

## 알츠하이머병에서의 우울증

곽용태\*, 양영순†, 구민성‡

웅인효자병원 신경과\*,  
보훈공단 중앙보훈병원 신경과,  
관동대학교 정신과학교실‡

Received: May 10, 2014  
Revision received: May 28, 2014  
Accepted: May 28, 2014

### Address for correspondence

Yong Tae Kwak, M.D.  
Department of Neurology, Hyoja Geriatric  
Hospital, 1-30 Jungbu-daero 874 beon-gil,  
Giheung-gu, Yongin 446-512, Korea  
Tel: +82-31-288-0602  
Fax: +82-31-288-0539  
E-mail: kwakdr@gmail.com

## Depression in Alzheimer's Disease

Yong Tae Kwak, M.D.\*, YoungSoon Yang, M.D.†, Min-Seong Koo, M.D.‡

Department of Neurology\*, Hyoja Geriatric Hospital, Yongin; Department of Neurology†, Seoul Veterans Hospital, Seoul; Department of Psychiatry‡, College of Medicine, Kwandong University, Gangnung, Korea

Depression is one of the most common psychiatric complications of Alzheimer disease (AD), affecting from 30% to 50% of prevalence, with most estimates in the 20-30% range. Because of having a presentation in the context of AD that differs from typical early-onset depression, it is not easy one to detect and quantify reliably, and can be difficult to differentiate depression from the other neuropsychiatric symptoms of AD. Due to the lack of large randomized trials, optimal treatment and the true degree of efficacy remains undetermined. However, these treatments can reduce adverse impact of depression on patients and caregivers. This article provides a practical discussion of the diagnosis, evaluation, differential diagnosis and treatment of depression in AD for the clinician.

**Key Words:** Depression, Alzheimer's disease, Early-onset depression

## 서 론

우울증은 알츠하이머병에서 가장 흔한 증상 중에 하나이며 대부분 20%-30% 정도로 보고되고 있다[1]. 알츠하이머병이 인구의 노령화와 밀접하게 연관되어 있고 대한민국의 사회가 급격하게 초고령 사회로 진입한다는 것을 고려하면 알츠하이머병과 연관된 우울증은 임상적인 문제뿐만 아니라 사회적 문제로 급속히 증가될 것으로 예상되며 이에 대한 대책이 절실한 바이다.

우울증은 알츠하이머병에서 가장 흔하게 나타나는 행동증상에 하나이며 알츠하이머병 발병 전에도 인지기능 장애 없이 나타날 수 있다. 따라서 노년기에 처음 발생하는 우울증은 알츠하이머병의 전구증상이거나 주요 위험인자일 가능성이 있다[2-5]. 또한 알츠하이머병에서 우울증이 동반될 경우 동반되지 않는 경우보다 환자 자신의 삶의 만족도[6], 일상생활 수행 능력[7], 신체적 공격성[8] 등의 손상이 심하다. 결과적으로 환자보호자들이 더 많은 부담을 갖게 되고[9, 10], 더 빨리 요양원에 입소하게 된다[11].

이 논문의 목적은 젊은 나이에 발병한 우울증과 비교하여 알츠하이머병 우울증의 역학, 진단, 감별진단 및 치료에 대하여 고찰하고자 한다.

## 알츠하이머병 우울증의 유병률, 발생률, 자연경과

알츠하이머병에서 우울증 유병률은 어떤 진단 기준을 사용하였는지에 따라 4.8%에서 50% [11-13]까지 다양하게 보고되고 있다. Neuropsychiatry Inventory (NPI) 검사를 사용한 3,608명 대상의 횡단적 연구에서는 32%에서 우울증이 보고되었고, 이들은 일상생활 수행능력뿐 아니라 배회와 공격성 등과 밀접한 연관성이 있었다[14]. 알츠하이머병 환자에서 우울증 발생률(incidence)은 6개월에 1.8%, 12개월에 6.4%이며 1년 후부터는 감소한다는 보고도 있지만[15] 다른 연구에서는 3년간 2% 이하의 연구 결과도 있다[16]. 또한 알츠하이머병 우울증 환자를 1년간 추적 조사한 코호트 연구에서 85%의 높은 재발률을 보였으며 특히 초조(agitation), 정신병(psychosis) 등이 같이 있는 환자에서 재발률이 높았다[17].

알츠하이머병 우울증의 자연 경과에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않다[18]. 우울증은 초기에서 중등도의 알츠하이머병에서 흔하게 나타나며 고도로 진행되면 이환율이 감소한다는 보고가 있는가 하면[11, 19] 최근 연구에서는 알츠하이머병 발병 이후 추적 조사에서 알츠하이머병의 중기 단계까지 우울증 증상의 증가는 거의 관찰되지 않았다[20]. 하지만 치매 환자 고도 단계에서 우울증 감소는

우울증 자체의 감소일 수도 있지만 고도로 진행된 알츠하이머병에서 인지기능의 심각한 손상 때문에 우울증의 진단이 어렵기 때문일 수도 있다. 또한 가지 가능성은 알츠하이머병 환자들이 초기에는 항우울제를 투약하는 경우가 적지만 병이 고도로 진행하면 약물 치료하는 경우가 많기 때문에 그 빈도 자체의 신빙성이 떨어질 수 있다. 최근 항우울제 약물을 복용하지 않은 알츠하이머병 환자 우울증의 연구에서 우울증상의 빈도는 사용하는 척도에 따라서 차이가 있으나 치매의 모든 단계에서 비교적 비슷한 유행률을 보이는 것을 알 수가 있다[21, 22]. 따라서 현재 연구로서는 알츠하이머병 환자의 우울증 자연경과에 대해서는 확실하지 않지만 일반적으로 모든 단계에서 비슷한 빈도로 발생하거나 고도로 진행되면 감소하는 경향이 있다.

### 우울증과 알츠하이머병의 관계

우울증과 알츠하이머병과의 관계는 매우 복잡하며 여러 가지 방법으로 연관되어 있을 수 있다. 첫 번째로 알츠하이머병과 우울증이 독립적으로 나타날 수 있고, 두 번째로는 인지기능 장애의 이차적 반응으로 우울증이 발생하는 경우가 있으며, 마지막으로 우울증이 알츠하이머병의 위험인자이거나 알츠하이머병의 병태생리적인 원인에 의해 발생하는 경우이다. 우울증 가족력 유무, 우울증 개인병력, 여성, 그리고 젊은 나이에 발병할 경우 등이 알츠하이머병에서 우울증과 연관된 위험인자로 보고되었다[7, 11].

