

치매의 재활치료 및 비약물치료

김형섭 · 김용욱¹

국민건강보험공단 일산병원 재활의학과, ¹연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 재활의학연구소

Non-Pharmacotherapy Including Rehabilitation for Dementia

Hyoung Seop Kim M.D. and Yong Wook Kim M.D., Ph.D.¹

Department of Physical Medicine and Rehabilitation Medicine, National Health Insurance Service Ilsan Hospital, Goyang, Korea, ¹Department and Research Institute of Rehabilitation Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul 120-752, Korea

Abstract

Dementia is a clinical syndrome which shows gradual loss of cognition, ability for daily living and diverse behavioral and psychological symptoms. The etiology of dementia has been known more than seventy underlying pathologies and non-pharmacological management is a principal method not only for cognitive dysfunction in early stage but also for behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in late stage. The application of non-pharmacological approach usually is classified into prevention of dementia, cognitive intervention and modalities for activities of daily living and BPSD. The preventive methods for dementia encompass modification of cardiovascular risk factors, augmentation of physical activities and exercise. Cognitive intervention includes cognitive stimulation, cognitive training and cognitive rehabilitation. Managements for BPSD comprise the therapies using aroma, music and light, and massage, multi-sensory stimulation, behavioral management and etc. However, many meta-analyses reported that there were limited evidences in the effectiveness of non-pharmacological approaches for dementia because of limited number of large scale, high-quality studies. In addition, application of non-pharmacological approaches should be considered for care-giver's need and the functional status of the patients.

Key Words

Alzheimer disease, Cognitive therapy, Dementia, Exercise, Prevention

접수일 : 2014년 7월 25일

게재 승인일 : 2014년 8월 8일

교신저자 : 김용욱

주소 : 서울특별시 서대문구 성산로 50
연세의료원 재활병원 재활의학과

Tel : 82 2 2228 3716

Fax : 82 2 363 2795

e-mail : ywkim1@yuhs.ac

서론

뇌의 퇴행성 질환인 치매의 유병률은 고령화가 진행함에 따라 증가하고 있어 전 세계적으로 2001년에 2,400만 명의 치매 인구가 2040년에는 8,100만 명으로 약 74%의 증가할

것으로 예측하고 있다.¹ 또한 2003년 발표된 세계 건강 보고서에 의하면, 60세 이상 노인의 장애에 11.2%를 차지하여 뇌졸중의 9.5%, 근골격계 질환 8.9%, 심장 질환 5.0%, 중앙 질환 2.4%와 비교하여 치매의 장애 정도가 가장 크다고 보고하고 있어, 치매가 환자의 가족과 보호자에게 가장 심리적인 부담뿐만 아니라, 가족과 국가 경제에도 큰 부담이 될 것으로

예측되고 있다.^{2,3} 이러한 치매는 70여 가지 다양한 원인에 의해 의식의 장애 없이 점진적으로 지능, 학습능력, 기억력, 문제해결능력, 지남력, 주의집중력, 판단력 등의 인지기능의 장애와 불면, 초조, 불안, 우울, 충동, 망상 환각 등 정신병적 증상 및 이상행동이 나타나는 임상 증후군으로 주된 증상과 경과도 환자마다 다양하다(Fig. 1).⁴

전체 치매 중 알츠하이머병이 60-70% 정도를 차지하며, 현재까지도 알츠하이머병 예방 및 치료를 위해서 다양한 약물 치료와 연구가 진행되고 있으나, 치매의 진행을 억제하고 인지기능에 효과가 검증된 것은 아세틸콜린 분해 효소억제제(Acetylcholine esterase inhibitor; ChEI)와 메만틴(memantin)을 제외하고는 없는 실정이다.⁵⁻⁷ 치매 초기 약물 치료의 효과가 있는 기간은 환자마다 다르지만, 6개월에서 12개월로 제한적이기 때문에, 예방이 치매 관리나 약물 치료보다는 훨씬 경제적으로나 사회적으로 이득이며,⁷ 특히 환자 인지기능뿐만 아니라 치매로 인한 정신행동장애(behavior and psychological Symptoms of dementia)가 심해지는 중기 이후에는 비약물적 접근 방법이 일차 접근 관리 방법이다.⁸

치매의 비약물적 치료의 범위와 적용은 크게 예방, 인지 기능 및 일상생활 동작 수행, 정신신체 행동 장애에 대한 비약물적 접근으로 구분할 수 있다.⁸⁻¹⁰

