

알츠하이머병에서 행동심리증상과 해부학적 영역의 연관성에 대한 VBM 영상분석

김희진* · 박진석* · 권혁성
임성환 · 김승현

한양대학교 의과대학 신경과학교실

Relationship between Neuroanatomical Location and Behavioral and Psychological Symptoms of Alzheimer's Disease: A VBM Analysis

Hee-Jin Kim, M.D.*, Jin Seok Park, M.D.*, Hyuk Sung Kwon, M.D.,
Sung-Hwan Lim, M.D., Seung H. Kim M.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Received : February 10, 2011
Revision received : February 27, 2011
Accepted : February 28, 2011

Address for correspondence

Seung H. Kim, M.D.
Department of Neurology, College of Medicine,
Hanyang University, 17 Haengdang-dong,
Seongdong-gu, Seoul 133-070, Korea
Tel: +82-2-2290-8286
Fax: +82-2-2296-8370
E-mail : kimsh1@hanyang.ac.kr

*These authors equally contributed.

†This study was supported by a grant of the
Korean Health Technology R&D Project, Ministry
for Health, Welfare & Family Affairs, Republic of
Korea (A091049).

Background: Even though, behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) is one of the most important problems in Alzheimer's disease (AD), neuroanatomical substrates of BPSD have been much less understood than those of cognitive domains in AD. Objectives: The purposes of this study are to investigate whether BPSD of AD might be associated with atrophy in specific brain areas according to BPSD severity and compare the different patterns of the atrophic changes of brain in AD patients with severe BPSD group with mild BPSD group. **Methods:** Fifty three patients with or without neuropsychiatric symptoms of AD patients in mild and moderate stage were enrolled. All caregivers of the patients with AD conducted the Brief version of Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q). Changes of brain according to the severities of BPSD were analyzed using Voxel Based Morphometry underlying Statistical Parametric Mapping. Special patterns of atrophy were evaluated according to special sub-items of the NPI-Q. **Results:** NPI-Q total severity scores were correlated with the volume loss of bilateral frontal, temporal and left anterior cingulate gyri in AD (FDR corrected $p < 0.05$). Atrophy of left superior temporal region had meaningful correlations with positive symptoms of BPSD, such as delusion, hallucination, agitation/aggression, euphoria and elation. Regional atrophy of right supramarginal gyri were correlated with negative symptoms of BPSD (e.g., Dysphoria/Depression) (uncorrected $p < 0.001$). Severe BPSD group showed atrophy in bilateral temporal cortices, predominantly right side (FDR corrected $p < 0.05$), not in white matter. **Conclusions:** BPSD in AD might be the results of degenerative changes in bilateral frontal and temporal cortices confined on the gray matter. White matter disruption did not significantly affect to BPSD. Changes in atrophic patterns might be different between the AD patients with positive and negative symptoms of BPSD.

Key Words: Behavioral psychiatric symptoms of dementia, Anatomical substrate, Voxel Based Morphometry, Alzheimer's disease

서론

치매 환자들은 인지기능의 장애와 함께 우울, 망상, 환각, 무감동의 행동이상을 흔하게 보인다. 인구 통계학 연구들에 기초하면 치매환자의 60%가 이러한 행동심리적 증상(Behavioral Psychological Symptoms of Dementia, BPSD)을 보인다고 보고하였다[1]. 진행된 알츠하이머병(Alzheimer's disease)의 경우 95%까지도 보고되고 있다[2]. 치매의 BPSD는 인지기능의 저하보다 먼저 나타날 수 있으며 예후에도 영향을 미칠 수 있어[3], 단순히 인지기능의 악화로 인한 결과론적인 증상이 아닌 것으로 생각되며, 인지기능 저하보다 BPSD가 환자 보호자 및 간병인들에게 심리적, 신체적, 경제적 부담을 가중시키는 원인이 되고 있다[4]. 알츠하이머병에서의 BPSD 중 '무감

동(apathy)', '공격성(aggressiveness)'과 '불안(anxiety)'이 가장 흔한 것으로 알려져 있고[2] 초기 단계, 알츠하이머병의 임상 전 단계, 경도인지장애에서 무감동, 우울, 불안이 많은 것으로 알려져 있다[2].

