

기억의 메커니즘 및 기억장애 질환

양동원

가톨릭의과대학 신경과학교실

Mechanism of Memory and Disorders of Memory

Dong-Won Yang, M.D.

Department of Neurology, The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul, Korea

Among the cognitive processes, the ability to acquire and retain information about the world around us and our experience is vital for the survival of human. This ability, i.e., learning and memory, is mediated by multiple cognitive and neural systems. The hypothetical stages of memory are divided in several steps such as registration, encoding, storage, access, and retrieval. For the good memory, every steps of memory process should be performed successfully. There are several subtypes of memory systems like working memory, semantic memory, episodic memory, as well as memory for skills and procedures. Anatomical structures that are important in memory are different according to the subtypes of memory systems. The medial temporal lobe, thalamic structures and their connections are important for the episodic memory. The frontal lobe is associated with the working memory and the lateral temporal cortex is associated with the semantic memory. Basal ganglia and cerebellum are associated with procedural memory. Many disorders leading to amnesia can affect different structures of brain and cause different patterns of memory dysfunctions. This review helps clinicians and researchers to know the systems and biological structures of memory and to understand the variable clinical features of the amnesic patients.

Key Words: Memory, Learning, Episodic, Semantic, Working

Address for correspondence

Dong-Won Yang, M.D.
Department of Neurology, The Catholic University of Korea, College of Medicine, 62 Youido-dong, Youngdeungpo-gu, Seoul 150-010, Korea
Tel: +82-2-3779-1323, Fax: +82-2-783-9532
E-mail: neuroman@cmc.cuk.ac.kr

서론

뇌가 가지는 기능은 여러 가지가 있지만 가장 중요한 것은 기억일 것이다. 만일 인간에게 기억이 없다면 일상 생활을 수행하기 힘들고 생존에도 문제가 된다. 기억은 뇌의 거의 모든 기능과 연관을 맺으며 기억에 관련된 뇌 구조물은 다양하고 거의 모든 뇌 부위들과 밀접하게 연결되어 있다. 치매 특히 알츠하이머병 환자에서 가장 초기에 나타나는 증상이 기억장애로 기억 과정과 이와 관련된 구조를 이해하는 것이 질환을 이해하는데 많은 도움이 된다. 이 글에서는 기억의 종류를 알아보고 기억이 어떤 기전을 통해 형성되는지를 알아보고자 한다. 그리고 기억과 관련된 뇌의 여러 해부학적 구조물과 연결회로의 역할을 알아보고 특정 뇌 질환이나 뇌 병변에 따른 기억력 장애의 차이에 대하여 알아본다.

1. 기억의 단계와 기억의 종류

기억의 단계는 몇 가지로 분류되는데 정보를 등록(registra-

tion)하고 부호화(encoding)하는 과정, 저장(storage)하는 과정, 기억의 장소로 접근(access)하여 인출(retrieval)하는 과정으로 나뉜다.

부호화는 감각 기관을 통해서 뇌로 들어온 정보가 학습되면서 기억되는 처음 과정을 말하는 것이다. 부호화를 통하여 정보가 일단 저장 되지만 저장된 정보가 계속적으로 유지되고 더욱 확고한 기억으로 저장이 되기 위해서는 부호화 후의 과정을 밟아야 하는데 이 과정을 응고화(consolidation)라고 한다. 기억의 응고화가 잘 되지 않으면 기억의 망각이 빠르게 일어나며 기억의 유지가 힘들게 된다. 인출은 장기기억으로 저장된 내용을 의식적으로 불러내는 과정을 말한다. 인출의 방법에는 회상(recall)과 재인(recognition)이 있다. 회상은 기억의 내용을 의식적으로 불러내는 것이고 재인은 힌트를 주면서 불러내는 것이다. 예를 들어 여러 단어를 반복하여 불러주고 일정 시간이 지난 후 불러준 단어를 생각하게 하는 것은 회상이고, 여러 단어를 불러주면서 그 중에서 이전에 불러준 단어를 골라 보게 하거나 단어를 불러주고 이전에 들었던 것인지 아닌지를 맞추어 보는 것은 재인에 해당한다. 대부분의 경우 회상이 재인보다 어렵다. 하지만 전두엽 손상 환자나 피질하혈관성치매 같이 회상은 힘들어 해도 재

인은 잘하는 경우가 있는데 이 경우 기억의 부호화와 저장은 잘 되지만 인출의 장애가 있음을 의미한다. 기억 저장의 장애가 있는 경우에는 회상과 재인에서 동시에 장애를 보인다.

1) 단기기억(short-term memory)과 장기기억(long-term memory)

단기기억은 작업기억(working memory)이라고도 하는데 정보를 단기간 저장하여서 이것을 이용하여 다음의 일을 수행할 수 있는 과정을 말한다. 예를 들면 114에 전화를 걸어서 교환원이 전화 번호를 알려주면 그 번호를 기억했다가 전화를 거는 동안 기억하는 것을 말한다. 뇌로 들어온 정보가 장기기억으로 굳어지기 전 일시적으로 머무는 것으로 Digit Span 같은 검사로 알아볼 수 있다. 피검사자에게 4-1-8-7-3의 숫자를 불러주고 이 숫자를 거꾸로 대답하는 과제를 시킬 때, 대답을 하기 위해서는 계속하여 4-1-8-7-3을 기억하고 있어야 한다. 작업기억의 특징은 특정 일을 수행하고 나면 보통 작업기억이 지워져 버린다는 것이다. 교환원에게서 들은 전화번호를 다시 기억하려고 하여도 잘 생각이 나지 않는 것과 같다. 정상인의 단기기억은 일반적으로 7 ± 2 개의 숫자를 기억한다. 의외적인지는 모르지만 전화번호가 7-8개 자리로 구성된 것은 인간이 가진 단기기억의 용량을 고려한다면 참으로 합리적이다.

