하는 분할 알고리즘을 이용하여 회질, 백질,

뇌척수액이 분할되며(Ashburner and Friston, 2000; Ashburner and

Friston, 2005), 전체 뇌의 T1-강조 영상에서 소뇌와 뇌간이 포함된

영역만을 잘라낸 영상 및 소뇌와 뇌간 부위가 포함될 확률을

계산하여 만들어지는 분류 맵(classification map)이 생성된다; (2)

정규화(normalization): 분리 과정을 거친 영상을 SUIT에 공간

정규화하는 과정으로, 이 과정 중 비선형적 정렬 과정에서의 데이터

변형 정도에 관한 정보를 포함한 비선형적 변형 맵(nonlinear

deformation map)이 생성된다(Ashburner and Friston, 2000); (3)

재분할(reslicing): 비선형적 변형 맵을 이용하여 분리된 회질 영상을

다시 SUIT 공간 상에 정렬한다; (4) 평활화(smoothing): 재분할

과정을 거친 회질 영상을 적절한 반높이너비(full width at half

maximum, FWHM)를 갖는 가우시안 등방형 커널(Gaussian isotropic

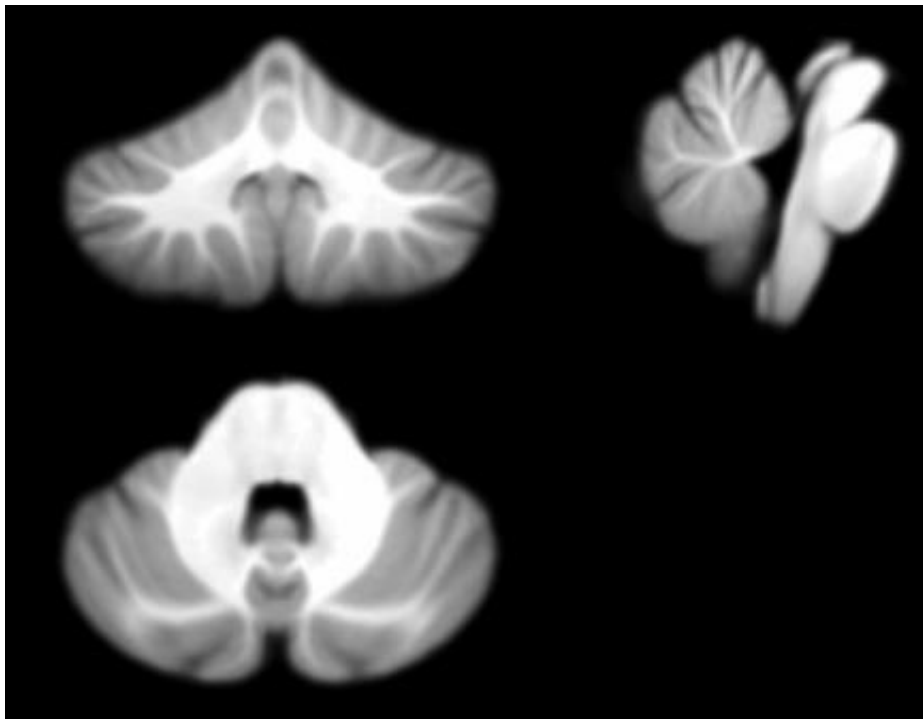
kernel)을 씌워 평활화하여, 신호대잡음비(signal-to-noise ratio,

SNR)을 향상하고 통계적 검증력(statistical power)을 높이는 효과를 얻는다(Chung et al., 2003; Worsley et al., 1992). 최근의 여러 소뇌 뇌영상 연구에서와 같이(Burciu et al., 2013; Kuhn et al., 2012; Thurling et al., 2011), 본 연구에서는 평활화 과정에서 4 mm 반높이너비의 가우시안 등방형 커널을 적용한 회질 영상을 사용하였다.

---

**Figure 2. The Spatially Unbiased Infra-tentorial Template (SUIT)**

---



The figure was adapted from the infra-tentorial template provided by the SUIT Toolbox 2.4.

Abbreviation: SUIT, statistically unbiased infra-tentorial template.

## 5. 통계 분석

본 연구에서는 체질량지수에 따른 소뇌 회질 밀도 변이를 확인하기 위해, **SUIT Toolbox**를 이용한 처리 과정을 모두 거친 영상에 **SPM5**에서 제공하는 복셀기반 형태분석 방법을 적용하여 통계 분석을 진행하였다. 먼저 소뇌 및 뇌간이 아닌 다른 영역의 복셀이 분석에 포함될 가능성을 최소화하기 위해, **FSL**에 포함된 *fslmaths* 프로그램을 통해 **SUIT Toolbox**에서 제공하는 템플릿(그림 2)에서 하위 12%에 해당하는 강도(intensity)를 가진 복셀을 제외한 후 바이너리 마스크(binary mask)(그림 3A)를 생성하여 분석이 이루어지는 영역을 한정하였다. 12%의 역치(threshold) 수준은 역치 수준을 달리하여 생성된 여러 개의 바이너리 마스크들과 **SUIT** 제공 템플릿의 일치도(그림 3B)를 육안으로 면밀하게 확인하여 비교한 뒤 결정하였다.

이후 **MATLAB**을 이용하여 해당 마스크 영역 내에 포함된 모든 소뇌 회질 복셀의 강도값을 추출한 뒤, 각 복셀에 대해 일반선형모형(**general linear model, GLM**)을 적용하여 통계 분석을 수행하였다. 구체적으로, 일반선형모형의 독립 변인(**independent variable**)으로는 체질량지수를, 종속 변인(**dependent variable**)으로는 각 복셀의 강도값을 설정하였으며, 잠재적 교란 변인(**confounding variable**)이 될 수 있을 것으로 예상되는 공변량(**covariate**)으로는 나이(Ziegler et al., 2012), 성별(Kim et al., 2012), 전체 두개강

용적(Taki et al., 2008)을 설정하였다. 전체 두개강 용적(표 3)은 Freesurfer 5.1.0 버전(Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>)에서 recon-all 영상 처리 파이프라인을 이용하여 구하였다. 각 복셀에 대한 일반선형모형의 결과 중  $z$ ,  $p$  값을 추출하여, MATLAB에서 본 연구에서 설정한 uncorrected  $p < 0.01$ 의 유의 수준에서 통계적으로 유의미한 것으로 나타난 값들로  $z$ ,  $p$  맵을 각각 생성하였다.

바이너리 마스크를 통해 특정된 30,000여 개 이상의 소뇌 회질 복셀을 통계적 보정 없이 비교할 경우 심각한 다중 비교(multiple comparison) 문제가 발생할 가능성이 매우 높으므로 (Bennett et al., 2009; Marroquin et al., 2011), 본 연구에서는 다중 비교 보정을 위해, AFNI에 포함된 AlphaSim 프로그램을 통한 몬테카를로 시뮬레이션(Monte Carlo simulation)에 기반한 임의순열검정(random permutation test) 방법을 사용하였다(Ward, 2000). 그 결과, 총 10,000번의 몬테카를로 시뮬레이션을 8 mm의 반높이너비, uncorrected  $p = 0.01$  수준의 군집(cluster) 형성 역치로 수행할 경우, 192개 이상의 복셀로 구성된 군집만을 추출하게 되면 corrected  $p < 0.01$  수준에서 통계적 보정 효과를 얻을 수 있는 것을 확인하였다.

