

Alzheimer병의 진단적 평가

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신과

김도관 · 노주선

Clinical Evaluation of Alzheimer's Disease

Doh Kwan Kim, M.D. and Joo Seon Noh, M.S.

*Department of Psychiatry, Samsung Seoul Hospital, College of Medicine,
Sung Kyun Kwan University, Seoul, Korea.*

-Abstract-

The early identification of Alzheimer's disease (AD) will enable the start of antiderentia treatments before extensive brain damage develops. Knowledge of the natural history of AD in terms of progression through symptomatic domains that include mood changes, loss of cognitive abilities as well as functional autonomy, and emergence of neuropsychiatric features has also helped in defining the "typical" AD patient and in selecting outcome variables relevant to stage of disease under study. The diagnosis of AD is based on numerous clinical, neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological evaluations, but a define diagnosis can only be established at autopsy or by brain biopsy. The next stage in the diagnosis of AD will be the identification of people in the incipient presymptomatic stages, using sensitive and specific biological measures such as high resolution imaging of brain structures, combined with relevant neuropsychological tests of memory and language. Because the need for a simple and accurate diagnostic marker is increasing as new drug treatments emerge, intensive research to identify diagnostic markers is now in progress.

Key Words : Alzheimer's disease · Diagnosis

서 론

Alzheimer병(AD)을 진단하기 위한 단일 임상적 검사 방법은 아직 없다. AD라는 임상 진단이 나오기까지는 인지기능을 감퇴 시킬 수 있는 다른 가능성을 반드시 배제되어야 한다. 이 가능성들은 치매의 주요 원인 질환인 다발성 뇌경색, Parkinson병, 주정중독 등을 비롯하여 여러 영역의 인지기능을 동시에 저하시킬 수 있는 우울병,

약물 중독, 내분비 장애, 영양소 결핍, 뇌수종 등이 포함될 수 있다. 그러므로 AD가 의심되는 증상을 가진 사람들에 대해서는 인지기능 손상의 원인에 대한 종체적인 평가가 시행되어야 한다. 최근의 연구 결과들은 임상 병력, 신경심리학적 인지기능 평가, 뇌영상 촬영, 유전학적 검사, 그리고 몇몇 임상 검사들에 의하여 AD를 조기 진단할 수 있음을 시사하고 있다. 하지만 이러한 방법들에 의하여 의상적으로 AD 진단이 내려지더라도 확

진을 위해서는 대뇌 조직의 생검이나 부검에 의한 병리학적 진단이 필수적이다.

AD가 과연 농밀한 병리 소견을 공유하는 여러 다른 질환들의 집합체인지, 아니면 한 가지 병태 생리에서 기인한 단일 질환인지는 아직 완전히 밝혀져 있지 않다. 원인적으로 1, 14, 21번 염색체의 돌연변이가 이 질병을 초래할 수 있고(Selkoe, 1997), 19번 염색체 apolipoprotein E(ApoE) 유전자의 다형성(polynomialism)이 질병의 위험도를 높인다고 알려져 있지만(Roses *et al.*, 1994), 아직 까지 밝혀내지 못한 원인 인자들이 복합적으로 기여할 수 있다. AD는 임상적인 측면에서 볼 때 질병의 진행 속도나 인지기능 손상의 양상, 그리고 행동 증상(neuropsychiatric symptoms)들의 출현 등에서 몹시 다양하게 나타나며(Bouchard & Rossor, 1996), 병리학적으로도 질병의 정도에 따라서 특정적인 병리 소견이 다르게 관찰된다(Mirra *et al.*, 1991). 이러한 다양성으로 말미암아 AD를 정확하게 진단하기란 대단히 어려우며, 현재로서는 임상 증상이 나타나기 전에 질병을 미리 감지할 수 있는 생물학적인 지표가 없다. AD에 대한 효과적인 치료제 개발의 요구는 참으로 높지만, 현재까지는 질병의 경과 과정 중에서 나타나는 행동문제에 대한 대중 치료가 일차적 치료 목표일 뿐이다. 하지만 최근 수많은 연구자들에 의하여 AD에서 나타나는 신경세포 소실의 기전들이 조금씩 밝혀지고 있으며, 질병의 진행과 발생을 효과적으로 차단시킬 수 있는 치료제의 개발 또한 그리 먼 훗날의 일은 아닐 것이다. 그렇다면 AD의 발병 위험도가 높은 환자들을 대상으로 눈에 띠는 치매 증상이 나타나기 전에 이 병을 미리 진단하고, 임상적으로 이 병의 뚜렷한 특성을 감별해 낼 수 있는 방법을 개발해 나감은 꼭 필요한 과제라고 하겠다.

AD의 정의

독일의 정신의학자 Alois Alzheimer(1907)는 여러 영역의 인지기능 장애를 보이는 환자의 증상들과 그 환자의 대뇌 파질에서 특정적인 신경병리 소견을 처음 보고하였다. 현재 AD를 진단하는데 범세계적으로 널리 사용되는 정의는 NINCDS-

ADRDA(National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, McKhann *et al.*, 1984), ICD-10(International Classification of Disease, 10th Revision, World Health Organization, 1992), 그리고 DSM-IV(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, American Psychiatric Association, 1994)의 기준이다. AD에 대한 세 가지 진단 기준들은 모두 질병을 정의하는데 있어서 예상되는 임상적 양상과 경과를 명시함으로써 배제적(exclusive) 접근 방법보다는 포함적(inclusive) 접근 방법을 선택하려고 노력하였다. 즉, 치매의 기준에 합당한 인지기능 손상, 전형적인 임상 경과, 그리고 치매를 일으키는 다른 원인 질환의 배제 등의 임상 기준을 공통적으로 명시하였다. NINCDS-ADRDA Work Group에서 제택한 AD의 정의는 조직병리학적인 증거가 있는지 유무에 따라서 협의의 진단 기준(definite AD)과 광의의 진단 기준(probable AD)으로 구별하였으며, 전형적인 AD의 임상양상을 나타내지 않은 경우는 possible AD로 포함시켰다. 조직 병리학적으로 확인되지 않았지만 AD의 전형적인 임상 특징을 나타내는 환자들을 ICD-10에서는 "AD에서의 치매, dementia in Alzheimer's disease"로, DSM-IV에서는 "알츠하이머형 치매, dementia of the Alzheimer's type"라고 각각 명명하였다. ICD-10은 치매를 기억력과 사고력의 감퇴로 말미암아 일상 생활에 손상을 초래하는 장애로 정의하였으며, DSM-IV는 치매를 기억력을 포함한 언어능력(language), 인식능력(gnosia), 행위능력(praxis)이나 수행 능력(executive functioning) 등의 인지영역 손상으로 인하여 예전에 해내던 사회-직업적 기능성이 현저하게 떨어지게 되는 증후군으로 정의하였다. 표 1에서는 세 가지 진단기준의 주요 항목들을 비교해 보았다.

AD를 정의하는데 현재 사용되는 진단 기준들이 공통적으로 체택하는 항목들은 다음과 같다. 첫째, 기억력 장애를 주 증상으로 나타내며, 기억 이외의 인지기능영역에서 적어도 한 가지 이상 손상이 되는 치매 증상을 나타내어야 한다. 둘째, 치매를 초래할 수 있는 다른 원인 질환들이 배제 될

Table 1. Comparison of three commonly used criteria for diagnosis of Alzheimer's disease

Characterisitics	NINCDS-ADRDA probable AD	ICD-10	DSM-IV
Memory decline	+	+	+
Impairment of at least one non-memory intellectual function	+	+	+
Aphasia, apraxia, agnosia or disturbed executive function	-	-	+
Dementia confirmed by neuropsychological testing	+	-	-
Thinking impairment	-	+	-
Activities of daily living impairment	-	+	-
Social or occupational impairment	-	-	+
Decline from previous level	+	+	+
Onset between age 40 and 90	+	-	-
Insidious onset	-	+	+
Absence of sudden onset	+	+	-
Slow deterioration	-	+	-
Continuing deterioration	+	-	+
Absence of clinical or laboratory evidence of another dementing disorder	+	+	+
Absence of focal neurological signs	+	+	-
Deficits not limited to delirious period	+	+	+
Absence of substance abuse	-	-	+
Absence of another major mental disorder	-	-	+

수 있어야 한다.셋째, 비록 섬망과 치매가 같이 나타날 경우는 있겠지만, 인지기능의 감퇴가 섬망 때문만은 아니어야 한다. 넷째, 발병 양상이 서서히 시작되어서 임상 경과가 서서히 진행되어야 한다. NINCDS-ADRDA Work Group은 일상 생활이나 직업적-사회적 기능(functioning)의 손실을 AD 진단 기준으로 사용하지 않고 보조적인 정보로 처리하였지만, ICD-10이나 DSM-IV에서는 진단 기준으로 요구하였다. 그리고 NINCDS-ADRDA나 ICD-10에서는 발병양상이 급격하게 이루어 지거나 focal neurological finding 등이 있는 경우를, DSM-IV에서는 물질남용이나 주요 정신질환이 있는 경우를 AD 진단 기준에서 각각 제외시켰다.