장기기억은 새로운 것을 배우고 일정 시간이 지난 후 다시 기억할 수 있는 것을 말한다. 우리가 일상 생활에서 경험했던 일이나 학습하였던 내용들이 시간이 지나 후 다시 기억으로 되살아나는 것은 대부분 장기기억에 해당한다. Remote memory는 장기기억의 일종으로 과거에 반복적으로 학습되어 기억이 견고하게 굳어진 것을 말하는 것으로 보통 과거에 일어났던 개인적인 일(작년 여름 휴가 때 어디 다녀왔습니까?)이나 사회적인 사건(우리나라에서 올림픽은 몇 년도에 개최되었나요?) 등을 물어보면 알 수 있다.

장기기억을 나누는 방법에는 몇 가지가 있는데 보통 서술기억(declarative memory)과 절차기억(procedural memory)으로 나눈다. 절차기억은 무의식적으로 기억되는 것으로, 비서술기억(nondeclarative memory)이라고도 하고, 자전거 타는 법, 테니스 치는 기술 또는 동물의 조건반사 등이 이에 해당한다. 서술기억이 무엇을 아는 것(knowing what)이라면 절차기억은 어떻게 하는 지를 아는 것(knowing how)에 대한 기억이다. 서술기억은 일화기억(episodic memory)과 의미기억(semantic memory)으로 나누어 지는데, 일화기억은 특정 사건이나 개인의 경험을 말하는 것으로 '내가 어제 오전에 누구와 몇 시경에 어디서 만나서, 그곳에서 나눈 이야기는 무엇이었나'와 같은 내용이다. 이와는 달리 의미기억은 일상 생활에서 접하는 일반적인 사실, 법칙, 원리를 이야기 하는 것으로, 예를 들면 '런던은 영국의 수도이다', '돌고래는 포유류에 속한다', '공은 둥글다', '코끼리는 쥐보다 크다', '물건은 아래로 떨어진다' 등이다. 의미기억은 특정한 일화기억에서 경험으로 생겨날 수 있지만 시간이

지나면 이런 일화기억은 시간 개념을 잃고 의미기억만 남게 된다. 한편 일화기억과 비슷한 개념으로 근원기억(source memory)이라는 것이 있는데 이것은 사건이 언제 어디서 누구에게서 일어났 것인지를 기억하는 것으로, 예를 들어 대학교 시절 프로이드의 꿈의 해석이라는 강의를 들었던 것과 그 내용을 기억하지만 어느 교수님에게서 어느 장소에서 배웠는지를 기억하지 못하는 것은 근원기억이 떨어진 것이다.

2) 외현기억(explicit memory)과 암묵기억(implicit memory)

기억을 분류하는 다른 방법에는 외현기억과 암묵기억이 있다. 외현기억은 일화기억과 의미기억들 중에서 의식적으로 생각해낼 수 있는 기억들을 말한다. 암묵기억은 의식이 관여하지 않는 것으로 절차기억, 초회감작(priming), 고전적인 조건반사들이 여기에 해당한다. 절차기억은 기술학습(skill learning)이라고 하는데 반복적으로 감각과 운동이 관련된 기술을 배우면(예: 자전거 타기, 테니스 치기 등) 나중에 같은 행동을 했을 때 수행능력이 빨라진다는 것이다. 외현기억과 다른 점은 학습이 느리고, 서서히 능력이 향상되고, 잘 잊혀지지 않는다는 것이다. 일단 습득이 되면 절차기억은 의식적으로 접근하기가 힘들거나 불가능하다. 예를 들면 자전거를 타거나 타이핑을 직접 하는 것보다 그것을 어떻게 하는 지 방법을 설명하는 것이 더 어렵다. 초회감작은 이전에 경험했던 정보가 나중에 기억 회상 시 의식하지 않아도 다른 것들 보다 먼저 나올 가능성이 높아지는 것을 말한다. 예를 들어서 세 가지의 단어 목록(기차, 사과, 어머니)을 여러 번 읽게 하고 나중에 '기'로 시작되는 말에는 어떤 것들이 있느냐?고 물었을 때 무의식적으로 기차란 단어가 기억, 기린 등과 같은 단어들 보다 먼저 머리에 떠오르는 현상을 말하는 것이다(Fig. 1).

2. 기억과 관련된 뇌 구조물

기억장애와 관련된 질환들은 Table 1과 2에 기술된 것처럼 다양하고 이 질환들이 침범하는 기억과 관련된 뇌 구조물도 다양하다(Table 3).

1) 일화기억과 관련된 뇌 구조물

역사적으로 H.M.이라는 환자를 통해 내측 측두엽이 일화 장기기억에 매우 중요하다는 것을 알게 되었다. H.M.은 난치성 간질을 앓았는데 이를 치료하기 위하여 양측 측두엽의 해마와 편도핵을 절제하였다. 이 수술 이후 H.M.에게 심한 일화와 관련된 기억장애가 수십 년에 걸쳐서 지속적으로 나타났다. H.M.은 다른 사람과 대화한 내용을 수분이 경과하면 전혀 기억을 못하고, 수년간 자신의 인지기능을 검사한 의사도 항상 처음 보는 사람처럼 대하였다[1]. 실험적으로 원숭이와 같은 유인원에게 내측 측두엽을 절제하면 같은 현상이 생긴다. 이러한 사실은 내측 측두엽에 있는 해마와 편도핵이 일화기억에 관련된 중요한

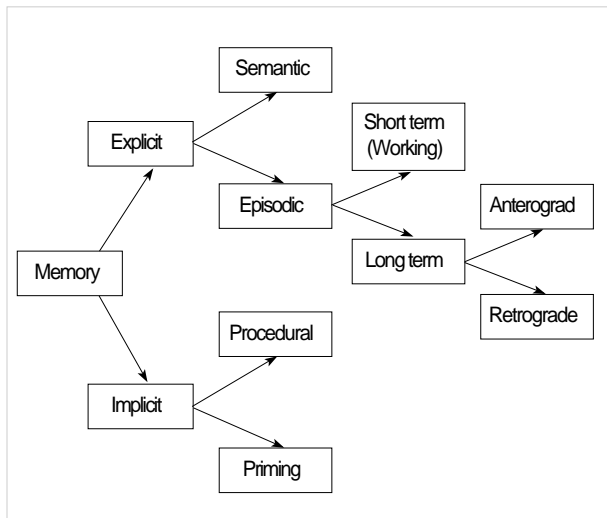


Fig. 1. 기억의 종류와 분류체계

Table 1. 급성 기억장애와 관련된 질환

Cerebral ischemia
Medial temporal lobe
Basal forebrain
Thalamus
Herpes encephalitis
Transient global amnesia
Traumatic brain injury
Hypoglycemia
Anoxia/hypoxia
Wernike-Korsakoff syndrome
Drug intoxication
Epilepsy
Migrane
Psychic disorder

