

아급성기 뇌졸중 환자의 인지 기능 저하에서 Donepezil의 효과

연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 재활의학연구소

김덕용 · 박창일 · 온석훈 · 양은주 · 안소영 · 나상일

The Efficacy of Donepezil on Cognitive Dysfunction in Subacute Post-stroke Patients

Deog Young Kim, M.D., Chang-il Park, M.D., Suk Hoon Ohn, M.D., Eun Joo Yang, M.D., So Young Ahn, M.D. and Sang Il Na, M.D.

Department and Research Institute of Rehabilitation Medicine, Yonsei University College of Medicine

Objective: To evaluate the efficacy of donepezil on cognitive dysfunction in subacute post-stroke patients.

Method: Sixty subacute stroke subjects were enrolled and randomly assigned into an experimental or control group. There was no significant difference between the two groups in age, sex and post-onset duration. Donepezil 5 mg was administered daily for 6 weeks to patients in the experimental group. Mini-Mental Status Examination (MMSE), Wechsler Memory Test (WMT) and Colored Progressive Matrices (CPM) were performed before and 6 weeks after administration of the study drug in both groups.

Results: There was no difference between the two groups

in the MMSE, WMT, CPM scores at baseline. Six weeks later, the total score, memory input, recall and judgement as measured by the MMSE and the score on the WMT were significantly more improved in the experimental group when compared to the control group ($p < 0.05$). However, there was no significant difference between the two groups on the CPM score.

Conclusion: These results suggested that donepezil may be helpful for improving cognitive function, especially memory in post-stroke patients. (*J Korean Acad Rehab Med* 2006; 30: 111-115)

Key Words: Donepezil, Cognitive function, Memory, Stroke

서 론

뇌졸중 후 치매의 발병률은 25~40%이며, 인지 기능의 장애는 50~75%의 환자에서 발생한다.^{20,25,29} 뇌졸중으로 인한 치매는 알츠하이머병에 의한 치매보다 더욱 심각하며, 예후가 좋지 않다.⁵

뇌졸중 후 환자가 성공적으로 재활 치료 과정에 참여하려면 반드시 명령을 수행할 수 있는 능력과 학습할 수 있는 능력이 있어야 하는데, 환자의 지적상태는 이러한 능력에 영향을 미치는 중요한 요소이다.^{6,34} 또한 기억력, 인지 기능 장애는 독립적인 일상생활 영위와 직장과 사회로의 복귀에 큰 장애가 되므로, 뇌졸중 환자의 치료 초기부터 정확한 인지 기능 평가와 치료가 요구된다.^{9,14}

뇌졸중 후 인지 기능 저하와 혈관성 치매의 병인으로 콜린성 물질의 결핍이 있다는 것은 잘 알려져 있다.¹³ 콜린성 구조는 허혈성 손상에 취약한데, 특히 해마(hippocampus)의

CA1 신경이 실험적 허혈에 특히 민감한 부분이며 알츠하이머병이 없는 혈관성 치매 환자에 있어서 해마체 위축은 흔한 현상이다.³² Selden 등²⁷은 인간 뇌에서 기저핵(nucleus basalis)에서 대뇌 피질까지, 해마와 편도(amygdala)까지 연결하는 두 개의 분리된 콜린성 섬유 다발이 모두 백질을 따라 주행하여 대뇌 피질에 연결되어 있으며, 이러한 콜린성 섬유 다발은 국소적인 뇌졸중 병변으로 인해 충분히 손상 받을 수 있다고 하였다.²⁸