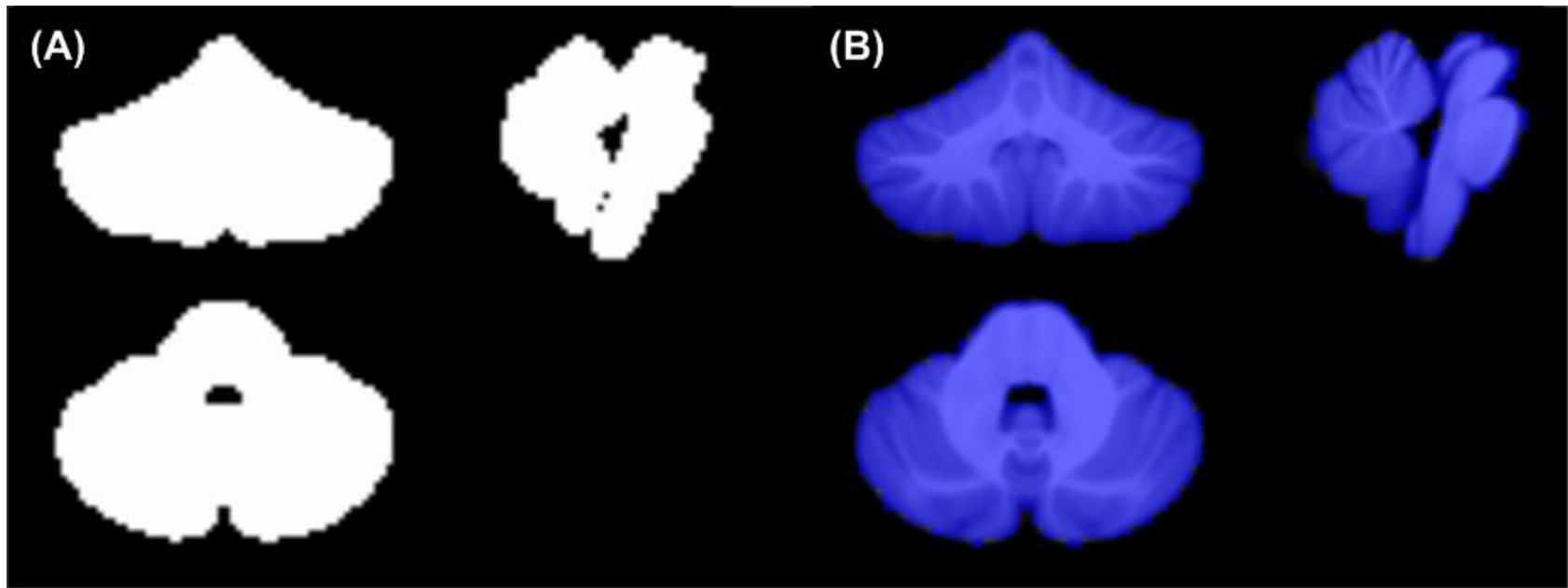
본 연구에서는 모든 통계 분석 과정에서 SPM5 및 Stata/SE 12.1 버전(StataCorp, College Station, TX, USA)을 이용하였다.



---

**Figure 3. A Binary Mask Created from the Spatially Unbiased Infra-tentorial Template (SUIT)**

---



**(A):** The binary mask created from the original template provided by the SUIT Toolbox. The mask was thresholded at 12% probability to exclude low intensity voxels.

**(B):** The overlay (blue color) of the binary mask (A) on the original template provided by the SUIT Toolbox.

# 결과

## 1. 인구학적 및 임상적 평가 결과

연구 참여자의 인구학적 및 임상적 평가 결과는 표 3에 요약되어 있다. 참여자의 평균 나이는 만 24.58세(표준편차 3.15, 범위 20.39-39.23)였으며, 총 83명의 참여자 중에는 40명의 남성과 43명의 여성이 포함되었다. 체질량지수의 평균은 21.79(표준편차 2.60, 범위 17.20-29.60)였으며, 세계보건기구에서 제시한 비만의 보편적 기준인 체질량지수 30(WHO, 1995; WHO, 2004) 이상의 참여자는 없었다. 또한, 신경영상의학과 전문의를 통한 T1, FLAIR 영상 판독 결과, 뇌의 병리학적 소견이 관찰된 참여자는 없었다.

**Table 3. Demographic and Clinical Characteristics of the Study Participants**

	Study Participants (N = 83, 40 males, 43 females)	
	Mean (SD)	Range
Age (years)	24.58 (3.15)	20.39-39.23
Height (cm)	169.04 (9.18)	148.80-188.00
Weight (kg)	62.81 (12.22)	40.90-102.40
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.79 (2.60)	17.20-29.60
Total ICV (mm <sup>3</sup> )*	1092.68 (143.31)	864.99-1515.45

\* The total ICV value was obtained using the standard recon-all pipeline in Freesurfer version 5.1.0.

Abbreviations: BMI, body mass index; ICV, intracranial volume; SD, standard deviation.