하지만, 이와 같은 AD의 진단 기준들을 어떠한

조작으로 임상에서 적용하여야 할지에 대하여는 모두 구체적으로 언급을 하지 않았다. 즉, 임상의가 어떤 방법을 사용하여 환자를 평가할 것인지, 인지기능 평가 상 정상과 비정상을 어떻게 구별할 것인지, 인지기능 장애나 직업적-사회적 기능성의 손실 정도(severity)를 어떻게 정의할 것인지 등에 대한 구체적 조작운영(operationalization)에 대하여 명시하지 않았다. 그리고 치매를 초래할 수 있는 다른 대뇌 질환을 어떻게 배제할 것인가에 대한 의문도 마찬가지이다. 예를 들어 전두엽과 측두엽의 신경세포 손상에 의해 초래되는 Pick 병과 같은 전-측두엽성 치매(frontotemporal dementia)는 AD와 임상 양상이 유사할 수 있다. 만약 임상의가 전-측두엽성 치매와 AD가 어떻게 구별되는지 익숙하지 않다면 전-측두엽성 치매를

AD로 진단할 수 있을 것이다. Mendez *et al*(1993)은 치매 환자의 부검을 통하여 21명의 Pick병 환자들 중 19명이 임상적으로는 AD로 진단이 잘못 내려졌었다고 발표하였다. 결국 임상적인 판단은 주관적이 될 수 밖에 없고, 기준의 적용은 전적으로 임상의의 전문성에 달려 있게 된다. 특히 발병 연령이 50대 이하이거나, 인지기능 감퇴의 진행 속도가 빠르거나, 추체외로 중후군 등의 운동증상이 동반되거나, 조기에 심한 행동 증상이 나타나는 경우와 같이 전형적인 AD의 임상 경과를 밟지 않는 경우에는 진단의 정확도는 떨어진다. 최근의 연구 결과에 의하면, 체계화된 진단 도구를 적용 시켰을 때 전형적인 AD의 경우 그 진단의 정확도가 78-100%에 이르는 것으로 알려져 있다(Mendez *et al*, 1992; Becker *et al*, 1994).

AD의 특징적인 인지기능 장애

1. AD의 인지적인 특징

AD 환자에게서 일반적으로 가장 처음에 나타나는 인지기능 손상은 기억 장애이다(Zec, 1993; Oppenheim 1994; Kolb & Whishaw, 1995; Lezak, 1995). 하지만 기억력 이외에도 언어 기능 상의 장애와 시공간적 구성 능력 상의 결함 등이 동반되어 나타나는 경우가 많다. AD의 초기에서 중기 사이에 나타나는 특징들을 좀 더 구체적으로 보면 언어적 및 비언어적인 면들을 포함하는 최근의 기억에 대한 손상, 판단력과 추상적 사고력의 감퇴 등을 비롯한 전반적인 지적인 기능의 감퇴, 언어 성 지능과 비교해 볼 때 놓작성 지능의 현저한 저하, 시공간적 구성 능력 상의 문제, 언어적 유창성의 감소, 이름대기의 어려움과 같은 다양한 언어적 결함 등이다(Zec, 1993). 초기에는 이 증상들 중 단지 한두 가지의 문제들만을 보일 수 있기 때문에 전반적인 지적인 기능의 평가 및 지속적인 재검사를 필요로 한다.

초기 AD 환자에서 가장 특징적인 인지 기능 장애는 새로운 정보를 받아들여 기억으로 저장하는 능력이 감퇴하는 것이다(Oppenheim, 1994). 자연 회상력 뿐만 아니라 새인 능력에도 어려움을 나타내며, 언어성 기억뿐만 아니라 시각적 기억 모두에서 이상을 나타낸다. 특히 의미 기억보다는 삽

화적 기억에서의 손상이 먼저 나타나고, 먼 과거의 기억보다는 최근의 기억을 회상하는데 어려움을 보이며, 내현적 기억보다는 외현적 기억에서 먼저 손상을 보인다(Bradshaw, 1995). AD의 초기에는 순행성 기억 상실증으로 시작하여 병이 진행되면서 역행성 기억 상실증을 보이게 되어 결국은 심한 전반적인 기억 상실증을 보이게 된다(Martin, 1987). 또한 정상적인 노화 과정에서 나타나는 전망증에서는 단서의 제공이나 힌트의 도움을 받을 수 있는 반면 AD에서 나타나는 기억 상실증의 증상은 이러한 단서나 힌트의 도움이 수행을 증가시키지 못한다(Lezak, 1995).

AD 환자는 언어 능력에도 손상을 초래하여 단어 찾기(word finding)가 어려워지고 실명증(anomia)이 나타나게 되며, 착어증(paraphasia) 등이 두드러진다. 말의 내용이 빈약해지고 언어적 이해가 저하되는데 특히 청각적 이해가 저하된다(Bradshaw & Mattingley, 1995). 초기에는 말을 따라하는 것(repetition)은 가능하지만, 병이 진행되면서 유창하게 말을 하기는 해도 알아듣지를 못하는 transcortical sensory aphasia의 양상을 보인다. 의미 오류가 나타나면서 사물의 정확한 이름을 대지 못하고 상위의 범주를 말하는 행동을 보이며, 부적절한 면들을 강조하거나 매우 구체적인 특징들에 기초한 반응들을 보이게 된다. 예를 들어 탁자와 의자는 가구라는 한 범주로 구분된다는 것을 말하지 못하고 “4개의 다리를 가졌기 때문이” 한 범주로 구분된다고 한다. 질병의 후반기에 가면 남들의 말을 거의 이해하지 못하게 되고 말을 못하게까지 된다. 시공간적 능력 상의 손상은 대부분 초기에는 잘 나타나지 않고 중기부터 나타나는 경우가 많다(Zec, 1993). 일상적인 생활에서 나타나는 시공간적 결함은 주변의 친숙한 환경에 대해서 알아보지 못하거나 운전을 하면서 길을 잊거나, 자신의 집을 찾지 못하거나, 친한 사람들의 얼굴을 알아보지 못하는 등의 증상이 나타나게 된다(Kolb, 1995). 우반구와 관련된 손상의 경우에는 신경심리검사상 그림의 구성 요소를 생략하거나 전반적으로 그림이 빈약해지는 양상을 보이는 반면에 우반구 손상의 경우에는 그림의 조각화(fragmentation)와 공간적 관계의 손상 등이 나타나게 된다(Lezak, 1995; Zec, 1993). 이 외에도

치매가 진행하면서 주의력 상의 결함이 나타날 수 있는데, 병의 초기에는 매우 복잡한 자극을 처리하는 과정에서만 혼란을 보이다가 병이 진행되면서 단순한 자극에 대한 주의력도 손상된다(Grady *et al.*, 1988). 주의를 유지하고 지속시키는데 혼란을 나타내고, 주의의 분할 및 이동 상에서의 어려움, 반응 시간의 저하 등의 특징을 나타낸다(Lezak, 1995; Bradshaw, 1995). 이와 같은 주의력 상의 어려움은 전반적인 사회적 작용을 막아하고, 스스로에 대한 자기-의식(self-awareness)을 감소시키기 때문에 자신의 장애에 대한 성각성을 인식하지 못하고 작화증과 같은 증상들을 보이게 된다(Zec, 1993; Lezak, 1995). 또한 사고 기능 상에서도 보호하고 과일반화된 사고 경향을 보이게 되며, 주상적 사고력의 서하로 인하여 일상적인 의사 소통에서도 언어적 이해 뿐만 아니라 전반적인 표현상의 어려움도 보이게 된다.