치매는 질병의 특성상 진행하고, 고령의 환자에게 주로 발

병하기 때문에 노동 생산력이 있는 가족이나 보호자에게 심리적, 육체적 부담이 증가하는 사회적 특성이 있으므로 치매 의료진의 경우, 비약물적 치료는 환자의 상태뿐만 아니라 보호자의 상태도 고려해야 한다. 약물 치료가 의사에 의한 수동적인 치료법이라면 비약물적 치료는 의사와 함께 가족이나 보호자가 개입하는 적극적 치료법으로 보호자들이나 간병인에게 치매의 경과와 병태 생리를 이해시켜 이들의 능동적인 개입이 무엇보다도 중요하다.

본론

1) 치매 예방을 위한 비약물적 접근

(1) 심혈관계 위험 인자 조절(management of cardiovascular risk factors)

많은 역학조사에서 심혈관계 위험 인자인 고혈압, 고지혈증, 비만, 당뇨병, 대사증후군과 치매 발생률에 대해서 대해서는 강한 연관성이 있다고 보고되고 있으며,¹¹ 특히 중년(40-60대)의 신체적 변화와, 심혈관계의 위험 요소들이 치매 발병과 연관이 있다고 보고되었다.^{9,12} 동물 실험에서도 고지혈증이 아밀로이드 베타 단백질의 생성과 축적을 촉진시키는 것을 증명하고 있다.¹³ 역학 연구와 비슷하게 중년부터 스타틴 치료를 받은 군에서 치매 발생률이 감소하였다고 보고하고 있으며,^{14,15} 최근 발표된 대만의 전국적 연구에 의하면, 65세 이상 치매가 발생하지 않았던 57,669명을 대상으로 12년 추적 관찰한 결과, 스타틴 사용이 치매 발생률을 낮춘다고 하였다.¹⁶ 그러나, 대조군 연구에서 스타틴 제제 복용이 효과적이라는 보고가 없고, 초기 및 중기 치매환자를 대상으로 한 스타틴 복용 삼상 연구에서 복용군과 대조군 간의 질병 경과가 차이가 없다고 보고한 것으로 볼 때¹⁷ 이미 치매가 발생한 경우에는 질병의 경과를 바꿀 수 없지만, 치매가 발생하기 전인 40대에서 60대까지 고지혈증을 비롯한 심혈관계 위험 인자 조절이 치매 예방법으로 가장 좋은 방법이라고 생각한다.

(2) 신체 활동 및 운동요법(physical activity and exercise)

운동을 할 경우 사지뿐만 아니라 뇌의 활동과 혈류가 증가하게 되며, 규칙적인 운동을 한 군은 그렇지 않은 군보다 기억력을 관장하는 뇌의 영역인 해마와 전두엽의 체적이 증가한

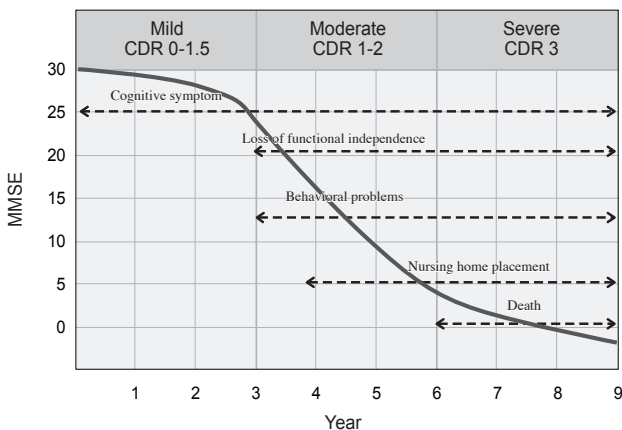


Fig. 1. Clinical disease course of dementia.