이러한 이론적 배경 하에 혈관성 치매에 알츠하이머병에서 사용되던 아세틸콜린에스테라아제 억제제가 효과적일 것으로 생각되어 많은 연구가 이루어져 왔다. Mendez 등¹⁷은 뇌졸중 후에 나타나는 혈관성 치매 환자를 대상으로 6개월간 Donepezil을 투여한 후, Clinical Dementia Rating (CDR) scale이 투약 전에 비하여 투약 후 통계적으로 향상되었음을 보고하였고, 김 등¹은 외상성 뇌손상 및 뇌졸중 등의 뇌 질환 후 인지 장애가 있는 환자 21명을 대상으로 Donepezil을 6주간 투여하여 약식 정신상태 검사와 전산화 신경 심리 검사, 선 위치 지각검사를 시행하여 인지 기능 향상을 보고 하였다. 하지만 다발성 뇌졸중으로 인한 혈관성 치매가 아니라, 한 차례의 뇌졸중으로 인한 아급성기의 인지력 저하시 아세틸콜린에스테라아제 억제제의 효과에 대한 무작위 대조 실험 연구가 미비하고, 여러 인지기능 중 어떠한 인지

접수일: 2005년 8월 25일, 게재승인일: 2006년 1월 19일
교신저자: 양은주, 서울시 서대문구 신촌동 134
☎ 120-752, 연세의료원 재활병원 재활의학과
Tel: 02-2227-3036, Fax: 02-363-2795
E-mail: granceloves@medimail.co.kr

기능이 향상되는지에 대한 연구가 거의 없는 실정이다.

이에 본 연구에서는 뇌출혈과 뇌경색으로 인한 한 차례의 뇌졸중 후 인지 장애를 보이는 아급성기 환자를 대상으로 아세틸콜린에스테라아제 억제제의 일종인 Donepezil을 투여한 후 인지기능 증진에 미치는 효과를 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1) 연구대상

뇌졸중으로 입원한 환자 중 인지 저하가 관찰되는 아급성기 뇌졸중 환자 60명을 대상으로 하였다. 대상자는 모두 발병 후 6개월 이내의 아급성기 환자로, 병전에 치매, 약물중독 등 인지기능 저하를 초래할 만한 질환의 과거력은 없었고, 컴퓨터 단층 촬영이나 자기 공명 영상 촬영을 이용하여 뇌출혈과 뇌경색으로 확진되었으며, 약식 정신상태 검사에서 총점 23점 미만이었다. 대상자들을 무작위로 분류하여, 30명은 Donepezil (Aricept[®], 대웅제약, 한국)을 투여한 실험군으로, 나머지 30명은 Donepezil을 투여하지 않은 대조군으로 하였다. Donepezil을 투여한 실험군과 대조군의 평균 나이는 각각 54.1세, 58.1세로 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었으며, 남녀 성비는 실험군과 대조군 모두 여성이 남성에 비해 1.4배 많았다. 발병 후 평균 유병 기간은 실험군이 2.7개월, 대조군이 2.8개월로 두 군 간에 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 실험군에서 뇌출혈과 뇌경색은 각각 14명, 16명이었으며, 대조군에서는 13명, 17명이었다(Table 1).

2) 연구방법

실험군은 Donepezil 5 mg을 1일 1회 6주간 복용하도록 하였고, 대조군과 실험군에게 모두 물리치료 및 작업치료를 포함하는 포괄적인 재활치료를 시행하였다. 다른 약제에 의한 영향을 최소화하기 위하여 두 군 모두에서 치료 기간 동안 인지 기능에 영향을 줄 수 있는 약제는 변경하지 않았다.

인지기능의 평가는 약식 정신상태 검사, 웨슬러 도형을 이용한 기억력 검사, 비언어적인 지능검사인 Colored Progressive Matrices (CPM) 검사를 실시하였다. 약식 정신상태 검사는 1975년 Folstein 등¹¹⁾이 환자들의 지적상태를 손쉽게, 짧은 시간에 평가하기 위하여 최초로 고안한 방법으로 본 연구에서는 만점이 30점인 총점과 지남력(orientation), 기억 입력(memory input), 집중력 및 계산(attention & calculation), 이해 및 판단(comprehension & judgement), 기억 회상(memory recall), 언어 기능(language)의 하위 항목으로 나누어 평가하였다. 기억력을 보다 정확히 평가하기 위해 웨슬러 기억력 검사를 시행하였다. 웨슬러 기억력 검사는 1945년 개발된 검사로 단기간 언어적 기억력 평가에 민감한 검사이다.²³⁾ 지적사항 및 상식, 지남력, 정신상태, 문장기억, 숫자 따라 외우기, 시각재생, 연상의 하위 항목으로 구성되어 있고, 이 점수들의 평균값으로 기억지수(memory quotient)를 구하였다. CPM 검사는 1962년 Raven²⁴⁾에 의해 비언어적 지능검사로 개발되어 주로 시공간적 및 실행 기능을 평가하는 데 이용된다. 총점이 36점으로 각각 12 항목을 포함한 3종류(A, Ab, B)의 set로 구성되어 있다. Set A는 연속적인 패턴을 완성시키는 능력을 평가하고, Set B는 유사물을 포함한 문제들을 통해 추상적 사고능력을 평가하며, Set Ab는 전체에서 분리된 한 부분을 찾는 능력을 평가하는 검사이다.^{10,24)}

