

치매에 관한 최근의 연구 동향

東新大學校 韓醫科大學 內科學教室

나창수 · 김정상 · 채우석 · 박석천

I. 서론

치매(Dementia)란 인간이 사고를 하고 어떤 대상에 대해 느끼며 심지어 기억까지 하는 소위 인지기능(cognitive function)의 전체적인 장애를 의미한다. 치매는 뇌실질 변성에 의한 일차성인 것과 병태에 의한 이차성인 것으로 분류된다. 이차성 치매는 전신성 질환과 관련된 것과 신경질환에 관련된 것으로 나누어진다. 일차성 치매에서는 치매 증세만 눈에 띄는데 반해, 이차성 치매의 경우에는 신경학적 또는 전신성 질환 증세 뒤에 뇌기능 장애가 출현할 수 있다.

나이가 들에 따라서, 여러 가지 신경계통의 질환에 의해서 또는 음주나 흡연같은 평소 개인의 생활 습관에 의해 기억력을 포함한 광범위한 지적 기능의 저하를 뜻한다고도 할 수 있다. 사실 기억력의 감퇴는 신경계통의 환자들이 주로 호소하는 증상이므로 기억력에 대한 정확한 평가 방법이 절실히 요구된다. 이에 덧붙여 정확히 치매를 진단하는 것 또한 현재 당면한 최대의 과제라고 할 수 있다.

치매의 진단은 뇌조직(brain tissue)에 나타나는 특징적인 병리학적 손상(pathological lesion)에 관련된 임상적인 증후군에 기초를 두고 있다¹⁻³⁾. 확실한 진단을 위한 생존해 있는 환자 뇌의 병리적 분석이 사실상 불가능하기 때문에 특별히 가능성 있는 치매를 나타내고 있는 자의 진단을 위해 여러가지 직·간접적인 방법들이 개발되어 사용되어지고 있다

⁴⁻⁶⁾ 치매를 가지고 있는 환자들의 사망에 관련되어 있는 여러가지 요인들 중 환자의 나이, 성별 그리고 치매가 발병한 시기 등 소위 비침습적인 검사법(non-invasive test)들이 많이 인용되어지고 있다. 물론 흡연과 음주가 치매에 어느 정도의 상관관계를 가지고 있는가에 대하여서는 최근 Tyas⁷⁾가 광범위한 고찰을 하고 있으며, 이것으로부터 파생될 수 있는 연구 가능성들을 제시해주고 있다.

치매의 대부분을 차지하는 Alzheimer병은 20세기 초 Alzheimer 본인의 최초 기술을 근거로 Kraepelin이 명명했던 일차성 질환이다. 이 병은 뇌에 여러 가지 형태학적인 변화를 초래하는데 뇌위축, 뇌구의 개대와 뇌실확대등이 일반적인 특징이며 전두엽, 측두엽 피질이 두정엽이나 후두엽 보다도 변화를 많이 보인다고 알려져 있다.

한편 한의학에서는 인체를 단순히 개개의 부분으로 보지 않고 장부 각기관과 기관, 정신과 육체를 하나로 연결지어 통일적이고, 전일적인 관점으로 다루고 있으며, 기억 등 모든 정신활동을 뇌 뿐만 아니라, 오장의 기능과 관련시켜 다루고 있다. 즉 정신활동을 뇌에 한정하여 정신현상을 부분이 발현하는 현상으로 국소화하지 않고 전일체 차원에서 인식하고 있다. 치매도 이러한 한의학적 관점으로 분석하고, 종합한다면 새로운 지표를 제시할 수도 있으리라 여겨진다.

한의학에서 그간 다루어 왔던 치매의 연구에 앞서 현대의학에서는 어떤 방향을 가지고

접근하고 있는가를 아는 것이 선행되어야 할 내용이다. 이에 최근 치매 관련 발표 논문을 토대로 최근의 연구 동향을 고찰해 보고자 한다.

