

치매의 행동 및 심리 증상의 병태생리

손의주

상무병원 신경과

Address for correspondence

Eui Ju Son, M.D.
Department of Neurology, Sangmoo Hospital,
1240 Chipyeong-dong, Seo-gu, Gwangju
502-270, Korea
Tel: +82-62-600-7164
Fax: +82-62-600-7070
E-mail: euijson@yahoo.com

Pathophysiology of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia

Eui Ju Son, M.D.

Department of Neurology, Sangmoo Hospital, Gwangju, Korea

Human behavior is a result of complex process generated in circuits connecting cortex, limbic system, basal ganglia, thalamus, and etc. Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) reflect abnormalities of underlying brain function caused by genetic, structural, or environmental influences. The nature of BPSD is determined by lesion-related factors including location, size, and the laterality of the injury as well as involvement of neurotransmitter systems and host factors including cerebral atrophy, genetic factors, patient's gender, and the developmental phase of the brain at the time of the insult.

Key Words: Dementia, BPSD, Pathophysiology

서론

최근 인구의 노령화 및 이에 따른 치매 환자의 증가로 인하여 치매의 행동 및 심리증상(Behavioral and psychological symptoms of dementia, 이하 BPSD)을 접하는 기회가 빈번해지고 있다. 본 자료에서는 변연계(limbic system)의 신경생물학(neurobiology) 및 BPSD의 병태생리(pathophysiology)를 고찰하여 BPSD에 대한 이해를 돕고자 한다.

1. Neurobiological Basis of Behavior

Yakovlev는 중추신경계 기능을 계통발생학적으로 3단계로 나누어 기술한 바 있다. 각성과 자율신경기능을 담당하는 원시적 내부 핵은 감정, 동기부여 및 성격을 관장하는 변연계와 기저핵(basal ganglia)으로 둘러싸이고 이는 다시 미세한 운동조절, 상세한 감각전달, 행동(praxis), 인식(gnosis) 및 추상적 사고를 담당하는 대뇌 피질(neocortex)과 추체계(pyramidal system)로 둘러싸인다[1]. Mesulam은 변연계를 본능적 행동, 식욕, 사회성 인식 및 기분을 관장하는 amygdala-orbitofrontal limbic division과 기억의 암호화(memory encoding), 동기 부여(motivation), 주의력 및 skeletomotor effector를 관장하는 hippocampal-cingulate limbic division으로 분리하여 기술하였다[2].

Amygdala-orbitofrontal limbic division

Medial orbitofrontal cortex는 medial basal amygdala, infracallosal area 25, 24와 32, ventromedial temporal area 38, rostral insula 및 anterior entorhinal area와 상호 연결되어 있으며, lateral orbitofrontal cortex는 dorsal과 caudal basal amygdala, supracallosal area 24와 32, dorsolateral temporal area 38, inferior temporal cortex area 20 및 supplementary eye field in dorsal area 6과 상호 연결되어 있다.

Hippocampal-cingulate limbic division

Papez는 다양한 감각정보가 해마(hippocampus)로 들어와 fornix를 통해 mammillary body, mammillothalamic tract를 통해 anterior nucleus of thalamus, cingulate gyrus, retrosplenial cortex, 그리고 다시 hippocampus로 전해지며 경험의 의식 내 암호화(기억)가 이루어짐을 기술하였다[3]. Posterior cingulate (Brodmann area 23, 29/30)는 감각과 기억회로의 연결 고리로 posterior parahippocampal area 35/36, presubiculum, prefrontal area 46, caudal parietal area 7 및 frontal eye field area 8과 상호 연결되어 있으며, anterior cingulate (Brodmann area 24)는 내적으로 동기 부여된 욕구(internal motivational drive)와 외부로 향한 주의력(externally directed attentional mechanism)의 연결 고리로 anterior parahippocampal area 35/36, basal amygdala, prefrontal area 8, 9, 10과 46, caudal orbitofrontal cortex area 47, inferior temporal

Table 1. Neurological Disorders and Associated Behavioral Disorders

Neurologic Disorders	Associated Behavioral Disturbances
Alzheimer's disease	Apathy, agitation, depression, irritability, anxiety, psychosis
Dementia with Lewy bodies	Hallucination, delusion, depression
Frontotemporal dementia	Disinhibition, apathy
Vascular dementia	Depression, apathy, psychosis
Traumatic brain injury	Depression, disinhibition, apathy
Huntington's disease	Depression, OCD, irritability, apathy
Parkinson's disease	Depression, anxiety, psychosis (drug-associated)
Progressive supranuclear palsy	Apathy, disinhibition
Corticobasal degeneration	Depression
Gilles de la Tourette syndrome	OCD, hyperactivity-attention deficit disorder
Multiple sclerosis	Depression, euphoria, irritability, anxiety
Epilepsy (partial complex)	Depression, psychosis
HIV encephalopathy	Apathy

HIV, human immunodeficiency virus; OCD, obsessive-compulsive disorder.

pole area 38 및 rostral insula와 상호 연결되어 있다.

