

치매 환자에서 나타나는 비정상적인 안구운동

김 현* · 이 강 준*†

Abnormal Eye Movements in Patients with Dementia

Hyun Kim, M.D.,* Kang-Joon Lee, M.D.*†

국문초록

지난 여러 해 동안 치매에서 나타나는 안구운동기능부전에 대해 수많은 논문이 발표되었다. 안구운동검사는 뇌의 기능을 평가하는 비침습적인 검사이며, 치매와 연관된 뇌의 이상을 밝혀내는데 유용한 방법이다.

저자는 치매와 연관된 안구운동이상에 대한 지금까지의 여러 연구들을 고찰해 보았다.

알츠하이머병에서는 신속안구운동의 잠재기가 증가하고 정확도가 감소하며 항신속안구운동의 오류가 증가한다. 전측두엽 치매 환자에서는 반사성 신속안구운동 억제계의 장애와 항신속안구운동 잠재기와 오류 증가 소견이 나타난다. 그리고 헌팅톤병에서는 수의적인 신속안구운동의 시작 지연, 느린 신속안구운동, 항신속안구운동의 오류와 잠재기 증가 소견이 나타난다. 파킨슨병 치매와 루이체 치매 환자에서는 반사성 신속안구운동과 복합성 신속안구운동 실행 장애가 보고되었다. 크로이츠펠트-야콥 병에 관한 연구는 많지 않으며, 안구운동장애는 치매 증상이 명확해진 이후인 질병의 말기에 나타나고, 이차적으로 소뇌와 전정기관을 침범하게 된다고 한다. 진행성 핵상마비에서는 느린 신속안구운동과 측정저하 신속안구운동이 수직방향주시 장애가 오기 이전에 나타나는 경우가 많다. 수의적인 눈꺼풀 운동의 기능부전도 진행성 핵상마비의 특징적인 증상이다.

결론적으로 치매 환자들은 다양한 비정상적인 안구운동장애를 나타내며 이는 피질, 피질하 기능부전과 연관되어 있다. 치매 환자의 안구운동장애에 대한 다음 단계 연구는 치매에서 나타나는 임상적인 증상이 뇌의 어떤 부위 이상 때문에 발생하는지를 좀 더 명확하게 밝히는 것이 될 것이다.

중심 단어 : 신속안구운동 · 추종안구운동 · 치매.

서 론

지난 여러 해 동안 정신과 질환에서 발견되는 안구운동 기능부전에 대해 많은 연구가 이루어졌고 다양한 논문들이 발표되었다. 이렇게 안구운동에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있는 이유는, 뇌의 특정부위와 연관된 안구운동 이상을 통해서 그 질환의 신경생물학적 기전을 밝혀낼 수 있기 때문이다. 안구운동에 대한 연구는 운동조절능력, 인지 기능과 기억력 등을 검사하기 위하여 주로 이용되며 종종

구조적, 기능적 뇌영상기기와 결합하여 시행되기도 한다.

정신과 영역에서는, 정신분열병 환자에서의 추종안구운동(smooth pursuit eye movement) 장애를 발표한 Dieffenbach과 Dodge¹⁾를 시작으로 이와 연관된 여러 연구결과들이 발표되고 있다. Tekin과 Cummings²⁾는 정신분열병, 우울증, 그리고 강박장애가 공통적인 기능적, 해부학적 특징을 가진다고 지적하며, 안구운동을 조절하는 전두엽의 피질하 되먹임회로의 장애가 이들 질환에서 나타난다고 발표한 바 있다. 또한 자폐증에서 항신속안구운동의 오류(antisaccade errors)가 증가하고, 갑자기 나타나는 목표를 향해 보려는 것을 억제하는 능력의 저하가 나타나며,^{3,4)} 뚜렛 증후군에서는 항신속안구운동 검사 동안 의도적인 신속안구운동(saccadic eye movement)을 시작할 때 잠재기(latency)가 증가된다는 보고가 있었다.^{5,6)} 그리고 주의

*인제대학교 의과대학 일산백병원 정신과학교실
Department of Neuropsychiatry, Inje University, College of Medicine,
Ilsanpaik Hospital, Goyang, Korea

†Corresponding author

력결핍과다행동장애 환자에서는 신속안구운동의 억제 오류율 증가와 부적절한 예상반응이 보고된 바 있다.^{7,8)}

치매에서의 안구운동장애도 여러 논문에서 발표되고 있다. 알츠하이머병에서 추종안구운동에 결손이 나타나고,⁹⁾ 포획성신속안구운동(catch-up saccadic eye movement)이 증가한다는 연구결과¹⁰⁾가 있으며, 측정저하 신속안구운동(hypometric saccades), 지연된 신속안구운동 잠재기,^{9,11)} 그리고 와해된 시각적 주사(scanning)¹²⁻¹⁴⁾가 또한 보고되었다. 치매에서의 안구운동장애는 중추신경계의 이상에 의해서 유발된 것이라고 생각되고 있다. 안구운동검사를 통해 치매를 진단하거나 경과를 관찰하는데 도움을 받을 수 있으며, 치료적 효과를 평가하는 데에도 이용할 수 있다. 넓게는 치매 뿐만 아니라 각종 정신과 영역에서 안구운동연구를 통해 감각운동체계의 이상을 탐색하면 질환의 기전을 밝히는 데에 커다란 역할을 할 수 있을 것이라고 생각한다.