지금까지의 알츠하이머병에서 BPSD 증상과 신경해부학적 구조와 기능의 연관성에 대한 연구를 살펴보면, 양쪽 이마엽 영역(bilateral frontal area)이나 마루-뒤통수 부위(parieto-occipital region), 그리고 왼쪽 바닥핵(left basal ganglia) 부위의 겹질밑 위축이 BPSD와 관련이 있고[5], 무감동은 안쪽 이마엽과 앞띠다발(anterior cingulate)의 손상[6]과 관련이 있다고 보고하였다. 이러한 구조적 위축과 더불어 물질대사의 이상이나 병리적 축적과도 관련성이 연구되었는데, 망상(delusion)은 오른쪽 반구의 이마엽과 마루엽의 대사의 저하[7]와 초조는 왼쪽 눈확이마엽겹질(orbitofrontal cortex)의 섬유농축

제의 침착 정도와 관련이 있었다[8]. 또한 겉질(cortex)뿐만 아니라, 겉질밑(subcortex)의 변성과도 연관되어 있다는 보고도 있다. 그러나 알츠하이머병에서의 BPSD의 해부학적 위치는 명확하게 규정되지는 않은 상태이다. 임상적 측면에서 BPSD는 알츠하이머의 병리적 변화가 안쪽 마루엽에 국한되어 있는 매우 초기부터 인지기능 저하와는 독립적이면서 다양한 양상으로 나타나는 것을 볼 때 좀 더 정확한 해부학적 위치에 대한 보고가 필요할 것으로 생각된다.

따라서 본 연구자들은 첫째, 알츠하이머병에서 나타나는 BPSD가 병리적 변화가 진행되는 말기단계에서가 아닌 초기단계부터 뇌의 특정부위 변성과 관련이 있을 것으로 가정하였고, 둘째, '망상', '환각', '초조/공격성', '불안', '다행감/들뜬 기분' 등의 BPSD의 양적 증상(positive symptoms)과 우울/낙담, '무감동/무관심' 등의 음적 증상(negative symptoms)에 따라 서로 관련된 해부학적 위치가 다를 것이라고 가정하였다. 마지막으로 BPSD가 심한 군은 어떠한 특정 부위의 뇌 위축을 보일 것으로 가정하였다.

이를 증명하기 위해 BPSD를 가지고 내원한 알츠하이머병 환자들을 대상으로 하여 BPSD를 평가하고, 복셀 기준의 형태 계측술(Voxel Based Morphometry, VBM)을 이용하여 BPSD에 따른 겉질과 겉질밑 변성의 해부학적 위치를 알아보고, 각 12개의 세부증상들과 겉질과 겉질밑 변성의 연관성을 알아보았다. 또한 BPSD가 심한 군과 그렇지 않은 군의 뇌 위축 부위를 측정하였다.

대상과 방법

1. 대상

2009년 3월부터 9월까지 서울소재 1개 대학병원 신경과에 내원 하였던 알츠하이머병 환자를 대상으로 하였다. 알츠하이머병에 대한 진단 기준은 Criteria of the National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)를 이용하였다[9]. 병력 청취에서 뇌종양이나 뇌염이 있는 경우, 정신병력이 있거나, 환자와 같이 살지 않거나 매주 2번 이상 환자와 만나지 않아서 BPSD를 정확히 보고해 줄 수 있는 간병인이 없는 경우를 제외하고, 총 53명의 환자가 등록되었다. 모든 환자들은 기본적인 인구학적 특성을 조사하였고, Kang 등[10]에 의해 개발된 한국판 간이 정신 상태 검사(Korean version of Mini-Mental State Examination, K-MMSE)를 사용하여 인지기능 검사를 하였고, 환자의 알츠하이머병의 중증도 평가는 임상적 치매척도(Clinical Dementia Rating, CDR) [11]에 따라서 구분하였다. 대상 환자들은 뇌 위축이 심할 것으로 예상되는 중증 환자를 제외한 CDR 1 또는 CDR 2인 정도와 중증도 환자로 제한하였고, 모

든 대상자들에게 Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) [12]를 시행하였다. 모든 연구 참여자로부터 연구 참여동의서를 획득한 후 연구를 진행하였다.

