



안 태 범

경희대학교병원 신경과

## Clinicopathologic correlation in alpha-synucleinopathy

Tae-Beom Ahn

Department of Neurology, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Alpha-synuclein (aSyn) is a key component of Lewy bodies and Lewy neurites which are pathologic hallmarks of synucleinopathies, such as Parkinson disease (PD). The clinical implication of pathologic aSyn is highlighted in some clinical manifestation such as dementia. However, many symptoms, such as resting tremor or depression, are partially correlated with aSyn pathologies. Both close follow-up by qualified neurologists and systemic analyses of pathologic data will be able to substantiate clinicopathologic correlation in PD.

**Key Words:** Parkinson disease, alpha-synuclein, synucleinopathy, dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy, pure autonomic failure

### 서론

제임스 파킨슨의 환자에 대한 관심과 세밀한 관찰력은 파킨슨병을 세상에 알려지게 하는 위대한원동력이 되었다. 곧 이어진 후속 연구는 파킨슨병 환자의 흑질에서 루이체(Lewy body)를 보고하였다. 그렇지만, 1817년 파킨슨병이 처음 세상에 알려진 이후 루이체의 주성분이 알파시누클레인(alpha-synuclein, aSyn)으로 확인될 때까지는 적잖은 시간(180년)이 필요하였다.<sup>1,2</sup>

파킨슨병의 주 증상인 이상운동증을 흑질 도파민 생산 감소로 설명하는 이론은 1960년대에 정립되었다.<sup>3,4</sup> 그러나, 흑질(substantia nigra)의 병리만으로는 치매를 비롯한 다양한 비운동증상(non-motor symptoms)을 이해하는 데 어려움이 있었다. 더욱이 aSyn 포함체(inclusion)가 흑질 외 여러 뇌 부위에서 관찰되었지만 광범위한 파킨슨병의 병리와 다양한 임상증상을 일관성 있게 설명할 수 있는 이

론은 부족했다. 2003년 브락(Blasko) 등은 파킨슨병 환자의 aSyn포함체 병리가 뇌간 쪽에서 먼저 생성되고 피질 쪽으로 전파(spreading)된다는 가설을 제시하였다.<sup>5</sup> 파킨슨병 aSyn포함체 병리 분포가 가설과 모두 일치하지는 않는다. 하지만, 브락의 가설은 비운동증상을 포함한 임상 증상과 aSyn포함체 병리의 상관관계를 통합적으로 이해 하는데 기여하였고 파킨슨병 병인 연구에 새로운 개념들을 제공하였다.

aSyn포함체는 파킨슨병 및 루이체치매(Dementia with Lewy bodies, DLB) 외에도 다발신경계위축(Multiple system atrophy, MSA), 순수자율신경계부전(Pure autonomic failure, PAF) 등의 질환에서도 주된 병리이며 aSyn포함체 병리를 주 특징으로 하는 일련의 질환은 시누클레인병증으로 분류된다.<sup>6</sup>

### 본론

#### 1. 운동증상

1) 서동증: 파킨슨병의 핵심 증상인 서동증은 레보도파에 잘 반응하는 대표적인 증상으로 선조체 도파민 양과 관련이 깊다. 흑질의 aSyn포함체 병리 부하(burden)와 서동

Tae-Beom Ahn, MD, PhD

Department of Neurology, Kyung Hee University Hospital,  
23 Kyungheeda-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea  
Tel: +82-2-958-8448 Fax: +82-2-958-8490  
Email: taebeom.ahn@khu.ac.kr

중의 관계를 따로 떼어 평가한 연구는 없으나 aSyn포함체 병리 부하는 운동증상 전체의 중증도와는 양의 상관관계, 선조체(striatum) 티로신하이드록실레이즈(tyrosine hydroxylase)의 활성과는 음의 상관관계를 가진다.<sup>7</sup> 또한, 도파민 생산은 도파민 세포의 생존과 관련이 있으므로 aSyn포함체의 존재와 세포 생존의 관계가 중요하다. 대부분의 연구는 aSyn포함체를 세포 사멸의 표지자로 보고하였다.<sup>8</sup> 하지만, aSyn포함체 생성 전에 도파민세포의 사멸이 보고되는 등 세포 내 aSyn포함체와 도파민세포 생존 사이의 관계에 대해서 엇갈리는 견해가 있다.<sup>9</sup>