그러나 이와 같은 유용성에도 불구하고 정신과 영역에서 안구운동에 대한 대부분의 연구는 정신분열병에 집중되어 있으며, 그 밖의 질환, 특히 치매질환에서의 안구운동 이상은 기대만큼 연구되고 있지 못하고 있는 실정이다. 이에 저자는 치매의 안구운동장애에 대한 관심을 높이고자 이에 관한 전반적인 사항들을 고찰해 보았다. 현재까지의 연구 성과를 정리, 평가해보고 안구운동검사의 임상적 적용을 생각해본다면, 앞으로의 연구방향에도 상당한 도움이 될 것이라고 생각한다. 본 논문에서는 먼저 안구운동에 관한 전반적인 개요를 알아보고, 이어 치매의 종류에 따라 나타나는 안구운동장애에 대한 내용을 고찰해 보았다.

본 론

1. 안구운동에 대한 개요

일반적으로 시각적으로 조절되는 안구운동계에는 신속안구운동, 추종안구운동 및 시운동계(optokinetic system)가 있다. 이 논문은 주로 신속안구운동을 중심으로 기술되어 있다.

추종안구운동은 낮은 속도로 움직이는 물체의 상을 망막중심오목(fovea)에 유지하는데 관여한다. 안구를 천천히 회전시키는 지속적인 운동이며 물체가 흐리게 보이는 것을 최소화시켜준다. 표적의 이동 속도가 증가하면 추종안구운동이 표적을 따라잡지 못해 포획성 신속안구운동이 발생한다. 추종안구운동과 연관된 기능적 구조물과 관련하여서는, 중간 측두엽(middle temporal, MT)과 안쪽위 측두엽(medial superior temporal, MST)^{15,16)}이 시각-운동 정보의 주요 영역으로 전통적으로 강조되어 왔는데, 최근에는 전두엽안구운동영역(frontal eye field, FEF)이 더 큰 조절능력을 가지는 것 같다고 발표되고 있다.^{17,18)} 그리

고 위둔덕(superior colliculus, SC)과 FEF는 전운동핵(pre-motor nuclei)안에 있는 신경원의 활성화에 의하여 추종안구운동의 시작을 조절하며,¹⁹⁾ 소뇌(cerebellum)는 추종안구운동의 명령을 따르는 중요한 보조적인 구조물이다.²⁰⁻²²⁾

신속안구운동은 망막의 주변부에 위치한 물체를 향해 시선을 빠르게 움직이는 운동이다. 신속안구운동은 발생기전에 따라 반사성(reflexive), 자발성(spontaneous) 그리고 수의적(intentional) 안구운동으로 나눌 수 있다. 반사성 신속안구운동은 의지와는 상관없이 망막 주변부에 나타난 물체나 갑작스러운 소리 자극에 의해 반사적으로 발생하는 것이다. 자발성 신속안구운동은 의지나 외부 자극과 상관없이 어두운 곳에서 쉴 때나 REM 수면 동안에 주로 나타나는 목표가 없는 안구운동이다. 수의적 신속안구운동은 특정방향으로 눈을 움직이게 하는 명령, 비시각적 유도에 의해 기억된 표적, 시각 자극 등에 의해 주변부의 표적을 보려는 의지 등에 의해 유발된다.

신속안구운동을 조절하는 데는 뚜렷한 고위 중추신경들이 복잡하게 관여한다. 신속안구운동은 전두엽과 두정엽의 안구운동영역에서 기원하며, 명령은 기저핵(basal ganglia)과 SC를 통해 뇌간의 전운동핵으로 전달된다.²³⁾ 시각적으로 유도되는 수의적 신속안구운동은 시피질을 통한 정보가 두정-후두엽 연결부로 전달되어 발생한다. 비시각적으로 유도되는 수의적 신속안구운동은 주로 FEF에서 기원하며 보조운동영역(supplementary motor area, SMA)과 전전두엽 운동영역도 관여한다.²⁴⁾ 보조안구운동영역(supplementary eye field, SEF)은 신속안구운동을 계획하는데 연관되며, 항신속안구운동(antisaccade)에도 관여한다. 등가쪽 전전두엽 피질(dorsolateral prefrontal cortex)은 기억해 놓은 위치로 신속안구운동이 향할 수 있게 계획을 짜는 역할을 한다.²⁵⁾ 소뇌 역시 신속안구운동에 관여하는 것으로 밝혀지고 있다.^{26,27)}

항신속안구운동은 시각적으로 유도된 신속안구운동을 억제하는 것인데 시각적 자극이 나타난 위치의 상대편에 존재하지 않는 목표를 보도록 하는 것이다. 항신속안구운동의 신경학적 기전의 이해는 인간의 실행기능의 기전을 밝히는 것을 도와준다. 즉 이 운동은 독립적인 생활에 필요한 인지기능 수행능력이 얼마나 장애되어 있는지를 이해하게 해준다.²⁸⁾

참고적으로 Table 1은 신속안구운동의 이상과 뇌병변과의 관계를 정리한 것이다.