MMSE: Mini Mental Status Examination, CDR: Clinical Dementia Rating

다고 하며, 해부학적인 변화뿐만 아니라 전두엽에서 신경 활동 전위가 활발해지며, 집중력과 순발력 또한 향상된다.¹⁸⁻²⁰ 또한 많은 연구에서 규칙적인 운동은 정상 노인에서 실행능력(executive function)뿐만 아니라 기억력, 집중력, 언어, 반응속도를 포함한 인지기능을 유지하거나 향상시키며,^{21,22} 치매 발생률도 낮춘다고 보고하고 있다.²³⁻²⁵ 정상인뿐만 아니라 경도인지장애를 가지고 있는 환자나 중등도 치매환자에서도 인지기능과^{20,26-29} 생존율에도 효과적이라는 보고가 되고 있어,³⁰ 운동이야말로 치매의 예방 및 인지기능의 개선에 가장 중요한 비약물적 치료법으로 제시되고 있다.³¹

동물실험은 사람에게 시행하지 못하는 대조군 실험을 할 수 있는 장점이 있으며 치매 형질전환 쥐(transgenic mice)에서 규칙적인 운동이 뇌세포를 보호하고 파괴를 억제하는 효과가 여러 연구에서 증명되었다.^{20,32,33}

이러한 신체활동과 운동요법이 뇌를 보호하는 기전을 살펴보면, 첫째 신체활동과 운동이 산소 포화도를 증가시키고, 뇌 신생 혈관 생성을 촉진시키며, 둘째 운동 시 신경전달물질인 세로토닌과 노르에피네프린이 증가하며, 셋째 운동이 뉴론의 생존과 분화에 중요한 뉴로트로핀(neurotrophin)- 뇌 기원 신경 성장인자(brain-delivered nerve growth factor; BDNF), 유사인슐린 성장인자(insulin-like growth factor; IGF-I), 기본 섬유아세포 성장인자(basic fibroblast growth factor; bFGF)를 증가시켜 뇌세포의 사멸을 억제하고 분열을 촉진한다.^{20,31}

따라서 평소 규칙적 운동과 신체 활동은 인지기능뿐만 아니라 적응력과 균형감각, 근력, 민첩성을 증가시키므로, 노인의 낙상을 비롯한 안전사고 예방에도 효과적인 방법이다.

2) 인지기능 유지와 호전을 위한 비약물적 인지 중재 (cognitive intervention)

많은 체계적 고찰에서 정상 노인에서 인지 운동(cognitive exercise)을 했을 때, 인지 기능 호전을 증명하였으며,³⁴ 치매 초기 환자에도 충분한 조건과 시간, 환경에 맞추어 지지 체계가 존재할 때, 치매 환자도 제한적이거나 일부 정보와 기억을 저장할 수 있다.³⁵ 치매 환자의 초기 기억력 장애는 어의 기억(semantic memory)과 방법 기억(procedural memory)은 비교적 잘 보존되어 있거나 일부 장애만 있으나 사건기억(episodic memory)의 장애가 심하며, 새로운 정보를 획득하여 기억을 만들어 저장하는 과정에서 장애로 인해 발생하게

된다.³⁵ 기억력 장애는 치매 환자에게 행동반경과 사회생활의 위축을 초래하여 개인적으로는 자신감 결여로 인한 우울증, 가족들의 시선에서는 좌절감으로 흔히 나타나며, 가족 또한 일상생활에서 환자의 기억력 장애와 변화된 모습이 스트레스로 나타난다. 그래서 인지 기능 개선을 위한 인지 중재 목적은 환자의 인지기능 저하를 예방하고 유지하는 것만 아니라 기억력 저하와 인지기능 저하로 발생하는 환자와 가족의 심리적인 부담감을 감소시키고, 나아가서는 환자와 가족의 삶의 질을 개선하는 데에 있다. 또한 약물치료와 함께 할 수 있으며, 약물치료보다는 비용이 저렴하며 부작용이 없는 것이 장점이다.⁷

이러한 비약물적 인지 중재의 이론적 배경은 뇌가소성에 있으며, 인지 훈련을 통해 인지 용량(cognitive reserve)을 증가 시키게 된다. 인지 용량은 뇌의 해부학적 구조물 간 연계(brain network)를 증가시켜 얻어지는 것으로 추측하고 있다.^{7,36} 인지 용량은 교육과 지식 노동, 두뇌를 많이 사용하는 삶의 양식, 즉 머리를 많이 쓰는 사람일수록 증가하며, 인지 훈련이 치매 발생 억제 효과가 있다고 하였다.^{37,38}

연구자에 따라 개념 정립이 달라 용어 선택을 혼란스럽지만, 인지 중재는 크게 인지 자극(cognitive stimulation), 인지 훈련(cognitive training), 인지 재활(cognitive rehabilitation)로 구분할 수 있다.^{7,35}