Subcortical limbic structure

Frontal-subcortical loops는 다른 대뇌 피질과 상호 작용하여 환경에 반응한 행동이 가능하게 한다[4]. 이 중 anterior cingulate subcortical circuit는 anterior cingulate에서 시작하여 ventral striatum, ventral pallidum, midline thalamic nucleus를 거쳐 다시 anterior cingulate로 연결되어 동기 부여된 행동(motivated behavior)이 가능하게 한다. Orbitofrontal subcortical circuit는 medial과 lateral orbitofrontal cortex에서 시작하여 ventromedial caudate, mediodorsal globus pallidus interna와 rostromedial substantia nigra pars reticulata, ventral anterior와 mediodorsal thalamus를 거쳐 다시 medial과 lateral orbitofrontal cortex에 연결되어 감정정보를 취합하여 주변상황에 적합하게 반응하게 한다.

Limbic Chemoarchitecture

대뇌피질에는 주로 aspartate, 글루탐산염(glutamate) 및 GABA 등이 작용하는 반면, 변연계에는 세로토닌, 아세틸콜린(Ach), 도파민 및 노르에피네프린(NE)이 작용하여 행동을 조절한다. 세로토닌은 raphe nuclei에서 생산되어 변연계(5-HT_{1A}, 5-HT₃ receptor)와 대뇌피질(5-HT₂ receptor)로 보내진다. Orbitofrontal circuit에서 세로토닌계의 기능저하는 우울증과, 기능향진은 강박 신경증(obsessive-compulsive disorders)과 관련된다. 뇌간(brain stem)의 pedunclopontine과 laterodorsal tegmental system에서 생산된 Ach은 기저핵과 시상(thalamus)으로, basal forebrain의 septum, vertical과 horizontal diagonal band of Broca 및 basal nucleus of Meynert에서 생

Table 2. Regional Correlates of Neuropsychiatric Symptoms

Neuropsychiatric Symptoms	Regional Dysfunction
Mania	Right inferomedial cortex, caudate nucleus, thalamus, temporal-thalamic projection
Depression	Left anterior frontal cortex, left caudate (in the acute post-stroke period)
Psychosis with first-rank symptoms	Left temporal cortex
Psychosis with misidentification	Right hemisphere
Obsessive-compulsive disorder	Orbital or medial frontal cortex, caudate nucleus, globus pallidus
Apathy	Anterior cingulate gyrus, nucleus accumbens, globus pallidus, thalamus
Disinhibition	Orbitofrontal cortex, hypothalamus, septum
Paraphilia	Medial temporal cortex, hypothalamus, septum, rostral brainstem

산된 Ach은 변연계와 대뇌피질로 보내진다. 콜린계의 기능저하는 무관심(apathy)과 환시(visual hallucination)에 관련된다. 도파민은 substantia nigra pars compacta에서 생산되어 sensorimotor striatum (D₂ receptor), amygdala와 frontal cortex (D₃와 D₄ receptor) 및 hippocampus와 hypothalamus (D₅ receptor)로 보내지며 정신병증상(psychosis)과 우울증에 관련된다. NE은 locus ceruleus에서 생산되어 대뇌피질, 해마, 소뇌 및 척수에 보내지며 불안과 우울증에 관련된다.

2. Pathophysiology of BPSD

BPSD의 발현 양상은 병소의 위치, 크기, 좌·우측여부 및 신경전달물질계(neurotransmitter system)의 침범을 포함한 병소 관련인자(lesion-related factors)와 뇌 위축(cerebral atrophy), 유전적 요인, 성별 및 질환 발생 당시의 뇌의 발달상태를 포함하는 숙주인자(host factors)에 의해 결정된다.