마지막으로 고려할 점은 성격 및 심리사회적 행동 상의 문제들로서 수동적으로 변하고, 주변의 상황에 대한 관심이 떨어지며, 자발성이 감소된다(Lezak, 1995). AD가 진행되면서 기본적인 자신과 용모나 위생 상태를 관리하는 능력이 저하되거나, 의심과 편집적인 생각, 그리고 족발적인 분노의 표현 등으로 인해서 자신을 불러모아주는 사람과도 심각한 갈등을 일으키게 된다. 특히 치매가 진행되면서 우울감을 경험하게 되는데 이를 감별진단상 매우 중요한 문제이다(Zec, 1993; Lezak, 1995). 일반적으로 우울증에 기인하는 인지적 능력의 감퇴 및 기억력의 손상은 기본이 비교적 좋은 때는 회복되기도 하는 등 역전 가능성(reversibility)을 보이나, AD의 경우에는 가능이 회복되지 못하며, 우울증에 기인하는 기억 과세의 손상은 단서에 의해서 도움을 받는 것이 가능하나, 치매에 의한 기억력의 손상은 단서의 도움을 받아도 수행이 증가되지 않으며, 치매에서는 기억력, 언어 능력, 시공간적 능력 등에서 상대적으로 심한 저하를 보이나 우울증의 경우에는 체계적으로 설명되지 않는 인지적 능력의 손상과 동기의 저하 및 반응 시간의 저하 등으로 인한 수행 저하가 놓지 않는다.

2. 치매를 일으키는 다른 질환과의 감별

비록 치매가 광범위한 인지기능의 손상을 가지오는 질병이기는 하나 뇌의 모든 영역이나 인지적인 활동들이 똑 같은 정도로 감퇴하는 것은 아니니(Cummings & Benson, 1992). 각각의 치매 유형에 따라서 다른 양상의 인지기능들의 변화 및 감퇴를 보이게 되며, 이러한 특성들에 기초하여 다른 원인 질환들과 감별 할 수 있다. 감별의 첫단계는 대뇌피질의 병변으로 초래된 피질성 치매(cortical dementia)와 피질하성 치매(subcortical dementia)를 구분하는 것이다. 피질성 치매의 경우에는 실여증을 보이더라도 말하기는 정상적이고 운동 기능의 손상이 덜 나타나는 반면에 피질하성 치매의 경우에는 언어 영역에서 주로 말하기에서 어려움을 보이고 자세나 운동기능, 서 있기 등에서 어려움을 보인다(Cummings & Benson, 1992). AD와 Pick병의 경우에는 공통적으로 피질성 치매의 특징을 나타내는데, AD의 경우에는 빠른 기억 상실과 시공간적 기능의 손상 등이 두드러지는 반면에 Pick병의 경우에는 빠른 성격 변화가 두드러지게 되므로 이를 통하여 구별할 수 있다.

3. 신경심리학적 평가 및 평가집의 사용

진술한 바와 같이 NINCDS-ADRDA에서 제정한 AD의 진단 기준은 치매를 평가하는 과정에 임상적 진찰과 더불어 Mini-Mental State Examination(Folstein *et al.*, 1975) 등의 도구와 신경심리학적 검사를 사용할 것을 권하고 있다. AD 환자에 대한 종합적인 신경심리학적 평가는 질병의 초기 단계, 감별 진단, 증상의 심각도나 단계 및 진행 과정에 대한 평가에서 유용하게 사용된다. 각각의 임상적인 특성에 따라서 그에 부합하는 신경심리학적 검사를 적절하게 조합하여 구성한 검사집을 활용한다면 임상 평가의 효율성을 높일 수 있다. 일반적으로 치매의 신경심리학적 평가와 관련해서 광범위한 인지능력들에 대한 평가를 제공할 수 있는 검사집이 바람직한데, 특히 기억 능력에 좀 더 초점을 두어야 한다. 종합적인 인지기능들에 대한 평가를 힘으로써 한 개인의 인지기능 양상을 파악하고, AD의 정의 및 진단 기준과 관련하여 인지기능 영역들의 특징적인 상태적 손상을 파악하여야 한다.

치매를 평가하기 위해서 사용되는 신경심리학적 평가로는 임상적 평가 척도, 치매를 위해 고안된 평가도구, 그리고 검사집을 통한 전반적인 평가 등으로 구분할 수 있다. 치매의 평가와 관련해서 사용될 수 있는 임상적 척도로는 Mini-Mental State Examination 등이 활용될 수 있다. 이 검사는 기억, 언어, 기본적인 정보 처리 및 정신 통제 등을 평가하는 도구로써 치매 뿐만 아니라 다른 여러 가지 신경학적, 정신의학적인 문제들을 평가하는데 사용된다. 치매를 평가하기 위해서 고안된 도구로는 Dementia Rating Scale(Mattis, 1976) 등이 있다. 이 도구는 특히 AD에 민감한 검사 도구로 평가되는데, 다섯 가지의 영역에 대한 평가가 포함된다. 이에 포함되는 영역은 주의력(바로 따라 외우기와 거꾸로 따라 외우기, 두 가지의 연속적인 명령을 수행하기), 행동의 시작(initiation)과 보속성(가게에 있는 물건 이름 내기, 한 가지 리듬을 반복하기, 두 가지의 손운동을 바꾸면서 수행하기, O와 X를 번갈아가면서 쓰기), 구성능력(사각형 안에 마름모 그리기, 일련의 평행선을 따라 그리기, 이름 쓰기), 개념화(공통성 문제, 세 가지 항목 중 다른 것 찾기), 그리고 기억력(다섯 개의 단어로 구성된 문장의 저연 회상, 지남력, 도안 회상) 등이다. 이 검사는 약 30~45분 만에 실시될 수 있으며, 우리나라 사람들을 대상으로하여 표준화가 이루어진 검사이다. 마지막으로 전반적인 평가를 위한 검사집도 치매의 평가에 활용될 수 있는데 기본적으로는 Halstead-Reitan Neuropsychological Battery와 Luria-Nebraska Battery, Wechsler Intelligence Scale 등이 있다. Halstead-Reitan Neuropsychological Battery(Reitan, 1993)는 독립적인 검사 도구로 사용될 수 있는 category test, trail making test, finger tapping test 등 12개의 검사들로 구성된 검사집이다. 하지만 시간이 약 5~6시간 정도 걸리기 때문에 경미한 신경심리학적 손상을 보이는 환자들에게는 부적절하며 효율성이 떨어지는 단점이 있다. AD 환자들에서 보이는 특정적인 인지능력의 감퇴에 초점을 두기 위해서는 기억-학습, 언어, 행위능력, 인식능력, 시공간적 기능, 수행 기능, 문제 해결 능력 및 일반적인 지적인 감퇴 등이 포함되어야 한다(Lezak, 1995; Bradshaw & Mattingley, 1995;

Zec, 1993). 이러한 목적을 위해서 구성된 여러 검사집들이 있는데, 예를 들면 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease는 기억, 언어, 실행, 전반적인 지적인 기능들을 평가하기 위하여 고안되었다(Morris *et al.*, 1989). 이 검사집은 언어적 유창성(동물 이름 대기), Boston Naming, Mini-Mental State Examination, 단어 목록 기억(10개의 단어를 세 번 시행), constructional praxis(원, 미흡모, 겹친 사각형, 유행체 그리기), 단기-지연 단어 목록 회상, 단기 지연 단어 재인 과정 등이 포함되어 있다.

치매를 평가하는 검사집의 핵심은 개별적인 검사보다는 그 검사가 측정하는 영역들이며, 치매에서 나타나는 특징적인 인지기능 영역들을 평가할 수 있는 검사의 조합이다. 따라서 현재 우리의 상황에서 외국의 검사집을 구성하고 있는 검사들을 그대로 사용하기보다는 신경심리학적 이론과 검사들의 신경심리학적 그리고 통계적인 특성을 고려하여 접근 가능하고 표준화되어 있는 검사들을 고려하여 앞서 논의된 인지적 기능들을 평가할 수 있는 새로운 검사집을 구성하는 것이 바람직할 것이다.