2. 치매환자에서 나타나는 안구운동 이상

1) 알츠하이머병(Alzheimer's dementia)에서의 안구운동이상

알츠하이머병에서 나타나는 안구운동의 이상이 많은 연

Table 1. Summary of general effects of lesions on saccades

Anatomical structure	Functions	General effects of lesions
Motorneurons and ocular motor nerves		Slow saccades with limited range of movement
Premotor burst neurons		Slow saccades
PPRF		Horizontally
riMLF		Vertically
Frontal eye field	Control of intentional saccades and smooth pursuit	Bilaterally increased latency to overlap visual stimuli, remembered targets, or to antisaccade tasks
Supplementary eye field	Control sequences of saccades	Impaired ability to make a remembered sequence of saccades
Prefrontal cortex	Control saccade inhibition. Involved in prediction, spatial working memory.	Impaired accuracy to remembered target locations. Increased errors on antisaccade task. Impaired predictive saccades.
Parietal eye field	Involved in the triggering of reflexive visually guided saccades	Increased latency of visually guided saccades
Superior colliculus		Loss of short-latency saccades
Cerebellum		Saccadic dysmetria
Basal ganglia		Difficulties in initiating voluntary saccades

PPRF : paramedian pontine reticular formation, riMLF : rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus

구에서 보고되고 있다. 추종안구운동과 관련된 영역에서는 추종안구운동의 결손⁹⁾과 증가된 포획신속안구운동(catch-up saccade)¹⁰⁾ 등의 연구결과들이 발표되고 있다. 이는 앞에서도 언급한 바와 같이 측두엽과 전두엽안구영역 이상과 연관이 있는 것으로 밝혀졌다. 하지만 모든 연구결과들이 일치하는 것은 아니다.^{29,30)}

신속안구운동의 기능부전 역시 알츠하이머 병에서 보고되고 있다. 신속안구운동의 잠재기 증가,^{9-11),31-34)} 와해된 시각적 주시,¹²⁾ 신속안구운동에서 최고 속도의 감소,⁹⁾ 정확도의 감소,^{9,32)} 그리고 항신속안구운동의 오류비율증가^{9,35)} 등이 발표되었다. 또한 고정의 불안정성^{9,34,36)}도 보고되었으며, Shafiq-Antonacci 등³⁷⁾은 항신속안구운동의 오류가 많아질수록 치매의 정도가 심각하다는 흥미로운 결과를 발표하기도 하였다.

목표점과 신속안구운동 시작사이의 간격인 잠재기의 측정은 신속안구운동에 대한 피질과 피질하 기전을 이해하기 위해서 널리 시행되는 검사이다. 이 잠재기는 시각적 진행과정, 목표선정과 안구의 운동프로그램을 반영하며 휘도(luminance)와 같은 자극성상과 인지검사에 따라 영향을 받는다. 잠재기는 시각 및 안구운동과 연관된 피질 영역에 영향을 미치는 장애에서는 비정상적으로 나타난다. 시각적으로 유도된 신속안구운동의 잠재기 증가는 전두엽안구영역(frontal eye field, FEF), 두정엽안구영역(parietal eye field, PEF)과 깊은 관련이 있으며,³⁸⁻⁴⁰⁾ FEF는 반사성 급속안구운동보다는 수의적 급속안구운동과 더 연관되어 있다.⁴¹⁾ 알츠하이머병의 잠재기 증가도 이를 바탕으로 설명될 수 있겠다. 그리고 알츠하이머병에서 보이는 신속안구운동의 정확도 감소는 소뇌와 연관이 깊은 것 같다. 소뇌는 신속안구운동의 정확도를 관장하는 주된 역할을

담당하기 때문이다.^{42,43)}

항신속안구운동 검사는 안구운동의 개요에서도 언급한 바와 같이 반사행동을 수의적으로 억제하는 정도를 검사하는 것이다. 시각적으로 유도된 신속안구운동의 억제는 전두엽안의 신경학적 그물망과 밀접한 연관이 있다.⁴⁴⁾ 국소적 뇌병변을 가진 인간에 대한 연구에서 항신속안구운동의 오류 증가는 등쪽, 특히 등가쪽 전전두엽 피질과 가장 관련 깊다고 밝혀졌다.⁴⁵⁾ fMRI를 사용하여 FEF, SEF, SMA, 위전두엽고랑(superior frontal sulcus), 그리고 등가쪽 전전두엽 피질이 항신속안구운동의 회로와 연관됨이 밝혀졌다.⁴⁶⁾ 따라서 알츠하이머병에서도 이 부분에 장애가 있다는 것을 추측할 수 있겠다.

위와 같은 소견들은 알츠하이머병을 진단하는데, 그리고 질병의 경과나 새로운 치료효과를 측정하는데 도움을 줄 수 있다.⁴⁷⁾ Nestor 등⁴⁸⁾은 신속안구운동을 이용한 시각적 주의력이 알츠하이머병의 초기 표지자로서 가치가 있을 것이라고 말하기도 하였다. 또한 알츠하이머병을 진단하는데 이용되는 신경심리검사는 기분이나 나이에 의해서 영향을 많이 받지만, 신속안구운동은 나이와 기분에 큰 영향을 받지 않는 장점이 있다.⁴⁹⁾ 그러나 나이에 따라서 잠재기와 측정저하(hypometria)가 증가한다는 보고도 있어,⁴⁹⁻⁵¹⁾ 정확하고 일관된 알츠하이머병의 신속안구운동장애 소견을 밝혀내려면 더욱 많은 연구들이 필요할 것이다.

2) 전측두엽 치매(Frontotemporal dementia)에서의 안구운동이상

전측두엽 치매는 전두엽과 측두엽에 영향을 미치는 신경퇴행성 장애이다. 초기 진단이 어려운 경우가 많으며, 초기 증상은 무감동이나 탈억제(disinhibition)와 같은 비특

이적인 행동장애로 나타나는 경향이 있다.⁵²⁾ 많은 연구들이 신속안구운동의 분석은 전두엽이 장애된 신경과 혹은 정신과적인 장애를 밝혀내는데 유용한 도구가 될 수 있다고 제안하였다.⁵³⁾ 신속안구운동이 주로 전두엽 영역에서 조절되기 때문이다. 그러나 유감스럽게도 전측두엽 치매의 안구운동에 대한 연구는 거의 시행되어지지 않았다.