II. 본론

1. β -amyloid

병리학적으로 뇌손상(brain lesion)에 내재되어 있는 β -amyloid를 분석하는 것 또한 초기 단계의 치매 진단을 가능하게 할 수 있는 접근 방법들 중의 하나라고 할 수 있다. β -amyloid 단백질이 축적되어 있는 plaque가 형성되기 시작할 때, 이것은 처음 diffuse non-neuritic plaque 상태에서 diffuse neuritic plaque 상태로, 다음에는 dense core neuritic plaque로, 그리고 최종적으로는 dense core non-neuritic plaque로 그 형태를 달리하면서 변화한다⁸⁻¹¹. 이 과정 중에 중추신경계(central nervous system)의 대부분을 차지하는 아교세포(glia cell)가 amyloid deposit에 밀접하게 관련이 되고 있음은 주지의 사실이다. 아교세포 중에서 특히 미세아교세포(microglia)와 별아교세포(astrocyte)는 대표적인 cytokine 유발 세포들로서 치매에서 나타나는 병리·생리학적 기전에 깊이 관여하고 있다. Plaque가 형성되기 시작하고 그 형태가 변천과정을 거치는 중 여러가지 inflammatory, trophic 그리고 대사인자(metabolic factor)들이 조성되면서 대표적인 phagocytosis를 수행하는 microglia는 치매의 brain plaque에 강력한 cytokine인 interleukin-1(IL-1)이 출현하는데 지대한 영향을 미친다¹²⁻²⁰. IL-1은 아주 강력한 neurotrophic 그리고 gliotrophic 한 cytokine으로서 중추신경계 내 세포들이 inflammation되는 과정에 깊숙히 관여하고 있다²¹⁻²². 치매 환자들 대부분이 보이는 amyloid deposit에 IL-1

이 존재하고 있는 것은 어쩌면 당연한 귀결인지도 모른다. 또한 IL-1은 β -amyloid precursor protein(β APP)의 유발에 관여하며, 또다른 아교세포인 별아교세포에 대해 trophic effect를 가지고 있어 이것을 활성화시키는데 일조를 하므로 IL-1이 치매의 amyloid plaque에 전적인 영향을 미치고 있다고 하여도 틀리지 않을 정도이다. IL-1이 astrocyte를 활성화시키면 이 활성화된 astrocyte는 apolipoprotein E(ApoE)라는 34KDa 크기의 단백질을 합성하고 분비시킨다²³. 치매에 나타나는 β -amyloid가 함유된 plaque에는 ApoE가 존재하며 심지어 늙은 원숭이에서도 증명이 되었다²⁴. 활성화된 별아교세포는 또한 neurotrophic cytokine인 S100 β 가 출현하는데 절대적인 영향을 미친다. 실제 치매에 걸린 많은 환자들의 brain tissue에서는 높은 수준의 S100 β 가 함유되어 있었다²⁵⁻²⁶. 더 나아가 S100 β 가 세포내의 calcium 농도를 높인 결과 결국에는 치매하의 뇌세포 치사(brain cell death)를 초래하여 inflammation process를 더 촉진시킨다는 이론도 등장하고 있다²⁷.

결국 치매 환자의 뇌세포에 나타나는 일련의 plaque 형성변화 과정에 관여하는 여러 인자들, 즉 미세아교세포, IL-1, 별아교세포, ApoE 그리고 S100 β 등이 plaque에 어떤 형태로 분포되어 있는가를 알아보는 것이 가장 바람직한 실험 접근 방법이라 할 수 있겠다.

2. p97

만일 치매가 시작되어 진행되는 경과를 모니터링할 수 있는 어떤 생화화학적 marker가 있다면 병의 관리에 큰 도움이 됨은 두말할 나위 없을 것이다. 환자 자신들 뿐만 아니라 가족들은 미래에 대비할 수 있는 시간적 여유를 갖게 될 것이며, 보다 더 효과적인 치료방법의 도래 등을 기대할 수 있기 때문이다.

치매 환자의 혈액을 채취하여 그 혈청에 나타나는 어떤 단백질의 수준이 정상인에 비하

여 훨씬 높았다면 이것은 새로운 진단의 장을 열게 될 것이다. 진정 이 단백질이 신뢰할만하다면 환자에게 투여된 어떤 약제가 어느 정도 그 효력을 발휘하는지는 이 단백질의 수준을 측정함으로써 가능할 수 있을 것이다.