AD의 초기 진단방법

현재까지 AD 환자의 대뇌에서 일어나는 변화를 비교적 잘 반영한다고 알려져 있는 초기 진단 방법들은 표 2에 열거하였다(Roses *et al.*, 1994; Selkoe, 1997). 초기의 AI 환자에서 특징적인 구조 변화는 해마에서 가장 잘 나타나는 것으로 알려져 있다. De Leon *et al.*(1993)은 인지기능이 그 다시 손상되지 않은 AD 환자들도 해마 주위의 열구(fissure)가 확장되어 있음을 관찰하였으며, Dahlbeck *et al.*(1993)은 좌우 구상돌기(uncus)간 간격이 정상인에 비하여 증가되어 있다고 보고하였다. Wahlund(1996)는 자가공명단층촬영술을 이용한 3차원적 영상을 통하여, 21번 염색체에 아밀로이드 전구단백질 유전자의 둘연변이가 있는 환자들에서 노화에 의하여 해마 피질의 체적이 감소하고, 이러한 해마 피질의 체적 감소는 좌근 기억역 장실과 뇌섬유 관련이 있나고 보고하였다. 이러한 연구 결과들은 구조적 뇌영상기법을 통하여

Table 2. Biological markers for early diagnosis of Alzheimer's disease

Biological marker	Diagnostic technique
Reduced hippocampal volume	MRI
Bilateral blood flow reduction in parietotemporal cortices	SPECT
Biparietotemporal deficit of glucose metabolic rate	[¹⁸ F]FDG PET
Elevations of cerebral myo-inositol	MRS
Elevated tau-protein concentration	CSF tapping
Endothelial β-amyloid deposits	Skin biopsy
Pupil dilatation by anticholinergic agent (tropicamide)	Pupil test
Impaired odor identification	Olfactometer
Mutations on chromosomes 1, 14, and 21	Genotypic evaluation
ApoE4	Genotypic evaluation

ApoE=apolipoprotein E, CSF=cerebrospinal fluid, [¹⁸F]FDG PET=2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography, MRI=magnetic resonance imaging, MRS=magnetic resonance spectroscopy, SPECT=single photon emission computed tomography

해마의 위축을 감지하는 것이 AD 초기 진단에 기여할 수 있음을 시사하고 있다.

조기 AD 환자 대뇌의 기능적 변화는 두정축두엽(parietotemporal lobe) 괴질에서 특징적으로 관찰된다. AD 환자들은 측두엽 부위의 혈류량이 높일 연령층의 정상인들에 비하여 유의하게 떨어져 있으며, 이러한 변화는 단일광자방출 단층촬영술 등으로 확인되는데 그 민감도는 인지기능 장애의 경도, 중등도, 중증에 따라서 각각 42%, 56%, 79%로 나타나고 특이도는 90% 정도라고 한다 (Claus *et al.*, 1994). 현재까지 사용되는 뇌영상 촬영 기법중 AD 환자의 대뇌에서 일어나는 병적인 변화를 가장 민감하게 반영하는 방법은 양전자방출 단층촬영술이다. 조기 AD 환자들은 특징적으로 두정축두엽의 포도당 대사율이 떨어진다고 알려져 있으며(Dura *et al.*, 1986; Herholz *et al.*, 1990; Powers *et al.*, 1992), 대사율 감소의 비대칭성을 주장하기도 하였다. 김상은 등(1996)은 이러한 소견이 AD를 감별하는데 86%의 민감도와 73%의 특이도를 나타낸다고 보고하였다. 자기공명분광검사를 이용하여 신경세포의 생화학적 변화를 밝혀내는 방법은 최근까지 연구 목적으로만 사용해 왔으나 향후 임상응용이 매우 유망하다. Miller *et al.*(1993)은 AD 환자는 정상 성인에 비하여 대뇌의 myoinositol이 특징적으로 증가되고,

신경세포에 특이적인 물질인 N-acetyl aspartate는 감소된다고 보고하였다. 최근 고해상도를 가진 뇌기능영상기법이 개발되고, 특정 영역의 신경인지기능을 활성화하는 방법(neurocognitive stress test)을 이러한 영상기법에 결합시키면서 AD 초기 진단의 민감도와 특이도는 더욱 높아질 수 있을 것이라고 예상된다(Benoit *et al.*, 1997).

AD는 전술한 바와 같이 대뇌의 신경세포 소실과 특징적으로 나타나는 병리 소견으로 진단된다. 즉, 신경세포 외관에서 베타-아밀로이드 웹타이드(Aβ)의 침착으로 기인된 노인반과 아밀로이드 성 혈관병변, 그리고 신경세포의 골격을 구성하는 주 단백질인 tau-단백질이 과인산화 과정을 거쳐서 생성되는 neurofibrillary tangle 등을 AD 환자의 대뇌 괴질에서 관찰할 수 있다. 죽은 세포 주위에서 발견되는 이러한 흔적들은 AD의 병태 생리를 밝히는 열쇠가 되리라 믿어지며, 중추신경계에서 나타나는 이러한 변화들이 말초기관에서 과연 어떻게 발현되는지는 AD를 연구하는 과학자들에게 중요한 과제였다. Jensen *et al.*(1995)은 21번 염색체에 아밀로이드 전구단백질 유전자의 돌연변이(670/671 missense mutation)가 있는 환자들이 정상인들보다 뇌척수액 tau-단백질 농도가 약 3배 정도 높게 나타난다고 보고하였다. 그리고 Arai *et al.*(1995)은 87명의 AD 환자들과 136명의

대조군을 대상으로 한 대규모 연구에서 뇌척수액 tau-단백질이 질병의 가족력이나 발병 연령 또는 치매의 정도와 관계없이 AD 환자들에서 유의하게 증가된다고 보고하였다. 이와 같은 뇌척수액 tau-단백질 농도의 증가는 신경세포가 사망하면서 세포내에 있던 tau-단백질이 세포밖으로 유리된 후 뇌척수액으로 확산되어서 침착된 것으로 추정된다. AD 환자의 신경세포 외곽에서 A β 침착이 발견되듯이 중추신경 이외의 말초 조직에서도 이러한 이상이 발견되리라는 가정하에 피부나 직장 조직 등에서 연구되었다. Joachim *et al*(1989)과 Ikeda *et al*(1993)은 피부생검 결과 정상 노인들보다 AD 환자들에서 A β 침착이 양적으로 유의하게 많이 나타난다고 보고하였으나, 그 후 진행된 연구를 통하여 A β 침착은 AD 이외의 다른 질환들에서도 비특이적인 위양성이 나타날 수 있으며 중추신경계에 존재하는 A β 와는 다른 단백질일 수 있다는 문제점이 제기되었다 (Heinonen *et al*, 1994). Scinto *et al*(1994)은 choline-질항체인 tropicamide를 사용하여 동공 반응 검사를 시행하여 AD 환자들에서 산동 반응(pupil dilatation)이 과민하게 나타난다고 보고하였다. 하지만 Arai *et al*(1996)은 AD 환자군과 질병 대조군 및 정상 대조군들 간에 산동 반응 정도의 차이가 심하여 경계점을 설정하기에 문제가 있다고 지적하였다. 재미있는 발견은 이러한 choline-질항체에 대한 산동 반응의 과민성은 apolipoprotein E(ApoE)의 유전자형과 관련성이 있다는 것이다. 즉, ApoE의 ε4의 유전형(allele)을 많이 가질수록 산동 반응은 현격히 나타난다(Arai *et al*, 1996). 후각신경은 내측두엽과 연결되며, 이 부위는 전술한 바와 같이 AD 환자가 조기부터 신경손상을 받는 영역이다. 그리하여 AD 환자들의 후각 기능은 과거부터 관심을 받아 왔다. Koss *et al*(1988)과 Serby *et*

al(1991)은 AD 환자들이 정상 노인 대조군에 비하여 후각 기능이 떨어진다고 보고하였다. 하지만 후각계(olfactometer)를 어떻게 표준화 할 것이며, 비특이적인 위양성의 문제를 어떻게 극복할 것인가는 아직 숙제로 남아있다.