인지기능 상태를 알아보기 위해 상기 검사들을 실험 전에 시행하고, 투약 6주 후 재검사를 시행하여 두 군 간에 차이를 비교 분석하였다.

3) 통계 분석

통계 분석은 SPSS 프로그램(version 10.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA)을 이용하였다. Donepezil의 치료 효과를 보기 위해 실험군과 대조군 간의 치료 전과 치료 후의 약식 정신상태 검사의 총점과 각각의 하위 항목 점수, 웨슬러 기억 검사 점수, CPM 점수를 독립적 student t-test를 이용하여 비교 분석하였다. 통계적 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1) 투약 전 실험군과 대조군의 비교

투약 전 실험군과 대조군의 약식 정신상태 검사에서는 실험군에서 평균 11.1점, 대조군은 평균 12.5점으로 대조군이 경미하게 높은 경향을 보였으나, 두 군 간에 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았고, 모든 하위 검사 항목에서도 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 2). 웨슬러 기억력 검사에서도 실험군과 대조군이 각각 평균 50.7점, 평균 48.7점으로 두 군 간에 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았으며, CPM 검사에서도 실험군과 대조군 간에 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 3).

Table 1. Demographics of Control and Experimental Group

	Control	Experimental
Age (yrs)	58.1±7.0	54.1±6.1
Sex (male : female)	13 : 17	13 : 17
Duration (mos)	2.8±2.9	2.7±2.3
Etiology		
Intracerebral hemorrhage	13	14
Cerebral infarct	17	16

Values are mean±standard deviation for age and duration.

Values are number of subjects for sex and etiology.

Table 2. Comparison of Score of Mini Mental Status Examination between Control and Experimental Group

MMSE ¹⁾	Baseline		After 6 weeks	
	Control	Experimental	Control	Experimental
Total	12.5±6.8	11.1±8.7	15.2±7.7	18.9±7.3*
Orientation	5.5±2.9	4.3±3.6	6.2±3.3	6.2±2.8
Memory input	1.6±1.2	1.3±1.3	1.8±1.2	2.7±0.7*
Attention & calculation	0.6±1.0	1.0±1.5	1.2±1.3	1.8±1.7
Comprehension & judgement	1.0±0.9	1.0±0.9	1.1±0.9	1.7±0.7*
Memory recall	0.9±1.1	0.2±0.5	0.9±1.1	2.1±1.0*
Language & visual reconstruction	3.4±2.3	3.0±2.7	3.9±2.4	4.4±2.6

Values are mean±standard deviation (score).