알츠하이머병과 우울증의 연관관계 연구는 주로 후기발병우울증(late-onset depression [60세 이상 발병])과 알츠하이머병 관계에 대한 연구이다. 그러나 후기발병우울증이 대부분 알츠하이머병의 전구증상이거나, 초기 증상임을 감안할 때 이것이 진정한 위험인자인지는 논리적으로 확인하기 어려운 문제가 있다. 반면 초기발병우울증(early-onset depression)은 주로 젊은 사람이나 중년기에 발병하고 치매발병 전까지 긴 유행기간을 가지기 때문에 우울증이 알츠하이머병 발병에 진짜 위험인자인지를 알게 해 줄 수 있다. 따라서 이 주제를 고찰하기 위해서는 후기발병우울증과 초기발병우울증 연구 2가지를 분리하여 고찰하는 것이 좋다.

### 후기발병우울증

현재까지 후기발병우울증과 알츠하이머병에 대한 종단적 연구는 12개이며 이 중 7개 연구는 우울증이 2.5-6배 알츠하이머병 발병 위험을 증가시키는 것으로 보고하고 있다[3, 4, 23-27]. Wilson 등[2]은 5.3년 추적한 종단적 연구에서 나이와 교육수준과 관계없이 처음 우울증 증상의 개수에 따라 평균 5%의 인지기능이 저하됨을 보고하였으며, Devanand 등[3] 역시 2.54년 추적 조사한 연구에서 우울증이 인지기능 장애가 없는 노인보다 경도인지기능 장애에서 훨

씬 많으며 우울증이 치매 발병률을 2.94배 증가시킨다고 보고하였다. 3개 연구에서는 후기발병우울증과 알츠하이머병이 전체적으로는 연관성이 떨어지지만 어떤 특정 군과는 연관이 있다고 보고하였다[5, 28, 29]. 12개의 연구 중에 2개의 연구에서만 둘 사이의 연관성을 찾지 못하였다[30, 31]. 우울증과 치매와의 상관성이 관찰되지 않은 연구 중 한 연구는 신뢰성이 떨어지고[32] 다른 한 연구에서는 자가보고 형식으로만 우울증을 관찰하였기 때문에 회상치우침(recall bias)이 있을 수 있다[31]. 또 다른 연구에서도 우울증 자체만으로는 인지기능 저하의 위험인자가 아니며 우울증 증상이 악화되는 경우에만 인지기능 저하와 연관성을 보고하였다[32].

3,777명 환자를 14년 추적 조사한 PAQUID cohort 연구에서 350명이 알츠하이머병으로 발병하였으며 우울증상은 알츠하이머병 발병 7.8년 전부터 우울증 증상이 대조군에 비하여 심하여 알츠하이머병 발병 상당 기간 이전부터 우울증 증상이 전구증상으로 나타나는 것을 보여준다[33]. 가장 긴 17년 추적 조사 연구에서는 우울증이 치매 발병률을 70%까지 증가시키는 것으로 보고하였으며[23], 이것은 오랜 기간을 추적하면 치매 발병의 위험인자로서 우울증을 좀 더 확인할 수 있다는 것을 시사한다.

후기발병우울증 연구의 특성상 이러한 연관성이 알츠하이머병 우울증의 전구증상인지, 알츠하이머병 발병의 결과인지, 아니면 진짜 위험인자인지를 정확하게 구분할 수가 없다. 하지만 지금까지의 연구결과를 보면 알츠하이머병과 후기발병우울증과는 어떤 의미 있는 관계가 있음을 알 수가 있다.

### 조기발병우울증과 알츠하이머병과의 관계

조기발병우울증(60세 이전 발병)과 알츠하이머병 관계에 대한 연구는 4건의 전향코호트연구(prospective cohort study)와 1건의 환자대조군연구(case-control study)가 있다. 과거 우울증진단을 기준으로 한 이 연구들은 모두 조기발병우울증이 치매의 발병에 중요한 역할을 하는 것을 보여준다. 5개의 연구는 모두 조기발병우울증이 치매 발병 위험도를 2-4배 증가시키는 것을 보고하였다[29, 34-37]. 이 중 한 연구는 조기발병우울증에서 알츠하이머병 발병 위험률이 4배 정도 증가하지만 후기발병우울증은 치매발병 증가와 관계가 없다고 보고하였다[29]. 또 다른 연구에서는 우울증이 알츠하이머병 발병위험을 전체적으로 2배 증가시키는데 알츠하이머병 발병 1년 전에는 5배까지 증가하는 것으로 보고하였다. 결론적으로 조기발병우울증은 치매의 중요한 위험인자로 생각되지만 이것이 진짜로 직접적인 원인인지 아니면 제3의 요인이 우울증과 치매의 원인인지는 확실하지 않다. 또한 후기발병우울증과 치매의 관계는 아직도 불확실한 부분이 있다. 그러므로 좀 더 장기간의 발병나이에 따른 연구가 필요할 것이다.

**알츠하이머병에서 우울증 진단과 진단기준**

알츠하이머병에서 우울증은 신경과에서 주로 보는 영역의 질환과 정신과에서 주로 보는 영역의 증상이 마주치는 곳으로 많은 관심을 받는 분야인 동시에 두 가지를 동시에 전문적으로 파악하기 쉽지 않은 영역이다. 하지만 이러한 어려움은 단지 이 분야가 각 영역 분야의 경계선에 있기 때문만은 아니다. 좀 더 근본적인 문제는 노인이나 알츠하이머병과 같은 치매에서 나타나는 “우울증이라고 불리는” 현상이 갖는 비전형성과 이에 대한 경험이나 연구가 부족하기 때문이다.

알츠하이머병에서 우울증 진단이 어려운 이유는 첫 번째로 알츠하이머병과 같이 치매가 있는 환자는 본인의 증상에 대해서 잘 인식하기 어려우며, 치매에 흔히 동반되는 언어장애 때문에 환자 자신의 정서를 정확하게 전달하기가 어렵기 때문이다. 두 번째로는 우울증 증상은 우울증 증상이 없는 치매 환자에서도 흔히 관찰되는 증상인 경우가 많다. 세 번째로는 알츠하이머병에서 우울증과 조기발병우울증의 임상 양상이 다를 수 있고 네 번째로 우울증과 무감동을 치매환자에서는 구분하기 쉽지 않다는 점이다. 마지막으로 이런 특징 때문에 치매 환자에서 우울증의 진단 도구들의 신뢰성이나 일치율이 떨어지게 된다.

예를 들어 우울증 진단에 가장 많이 사용되는 DSM 진단 기준에서 이전 DSM-III 진단기준이 우울기분(depressed mood)을 강조하였던 것에 비하여 DSM-IV-TR에서는 “흥미나 쾌감의 저하(loss of interest)”를 더 강조하였다[38]. 하지만 “흥미나 쾌감의 저하”는 우울증을 가진 알츠하이머병 환자뿐 아니라 전혀 기분장애(mood disorder)가 없는 알츠하이머병 환자에서도 흔하게 보이는 증상이며 결과적으로 더 많은 환자들이 우울증 진단 기준에 포함될 수 있는 여지를 주었다. 또한 이전 DSM-III와 마찬가지로 DSMIV-TR의 진단기준은 환자가 자신의 기분 변화, 흥미감소, 절망(hopelessness) 등을 표현할 수 있는 언어능력과 인지능력을 필요로 하고 있다. 그런데 이런 능력이 알츠하이머병 환자에서는 병의 진행 정도에 따라서 다양하게 손상된다. 더구나 위축(withdrawal)이나 사회적 고립(social isolation)과 같은 우울증 증상은 우울증을 보이지 않는 알츠하이머병 환자에서도 흔하게 관찰되기 때문에 이 둘을 어떻게 구별할 것인지 어려운 문제이다.