유전자 검사의 임상 적용

AD의 예측되는 위험 인자로서 현재 가장 분명한 것은 유전적 요인과 노화이다. 유전적 소인을 가지는 질환이 어떤 기전으로 인생의 후반부에서 발현되는지는 이 병을 연구하는 과학자들에게 또 하나의 수수께끼이다. AD와 관련하여 현재까지 알려져 있는 유전적인 결함 부위는 1번, 14번, 19번, 그리고 21번 염색체에 분포되어 있다(figure 1, Table 3). AD 환자의 대뇌 병리 조직에서 발견되는 A β 와 NFT, 그리고 이 물질들과 연관된 아밀로이드전구단백과 tau-단백질은 이 병의 유전적 병태생리를 밝히는 연구자들에게 일차적인 관심의 대상이 되었다. A β 는 21번 염색체에서 encoding되는 그 전구단백질인 아밀로이드전구단백이 분해되어 생성되는데, 아밀로이드전구단백의 endoproteolysis가 일어나는 부위 또는 그 근방에서 돌연변이가 일어 나게 되면 정상적인 분해로 만들어지는 40개 아미노산을 가진 A β_{40} 가 아닌 42-43개의 아미노산을 가지는 A β_{42-43} 가 생겨난다 (Suzuki *et al*, 1994). 아밀로이드전구단백유전자의 돌연변이는 A β_{42} 뿐만 아니라 전체 A β 의 생성을 증가시키게 된다. Presenilin은 신경세포내의 Golgi나 endoplasmic reticulum에 존재하여 아밀로이드전구단백의 세포내 이동에 관여하는 세포막 단백질로 알려져 있다(Kovacs *et al*, 1996). Presenilin 1과 presenilin 2를 encoding하는 유전자(14번과 1번 염색체에 각각 위치)에 돌연변이가

Table 3. Genetic factors predisposing to Alzheimer's disease

Chromosome	Gene defect	Age of onset
21	β -amyloid precursor protein mutations	50s
19	apoE4 polymorphism	60s and older
14	presenilin 1 mutations	40s and 50s
1	presenilin 2 mutations	50s

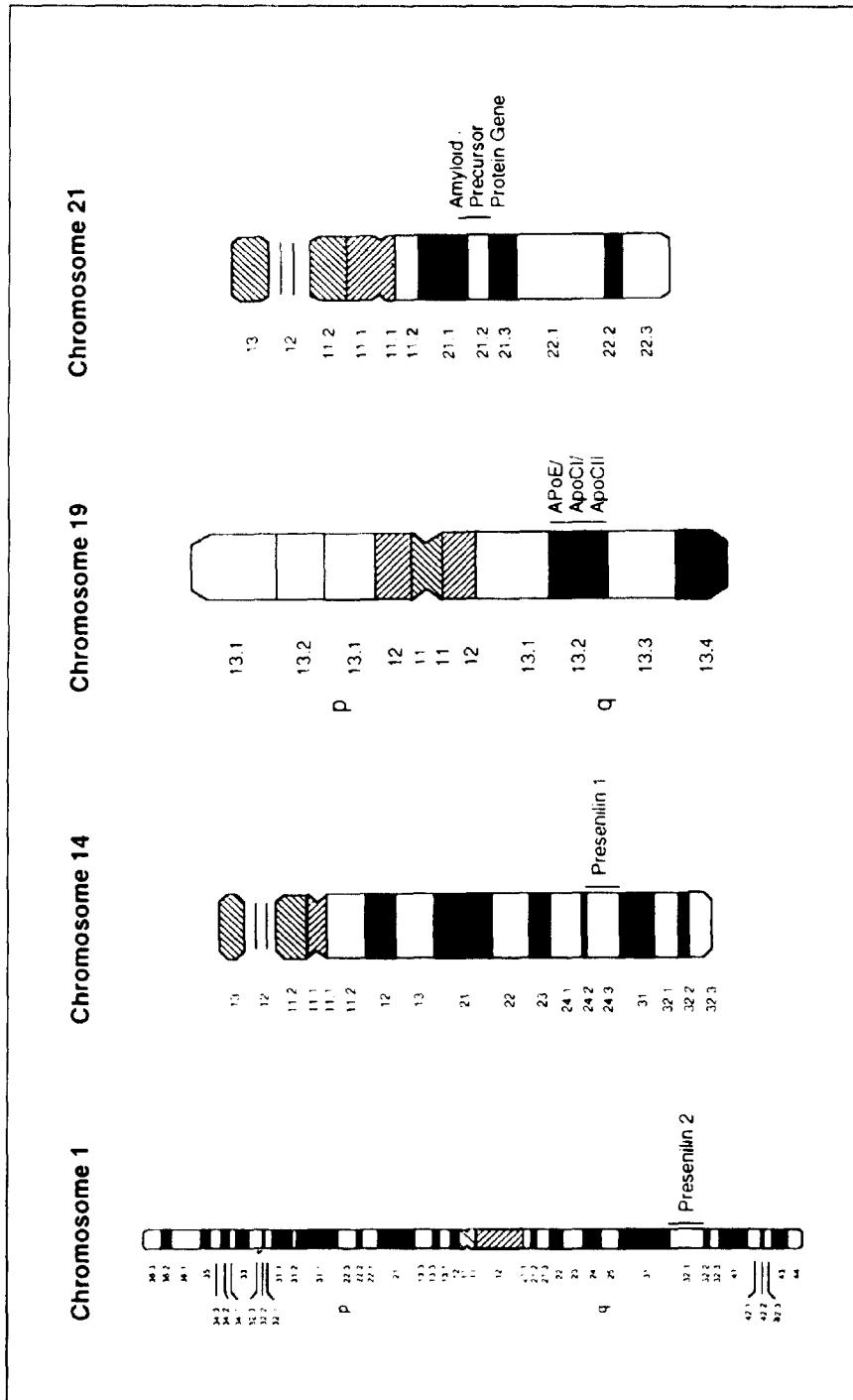


Fig. 1. Four genes are known to be involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease. These are presentilin 2 on chromosome 1q, presenilin 1q, presenilin 1q, apolipoprotein on chromosome 19q, and the amyloid precursor protein gene on chromosome 21q. (Levy-Lahad & Bird, 1996)

생기면 아밀로이드 침착을 높이는 A β_{42-43} 의 생성만 선택적으로 증가시킬 수 있으며(Scheuner *et al.*, 1996), 신경세포의 apoptosis를 과잉 초래시킬 수 있다(Vito *et al.*, 1996). 하지만 현재까지 1번, 14번, 21번 염색체에 분포된 유전자의 돌연변이가 확인된 AD 환자들은 극소수에 불과하다. A β 가 과연 AD 환자의 대뇌 신경세포 파괴의 직접적인 원인으로 작용하는 것인지, 아니면 병적 진행의 부산물일 뿐인지는 아직 논란이 계속되고 있다. 19번 염색체에서 encoding되는 ApoE는 229개의 아미노산으로 이루어진 캡타이드로 콜레스테롤 등의 지질을 운반하는 단백질이다. 건강한 사람에게는 ApoE2, E3, E4 등의 allele이 polymorphic하게 존재하는데, ApoE4/E4의 allele을 가지고 있을 경우에 다른 allele을 가진 군에 비하여 AD에 이환될 위험도가 3~4배 정도 높고 AD가 조기에 발현된다고 한다(Saunders *et al.*, 1993; Roses *et al.*, 1994). ApoE4의 allele은 A β 와의 친화력이 높아서 대뇌에서 A β 의 침착이 ApoE4 allele의 증가와 비례하여 많이 나타난다. 또한 ApoE4 allele은 신경세포 물질의 주성분인 tau-단백질과의 친화도가 낮아 tau의 과인산화를 촉진하게되고, 그로 인해 생성된 paired helical filament들이 신경세포안에 쌓여서 NFT를 생성하는 것으로 알려져 있다(Strittmatter *et al.*, 1993).

Beiffert와 Poirier(1996)는 ApoE4 allele이 많을 수록 대뇌 측두엽 피질과 해마 부위의 choline acetyltransferase 활성도가 떨어진다고 보고하였다. 반면, ApoE4 allele이 없는 AD 환자들은 정상 노인 대조군에 비하여 choline acetyltransferase의 활성도가 뒤지지 않는다고 한다. 최근의 임상 연구들은 ApoE의 유전자형이 tacrine 등의 choline성 약제에 대한 치료 반응도를 예측하는데 도움을 주리라고 시사하고 있다(Poirier *et al.*, 1995; Farlow *et al.*, 1996). 즉, ApoE4 allele을 가지고 있지 않은 AD 환자들이 가지는 AD 환자들에 비해서 tacrine의 치료 반응도가 좋은 것으로 보고되고 있다.