이 단백질이 바로 p97이며 이것은 iron에 bind되며, 세포들의 철섭취(iron uptake)에 관여를 하고 있는 혈청의 transferrin과 같은 그룹에 속하고 있다²⁸⁾. p97과 transferrin receptor가 인간 뇌의 모세혈관 내피세포(capillary endothelium)에 상당히 많이 분포되어 있는 것이 밝혀졌으며, transferrin이 주로 glial cell에 분포되어 있다는 점이 특이할만하다²⁹⁾. 실제로 사망한 치매 환자들의 채취된 뇌에서 나타난 amyloid plaque와 관련된 microglial cell에서는 p97이 많이 출현하고 있다³⁰⁾. 아주 흥미로운 사실 하나는 그 밖의 neurological disease인 Parkinson's disease, Huntington's disease 등에서는 p97이 유효한 수준 만큼 나타나지 않았다는 사실이다.

Jefferies가 이끄는 그룹은 가능성이 있는 AD를 가진 캐나다인 27명과 정상인 25명의 혈액을 채취하여 p97의 수치를 비교했을 뿐 아니라, AD를 보이는 일본인 8명과 다른 정신병을 가진 7명도 비교하였다. 인종에 관계없이 AD 환자들은 비교 그룹에 비해 일률적으로 높은 p97의 수치를 뇌의 뇌척수액(cerebrospinal fluid, CSF) 뿐 아니라 혈청에서도 보여 주었다.

Iron-binding protein인 p97이 치매의 발병과 밀접한 상관관계가 있다는 것은 iron뿐만 아니라 다른 metal 즉 zinc, aluminum 등이 β -amyloid 축적에 관여를 하고 있다는 사실과 그 맥을 같이 하고 있다. 마시는 식수에 함유되어 있는 aluminum이 어느 정도 AD의 발병에 상관 관계를 가지고 있는가가 연구되었을 뿐 아니라³¹⁾, aluminum, iron 그리고 zinc가 β -amyloid 축적 속도를 더욱 부추키고 있다는 것이 in vitro로 증명되었다³²⁾.

AD 환자의 경우에 있어서 뇌의 쇠퇴는 실

제 증세가 나타나기 훨씬 전인 20년 또는 40년 전에 시작된다는 많은 전문가들의 말에 의거해 볼 때 단순한 혈액 채취로 치매의 진행 과정 뿐만 아니라 약제의 효능을 추적할 수 있다는 점에서 p97의 연구방향도 바람직하다고 할 수 있다.

3. Telomerase and aging

포유동물의 세포들은 세포 수명을 조절하는 복잡한 변천과정을 겪어 왔다. 정상 세포들은 아주 엄격한 틀 안에서 성장을 하며 정해진 숫자의 세포 분열을 한 후 노화의 길을 걷게 된다. 염색체의 양 끝에 있는 telomeres가 매 세포 분열의 결과로 그 길이가 점점 짧아지는 결과가 노화의 한 과정이라는 것이 최근 연구가들이 제기하고 있는 이론이다³³⁾. 그런데 telomerase라는 효소는 telomeres가 짧아지는 것을 방지하는 역할을 한다. 다시 말해 정상적인 세포 성장중에는 이 telomerase가 전혀 그 기능 발휘를 못 하다가 암등을 유발시키는 종양 세포등에는 왕성한 활동을 보인다. 암 연구가들에게는 telomerase 활동을 막아 종양 세포들의 무절제한 증식을 억제하자는 것이 최대의 목표인 반면에 노화 연구가들에게는 역으로 telomerase 기능 억제를 막아 telomeres가 짧아지는 극히 자연적인 흐름을 사전에 차단함으로써 노화 방지라는 소기의 목표를 달성하려고 한다. 아주 흥미로운 아이로니가 아닐 수 없다.

빠른 노화현상 즉 조로증(progeria)의 증세를 보이는 환자들의 평균 telomere 길이는 정상인들에 비해 훨씬 짧았다는 것이 세포 배양을 통해 밝혀졌다³⁴⁾. 젊은 환자들이 조로증을 보이면 성장 장애뿐 아니라 피부, 근골격 그리고 심장계의 빠른 퇴행현상을 일반적으로 보이고 있다³⁵⁾. 조로증 중에서도 Hutchinson-Gilford와 Werner 증후군이 대표적인데 그 중 Werner 증후군에 대한 유전자가 최근 밝혀지기도 했다³⁶⁾.