뿐만 아니라 알츠하이머병 우울증과 조기발병우울증은 유병률, 과거력, 가족력, 심한 정도, 자살기도, 증상의 지속기간, 예후, 치료에 대한 반응 등이 차이가 난다. 예를 들면 알츠하이머병에서 우울증은 조기발병우울증에 비하여 증상이 덜 심하며, 호전과 악화를 지속적으로 반복하는 경향이 있고, 자살욕구나 기도가 거의 없으며, 성별차이가 없고, 심리사회적 요인이 뚜렷하지 않다[39]. 또한 알츠하이머병 우울증 환자는 종종 슬픈 감정(sad feelings)을 보이지 않

며 우울감보다는 동기결여(lack of emotion)나 쾌감손실(loss of pleasure)이 더 심하고, 종종 망상이나 무감동과 같은 다른 행동증상을 동반한다[40]. 뿐만 아니라 현상학적으로 같은 증상이라도 알츠하이머병 환자에서 발생하는 증상은 원인이 다를 수 있으며 치료가 가능한 경우가 많다. 예를 들어 우울증 증상 중, 체중감소, 수면장애, 피로감 등은 우울증 자체보다도 치매 자체의 증상이거나 다른 내과적 질환과 연관될 수 있고 이들에 대한 특이한 치료가 가능할 수가 있다[18].

우울증 진단에 사용되는 DSM-IV 주요우울증 진단기준이 좋은 진단 도구이기는 하지만 이 진단 기준은 인지기능 손상이 없는 환자를 대상으로 한 기준이다. 위에 서술한 바와 같이 알츠하이머병에서의 우울증은 기존 우울증과 다른 임상적 특징이 있기 때문에 치매나 알츠하이머병에 특화된 우울증 진단도구를 사용하기도 한다.

이 중 Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD)이 많이 사용되는 도구인데 이것은 직접적인 관찰이나 환자 상담뿐 아니라 간병보호자와의 상담을 19개 항목에 기록하는 것이다. 환자와 환자 간병인 모두에게 정보를 얻음으로써 우울증 증상에 특이한 증상과 치매와 관계된 증상을 구분하게 하는 항목을 포함하고 있다. 이것은 높은 신뢰도와 예민도를 가지고 있다[41].

두 번째로 2002년에 Olin 등[42]은 치매환자의 특성을 고려하여 DSM IV-TR 주요우울증 진단기준을 변형한 알츠하이머병 우울증 진단기준을 만들었다. 우선 알츠하이머병 우울증의 임상적 특성을 고려하면 주요 우울증 증상을 5가지 이상 충족시켜야 한다는 기준은 알츠하이머병 우울증 진단이 과소 평가될 수가 있다. 따라서 이 진단기준에서는 필요한 증상의 숫자를 5가지에서 3가지로 줄였고 거의 매일 나타나야 한다는 조항은 포함시키지 않았다. 과민성(irritability)과 사회적 절연(social isolation)증상이 추가되었고, 흥미나 쾌감의 소실을 긍정정동(positive affect)의 감소 혹은 사회적 접촉과 일상생활에서의 즐거움 감소로 대체하였다(Table 1). National Institute of Mental Health (NIMH)에서는 이 진단 기준을 이용하여 101명의 알츠하이머병 환자 코호트 연구에서 높은 민감도와 특이도를 확인하였으며, 다른 진단기준과 비교할 때(DSMIV criteria [36%], Cornell Scale [30%], and the Geriatric Depression Scale [33%])보다 우울증을 많이(44%) 발견하였다[43].

**알츠하이머병 우울증진단 도구와 문제점**

기본적으로 우울증을 진단하는 것은 환자와 환자보호자 임상인터뷰에 근거한다. 우울증은 정서장애로 내적인 심리적 정서와 관계가 있고 이것이 외부로 제삼자에게 관찰될 수 있다. 이 내적 심리적 상태를 파악하기 위해서는 환자 자신이 느끼는 감정을 정확하게 전달하는 것이 우선적으로 중요하고 관찰자인 가족이나 임상가가 의

**Table 1. Provisional diagnostic criteria for depression of AD**

A. Three (or more) of the following symptoms have been present during the same 2-week period and represent a change from previous functioning: at least one of the symptoms is either depressed mood, or decreased positive affect or pleasure.

Note: Do not include symptoms that, in your judgment, are clearly due to a medical condition other than AD, or are a direct result of non-mood related dementia symptoms (e.g., loss of weight due to difficulties with food intake).

- Clinically significant depressed mood (e.g., depressed, sad, hopeless, discouraged, tearful)
- Decreased positive affect or pleasure in response to social contacts and usual activities
- Social isolation or withdrawal
- Disruption in appetite
- Disruption in sleep
- Psychomotor changes (e.g., agitation or retardation)
- Irritability
- Fatigue or loss of energy
- Feelings of worthlessness, hopelessness, or excessive or inappropriate guilt
- Recurrent thoughts of death, suicidal ideation, plan or attempt

B. All criteria are met for dementia of the Alzheimer's type (DSM-IV-TR).

C. The symptoms cause clinically significant distress or disruption in functioning.

D. The symptoms do not occur exclusively during the course of a delirium.

E. The symptoms are not due to the direct physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse or a medication).

F. The symptoms are not better accounted for by other conditions, such as major depressive disorder, bipolar disorder, bereavement, schizophrenia, schizoaffective disorder, psychosis of AD, anxiety disorders, or substance-related disorder.

Specify if: Co-occurring onset: if onset antedates or co-occurs with the AD symptoms

Post AD onset: if onset occurs after AD symptoms

Specify: With psychosis of AD

With other significant behavioral signs or symptoms

With past history of mood disorder

적으로 우울증 상태를 평가할 수가 있다. 우울증 진단에 가장 많이 사용하는 대표적인 도구인 Beck Depression Inventory (BDI) [44]은 자신의 주관적 증상을 보고하는 도구이며 The Hamilton Depression Scale (HAMD)[39]은 관찰자가 평가하는 도구이다. 조기발병 우울증의 경우 이 둘 간에 연관성이 비교적 높지만 알츠하이머병 환자에서는 이 두 가지 방식의 진단도구가 차이를 보일 수가 있다[45]. 즉 알츠하이머병 환자의 우울증을 검사할 때 주관적인 평가 도구와 관찰자 평가 도구가 가지고 있는 근본적인 차이점이 조기발병우울증에서 보다 더 큰 문제가 될 수 있다. 관찰자에 의한 평가는 관찰자 상태로부터 영향을 받을 수 있으며 주관적인 평가는 환자의 교육, 성별, 임상 양상에 따라 영향받을 수 있기 때문이다. 실제로 치매 환자의 간병보호자들의 경우 보호자 자신이 오랜 간호와 치매의 특수성 때문에 우울증을 동반하는 경우가 많고 이에 따라서 환자의 우울증 증상을 좀 더 과장할 수가 있다. 반면 본인이 보고하는 형식의 우울증 진단 도구는 알츠하이머병 환자에서는 인지기능 장애와 병식의 결여가 있기 때문에 본인의 증상을 축소하는 경향이 있다. 따라서 이 두 가지 방법은 각각의 장단점이 있기 때문에 알츠하이

머병에서 우울증을 진단할 때는 이것이 주관적 척도인지 아니면 관찰자 척도인지를 유념하여야 하며 가능한 두 가지를 동시에 시행하여 보완적으로 사용하는 것이 좋다.