임상 경과에 따른 평가

1. AD의 자연력

AD는 q40대 이후에 시작되어, 그로부터 20년이 지난 60대가 넘어서야 눈에 띄는 치매 증상을 나타낸다(Green, 1995). 발병 무렵과 진행 초기의 병력은 대부분 확인하기 어렵다. 치매 환자는 더 이상 신뢰할 만한 정보 제공자가 되기 어려우며, 초기 증상들은 매우 미세하여 가족들도 눈치채기가 쉽지 않기 때문이다. AD의 발병 시초에는 흔히 기억력이 떨어지고, 문제 해결 능력이 저하되며, 예전처럼 기민하고 정확하게 주위 환경에 반응하지 못하고, 산만해 진다. 이러한 인지기능 장애는 서서히 발병하여 점차 더욱 진행되며 결국에는 일상 생활에 지장을 초래하게 된다. 질병의 초기에 성격이 변화되기도 하는데, 대부분 수동적으로 되고 자발성이 떨어진다. 또한 환자가 본인의 인지기능 장애를 스스로 알아차리게 됨에 따라서 우울 증상이 흔히 발생하며, 우울 증상으로 인하여 인지기능 장애는 더욱 심해진다. 질병의 후기에 갈수록 초조, 홍분, 편집증적 망상 등의 행동 문제나 정신 증상은 자주 발생한다(Eastwood & Reisberg, 1996). 운동 기능이나 기본적인 감각 기능들은 대부분 가장 늦게까지 유지되며, 종국에 가서는 스스로 돌볼 수 있는 능력조차 상실하게 된다. AD 환자는 주위에서 눈에 띄는 치매 증상이 처음 나타난 후 평균 8~12년 후에 사망한다고 알려져 있으며, 사망 원인은 대부분 행동 문제와 연관된 사고와 감염성 질환이다(Hier *et al.*, 1989; Kukull *et al.*, 1994). 그럼 2에서는 이러한 AD의 자연력을 요약하였다.

2. 경과에 따른 인지기능의 변화

AD 환자에서 가장 먼저 나타나는 인지기능의 결함은 새로운 정보를 받아들여 기억으로 저장하는 능력에 손상이 나타나는 기억 장애이다. 질병이 점차 진행하면서 이러한 기억 장애는 더욱 심해지고 그와 더불어 복잡한 인지적 과제에 대한 주의력과 문제 해결 능력의 저하가 나타나며, 결국은 언어력과 행위 능력, 인식 능력, 시공간적 능력의 손상이 나타나게 된다(Grady *et al.*, 1988; Kertesz & Mohs, 1996). 시각 인식 능력 장애와 실행증이 심해지면, 옷을 입거나, 음식을 먹거나, 화장실을 사용하는 일 등의 단순한 일상 생활도 독립적으로 수행할 수 없게 된다. 구강내 균육의

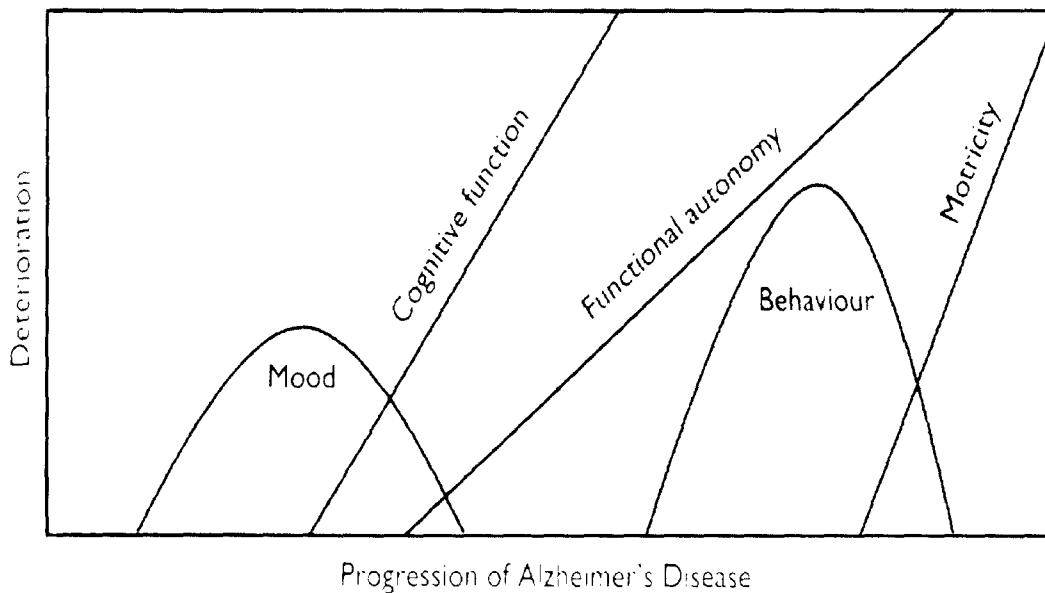


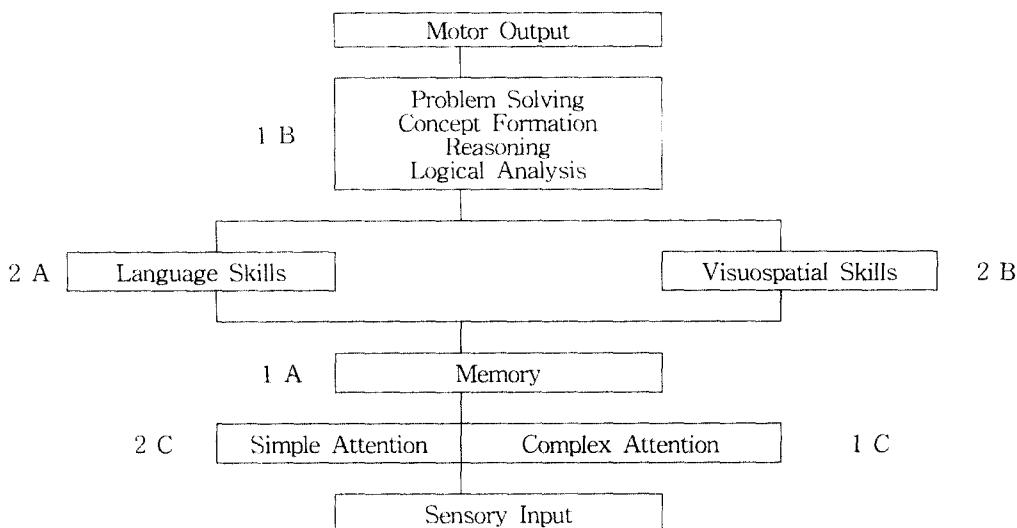
Fig. 2. The intensity of symptoms in various domains throughout the progression of Alzheimer's disease.

행위 능력에까지 장애가 확대되면 종국에는 음식을 삼키는 것도 어려워진다. 흥미로운 것은 질병이 상당히 진행되더라도, 악기를 다루거나 게임을 수행하는 기술 등의 복합적인 인지기능 능력이 간혹 남아 있을 수 있다는 것이다(Parks, 1993). AD 환자에서 나타나는 여러 가지 인지기능 영역들의 손상 과정은 그림 3에서 예시하였다. 병의 진행에 따라서 AD 환자의 인지기능이 어느 정도 속도로 떨어지는지에 대한 연구는 과거 몇몇 연구자들에 의하여 시도는 되었으나, 병이 진행되면서 환자들이 여러 가지 영역에 대한 포괄적인 인지기능 검사를 협조할 수가 없어서 제한되게 이루어졌다. Blessed *et al*(1968)이 고안한 기억력과 주의력에 대한 검사도구를 이용한 연구에 의하면, 1년 단위로 Memory Information and Concentration 점수가 평균 4.0~4.4점 속도로 떨어진다고 한다(Salmon *et al*, 1990; Stern *et al*, 1994). Mini-Mental state Examination을 사용한 연구의 경우는 1년 단위로 1.8~4.2점 저하되는 속도로 떨어진다고 보고하고 있다(Yesavage *et al*, 1988; Burns *et al*, 1991). Stern *et al*(1995)은 AD 환자의 인지기능 감퇴는 초기와 말기에는 느리게 진행되는데 비하여, 질병의 중기에는 감퇴 속도가 상대적으로

빠른 것으로 보고하였다. 하지만 말기 AD 환자의 인지기능 감퇴 속도가 느리게 진행된다는 결과에 대해서는 인지기능이 황폐화된 환자를 대상으로 하는 검사 도구 자체의 floor effect에 의한 변수를 간과할 수 없을 것이다.