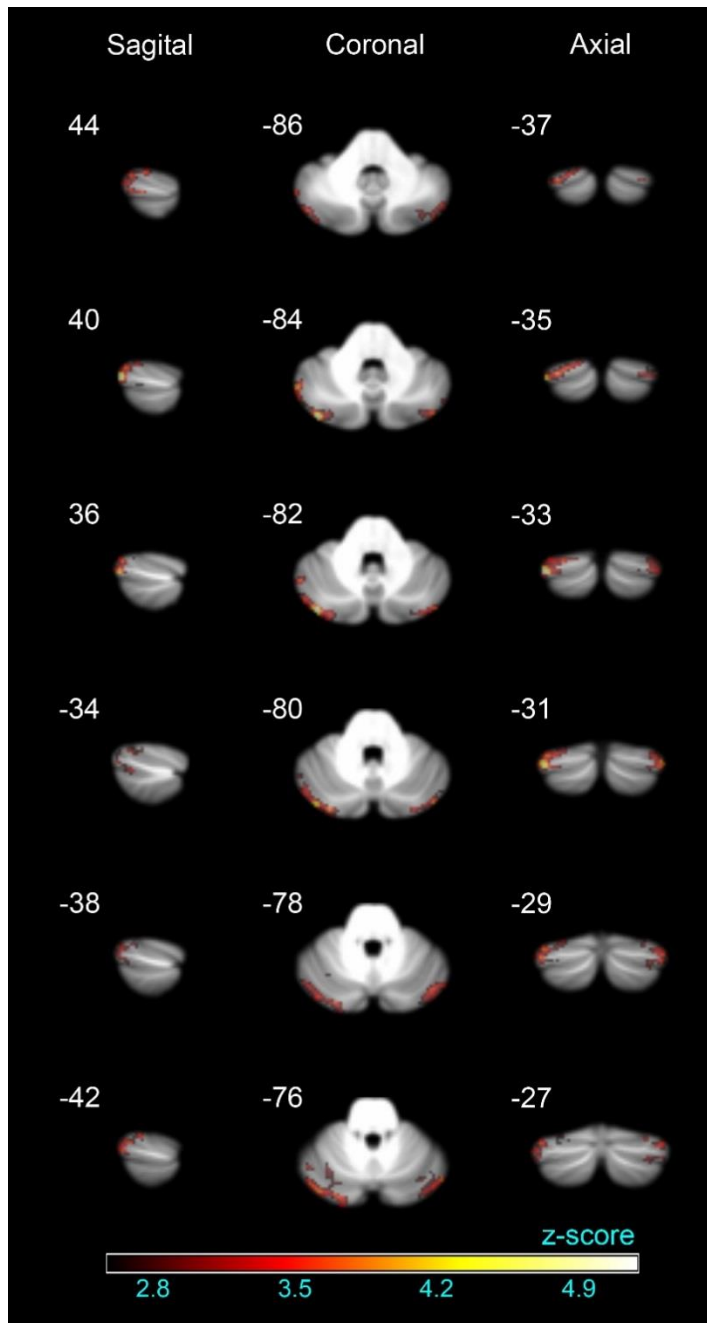
## 2. 체질량지수에 따른 소뇌 회질 밀도의 차이

통계 분석 및 보정의 결과, 체질량지수에 따른 회질 밀도의 유의미한 변이가 각각 소뇌 좌측, 우측 후엽에 위치한 2개의 군집에서 관찰되었다(표 4, 그림 4A, 4B). 좌측 소뇌 후엽에서 체질량지수가 높을수록 회질 밀도가 통계적으로 유의미하게 높았던 군집(크기 = 2232 mm<sup>3</sup>, 279개 복셀; 군집 내 z값 평균[표준편차] = 2.96 [0.28]; 최대 z값 = 4.02; 최대 z값의 MNI 좌표 x = 44, y = -80, z = -31; corrected  $p < 0.01$ )은 좌측 VI, Crus I 및 Crus II 영역에 걸쳐 있었다. 우측 소뇌 후엽에서 체질량지수가 높을수록 회질 밀도가 유의미하게 높았던 군집(크기 = 3640 mm<sup>3</sup>, 455개 복셀; 군집 내 z값 평균[표준편차] = 3.09 [0.43]; 최대 z값 = 5.18; 최대 z값의 MNI 좌표 x = -38, y = -82, z = -35; corrected  $p < 0.01$ )은 우측 VI 및 Crus I 영역에 걸쳐 있었다. 한편, 소뇌 전엽에서는 유의미한 회질 밀도의 변이가 관찰되지 않았다.

**Table 4. Cluster Regions in the Posterior Cerebellum with Significantly Greater Gray Matter Density in Relation to Body Mass Index**

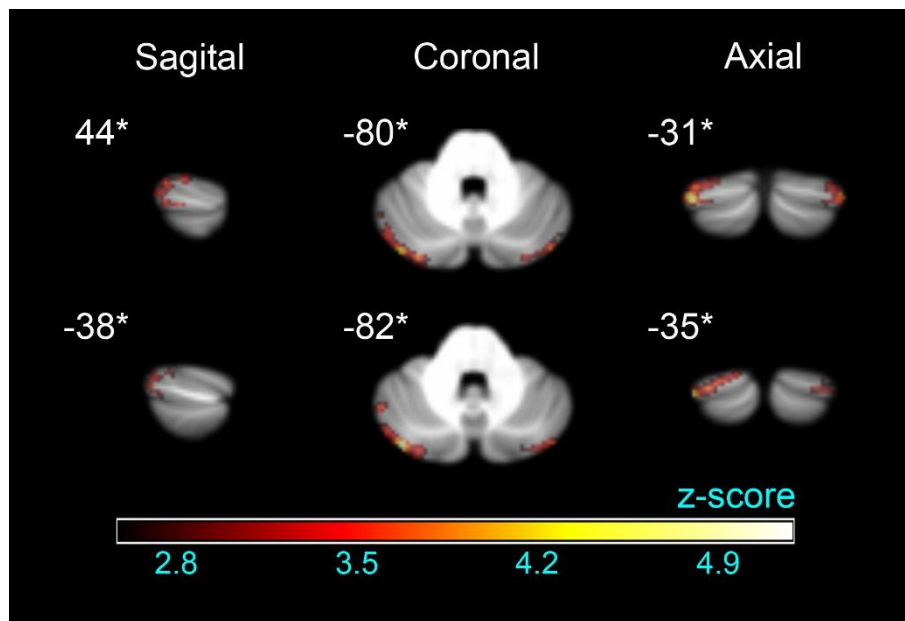
Region	Cluster Size		Peak MNI Coordinates, mm			Maximum Z Score
	Voxel Count	Volume (mm <sup>3</sup> )	x	y	z	
Left VI, Crus I, Crus II	279	2232.00	44	-80	-31	4.02
Right VI, Crus I	455	3640.00	-38	-82	-35	5.18

**Figure 4A. Graphic Illustration of Clusters in the Posterior Cerebellum with Significantly Greater Gray Matter Density in Relation to Body Mass Index**



The significant clusters in the posterior cerebellum are presented in the radiological orientation (i.e., right on left). The three rows of cerebellar images respectively represent sagittal, coronal, and axial views. The color-coded points show the voxels included in the significant clusters. Each row of the numbers respectively indicate the x, y, z MNI coordinates.

**Figure 4B. Graphic Illustration of Clusters in the Posterior Cerebellum with Significantly Greater Gray Matter Density in Relation to Body Mass Index (Peak Coordinates Presented)**



The significant clusters in the posterior cerebellum are presented in the radiological orientation (i.e., right on left). The three rows of cerebellar images respectively represent sagittal, coronal, and axial views. The color-coded points show the voxels included in the significant clusters. Each row of the numbers respectively indicate the x, y, z MNI coordinates of the z-value peaks in the significant clusters. The asterisk (\*) marks denote that the values indicate the peak coordinates.

# 고찰

## 1. 본 연구의 결과 요약 및 고찰

본 연구에서는 비만군이 아닌 건강한 젊은 성인에서 체질량지수와 소뇌 회질 밀도의 관계를 조사하기 위해, 소뇌에 특화된 공간적 비편향 템플릿인 SUIT를 사용한 복셀기반 형태분석을 수행하였고, 몬테카를로 시뮬레이션에 기반한 임의순열검정(random permutation test) 방법으로 알파 0.01 수준에서 유의한 군집을 추출하였다. 그 결과, 체질량지수가 높을수록 회질 밀도가 통계적으로 유의미하게 높은 것으로 나타난 2개의 군집이 소뇌 좌측, 우측 후엽에서 각각 특정되었으며, 소뇌 전엽에서는 유의미한 회질 밀도 변이가 관찰되지 않았다.