인지 자극치료는 현실 지도, 게임, 토론을 통하여 특정 인지 기능에 맞추는 것이 아니라 전반적인 인지기능을 자극하는 치료이다.⁷ 따라서 치료적 중재는 각 인지 기능(집중력, 판단력, 언어능력)별로 분리하기 어려우며, 환자 개인에 맞춘 개별 치료가 아니라 집단 훈련 치료이다.^{35,39,40} 따라서 인지 자극치료는 가정에서 이루어지기보다는 시설 입소자에게 행하여지며, 일부 초기 치매 환자에서 효과적이라는 보고도 되고 있으나, 대부분 중기 이후 치매 환자가 대상이 된다.³⁵

인지 훈련은 특정 인지기능의 호전(기억력, 집중력, 언어기능, 실행기능 등)을 목표로 시행하는 치료법으로 치료사나 가족에 의해 행해질 수 있다.^{35,39,40} 인지훈련은 개인훈련과 집단 훈련방법으로 적용할 수 있고 수행수준에 따른 작업의 난이도를 조절하여 시행할 수 있으며 방법적인 측면에서는 아날로그 형식의 종이와 펜을 이용하는 방법과 컴퓨터를 이용하여 훈련을 진행할 수 있다. 따라서 이런 인지 훈련은 인지 자극 치료와는 달리 정상 노인의 치매 예방과 경도의 치매 환자에게 적용하여 사용할 수 있다.^{7,41}

한편 대규모 메타 분석 연구에서는 인지 훈련이 인지 기능

개선에 효과가 없다고 나타났다.⁴² 그러나 이러한 결과는 각 연구의 수행방식, 결과값 측정 방식이 다른 것에 기인한다고 여겨진다. 반면에 다른 연구에서 약물 치료와 인지 훈련을 병행한 군, 인지 훈련만 받은 군이 어떤 치료를 받지 않은 군보다는 질병의 진행 속도가 느렸다고 보고하고 있으며,^{43,44} 치매의 증상이 환자마다 인지 증상과 정서가 다양하고, 일반적으로 치매의 약물 치료나 비약물 치료가 환자 특성에 맞추어 개별화되는 것이 일반적이기 때문에 대규모 연구 결과에 효과가 없다고 해서 개별 인지 훈련이 무용하다고 결론 내리는 것은 의문시 된다.^{7,35}

인지 재활(cognitive rehabilitation)은 인지기능의 유지와 개선보다는 치매환자가 일상생활 수행 시 비교적 보존이 되어 있는 기능을 호전시켜 부족한 부분을 보상할 수 있도록 하는 방법으로 환자와 가족이 환자 개개인의 적절한 치료 목표를 설정해 이에 맞추어 접근하는 방식이다. 즉 환자의 육체적, 정신적, 사회적 기능에 맞춰 치료 목표를 설정하여 인지기능의 호전과 함께 일상생활에서의 사회적 기능 회복을 목표로 하는 포괄적 치료를 말하며, 중등도 치매환자의 경우에는 기본적 일상생활 기술, 의사소통 능력 및 비정상적 행동·심리 증상들의 개선에도 적용할 수 있다.^{35,39,40} 인지 재활의 기법으로는 회복 기법(restorative strategy)과 보상적 방법(compensatory strategy)이 있다.^{7,35} 회복 기법은 현재 환자 잔존 인지 기능 상태를 파악하고 최대한 이용하는 방법이다. 회상 기법의 종류를 살펴보면, 치료자가 환자의 기억하는 주제를 짧게 반복 질문하다가 점차적으로 질문 시간을 늘리는 방법(spaced retrieval technic), 환자가 정확한 단어를 찾도록 문자를 더했다가 빼는 식으로 지시(cueing)하는 방법(vanishing cues technic), 단순 일상생활 동작(식사 준비, 몸치장하기, 전화하기)을 유지하기 위한 감각운동 기술 자극법(sensorimotor skill stimulation), 개인의 공간, 장소 지남력을 위한 현실 인지 치료법과 환자 자신 및 환자를 포함한 가족들이 경험한 지난날의 일들, 사건 및 경험 등에 대해 사진, 음악 등의 도구를 통해 기억을 자극하고 이야기를 이끌어 내어 환자의 존중감, 가족 간의 결합 및 조화를 도모하는 회상 치료법(remembrance therapy)이 있다.⁷