3. 임상 경과 진행에 따른 평가

AD는 질병이 진행되면서 인지기능 장애의 정도가 점점 더 심해지고, 다양한 행동적인 변화들이 나타나며, 일상 생활에서의 어려움을 동반하게 된다. 질병의 진행 과정 중에 나타나는 이러한 임상적 단계는 흔히 초기, 중기, 말기와 같이 시간적으로 구분할 수 있으며, 증상의 심한 정도에 따라서 경도, 중등도, 심한 정도 등으로 나누어 살펴볼 수도 있다(Kolb, 1995). AD 임상 단계에 따른 신경인지 검사상의 특징과 뇌영상에 나타나는 특징들은 표 4에 제시하였다. 현재까지 AD는 전형적인 임상 증상과 진행 경과, 그리고 치매를 일으키는 다른 원인 질환을 배제할 수 있을 때 임상적으로 진단할 수 있다. 그렇다면 임상의는 AD를 진단하기 위해서 적어도 2~3년간의 임상적 경과를 관찰하여야 할 것이다.



1. 1(A,B,C)로 표시된 영역들은 2(A,B,C)보다 먼저 감퇴하기 시작한다.
2. A, B, C는 순서대로 감퇴되기는 하나 상당부분이 중첩된다.
3. 감각과 운동기능은 말기 단계까지 영향을 받지 않는 경우가 많다.

Fig. 3. A brain-behavior model indicating the typical progression of AD.

Table 4. Clinical stages typical of Alzheimer's disease

Stage I (1-3 years)

Memory	New learning defective, remote recall mildly impaired
Visuospatial	Topographic disorientation, poor complex constructions
Language	Poor word list generation, anomia
Personality	Indifference, occasional irritability
Psychiatric features	Sadness or delusions in some
Motor system	Normal
EEG	Normal
CT/MRI	Normal
PET/SPECT	Bilateral posterior parietal hypometabolism/hypoperfusion

Stage II (2-10 years)

Memory	Recent and remote recall more severely impaired
Visuospatial	Poor constructions, spatial disorientation
Language	Fluent aphasia
Calculation	Acalculia
Praxis	Ideomotor apraxia
Personality	Indifference or irritability
Psychiatric features	Delusions in some
Motor system	Restlessness, pacing
EEG	Slowing of background rhythm
CT/MRI	Normal or ventricular dilatation and sulcal enlargement
PET/SPECT	Bilateral parietal and frontal hypometabolism/hypoperfusion

Stage III (8-12 years)

Intellectual functions	Severely deteriorated
Motor system	Limb rigidity and flexion posture
Sphincter control	Urinary and fecal incontinence
EEG	Diffusely slow
CT/MRI	Ventricular dilatation and sulcal enlargement
PET/SPECT	Bilateral parietal and frontal hypometabolism/hypoperfusion

결 론

AD는 여러 영역의 인지기능이 손상되는 치매의 가장 중요한 원인 질환이다. 초기에는 새로운 정보를 받아들여 기억으로 저장하는 능력에 손상을 입기 시작하여, 병이 진행되면서 기억장애는 더욱 심해지고 그와 더불어 복잡한 인지 과제에 대한 주의력과 문제 해결 능력이 저하되며, 결국은 언어력과 행위 능력, 인식 능력, 시공간적 능력 전반의 손상이 나타나게 된다. 뿐만 아니라 질병의 경과 중 다양한 행동 변화들이 나타나며, 일상 생활에서 어려움을 놓반한다. 아직까지는 대뇌 조직 병리 검사 이외에 AD를 확진할 수 있는 방법은 없지만, 현재 사용되는 AD의 임상 진단 기준에서는 전형적인 임상 증상과 진행 경과를 가지고, 치매를 일으키는 다른 원인 질환을 배제할 수 있는 질병으로 정의하고 있다. 그렇다면 임상의가 AD를 진단하기 위해서는 적어도 2~3년간의 임상적 경과를 관찰하여야 할 것이다. AD에 대한 효과적인 치료제 개발의 요구는 참으로 높지만, 현재까지는 질병의 경과 과정 중에서 나타나는 행동 문제에 대한 대증 치료가 일차적 치료 목표일 뿐이다. 하지만 최근 수많은 연구자들에 의하여 AD에서 나타나는 신경세포 소실의 기전들이 조금씩 밝혀지고 있으며, 질병의 진행과 발생을 효과적으로 차단시킬 수 있는 특효 치료제의 개발 또한 그리 먼 훗날의 일은 아닐 것이다. 그렇다면 AD의 발병 위험도가 높은 환자들을 대상으로 눈에 띠는 치매 증상이 나타나기 전에 이 병을 미리 진단하고, 임상적으로 이 병의 뚜렷한 특성을 감별해 낼 수 있는 방법을 개발해 나감은 꼭 필요한 과제라고 할 것이다. 이 병을 초기 감지할 수 있다면 대뇌의 신경세포군이 광범위하게 손상되기 전에 보다 빨리 치료를 시작할 수 있을 것이기 때문이다. 현재 임상증상이 나타나기 전에 AD를 미리 감지할 수 있는 생물학적인 특이 지표는 없다. 그동안 여러 연구자들은 구조적 기능적 뇌영상이나 몇몇 임상 검사들을 통하여 AD 환자들의 특징을 규명하고 초기 임상 단계에서 AD를 진단할 수 있는 방법을 개발해 왔으며, 이중 몇몇은 그 가능성을 보여주기도 한다. 최근 고해상도를 가진 뇌기능영상 기법이 개발되고, 특정 영역의 신경인자기능을

활성화하는 방법을 이러한 영상기법에 결합시키면서 AD 초기 진단의 민감도와 특이도는 더욱 높아질 수 있을 것이라고 예상된다.

참 고 문 헌

- 김상은, 나덕렬, 이정립, 최용, 이경한, 최연성, 김도관, 김병태, 이광호, 김승태 : 알츠하이머병에서 양전자방출단층촬영을 이용한 국소뇌포도당대사의 변화에 관한 연구. *대한핵의학회지* 1996 ; 30: 299-314
- Alzheimer A : About a peculiar disease of the cerebral cortex, 1907. Translated by Jarvik L, Greenson H : *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1987 ; 1 :7-8
- American Psychiatric Association : *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, Fourth edition. Washington DC, American Psychiatric Association, 1994, pp123-164.
- Arai H, Terajima M, Miura M, et al : Tau in cerebrospinal fluid : A potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995 ; 38 :649-652
- Arai H, Terajima T, Nakagawa T, et al : Pupil dilatation assay by tropicamide in modulated by apolipoprotein E ε4 allele dosage in Alzheimers disease. *Neuroreport* 1996 ; 7 : 918-920
- Becker JT, Boller F, Lopez OL, et al : The natural history of Alzheimer's disease: Description of study cohort and accuracy of diagnosis. *Arch Neurol* 1994 ; 51 :585-594
- Beffert U, Poirier J : Apolipoprotein E, plaques, tangles and cholinergic dysfunction in Alzheimer's disease. *Ann New York Acad Sci* 1996 ; 777: 166-174
- Benoit M, Migneco O, Robert PH, et al : Brain imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1997 ; 42 :147S
- Bouchard RW, Rossor MN : Typical clinical features of Alzheimer's disease. In Gauthier S (ed), *Clinical diagnosis and management of*