결론적으로 telomerase라는 효소를 다시 활성화 (reactivation)시키는 것은 대부분의 경우에 있어서 세포의 수명을 연장시켜 궁극적으로 인간의 노화를 방지하자는 것이다. 이 효소에 대한 연구 가치는 지대하다고 해도 과언이 아닐 것이다.

4. PET

1) PET의 원리

양전자방출단층촬영(positron emission tomography:PET)은 최근 급속히 발전하고 있는 기능영상기술이다. 양전자를 방출하는 방사성의약품을 환자에게 정맥주사 또는 흡입으로 주입한 후 PET를 이용하여 그 물질의 분포를 영상화하는 것이다. PET는 1974년 Ter-Prgossian 등이 개발함으로써 시작되었는데 현재 인체내 각 장기의 기능과 생화학적 및 생리적 반응을 정량화할 수 있는 특수한 검사 방법이다. 따라서 PET는 질병과정에 대한 독특하고도 중요한 정보를 제공할 수 있으며 환자의 임상평가과정에서 질병의 병인 연구, 진단, 예후판정, 그리고 치료방침 설정에 유용하게 이용될 수 있다. 양전자방출방사성동위원소에서는 직접 감마선이 방출되지 않고 일단 양전하(positive charge)를 띤 전자(electron), 즉 양전자가 방출되어 이 양전자가 매우 짧은 거리를 조직내에서 비행하는 동안 운동에너지를 상실하여 정지하고 음전하(negative charge)를 띤 보통의 전자와 결합한다. 이 과정을 소멸반응(annihilation process)이라고 한다. 이 소멸반응 과정에서 두 전하를 띤 입자가 질량을 손실하면서 0.511MeV의 에너지를 갖는 두 개의 감마선을 180도 방향으로 방출하는데 이를 검출하여 영상을 구성하는 장치가 양전자방출 단층촬영 기술의 원리이다.³⁷⁻³⁸⁾

2) PET와 타 기기와의 비교

현재 국내에서 많이 이용되고 있는 SPECT(single photon emission computed

tomography)는 Anger가 개발한 감마카메라의 변형물로서 역시 단층촬영이 가능한데 이는 단일광자방출핵종을 이용하고 있다. 이에 비하여 PET는 2개의 광자를 내는 핵종을 사용하기 때문에 SPECT에 비하여 3내지 10배나 높은 예민도 및 해상력을 갖고 있으며 생화학적 변화를 더욱 잘 반영하고 정량분석에 더 유용하다는 장점을 갖고 있다. 현재 PET 센터를 개설한 대부분의 병원에서 사용하고 있는 PET는 해상력이 8~10mm 정도인데, 기기의 향상이 더욱 발전되어 3~5mm의 해상력을 갖는 것이 개발되고 있다. CT는 인체를 통과하는 X-선 감쇠의 분포를 영상하는 것이며, MRI는 수소의 국소분포와 핵이완지표(nuclear relaxation parameter)를 이용해 영상을 얻는 것으로 이들로써 해부학적 또는 구조적인 정보만을 얻을 수 있다. 이에 반하여 PET는 인체내 각 장기내 생리 또는 화학반응에 대한 정량적 분석이 가능하다. 대부분의 질병에서 화학적 변화가 해부학적 변화보다 먼저 일어나는 것은 주지의 사실이다. PET는 해부학적 변화가 생기기 이전에 기능적인 이상을 찾아낼 수 있는 바, 그 예로는 뇌혈관질환, 치매, 간질, 관상동맥질환 등을 들 수 있다. PET로 나타나는 이상소견은 현미경학적 변화와 관련되는 반면 CT나 MRI에 이상이 나타날 때면 대개 이미 육안적 변화가 생긴 후이다.³⁷⁻³⁸⁾

3) 치매에서의 PET 활용

최근 치매환자의 뇌영상에 관한 연구가 활발히 진행되고 있는데 PET에 의한 기능적 영상이 CT나 MRI 검사보다 초기의 국소적인 변화를 찾아내는데 더 예민한 것으로 알려져 있다. 치매의 원인으로 가장 흔한 질환은 Alzheimer 병이며 이는 전체 치매 환자의 절반 이상을 차지하고 있다. 그 외의 원인으로는 다경색 치매(multiinfarct dementia), Alzheimer 병과 다경색 치매의 혼합형, 그리고 그와 드물게는 정상뇌압수두증(normal pressure hydrocephalus), 감염, AIDS, 그리고 대사성