최근 연구인 2007년 Meyniel 등⁵⁴⁾에 의하면 전측두엽 치매 환자들은 진행성 핵상마비(progressive suranuclear palsy) 환자들에서 관찰된 것과 유사하게, 반사성 신속안구운동 억제제의 장애와 항신속안구운동 잠재기 및 오류의 증가를 보였다. 전측두엽 치매와 진행성 핵상마비 환자에서 보이는 반사성 신속안구운동 억제제의 장애는 등가쪽 전전두엽 피질이 손상된 질환에서 나타나는 소견이다. 그리고 항신속안구운동의 수행이상은 진행성 핵상마비, 헌팅톤병, 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 질환의 국소적인 전두엽 병변을 가진 환자에서 관찰되는 소견이며, 정신분열병이나 주의력결핍과잉행동장애 환자에서도 나타난다.⁵³⁾

특히 Boxer 등²⁸⁾의 연구에 의하면 전측두엽치매와 같이 전두엽 손상을 가진 환자들은 추종안구운동과 신속안구운동에 장애를 보인다고 하였으며, FEF 용적은 신속안구운동과 양의 상관관계(즉 용적이 적을수록 정반응의 비율이 낮다)를 가지고 있다고 발표하였다. 또 pre-SMA와 SEF의 용적은 항신속안구운동의 잠재기와 연관됨을 밝혔는데, 이는 pre-SMA, SEF이 신속안구운동의 시작을 느리게 하는 과정에 결정적인 역할을 하는 부위인 것을 말해준다.

3) 헌팅톤병(Huntington's disease)에서의 안구운동이상

헌팅톤병은 상염색체 우성의 신경퇴행성 장애로 점진적인 운동, 인지, 그리고 정서이상 나타난다.⁵⁵⁾ 신속안구운동과 추종안구운동 등을 포함한 여러 안구운동이상이 나타나지만,^{56,57)} 대부분의 연구는 헌팅톤병에서 현저하게 비정상적으로 나타나는 신속안구운동에 집중되어 있다.^{55,58,59)} 갑자기 나타난 새로운 시각적 자극에 대해서 반사적 일견(一見)을 억제하는 능력의 장애와 수의적인 신속안구운동의 지연된 시작이 일관된 소견들이다. 이는 전두엽과 기저핵의 이상과 연관이 있다.⁶⁰⁾ 또한 대부분의 환자들은 느린 신속안구운동을 보이는데 질환의 초기에 가장 현저하다. 느린 신속안구운동은 신속안구운동을 유발하는 뇌간의 침범을 반영하는 것이다.^{61,62)} 또 다른 연구에서는 항신속안구운동 검사시 오류율과 잠재기가 증가하는 양상을 보고하였는데 이 역시도 헌팅톤 병의 초기 단계에서 연구된 결과이어서 치매의 경우에 대한 연구는 아직 부족하다.⁶³⁾

헌팅톤병은 전두엽, 꼬리핵(caudate nucleus), 그리고 흑색질(substantia nigra)과 같은 기저핵의 위축이 특징⁶⁴⁾인데 이 질환의 초기에 전두엽으로부터 꼬리핵과 흑색질

을 통해 SC로 이어지는 회로가 손상되어 수의적인 신속안구운동의 조절이상이 나타난다고 한다.^{65,66)}

4) 파킨슨병 치매(Parkinson's dementia)와 루이체 치매(dementia with lewy bodies)에서의 안구운동이상

일반적으로 파킨슨병을 가진 환자들은 치매로의 발전 가능성이 높다.⁶⁷⁾ 그리고 파킨슨병 치매의 증상은 추체외로 운동 증상이 더 장기간동안 나타나는 것을 제외하고는 루이체 치매의 증상과 상당히 중복된다.⁶⁸⁾ 이 두 질환의 임상적 비교연구를 살펴보아도 주의력의 굴곡, 자세 불안정성과 걸음걸이의 이상, 시각장애, 콜린성 치료에 대한 반응이 유사하다는 것을 알 수 있다.^{13),69-71)} 알츠하이머병과 달리 파킨슨병 치매와 루이체 치매는 좀 더 심각하게 피질에서의 콜린상실⁷²⁾과 기저핵(basal ganglia)에서의 도파민 감소를 보인다.⁷³⁾

앞에서도 언급한 바와 같이 신속안구운동은 망막중심오목(fovea)으로부터 시각적 목표표 눈 움직이는 인간의 가장 빠른 안구 운동이며, 이 안구운동의 조절은 피질과 피질하 영역의 상호작용으로 이루어진다.⁷⁴⁾ 파킨슨병 치매와 루이체 치매의 병리는 피질과 기저핵에서 발견되고 있기 때문에 신속안구운동의 이상이 나타나는 것으로 보인다.

Mosimann 등¹³⁾은 이 두 질환을 가진 환자들이 PEF에 의해 유발되는 반사성 신속안구운동의 이상과 FEF에 의해 유발되는 복합성 신속안구운동 이상을 나타낸다고 보고하였다.

5) 크로이츠펠트-야콥(Creutzfeldt-Jakob) 병에서의 안구운동이상

바이러스나 박테리아와는 다른, 주로 단백질로 구성된 프리온(prions)에 의해서 발생하는 이 질병은 동종간 뿐만 아니라 서로 다른 종 사이에서도 전염될 수 있기 때문에 중요하다. 특히 사람에서는 프리온에 의해 전염된 고기를 먹고 질병이 발생할 수가 있어서 최근 많은 이슈가 되고 있다. 크로이츠펠트-야콥 병에 걸린 환자의 10%가 시각적인 증상을 보이고 질병이 경과함에 따라 50%의 사람들이 그런 증상을 보이는 것으로 알려져 있으며, 보통은 질병의 후기에 치매와 다른 신경학적인 징후가 명백한 경우 시각적인 증상이 나타난다고 한다.⁷⁵⁾ 이차적으로 소뇌와 전정핵(vestibular nuclei)을 침범한다.⁷⁶⁾ 이 질환으로 인한 치매에 국한하여 안구운동장애를 연구한 논문은 거의 없는 실정이다.