Table 2. 만성/퇴행성 기억장애와 관련된 질환

Alzheimer's disease
Vascular dementia
Frontotemporal lobal degeneration
Non Alzheimer degenerative dementias
Tumor
Normal pressure hydrocephalus
Deression
Metabolic problems (hypothyroidism, vitamin B12 deficiency)

신경회로임을 말해준다. 기억과 관련된 신경회로는 두 가지의 해부학적인 연결을 가지는데 첫 번째는 해마에서 시작하여 뇌활(fornix)을 거쳐서 유두체로 가는 것이다. 유두시상로(mamillo-thalamic tract)를 통하여 유두체는 시상의 전핵으로 기억의 신호를 전달하고 여기서 후대상회전(posterior cingulate cortex)으로 연결된다. 해마에서부터 시상의 전핵까지의 연결을 Papez circuit라고 하여 기억에서 아주 중요한 역할을 담당한다. 대상회전에서 다시 해마로 신호가 연결되면서 해부학적 연결 고리는

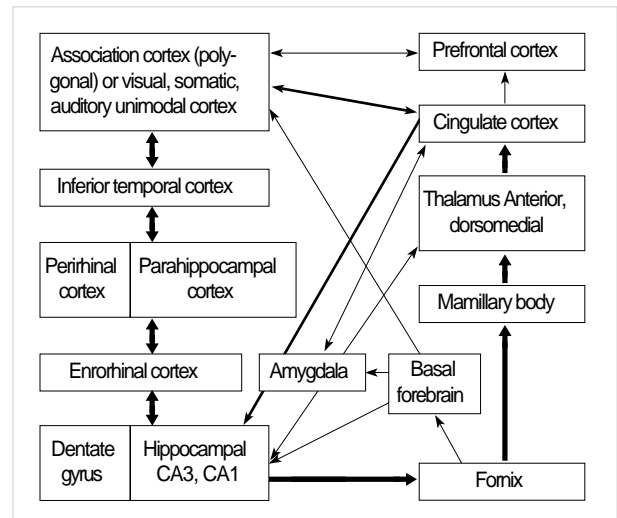


Fig. 2. 기억과 관련된 뇌 구조물의 연결구조

Table 3. 기억장애를 일으키는 질환과 침범되는 뇌 구조물

Etiology	Most common lesion site
Cerebral infarctions, ruptured aneurysm	Limbic nuclei of the thalamus (paramedian, polar artery), hippocampus, genu portion of internal capsule, orbitofrontal cortex, basal forebrain (anterior communicating artery)
Intracranial tumor	Limbic thalamus, medial temporal lobe, posterior cingulate gyrus, fornix, orbitofrontal cortex
Closed head injury	Orbitofrontal cortex, temporal pole
Viral infection	Limbic and paralimbic cortex
Avitaminoses (e.g., thiamin deficiency)	Limbic thalamus, mammillary bodies
Neurotoxin	Hippocampus
Temporal lobe epilepsy	Temporal lobe, hippocampus
Degenerative disease	Entorhinal cortex, Hippocampal formation, amygdale, perfrontal and inferotemporal cortex
Anoxia or hypoxia (e.g., after heat attack or drowning)	Hippocampus
Dugs	Limbic system
Paraneoplastic (limbic encephalitis)	Limbic system

완성된다[2]. 이 고리 안에는 뇌활을 통한 해마와 사이막핵(septal nucleus)과의 상호 연결이 포함된다. 또 다른 한가지의 연결 고리는 편도핵, 시상과 전전두엽(prefrontal lobe)을 포함한다. 편도핵에서 시상의 배내측핵으로 연결되고 여기서 다시 전전두엽으로 연결된다. 전전두엽에서는 다시 편도핵과 상호 연결을 이룬다. 일화기억과 관련되는 구조물과 연결회로는 크게 내측측두엽, 시상, 기저전뇌(basal forebrain) 세가지로 나누는데 세 가지 뇌 구조물이나 이를 연결하는 연결 통로의 어느 곳에 손상이 있어도 일화기억은 손상된다(Fig. 2).

(1) 내측측두엽(medial temporal lobe)

해마, 해마옆이랑(parahippocampal gyrus), 편도핵은 내측 측두엽을 이루는 구조물들이다. 해마형성(hippocampal formation)은 해마와 치아이랑(dentate gyrus)으로 구성된다. 해마형성과 해마옆이랑은 서로 폐쇄 회로로 연결된다. 구상회(subiculum)와 entorhinal cortex는 해마형성과 뇌의 전 후 부위의 연합 피질의 여러 부분을 연결하는데 중요한 역할을 한다. 해마로 들어가는 중요 구심성 경로는 흥분성으로 주로 구상회와 entorhinal cortex로부터 들어오는데 이들은 시상의 내측부, 변연계(limbic system), 대뇌피질, 콜린성의 septal fiber와 연결된다. 억제성 신호는 반대편 해마에서 들어온다. 뇌활은 해마로부터 신경 신호가 나가는 중요 통로로 해마, 구상회, entorhinal cortex의 글루타민성 흥분 신호를 받아서 사이막핵, 유두체, 시상(전, 배측, intralaminar)의 핵, 편도핵, nucleus accumbens, 후안와전두엽(posterior orbitofrontal cortex), 대상회전으로 연결된다. 해마에서 나가는 신경 신호는 entorhinal cortex를 거쳐서 뇌의 광범위한 곳에 영향을 미친다.