혹은 영양성질환 등이 있다. 특히 치매의 원인 중 구조적인 변화가 있어 해부학적인 영상 검사상 검출될 수 있는 종양, 경막하혈종 혹은 결핵성수막염(tuberculous meningitis)같은 만성 염증성 병변들은 비교적 드물어 전체 치매 환자들의 약 10%정도에 지나지 않는다. 또한 정상 노인성 변화나 퇴행성 변화에 의한 치매 및 독성 대사물에 의한 경우에는 대개 정상 혹은 비특이적인 뇌의 위축 소견만 관찰된다. Alzheimer 병에서 해부학적인 영상기법인 CT나 MRI로는 뇌실(ventricle)이나 뇌피질구(cortical sulcus)의 확장 등의 뇌위축 소견이 보일 수 있으며 이는 정상 노화때 보는 것보다 심하나 이러한 것은 Alzheimer 병에 대한 특이한 소견은 못 되며 정상적인 노인성 변화와 중복된다. Alzheimer병 환자에게서 처음으로 PET를 이용하여 두정엽 및 측두엽에서 뇌혈류, 산소 이용률 및 당대사가 감소함이 보고된지가 거의 10년이 되었다. Alzheimer 병에서는 초기에 임상적으로 애매하여 진단이 힘들고 주로 다른 질환을 제외함으로서 의심하여야 함으로 치명적이고도 치료가 안되는 신경질환에서 이 PET검사의 의의가 크다. 장기간 연구를 한 NIH에서의 결과를 보면 이 질환이 의심되는 환자에서 임상적인 진단이 되기 13개월전에 PET로 이미 특징적인 소견을 관찰할 수 있다고 한다. FDG-PET를 이용한 영상에서 몇가지 특징적이고도 흥미있는 양상이 보고되고 있다. 여러 연구를 통해 지금까지 434명의 Alzheimer 병 환자에서 두정엽(parietal lobe) 및 측두엽(temporal lobe), 그리고 심한 경우에는 전두엽(frontal lobe)에서 혈류 및 국소 당대사량이 대칭적으로 저하되어 있음이 알려져 있다. Calcarine cortex의 일차시각피질(primary visual cortex)이나 pre 및 post-central gyri를 포함하는 감각운동피질(sensorimotor cortex)에서는 당대사가 비교적 정상으로 유지된다. 대뇌 반구의 심부 조직인 선조체(striatum), transverse temporal 및 뇌간(brain stem), 소뇌도 정상이다. 대사가 저하

되는 정도와 크기는 Alzheimer병에서 치매의 중증도와 일치한다. 그리고 최대로 대사가 저하되는 부위와 임상적인 소견과의 상관관계도 알려져 있다. 예를 들어 반구간 비대칭도 있을 수 있는 경우에 우측에 비해 좌측의 대사저하가 더 심하며, 이는 진행된 Alzheimer환자에서 볼 수 있는 언어장애를 설명할 수 있는지도 모른다. 그리고 우측에 대사가 감소된 경우에는 visua-spatial능력의 장애와 연관된다. 초기에 치매를 감별하기는 어려우며 특히 다른 뇌병변, 예를 들어서 다발성경색치매(multiple cerebral infarct)나 우울증이 있는 노인에서 보이는 가성 치매(pseudodementia)등과 중복되는 경우에 PET가 유용하다. PET을 이용하여 AD를 연구하는 사람들 대부분은 뇌의 temporal과 parietal lobe에 glucose대사가 상당히 감소하는 것을 보여주었다. 전두엽에서는 특히 말기 증세를 보이는 AD 환자들 사이에서 많은 불일치를 보였다. 그러나 증세가 후반기로 접어들수록 뇌의 전 지역에 걸쳐 당대사가 대체적으로 감소하는 데는 이론이 없다. 과거 CT나 MRI는 AD 환자의 뇌에서 sulcus가 비대해 있고 ventricular volume이 많아졌고 측두엽이 위축된 것들을 보여 주었다. 결론적으로 아직까지는 PET 소견이 Alzheimer병에 대해 확진을 내리지는 못하여 조직학적인 확진이 요구되고 있으나 PET로 Alzheimer 병에 부합되는 소견 여부를 분별해 주면 여러 원인의 치매를 이해하고 분류하는데 많은 도움을 줄 수 있다. 또한 PET는 치매 환자에서 보편적인 측면에서 의학적, 경제적 및 가정적 면으로 큰 역할을 하며 나아가 이런 질환에서 객관적이고 정확하면 비침습적인 진단적 정보를 제공할 것으로 확신되고 있다³⁷⁻⁴¹.