1. MMSE: Mini mental status examination

*p<0.05: comparison between control and donepezil group by student t-test

2) 투약 6주 후 실험군과 대조군의 인지기능 비교

(1) 약식 정신상태 검사: 투약 6주 후 두 군의 약식 정신상태 검사 결과는 실험군은 평균 18.9점, 대조군은 평균 15.2점으로 두 군 간에 통계학적으로 의미 있게 실험군에서 높은 점수를 보여 대조군보다 실험군에서 더 많은 인지기능이 향상되었다(p<0.05). 약식 정신상태 검사의 하위 검사 항목 중 기억등록 항목에서 실험군은 평균 2.7점, 대조군은 평균 1.8점으로 실험군에서 통계학적으로 의미 있게 점수가 높았으며, 기억 회상 항목에서 실험군이 평균 2.1점, 대조군에서 평균 0.9점으로 실험군에서 통계학적으로 의미 있게 높은 점수를 보여 대조군보다 실험군에서 더 많은 향상을 보였다(p<0.05). 이해와 판단 영역에서도 실험군이 평균 1.7점, 대조군이 평균 1.1점으로 실험군에서 통계학적으로 의미 있게 높은 점수를 보여 대조군보다 실험군에서 더 많은 향상을 보였다(p<0.05). 그러나 지남력, 주의 및 계산, 언어 항목에서는 두 군 간에 통계학적으로 의미 있는 차이를 관찰할 수 없었다(Table 2).

(2) 투약 후 웨슬러 기억력 검사 및 CPM 검사 결과: 투약 6주 후 시행한 웨슬러 기억력 검사에서 실험군의 웨슬러 기억력 검사 총점은 평균 61.0점으로 대조군의 평균 51.6점에 비해 통계학적으로 의미 있게 높아 대조군보다 실험군에서 기억력이 더 많이 향상되었다(p<0.05).

CPM 검사 점수는 실험군이 평균 19.1점, 대조군은 평균 19.2점으로 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

Table 3. Comparison of Score of Wechsler Memory Scale and Colored Progressive Matrices between Control and Experimental Group

	Baseline		After 6 weeks	
	Control	Experimental	Control	Experimental
Wechsler memory scale	48.9±16.6	50.7±11.1	51.6±17.4	61.0±9.7*
Colored progressive matrices	17.0±11.2	11.9±10.9	19.2±11.7	19.1±10.4

Values are mean±standard deviation (score).

*p<0.05: comparison between control and donepezil group by student t-test

고 찰

뇌졸중 후 혈관성 치매와 인지 기능 저하의 병인론으로 현재까지 세 가지 가설이 알려져 있다. 첫 번째 가설은 뇌 피질의 경색으로 인하여 기억 상실증, 실어증, 실행증(apraxia), 실독증(alexia), 실서증(agraphia) 등이 인지기능 장애와 동반되어 발생하고, 감정의 불안정성이 다양한 정도로 동반되는 피질 치매 증후군(cortical dementia syndrome)이다.^{4,30)} 두 번째는 뇌 피질하 경색(subcortical infarction)으로 피질하 전두엽 투사로(subcortical frontal projection) 및 시상 피질 투사로(thalamocortical projection)의 단절로 인한다는 가설이며, 세 번째로 피질 간의 기능적 단절로 이는 광범위한 백질의 손상에 의하여 넓은 영역에서 피질 간의 연결이 기능적으로 단절되어 발생하게 된다는 것이다.^{8,21)}

실험 쥐 모델을 이용한 동물 실험에서 고혈압에 의한 뇌졸중을 일으킨 쥐들의 신피질과 해마, 뇌척수액에서 아세틸콜린을 포함함 콜린성 표지자가 감소되었고,³¹⁾ 백질 뇌졸중 쥐 모델에서 콜린성 투사 섬유의 콜린성 표지자의 감소가 관찰되었다.¹²⁾ 이러한 연구들을 바탕으로 뇌졸중 후 발생한 혈관성 치매는 콜린성 물질의 결핍이 관련되어 있다고 알려져 있다.^{13,19)} 사람을 대상으로 한 연구에서도 알츠하이머병의 70%, 혈관성 치매의 40%에서 콜린성 신경의 손실과 뇌피질, 해마, 선조체, 뇌척수액에 아세틸콜린의 활동력이 감소되어 있음이 보고되었다.⁷⁾

Donepezil은 piperidine 계열 약물로 가역적 아세틸콜린에스테라아제 억제제로 알츠하이머병 환자의 인지기능 향상에 효과가 입증된 약물이다.^{3,26,33)} 작용 기전으로는 대뇌의 아세틸콜린 가수분해 효소인 아세틸콜린에스테라아제를 가역적으로 억제함으로써 인지기능을 향상시키는 것으로 알려져 있는데,¹⁶⁾ 복용 후 효과는 3시간 안에 최고에 달하고 반감기는 평균 72.7시간으로 반감기가 길어 1일 1회 투여만