보상적인 방법으로는 사물에 이름을 써놓거나 그림을 그려 치매 환자가 쉽게 사물을 파악하게 하는 방법(visual imagery)- 예를 들어 칫솔에 자기 이름을 써놓거나 칫솔 곁에 사진을 붙여 쉽게 찾도록 하는 법-노트북 컴퓨터, 테블릿, 노트, 메모지, 달력을 이용한 기억 도움 장치(external

memory aid)를 이용하는 방법, 단어를 암기할 때 연관된 단어와 함께 제시하여 재인(recognition)을 용이하게 하는 부호화 특이성(encoding specificity) 기법이 있다.⁷

3) 행동 및 심리적 증상을 위한 비약물적 치료

치매 환자의 행동·심리증상(Behavioral & Psychological Symptoms of Dementia, BPSD)은 비인지 기능장애의 다양한 표출을 포괄하고 있으며, 우울증, 정신증, 무력감, 불안증, 공격성, 망상, 환상 및 수면장애, 반복적 발화와 질문, 치료에 대한 저항, 방랑 등이 여기에 해당하며 치매의 원인과 상관없이 대부분의 환자가 다양한 형태의 행동 심리 증상이 나타난다.^{8,45} 치매 환자의 행동·심리 증상은 치매 환자로 하여금 위험에 빠트릴 수 있는 위험요소로 작용하고, 가족에게 부담으로 작용하여 요양기관이나 시설 입소를 초래하기 때문에 가족 또는 간병인은 반드시 행동·심리 증상에 대응하는 방법을 숙지하고 있어야 한다.⁴⁶ 치매의 행동 심리 증상은 워낙 다양하기 때문에 치료법을 일반화하기는 어렵지만 원칙을 먼저 살펴 보면 치매 환자는 복잡한 환경에 적응하기 어렵기 때문에 주변환경을 될 수 있으면 단순하게 조성한다. 가령 거울이나 텔레비전은 망상 장애가 있는 환자는 거울 속의 자신의 모습과 혹은 텔레비전에 나오는 인물과 싸울 수 있으므로 제거하는 것이 좋다. 또한 낙상의 위험이 항상 상존하기 때문에 가구의 모서리를 곡선 처리하거나 충격 완화 물질을 덧대고 바닥은 충격을 흡수하는 재질로 마감처리 하는 것이 바람직하다. 또한 위험한 물건인 칼이나 가위와 같은 도구는 따로 보관하여 안전 사고를 예방해야 한다. 다음으로 환자의 기능 수준을 고려하여 일과표를 만들어 규칙적으로 반복적인 생활을 하도록 한다. 셋째, 문제 행동이 나타나면 우선 원인을 생각해 보아야 한다. 가령 치매 환자가 갑자기 폭력적으로 바뀌거나 야간 수면 장애가 있다면 숙면을 방해하는 배뇨 배변 장애, 실내 환경-방의 온도가 너무 낮거나 높은지, 소음, 채광-에 문제가 있는지, 심한 통증이 있는지 살펴야 한다. 마지막으로 치매 환자의 행동 심리 증상이 나타날 때 적절한 대처를 할 수 있도록 가족 및 보호자에 대한 교육이 선행되어야 한다. 예를 들어 환자가 계속 같은 질문을 반복하면 짜증을 내거나 화를 내지 말고 조용히 단호하게 위안을 주면서 대답하도록 하고 반복되는 질문과 행동에서 벗어날 수 있도록 다른 소일거리로 단순 반복 작업-수건 개기나 옷 정리하기, 콩이나 땅콩 껍질 까기, 간단한 음식재료 다듬기(파, 양파, 멸

치), 종이 접기, 방바닥 쓸기- 등을 제공하도록 한다. 또한 환자와 대화할 때는 질문과 대답은 “예, 아니오.” 식으로 간단히 짧게 말하고, 환자가 대답을 잘 하지 못할 경우 적절한 지시(cueing)를 주어 자신의 의사를 표현하도록 도움을 주도록 한다.^{8,46}