본 연구에서 관찰된 높은 체질량지수에 따른 높은 소뇌 회질 밀도가 임상적으로 의미하는 바는 명확하게 드러난 바는 없으나, 이를 설명할 수 있는 하나의 가설로 렙틴(leptin)의 신경보호적(neuroprotective) 효과로 인한 신경세포 부피 증가, 국소적 수초화(myelination) 감소, 또는 가지돌기(dendritic process) 등 신경망(neuropil)의 변화를 들 수 있다(London et al., 2011; Matochik et al., 2005). 렙틴은 음식 섭취와 호르몬 조절 등에



관여하는 지방세포(adipocyte) 유래 호르몬으로(Zhang et al., 1994), 렙틴의 결여와 비만 간의 연관성이 사람(London et al., 2011; Matochik et al., 2005; Munzberg et al., 2005) 및 동물(Zhang et al., 1994) 연구에서 밝혀진 바 있다. 또한, 동물 모델에서 렙틴이 뇌졸중(stroke) 발생 뒤 신경발생(neurogenesis)과 혈관형성(angiogenesis)을 유도하며(Avraham et al., 2011)과 알츠하이머병(Perez-Gonzalez et al., 2011) 모델에서 신경 전구물질(neuronal precursor)의 증식을 유도하는 등 신경보호적 효과를 보이는 것이 드러났다(Signore et al., 2008).

흥미롭게도, 이러한 렙틴의 신경보호적 효과가 소뇌에서 나타나는 것이 여러 연구를 통해 관찰된 바 있다. 일례로, 유전적 돌연변이로 인해 렙틴이 결여된 것으로 진단된 3명의 환자에게 렙틴 대체요법(replacement therapy)을 장기간 시행하여 뇌 회질의 변화를 관찰한 연구에서는, 렙틴 요법 6개월 뒤 소뇌 회질의 밀도가 증가하였으며, 18개월 뒤에도 이와 같은 변화가 유지되었다고 보고하였다(Matochik et al., 2005). 한편, 동일한 연구진이 동일한 환자에서 렙틴 요법을 몇 주간 중단하여 이로 인한 변화를 조사하였을 때는 렙틴의 소뇌 회질 밀도에 대한 영향이 상쇄되는 것으로 드러났다(London et al., 2011). 또한, 비만 소집단과 마른 소집단을 비교한 한 연구에서는, 전체 집단만이 아니라 비만 소집단

및 마른 소집단 모두에서 공복시(fasting) 혈장(plasma) 내 렙틴(leptin)의 농도가 높을수록 좌측 소뇌의 회질 부피가 크다는 것이 관찰되었다(Pannacciulli et al., 2007). 체질량지수와 혈장 내 렙틴 농도 간 양의 상관관계가 존재한다는 연구 결과를 고려할 때(Saad et al., 1997), 비만군에 비해 체중이 낮은 집단에서는 체질량지수가 높을수록 렙틴의 농도가 높아 소뇌 회질에 대한 신경보호적 효과가 나타나는 반면, 고도 비만군에서는 비만에 관계된 여러 병적 요인이 렙틴의 효과를 상쇄하고 소뇌 회질을 감소시키는 영향을 미친다는 가설을 세울 수 있다. 이러한 가설은 Yokum 등(2012)이 제시한 체질량지수와 회질 부피 간의 비선형적 관계에도 합치하는 것이다(Yokum et al., 2012).

한편, 본 연구에서 체질량지수가 높을수록 회질 밀도가 유의미하게 높은 것으로 관찰된 부위인 소뇌 후엽은 선행 연구에 의해 특히 언어적 작업기억(verbal working memory), 실행기능, 언어, 감정 등의 고위 인지기능과 관계된 것으로 드러난 부위이며(Stoodley and Schmahmann, 2009), 대뇌 전전두엽(prefrontal cortex)과 구조적, 기능적으로 깊이 연관되어 있는 것으로 알려져 있다(Balsters et al., 2010; Ramnani, 2006). 이를 뒷받침하는 연구 결과로, 건강한 성인에서 지능지수(intelligence quotient)와 뇌 부피(Andreasen et al., 1993) 또는 회질 밀도(Frangou

et al., 2004) 간 양의 상관관계가 여러 대뇌 부위와 더불어 소뇌에서 관찰된 바 있다.

기존 연구에 따르면, 저체중 집단과 과체중 혹은 비만 집단에서 인지기능 저하가 나타나는 것이 잘 밝혀져 있으며, 이에 따라 체질량지수와 인지기능 간에 역V자형(*inverse V-shaped*) 또는 역U자형(*inverse U-shaped*) 관계, 즉 체질량지수가 정상 범위일 때는 인지기능도 정상 수준을 보이지만, 체질량지수가 이보다 낮거나 높을 경우 인지기능이 낮게 나타나는 관계가 있는 것으로 생각된다(Sabia et al., 2009). 이를 뒷받침할 수 있는 한 근거로, 건강한 노인 집단에서 영양 상태와 사망률, 인지 및 기능 저하의 관계를 조사한 결과, 세계보건기구에서 제시한 표준을 기준으로 했을 때 정상에서 약한 과체중 범위에 해당하는 체질량지수 23에서 27 사이(WHO, 1998)의 집단에서 인지기능과 밀접하게 관계된 일상생활활동(*instrumental activity of daily living, IADL*) 장애의 위험도가 가장 낮았으며, 체질량지수와 일상생활활동 장애의 위험도 간에 U자형 관계가 있었다는 연구를 들 수 있다(Deschamps et al., 2002). 또한, 노인 집단을 정상체중군(체질량지수 18.5–24.9), 과체중군(체질량지수 25.0–29.9), 1단계 비만군(체질량지수 30.0–34.9), 2단계 비만군(체질량지수 35.0 이상)으로 나누어 영역별 인지기능을 조사한 연구에서도, 영역별로 과체중군 또는 1단계

비만군에서 인지기능이 가장 좋게 나타나는 역U자형 관계가 관찰되었다(Kuo et al., 2006).

이러한 체질량지수와 인지기능 간의 역V자형 관계와 인지기능에 있어 소뇌 후엽의 중요성, 그리고 체질량지수에 관계된 소뇌 회질 변이에 관한 기존 연구 및 본 연구의 결과를 총체적으로 고려하였을 때, 다음과 같은 가설을 세울 수 있다. 저체중 또는 고도 비만에 해당되지 않는 정상 체질량지수 범위의 집단에서는 본 연구에서 시사하는 것처럼 체질량지수가 높을수록 소뇌를 포함하는 뇌 부위의 회질 밀도가 높으며 이와 관계된 인지기능도 더 나을 것으로 예상하는 한편, 병적 비만 집단에서는 기존의 연구에서 드러난 바와 같이 비만과 관계된 여러 병리적 영향으로 인해 체질량지수가 높을수록 소뇌를 포함하는 뇌 부위의 회질 밀도가 낮고 관련 인지기능도 저하된 양상을 보일 것으로 예상하는 가설이다. 그러나 본 연구에서는 체질량지수와 소뇌 밀도 및 인지기능 간의 관계를 조사하지 않았으므로, 앞으로 이러한 가설을 더 직접적으로 검증하기 위한 후속 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 2. 본 연구의 장점

본 연구는 전체 뇌에 기반한 템플릿을 이용하지 않고 소뇌에 특화된 템플릿을 이용하여 건강한 젊은 성인의 체질량지수와 관계된 소뇌의 구조적 변이를 알아보고자 한 최초의 연구라고 할 수 있다. 기존의 몇몇 연구(Pannacciulli et al., 2006)Taki, 2008 #17;Mueller, 2012 #75}(표 1)에서 체질량지수에 따른 소뇌의 구조적 변이가 보고된 바가 있었으나, 이러한 결과는 해상도가 SUIT와 비교하여 낮으며 대뇌 편향적인 전체 뇌 기반 템플릿을 이용하여 얻어진 것이어서, 대뇌에 비해 용적이 작고 미세한 세부 구조를 가진 소뇌에서의 구조적 변이에 대한 심도 있는 추론으로 이어지기 어렵다는 한계점이 있었다. 이에 본 연구는 소뇌 연구에 최적화된 SUIT를 통한 분석을 수행하여, 기존의 체질량지수 관련 전체 뇌 기반 연구의 방법론적 한계를 보완하고자 하였다.