2. 방법

1) 임상척도

치매환자들의 BPSD를 평가하기 위해 Cummings 등[13]에 의해 개발된 Neuropsychiatric Inventory (NPI)는 한국어 표준화 연구가 되어 있고, 검사자의 시간을 줄여주기 위한 보호자가 직접 답하는 설문지 형식인 Caregiver-Administered NPI (CGA-NPI)도 많이 사용되고 있지만, 두 가지 모두 설문지 작성에 30-40분이란 긴 시간이 소요되어 외래 환자를 대상으로 진료 현장에서 사용하기에 어려움이 있다[14-16]. 따라서 이번 연구에서는 간소화된 설문지 형태인 NPI-Q를 사용하였다. 기존 NPI 또는 CGA-NPI와 비교해 간편하게 사용할 수 있게 개발된 것인데 각 세부항목에서 기존의 NPI와 상관관계가 매우 우수한 것으로 보고되었다[12]. NPI-Q는 '망상', '환각', '초조/공격성', '우울/낙담', '불안', '다행감/들뜬 기분', '무감동/무관심', '탈억제', '과민/불안정', '이상운동증상', '수면/야간행동', 그리고 '식욕/식습관의 변화'의 총 12가지 항목으로 구성된 것은 기존 도구와 동일하며, 보호자가 읽고 표시하는 설문지 형식이고, BPSD의 심한 정도와 보호자 고통 정도는 평가하지만 빈도는 평가항목에 없다. 각각 증상의 심한 정도(증상심각도)를 1에서 3까지, 보호자가 느끼는 고통 정도도 마찬가지로 1에서 5까지 항목을 설정하여, 심한 증상 정도는 최대 36점까지, 보호자의 고통 정도는 최대 60점으로 정한다[12].

2) 영상분석

뇌 MRI의 촬영은 NPI-Q 작성일과 동일한 일자로 정하였고, 3.0-Tesla 자기공명영상기기(Philips Real Time Compact Magnet 3.0-Tesla MRI system, Achieva 3.0-Tesla X-series)로 일반자기공명영상(T2-강조 영상/FLAIR 영상/T1-강조영상)을 시행하고 VBM을 위한 T1-weighted volumetric spoiled gradient recalled-echo (SPGR) (TR/TE, 7.3/2.7 ms; section thickness, 1.0 mm; matrix, 256×256; flip angle, 13° FOV, 224×224 mm)을 촬영하였다.

3) 겉질과 겉질밑 국소 위축(Regional atrophy of cortex and subcortex)의 측정

겉질 변성의 측정을 위해 T1-강조 SPGR 이미지를 이용하였다. 영상분석을 위한 영상 전처리와 통계 분석영상에 MATLAB 7.0b (The MathWorks, Natick, MA, USA)기반하에 Statistical Parametric Mapping 5 (SPM5, Functional Imaging Laboratory, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, UCL, UK)을 사용하

였고, 표준 VBM 방법을 따랐다. 각 영상 자료는 Analyze 파일 형식으로 변환된 개별 영상을 SPM에서 제공하는 표준지도(Montreal Neurological Institute [MNI] template) 위에 공간정규화(spatial normalization)하여 동일 공간적 위치에 정렬하였다. 마지막으로 신호 대 잡음 비를 높이고 보정되지 않은 뇌 결질의 개인차를 최소화하기 위하여 공간 정규화된 영상을 대상으로 가우시안커널(12 mm FWHM)을 이용한 편평화(smoothing)를 실시하였다.

3. 분석

SPM5의 다중선형회귀분석(Multiple linear regression test)을 이용하여 NPI-Q 증상심각도 점수에 따라 결질과 결질밀의 변성을 알아보았다. 각 12개의 세부 항목별 진행에 따른 결질/결질밀의 변성도 동시에 측정하였다. 증상심각도 점수의 빈도 분석에 따라 임의로 상위 25%ile 이상인 자를 심한 BPSD를 보이는 환자로 정하고, 하위 25%ile 이하를 경증의 BPSD를 가진 환자로 정하여 두 군의 환자의 인구적 특성과 인지기능의 차이 및 이표본 T 검정(Two sample T-test)을 통해 뇌 구조에 어떤 차이를 보이는지 알아보았다. 모든 통계값은 p 값이 0.05 이하인 경우를 통계학적으로 의의가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상군의 임상소견

총 53명의 환자의 평균 연령은 75.8 ± 7.4 세였으며, 여성이 남성보다

Table 1. Baseline demographics of participants

	AD (n = 53)
Age (yr)	75.8 ± 7.4
Female	36 (67.9%)
Hypertension	28 (52.8%)
Diabetes Mellitus	11 (20.7%)
Dyslipidemia	8 (15.1%)
Alcohol history	5 (9.4%)
Smoking history	11 (20.7%)
Education (yr)	9.4 ± 5.2
K-MMSE	16.2 ± 6.7
CDR	1.14 ± 0.6
Total NPI-Q severity Score (0-36)	8.22 ± 8.50
NPI-Q distress score (0-60)	8.88 ± 10.60

* $p < 0.05$.