알츠하이머병과 같은 치매 환자의 전반적인 행동정신장애를 평가하는 도구의 하위 항목으로서 우울증 척도가 사용되는 경우가 있다. 예를 들어 Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD) [46], Consortium to establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD)에 Behavior Rating Scale [47], Neuropsychiatric Inventory가 있다[48]. 이들 도구는 다른 행동정신장애와 연관되어 우울증을 파악할 수 있는 장점이 있다. 반면 임상에서 쓰기가 쉽지 않고 우울증 진단에 민감도가 높지 않은 단점이 있다.

임상에서는 주관적 척도로서 Geriatric Depression Scale (GDS)과 관찰자 척도로서 Neuropsychiatry Inventory Depression subscale (NPI-D)가 많이 사용되고 있다. GDS는 임상에서 많이 사용하지만 진행된 알츠하이머병에 적용하는 데에는 제한점이 있다[45]. 하지만 GDS가 개발되게 된 계기를 보면 노인이나 치매에서의 우울증의 특징에 대한 이해를 할 수 있다. GDS는 30개 항목의 자가보고 형식으로 개발된 우울증의 선별검사인데[49], 이 검사의 장점은 평가하는 사람이나 평가받는 사람이 쉽게 할 수 있다는 점이다. GDS에서는 노인의 인지기능의 제한과 노인에서 흔히 동반되어 나타날 수 있는 죄책감, 신체적 증상, 성적인 문제, 그리고 자살 충동에 대한 항목을 제거하였다. 조기발병우울증의 중요한 우울증 증상인 이러한 증상을 빼는 것이 이 도구의 장점이며 또한 단점으로 나타날 수 있다. 검사는 노인이나 치매환자의 인지기능을 고려하여 단순하게 “예/아니오”로 응답하게 되어 있으며 모든 항목에 같은 점수를 부여하였다.

반면 NPI는 치매환자 간병보호자가 행하는 척도로서 주로 객관적으로 보여지는 행동장애를 평가하게 되어 있다[48]. 이 척도는 12개의 특정 행동장애 영역을 측정하며 이 중 우울증 척도만을 따로 확인하여 우울증 여부를 확인한다. 이 두 가지 검사는 알츠하이머병 환자에서 대표적으로 많이 사용하고 있는 선별검사 도구이지만 알츠하이머병 환자 우울증에서 유용도가 정확하게 알려져 있지 않다. 하지만 최근 연구에 의하면 주관적인 평가척도인 GDS와, 관찰자 평가척도인 NPI, 임상가 관점에서 약물 투약 사이에서 일치율 (concordance rate)이 낮은 것으로 보고되었다. 이것은 알츠하이머병에서 우울증이 정확하게 정의하기 쉽지 않으며, 이질적인 증상들이 혼재되어 있을 가능성을 시사한다.

### 알츠하이머병 우울증의 감별진단

알츠하이머병 우울증의 감별진단은 임상적으로 크게 2가지 수준에서 진행되어야 한다. 첫 번째는 알츠하이머병에서 현재 보이는 증상이 진짜 “우울증상”이나 하는 것이다. 임상가는 환자의 전체적

인 것을 파악해서 환자가 보이는 증상이 적응장애, 무감동, 섬망, 알츠하이머병의 정신병(psychosis of Alzheimer's disease) 혹은 인지기능 장애에 의한 증상이 아니고 진짜 우울증상인지를 확인해야 한다. 이들 질환은 각각 특이한 치료가 있기 때문에 치료적 관점에서도 중요하다. 두 번째로 만약 환자가 보이는 증상이 진짜로 우울증이라고 한다면 그 원인이 무엇인지를 확인해야 한다. 알츠하이머병은 나이와 밀접한 연관관계를 가지고 있고 이 연령에서는 알츠하이머병 이외에도 수많은 내과적, 신경과적 질환 등이 병발되기 때문에 단지 알츠하이머병에서 우울증이 발병하였다고 하여서 다른 원인이 없을 것이라고 단정하는 것은 위험한 일이다. 원인의 첫 번째로는 조기 발병우울증이 알츠하이머병 발병 후에 단순히 재발되는 경우로 알츠하이머병 우울증의 20%를 차지하며 이 경우에는 과거 병력과 치료 경력이 매우 중요하다. 두 번째로는 우울증이 갑상선기능 저하증, 빈혈 등 다른 내과적 질환에 동반되는 경우이다. 이런 경우 원인이 되는 내과적 질환을 교정해 주어야 한다. 세 번째로 우울증이 뇌졸중과 같은 신경과적 질환과 동반되는 경우이고 이때는 신경과 질환에 대한 치료를 하여야 한다. 마지막으로 우울증이 알츠하이머병의 병태생리와 연관된 경우이고 이때에는 알츠하이머병 자체에 대한 치료 및 다음에 서술된 치료 지침에 따라서 치료해야 한다.

**알츠하이머병의 병태생리**

알츠하이머병에서 우울증의 원인은 아직도 정확하게 알려져 있지 않지만 우울증이 주로 알츠하이머병 발병 5년 이내나 발병 직후에 나타나는 것으로 보아 두 증상이 공통의 신경병리적 기전을 가질 것으로 생각한다[50]. 우선 알츠하이머병의 대표적인 병리생태기전인 뇌에서 아세틸콜린(acetylcholine)의 감소가 인지기능 장애 뿐 아니라 초조, 정신병, 우울증, 무감동, 탈억제, 불안, 식사장애, 수면장애 등과 밀접하게 연관이 있으며 이러한 증상들이 콜린계 약물을 투여하면 호전되는 것으로 보아 우울증도 콜린신경계의 감소와 밀접한 연관성이 있을 가능성이 있다(콜린신경계 가설) [51]. 그러나 아세틸콜린 신경계 감소만으로는 알츠하이머병에서 우울증이 충분히 설명되지 않는다.