다양한 신경계 질환들에서 특유의 BPSD가 출현하지만(Table 1)[5], BPSD의 발현 양상은 원인질환의 종류보다는 질환이 어느 뇌 부위(brain region) 또는 circuits까지 진행되었는가에 의해 주로 결정된다(Table 2)[5]. 혈관성 치매, 외상성 뇌 손상, 퇴행성 뇌 질환, 또는 뇌 감염에 의한 orbitofrontal circuit의 침범은 탈억제(disinhibition)를 출현시킬 수 있으며, 다발성경화증, HIV 감염, 혈관성 질환, 또는 퇴행성 뇌 질환에 의한 anterior cingulate circuit의 침범은 무관심을 유발할 수 있다[6]. 특정 신경전달물질은 특정 BPSD와 연관을 가지며 해부학적 병소 부위와 함께 증상 발현의 중요한 결정인자가 된다. 무관심은 알츠하이머병(Alzheimer's disease, 이하 AD)[7], 전두측두엽 치매(frontotemporal lobar degeneration)[8], 진행성 핵상마비(progressive supranuclear palsy)[9] 및 파킨슨병에서 동반되

는 치매(Parkinson's disease with dementia)[10]를 포함한 퇴행성 신경질환에 의한 치매에서 나타나는 가장 저명한 BPSD이다. 무관심을 보이는 AD 및 경도인지기능장애(mild cognitive impairment) 환자에서 SPECT상 anterior cingulate의 대사저하가 보고되었으며[11, 12], AD에서 아세틸콜린 분해효소 억제제(cholinesterase inhibitor) 투여가 무관심을 호전시키는 것으로 보고되었다[13]. 이는 anterior cingulate circuit의 침범 및 콜린계의 기능저하가 무관심의 발현에 관련됨을 시사한다. 파킨슨병(Parkinson's disease, 이하 PD) 환자의 50%[14], AD 환자의 40%[7, 8] 정도에서 우울증을 경험한다. 우울증을 동반한 PD 환자에서 FDG-PET을 시행한 결과 inferior frontal 및 미상핵(caudate nucleus)의 대사 감소가 보고되었으며[15], 우울증과 전두엽 기능 장애를 동반한 PD 환자에서 selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) 치료 후 FDG-PET상 basal medial frontal region의 대사 증가가 보고된 바 있다[16]. 우울증을 가진 PD 환자에 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)의 감소가 보고되었으며[17], 부검상 locus ceruleus의 저명한 침범이 확인되었다[18]. 우울증을 동반한 AD 환자에서 FDG-PET상 전두엽의 대사 저하가 보고되었으며[19], 부검상 locus ceruleus, substantia nigra 및 dorsal raphe nuclei의 저명한 침범이 보고되었다[20]. 이는 orbitofrontal circuit의 침범과 세로토닌계, 노르에피네프린계 및 도파민계의 기능 저하가 우울증의 발현에 관여함을 시사한다. 정신병증상의 발현은 변연계의 기능 이상을 암시하나 정확한 병소 부위를 예측하기는 힘들다. 도파민이 감소된, 치료받지 않은 PD 환자에서 정신병증상이 드물고 도파민계 약물로 치료받은 경우 환자의 10%에서 정신병증상이 출현한다[21]. AD 환자에서 도파민계 기능이 유지되면서 콜린계 기능이 감소될 때 망상이 출현하며, 아세틸콜린 분해효소 억제제 및 무스카린성 아세틸콜린 수용체 촉진제(muscarinic Ach receptor agonist)로 치료받은 경우 망상이 감소함이 보고되고 있다[22, 23]. 이상의 소견은 변연계내에서 도파민계와 콜린계의 불균형이 정신병증상 발현에 중요한 역할을 함을 시사한다. 뇌 병소 부위가 좌측 또는 우측인가는 BPSD의 발현에 영향을 미친다. 좌측 뇌에 발생한 뇌졸중 후에 우울증이 더 자주 발생하며[24], psychosis with Schneiderian first-rank symptoms은 좌측 측두엽 간질에서, psychosis with misidentification symptoms은 우측 대뇌 반구의 병변에서 자주 동반된다.

뇌의 발달 단계에 따라 뇌 질환 후 발생하는 BPSD가 달라진다. 청소년기에 시작하는 헌팅턴병(Huntington's disease), idiopathic basal ganglia calcification, metachromatic leukodystrophy 및 측두엽 간질에서 성인에서보다 정신병증상이 더 자주 출현하며[25-28], 유행성 뇌염을 앓은 후 어린이에서는 tics 및 행동장애(conduct disorder)가, 성인에서는 파킨슨증(parkinsonism) 및 기분장애(mood disturbances)가 흔히 발생한다[29]. 성별은 BPSD의 발현에 영향을 미친다. 소녀에서 소년보다 간질과 관련된 정신병증상 발현이 빈번하고[28], 여자에서 남자보

다 뇌졸중 후 우울증이 빈발한다[24]. 뇌 예비용량(Cerebral reserve capacity)은 유전적 및 환경적 요인에 의해 결정되며 뇌 질환 시 BPSD의 발현에 관여한다. 지능 및 교육 수준이 높은 사람은 지능 및 교육 수준이 낮은 사람에 비해 AD가 발현할 가능성이 낮으며[30], 뇌 위축이 심한 사람에서 뇌졸중 후 우울증이 더 자주 발생한다[24].