Student t-test.

AD, Alzheimer's disease; K-MMSE, Korean version of Mini-Mental state examination; CDR, Clinical Dementia Rating scale; NPI-Q, Brief Clinical Form of the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire.

2배 가량 많았다. 뇌졸중의 위험인자로 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 음주력, 그리고 흡연력을 조사하였다. K-MMSE는 16.2 ± 6.70 였고, CDR은 1.14 ± 0.61 였다. NPI-Q의 증상 심각도의 중위수는 8.22 ± 8.50 점이었고, 보호자 고통 정도는 8.88 ± 10.60 점이었다(Table 1). 증상 심각도에 따른 하위 25%ile에 해당하는 2점 이하의 NPI-Q의 증상 심각도를 보인 환자는 16명이었고 25%ile 상위인 13점 이상인 환자는 모두 14명이었다. 양군의 K-MMSE는 19.5 ± 5.72 , 13.8 ± 5.06 였고 CDR은 0.8 ± 0.39 와 1.4 ± 0.49 로 악화된 AD가 BPSD를 심하게 보임을 알 수 있었다(Table 2).

2. BPSD와 결질과 결질밀 변화 관찰

1) BPSD의 증상 악화에 따른 뇌 변화 관찰

먼저, BPSD의 진행에 따른 결질 변성을 알아보기 위해 NPI-Q 증상 심각도 점수를 독립변수로 넣어 다중회귀분석을 통한 점수의 증가에 따른 결질의 위축을 살펴 보았다. 분석할 때 total intracranial volume과 나이, 교육년수, K-MMSE 점수를 혼란변수로 넣어 결과를 교정하였다. NPI-Q 증상 심각도가 점수가 높을수록, 즉 BPSD가 심할수록 양쪽 이마이랑과 관자이랑, 앞피다발의 변성이 뚜렷하였는데, 특히 아래 이마이랑(Inferior frontal gyrus), 오른쪽 눈확이랑(Right orbitofrontal gyrus), 아래 관자이랑에서 뇌 위축이 관찰되었고 이러한 변화는 오른쪽에서 더 심하게 관찰되었다(FDR corrected $p < 0.05$, $T = 5.69$) (Fig 1, Table 3). 그러나 결질밀 변화는 저명하지 않았는데, 우측 아래 관자엽 연관 백질 부분의 변화만 관찰되었다(FDR corrected $p < 0.05$, $T = 3.83$), (Fig. 2).

2) BPSD의 세부증상 별 뇌 변화 관찰

NPI-Q의 세부항목별 결질의 위축을 확인하여 보았다. '망상', '환각', '불안정/공격성', '걱정', '다행감/기분 들뜸' 등의 양적 증상은 왼쪽 위관자이랑의 위축이 관찰되었고(uncorrected $p < 0.001$, $T = 2.40$), (Fig. 3A), '이상운동증상', '식욕이상/섭식이상' 항목은 왼쪽 모서리위

Table 2. Comparison between mild (NPI-Q severity score ≤ 2) versus severe BPSD (NPI-Q severity score ≥ 13) group

	Mild BPSD Group (n = 16)	Severe BPSD Group (n = 14)	p-value
Age (yr)	71.4 ± 7.0	78.2 ± 8.1	0.02*
Female	12	12	0.29
Education (yr)	5.8 ± 5.5	3.4 ± 3.8	0.19
K-MMSE	19.5 ± 5.7	13.8 ± 5.1	0.01*
CDR	0.8 ± 0.4	1.4 ± 0.5	0.001*

* $p < 0.05$.

Values refer to student t-test.

AD, Alzheimer's disease; BPSD, Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia; MMSE, Mini Mental State Examination; CDR, Clinical Dementia Rating scale; NPI-Q, Brief Clinical Form of the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire.