Ⅲ. 결 론

치매를 해결하기 위하여 많은 전문 인력들이 집중적인 연구를 하고 있으며, 완전하지는 않지만 여러 곳에서 주목할만한 연구성과들이 발표되고 있다.

치매의 주요한 병리학적 원인으로 알려져 있는 β -amyloid 관련 연구들이 주류를 이루고 있는데, 뇌속의 plaque 형성변화 과정에 관여하는 여러 인자들, 즉 미세아교세포, IL-1, 별아교세포, ApoE 그리고 S100 β 등이 치매 유발에 깊이 관여하는 요인들로서 여겨지고 있다. 그리고 일반적인 노화에는 telomeres의 단축이 일어나는데, 이를 방지하는 telomerase 효소도 관심의 대상으로 대두되고 있다.

진단적인 측면에서 쉽게 할 수 있는 방법으로는 혈청 중 치매 발병전에 상승됨으로 보고되고 있는 p97이 근래에 관심을 끌고 있다.

그리고 영상진단으로써 CT, MRI가 육안적 구조변화를, PET는 화학적 대사변화를 각각 측정할 수 있는데, 치매의 진단은 화학적 대사 변화 단계에서 기능적 이상을 찾아내는 PET가 가장 최적의 진단장비라 할 수 있겠다.

한의학에서는 기억 등 모든 정신활동을 뇌와 오장의 기능과 관련하여 다루고 있기에 치매에 관한 접근은 국소분석적 접근법과 더불어 전체적인 접근법을 함께 포함하는 것이 타당하리라고 사료된다.

참고문헌

1. Rozemuller, J.M., Eikelenboom, P., Stam, F.C., Beyreuther, K., and Masters, C.L. A4 protein in Alzheimer's disease: primary and secondary cellular events in extracellular amyloid deposition. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 48:674-691, 1989.
2. Griffin, W.S.T., Stanley, L.C., Ling, C., White, L., Macleod, V., Perrot, L.J., White, C.L., III, and Araoz, C. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.*, 86:7611-7615, 1989.
3. Rozemuller, J.M., Stam, F.C., and Eikelenboom, P. Acute phase proteins are present in amorphous plaques in the cerebral but not cerebellar cortex of patients with Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.*, 119:75-78, 1990.
4. Griffin, W.S.T., Sheng, J.G., Roberts, G.W., and Mrak, R.E. Interleukin-1 expression in different plaque types in Alzheimer's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 54:276-281, 1995.
5. Mrak, R.E., Sheng, J.G., and Griffin, W.S.T. Correlation of astrocytic S100 β expression with dystrophic neurites in amyloid plaques of Alzheimer's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 55:273-279, 1996.
6. Righi, M., Mori, L., De Libero, G., Sironi, M., Biondi, A., Mantovani, A., Donini, S.D., and Ricciardi-Castagonoli, P. Monokine production by microglial cell clones. *Eur. J. Immunol.*, 19:1443-1448, 1989.

* 이 논문은 1997년도 한의학발전연구지원사업(노인성질환 중 치매에 관한 연구)에 의하여 연구되었음.