**2) 안정떨림:** 안정떨림은 파킨슨병의 대표적 증상이지만 종종 레보도파 치료에 저항하는 경우가 있어서 최근에는 기저핵 외에 소뇌의 역할도 주목을 받고 있다.<sup>10,11</sup> 안정떨림의 병리 기질(pathologic substrate) 연구는 드물게 이루어 졌으며 안정떨림을 주 증상으로 하는 파킨슨병(tremor-dominant Parkinson's disease)환자에서 도파민 A8세포군의 세포수 감소가 보고된 바 있다.<sup>12</sup> 양성떨림과 킨슨증(benign tremulous parkinsonism)은 떨림을 주 증상으로 하는 파킨슨병과 유사하나 레보도파에 반응이 미미하다.<sup>13</sup> 이들에서 aSyn포함체 병리는 뇌간 및 변연계에 치우쳐 분포하며 흑질 세포 감소는 파킨슨병에 비해 적다.

**3) 보행장애:** 보행은 대뇌에서 뇌간 척수에 이르는 여러 단계에서 조절을 받는다.<sup>14,15</sup> 관련된 신경전달물질은 도파민 외에도 아세틸콜린, 노어아드레날린, 세로토닌 등이 있다.<sup>16</sup> 대뇌다리교뇌핵(pedunculopontine nuclei, PPN)는 보행 실행과 관련된 구조물이며 aSyn포함체 병리와 세포 소실이 관찰되며 동결보행(freezing of gait)의 병태생리에 중요하다.<sup>17</sup>

**4) 실조증:** MSA에서는 희소돌기아교세포(oligodendroglia or oligodendrocyte)에서 주로 발견되는 aSyn포함체(glial cytoplasmic inclusion, GCI)가 대표적인 이상이며 GCI는 소뇌, 교뇌, 선조체 등을 중심으로 분포한다.<sup>18</sup> 희소돌기아교세포 외에도 신경세포의 aSyn포함체 병리가 광범위하게 발견된다.<sup>19</sup> 파킨슨병이나 DLB에서도 aSyn포함체 병리가 소뇌에서 관찰되기는 하지만 임상증상과의 상관관계는 불분명하다.<sup>20</sup>

## 2. 비운동증상

**1) 치매:** 인지기능에 영향을 미치는 중요한 요소로는 아세틸콜린의 분비 저하, aSyn포함체 병리, 아밀로이드/타우 등의 알츠하이머병 병리를 들 수 있다. 피질에 공급되

는 아세틸콜린은 바닥핵(nucleus basalis Meynert)에서 생산되는데 브락의 가설에 따르면 aSyn포함체 병리가 뇌간을 벗어나서 변연계(limbic system)로 확장되는 초기부터 바닥핵이 침범된다.<sup>5</sup> 바닥핵 외에 해마의 aSyn포함체 병리가 인지기능 저하와 관련이 있다고 보고되었다.<sup>21</sup> 치매와 관련 있는 피질의 병리는 aSyn포함체 병리와 아밀로이드 병리 부하의 역할이 중요하며 각 병리가 임상 증상에 미치는 영향에 대해서는 논쟁이 있다.<sup>22</sup>

**2) 우울증:** 파킨슨병에서 발생하는 우울증은 세로토닌 외에도 도파민, 노어아드레날린 등의 신경전달물질이 관여한다. 이 물질들을 생산하는 솔기핵(raphe nucleus), 청반핵(locus ceruleus)에 세포 소실과 aSyn포함체 병리가 관찰된다.<sup>5</sup> 도파민 세포나 세로토닌 세포가 우울증이 있는 파킨슨병 환자에서 감소되었다고 보고 된 바 있으나 Syn포함체 병리 부하와 우울증 중증도의 상관 관계에 대해서는 알려진 바 없다.<sup>23,24</sup>

**3) 환시:** 신피질(neocortex)과 변연계 aSyn포함체 병리가 환시에 미치는 중요성을 강조하는 연구가 많으며 병존하는 알츠하이머병 병리도 중요하다.<sup>25-29</sup> 아세틸콜린을 분비하는 PPN이나 시각 주의력(visual attention)에 관여하는 시상배개(pulvinar nuclei), 상구(superior colliculus) 등의 병리가 환시에 영향을 미칠 가능성이 보고한 바 있다.<sup>30-32</sup>