으로도 혈중 유효 농도의 유지가 가능하다. 임상적으로 뇌졸중 환자에서 흔히 같이 병용될 수 있는 warfarin, cimetidine, digoxin 등의 심혈관 계통의 약물들과 항혈전제 계통과 상호 작용을 일으키지 않으며, 오심, 설사, 소화 불량, 무기력, 식욕 저하, 수면 장애, 흥분 등의 부작용이 보고되고 있으나 그 발생률이 적어서 임상에서 안전하게 사용될 수 있다.²²⁾

본 연구의 경우에서 실험 전 기초 검사에서는 대조군과 실험군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었으나 Donepezil 투여 후 실험군에서 대조군에 비해 약식 정신상태 검사의 총점이 통계학적으로 유의하게 향상된 결과를 보였다. 이는 Pratte 등²²⁾의 연구에서 다발성 뇌경색으로 인한 혈관성 치매 환자를 대상으로 위약, 5 mg과 10 mg의 Donepezil을 투여한 결과 Donepezil을 투여한 군에서 약식 정신상태 검사로 측정된 인지능력이 위약 투여군과 비교하여 통계적으로 유의한 호전을 보인 것과 동일한 결과였다. 또한 본 연구 결과는 Medenz 등¹⁷⁾의 연구에서 8명의 뇌졸중에 의한 혈관성 치매 환자를 대상으로 6개월간 Donepezil을 투여한 후 평가한 임상치매평가척도가 투약 전에 비하여 통계학적으로 의미 있게 낮아졌음을 보고한 것과 유사한 결과였다. 본 연구 결과는 뇌졸중 후 콜린성 신경로 차단으로 발생하는 콜린성 물질의 결핍으로 인한 인지 기능 저하가 Donepezil 투여 시 호전될 수 있음을 보여주는 것으로 생각된다.

본 연구에서 Donepezil 투여군에서 약식 정신상태 검사 중 하위 검사 항목인 기억 등록과 기억 회상 항목 및 이해와 판단 항목과 웨슬러 기억 검사에서 의미 있는 향상이 관찰되나, 약식 정신상태 검사 중 지남력, 주의 및 계산, 언어 항목에서는 두 군 간에 의미 있는 차이를 관찰할 수 없었고, 실행 능력과 시공간적 지각 능력을 대변하는 비언어적 지능 검사에서도 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않아 Donepezil이 여러 인지기능 중 기억력에 관련된 기능 향상에 효과가 있는 것으로 생각된다. 이는 Masanic 등¹⁶⁾이 만성 외상성 뇌손상 환자에게 4주간 10 mg과 8주간 5 mg의 Donepezil을 투여하여, Rey Auditory Verbal Learning Test에서 학습 능력(learning), 단기 기억 재생과 장기 기억 재생능력에서 향상을 보였다는 보고와 일치하며, 김 등¹⁾이 뇌졸중과 외상성 뇌손상 환자를 포함한 뇌질환 환자 21명을 대상으로 Donepezil을 투여 후, 실험군에서 대조군에 비하여 forward digit span, verbal learning test, backward visual learning test, 웨슬러 기억력 검사 및 선위치 지각 검사에서 향상된 결과를 보였다는 보고와 일치하였다.

약식 정신상태 검사 중 이해와 판단 항목에서도 Donepezil 투여 후 유의한 차이가 관찰되었다. 아세틸콜린과 관련된 뇌의 부위에 대한 연구를 보면 인간에서는 기저핵에서 뇌 피질, 편도로 콜린성 신경 경로가 연결되어 있으며²⁵⁾ 여러 동물 실험에서는 뇌 피질 중 특히 앞전두엽(prefrontal cortex)에 아세틸콜린과 관련된 신경이 많이 분포하고 있고, 콜린성 신경 회로가 높은 수준의 인지기능과 연관되어 있다고 하

였다.^{15,18)} 이를 토대로 볼 때 전두엽의 고유 기능인 판단력 또한 Donepezil 투여로 개선되었을 것으로 생각된다.