해마의 CA1 sector (Sommer's sector)의 large pyramidal cell은 흥분성의 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체를 많이 가지고 있어 대사가 매우 활발하지만 저산소증에 매우 민감하여 심장 정지 이후에 허혈성 손상을 쉽게 받아 기억력 저하의 원인이 된다. 심정지 이후 의식을 회복한 후 심한 선행성 기억장애를 보였던 환자(R.B)는 6년 후 시행한 부검에서 CA1 부분에 국한된 병변을 보였다[3]. 이들 환자를 대상으로 실시한 MRI에서 측두측두엽의 위축이 발견되고 기능적뇌영상 검사에서는 시상의 당대사가 떨어져 해마와 시상이 관련됨을 알 수 있다[4, 5]. 치아이랑이나 해마의 afferent fiber에 짧지만 반복되는 자극을 가한 후 3주 후 같은 자극을 가했을 때 excitatory post-synaptic potential (EPSP)이 3-4배 증가하면서 2시간 이상 지속된다는 것이 알려져 있다. 이것을 long term potentiation (LTP)라고 하는데 해마에서 담당하는 기억력, 신경세포의 가소성(plasticity)과 관련되고, 해마에서 나타나는 경련에 대한 낮은 역치를 설명해준다. 반복적인 전기 자극으로 LTP가 생긴다는 것은 반복적인 자극이 신경 세포 사이의 신경연접에 구조나 기능적인 변화를 일으키는 것을 의미한다. 이러한 변화는 신경연접의 신경 전달 물질 중 glutamate 수용체를 통해 일어난다. Glutamate 수용체는 quisqualate 또는 kainate (Q/K)와 NMDA 수용체가 있는데 이중 NMDA 수용체가 관여하여 칼슘을 세포내로 유입 시키면서 세포막 전위를 탈분극 시킨다. 한편 NMDA 수용체로 인한 칼슘의 유입은 2차 신호전달 체계를 활성화시켜 여러 가지 단백질의 합성을 자극하여 신경연접의 구조적인 변화를 일으킨다. 신경연접의 이런 구조적인 변화는 전기 자극 시 지속적인 흥분을 가능하게 하는 LTP를 일으켜 해마로 들어온 정보가 계속 기억될 수 있도록 한다.

해마에만 국한된 병변이 있는 경우에 신경 손상 이전의 일을 회상하는 것이 가능하므로 기억은 해마에 직접 저장되지 않는

다는 것을 알 수 있다. 해마가 담당하는 기능은 생활에서 얻는 여러 경험이나 정보들을 한꺼번에 묶어서 창고나 서가에 장기간 보관할 때 정보를 저장한 곳의 위치를 알 수 있는 주소록을 만드는 것과 같은 일을 하는 것으로 생각된다. 일단 학습이 되면 이 기억들은 대뇌피질의 여러 곳에 흩어져 분포한다.

내측 측두엽의 손상된 범위에 따라 기억 손상의 정도도 차이나는데 내측 측두엽의 구조물이 더 많이 손상될수록 일화기억의 손상 정도는 심해진다. 예를 들어 해마와 치아이랑과 구상회에 국한된 손상인 경우 entorhinal cortex, perirhinal cortex, 해마옆이랑을 포함한 넓은 병변 보다 기억의 손상이 심하지 않다. 한쪽의 해마형성의 손상이 있는 경우보다는 양쪽의 손상이 있는 경우 더 심한 기억장애가 나타난다[6]. 해마에서 유두체로 연결되는 뇌활이 손상 되면 일화기억의 영구적인 손상을 남기게 된다[7].

역행성 기억장애에 대하여는 두 가지의 이론이 있는데 consolidation 이론은 해마와 내측 측두엽의 구조물들이 기억의 응고화에 중요한 역할을 하지만 이런 역할은 일정한 기간 동안이라는 것이다[8, 9] 해마의 CA1에 국한된 뇌 손상은 기억손상 발생 전 1-2년 전까지의 내용에 대한 기억 손상을 일으킨다. 해마의 주변을 포함한 더 심한 영역의 손상 시에도 15년 이전의 기억에는 손상을 일으키지 않는 것으로 나타난다. 학습의 초반에는 해마가 학습의 내용과 관련된 대뇌피질의 여러 부분과의 연관관계를 유지하게 된다. 그 후 기억의 일부가 되살아 나게 되면 해마는 일종의 지시자(pointer)와 같은 역할을 하여서 그 기억과 관련된 여러 대뇌피질을 동시에 자극하게 된다. 이러한 것이 반복이 되면 대뇌피질 사이에 상호 연결이 완성이 된다. 응고가 완성되면 기억을 떠올릴 때 해마의 개입 없이도 이들 대뇌피질끼리만 서로 활성화되어서 기억 회상이 된다. 최근에는 아주 오래된 장기기억이라도 기억 회상 시에 항상 해마가 관여를 해서 새로운 부호화를 통하여 해마-피질의 연결을 이루어 기억의 공간적인 구조를 형성한다는 multiple memory trace 이론도 있다[10].

일과성전기억상실증(Transient Global Amnesia, TGA)은 국소신경 증상이나 증후 없이 갑자기 기억장애가 발생해서 24시간 이내에 회복하는 것을 특징으로 하는 질환이다. 환자들은 증상이 있는 동안에 의식이 뚜렷한 상태에서 같은 질문을 반복해서 물어보는 진행성 기억장애를 보이고 기억장애가 회복되면 증상이 있었던 동안의 일을 기억 못하는 특징적인 증상을 보이고 가끔씩은 후향성 기억장애를 보이기도 한다. 1956년 Bender에 의해 처음 증례가 보고되었고, 1964년 Fisher와 Adams에 의해 임상적으로 분석되어 발표된 이후부터 이 질환의 병리기전에 관해 많은 연구가 이루어져 왔다. 그러나 아직까지도 정확한 발생 기전은 알려져 있지 않고, 일과성 허혈발작[11], 간질[12], 뇌정맥 울혈 또는 편두통[13]과의 관련성에 대해 논의되어 왔다. Hogdes와 Warlow의 definite TGA의 진단기준은 첫째, 증세를 보일 때 처음부터 관찰한 사람이 있어 이로부터 정확한 정보를 얻을 수 있어야 한다. 둘째, 분명한 순행성 기억장애가 있어야 한다. 셋째, 의식이나 자의식(personal identity)의 변화가

없고 인지기능의 장애는 기억력에 국한 되어야 한다. 넷째, 국소 신경학적인 증상이나 증후를 동반하지 않아야 한다. 다섯째, 간질증세가 없어야 한다. 여섯째, 증상은 24시간 이내에 회복되어야 한다. 일곱째, 최근에 발생한 두부 손상이나 활동성 간질의 과거력(최근 2년 이내에 간질의 발생이 있거나 약을 먹었던)이 없어야 한다[14].