몇몇 연구에서 주기적인 교대안진 및 느린 신속안구운동을 포함한 안구운동의 비정상이 보고된 바 있으나, 이 질환에서 전반적으로 비정상적인 안구운동은 상대적으로 드물다.^{77,78)} 또 어떤 환자에서는 안진과 신속안구운동의 비정상이 초기에 발생하고 이후에 주기적인 교대주시 편향

으로 대치되는 양상을 보이기도 하였다.⁷⁷⁾ 전전두엽에서 뇌간으로의 경로, SC와 연관된 경로의 와해가 이들 안구운동장애의 원인에 기여하는 것 같다.

6) 진행성 핵상마비(Progressive supranuclear palsy)에서의 안구운동이상

불안정한 자세, 수직방향주시의 마비, 경직, 전두엽 증상, 치매 등이 진행성 핵상마비의 임상적 특징들이다. 시각적인 증상들로 복시(diplopia), 흐려보임(blurred vision), 광예민성 등이 초기에 나타난다.⁷⁹⁾ 느려진 신속안구운동과 축정저하(hypometric) 신속안구운동이 핵상수직방향주시 마비 이전에 나타날 수 있다.^{80,81)} 그리고 핵상수직방향주시의 마비에 이어 수평방향주시의 마비가 올 수 있다. 신경퇴행장애에서는 상방주시의 제한이 더 흔하기 때문에, 하방주시의 제한은 진행성 핵상마비의 진단에 좀 더 특이적이다.⁸²⁾ 또 눈깜박임이 줄어들고 수의적인 눈꺼풀 운동장애를 포함한 눈꺼풀 운동의 기능부전도 진행성 핵상마비의 특징적인 소견이다. 진행성 핵상마비의 비정상적인 안구운동과 신경인지기능 결손 사이에 강한 연관이 있다는 흥미로운 연구결과도 보고되고 있다.⁸³⁾

진행성 핵상마비는 파킨슨 병과 감별하기가 어려운데 눈근육마비(ophthaloplegia)나 자세의 불안정성이 후기에 발생한다면 초기단계에서 감별하기가 더욱 어려워진다. 참고적으로 초기에 잘 넘어진다거나 L-dopa 치료에 제한적인 반응을 보인다면 진행성 핵상마비일 가능성이 높다. 또 진행성 핵상마비가 파킨슨 병보다 더 진행이 빠르다. 진행성 핵상마비로 인한 치매의 경우에 국한하여 안구운동장애를 연구한 논문이 거의 없어 일반적인 경우에 있어서의 안구운동장애를 살펴보았다.

7) 치매 증상의 심각도와 안구운동이상과의 연관

각 질환에서 나타나는 치매 증상의 심각도와 안구운동장애와의 연관성을 직접적으로 연구한 논문은 많지 않다. 그 중 몇 가지를 살펴보면, Shafiq-Antonacci 등³⁷⁾은 항신속안구운동 오류가 많을수록 알츠하이머병의 증상이 심각하다는 연구결과를 발표한 바 있으며, Crawford 등⁸⁴⁾은 알츠하이머병에서 신속안구운동의 조절과 인지장애가 연관을 가지고 있다는 연구결과를 보고하였다. 또 Boxer 등²⁸⁾은 항신속안구운동이 알츠하이머병, 전측두엽 신경퇴행성 질환에서 인지기능과는 연관이 있지만, 치매 기능의 심각도와는 연관이 없었다고 발표하기도 하였다. 그는 또 알츠하이머병에서는 전반적인 인지기능, MMSE, 즉각적인 언어습화기억 검사, 언어유창성 검사가 항신속안구운동과 관련이 있었고, 전측두엽 신경퇴행성 질환에서는 강한 시각적 요소를 가진 인지기능검사와 항신속안구검사가 강한

연관이 있었다고 발표하였다.

앞으로 치매증상의 심각도에 따른 안구운동이상 연구뿐만 아니라, 치매의 조기 진단을 가능하게 할 수 있는 안구운동장애 연구도 병행되어 의미있는 결과가 나올 수 있다면, 정신의학의 발전에 크게 기여할 수 있을 것으로 사료된다.

결론

정신과 영역에서 시행되고 있는 최근의 안구운동연구는 대부분 정신분열병에 집중되어 있는데, 신경퇴행성 변화를 보이는 치매 영역으로의 확장이 필요하다고 생각된다. 그리고 이러한 안구운동연구는 치매환자의 진단 및 경과 추적에 큰 도움을 줄 것이며, 치매의 병리를 밝혀내는 데에도 중요한 역할을 할 것이다.

안구운동에는 추종안구운동 및 신속안구운동 등 여러 가지 종류가 있으며, 여러 치매에서 나타나는 다양한 안구운동의 이상소견은 특정 뇌영역 및 경로와 밀접한 관련을 가지고 있다. 따라서 각각의 치매에서 나타나는 안구운동이상과 뇌영역을 연결시킨다면 신경생물학적 기전을 알아내는데 유용할 것이다. 즉 알츠하이머병을 비롯한 여러 치매에서 신속안구운동의 잠재기 증가, 정확도 감소, 항신속안구운동의 오류율 증가 및 추종안구운동의 이상 소견이 나타나고 있는데, 이들 각각은 전두엽안구영역, 두정엽안구영역, 전전두엽 등 해부학적 구조와 연관을 가지고 있는 것으로 밝혀지고 있다.