또한, 본 연구는 연구 대상을 건강한 젊은 성인으로 한정하였기 때문에, 여러 측면에서 잠재적 교란 요인을 통제하는 효과를 얻을 수 있었다. 먼저 젊은 성인만을 연구에 포함시키고 체질량지수 30 이상으로 진단되는 비만군을 연구에서 제외하였기 때문에, 여러 연구 결과를 통해 드러난 바 있는 비만의 뇌에 대한 병리적 영향(Pannacciulli et al., 2006; Ward et al., 2005; Gazdzinski et al., 2008; Raji et al., 2010)을 연구 결과에서 제한할 수 있었다. 또한,

정신질환 진단 및 통계 편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version IV, DSM-IV)에 기반한 구조화된 임상 면담(Structured Clinical Interview for DSM-IV, SCID)(First et al., 1996)을 적용하여, 현재 정신 질환이 있거나 과거 정신 질환이 있었던 사람을 연구에서 제외하였다. 정신 질환은 뇌의 구조에 영향을 주는 것으로 잘 알려져 있는데, 특히 소뇌에도 많은 영향을 주는 것으로 알려져 있다(Baldaçara et al., 2008). 고혈압(Wiseman et al., 2004)이나 당뇨(Musen et al., 2006; Lee et al., 2013; Lyoo et al., 2013) 등 뇌 구조에 영향을 미치는 것으로 알려진 질환이 있는 경우도 연구에서 제외하였다. 이에 더해, 젊은 성인을 연구 대상으로 삼았기 때문에 정상적 노화나 퇴행성신경질환 등 병리적 노화로 인한 뇌의 위축이나 연결성(connectivity) 감소 등의 변화와, 이에 대한 치료적 대응으로 인해 발생할 수 있는 뇌의 구조적 변화 등, 노화 및 이에 관련된 요소들의 영향이 최소화될 수 있었다.

### 3. 본 연구에서 사용된 SUIT 분석법의 의의

본 연구에서는 각 참여자의 소뇌에서의 차이를 구체적으로 알아보기 위해 SUIT 분석법을 사용하였다. 복셀기반 형태분석을 사용한 기존의 연구에서 가장 많이 쓰이고 있는 템플릿은 Montreal Neurological Institute에서 제공하고 International Consortium for Brain Mapping에 의해 기준으로 인정된 ICBM152 템플릿으로(Diedrichsen, 2006), 152개의 영상을 전체 뇌 크기와 방향을 보정한 뒤 평균화(averaging)하여 생성한 것이다(Evans et al., 1993). 이에 따라 ICBM152는 대뇌에 편향적이며 세부적인 해부학적 정보를 충분히 제공하지 못하여, 대뇌보다 용적이 작은 소뇌 및 소뇌 소엽 등 세부 구조의 템플릿 공간 상 정렬(alignment)이 잘 이루어지지 않을 수 있다는 한계점을 내포하고 있다(Diedrichsen, 2006).

반면, SUIT는 ICBM152 템플릿과 같은 전체 뇌(whole-brain) 기반 템플릿들에 비해 더 정교한 소뇌 내 복셀들의 공간 정규화를 가능하게 할 뿐만 아니라, SUIT가 제공하는 확률 아틀라스(probabilistic atlas)를 통하여 각 복셀이 소뇌의 어떠한 세부구조에 속하는지, 또는 소뇌의 각 세부구조에 어떠한 변이가 관찰되는지 등의 정보를 상세하게 파악할 수 있다는 여러 장점이 있다(Diedrichsen, 2006; Diedrichsen et al., 2009). 소뇌가 6개의 피질층으로 구분되는 대뇌와는 달리 3개의 피질층으로 구분되며,

대뇌와 확연하게 상이한 구조를 가지는 것을 고려할 때(Citow and McDonald, 2001; Apps and Garwicz, 2005), 소뇌 연구에 있어서 SUIT와 같은 소뇌 특화 템플릿을 이용하는 것은 정확도 높은 연구 결과를 얻기 위해 필수적인 선결 요건이라 할 수 있다. 본 연구에서는 이에 따라 전체 뇌 템플릿 대신 SUIT를 이용하였기 때문에, 체질량지수와 관계된 소뇌의 변이가 구체적으로 소뇌의 어떠한 세부구조에서 관찰되는지를 더 정확하고 상세하게 밝힐 수 있었다는 장점이 있다.



#### 4. 본 연구의 한계점 및 추후 연구 방향

본 연구의 몇몇 한계점으로 다음을 들 수 있다. 먼저 본 연구는 단면 연구로 진행되었으므로, 소녀 우측 후엽에서 관찰된 회질 밀도의 변이와 체질량지수에 반영되는 영양 및 대사 상태 간의 인과관계를 확인할 수 없다는 한계가 있다. 이는 추후 본 연구의 참여자들을 지속적으로 조사하는 등 종적추적 연구를 통해 소녀의 구조적 변화와 체질량지수 간의 관계를 장기적으로 관찰하여 보완할 수 있을 것이다.

본 연구에서 사용한 체질량지수가 복부 비만 등 체지방의 여러 분포 패턴을 충분히 반영하지 못하며, 체지방과 체지방량(lean mass)을 구분하지 못한다는 점 또한 본 연구의 한계로 볼 수 있다(Kopelman, 2000; Willett et al., 1999; Taki et al., 2008). 비만 등을 판정할 수 있는 인체측정학적 척도에는 체질량지수 이외에 다른 몇 가지 척도가 있는데, 그 중 허리 둘레와(Kurth et al., 2013; Debette et al., 2010), 허리 둘레와 엉덩이 둘레의 비율을 이용하여 복부 비만의 정도 등 체지방의 분포 패턴을 지표에 반영할 수 있는 허리-엉덩이 비율(waist-hip ratio)에 주목할 수 있다(Kopelman, 2000; Willett et al., 1999). 추후 연구에서 체질량지수만이 아니라 허리 둘레나 허리-엉덩이 비율을 사용한다면, 체지방의 분포 패턴이 뇌에 미치는 영향을 더 자세하게 확인할 수 있을 것이다(Taki et al., 2008).