TGA는 그 특성상 증상이 금방 사라져 증상이 있을 때 검사를 하는 것이 힘들지만 증상이 있을 때 실시한 몇몇 SPECT 검사에서 혈류가 감소한다고 알려진 곳은 해마를 포함하는 좌측 또는 양측 내측측두엽, 좌측 시상, 전전두엽(prefrontal lobe) 등으로 다양하다[15]. 환자들의 임상 양상과 기능적 뇌영상 검사를 종합하면 침범하는 병변은 내측측두엽의 변연계가 관계될 것으로 생각된다.

편도핵은 해마와 많은 상호 연결을 가지고 있어도 기억에 대한 역할은 아직 잘 알려 있지 않다. 양쪽의 편도핵을 모두 절제하는 경우에도 실제로 심한 기억력의 저하를 나타내지 않는다. 편도핵은 감정에 대한 장기기억을 만드는데 필수적인 것으로 알려져 있는데, 정보 학습 시에 감정적인 의미를 부여하여 기억을 강화시키는 작용을 한다[16]. 슬프거나 불행했던 시기에 경험했던 일들이 오랫동안 생생하게 기억되는 것도 이런 이유 때문이다.

(2) 전두엽(frontal lobe)

전전두엽 손상 환자에서 나타나는 일화기억의 이상은 내측 측두엽의 손상에서 나타나는 것과는 확연히 다르다. Hecaen과 Albert 등은 전두엽의 손상에서 나타나는 기억력의 장애를 기술하였는데 이때 나타나는 기억장애는 집중력과 수행능력의 장애로 인하여 학습이나 회상의 효율성이 떨어지기 때문이라고 하였다. 전전두엽의 손상 시에는 단어목록을 이용한 기억력 검사에서 기억의 인출 장애가 나타나지만 회상보다는 재인 검사에서 성적이 좋아진다. 이것은 전전두엽의 손상 시 정상적으로 정보가 저장되지만 효과적으로 인출 하지 못하면서 기억장애가 나타나는 것으로 생각된다[17].

전전두엽의 손상이 오면 사건의 종류는 기억하지만 사건이 발생한 순서를 기억 하지 못하는 현상이 생긴다. 또한 전전두엽의 손상은 meta-memory와 자신이 가진 기억 능력의 정도를 제대로 판단하지 못하는 장애를 일으킨다. Meta-memory는 기억을 잘하게 도와주는 일종의 전략으로 예를 들면 시험 때 외워야 할 내용들의 첫자만을 따서 말을 만들어서 외운다든지, 가상적인 이야기를 지어내어 외우는 것들이 여기에 해당한다. 요약하면 전전두엽의 손상 시에는 기억의 부호화와 인출이 잘되도록 도와주는 학습이나 기억과 관련된 계획성, 구조성, 전략의 저하를 일으켜 기억력이 떨어진다.

전전두엽의 손상 부위에 따라서 일화기억 손상의 임상 양상이 다르게 나타난다. 좌측 배외측(dorsolateral) 전전두엽의 손상의 경우 단어목록 기억검사의 장애를 나타내는데 이것은 단어 유창성이나 이름대기 등으로 측정되는 lexicosemantic (어휘-의미)

능력의 손상과 깊은 관계가 있다. 우측 전전두엽 손상의 경우 기억회상에서 틀린 것을 반복해서 말하는 보속증을 보인다. 좌우측 전전두엽 손상 시는 meta-memory의 손상으로 효과적인 학습을 위한 전략을 동원을 하지 못한다.

작화증(confabulation)은 일화기억이나 자서전적 autobiography 기억, 자기 감시기능, 사건의 시간 순서 기억들이 동시에 장애를 일으키는 경우에 생기는 현상으로 없었던 일을 마치 실제로 있었던 것처럼 이야기 한다. 검사자의 질문이 없는데도 혼자서 말하는 경우에는 자발성 작화증이라고 하고 검사자의 질문에 대한 반응으로만 나타나는 경우에는 유발성 작화증이라고 한다. 자발성 작화증은 기억에 저장된 사건의 순서에 대한 인식 장애로 동시에 발생되지 않았던 일들이 마치 같이 일어났던 일인 것처럼 잘못 회상되면서 발생한다고 한다. 전두엽에서 특히 후내측안와전두엽의 피질과 기저전뇌의 연결 손상이 있는 경우 저장된 정보의 시간적인 순서를 인지하지 못하여 작화증이 잘 일어난다고 한다[18]. 이런 손상은 자동차 사고로 이마를 다치면서 뇌가 손상되거나 전교통동맥(anterior communicating artery)의 뇌동맥류 파열이 있을 때 잘 나타난다. 코사코프 기억 상실 때 PET이나 SPECT같은 기능적 뇌영상 검사를 해보면 양측 내전두엽과 중뇌의 대사나 혈류가 떨어진 소견이 나타난다. 치료를 시작하면서 전두엽의 대사장애가 정상적으로 돌아오면 기억력의 손실은 지속되지만 작화증은 사라지므로 전두엽이 작화증과 관련되어있음을 알 수 있다.

작화증은 언어장애의 한 형태로 우뇌의 연결이 끊어진 상태에서 좌뇌의 언어해석 기능에 의존하면서 생기는 현상으로 이해되고 있다. 좌뇌의 기능만이 영향을 미치는 뇌량(corpus callosum)을 절단한 환자들을 대상으로 실험 했을 때 실제와는 다른 잘못된 정보를 말하는 경우가 많은데 이것은 경험한 것에 대한 정확한 정보를 제공하는 역할을 하는 우뇌의 기능이 없기 때문으로 생각된다[19].