향후에 좀 더 많은 대상으로 장기적으로 연구하고, 안구운동검사와 기능적, 구조적 영상기기를 결합하여 뇌의 체계를 밝히는 연구를 시행한다면 의미있는 결과들이 도출되리라 생각한다.

REFERENCES

- (1) Diefendorf AR, Dodge R. An experimental study of the ocular reactions of the insane from photographic records. *Brain* 1908; 31:451-489.
- (2) Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry. An update. *J Psychosom Res* 2002; 53:647-654.
- (3) Goldberg MC, Lasker AG, Zee DS. Deficits in the initiation of eye movements in the absence of a visual target in adolescents with high functioning autism. *Neuropsychologia* 2002;1426:1-11.
- (4) Minschew NJ, Luna B, Sweeney JA. Oculomotor evidence for neocortical systems but not cerebellar dysfunction in autism. *Neurology* 1999;52:917-922.
- (5) Dursun SM, Burke JG, Reveley MA. Antisaccade eye movement abnormalities in Tourette syndrome: evidence for corticostriatal network dysfunction? *J Psychopharmacol* 2000;14:37-39.

- (6) Farder RH, Swerdlow NR, Clementz BA. Saccadic performance characteristics and the behavioural neurology of Tourette's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:305-312.
- (7) Cairney S, Maruff P, Vance A. Contextual abnormalities of saccadic inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Exp Brain Res* 2001;141:507-518.
- (8) Mostofsky SH, Lasker AG, Cutting LE. Oculomotor abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a preliminary study. *Neurology* 2001;57:423-430.
- (9) Fletcher WA, Sharpe JA. Saccadic eye movement dysfunction in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1986;20:464-471.
- (10) Hutton JT, Nagel JA, Loewenson RB. Eye tracking dysfunction in Alzheimer-type dementia. *Neurology* 1984;34:99-102.
- (11) Schewe HJ, Uebelhack, Vohs K. Abnormality of saccadic eye movement in dementia. *European Psychiatry* 1999;14:52-53.
- (12) Lueck KL, Mendez MF, Perryman KM. Eye movement abnormalities during reading in patients with Alzheimer disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000;13:77-82.
- (13) Mosimann UP, Felblinger J, Ballinari P, Hess CW, Muri RM. Visual exploration behavior during clock reading in Alzheimer's disease. *Brain* 2004;127:431-438.
- (14) Rosler A, Mapstone ME, Hays AK, Mesulam MM, Rademaker A, Gitelman DR. Alterations of visual search strategy in Alzheimer's disease and aging. *Neuropsychology* 2000;14:398-408.
- (15) Dursteler MR, Wurtz RH. Pursuit and optokinetic deficits following chemical lesions of cortical areas MT and MST. *J Neurophysiol* 1988;60:940-965.
- (16) Newsome WT, Wurtz R H, Dursteler MR, Mikami A. Deficits in visual motion processing following ibotenic acid lesions of the middle temporal visual area of the macaque monkey. *J Neurosci* 1985;5:825-840.
- (17) MacAvoy MG, Gottlieb JP, Bruce CJ. Smooth-pursuit eye movement representation in the primate frontal eye field. *Cereb Cortex* 1991;1:95-102.
- (18) Tanaka M, Lisberger SG. Role of arcuate frontal cortex of monkeys in smooth pursuit eye movements. I. Basic response properties to retinal image motion and position. *J Neurophysiol* 2002;87:2684-2699.
- (19) Krauzlis RJ. Neuronal activity in the rostral superior colliculus related to the initiation of pursuit and saccadic eye movements. *J Neurosci* 2003;23:4333-4344.
- (20) Krauzlis RJ, Miles FA. Role of the oculomotor vermis in generating pursuit and saccades: effects of microstimulation. *J Neurophysiol* 1998;80:2046-2062.
- (21) Robinson FR, Straube A, Fuchs AF. Participation of caudal fastigial nucleus in smooth pursuit eye movements. II. Effects of muscimol inactivation. *J Neurophysiol* 1997;78:848-859.
- (22) Takagi M, Zee DS, Tamaro RJ. Effects of lesions of the oculomotor cerebellar vermis on eye movements in primates: smooth pursuit. *J Neurophysiol* 2000;83:2047-2062.
- (23) Huebner WP, Leigh RJ, Seidman SH, Thomas CW, Billian C, DiScenna AO, Dell'Osso LF. Experimental tests of a superposition hypothesis to explain the relationship between the vestibuloocular reflex and smooth pursuit during horizontal combined eye-head tracking in humans. *J Neurophysiol* 1992;68:1775-1792.
- (24) Lennerstrand G, Tian S, Han Y. Effects of eye muscle proprioceptive activation on eye position in normal and exotropic subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235:63-69.
- (25) Brotchie PR, Andersen RA, Synder LH, Goodman SJ. Head position signals used by parietal neurons to encode locations of visual stimuli. *Nature* 1995;375:232-235.
- (26) Arnold DB, Robinson DA. The oculomotor integrator: testing of a neural network model. *Exp Brain Res* 1997;113:57-74.
- (27) Miles FA. The neural processing of 3-D visual information: evidence from eye movements. *Eur J Neurosci* 1998;10:811-822.
- (28) Boxer AL, Garbutt S, Rankin KP, Hellmuth J, Neuhaus J, Miller BL, Lisberger SG. Medial versus lateral frontal lobe contributions to voluntary saccade control as revealed by the study of patients with frontal lobe degeneration. *J Neuroscience* 2006;26(23):6354-6363.
- (29) Hutton JT, Shapiro I, Loewenson RB, Christian BL, Nagel JA. Abnormal eye movements in dementia and aging. *Trans Am Neurol Assoc.* 1981;106:320-323.
- (30) Muller G, Richter RA, Weisbrod S, Klingberg F. Impaired eye tracking performance in patients with presenile onset dementia. *Int J Psychophysiol* 1991;11:167-177.
- (31) Blysm FW, Rasmusson DX, Rebok GW, Keyl PM, Tune L, Brandt J. Changes in visual fixation and saccadic eye movements in Alzheimer's disease. *Int J Psychophysiol* 1995;19:33-40.
- (32) Hotson JR, Steinke GW. Vertical and horizontal saccades in aging and dementia. *Neuro-ophthalmology* 1988;8:267-273.
- (33) Moser A, Kompt D, Olshinka J. Eye movement dysfunction in dementia of the Alzheimer type. *Dementia* 1995;6:264-268.
- (34) Pirozzolo FJ, Hansch EC. Oculomotor reaction time in dementia reflects degree of cerebral dysfunction. *Science* 1981;214:349-351.
- (35) Currie J, Ramsden B, McArthur C, Maruff P. Validation of a clinical antisaccade eye movement tests in the assessment of dementia. *Arch Neurol* 1991;48:644-648.
- (36) Jones A, Friedland RP, Kos SC, Stark I. Thompkins-Ober BA. Saccadic intrusions in Alzheimer-type dementia. *J Neurol* 1983;229:189-194.
- (37) Shafiq-Antonacci R, Maruff P, Masters C, Currie J. Spectrum of saccade system function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;60(9):1272-1278.
- (38) Braun D, Weber H, Mergner T, Schulte-Monting J. Saccadic reaction times in patients with frontal and parietal lesions. *Brain* 1992;115:1359-1386.
- (39) Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, Agid Y. Cortical control of reflexive visually-guided saccades. *Brain* 1991;114:1473-1485.
- (40) Rivaud S, Muri RM, Gaymard B, Vermersch AI, Pierrot-Deseilligny C. Eye movements disorders after frontal eye field lesions in humans. *Exp Brain Res* 1994;102:110-120.
- (41) Mort DJ, Perry RJ, Mannan SK, Hodgson TL, Anderson E, Quest R. Differential cortical activation during voluntary and reflexive saccades in man. *Neuroimage* 2003;18:231-246.
- (42) Noda H, Fujikado T. Topography of the oculomotor area of the cerebellar vermis in macaques as determined by micros-