**4) 렘수면장애(REM sleep behavior disorder):** 렘수면 장애는 신경퇴행성질환의 전구 증상으로 주목 받고 있다. 렘수면장애만 있던 환자는 경과 관찰 중에 신경퇴행성질환으로 전환(conversion) 될 수 있는데 파킨슨병이나 DLB 등이 가장 흔하게 발병한다(94%).<sup>33</sup> 렘수면장애가 있는 파킨슨병 환자에서 aSyn포함체 병리 부하가 더 크다.<sup>34</sup> DLB의 경우 렘수면장애가 있으면 파킨슨증이나 환시가 일찍 발생하며 렘수면장애가 없는 환자보다 알츠하이머병의 병리 부하가 적다.<sup>35</sup> 수면에 관여하는 뇌간의 중요성에 비추어 뇌간 병리에 대한 연구는 드물며 뇌간의 PPN이나 청반핵의 aSyn포함체 병리 부하는 렘수면장애와 관련이 없다고 보고되었다.<sup>36</sup>

**5) 위장관 증상:** 위장관에서 발견되는 aSyn포함체 병리는 브락 가설에서 파킨슨병 병리의 출발점으로 제안하였기 때문에 관심을 끈다.<sup>37</sup> 그뿐만 아니라 배변 횟수의 감소(decreased bowel frequency), 위배출시간 지연(prolonged gastric emptying time) 등 파킨슨병 환자에서 흔한 증상을 이해하는데도 위장관 관련 병리가 중요하다. 그러나 위장

관벽의 aSyn포함체 병리가 초기 연구와는 달리 정상인에 도 적지 않게 관찰되고 있으며 위장관 증상과 위장관 병리의 상관관계에 대해서도 연구결과가 일치하지 않는다.<sup>38,39</sup>

## 결론

현재까지의 aSyn포함체 병리 연구는 파킨슨병의 다양한 증상이 aSyn포함체 병리 부하와 관련이 있음을 보여 주었다. 그러나 임상증상과 병리의 상관관계가 불분명한 증상들이 여전히 존재한다. 이런 문제는 임상 증상의 변화를 시간 경과를 따라 추적할 수는 없는 사후 병리 연구의 제한, aSyn포함체 외 알츠하이머병의 병리, 혈관 병리 등의 영향을 통합적으로 평가하는 방법론의 한계 등에 의해 발생한다. 이러한 한계를 극복하기 위해서는 임상 증상을 자세히 관찰하고 기록으로 남기는 임상 의사의 노력과 활발한 병리 연구가 계속하여 요구된다.

## References

1. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276(5321):2045-7.
2. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997;388(6645):839-40.
3. Ehringer H, Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. *Klin Wochenschr* 1960;38:1236-9.
4. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. L-dopa in parkinson's syndrome. *N Engl J Med* 1969;281(5):272.
5. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24(2):197-211.
6. Martí MJ, Tolosa E, Campdelacreu J. Clinical overview of the synucleinopathies. *Mov Disord* 2003;18 Suppl 6:S21-7.
7. Beach TG, Adler CH, Lue L, Sue LI, Bachalakuri J, Henry-Watson J, Sasse J, et al. Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathol* 2009;117(6):613-34.
8. Greffard S, Verny M, Bonnet AM, Seilhean D, Hauw JJ, Duyckaerts C. A stable proportion of Lewy body bearing neurons in the substantia nigra suggests a model in which the Lewy body causes neuronal death. *Neurobiol Aging* 2010;31(1):99-103.
9. Dijkstra AA, Voorn P, Berendse HW, Groenewegen HJ; Netherlands Brain Bank, Rozemuller AJ, van de Berg WD. Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29(10):1244-51.
10. Hallett M. Parkinson's disease tremor: pathophysiology. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18 Suppl 1:S85-6.
11. Chen W, Hopfner F, Becktepe JS, Deuschl G. Rest tremor revisited: Parkinson's disease and other disorders. *Transl Neurodegener* 2017;6:16.
12. Hirsch EC, Mouatt A, Faucheux B, Bonnet AM, Javoy-Agid F, Graybiel AM, et al. Dopamine, tremor, and Parkinson's disease. *Lancet* 1992;340(8811):125-6.
13. Selikhova M, Kempster PA, Revesz T, Holton JL, Lees AJ. Neuropathological findings in benign tremulous parkinsonism. *Mov Disord* 2013;28(2):145-52.
14. Peterson DS, Horak FB. Neural Control of Walking in People with Parkinsonism. *Physiology (Bethesda)* 2016;31(2):95-107.
15. Takakusaki K. Functional Neuroanatomy for Posture and Gait Control. *J Mov Disord* 2017;10(1):1-17.
16. Grabli D, Karachi C, Welter ML, Lau B, Hirsch EC, Vidailhet M, et al. Normal and pathological gait: what we learn from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(10):979-85.
17. Seidel K, Mahlke J, Siswanto S, Krüger R, Heinsen H, Auburger G, Bouzrou M, Grinberg LT, Wicht H, Korf HW, den Dunnen W, Rüb U. The brainstem pathologies of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Brain Pathol* 2015;25(2):121-35.
18. Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(8).
19. Cykowski MD, Coon EA, Powell SZ, Jenkins SM, Benarroch EE, Low PA, Schmeichel AM, Parisi JE. Expanding the spectrum of neuronal pathology in multiple system atrophy. *Brain* 2015;138(Pt 8):2293-309.
20. Seidel K, Bouzrou M, Heidemann N, Krüger R, Schöls L, den Dunnen WFA, Korf HW, Rüb U. Involvement of the cerebellum in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol* 2017;81(6):898-903.
21. Adamowicz DH, Roy S, Salmon DP, Galasko DR, Hansen LA, Masliah E, et al. Hippocampal  $\alpha$ -Synuclein in Dementia with Lewy Bodies Contributes to Memory Impairment and Is Consistent with Spread of Pathology. *J Neurosci* 2017;37(7):1675-1684.
22. Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan SS, Vandrovcova J, Holton JL, Collins C, et al. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important?. *Brain* 2011;134(Pt 5):1493-1505.
23. Frisina PG, Haroutunian V, Libow LS. The neuropathological basis for depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(2):144-8.
24. Paulus W, Jellinger K. The neuropathologic basis of differ-