(3) 시상(thalamus)

시상에 위치한 기억과 관련된 중요한 구조물은 배내(dorso-medial)핵과 전핵이다. 코사코프증후군은 만성 알코올 중독 등으로 인한 thiamine (vitamin B1)의 부족으로 생긴다. 많은 코사코프증후군 환자들에서 베르니케뇌증(Wernicke encephalopathy) 이후에 발생하는데 베르니케뇌증의 임상 양상으로는 안구 진탕, 안구마비, 보행실조, 기억장애, 정신 착란 등이 있다. 안구 운동 이상은 수평 혹은 수직 방향의 안진(nystagmus), 외직근의 마비, 동공 주시의 마비 등이고 심한 경우에는 눈을 완전히 움직이지 못하는 수도 있다. 동공은 통상적으로 침범하지 않는다. 실조증의 급성기에는 증상이 심해서 환자가 걸을 수 없지만 회복이 되면서 환자는 발을 넓게 벌려 서거나 좁은 보폭을 보인다. 의식 및 정신 장애는 가장 흔히 나타나는 증상이다. 환자는 감정이 둔해지고 주위에 무관심해진다. 시간과 장소에 대한 지남력을 상실하고, 자신의 주변에 대하여 잘못된 인식을 보이고, 상

항 파악이 힘들어진다. Thiamine을 투여하거나 적절한 영양을 공급하면 환자는 금방 의식이 명료해지지만 치료를 하지 않으면 의식이 점점 떨어져 혼수 상태가 되고 1-2주 내에 사망한다.

이들 환자들의 증상은 유두체와 시상의 전핵, 배내측핵의 손상과 관련이 있다. Harding 등은 베르니케뇌증의 시기에는 유두체와 배내측 시상핵이 침범되지만 코사코프증후군에서는 시상의 전핵이 침범되어 기억장애는 시상전핵과 관련있다고 하였다[20]. 하지만 코사코프증후군에서 나타나는 임상양상을 설명하는데 몇 가지 제한점이 있는데, 첫째는 이 질환의 원인이 대부분 만성알코올의 섭취로 일어나는데 많은 사람들이 전두엽의 포함한 전반적인 뇌의 위축을 보이고, 넘어서면서 생긴 외상으로 경미한 뇌손상을 받았고, 재발성 경련을 경험했다는 것이다. 두 번째는 시상의 배내측핵의 손상은 이곳과 연결된 전전두엽의 기능 손상을 동시에 나타내어 단순히 시상의 손상으로 나타나는 기억력 저하 양상을 변화시켰을 것이다.

코사코프증후군 환자와 양측 내측측두엽 손상 환자는 후향성 기억소실과 여러 가지 복합적인 기억검사에서 차이가 난다. 코사코프증후군 환자는 좀더 심한 후향성 기억소실을 보이고 시간이 많이 지난 정보 일수록 잘 기억하고 최근의 기억이 더 떨어지는 양상을 보인다. 코사코프증후군 환자는 brown Peterson task와 같은 심한 간섭(interference)을 가하는 단기 기억력 검사에서 간섭이 심해질수록 기억력도 심하게 떨어지는데 이것은 전전두엽의 기능과 관련된 기억력 장애가 있을 때 나타나는 양상이다. 내측 측두엽의 장애만 있는 경우에는 이 검사의 성적이 더 좋게 나타난다. 코사코프증후군에서 나타나는 기억의 장애는 전전두엽의 손상에서 나타나는 기억 장애와 거의 유사하게 나타나고 작화증이 더 많이 나타난다.

코사코프증후군 환자는 알코올 섭취를 제한하고 thiamine을 포함한 영양 공급으로 치료를하는데 치료하면 75%의 환자에서는 다양한 정도의 증상호전을 보이지만 25%에서는 증상의 호전이 없다[21].

시상에 작은 뇌경색이 생겨서 유두체-시상 연결이나 편도핵-시상 연결을 포함하는 internal medullary lamina의 복측이 손상된 경우 기억장애를 일으킨다. 그러므로 핵의 직접적인 손상뿐 아니라 이들 사이의 연결이 손상된 경우에도 분명한 기억장애를 나타낸다.

양쪽 시상의 배내핵이나 전핵에 뇌경색이 발생하면 의식수준이 떨어지는데 졸려 하는 약한 정도에서부터 혼수상태까지 다양하게 나타난다. 의식수준이 떨어지는 기간은 대체로 짧으나 수일 안에 회복되는 경우가 많으나 드물게는 수개월까지도 간다. 하지만 모든 환자는 의식을 회복하게 된다[22]. 이 시기 이후에 환자들은 심한 인지기능의 저하를 보이는데 특히 집중력과 인지조절(mental control) 능력이 떨어진다. 검사를 할 때 질문에 대한 반응이 늦고 수행도 느리고 주변의 자극에 쉽게 주의를 빼앗긴다. 집중력이 좋아진 이후에도 환자들은 전두엽의 기능인 수행능력의 장애를 보인다. 환자들은 초기에 방향감각이 없고 전

향성과 후향성 기억력소실을 보이는데 기억력의 손상 양상은 코사코프증후군과 비슷하게 나타난다.

(4) 기저전뇌(basal forebrain)

기저전뇌는 사이막핵, diagonal band of Broca, substantia innominata를 포함하는데 앞교차연결(anterior commissure) 바로 아래에 위치한다. Substantia innominata는 신경세포들이 느슨하게 모여있는 구조물인데 basal nucleus of Meynert를 구성하는 큰 호염기성 신경세포의 군집체가 포함된다. 이 신경세포들은 편도핵과 paralimbic, 신피질 영역으로 콜린성 신경신호를 보낸다.

기저전뇌는 기억 기능에 독자적으로는 중요한 기능을 수행한다고 볼 수 없는데 nucleus basalis는 attention 조절을 통하여 기억과 관련을 가지며, 사이막핵과 diagonal band는 측부측두엽과 해마와의 연결을 통하여 기억과 관계를 맺는 것으로 생각된다[23].