본 연구 결과를 살펴볼 때 외상성 뇌손상이 아닌 뇌졸중 환자에 있어서도 인지기능 저하에 아세틸콜린 회로가 중요한 역할을 하리라 생각되며, Donepezil이 뇌졸중 환자에서 발생하는 인지기능 장애 특히 기억력과 관련된 인지기능 장애 개선에 도움을 주리라 생각된다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있어 향후 연구가 더 필요하리라 생각한다. 뇌졸중 후 시기, 투약 이전의 인지기능 장애 정도에 따른 치료 결과에 대한 연구가 필요하다고 생각한다. 그리고, 본 연구에서는 대조군이나 실험군의 대상자에게 투여 여부를 알게 하지는 않았지만, 대조군에게 직접 위약을 투여하지 않았기 때문에, 대조군이나 실험군의 대상자가 인지기능에 관련된 약물을 투여 받고 있다는 사실을 알았을 가능성을 배제할 수 없어 향후 위약 투여군을 대조군으로 하는 보다 체계화된 연구가 필요하리라 생각된다.

결 론

60명의 인지 기능 저하를 보이는 아급성기 뇌졸중 환자를 대상으로 실험군-대조군 연구를 통해 실험군에게 아세틸콜린에스테라아제 억제제인 Donepezil을 투여하여 대조군에 비해 인지기능, 특히 기억력, 판단력이 통계학적으로 의미 있게 향상되어, 향후 인지 기능이 저하된 아급성기 뇌졸중 환자에게 Donepezil 투여가 인지 기능 향상에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) 김연희, 신승훈, 박성희, 고명환: 뇌질환 후 인지 장애 환자에서 Donepezil이 인지기능에 미치는 효과. 대한재활의학회지 2002; 26: 374-378
- 2) Black S, Roman GC, Geldmacher DS, Salloway S, Hecker J, Burns A, Perdomo C, Kumar D, Pratt R: Donepezil 307 vascular dementia study groups: vascular efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. Stroke 2003; 34: 2323-2330
- 3) Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H, Moller HJ, Rogers SL, Friedhoff LT: The effects of donepezil in Alzheimer's disease-results from a multinational trial. Dement Geriatr Cogn Disord 1999; 10: 237-244
- 4) Corsi B, Manara O, Agostinis C, Camerlingo M, Casto L, Galavotti B, Partziguian T, Servalli M, Cesana B, Belloni G, Mamoli A: Dementia after first stroke. Stroke 1996; 27: 1205-1210
- 5) Chui H, Gonthier R: Natural history of vascular dementia. Dis Assoc Disord 1999; 13: S124-S130
- 6) Claesson L, Linden T, Skoog I, Blomstrand C: Cognitive im-