결론

대뇌 피질, 변연계, 기저핵 및 시상 등을 연결하는 circuits는 인간의 행동을 조절하며 유전적, 구조적 또는 환경적 요인에 의한 뇌의 기능 이상은 BPSD로 표현된다. 이때 병소관련인자 및 숙주인자들의 상호작용에 의하여 BPSD의 발현 양상이 결정된다. BPSD의 적절한 치료를 위해서는 발병기전에 대한 정확한 이해가 필요하며 향후 SPECT, PET, functional MRI 등을 이용한 연구는 BPSD에 대한 이해의 폭을 더 넓혀줄 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Yakovlev PI. Motility, behavior, and the brain. *J Nerv Ment Div* 1948; 107: 313-5.
2. Mesulam MM. Patterns in behavioral neuroanatomy: association areas, the limbic system, and hemispheric specialization. In: Mesulam M-M ed. *Behavioral Neurology*. Philadelphia: F.A. Davis Company, 1985: 1-70.
3. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry* 1937; 38: 725-33.
4. Mega MS, Cummings JL. Frontal subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 358-70.
5. Cummings JL, Mega MS. Principle of neuropsychiatry. In: Cummings JL, Mega MS. *Neuropsychiatry and behavioral neuroscience*. New York: Oxford University Press. 2003: 61-9.
6. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; 50: 873-80.
7. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46: 130-5.
8. Levy ML, Miller BL, Cumming JL, Fairbanks LA, Craig A. Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Behavioral distinction. *Arch Neurol* 1996; 53: 687-90.
9. Litvan I, Mega MS, Cummings JL, Fairbanks L. Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1996; 47: 1184-9.
10. Aarsland D, Cummings JL, Larsen JP. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 184-91.

11. Benoit M, Dygai I, Migneco O, Robert PH, Bertogliati C, Darcourt J, et al. Behavioral and psychological symptoms in alzheimer's disease. Relation between apathy and regional cerebral perfusion. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 511-7.
12. Migneco O, Benoit M, Koulibaly PM, Dygai I, Bertogliati C, Desvignes P, et al. Perfusion brain SPECT and statistical parametric mapping analysis indicate that apathy is a cingulate syndrome: a study in Alzheimer's disease and nondemented patients. *Neuroimage* 2001; 13: 896-902.
13. Mega MS, Masterman DM, O'Connor SM, Barclay TR, Cummings JL. The spectrum of behavioral responses with cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 1388-93.
14. Tandberg E, Larsen JP, Aarland D, Cummings JL. The occurrence of depression in Parkinson's disease: a community-based study. *Arch Neurol* 1996; 53: 175-9.
15. Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B, Preziosi T, Andrezejewski PL, Dannals RF, et al. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990; 28: 57-64.
16. Mayberg H, Mahurin RK. Parkinson's depression: discrimination of mood-sensitive and mood-insensitive cognitive deficits using fluoxetine and FDG-PET. *Neurology* 1995; 45 (Suppl 4): A166.
17. Mayeux R, Stern Y, Cote L, Williams JB. Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1984; 34: 642-6.
18. Chan-Palay V, Asan E. Alteration in catecholamine neurons of the locus coeruleus in senile dementia of the Alzheimer type and in Parkinson's disease with and without dementia and depression. *J Comp Neurol* 1989; 287: 373-92.
19. Hirono N, Mori E, Ishii K, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T, et al. Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50: 380-3.
20. Zubenko GS, Moossy J, Kopp U. Neurochemical correlates of major depression in primary dementia. *Arch Neurol* 1990; 47: 209-14.
21. Cummings JL. Behavioral complications of drug treatment of Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 708-16.
22. Cummings JL, Gorman DG, Shapira J. Physostigmine ameliorates the delusions of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 536-41.
23. Bodick NC, Offen WW, Levey AI, Cutler NR, Gauthier SG, Satlin A, et al. Effects of Xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1997; 54: 465-73.
24. Robinson RG. *The Clinical Neuropsychiatry of Stroke*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1998.
25. Morris M. Psychiatric aspects of Huntington's disease. In: Harper PS, ed. *Huntington's Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1991.
26. Cummings JL, Gosenfeld LF. Calcification of the basal ganglia: case report and review. *Biol Psychiatry* 1983; 18: 591-601.
27. Hyde TM, Ziegler JC, Weinberger DR. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy. *Arch Neurol* 1992; 49: 401-6.
28. Trimble MR. *The Psychosis of Epilepsy*. New York: Raven Press, 1991.
29. Schaette S, Cummings JL. Encephalitis lethargica: lessons for the contemporary neuropsychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7: 125-34.
30. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Mendes de Leon CF, Arnold SE, et al. Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology* 2003; 60: 1909-15.