현재까지 시도되고 있는 비약물적 치료의 종류는 향기 치료(aroma therapy), 음악치료(music therapy), 마사지(massage), 조명치료(lightly therapy), 다감각 자극(multi-sensory stimulation), 행동치료(behavioral management) 등이 있으며, 여러 치매 진료 가이드라인에서 치료의 유용성에 대해서 명확한 결론을 내지 못했다.⁴⁵ 한편 Ayalon은 행동 심리 증상에 대한 비약물적 치료를 충족되지 않은 요구 중재(unmet needs intervention), 학습과 인지 중재(learning and behavior intervention), 보호자 중재(caregiving intervention), 주위 환경 조절 및 스트레스 역치 중재(environmental vulnerability and reduced stress threshold intervention)로 나누고, 이에 대해 체계적 고찰을 진행하여 대부분의 비약물적 치료가 효과가 있다고 발표하였다.⁴⁷ 그러나 상대적으로 적은 수의 연구와 대상 인원, 무작위 대조군 연구의 수가 적고, 이에 반해 단일 증례 연구(single case design)가 많은 것은 문제점으로 지적될 수 있다.

결론

치매 환자에서 비약물적 치료의 근거는 아직 부족한 것이 현실이다. 그러나 대규모 연구 결과에서 효과적이지 않다고 해서 개별적인 비약물적 접근이 필요없다는 것은 논리적 비약이다. 이는 치매의 원인과 증상이 다양하며, 원인에 따른 근본 치료를 하는 것이 아니라 증상에 따른 대증적 치료를 하는 것이 현재까지 주로 접근하는 방식이고 또한 연구 결과의 표준화가 어렵다는 것을 원인으로 지적할 수 있다. 그러나 여러 동물 실험에서 약물 이외의 운동이나 인지요법이 뇌를 보호한다는 근거와 대규모 정상 성인 및 노인을 대상으로 한 관찰연구에서도 비약물적 치료가 치매를 예방한다는 결과를 보여 주었다.

치매는 완치되지 않고 평균 수명 단축이 없는 점, 환자보다는 가족에게 큰 부담이 된다는 질병의 특성을 감안할 때, 환자의 기능적 상태와 보호자의 조건에 맞추어 적극적인 비약

물적 치료가 필요하리라 생각한다.

REFERENCES

1. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-2117
2. Haines A. Shaping the future of global health. *Bulletin of the World Health Organization*. 2003;81:855
3. Hulme C, Wright J, Crocker T, Oluboyede Y, House A. Non-pharmacological approaches for dementia that informal carers might try or access: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25:756-763
4. Kim HS, Kim YW. Pharmacotherapy for dementia. *Geriatric Rehabilitation* 2013;3:42-50
5. Geldmacher DS, Provenzano G, McRae T, Mastey V, Ieni JR. Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:937-944
6. Scarpini E, Bruno G, Zappala G, Adami M, Richarz U, Gaudig M, et al. Cessation versus continuation of galantamine treatment after 12 months of therapy in patients with Alzheimer's disease: a randomized, double blind, placebo controlled withdrawal trial. *J Alzheimers Dis* 2011;26:211-220
7. Buschert V, Bokde AL, Hampel H. Cognitive intervention in Alzheimer disease. *Nature reviews. Neurology* 2010;6:508-517
8. Gitlin LN, Kales HC, Lyketos CG. Nonpharmacologic management of behavioral symptoms in dementia. *JAMA* 2012;308:2020-2029
9. Yaffe K, Hoang T. Nonpharmacologic treatment and prevention strategies for dementia. *Continuum* 2013;19:372-381
10. Olazaran J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, Del Ser T, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:161-178
11. Middleton LE, Yaffe K. Targets for the prevention of