전교통동맥의 동맥류 파열로 인한 병변의 범위와 기억력의 손상의 정도를 알아본 연구에서, 기저전뇌와 선조체(striatum)를 동시에 침범 하는 경우나 기저전뇌, 선조체, 전두엽을 동시에 침범하는 경우에는 심한 기억력의 장애가 나타났다. 하지만 기저전뇌나 선조체에 국한 된 병변을 나타내는 경우에는 원칙적으로는 기억력의 장애를 나타내지 않았다[24].

3. 의미기억(Semantic memory)과 관련된 뇌 구조물

의미기억과 일화기억 체계를 담당하는 변연계와 피질의 연결 신호망은 서로 중복되기도 하지만 독립적인 회로도 가지고 있다. 두 종류의 기억력은 일상 생활에서 서로 강하게 연결되고 반복적으로 연관성을 가지면서 지식의 체계 속에 깊숙이 자리 잡게 된다. 일단 지식의 체계 속에서 응고화가 되면 개인적인 경험과 관련된 일화기억은 변연계와 연결을 가지지만, 의미기억은 변연계와는 독립적으로 존재하게 된다. 뇌의 unimodal과 heteromodal 피질 영역이 우리가 사는 세상과 관련된 일반적인 지식이나 사실과 같은 의미기억을 저장하는 공간이 된다.

전두측두엽치매(frontotemporal dementia)에서 의미기억의 선택적인 손상이 나타날 수 있는데 이것을 의미치매(semantic dementia)라고 한다. 의미치매는 대부분의 언어 검사나 인지기능 검사에서 정상이나 의미기억을 알아 보는 검사에서는 수행장애를 보인다. 이런 검사들에는 사물 이름 맞추기, 낱말-그림 맞추기, 사물의 기능을 설명하기 등이 있다. 사물의 이름 맞추기 검사에서 의미치매 환자들은 자주 의미착어증(semantic paraphasia)을 보인다. 사물이름 대기에서 대나무라는 그림을 보여 주고 이름을 대지 못할 때 '대' 뭐라고 하는데 하면서 앞 말을 알려주어도 제대로 수행하지 못한다. 하지만 일상적인 대화에서는 정상적인 발음과 문법을 보인다. 의미치매 환자들은 대부분 과거의 자서전적인 기억의 회상은 정상이고 일상 생활에서 일어

나는 일에 대한 기억도 대부분 정상이므로 물건을 둔 곳을 찾지 못하는 등의 행동은 잘 나타나지 않는다. 권 등이 최근 실시한 의미치매의 PET 분석 연구를 보면 양쪽 전방 측두엽의 대사장애가 나타나는데 좌측의 대사 저하가 우측에 비하여 현저하다고 하였다[25]. 좌측 측두엽의 기능이 상대적으로 떨어지면 언어 장애로 시작하지만 우측의 측두엽의 기능 저하가 심한 경우에는 얼굴 실인증이 나타난다고 한다[26].

의미치매를 일으키는 뇌의 특정 부위는 좌측 외측측두엽인데 이곳에 명사나 생물에 대한 의미적 개념이 주로 보관되어 있다. 그리고 일화적인 기억은 내측측두엽에서 주로 담당하게 된다. 의미치매뿐 아니라 단순포진바이러스 뇌염이나 사고로 인하여 좌측 외측측두엽이 침범되면 의미기억이 손상될 수 있다. 이 경우에는 전두측두엽치매와 같은 퇴행성 뇌 질환보다도 특정 부분에 국한된 의미 지식의 손상을 보인다. 예를 들어 동물이나 식물 등과 같은 생물에 대한 의미 상실이 도구나 가구 등의 무생물에 대한 의미상실 보다 심하게 나타날 수 있고 그 반대의 경우도 가능하다. 이 같은 사실들로 추측하면 의미기억과 관련된 체계가 서로 다른 감각운동영역(예: 시각, 촉각, 운동 지식)으로 나누어져 있다고 생각된다[27, 28]. 생물은 무생물에 비하여 시각이나 촉각과 같은 감각 영역과 연관되고 무생물은 기능과 관련성이 강하다는 것이다. 예를 들어 바나나는 길고 노란 색이라는 시각적 개념과 관련되지만 망치는 여러 가지 모양을 가지지만 기능적으로는 못을 박는다는 기능과 관련이 된다. 이러한 사실은 기능적 뇌영상 연구에서도 밝혀 지는데 정상인에서 서로 다른 분류의 의미지식을 불러오는 수행을 시행하였을 때 뇌에서는 서로 다른 부위가 활성화되는 것을 관찰할 수 있다[29].

4. 절차기억(Procedural memory)과 관련된 뇌 구조물

절차기억은 운동학습이라고 하는데, 기술을 정상적으로 습득, 수행하기 위해서는 운동 감각과 관련된 신경망이 필요하지만 대부분의 경우 기저핵과 소뇌 기능에 의존한다. 절차기억과 관련된 피질하 구조물은 기술의 종류에 따라 달라진다.

심한 기억상실을 보이는 환자의 경우 종종 일화기억과 절차기억의 해리를 보인다. 양측 내측 측두엽의 병변을 보이는 알츠하이머병이나 헤르페스 뇌염 환자들이 단어 목록을 배우지 못하거나 아침에 먹은 음식의 종류를 기억하지 못하지만 거울에 반사된 도형의 윤곽선을 따라 그리거나 돌아가는 레코드판에 그려진 선을 따라서 바늘을 움직이는 것 같은 수행을 정상적으로 하는 것이 가능하다. 한편 이 환자들은 거울에 거꾸로 비치는 글씨를 읽는 것 같은 지각기술(perceptual skill)이나 런던 타워 검사와 같은 문제 해결과 계획성 등의 전두엽의 기능과 관련된 학습은 정상적으로 수행할 수 있다. 이와는 대조적으로 헌팅턴병이나 파킨슨병처럼 기저핵에 병변이 있는 경우에는 서술기억과 관련된 검사는 거의 정상적으로 수행하지만 감각운동, 지각, 인지 기술 학습과 관련된 검사에는 수행능력이 떨어진다. 소뇌병변이

있는 경우에는 지각운동 절차기억이 손상된다.