최근에 알츠하이머병 환자의 뇌 부검, 기능적 영상 연구 등에서 뇌내에 모노아민(monoamines)의 결핍과 항우울제 약물에 일부 반응하는 것으로 보아 알츠하이머병에서 monoamine 결핍이 우울증과 밀접하게 연관되어 있을 것으로 여겨진다[52-54]. 알츠하이머병 환자를 부검한 연구에서 알츠하이머병 환자에서 대조군 환자에 비하여 청색반점(locus ceruleus)과 등쪽솔기핵(dorsal raphe nucleus)에서 이상 소견을 보였으며 특히 우울증을 동반한 알츠하이머병 환자에서 신경세포 소실이 더 심하였다[55-57]. 해부학적으로는 알츠하이머병 환자에서 대조군에 비하여 상전두이랑(superior frontal gy-

rus), 전측두엽과 하측두엽(anterior and inferior temporal lobes), 방추형이랑(fusiform gyrus) 등에서 세로토닌 감소가 보고되었고[58], 주요우울증을 동반한 치매 환자에서 우울증이 없는 환자에 비하여 뇌피질에서 노르에피네프린(norepinephrine)과 세로토닌(serotonin)이 10-20배 감소된 것이 보고되었다[59]. 최근에 발달한 생전에(in vivo) 세로토닌 수용체를 검사할 수 있는 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET) 영상 연구에서도 알츠하이머병 환자에서 정상대조군에 비하여 세로토닌 5HT<sub>2</sub> 수용체의 감소가 보고되었다[60].

알츠하이머병 주요 병리소견인 아밀로이드판(amyloid plaque)과 신경원섬유매듭(neurofibrillary tangle burden)과 관련해서는 우울증과 관계가 있다는 보고[61]뿐 아니라 관계가 없다는 보고도 있는 것으로 보아[62], 이 병변은 알츠하이머병에 대한 이차적 반응이거나 이 병변이 위치한 구조와 연관되었을 것으로 생각한다.

알츠하이머병 우울증과 관련된 이러한 병태생리적인 소견은 우울증을 어떻게 치료해야 되는지 함의적인 의미를 주는데, 즉 이런 병태생리에 영향을 주는 신경전달 물질을 조절한다면 우울증 증상에 영향을 줄 수 있을 것이다.

**알츠하이머병 우울증의 치료**

알츠하이머병에서 우울증의 원인이 아직도 정확히 알려져 있지 않을 뿐 아니라 원인이 한 가지가 아닌 다양한 요인에 기인되었을 가능성이 크다. 따라서 이론적으로 알츠하이머병 우울증 치료를 어떻게 해야 하는지도 확실하지 않고 간단하지 않다. 더군다나 알츠하이머병 우울증이 중요한데도 불구하고 이 병의 치료에 대한 대규모 전향적인 연구는 거의 없다. 지금까지 발표된 행동치료, 인지치료와 같은 비약물 치료, 약물치료 및 전기경련 치료에 대해 간단히 고찰한다.

**비약물 치료**

비록 비약물 치료는 잘 연구되어 있지는 않지만 환자가 인지기능 장애가 심하지 않거나 가족간병인이 우울증에 있는 경우 효과가 있다. 다른 우울증 치료 방법에 비하여 안전하다는 점이 이 방법의 가장 큰 장점이다. 약물치료와 비약물치료를 비교하거나 병용치료를 한 대규모 연구는 아직 없지만 항우울제 연구에서 상당한 정도의 위약 효과가 관찰되는 것으로 보아서 우울증이 심하지 않은 경우에는 이 방법이 효과가 있을 것으로 생각한다.

비약물 치료 중 가장 많이 이용되는 것이 행동치료(behavioral therapy)와 인지기능 치료(cognitive therapy)이다. 환자에게 즐거운 일을 기억하게 하고 간병보호자에게는 문제해결을 위주로 시행한 군과 대조군으로 일상적인 치료나 간병을 비교한 행동치료 연구에서

행동치료군이 대조군에 비하여 우울증이 더 호전되었다[63]. 또한 알츠하이머병 환자에서 일상적인 약물만 투약한 군에 비하여 약물 투약과 더불어 환자나 간병보호자에게 행동치료를 시행한 군에서 삶의 만족도 및 우울증이 호전되었다[64].

인지치료는 우울증과 같은 정서장애가 각 개인의 인지기능 장애와 연관되어 있다고 가정한다. DeRubeis 등[65]은 240명의 주요 우울증이 있는 환자에서 인지치료, 항우울제, 위약군 3군으로 16주간 치료한 결과 인지치료가 항우울제 치료만큼 위약군에 비하여 효과 있었으며[65] 이 환자들을 추적 조사할 때 인지치료를 받은 환자가 항우울제 치료를 중단한 환자보다 재발률이(30.8% vs 76.2%)이 더 낮았다[66]. 이것은 인지치료가 항우울제 치료보다 재발방지에 더 효과적인 것을 보여준다. 하지만 이 연구는 주요우울증 환자를 대상으로 한 것이기 때문에 알츠하이머병 환자에서 적용이 될지는 좀 더 연구가 필요하다.

#### 약물 치료

알츠하이머병 우울증 약물치료의 가장 큰 문제는 대규모의 전향적 연구가 없다는 점이다. 지금까지 11개의 무작위 위약대조군 연구를 개별적으로 분석해 보면 5개의 연구에서(sertraline [67], clomipramine [68], maprotiline [69], moclobemide [70], citalopram [71]) 위약에 비하여 유의하게 효과가 있는 반면, 6개의 연구(sertraline [72, 73], mirtazapine [73], venlafaxine [74], imipramine [75], fluoxetine [76])에서는 유의한 효과를 관찰할 수가 없었다. 특히 2011년에 발표된 이중맹검 위약대조군 연구에서[73] sertraline과 mirtazapine, 그리고 위약군 모두에서 13주 후 유의하게 호전을 보였다. 하지만 각 군 사이에는 차이가 없었고 이 효과는 39주까지 유지되었다. 반면 약물 치료군이 대조군에 비하여 더 많은 부작용을 보였다. 즉 이 연구가 시사하는 것은 알츠하이머병 우울증에 대표적인 항우울제인 sertraline이나 mirtazapine이 효과가 있다고 할 수 없다는 점이다. 또한 단순한 위약 투약만으로도 우울증에 효과가 있다는 사실은 알츠하이머병 우울증이 일반 조기발병우울증과 달리 비교적 예후가 양호하다는 것을 시사한다. 최근에 시행된 메타분석(meta-analysis) 연구에서도 비슷한 결과를 보여준다[77]. 즉 반응률(response rate) (OR, 2.12; 95% CI, 0.95-4.70)과 완화율(remission rates) (OR, 1.97; 95% CI, 0.85-4.55) 모두 위약군에 비하여 뚜렷한 효과를 보여주지 못하였다.