- ent clinical subgroups of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991;50(6):743-55.
25. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002;125:391-403.
26. Papapetropoulos S, McCorquodale DS, Gonzalez J, Jean-Gilles L, Mash DC. Cortical and amygdalar Lewy body burden in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12:253-6.
27. Gallagher DA, Parkkinen L, O'Sullivan SS, Spratt A, Shah A, Davey CC, et al. Testing an aetiological model of visual hallucinations in Parkinson's disease. *Brain* 2011;134:3299-309.
28. Kalaitzakis ME, Christian LM, Moran LB, Graeber MB, Pearce RK, Gentleman SM. Dementia and visual hallucinations associated with limbic pathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:196-204.
29. Jacobson SA, Morshed T, Dugger BN, Beach TG, Hentz JG, Adler CH, et al. Plaques and tangles as well as Lewy-type alpha synucleinopathy are associated with formed visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20(9):1009-14.
30. Hepp DH, Ruiter AM, Galis Y, Voorn P, Rozemuller AJ, Berendse HW, Foncke EM, van de Berg WD. Pedunculopontine cholinergic cell loss in hallucinating Parkinson disease patients but not in dementia with Lewy bodies patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 2013;72(12):1162-70.
31. Erskine D, Thomas AJ, Attems J, Taylor JP, McKeith IG, Morris CM, et al. Specific patterns of neuronal loss in the pulvinar nucleus in dementia with lewy bodies. *Mov Disord* 2017;32(3):414-422.
32. Erskine D, Thomas AJ, Taylor JP, Savage MA, Attems J, McKeith IG, et al. Neuronal Loss and  $\alpha$ -Synuclein Pathology in the Superior Colliculus and Its Relationship to Visual Hallucinations in Dementia with Lewy Bodies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2017;25(6):595-604.
33. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lin SC, Benarroch EE, Schmeichel AM, et al. Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med* 2013;14(8):754-62.
34. Postuma RB, Adler CH, Dugger BN, Hentz JG, Shill HA, Driver-Dunckley E, et al. REM sleep behavior disorder and neuropathology in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30(10):1413-7.
35. Dugger BN, Boeve BF, Murray ME, Parisi JE, Fujishiro H, Dickson DW, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 2012;27(1):72-8.
36. Dugger BN, Murray ME, Boeve BF, Parisi JE, Benarroch EE, Ferman TJ, et al. Neuropathological analysis of brainstem cholinergic and catecholaminergic nuclei in relation to rapid eye movement (REM) sleep behaviour disorder. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012;38(2):142-52.
37. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007;33(6):599-614.
38. Lebouvier T, Neunlist M, Bruley des Varannes S, Coron E, Drouard A, N'Guyen JM, Chaumette T, Tasselli M, Paillusson S, Flamand M, Galmiche JP, Damier P, Derkinderen P. Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms. *PLoS One* 2010;5(9):e12728.
39. Annerino DM, Arshad S, Taylor GM, Adler CH, Beach TG, Greene JG. Parkinson's disease is not associated with gastrointestinal myenteric ganglion neuron loss. *Acta Neuropathol* 2012;124(5):665-80.