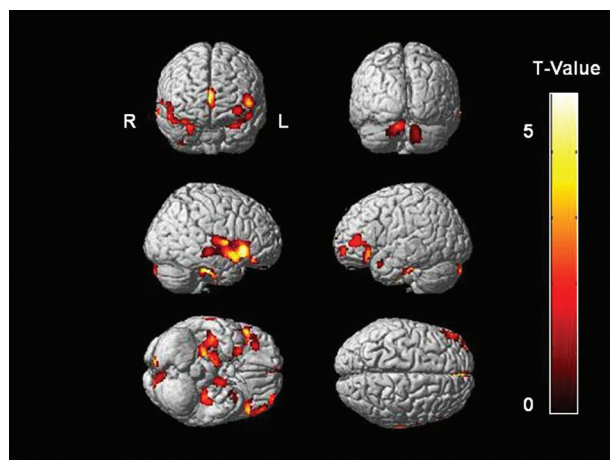


Fig. 1. Patterns of gray matter atrophy according to BPSD progression. Atrophic changes in bilateral temporal and frontal area were observed according to increase NPI-Q severity score (FDR corrected $p < 0.05$, $T = 5.69$).

BPSD, Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia; FDR, False Discovery Rate.

Table 3. Regions of gray matter atrophy according to BPSD progression (FDR corrected $p < 0.05$, $T = 5.69$)

Region	Coordinate*			T-value
	X	Y	Z	
R Insular cortex	48	4	-10	5.69
R Inferior frontal gyrus	42	-8	-2	5.64
R Inferior frontal gyrus	46	24	-4	5.38
L Inferior frontal, orbitofrontal gyrus	-46	42	6	4.58
L Inferior frontal gyrus	-46	28	-10	4.36
L Middle frontal, orbitofrontal gyrus	-34	60	-6	4.25
L Anterior cingulate	-2	48	16	4.19
L Inferior temporal gyrus	-66	-10	-24	3.80
R Middle temporal gyrus	66	-58	-2	3.51
R Posterior cingulate	62	-66	-66	3.85
R Superior frontal gyrus	18	24	24	3.42
R Superior frontal gyrus	28	14	14	3.81
L Superior middle frontal gyrus	8	48	48	3.59

*Talairach coordinate (mm).

BPSD, Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia; FDR, False Discovery Rate; L, left; R, right.

이랑과 연관성을 보였다. 그러나 음적 증상인 '우울/낙담', '냉담/무관심' 항목은 오른쪽 모서리위이랑의 위축이 나타나는 것을 관찰할 수 있었다(uncorrected $p < 0.001$, $T = 2.56$) (Fig. 3B). 그러나 '수면/야간 행동' 항목은 진행에 따라 유의한 결질 변성을 관찰할 수 없었다.

그러나 결질밀 분석에서는 세부 모든 증상에서 양쪽 이마엽과 왼쪽 관자엽 부위의 위축을 일부 관찰할 수 있었으나 유의성이 없었다.

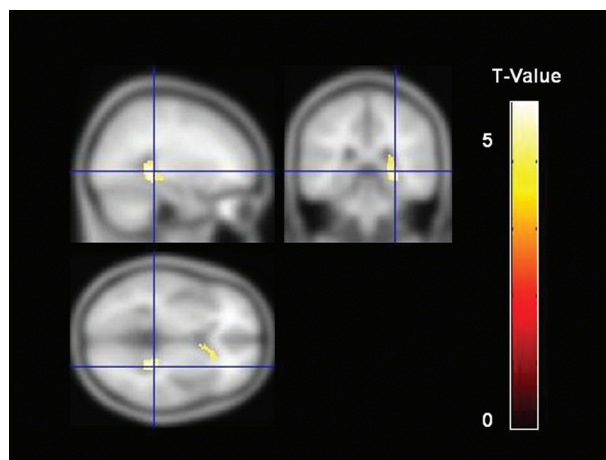


Fig. 2. Changes of white matter structure according to BPSD progression. Minimal atrophic changes around right inferior temporal regions were observed (FDR corrected $p < 0.05$, $T = 3.83$).

BPSD, Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia; FDR, False Discovery Rate.

3) 심한 BPSD를 보이는 AD 환자의 결질과 결질밀 변성의 변화

알츠하이머병 환자 중 NPI-Q 점수를 기준으로 상위 25%와 하위 25% 집단으로 나누어 분석한 결과 NPI-Q 점수가 높은 군, 즉 BPSD가 심한 군은 BPSD가 적은 군에 비해 양쪽 관자엽과 오른쪽 안쪽 관자엽과 오른쪽 췌기 소엽(Right cuneus) 부위의 위축을 보였다(FDR corrected $p < 0.05$, $T = 4.41$) (Fig. 4). 그러나 결질밀 구조에서는 큰 차이가 보이지 않았다.