- Alzheimer's disease.* London, Martin Dunitz Ltd, pp35-50
- Bradshaw JL & Mattingley JB : *Clinical Neuropsychology : Behavioral and Brain Science.* San Diego, Academic Press, 1995, pp206-249.
- Burns A, Jacoby R, Levy R : Progression of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1991 ; 39: 34-45
- Claus JJ, Van Harskamp F, Breteler MM, et al : The diagnostic value of SPECT with Tc 99m HMPAO in Alzheimer's disease : A population-based study. *Neurology* 1994 ; 44: 454-461
- Cummings JL & Benson DF : *Dementia : A Clinical Approach*, ed 2. Butterworth-Heinemann, 1992, pp1-17.
- Dahlbeck JW, McCluney KW, Yeakley JW, et al : The interuncal distance : A new MR measurements in healthy volunteers and in patients with Alzheimer's disease. *Am J Neuroradiol* 1993 ; 14: 907-910
- De Leon MJ, Golomb J, George AE, et al : The radiologic prediction of Alzheimer's disease : The atrophic hippocampal formation. *Am J Neuroradiol* 1993 ; 14: 897-906
- Dura R, Grady C, Haxby J, et al : Positron emission tomography in Alzheimer's disease. *Neurology* 1986 ; 36: 879-887
- Eastwood R, Reisberg B : Mood and behavior. In Gauthier S (ed), *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease.* London, Martin Dunitz Ltd, 1996, pp175-190
- Farlow MR, Lahiri DK, Poirier J, et al : Apolipoprotein E genotype and gender influence response to tacrine therapy. *Ann New York Acad Sci* 1996 ; 802: 101-110
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR : "Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 ; 12: 189-198
- Green RC : Alzheimer's disease and other dementing disorders in adults. In: Joynt RJ (ed): *Clinical Neurology*, Philadelphia-New York, Lippincott-Raven Publishers, 1995, pp1-84
- Greene JD, Miles K, & Hodges JR : Neuropsychology of memory and SPECT in the diagnosis and staging of dementia of Alzheimer type. *J Neurol* 1996 ; 243: 175-190
- Heilman KM and Valenstein E : *Clinical Neuropsychology*. 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1993
- Heinonen O, Soininen H, Syrjanen S, et al : β -Amyloid protein immunoreactivity in skin is not a reliable marker of Alzheimer's disease: An autopsy-controlled study. *Arch Neurol* 1994 ; 51: 799-804
- Herholz K, Adams R, Kessler J, et al : Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease with positron emission tomography. *Dementia* 1990 ; 1: 156-164
- Hier DB, Warach JD, Gorelick PB, et al : Predictors of survival in clinically diagnosed Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Arch Neurol* 1989 ; 46: 1213-1216
- Hughes CP, Berg L, Danzinger WL, et al : A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982 ; 140: 566-572
- Ikeda M, Shoji M, Yamaguchi H, et al : Diagnostic significance of skin immunolabeling with antibody against native cerebral amyloid in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1993 ; 150: 159-161
- Jacobs DM, Sano M, Dooneief G, et al : Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 1995 ; 45: 957-962
- Jensen M, Basun H, Lanfelt L : Increased cerebrospinal fluid tau in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1995 ; 186: 189-191
- Joachim CL, Mori H, Selkoe DJ : Amyloid β protein deposition in tissues other than brain

- in Alzheimer's disease. *Nature* 1989 ; 341: 226-230
- Kertesz A, Clydesdale S : Neuropsychological deficits in vascular dementia vs Alzheimer's disease. Frontal lobe deficits prominent in vascular dementia. *Arch of Neurol* 1994 ; 51: 1226-1231
- Kertesz A, Mohs R : Cognition. In Gauthier S (ed), *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. London, Martin Dunitz Ltd, 1996, pp155-174
- Kolb B, Whishaw IQ : *Fundamentals of Human Neuropsychology* (4th ed.). New York : W.H. Freeman and Company, 1995, pp612-620.
- Koss E, Weiffenbach JM, Haxby JV, et al : Olfactory detection and identification performance are dissociated in early Alzheimers disease. *Neurol* 1988 ; 38: 1228-1232
- Koss E : Neuropsychology and Alzheimer's disease. *Clinics in Geriatric Medicine* 1994 ; 10: 299-313.
- Kovacs DM, Fausett HJ, Page KJ, et al : Alzheimer-associated presenilins 1 and 2 : Neuronal expression in the brain and localization to intracellular membranes in mammalian cells. *Nat Med* 1996 ; 2: 224-229
- Kukull WA, Brenner DE, Speck CE, et al : Causes of death associated with Alzheimer disease : Variation by level of cognitive impairment before death. *J Am Geriatr Soc* 1994 ; 42: 723-726
- Levy-Lahad E, Bird TD : Genetic factors in Alzheimer's Disease : A review of recent advances. *Ann Neurol* 1996 ; 40: 829-839
- Lezak MD : *Neuropsychological assessment*. 3rd ed. New York : Oxford University Press, 1995
- Mattis S : Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patients. In: Bellak L, Karasu T (eds): *Geriatric psychiatry: A handbook for psychiatrists and primary care physicians*, New York, Grune & Stratton, 1976, pp77-121
- McKhann GM, Drachman D, Folstein MF, et al : 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. *Neurol* 1984 ; 34: 939-944
- Mendez MF, Mastri AR, Sung JH, et al : Clinically diagnosed Alzheimer disease: Neuropathologic findings in 650 cases. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1992 ; 6: 35-43
- Mendez MF, Selwood A, Astri AR, et al : Pick's disease versus Alzheimers disease : A comparison of clinical characteristics. *Neurol* 1993 ; 43: 289-292
- Miller BL, Moats RA, Shonk T, et al : Alzheimer's disease : Depiction of increased cerebral myo-inositol with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1993 ; 187: 433-437
- Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al : The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part 2. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991 ; 41: 479-486
- Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al : The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part 1. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989 ; 39: 1159-1165
- Morris JC, McKeel DW Jr, Storandt M, et al : Very mild Alzheimer's disease: Informant based clinical, psychometric, and pathologic distinction from normal aging. *Neurology* 1991 ; 41: 467-478
- Oppenheim G : The earliest signs of Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994 ; 7: 188-202
- Parks RW, Zec RF, Wilson RS : *Neuropsychology of Alzheimer's disease and other dementias*. New York, Oxford University

- Press, 1993
- Perry RJ, Hodge JR : Spectrum of memory dysfunction in degenerative disease. *Current Opinion in Neurology* 1996 ; 9: 281-285
- Poirier J, Delisle MC, Quirion R, et al : Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92: 12260-12264
- Powers WJ, Perlmutter JS, Videen TO, et al : Blinded clinical evaluation of positron emission tomography for diagnosis of probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1992 ; 42: 765- 770
- Reitan RM : *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. Arizona Neuropsychology Press, 1993
- Rosen W, Mohs RC, Davis KL : A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984 ; 141: 1356-1364
- Roses A, Strittmatter WJ, Pericak-Vance MA, et al : Clinical application of apolipoprotein E genotyping to Alzheimer's disease. *Lancet* 1994 ; 343: 1564-1565
- Salmon DP, Thal LJ, Butters N, et al : Longitudinal evaluation of dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1990 ; 40: 1225-1230
- Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al : Association of the apolipoprotein E allele ε4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993 ; 43: 1467-1472
- Scheuner D, Eckman C, Jensen M, et al : The amyloid β protein deposited in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nat Med* 1996 ; 2: 864-870
- Scian SG, Reisberg B : Functional assessment staging (SAST) in Alzheimer's disease: Reliability, validity, and ordinality. *Int Psychogeriatr* 1992 ; 4: 55-69
- Seikoe DJ : Alzheimer's disease : Genotypes, phenotypes, and treatments. *Science* 1997 ; 275: 630-631
- Scinto LFM, Daffner KR, Dressner D, et al : A potential noninvasive neurobiological test for Alzheimer's disease. *Science* 1994 ; 266: 1051-1053
- Serby M, Larson P, Kalkstein D : The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1991 ; 148: 357-360
- Spinnler H, Della Sala S : The role of clinical neuropsychology in the neurological diagnosis of Alzheimer's disease. *J Neurol* 1988 ; 235: 258-271
- Stern RG, Mohs RC, Davidson M, et al : A longitudinal study of Alzheimer's disease : Measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am J Psychiatry* 1994 ; 151: 390-396
- Storandt M, Botwinick J, Danzinger WL, et al : Psychometric differentiation of mild senile dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 1984 ; 41: 497-499
- Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al : Apolipoprotein E : High avidity binding to β-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90: 1977-1981
- Suzuki N, Cheung TT, Cai XD, et al : An increased percentage of long amyloid beta protein secreted by familial amyloid beta protein precursor (APP717) mutants. *Science* 1994 ; 264: 1336-1340
- Vito P, Lacana E, D'Adamio L : Interfering with apoptosis : Ca²⁺ binding protein ALG-2 and Alzheimer's disease gene ALG-3. *Science* 1996 ; 271: 521-525
- Wahlund LO : Biological markers and diagnostic investigation in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1996 ; 165: 85-91

World Health Organization : *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders*. Geneva, World Health Organization, 1992

Yesavage JA, Poulsen AB, Sheikh J, et al : Rates of change of common measures of impairment in senile dementia of the

Alzheimer type. *Psychopharmacol bull* 1988 ; 24: 531-534

Zec : Neuropsychological Functioning in Alzheimer's Disease. In Parks, Zec & Wilson. *Neuropsychology of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. New York : Oxford University Press, 1993, pp3-79