이러한 대체 지표의 효용성은 최근의 몇몇 관련 연구에서 뒷받침되고 있는데, 한 연구에서는 체질량지수에 비해 허리 둘레가 전체 뇌 부피와 더 강한 음의 상관관계를 보였으며(Debette et al., 2010), 또다른 연구는 체질량지수와 허리 둘레 모두 회질 부피와 음의 상관관계를 보였으나, 허리 둘레를 이용하였을 경우 더욱 광범위하고 확연한 상관관계가 드러났다고 보고하였다(Kurth et al., 2013).

또한, 본 연구에는 건강한 젊은 성인만이 참여하였고 체질량지수 30 이상의 참여자나 높은 연령대의 참여자가 포함되지 않았기 때문에, 높은 체질량지수 집단과 정상 혹은 낮은 체질량지수 집단 간의 비교나 연령대별 집단 간의 비교 등 체질량지수의 차이로 구분되는 집단 간의 비교는 이루어지지 않았다. 따라서, 체질량지수 증가에 따른 소뇌 후엽 회질 밀도의 증가를 관찰한 본 연구의 결과가 고도비만군이나 다른 연령대의 집단에서도 보편화될 수 있는지에 대한 후속 연구가 필요할 것이다.

이에 더해, 체질량지수 및 이와 관련된 여러 요소에 인종의 차이가 상당한 영향을 미치는 것으로 알려져 있다(WHO, 2004; Bryant et al., 2013). 본 연구의 참여자는 모두 한국인이었으므로, 본 연구의 결과가 한국인이 아닌 다른 인종에서도 보편화될 수 있는지는 파악하기 어렵다. 따라서, 추후 본 연구에서 이용한 분석

방법을 다른 인종 집단에 적용하여, 본 연구의 결과가 인종의 차이와 무관하게 발견되는지 확인하여야 할 필요성이 있다.

한편, 본 연구에는 인지기능과 관련된 조사가 포함되지 않아, 소뇌 후엽 회질 밀도의 변이와 체질량지수 및 인지기능과의 관계를 확인할 수 없었다. 그러나 체질량지수와 인지기능의 상관관계를 보고하고 있는 여러 연구(Bryant et al., 2013; Sabia et al., 2009; Gallucci et al., 2013)와 지능지수와 대뇌 여러 부위 및 소뇌 회질 밀도 간 양의 상관관계를 보고하고 있는 연구(Frangou et al., 2004) 등에 비추어 볼 때, 소뇌 후엽 회질과 체질량지수 및 인지기능의 관계에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한, 소뇌 후엽과 대뇌 전전두엽의 밀접한 연계성을 고려하여, 이 두 부위의 구조적 연결성을 확산텐서영상(diffusion tensor imaging, DTI)이나 백질 신경섬유지도(tractography)를 통해 분석하거나, 두 부위의 기능적 연결성을 기능적 자기공명영상을 통해 조사한 뒤 그 결과를 체질량지수 및 인지기능과 연관 지을 수 있는지 살펴보는 것도 향후 흥미로운 연구 주제가 될 수 있을 것이다.

## 참고문헌

1. WHO EC (1995) Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
2. WHO EC (2004) Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 363:157.
3. Kopelman PG (2000) Obesity as a medical problem. *Nature* 404:635-643.
4. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA (1999) Guidelines for Healthy Weight. *New England Journal of Medicine* 341:427-434.
5. Bryant AN, Ford KL, Kim G (2013) Racial/Ethnic Variations in the Relation Between Body Mass Index and Cognitive Function Among Older Adults. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*.
6. Jeong S-K, Nam H-S, Son M-H, Son E-J, Cho K-H (2005) Interactive effect of obesity indexes on cognition. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 19:91-96.

7. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP, Yaffe K (2005) Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *Bmj* 330:1360.
8. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I (2003) An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Archives of internal medicine* 163:1524.
9. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kareholt I, Winblad B, Helkala E-L, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A (2005) Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Archives of neurology* 62:1556.
10. Simon GE, Von Korff M, Saunders K, Miglioretti DL, Crane PK, van Belle G, Kessler RC (2006) Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Archives of general psychiatry* 63:824-830.
11. Gustafson D, Lissner L, Bengtsson C, Bjorkelund C, Skoog I (2004) A 24-year follow-up of body mass index and cerebral atrophy. *Neurology* 63:1876-1881.
12. Pannacciulli N, Del Parigi A, Chen K, Le DS, Reiman EM, Tataranni PA (2006) Brain abnormalities in human obesity: a voxel-based morphometric study. *NeuroImage* 31:1419-1425.
13. Ward MA, Carlsson CM, Trivedi MA, Sager MA, Johnson SC

- (2005) The effect of body mass index on global brain volume in middle-aged adults: a cross sectional study. *BMC neurology* 5:23.
14. Taki Y, Kinomura S, Sato K, Inoue K, Goto R, Okada K, Uchida S, Kawashima R, Fukuda H (2008) Relationship between body mass index and gray matter volume in 1,428 healthy individuals. *Obesity* 16:119-124.
  15. Mueller K, Sacher J, Arelin K, Holiga S, Kratzsch J, Villringer A, Schroeter ML (2012) Overweight and obesity are associated with neuronal injury in the human cerebellum and hippocampus in young adults: a combined MRI, serum marker and gene expression study. *Translational psychiatry* 2:e200.
  16. Cole JH, Boyle CP, Simmons A, Cohen-Woods S, Rivera M, McGuffin P, Thompson PM, Fu CH (2013) Body mass index, but not FTO genotype or major depressive disorder, influences brain structure. *Neuroscience* 252:109-117.
  17. Ashburner J, Friston KJ (2000) Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage* 11:805-821.
  18. Citow J, McDonald RL (2001) *Neuroanatomy and neurophysiology: A review*. edn. Thieme.
  19. Herrup K, Kuemerle B (1997) The compartmentalization of the cerebellum. *Annual review of neuroscience* 20:61-90.
  20. Apps R, Garwicz M (2005) Anatomical and physiological

foundations of cerebellar information processing. *Nature reviews Neuroscience* 6:297-311.

21. Diedrichsen J, Verstynen T, Schlerf J, Wiestler T (2010) Advances in functional imaging of the human cerebellum. *Current opinion in neurology* 23:382-387.
22. Kelly RM, Strick PL (2003) Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 23:8432-8444.
23. Kim SG, Ugurbil K, Strick PL (1994) Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. *Science* 265:949-951.
24. Middleton FA, Strick PL (1994) Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 266:458-461.
25. Stoodley CJ, Schmahmann JD (2009) Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage* 44:489-501.
26. Stoodley CJ, Valera EM, Schmahmann JD (2012) Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. *NeuroImage* 59:1560-1570.
27. Giedd JN, Schmitt JE, Neale MC (2007) Structural brain magnetic resonance imaging of pediatric twins. *Human brain*

*mapping* 28:474-481.