7. Tyas, S.L. Are tobacco and alcohol use related to Alzheimer's disease? a critical assessment of the evidence and its implications. *Addiction Biology*, 1:237-254, 1996.
8. Giulian, D. and Lachman, L.B. Interleukin-1 stimulation of astroglial proliferation after brain injury. *Science*, 228:497-499, 1985.
9. Thomas, W.E. Brain macrophages: evaluation of microglia and their functions. *Brain Res. Rev.*, 17:61-74, 1992.
10. Goldgaber, D., Harris, H.W., Hla, T., Maciag, T., Donnelly, R.G., Jacobsen, J.S., Vitek, M.P., and Gajdusek, D.C. Interleukin 1 regulates synthesis of amyloid beta-protein precursor mRNA in human endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86:7606-7610, 1989.
11. Forloni, G., Demicheli, F., Giorgi, S., Bendotti, C., and Angeretti, N. Expression of amyloid precursor protein mRNAs in endothelial, neuronal and glial cells: modulation by interleukin-1. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 16:128-134, 1992.
12. Donnelly, R.J., Freidhoff, A.J., Beer, B., Blume, A.J., and Vitek, M.P. Interleukin-1 stimulates the beta-amyloid precursor protein promoter. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 10:485-495, 1990.
13. Buxbaum, J.D., Oishi, M., Chen, H.I., Pinkas-Kramarski, R., Jaffe, E.A., Gandy, S.E., and Greengard, P. Cholinergic agonists and interleukin-1 regulate processing and secretion of the Alzheimer/A4 amyloid protein precursor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 89:10075-10078, 1992.
14. Ganter, S., Northoff, H., Mannel, D., and Gebicke-Harter, P.J. Growth control of cultured microglia. *J. Neurosci. Res.*, 33:218-230, 1992.
15. Sebire, G., Emilie, D., Wallon, C., Hery, C., Devergne, O., Delfraissy, J.F., Galanaud, P., and Tardieu, M. In vitro production of IL-6, IL-1 beta, and tumor necrosis factor alpha by human embryonic microglial and neural cells. *J. Immunol.*, 150:1517-1523, 1993.
16. Lee, S.C., Leu, W., Dickson, D.W., Brosnan, C.F., and Berman, J.W. Cytokine production by human fetal microglia and astrocytes. Differential induction by lipopolysaccharide and IL-1 beta. *J. Immunol.*, 150:2659-2667, 1993.
17. Giulian, D., Woodward, J., Young, D.G., Krebs, J.F., and Lachman, L.B. Interleukin-1 injected into mammalian brain stimulates astrogliosis and neovascularization. *J. Neurosci.*, 8:2485-2490, 1988.
18. Berkenbosch, F., Robakin, N., and Blum, M. Interleukin-1 in the central nervous system: a role in the acute phase response and in brain injury, brain development and the pathogenesis of Alzheimer's disease, in *Peripheral Signaling of the Brain. Role in Neural Immune Interactions, Learning and Memory* (Frederickson, R.C.A., McGaugh, J.L., and Felten, D.L., eds.), Hogrefe and Huber, Toronto, pp. 131-145, 1991.
19. Sheng, J.G., Ito, K., Skinner, R.D., Mrak, R.E., Rovnaghi, C.R., Van Eldik, L.J., and Griffin, W.S.T. In vivo and in vitro evidence supporting a role for the inflammatory cytokine interleukin-1 as a driving force in Alzheimer pathogenesis. *Neurobiol. Aging*, in press. 1996.