- dementia. *J Alzheimers Dis* 2010;20:915-924
12. Tolppanen AM, Solomon A, Soininen H, Kivipelto M. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease: evidence from epidemiological studies. *J Alzheimers Dis* 2012;32:531-540
 13. Sparks DL. The early and ongoing experience with the cholesterol-fed rabbit as a model of Alzheimer's disease: the old, the new and the pilot. *J Alzheimers Dis* 2008;15:641-656
 14. Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: I. Review of epidemiological and preclinical studies. *Arch Neurol* 2011;68:1239-1244
 15. Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: II. Review of human trials and recommendations. *Arch Neurol* 2011;68:1385-1392
 16. Wu C-K, Yang Y-H, Lin T-T, Tsai CT, Hwang JJ, Lin JL, et al. Statin use reduces the risk of dementia in elderly patients: a nationwide data survey and propensity analysis. *J Intern Med* 2014 Apr 25 [Epub ahead of print]
 17. Sabbagh MN. Drug development for Alzheimer's disease: where are we now and where are we headed? *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7:167-185
 18. Wilkinson D. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Psychiatry* 2008;7:9-14
 19. Hillman CH, Snook EM, Jerome GJ. Acute cardiovascular exercise and executive control function. *Int J Psychophysiol* 2003;48:307-314
 20. Intlekofer KA, Cotman CW. Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2013;57:47-55
 21. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med* 2010;72:239-252
 22. Kramer AF, Colcombe SJ, McAuley E, Scalf PE, Erickson KI. Fitness, aging and neurocognitive function. *Neurobiol Aging* 2005;26 Suppl 1:124-127
 23. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clin Proc* 2011;86:876-884
 24. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci* 2003;14:125-130
 25. Peters R. The prevention of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24:452-458
 26. Winchester J, Dick MB, Gillen D, Reed B, Miller B, Tinklenberg J, et al. Walking stabilizes cognitive functioning in Alzheimer's disease (AD) across one year. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;56:96-103
 27. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Arch Neurol* 2010;67:71-79
 28. Nagamatsu LS, Chan A, Davis JC, Beattie BL, Graf P, Voss MW, et al. Physical activity improves verbal and spatial memory in older adults with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomized controlled trial. *J Aging Res* 2013;2013:861-893
 29. Hoffmann K, Frederiksen KS, Sobol NA, Beyer N, Vogel A, Simonsen AH, et al. Preserving cognition, quality of life, physical health and functional ability in Alzheimer's disease: the effect of physical exercise (ADEX trial): rationale and design. *Neuroepidemiology* 2013;41:198-207
 30. Scarmeas N, Luchsinger JA, Brickman AM, Cosentino S, Schupf N, Xin-Tang M, et al. Physical activity and Alzheimer disease course. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19:471-481
 31. Ploughman M. Exercise is brain food: the effects of physical activity on cognitive function. *Dev Neurorehabil* 2008;11:236-240
 32. Liu HL, Zhao G, Zhang H, Shi LD. Long-term treadmill exercise inhibits the progression of Alzheimer's disease-like neuropathology in the hippocampus of APP/PS1 transgenic mice. *Behav Brain Res* 2013;256:261-272
 33. Um HS, Kang EB, Leem YH, Cho IH, Yang CH,

- Chae KR, et al. Exercise training acts as a therapeutic strategy for reduction of the pathogenic phenotypes for Alzheimer's disease in an NSE/APPsw-transgenic model. *Int J Mol Med* 2008;22:529-539
34. Valenzuela M, Sachdev P. Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:179-187
 35. Clare L, Woods RT. Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: A review. *Neuropsychological Rehabilitation* 2004;14:385-401
 36. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:S69-S74
 37. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *JINS* 2002;8:448-460
 38. Stern Y, Habeck C, Moeller J, Scarmeas N, Anderson KE, Hilton HJ, et al. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cereb Cortex* 2005;15:394-402
 39. Kapur N, Glisky EL, Wilson BA. Technological memory aids for people with memory deficits. *Neuropsychological Rehabilitation* 2004;14:41-60
 40. Frank Lopresti E, Mihailidis A, Kirsch N. Assistive technology for cognitive rehabilitation: State of the art. *Neuropsychological Rehabilitation* 2004;14:5-39
 41. Belleville S. Cognitive training for persons with mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 2008;20:57-66
 42. Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, Orrell M, Spector A. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD003260
 43. Requena C, Maestu F, Campo P, Fernandez A, Ortiz T. Effects of cholinergic drugs and cognitive training on dementia: 2-year follow-up. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:339-345
 44. Farina E, Fioravanti R, Chiavari L, Imbornone E, Alberoni M, Pomati S, et al. Comparing two programs of cognitive training in Alzheimer's disease: a pilot study. *Acta Neurol Scand* 2002;105:365-371
 45. Azermai M, Petrovic M, Elseviers MM, Bourgeois J, Van Bortel LM, Vander Stichele RH. Systematic appraisal of dementia guidelines for the management of behavioural and psychological symptoms. *Ageing Res Rev* 2012;11:78-86
 46. Oh BH. Diagnosis and treatment for behavioral and psychological symptoms of dementia. *J Korean Med Assoc* 2009;52:1048-1054
 47. Ayalon L, Gum AM, Feliciano L, Arean PA. Effectiveness of nonpharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166:2182-2188