#### 항우울제가 인지기능에 미치는 영향

항우울제가 인지기능에 미치는 효과는 연구마다 약간의 차이가 있다. Sertraline 연구[67, 78]와 fluoxetine에 연구에서는 항우울제 투약이 인지기능에 유의한 연관관계가 없었다[89]. Munro 등[80]의 연구에서도 sertraline 치료 환자군에서 전반적인 인지기능변화는 관찰되지 않았지만 사후분석에서 여자 환자에서는 인지기능의 호전

을 남자 환자에서는 인지기능의 악화를 보고하였다. Roth 등[70]의 moclobemide와 위약을 비교한 이중맹검 연구에서 우울증이 호전될 뿐 아니라 인지기능 역시 유의하게 호전하는 것을 보고하였다. 반면 삼환계 항우울제 계통의 약물은 인지기능을 악화시킬 수 있다[68, 75].

#### 항우울제 이외의 다른 약물 치료

콜린분해효소 억제제가 일부 항목의 행동장애 개선과 간병보호자 부담을 경감시키는 것으로 알려져 있지만 우울증에 대한 효과는 확실하지 않다. 21주간 추적한 galantamine 연구에서 전체 NPI 점수가 위약군에 비하여 호전되었지만 우울증에는 유의한 효과가 없었다[81]. 24주간 donepezil 치료 이중맹검 연구에서도 전체 NPI 점수가 유의하게 호전되었고, 특히 불안, 무감동, 과민에는 유의한 호전이 있었으나 우울증에는 차이가 없었다[82]. 반면 86명의 알츠하이머병 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 41%에서 NPI가 호전되었지만 우울증은 오히려 악화된 연구[83]도 있어 이에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다.

항전간제(carbamazepine, valproic acid, lamotrigine, gabapentin, topiramate)들은 모두 효과가 뚜렷하지 않은 것으로 알려져 있다[84]. 마찬가지로 olanzapine, quetiapine, risperidone과 같은 비전형적 항정신병 약물의 경우에도 우울증에 효과가 뚜렷하지 않으며 olanzapine의 경우 우울증 증상을 악화시킬 수도 있는 것으로 보고되었다[85].

#### 전기경련치료

주요우울증의 특정한 환자에게서는 전기경련치료가 확립된 효과적인 치료방법이지만 치매 환자에서는 전기경련치료 연구가 거의 없다. Rao 등[86]이 시행한 치매 환자에서 전기경련치료 연구에서 31명의 환자에서는 우울증과 인지기능이 호전되었으나 15명의 환자에서는 섬망이 발생하였다. 비록 전기경련치료가 일정한 환자에서 효과가 있었지만 이러한 위험성을 고려한다면 이 치료는 우울증 증상이 심하거나 약물치료를 반응하지 않는 환자에게만 적용해야 하며 추후 좀 더 연구가 필요할 것으로 생각한다.

#### 치료 지침

일단 알츠하이머병 자체와 연관된 우울증이라고 진단하면 비약물 치료가 우선적으로 고려되어야 한다. 치료는 행동치료나 인지치료와 같은 것을 선택하는데, 쉽게 생각하면 환자와 환자간병인 일상생활에서 즐거운 활동을 문제해결 중심으로 하는 것이 좋으며 때로는 경험이 많은 노인의학자, 심리학자, 간호사, 사회사업가 등에 의해 통합적으로 진행되는 것이 바람직하다.

주요 우울증과 같이 심한 우울증의 경우이거나, 환자가 자살을

시도하거나, 혹은 자해나 타해를 시행할 정도로 난폭한 경우, 식사를 하지 않는 경우 등에는 비약물적 치료를 시행 후 효과가 없으면 항우울제를 처음부터 고려해야 한다. 하지만 항우울제가 아직도 약물의 효과, 약물 종류에 따른 차이, 반응 예측 인자 등이 확실하게 정립되지 않았다는 것을 유념하는 것이 중요하다[87].

일단 항우울제 사용을 결정하면 부작용을 고려하여 삼환계 항우울제보다는 선택적세로토닌흡수 억제제를 시작하는 것이 권장된다. 지금까지 연구에 근거하여 우선 소량의 sertraline (25 mg per day) 혹은 citalopram (10 mg per day)이 적절한 일차치료이다. 만약 환자가 부작용을 보이지 않는다면 sertraline은 하루 최대 150 mg, citalopram은 40 mg까지 증량할 수 있다. 순응할 수 있는 최대 용량으로 4-6주 정도 기다려 본 후에 안 되면 다른 항우울제로 바꾸는 것이 원칙이다. 일단 호전이 되더라도 약물사용을 지속해야 한다. 만약 환자가 항우울제에 반응이 없다면, 다른 약물을 추가할 수 있다. 예를 들어 우울증과 같이 정신병증상이나 초조, 공격성 등이 있다면 risperidone이나 olanzapine과 같은 비전형적 항정신병 약물사용을 고려한다[88]. 만약 환자가 초조나 공격성 등이 심하다면 carbamazepine이나 divalproex sodium과 같은 항전간제를 추가요법이 필요할 수 있다[89, 90]. 다만 위에 언급한 바와 같이 이러한 약제들의 효과는 정립된 것이 아니기 때문에 수시로 효과나 부작용을 확인해야 한다.

만약 우울증이 비약물치료나 약물 치료 모두에 반응하지 않는다면 전문적인 치매 병원이나 전문가에 전원하는 것이 좋다. 심한 불응성 우울증이 있고 자해, 타해 가능성이 큰 경우에는 전기경련치료도 고려할 수 있지만 일부 부작용 때문에 아직 알츠하이머병 환자에서 적절한 지침이 없다. 마지막으로 알츠하이머병에서 우울증은 조기발병우울증에 비하여 증상이 빠르게 변하며 스스로 호전되는 경우도 많이 있을 수 있기 때문에 환자의 상태를 주기적으로 관찰하며 치료 방침을 결정해야 한다.

### 고 찰

알츠하이머병에서 우울증은 흔하게 동반되는 증상이다. 하지만 알츠하이머병에서 환자가 인지기능의 저하로 인한 병에 대한 인식 장애, 그 증상을 표현할 수 있는 능력의 저하 등 때문에 일반 주요우울증에 비하여 진단하기가 쉽지 않고 또한 그 증상의 양상도 조기발병우울증과 차이가 있을 수 있다. 또한 아직까지도 적절한 임상 연구가 많지 않기 때문에 적절한 치료 방법에 대한 지침도 아직까지는 유동적이며 좀 더 많은 연구가 필요하다. 따라서 알츠하이머병 환자에서 우울증을 진단할 때는 한 가지 방법으로 진단하지 말고 다양한 검사도구와 면담을 통하여 진단해야 하고 일단 치료를 결정하면 비약물 치료를 우선으로 하며 약물 치료 시에는 수시로 약물

부작용 및 효과를 확인하여야 한다.

### CONFLICTS OF INTERESTS

We have no conflicts of interests.