고 찰

BPSD는 치매 환자, 특히 알츠하이머병 환자에서 주로 유병기간 중 후반기에 좀 더 빈도와 강도가 심해진다[17]. 그러나 BPSD의 세부증상은 임상적인 경과나 환자가 보이는 인지기능의 장애 정도 또는 기능장애와 순서대로 맞게 따라가는 것은 아니다[18, 19]. BPSD의 발현은 개인마다 다르며 뇌의 특정 부위 위축과 연관성이 있다는 보고가 있다. 또한 몇 가지 증상들, 예를 들어 '침망', '불안정/공격성' 등은 질병의 초기 상태에서 발현된다고 한다[18]. 또한 '망상', '환각' 증세와 같은 경우는 인지 기능의 빠른 감퇴와 연관성이 있으며 예후인자로서의 중요성이 있다[20, 21]. 치매환자에서 이상행동증상의 조기발현은 치매의 조기 발견 및 치료로 이어질 수 있다[22].

본 연구에서는 알츠하이머병 환자에서 BPSD와 뇌의 특정 부위의 연관성을 알아보려고 하였다. 그 결과 알츠하이머병 환자의 BPSD와 뇌의 기질적 변화 부위를 확인하였다.

결질의 변성을 살펴보면, 알츠하이머병에서 BPSD가 심할수록 양

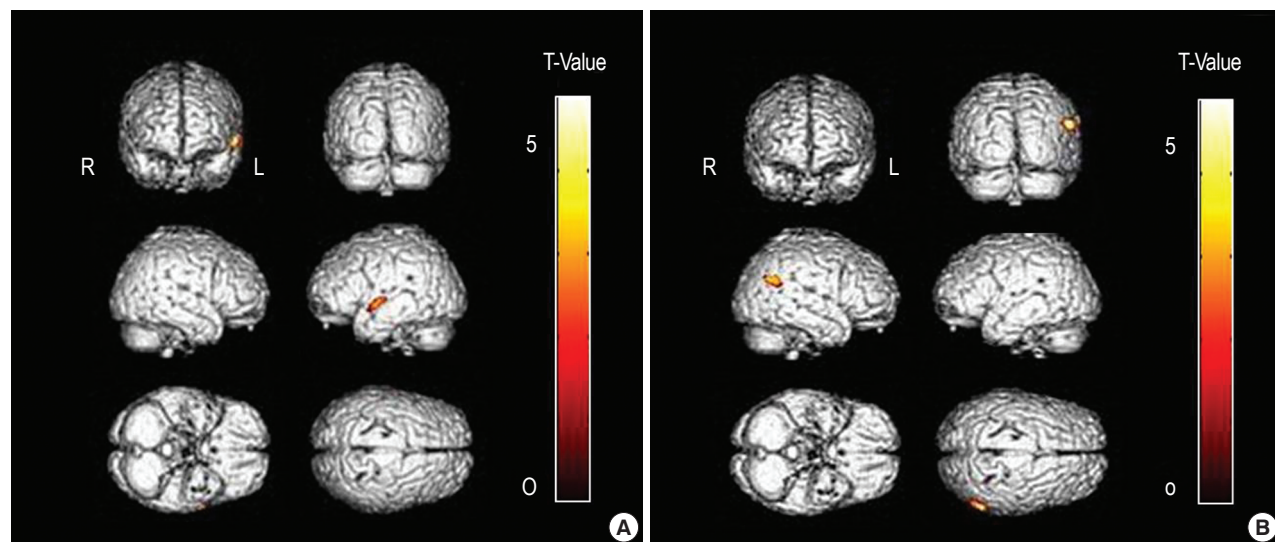


Fig. 3. Cortical changes according to positive versus negative symptoms of BPSD. (A) Left superior temporal gyrus atrophy were observed in hallucination items (uncorrected $p < 0.001$, $T = 2.40$). (B) Negative symptoms of BPSD, eg. dysphoria/depression were associated with right supramarginal gyrus atrophy (uncorrected $p < 0.001$, $T\text{-score} = 2.56$).

BPSD, Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia.