- stimulation. *J Neurophysiol* 1987;58:359-378.
- (43) Robinson FR, Fuchs AF. The role of the cerebellum in voluntary eye movements. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:981-1004.
- (44) Munoz DP, Everling S. Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5:218-228.
- (45) Guitton D, Buchtel HA, Douglas RM. Frontal lobe lesions in man cause difficulties in suppressing reflexive glances and in generating goal-directed saccades. *Exp Brain Res* 1985;58:455-472.
- (46) Connolly JD, Goodale MA, Menon RS, Munos DP. Human fMRI evidence for the neural correlates of preparatory set. *Nat Neurosci* 2002;5:1345-1352.
- (47) Foster NL. The development of biological markers for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1998;19:127-129.
- (48) Nestor PJ, Scheltens P, Hodges JR. Advances in the early detection of Alzheimer's disease. *Nat Med* 2004;10(Suppl): 534-541.
- (49) Shafiq-Antonacci R, Maruff P, Whyte S, Tyler P, Dudgeon P, Currie J. The effects of age and mood on saccadic function in older individuals. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1999; 54:361-368.
- (50) Bono F, Oliveri RL, Zappia M, Aguglia U, Puccio A, Quattrone A. Computerized analysis of eye movements as a function of age. *Arch Gerontol Geriatr* 1996;22:261-269.
- (51) Sharpe JA, Zackon DH. Senescent saccades: effects of aging on their accuracy, latency and velocity. *Acta Otolaryngol* 1987; 104:422-428.
- (52) Miller BL, Ikonc C, Ponton M. A study of the Lund-Manchester research criteria for frontotemporal dementia: clinical and single-photon emission CT correlations. *Neurology* 1997; 48:937-942.
- (53) Everling S, Fischer B. The antisaccades: a review of basic research and clinical studies. *Neuropsychologia* 1998;36:885-899.
- (54) Meyniel C, Rivaud-Pechoux S, Damier P, Gaymard B. Saccades impairments in patients with fronto-temporal dementia. *J Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1581-1584.
- (55) Folstein SE. Huntington's disease: A Disorder of Families. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1989.
- (56) Leigh R, Steven A, Newman A, Folstein S, Lasker A, Jensen B. Abnormal ocular motor control in Huntington's disease. *Neurology* 1983;33(10):1268-1275.
- (57) Petit H, Milbled G. Anomalies of conjugate ocular movements in Huntington's chorea: Application to early detection. In A. Barbeau (Ed.), *Advances in Neurology: Huntington's chorea* (pp.287-297). New York: Raven Press; 1973.
- (58) Beenen N, Buttner U, Lange HW. The diagnostic value of eye movement recordings in patients with Huntington's disease and their offspring. *Electroencephalography Clin Neurophysiol* 1986;63:119-127.
- (59) Collewijn H, Went LN, Tamminga EP, Vegter-Van der Vlis M. Oculomotor defects in patients with Huntington's disease and their offspring. *J Neurol Sci* 1988;86:307-320.
- (60) Dias EC, Marin K, Seagraves MA. Acute activation and inactivation of macaque frontal eye field with GABA-related drugs. *J Neurophysiol* 1995;74:2744-2748.
- (61) Koeppe AH. The nucleus pontis caudalis in Huntington's disease. *J Neurol Sci* 1989;91:129-141.
- (62) Leigh JR, Parhad IM, Clark AW, Bucener-Ennever JA, Folstein SE. Brainstem findings in Huntington's disease: Possible mechanisms for slow vertical saccades. *J Neurol Sci* 1985; 71:247-256.
- (63) Blekher T, Johnson SA, Marshall J, White K, Hui S, Weaver M, Gray J, Yee R, Stout JC, Beristan X, Wojcieszek J, Foroud T. Saccades in presymptomatic and early stages of Huntington disease. *Neurology* 2006;67(3):394-399.
- (64) Oyanagi K, Takeda S, Takahashi H, Ohama E, Ikuta F. A quantitative investigation of the substantia nigra in Huntington's disease. *Annals of Neurology* 1989;26:13-19.
- (65) Lasker AG, Zee DS. Oculomotor abnormalities in Huntington's disease. *Vision Research* 1997;37(24):3639-3645.
- (66) Leigh RJ, Zee DS. *The neurology of eye movements* (3rd ed.). New York: Oxford University Press; 1999.
- (67) Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003;60:387-392.
- (68) Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, Manly JJ, Stern Y. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's dementia and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 2004;19:60-67.
- (69) Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, O'Brien J, Gray A, Cormack F. Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology* 2002;59:1153-1158.
- (70) Burn D J, Rowan EN, Minett T, Sanders J, Myint P, Richardson J. Extraparamidal features in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies: a cross-sectional comparative study. *Mov Disord* 2003;18:884-889.
- (71) Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2509-2518.
- (72) Bohnen NI, Kaufer DI, Ivancic LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2003; 60:1745-1748.
- (73) Suzuki M, Desmond TJ, Albin R L, Frey KA. Striatal monoaminergic terminals in Lewy body and Alzheimer's dementias. *Ann Neurol* 2002;51:767-771.
- (74) Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev* 2000;80:953-978.
- (75) Goldhammer Y, Gabizon R, Meiner Z. An Israeli family with Gerstmann-Straussler-Scheinker disease manifesting the codon 102 mutation in the prion protein gene. *Neurology* 1993;43: 2718-2719.
- (76) Seno H, Ishino H, Inagaki T. An autopsy case of ataxic form of Creutzfeldt-Jakob disease. *No To Shinkei* 1992;44:177-181.
- (77) Grant MP, Cohen M, Petersen RB. Abnormal eye movements