### REFERENCES

- Devier DJ, Villemarette-Pittman N, Brown P, Pelton G, Stern Y, Sano M, et al. Predictive utility of type and duration of symptoms at initial presentation in patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 30: 238-44.
- Wilson RS, Mendes De Leon CF, Bennet DA, Bienias JL, Evans DA. Depressive symptoms and cognitive decline in a community population of older persons. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 126-9.
- Devanand DP, Sano M, Tang Mx, Taylor S, Gurland BJ, Wilder D, et al. Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in elderly living in the community. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 175-82.
- Wilson RS, Barnes LL, Mendes De Leon CF, Aggarwal NT, Schneider JS, Bach J, et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology* 2002; 59: 364-70.
- Fuhrer R, Dufouil C, Dartigues JF; PAQUID Study. Exploring sex differences in the relationship between depressive symptoms and dementia incidence: prospective results from the PAQUID Study. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1055-63.
- Gonzales-Salvador T, Lyketsos CG, Baker AS, Roques C, Hovanek L, Steele CD, et al. Quality of life of patients with dementia in long-term care. *Int J Ger Psychiatry* 2000; 15: 181-9.
- Harwood DG, Barker WW, Ownby RL, Duara R. Association between premorbid history of depression and current depression in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurology* 1999; 12: 72-5.
- Lyketsos CG, Steele C, Galik E, Rosenblatt A, Steinberg M, Warren A, et al. Physical aggression in dementia patients and its relationship to depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 66-71.
- Gonzales-Salvador T, Aragano C, Lyketsos CG, Barba AC. The stress and psychological morbidity of the Alzheimer patient caregiver. *Int J Ger Psychiatry* 1999; 14: 701-10.
- Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M. Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1049-51.
- Lyketsos CG, Baker L, Warren A, Steele C, Brandt J, Steinberg M, et al. Major and minor depression in Alzheimer's disease: prevalence and im-

- pact. J Neuropsychiatry Clin Neurosciences* 1997; 9: 556-61.
12. Weiner MF, Doody RS, Sairam R, Foster B, Liao TY. *Prevalence and incidence of major depressive disorder in Alzheimer's disease: findings from two databases. Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 13: 8-12.
  13. Forsell Y, Winblad B. *Major depression in a population of demented and nondemented old people: prevalence and correlates. J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 27-30.
  14. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. *Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. JAMA* 2002; 288: 1475-83.
  15. Payne J, Sheppard JM, Steinberg M, Warren A, Baker A, Steele C, et al. *Incidence, prevalence, and outcomes of depression in residents of a long term care facility with dementia. Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 7: 247-53.
  16. Teng E, Lu PH, Cummings JL. *Neuropsychiatric symptoms are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 253-9.
  17. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Bravi D, Calvani M, Carta A. *Longitudinal assessment of symptoms of depression, agitation, and psychosis in 181 patients with Alzheimer's disease. Am J Psychiatry* 1996; 153: 1438-43.
  18. Olin JT, Katz IR, Meyers BS, Schneider LS, Lebowitz BD. *Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease: rationale and background. Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 129-41.
  19. Holtzer R, Scarmeas N, Wegesin DJ, Albert M, Brandt J, Dubois B. *Depressive symptoms in Alzheimer's disease: natural course and temporal relation to function and cognitive status. J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 2083-89.
  20. Wilson RS, Hoganson GM, Rajan KB, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Evans DA. *Temporal course of depressive symptoms during the development of Alzheimer disease. Neurology* 2010; 75: 21-6.
  21. Kwak YT, Yang Y, Pyo SJ, Koo MS. *Clinical characteristics according to depression screening tools in patients with Alzheimer's disease: view from self, caregiver-reported and drug-intervention pattern. Geriatr Gerontol Int* 2013; 13: 701-7.
  22. Kwak YT, Yang Y, Kwak SG. *Clinical characteristics of behavioral and psychological symptoms in patients with drug-naive Alzheimer's disease. Dement Neurocognitive Disord* 2012; 11: 87-94.
  23. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf PA, Au R. *Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. Neurology* 2010; 75: 35-41.
  24. Andersen K, Lolk A, Kragh-Sørensen P, Petersen NE, Green A. *Depression and the risk of Alzheimer disease. Epidemiology* 2005; 16: 233-38.
  25. Gatz JL, Tyas SL, St John P, Montgomery P. *Do depressive symptoms predict Alzheimer's disease and dementia? J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 744-7.
  26. Chen R, Hu Z, Wei L, Qin X, McCracken C, Copeland JR. *Severity of depression and risk for subsequent dementia: cohort studies in China and the UK. Br J Psychiatry* 2008; 193: 373-7.
  27. Byers AL, Covinsky KE, Barnes DE, Yaffe K. *Dysthymia and depression increase risk of dementia and mortality among older veterans. Am J Geriatr Psychiatry* 2012; 20: 664-72.
  28. Irie F, Masaki KH, Petrovitch H, Abbott RD, Ross GW, Taaffe DR, et al. *Apolipoprotein E epsilon4 allele genotype and the effect of depressive symptoms on the risk of dementia in men: the Honolulu-Asia Aging Study. Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 906-12.
  29. Geerlings MI, Schmand B, Braam AW, Jonker C, Bouter LM, van Tilburg W. *Depressive symptoms and risk of Alzheimer's disease in more highly educated older people. J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 1092-7.
  30. Becker JT, Chang YF, Lopez OL, Dew MA, Sweet RA, Barnes D. *Depressed mood is not a risk factor for incident dementia in a community-based cohort. Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17: 653-63.
  31. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hebert R, Helliwell B, Hill GB, et al. *Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. Am J Epidemiol* 2002; 156: 445-53.
  32. Vinkers DJ, Gussekloo J, Stek ML, Westendorp RG, van der Mast RC. *Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective population based study. BMJ* 2004; 329: 881-3.
  33. Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Peres K, Barberger-Gateau P, et al. *Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. Ann Neurol* 2008; 64: 492-8.
  34. Dal Forno G, Palermo MT, Donohue JE, Karagiozis H, Zonderman AB, Kawas CH. *Depressive symptoms, sex, and risk for Alzheimer's disease. Ann Neurol* 2005; 57:381-387.
  35. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. *Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. Neurology* 2010; 75: 27-34.
  36. Barnes DE, Yaffe K, Byers AL, McCormick M, Schaefer C, Whitmer RA. *Mid-life versus late-life depressive symptoms and risk of dementia: differential effects for Alzheimer's disease and vascular dementia. Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 493-8.
  37. Green RC, Cupples LA, Kurz A, Auerbach S, Go R, Sadovnick D, et al. *Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. Arch Neurol* 2003; 60: 753-9.

38. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000.
39. Hamilton, M A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
40. Zubenko GS, Zubenko WN, McPherson S, Spoor E, Marin DB, Farlow MR, et al. A collaborative study of the emergence and clinical features of the major depressive syndrome of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 857-66.
41. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. *Cornell Scale for Depression in Dementia*. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 271-84.
42. Olin JT, Schneider LS, Katz IR, Meyers BS, Alexopoulos GS, Breitner JC, et al. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 125-8.
43. Teng E, Ringman JM, Ross LK, Mulnard RA, Dick MB, Bartzokis G, et al. Diagnosing depression in Alzheimer's disease with the national institute of mental health provisional criteria. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 469-77.
44. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-71.
45. Debruyne H, Van Buggenhout M, Le Bastard N, Aries M, Audenaert K, De Deyn PP, et al. Is the geriatric depression scale a reliable screening tool for depressive symptoms in elderly patients with cognitive impairment? *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24: 556-62.
46. Reisberg B, Borenstein J, Salob SB, Ferris SH, Franssen E, Georgotas. A Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 9-15.
47. Tariot PN, Mack JL, Patterson MB. The behavior rating scale for dementia of the Consortium to establish a Registry for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1349-57.
48. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-14.
49. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatric Res* 1983; 17: 37-49.
50. Heun R, Kockler M, Ptak U. Depression in Alzheimer's disease: is there a temporal relationship between the onset of depression and the onset of dementia? *Eur Psychiatry* 2002; 17: 254-8.
51. Cummings JL, Back C. The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6: S64-S78.
52. Whitford GM. Alzheimer's disease and serotonin: a review. *Neuropsychobiology* 1986; 15: 133-42.
53. Meltzer CC, Smith G, DeKosky ST, Pollock BG, Mathis CA, Moore RY, et al. Serotonin in aging, late-life depression, and Alzheimer's disease: the emerging role of functional imaging. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18: 407-30.
54. Gareri P, De Fazio P, Sarro G. Neuropharmacology of depression in aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev* 2002; 1: 113-34.
55. Forstl H, Burns A, Luthert P. Clinical and neuropathological correlates of depression in Alzheimer's disease. *Psychol Med* 1992; 22: 877-84.
56. Zubenko GS. Biological correlates of clinical heterogeneity in primary dementia. *Neuropsychopharmacology* 1992; 6: 77-93.
57. Zweig RM, Ross CA, Hedreen JC, Steele C, Cardillo JE, Whitehouse PJ, et al. The neuropathology of aminergic nuclei in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1988; 24: 233-42.
58. Palmer AM, Stratmann GC, Procter AW, Bowen DM. Possible neurotransmitter basis of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1988; 23: 616-20.
59. Zubenko GS, Moossy J, Kopp U. Neurochemical correlates of major depression in primary dementia. *Arch Neurol* 1990; 47: 209-14.
60. Blin J, Baron JC, Dubois B, Crouzel C, Fiorelli M, Attar-Le'vy D, et al. Loss of brain 5HT<sub>2</sub> receptors in Alzheimer's disease: In vivo assessment with positron emission tomography and 18F setoperone. *Brain* 1993; 116: 497-510.
61. Rapp MA, SchneiderBeeri M, Purohit DP, Perl DP, Haroutunian V, Sano M. Increased neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer's disease with comorbid depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 168-74.
62. Wilson RS, Schneider JA, Bienias JL, Arnold SE, Evans DA, Bennet DA. Depressive symptoms, clinical AD, and cortical plaques and tangles in older persons. *Neurology* 2003; 61: 1102-7.
63. Teri L, Logsdon RG, Uomoto J, McCurry SM. Behavioral treatment of depression in dementia patients: a controlled clinical trial. *J Gerontol B Psychol Sci Soc* 1997; 52: 159-66.
64. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, Logsdon RG, Buchner DM, Barlow WE, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2015-22.
65. DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, Shelton RC, Young PR, Salomon RM, et al. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 409-16.
66. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, Amsterdam JD, Salomon RM,

- O'Reardon JP, et al. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 417-22.
67. Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg M, Miles Q, Steele CD, Munro C, Baker AS, et al. Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 737-46.
68. Petracca G, Tes' on A, Chemerinski E, Leiguarda R, Starkstein SE. A double-blind placebo-controlled study of clomipramine in depressed patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8: 270-5.
69. Fuchs A, Hehnke U, Erhart C, Schell C, Pramshohler B, Danninger B, et al. Video rating analysis of effect of maprotiline in patients with dementia and depression. *Pharmacopsychiatry* 1993; 26: 37-41.
70. Roth M, Mountjoy CQ, Amrein R. Meclobemide in elderly patients with cognitive decline and depression. An international double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 149-57.
71. Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicentre study. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 894-901.
72. Rosenberg PB, Drye LT, Martin BK, Martin BK, Frangakis C, Mintzer JE, et al. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18: 136-45.
73. Banerjee S, Hellier J, Dewey M, Romeo R, Ballard C, Baldwin R, et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 403-11.
74. de Vasconcelos Cunha UG, Lopes Rocha F, Avila de Melo R, Alves Valle E, de Souza Neto JJ, Mendes Brega R, et al. A placebo-controlled double-blind randomized study of venlafaxine in the treatment of depression in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 36-41.
75. Reifler BV, Teri L, Raskind M, Veith R, Barnes R, White E, et al. Double-blind trial of Imipramine in Alzheimer's disease patients with and without depression. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 45-9.
76. Petracca GM, Chemerinski E, Starkstein SE. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in depressed patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2001; 13: 233-40.
77. Nelson JC, Devanand DP. A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 577-85.
78. Lyketsos CG, Sheppard JM, Steele CD, Kopunek S, Steinberg M, Baker AS, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of sertraline in the treatment of depression complicating Alzheimer's disease: initial results from the depression in Alzheimer's disease study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1686-9.
79. Petracca GM, Chemerinski E, Starkstein SE. A double-blind placebo-controlled study of Fluoxetine in depressed patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2001; 13: 233-40.
80. Munro CA, Brandt J, Sheppard JM, Steele CD, Samus QM, Steinberg M, et al. Cognitive response to pharmacological treatment for depression in Alzheimer disease: secondary outcomes from the depression in Alzheimer's disease study (DIADS). *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 491-8.
81. Cummings JL, Schneider L, Tariot PN, Kershaw PR, Weiying Y. Reduction of behavioural disturbances and caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 532-8.
82. Gauthier S, Feldman H, Hecker J, Vellas B, Emir B, Subbiah P; Donepezil MSAD study investigators group. Functional, cognitive, and behavioral effects of donepezil in patients with moderate Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 347-54.
83. Mega MS, Masterman DM, O'Connor SM, Barclay TR, Cummings JL. The spectrum of behavioral responses to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 1388-93.
84. Pinheiro D. Anticonvulsant mood stabilizers in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). *Encephale* 2008; 34: 409-15.
85. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: Phase 1 outcomes from the CATIEAD effectiveness trial. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 844-54.
86. Rao V, Lyketsos CG. The benefits and risks of ECT for patients with degenerative dementia who also suffer from depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 729-35.
87. Rabins PV, Lyketsos CG, Steele CD. *Practical dementia care*. New York: Oxford University Press, 1999
88. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M, et al. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 107-15.
89. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, Cox C, Patel S, Jakimovich L, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 54-61.
90. Porsteinsson AP, Tariot PN, Erb R, Cox C, Smith E, Jakimovich L, et al. Placebo-controlled study of divalproex sodium for agitation in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 58-66.