5. 작업(단기)기억(Working or short-term memory)과 관련된 뇌 구조물

작업기억에는 전전두엽의 기능이 중요하다고 알려져 있다. 윈승이에게 일시적으로 기억을 유지하는 실험을 할 때 전전두엽의 신경세포가 흥분하는 것을 직접 기록할 수 있고, 기능적 MRI나 PET을 이용한 기능적 영상 검사에서도 사람에게 작업기억을 시킬 때 전전두엽의 흥분이 나타나는 것을 확인할 수 있다. 사람에게서 전전두엽에 국한된 손상이 있는 경우 작업기억의 손상을 보인다고 한다.

결론

기억장애는 많은 신경학적 질환들이 다양한 뇌 구조물을 침범하면서 나타난다. 기억장애가 있으면 일상 생활이나 직장 생활을 제대로 수행할 수 없을 정도로 심한 기능상의 장애를 일으킨다. 기억장애를 호소하는 환자를 보는 의사를 포함한 의료관계자들은 기억의 종류와 기억의 메커니즘, 기억과 관련된 뇌의 구조물들 그리고 이들의 손상 시 나타나는 증상의 특징에 관하여 잘 알고 있어야 한다. 기억에 대한 이러한 다양한 지식은 치매 환자나 다른 원인으로 인한 기억장애 환자를 볼 때 임상 증상을 이해하는데 도움이 되고 환자가 보이는 증상의 병태생리학에 대한 이해를 높여 뇌영상 검사를 포함한 임상연구를 수행 하는데 많은 도움을 줄 것으로 기대한다.

참고문헌

1. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20: 11-21.
2. Creutzfeldt OD. *Performance, structural and functional organization of the cortex*. New York: Oxford University Press, 1995.
3. Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG. Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following bilateral lesions limited to field CA1 of the hippocampus. *J Neurosci* 1976; 6: 2950-67.
4. Kopelman MD, Lasserson D, Kingsley D, Bello F, Rush C, Stanhope N, et al. Structural MRI volumetric analysis in patients with organic amnesia, 2: correlations with anterograde memory and executive tests in 40 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 23-8.
5. Reed LJ, Marsden P, Lasserson D, Sheldon N, Lewis P, Stanhope N, et al. FDG-PET analysis and findings in amnesia resulting from hypoxia. *Memory* 1999; 7: 599-612.
6. Zola-Morgan S, Squire LR, Ramus SJ. Severity of memory impairment

- in monkeys as a function of locus and extent of damage within the medial temporal lobe system. *Hippocampus* 1994; 4: 483-94.
7. D'Esposito M, Verfaellie M, Alexander MP, Katz DI. Amnesia following traumatic bilateral fornix transaction. *Neurology* 1995; 45: 1546-50.
 8. Alvarez P, Squire LR. Memory consolidation and the medial temporal lobe: A simple network model. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 7041-5.
 9. Murre JM. A model of amnesia and consolidation of memory. *Hippocampus* 1996; 6: 675-84.
 10. Nadell, Moscovitch M. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7: 217-27.
 11. Zorzon M, Antonutti L, Mase G, Biasutti E, Vitrani B, Cazzato G. Transient global amnesia and transient ischemic attack. Natural history, vascular risk factors, and associated conditions. *Stroke* 1995; 26: 1536-42.
 12. Meo R, Bilo L, Striano S, Ruosi P, Estraneo A, Nocerino C. Transient global amnesia of epileptic origin accompanied by fever. *Seizure* 1995; 4: 311-7.
 13. Melo TP, Ferro JM, Ferro H. Transient global amnesia. A case control study. *Brain* 1992; 115: 261-70.
 14. Hodges JR, Warlow CP. The etiology of transient global amnesia. A case-control study of 114 cases with prospective follow-up. *Brain* 1990; 113: 639-57.
 15. Takeuchi R, Yonekura Y, Matsuda H, Nishimura Y, Tanaka H, Ohta H, et al. Resting and acetazolamide-challenged technetium-99m-ECD SPECT in transient global amnesia. *J Nucl Med* 1998; 39: 1360-2.
 16. Cahill L. Neurobiological mechanism of emotionally influenced, long-term memory. *Prog Brain Res* 2000; 126: 29-37.
 17. Hecaen H, Albert ML. *Human neuropsychology*. New York: John Wiley & Sons, 1978.
 18. Schnider A. Spontaneous confabulation, reality monitoring and the limbic system-a review. *Brain Res Rev* 2001; 36: 150-60.
 19. Gazzaniga MS. The split brain revisited. *Sci Am* 1998; 279: 50-5.
 20. Harding A, Halliday G, Caine D, Kril J. Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia. *Brain* 200; 123: 141-54.
 21. Victor M, Adams RD, Collins GH. *The Wernicke-Korsakoff syndrome*. Philadelphia: F.A. Davis, 1971.
 22. Szirmai I, Vastagh I, Szombathelyi E, Kamondi A. Strategic infarcts of the thalamus in vascular dementia. *J Neurol Sci* 2002; 203-204: 91-7.
 23. Lee SH. Brain mechanism of memory and psychiatry. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1998; 37: 14-36.
 24. Irle E, Wowra B, Kunert HJ. Memory disturbance following anterior communicating artery rupture. *Ann Neurol* 1992; 31: 473-80.
 25. Kwon JC, Kang KW, Jeong JH, Lee BH, Jeong Y, Cho SS, et al. FDG-PET findings of semantic dementia: an statistical parametric mapping analysis. *J Korean Dementia Assoc* 2003; 2: 29-35.
 26. Edwards-Lee T, Miller BL, Benson DF, Cummings JL, Russell GL, Boone K, et al. The temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain* 1997; 120: 1027-40.
 27. Hart J, Gordon B. Delineation of single-word semantic comprehension deficits in aphasia, with anatomical correlation. *Ann Neurol* 1990; 27: 226-31.
 28. Chao LL, Martin A. Representation of manipulable man-made objects in the dorsal stream. *Neuroimage* 2000; 12: 478-84.
 29. Grabowski TJ, Damasio H, Damasio AR. Premotor and prefrontal correlates of category-related lexical retrieval. *Neuroimaging* 1998; 7: 232-43.