- pairment after stroke-impact on activities of daily living and costs of care for elderly people. The Goteborg 70+ Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19: 102-109
- 7) Court JA, Perry EK, Kalaria RN: Neurotransmitter control of the cerebral vasculature and abnormalities in vascular dementia. In: Erkinjuntti T, Gauthier S, editors. *Vascular cognitive impairment*, 1st ed, London: Martin Dunitz, 2002, pp167-185
 - 8) Desmond DW, Moroney JT, Paik MC, Sano M, Mohr JP, Aboumatar S, Tseng CL, Chan S, Williams JBW, Remien RH, Hauser WA, Stern Y: Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. *Neurology* 2000; 54: 1124-1131
 - 9) Diamond PT, Felsenthal G, Maccinocchi SN, Butler DH, Laly-Cassady D: Effect of cognitive impairment on rehabilitation outcome. *Am J Phys Med Rehabil* 1996; 75: 40-43
 - 10) Farina E, Gattellaro G, Pomati S, Magni E, Perretti A, Cannata AP, Nichelli P, Mariani C: Researching a differential impairment of frontal functions and explicit memory in early Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2000; 7: 259-267
 - 11) 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
 - 12) Friede RL: A comparative histochemical mapping of the distribution of butrylcholinesterase in the brains of four species of animals, including man. *Acta Anat (Basel)* 1967; 66: 161-177
 - 13) Gottfries CG, Blennow K, Karlsson L, Wallin A: The neurochemistry of vascular dementia. *Dementia* 1994; 5: 163-167
 - 14) Levin HS, Petersw BH, Kalisky Z, High WM Jr, von Laufen A, Eisenberg HM, Morrison DP, Gary HE Jr: Effects of oral physostigmine and lecithin on memory and attention in closed head-injured patients. *Cent Nerv Syst Trauma* 1986; 3: 333-342
 - 15) Luiten PG, Gaykema RP, Traber J, Spencer DG Jr: Cortical projection patterns of magnocellular basal nucleus subdivision as revealed by anterogradely transported Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Brain Res* 1987; 413: 229-250
 - 16) Masanic CA, Bayler MT, VanReekum R, Simard M: Open-label study of donepezil in traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 896-901
 - 17) Mendez MF, Younsei FL, Peryman KM: Use of donepezil for vascular dementia; preliminary clinical experience. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 268-270
 - 18) Mesulam MM, Mufson EJ, Wainer BH, Levey AI: Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). *Neuroscience* 1983; 10: 1185-1201
 - 19) Mesulam MM, Siddique T, Cohen B: Cholinergic denervation in a pure multi-infarct state: observations on CADASIL. *Neurology* 2003; 60: 1183-1185
 - 20) Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M: Dementia three months after stroke: baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) cohort. *Stroke* 1997; 28: 785-792
 - 21) Pohjasvaara T, Mantyla R, Salonen O, Aronen HJ, Ylikoski R, Hietanen M, Kaste M, Erkinjuntti T: How complex interactions of ischemic brain infarcts, white matter lesions, and atrophy relate to poststroke dementia. *Arch Neurol* 2000; 57: 1295-1300
 - 22) Pratt RD, Perdomo CA: Donepezil-treated patients with probable vascular dementia demonstrate cognitive benefits. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 977: 513-522
 - 23) Prigatano GP: Wechsler Memory Scale: a selective review of the literature. *J Clin Psychol* 1978; 34: 816-832
 - 24) Raven JC: *Manual for Raven's progressive matrices and vocabulary scales*, 3rd ed, London: Lewis, 1985, ppG3-4
 - 25) Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DB, MacKnight C, McDowell I: Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology* 2000; 54: 447-451
 - 26) Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT: A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998; 50: 136-145
 - 27) Selden NR, Gitelman DR, Salamon-Murayama N, Parrsh TB, Mesulam MM: Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. *Brain* 1998; 121: 2249-2257
 - 28) Swartz RH, Sahlas DJ, Black SE: Strategic involvement of cholinergic pathways and executive dysfunction: does location of white matter signal hyperintensities matter? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003; 12: 29-36
 - 29) Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R, Paik M, Stern Y, Sano M, Remien RH, Williams JB, Mohr JP, Hauser WA, et al: Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology* 1992; 42: 1185-1193
 - 30) Tatemichi TK, Desmond DW, Paik M, Figueroa M, Gropen TI, Stern Y, Sano M, Remien R, Williams JBW, Mohr JP, Mayeux R: Clinical determinants of dementia related to stroke. *Ann Neurol* 1993; 33: 568-575
 - 31) Togashi H, Matsumoto M, Yoshida M, Hirokami M, Minami M, Saito H: Neurochemical profiles in cerebrospinal fluid of stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Neurosci Lett* 1994; 166: 117-120
 - 32) Vinters HV, Ellis WG, Zarow C, Zaias BW, Jagust WJ, Mack WJ, Chui HC: Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 931-945
 - 33) Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, Wetterholm A, Zhang R, Haglund A, Subbiah P: A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57: 489-495
 - 34) Zhu L, Fratiglioni L, Guo Z, Aguero-Torres H, Winblad B, Viitanen M: Association of stroke with dementia, cognitive impairment, and functional disability in the very old: A population-based study. *Stroke* 1998; 29: 2094-2099