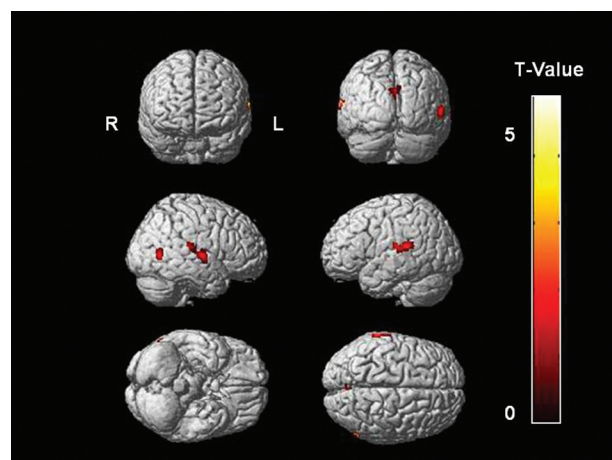


Fig. 4. Cortical atrophic patterns of severe BPSD group. Bilateral superior temporal lobe and cuneus atrophy were observed in AD with high NPI-Q severity score (FDR corrected $p < 0.05$, $T = 4.14$).

BPSD, Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia; NPI-Q, Brief Clinical Form of the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire; FDR; False Discovery Rate.

쪽 이마이랑과 마루이랑, 앞피다발의 변성이 두드러졌으나, 겹질밀 구조에서는 유의한 변화를 관찰할 수 없었다. 이런 결과들은 BPSD가 뇌의 전체적인 위축보다 이마엽과 마루엽을 포함하는 겹질의 특정 부위의 침범이 증상과 관련이 있음을 알 수 있었다.

또한 BPSD의 양상에 따라 위축되는 겹질의 차이를 알 수 있었는데, 양적 증상은 주로 왼쪽, 음적 증상은 오른쪽이 주로 위축이 될 때 나타났다. NPI-Q의 12개 세부항목에 따른 각각의 특징적인 겹질

변화를 관찰할 수 없었지만, 증상에 따른 뚜렷한 좌우의 편향성을 확인할 수 있었다[5-8]. 이전의 대부분의 연구는 양전자방출단층촬영술(PET)이나 뇌 단일광자방출컴퓨터 단층촬영술(SPECT) 분석을 통해 이루어졌다. 우울증상은 SPECT 분석을 통해 알츠하이머병과 전두측두엽치매군에서 마루엽과 관자엽의 혈류가 감소했다는 보고가 있었고[23, 24], 냉담은 SPECT과 PET 결과에서 앞쪽 띠이랑과 전두엽의 대사저하와 혈류감소를 보였다[25, 26]. 배회는 왼쪽 마루관자엽의 혈류장애가 보고된 바 있다[27]. 따라서 본 연구에서 겹질분석에서 나타난 뇌 위축 결과도 이러한 좌우 편향성에 대한 비슷한 양상을 보였다.

이번 연구에서 BPSD에 따른 백질 변성은 뚜렷한 관련이 없고, BPSD가 심한 군이 심하지 않은 군에 비해 마루엽과 이마엽 겹질 변성이 관찰되었다. 겹질밀 분석에서 유의한 변화를 관찰할 수 없었던 것은 물론 겹질의 위축과 BPSD가 관련이 있는 것으로 해석할 수도 있지만, VBM 분석 기법상 겹질밀 구조의 추출이 신뢰도가 떨어질 수 있어서 겹질밀 구조와 BPSD에 대한 증상관찰은 백질구조를 좀 더 관찰할 수 있는 다른 뇌 영상기법을 이용하여 추가적으로 재확인하는 작업이 필요할 것으로 생각한다.

본 연구 결과를 종합하면 다른 인지영역의 증상은 비교적 보존되어 있는 초기부터 BPSD가 나타난다면 뇌 위축이 이미 진행되어 있는 것으로 생각할 수 있고, BPSD가 알츠하이머병의 악화에 대한 판단지표로서의 역할에 대한 증거 자료가 될 것으로 생각된다.

지금까지 BPSD는 주로 이마엽 겹질 부위의 장애에 의한 증상이라고 알려졌지만[5], 본 연구에서는 이마엽과 함께 관자엽과 마루엽

의 위축이 두드러지는 차이를 보여 BPSD와 뇌의 특별한 구조적 위축에 대한 흥미로운 결과를 제시하였다.