- in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1993;34:192-197.
- (78) Zarei M, Nouraei SAR, Caine D, Hodges JR, Carpenter RHS. Neuropsychological and quantitative oculometric study of a case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease at predementia stage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:56-58.
- (79) Litvan I, Mangone CA, McKee A. Natural history of progressive supranuclear palsy and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:615-620.
- (80) Litvan I, Agid Y, Calne D. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy. Report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;47:1-9.
- (81) Vadailhet M, Rivaud S, Gouider-Khouja N. Eye movements in parkinsonian syndromes. *Ann Neurol* 1994;35:420-426.
- (82) Colosimo C, Albanese A, Hughes AJ. Some specific clinical features differentiate multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1995;52:294-298.
- (83) Esmonde T, Giles E, Xuereb J. Progressive supranuclear palsy presenting with dynamic aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:403-410.
- (84) Crawford TJ, Higham S, Renvoize T, Patel J, Dale M, Suriya A, Tetley S. Inhibitory control of saccadic eye movements and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2005;57:1052-1060.

— ABSTRACT ————— *Korean J Psychosomatic Medicine* 15(2) : 73-80, 2007 —

Abnormal Eye Movements in Patients with Dementia

Hyun Kim, M.D., Kang-Joon Lee, M.D.

Department of Neuropsychiatry, Inje University, College of Medicine, Ilsanpaik Hospital, Goyang, Korea

A number of prior studies have reported eye movement dysfunction in patients with dementia. The eye movement test which is non-invasive can evaluate the local brain function quantitatively. Therefore, it can be a useful method for characterizing regional brain abnormalities of patients with dementia.

The aim of this paper is to review the literatures on eye movement abnormalities in dementia patients.

Saccade system dysfunctions in Alzheimer disease include increased latency, reduced accuracy, and increased antisaccade error rates. Patients with frontotemporal dementia showed impaired reflexive saccade inhibition and increased latency and errors of antisaccade task. And delayed initiation of voluntary saccades, slow saccades, and increased errors and latency on antisaccade task were found in Huntington's disease. Patients with Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies have characteristics of impaired in both reflexive saccade execution and complex saccade performance. However, there were few reports of abnormal eye movements in Creutzfeldt-Jakob disease; they could be found at the later stages after symptoms of dementia came to be evident, and secondary to cerebellar and vestibular involvement. Slowing of saccades and hypometric saccades might precede the supranuclear limitation of vertical gaze in PSP. Dysfunction of voluntary eyelid movements was a characteristic finding of PSP as well.

In conclusion, patients with dementia can show various abnormal eye movements and they are related with cortical and subcortical brain dysfunctions. The research on localization of brain relevant to each symptom can promise more clinical implications of eye movement of dementia.

KEY WORDS : Saccades · Smooth pursuit · Dementia