28. Spinelli S, Chefer S, Suomi SJ, Higley JD, Barr CS, Stein E (2009) Early-life stress induces long-term morphologic changes in primate brain. *Archives of general psychiatry* 66:658-665.
29. Pascual R, Verdu E, Valero A, Navarro X (1999) Early social isolation decreases the expression of calbindin D-28k in rat cerebellar Purkinje cells. *Neuroscience letters* 272:171-174.
30. Holden KR (2008) Malnutrition and brain development: A review. *Neurologic Consequences of Malnutrition* 6:19.
31. Prasad VV (1991) Maternal protein deficiency in rat: effects on central nervous system gangliosides and their catabolizing enzymes in the offspring. *Lipids* 26:553-556.
32. (2005). Gender-specific longitudinal changes in cortical thickness in children and adolescents. *Neuropsychopharmacology*. NATURE PUBLISHING GROUP MACMILLAN BUILDING, 4 CRINAN ST, LONDON N1 9XW, ENGLAND. pp S156-S156.
33. Hatten ME, Alder J, Zimmerman K, Heintz N (1997) Genes involved in cerebellar cell specification and differentiation. *Current opinion in neurobiology* 7:40-47.
34. Ranade SC, Sarfaraz Nawaz M, Kumar Rambhla P, Rose AJ, Gressens P, Mani S (2012) Early protein malnutrition disrupts cerebellar development and impairs motor coordination. *British*



*Journal of Nutrition* 107:1167-1175.

35. Sieber FE, Martin LJ, Brown PR, Palmon SC, Traystman RJ (1996) Diabetic chronic hyperglycemia and neurologic outcome following global ischemia in dogs. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 16:1230-1235.
36. Busiguina S, Chowen JA, Argente J, Torres-Aleman I (1996) Specific alterations of the insulin-like growth factor I system in the cerebellum of diabetic rats. *Endocrinology* 137:4980-4987.
37. Musen G, Lyoo IK, Sparks CR, Weinger K, Hwang J, Ryan CM, Jimerson DC, Hennen J, Renshaw PF, Jacobson AM (2006) Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes* 55:326-333.
38. Kurth F, Levitt JG, Phillips OR, Luders E, Woods RP, Mazziotta JC, Toga AW, Narr KL (2013) Relationships between gray matter, body mass index, and waist circumference in healthy adults. *Human brain mapping* 34:1737-1746.
39. Smucny J, Cornier MA, Eichman LC, Thomas EA, Bechtell JL, Tregellas JR (2012) Brain structure predicts risk for obesity. *Appetite* 59:859-865.
40. Yokum S, Ng J, Stice E (2012) Relation of regional gray and white matter volumes to current BMI and future increases in BMI: a prospective MRI study. *International journal of obesity*

36:656-664.

41. Gazdzinski S, Kornak J, Weiner MW, Meyerhoff DJ (2008) Body mass index and magnetic resonance markers of brain integrity in adults. *Annals of neurology* 63:652-657.
42. Raji CA, Ho AJ, Parikshak NN, Becker JT, Lopez OL, Kuller LH, Hua X, Leow AD, Toga AW, Thompson PM (2010) Brain structure and obesity. *Human brain mapping* 31:353-364.
43. First M, Gibbon M, Spitzer RL, Williams J (1996) User's Guide for the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders—Research Version. *New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute.*
44. Diedrichsen J (2006) A spatially unbiased atlas template of the human cerebellum. *NeuroImage* 33:127-138.
45. Ashburner J, Friston KJ (2005) Unified segmentation. *NeuroImage* 26:839-851.
46. Chung MK, Worsley KJ, Robbins S, Paus T, Taylor J, Giedd JN, Rapoport JL, Evans AC (2003) Deformation-based surface morphometry applied to gray matter deformation. *NeuroImage* 18:198-213.
47. Worsley KJ, Evans AC, Marrett S, Neelin P (1992) A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood*

*Flow and Metabolism* 12:900-918.

48. Burciu RG, Fritsche N, Granert O, Schmitz L, Sponemann N, Konczak J, Theysohn N, Gerwig M, van Eimeren T, Timmann D (2013) Brain changes associated with postural training in patients with cerebellar degeneration: a voxel-based morphometry study. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 33:4594-4604.
49. Kuhn S, Romanowski A, Schubert F, Gallinat J (2012) Reduction of cerebellar grey matter in Crus I and II in schizophrenia. *Brain structure & function* 217:523-529.
50. Thurling M, Kuper M, Stefanescu R, Maderwald S, Gizewski ER, Ladd ME, Timmann D (2011) Activation of the dentate nucleus in a verb generation task: A 7T MRI study. *NeuroImage* 57:1184-1191.
51. Ziegler G, Dahnke R, Jancke L, Yotter RA, May A, Gaser C (2012) Brain structural trajectories over the adult lifespan. *Human brain mapping* 33:2377-2389.
52. Kim JH, Bae S, Ryu KT, Kang MS, Lim SM, Lee S, Lee S, Ko E, Jeong DU (2012) Sex Differences in Cerebellar Structure of Healthy Adults. *Korean Journal of Biological Psychiatry* 19:77-83.
53. Bennett CM, Wolford GL, Miller MB (2009) The principled control of false positives in neuroimaging. *Social cognitive and*

*affective neuroscience* 4:417-422.

54. Marroquin JL, Biscay RJ, Ruiz-Correa S, Alba A, Ramirez R, Armony JL (2011) Morphology-based hypothesis testing in discrete random fields: A non-parametric method to address the multiple-comparison problem in neuroimaging. *NeuroImage* 56:1954-1967.
55. Ward BD (2000) Simultaneous inference for fMRI data. *AFNI 3dDeconvolve Documentation, Medical College of Wisconsin*.
56. London ED, Berman SM, Chakrapani S, Delibasi T, Monterosso J, Erol HK, Paz-Filho G, Wong ML, Licinio J (2011) Short-term plasticity of gray matter associated with leptin deficiency and replacement. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 96:E1212-1220.
57. Matochik JA, London ED, Yildiz BO, Ozata M, Caglayan S, DePaoli AM, Wong ML, Licinio J (2005) Effect of leptin replacement on brain structure in genetically leptin-deficient adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 90:2851-2854.
58. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425-432.
59. Munzberg H, Bjornholm M, Bates SH, Myers MG, Jr. (2005) Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance.

*Cellular and molecular life sciences : CMLS* 62:642-652.

60. Avraham Y, Davidi N, Lassri V, Vorobiev L, Kabesa M, Dayan M, Chernoguz D, Berry E, Leker RR (2011) Leptin induces neuroprotection neurogenesis and angiogenesis after stroke. *Current neurovascular research* 8:313-322.
61. Perez-Gonzalez R, Antequera D, Vargas T, Spuch C, Bolos M, Carro E (2011) Leptin induces proliferation of neuronal progenitors and neuroprotection in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 24 Suppl 2:17-25.
62. Signore AP, Zhang F, Weng Z, Gao Y, Chen J (2008) Leptin neuroprotection in the CNS: mechanisms and therapeutic potentials. *Journal of neurochemistry* 106:1977-1990.
63. Pannacciulli N, Le DS, Chen K, Reiman EM, Krakoff J (2007) Relationships between plasma leptin concentrations and human brain structure: a voxel-based morphometric study. *Neuroscience letters* 412:248-253.
64. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, Riad-Gabriel MG, Khan A, Boyadjian R, Jinagouda SD, el-Tawil K, Rude RK, Kamdar V (1997) Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 82:579-584.
65. Balsters JH, Cussans E, Diedrichsen J, Phillips KA, Preuss TM, Rilling JK, Ramnani N (2010) Evolution of the cerebellar cortex:

- the selective expansion of prefrontal-projecting cerebellar lobules. *NeuroImage* 49:2045-2052.
66. Ramnani N (2006) The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function. *Nature reviews Neuroscience* 7:511-522.
  67. Andreasen NC, Flaum M, Swayze V, 2nd, O'Leary DS, Alliger R, Cohen G, Ehrhardt J, Yuh WT (1993) Intelligence and brain structure in normal individuals. *The American journal of psychiatry* 150:130-134.
  68. Frangou S, Chitins X, Williams SC (2004) Mapping IQ and gray matter density in healthy young people. *NeuroImage* 23:800-805.
  69. Sabia S, Kivimaki M, Shipley MJ, Marmot MG, Singh-Manoux A (2009) Body mass index over the adult life course and cognition in late midlife: the Whitehall II Cohort Study. *The American journal of clinical nutrition* 89:601-607.
  70. WHO (1998) Report of a WHO consultation on obesity. *Obesity: preventing and managing the global epidemic Geneva: World Health Organization.*
  71. Deschamps V, Astier X, Ferry M, Rainfray M, Emeriau JP, Barberger-Gateau P (2002) Nutritional status of healthy elderly persons living in Dordogne, France, and relation with mortality and cognitive or functional decline. *European journal of clinical nutrition* 56:305-312.

72. Kuo HK, Jones RN, Milberg WP, Tennstedt S, Talbot L, Morris JN, Lipsitz LA (2006) Cognitive function in normal-weight, overweight, and obese older adults: an analysis of the Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly cohort. *Journal of the American Geriatrics Society* 54:97-103.
73. Baldaçara L, Borgio JGF, Lacerda ALTd, Jackowski AP (2008) Cerebellum and psychiatric disorders. *Revista brasileira de psiquiatria* 30:281-289.
74. Wiseman R, Saxby B, Burton E, Barber R, Ford G, O'Brien J (2004) Hippocampal atrophy, whole brain volume, and white matter lesions in older hypertensive subjects. *Neurology* 63:1892-1897.
75. Lee JH, Yoon S, Renshaw PF, Kim T-S, Jung JJ, Choi Y, Kim BN, Jacobson AM, Lyoo IK (2013) Morphometric Changes in Lateral Ventricles of Patients with Recent-Onset Type 2 Diabetes Mellitus. *PloS one* 8:e60515.
76. Lyoo IK, Yoon S, Renshaw PF, Hwang J, Bae S, Musen G, Kim JE, Bolo N, Jeong HS, Simonson DC (2013) Network-Level Structural Abnormalities of Cerebral Cortex in Type 1 Diabetes Mellitus. *PloS one* 8:e71304.
77. (1993). 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 1993., 1993 IEEE Conference Record*. IEEE. pp

1813-1817.

78. Diedrichsen J, Balsters JH, Flavell J, Cussans E, Ramnani N (2009) A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *NeuroImage* 46:39-46.
79. Debette S, Beiser A, Hoffmann U, DeCarli C, O'Donnell CJ, Massaro JM, Au R, Himali JJ, Wolf PA, Fox CS (2010) Visceral fat is associated with lower brain volume in healthy middle-aged adults. *Annals of neurology* 68:136-144.
80. Gallucci M, Mazzuco S, Ongaro F, Di Giorgi E, Mecocci P, Cesari M, Albani D, Forloni GL, Durante E, Gajo GB, Zanardo A, Siculi M, Caberlotto L, Regini C (2013) Body mass index, lifestyles, physical performance and cognitive decline: the "Treviso Longeva (TRELONG)" study. *The journal of nutrition, health & aging* 17:378-384.



# Abstract

## Relationship between Body Mass Index and Cerebellar Gray Matter Density in Healthy Young Adults

Yera Choi

Interdisciplinary Program in Neuroscience

College of Natural Sciences

Seoul National University

**Introduction:** Body mass index (BMI) is a measure to estimate body fat, which has been widely used for clinical and research purposes. BMI has been used as an index of nutritional and metabolic states in a considerable number of neuroimaging studies which explored the relationship between nutrition, metabolism and brain structural changes. However, there is still much to be elucidated regarding the BMI-related structural alterations in the cerebellum, and there had been no neuroimaging study which selectively focused on the cerebellum, rather than the whole brain, to investigate the effect of BMI on the cerebellar structure. By implementing the Spatially Unbiased

Infra-tentorial Template (SUIT), a cerebellum-specific template which enables more accurate and detailed voxel-based morphometry (VBM) of small cerebellar structures, the present study investigated the effect of BMI on the cerebellar gray matter (GM) density in healthy young adults.

**Method:** Demographic and clinical information including age, sex, BMI was collected from 83 healthy adult participants who were aged between 20 and 40 years. Magnetic resonance imaging was used to obtain high-resolution T1-weighted brain images, which were subsequently isolated, normalized, resliced and then smoothed with the SUIT and VBM tools. The voxel intensity values extracted from the SUIT-processed images were used to analyze the BMI-related changes in the cerebellar GM density. Generalized linear model (GLM) was used for statistical analysis, with an alpha level of 0.01 to determine significant correlations between BMI and GM density of each voxel. The effects of major covariates including age, sex, and total intracranial volume (ICV) were controlled. In order to correct for multiple comparisons, random permutation test based on Monte-Carlo simulations was used to determine the number of clustered voxels significant at 0.01 alpha level.

**Results:** In a cluster including the VI, Crus I, and Crus II regions of the left posterior cerebellum (cluster size = 2232 mm<sup>3</sup>, 279 voxels; mean z-value [standard deviation] = 2.96 [0.28]; maximum z-value = 4.02; MNI coordinates at z maxima: x = 44, y = -80, z = -31; corrected  $p < 0.01$ ) and a cluster including the VI and Crus I regions of the right posterior cerebellum (cluster size = 3640 mm<sup>3</sup>, 455 voxels; mean z-value [standard deviation] = 3.09 [0.43]; maximum z-value = 5.18; MNI coordinates at z maxima: x = -38, y = -82, z = -35; corrected  $p < 0.01$ ), significant positive correlations between BMI and GM density were observed.

**Conclusion:** Positive correlations between BMI and GM density in the bilateral posterior cerebellum were found. The present result suggests that healthy young adults who are not obese may show greater GM density in the posterior cerebellum in relation to higher BMI. Such variations of the GM density in the posterior cerebellum may have been induced by the neuroprotective effects of leptin, a hormone implicated in the regulation of energy metabolism and eating behavior. As suggested by the functional topography of cerebellar structures, the posterior cerebellum has close structural and functional connections with the cerebral prefrontal cortex and plays role in high cognitive function involving working memory, executive function, and language. Thus, the present result may indicate potential associations between

the BMI, posterior cerebellum, and cognitive functioning.

**Keywords:** body mass index, magnetic resonance imaging, cerebellum, voxel-based morphometry, Spatially Unbiased Intra-tentorial Template (SUIT)

**Student ID:** 2012-20409