결론적으로, 알츠하이머병의 BPSD 뇌의 구조적 변화와 연관성이 있고, 질환 초기부터 발생할 수 있으며, 겹질밀 변성과는 큰 연관성을 발견할 수 없었다. 또한 BPSD의 증상에 따른 행동 과다가 나타나는 양적 증상과 저하가 특징적인 음적증상은 좌우 편향성을 보였고 따라서 알츠하이머병뿐만 아니라 다른 치매에서 나타나는 BPSD도 유사한 결과를 보이는지에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Lyketos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: Findings from the Cache county study on memory in aging. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 708-14.
2. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46: 130-5.
3. Rubin EH, Kinschler DA. Psychopathology of very mild dementia of the Alzheimer type. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1017-21.
4. Kim JM, Shin IS, Jeong SJ, Gormely N, Yoon JS. Predictors of institutionalization in patients with dementia in Korea. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 101-6.
5. Lee DY, Choo IH, Kim KW, Jhoo JH, Yoon JC, Lee UY, et al. White matter changes associated with psychotic symptoms in Alzheimer's disease patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18: 191-8.
6. Rosen HJ, Allison SC, Schauer GF, Gorno-Tempini ML, Weiner MW, Miller BL. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain* 2005; 128: 2612-25.
7. Sultzer DL, Brown CV, Mandelkern MA, Mahler ME, Mendez MF, Chen ST, et al. Delusional thoughts and regional frontal/temporal cortex metabolism in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 341-9.
8. Bruen PD, McGeown WJ, Shanks ME, Venneri A. Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease *Brain* 2008; 131: 2455-63.
9. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
10. Kang Y. A normative study of the Korean-Mini Mental State Examination (K-MMSE) in the elderly. *Korean J Psychol* 2006; 25: 1-12.
11. Morris JC. Clinical Dementia Rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatr* 1997; 9(Suppl 1): 173-6.
12. Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, Smith V, MacMillan A, Shelley T, et al. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 233-9.
13. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gorngein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-14.
14. Choi SH. Assessment Scale for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD). *Dementia and Neurocognitive Disorders* 2004; 3: 9-13.
15. Choi SH, Na DL, Kwon HM, Yoon SJ, Jeong JH, Ha CK. The Korean version of the Neuropsychiatric Inventory: a scoring tool for neuropsychiatric disturbance in dementia patients. *J Korean Med Sci* 2000; 15: 609-15.
16. Kang SJ, Choi SH, Lee BH, Jeong Y, Halm DS, Han IW, et al. Caregiver-Administered Neuropsychiatric Inventory (CGA-NPI). *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17: 32-5.
17. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46: 130-5.
18. Marin DB, Green CR, Schmeidler J, Harvey PD, Lawlor BA, Ryan TM, et al. Noncognitive disturbances in Alzheimer's disease: frequency, longitudinal course, and relationship to cognitive symptoms. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 1331-8.
19. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Bravi D, Calvani M, Carta A. Longitudinal assessment of symptoms of depression, agitation, and psychosis in 181 patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1438-43.
20. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 47: 1113-24.
21. Lopez OL, Becker JT, Brenner RP, Rosen J, Bajulaye OI, Reynolds CF. Alzheimer's disease with delusions and hallucinations: Neuropsychological and electroencephalographic correlates. *Neurology* 1991; 41: 906-12.
22. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987; 48(Suppl 5): 9-15.
23. Sultzer DL, Mahler ME, Mandelkern MA, Cummings JL, Van Gorp WG, Hinkin CH, et al. The relationship between psychiatric symptoms and regional cortical metabolism in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7: 476-84.
24. Mendez MF, McMurtry A, Chen AK, Shapira JS, Mishkin F, Miller BL. Functional neuroimaging and presenting psychiatric features in fronto-

- temporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 4-7.
25. Benoit M, Koulibaly PM, Migneco O, Darcourt J, Pringuey DJ, Robert PH. *Brain perfusion in Alzheimer's disease with and without apathy: a SPECT study with statistical parametric mapping analysis. Psychiatry Res* 2002; 114: 103-11.
26. McMurtray AM, Chen AK, Shapira JS, Chow TW, Mishkin F, Miller BL, et al. *Variations in regional SPECT hypoperfusion and clinical features in frontotemporal dementia. Neurology* 2006; 66: 517-22.
27. Rolland Y, Payoux P, Lauwers-Cances V, Voisin T, Esquerré JP, Vellas B. *A SPECT study of wandering behavior in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 816-20.