20. Frohman, E.M., van den Noort, S., and Gupta, S. Astrocytes and intracerebral immune responses. *J. Clin. Immunol.*, 9:1-9, 1989.
21. Perlmutter, D.H., Dinarello, C.A., Punsal, P.I., and Colten, H.R. Cachetin/tumor necrosis factor regulates hepatic acute-phase gene expression. *J. Clin. Invest.*, 78:1349-1354, 1986.
22. Das, S., Geller, L., Niethammer, M., and Potter, H. Expression of the Alzheimer amyloid-promoting factors α_1 -antichymotrypsin and apolipoprotein E is induced in astrocytes by IL-1. *Neurobiol. Aging*, 15: S17, 1994
23. Sheng, J.G., Mrak, R.E., and Griffin, W.S.T. Apolipoprotein E distribution among different plaque types in Alzheimer's disease: implications for its role in plaque progression. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 22:334-341, 1996.
24. Mufson E.J., Benzing W.C., Cole G.M. et al. Apolipoprotein E-immunoreactivity in aged Rhesus monkey cortex: Colocalization with amyloid plaques. *Neurobiol. Aging*, 15:621-627, 1994.
25. Sheng, J.G., Mrak, R.E., and Griffin, W.S.T. S100 β protein expression in Alzheimer's disease: potential role in the pathogenesis of neuritic plaques. *J. Neurosci. Res.*, 39:398-404, 1994.
26. Marshak, D.R. S100 β as a neurotrophic factor, *Prog. Brain Res.*, 86:169-181, 1990.
27. Barger, S.W. and Van Eldik, L.J. S100 β stimulates calcium fluxes in glial and neuronal cells. *J. Biol. Chem.*, 267:9689-9694, 1992.
28. Kennard, M., Feldman, H., Yamada, T., and Jefferies, W.A. Serum levels of the iron binding protein p97 are elevated in Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, 2:1230-1235, 1996.
29. Rothenberger, S. et al. Coincident expression and distribution of melano-transferrin and transferrin receptor in human brain capillary endothelium. *Brain Res.*, 712:117-121, 1996.
30. Jefferies, W.A. et al. Reactive microglia specifically associated with amyloid plaques in Alzheimer's disease express melanotransferrin. *Brain Res.*, 712:122-126, 1996.
31. Forbes, W.F. and McLachlan, D.R.C. Further thoughts on the aluminum-Alzheimer's disease link. *J. Epidemiol. Community Health.*, 50:401-403, 1996.
32. Bush, A.I. et al. Zinc and Alzheimer's disease. *Science*, 268:1921-1922, 1995.
33. Dahse, R., Fiedler W., and Ernst C. Telomeres and telomerase: biological and clinical importance. *Clinical. Chemistry*, 43:708-714, 1997.
34. Lindsey, J., McGill N., Lindsey L., Green D., Cooke K. In vivo loss of telomeric repeats with age in humans. *Mutat. Res.*, 236:45-48, 1991.
35. Stables G., and Merley W. Hutchinson-Gilford syndrome. *J. R. Sac. Med.*, 87:243-244, 1994.
36. Benniell E. Premature aging gene discovered. *Science*, 272:193-194, 1988.
37. 고창순 편저 : 핵의학, 고려의학, 서울, pp.5-7, 75-81, 735-752, 1995.
38. 이명철, 고창순 : 양전자방출단층촬영의 최근 동향, *중양의학* 52(4): 265, 1987.
39. Meltzer, C.C., Zubieta, J.K., Brandt, J., Tune, L.E., Mayberg, H.S., and Frost, J.J. Regional hypometabolism in Alzheimer's disease as measured by

- positron emission tomography after correction for effects of partial volume averaging. *Neurology*, 47:454-461, 1996.
40. Tedeschi, G., Bertolino, A., Lundborn, N., Bonavita, S., Patronas, N.J., Duyn, J.H., Metman, V., Chase, T.N., Di Chiro, G. Cortical and subcortical chemical pathology in Alzheimer's disease as assessed by multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Neurology*, 47:696-704, 1996.
 41. Duara R, Grady C, Haxby J, et al. Positron emission tomography in Alzheimer's disease. *Neurology*, 36:879-887, 1986
 42. Phelps ME, Mazziotta JC, Schelbert HR, et al : Positron emission tomography and autoradiography : Principles and applications for the brain and heart. New York : Raven Press ; 1986.
 43. Frackowiak RJS : Positron tomography in ischemic cerebrovascular disease. *Neuroradiol* 30 : 276, 1988.
 44. Jameson DG, Chawluk JB, Alavi A, et al : The effect of disease severity on local cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 7(suppl):S410, 1987.

ABSTRACT

The latest development in Dementia

Dementia is the neurodegenerative process that affects cognition, behavior and function and one of the most prominent diseases of dementia is Alzheimer's disease(AD). AD is a dementing illness characterized clinically by the progressive and irreversible deafferentation of the limbic system, association neocortex and basal forebrain. A number of conditions are known to be predisposing risk factors for AD. In several of these, initiation of glial-mediated inflammatory pathways as a mechanism of AD is getting a lot of attention.

On the other hand, a biochemical marker for monitoring the onset and progression of the disease would be a valuable tool for disease management. Also such a marker might be used as an end point in clinical intervention protocols. This biochemical marker will have the potential for identifying subjects afflicted with the disease and possibly for monitoring the onset and longitudinal progression of the disease.

Here we have reviewed the latest papers of different approaches to AD. Of course, there is a section of PET which is very useful clinically nowadays.

key words : Dementia, Alzheimer's disease(AD), biochemical marker, PET