

## 파킨슨 증상을 동반한 치매: 진행성핵상마비

이재홍

울산대학교 의과대학 신경과학교실

### Address for correspondence

Jae-Hong Lee, M.D.  
Department of Neurology, Asan Medical  
Center, 388-1 Pungnap-2dong, Songpa-gu,  
Seoul 138-736, Korea  
Tel: +82-2-3010-3446  
Fax: +82-2-474-4691  
E-mail: jhlee@amc.seoul.kr

## Dementia with Parkinsonism: Progressive Supranuclear Palsy

Jae-Hong Lee, M.D.

Department of Neurology, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

This article reviews recent advances in the study of progressive supranuclear palsy (PSP) including the new insights into the pathogenesis. PSP is a tauopathy affecting the specific areas of the basal ganglia and the brain stem. Supranuclear gaze palsy, postural instability and falls, and subcortical dementia are unique for the diagnosis. In early stages when supranuclear ophthalmoplegia is not apparent, however, it is often challenging to differentiate PSP from the other degenerative disorders presenting parkinsonism with dementia. Several clinical features that distinguish PSP from non-PSP cases were suggested. On neuropsychological test, patients with PSP typically shows slow mental operation, retrieval type of amnesia, personality change with apathy or depression, and executive dysfunction. This prominent frontal dysfunction is mainly due to frontostriatal circuit disruption caused by basal ganglionic pathology. The cortical form of progressive supranuclear palsy simulating cortical dementia has been reported in which neocortical neurofibrillary tangles and/or neuropil threads are predominant.

**Key Words:** *Progressive supranuclear palsy, Tauopathy, Parkinsonism, Subcortical dementia*

진행성핵상마비(progressive supranuclear palsy)는 처음 이 병을 기술한 이들의 이름을 따서 일명 Steele-Richardson-Olszewski syndrome이라고도 한다. Steele 등이 1964년도에 진행성 핵상마비 series를 보고[1]한 이래로 이 병에 대해 많은 것이 알려지긴 했어도 여전히 그 원인이나 발병기전은 모르는 상태이고 특별한 치료도 없는 실정이다.

### 1. 역학

대다수의 퇴행성 신경계질환이 그러하듯이 진행성핵상마비도 적절한 population-based survey가 없어 정확한 유병률이나 발병률을 알기가 어렵다. 대체적인 유병률은 100,000명당 5-6명으로 파킨슨병의 10분의 1 정도의 빈도인 것으로 보고되고 있다[2]. 인종에 따른 차이는 없으나 2:1 정도로 남자에서 더 흔한 경향이 있고 발병 연령은 대개 50대 후반이나 60대 중반이다. 진행성핵상마비의 진행은 빠른 편이어서 증상 발생 후 median survival이 5-10년인 것으로 알려져 있다.

### 2. 원인

원인은 아직 밝혀져 있지 않다. Steele 등은 이 병이 원발성

중추신경계 퇴행성 질환 아니면 바이러스 감염 후에 생기는 퇴행성 질환일 것이라고 주장한 바 있으나[1] viral origin은 아닐 것으로 생각된다. McCrank 등은 진행성핵상마비 환자에서 organic solvents에 노출된 사례가 많음을 들어 이것과의 연관성을 제시하기도 했으나[3] 후속 연구에서는 이를 뒷받침하는 소견이 나오지 않았다.

가족성 진행성핵상마비의 보고가 있는 것으로 보아 hereditary progressive supranuclear palsy가 있을 것으로 여겨진다. 한 가계의 연구에 의하면 상염색체 우성으로 5대에 걸쳐 진행성 핵상마비가 관찰되었으나 한 환자에서만 병리학적으로 확인되었다[4]. 대다수의 진행성핵상마비는 산발성(sporadic)으로 발생하는 것으로 여겨진다.

진행성핵상마비는 기본적으로 타우단백질환(tauopathy)으로서 타우단백(tau protein)은 세포내 미세관(microtubule)을 안정시키는 microtubule-associated protein이다. 진행성핵상마비 환자의 부검 뇌에서는 4개의 microtubule binding domain을 갖는 tau isoform (4-repeat tau)이 선택적으로 증가되어 있다고 한다[5]. 염색체 17q21에 있는 tau locus의 다형성(polymorphism)이 진행성핵상마비의 위험발병인자라는 최근 보고가 있다[6]. 형질전환 쥐(transgenic mice for human 4-repeat tau)가 개발돼 앞으로 이 병의 연구에 큰 진전이 있을 것으로

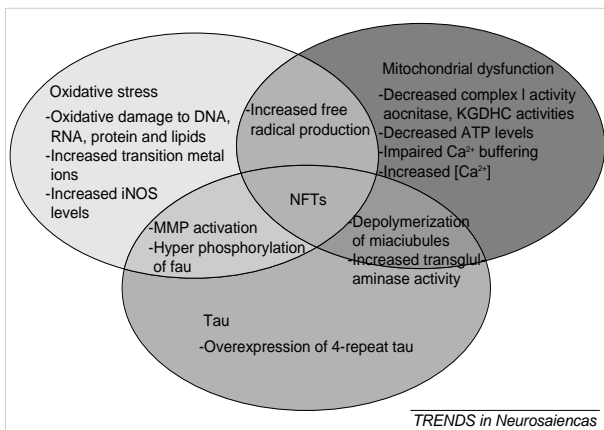


Fig. 1. The possible interactions between oxidative stress, mitochondrial dysfunction and tau in the formation of neurofibrillar tangles (NFTs) in progressive supranuclear palsy (PSP).

예상된다.

진행성핵상마비의 발병이 multi-infarct state와 원인적으로 관련성이 있다는 보고도 있다. Dubinski와 Jankovic은 small vessel disease에 의한 multi-infarct state를 보이는 진행성 핵상마비 증례들을 기술한 바 있다[7]. Ghika와 Bogousslavsky는 진행성핵상마비로 임상진단을 받은 환자의 81%에서 고혈압 병력이 있음을 보고하였다[8]. 그러나 현재로서 다발성 뇌경색이나 고혈압이 얼마나 진행성핵상마비의 발병에 관여하는지는 알 수 없다.

최근에는 increased oxidative damage와 mitochondrial dysfunction이 발병기전에 중요한 것으로 여겨지고 있다[9]. 사립체(mitochondria)는 세포내 유리기(intracellular free radicals)의 주된 공급원으로 사립체 기능저하가 있으면 유리기의 발생이 크게 늘고 그 결과 추가적인 산화성 손상이 사립체 단백질, 지질, 또는 DNA에 작용하고 이것은 다시 사립체 기능저하를 가중시키는 악순환을 초래한다. 진행성핵상마비는 이러한 oxidative damage와 mitochondrial dysfunction의 상호작용에 여러 가지 유전적, 환경적 요인이 덧붙여짐으로써 미세관의 해중합(polymerization of microtubules)과 4-repeat tau의 과인산화가 초래되고 그 결과 신경원섬유농축체(NFTs)와 뇌세포 소실이 발생한다는 것이다(Fig. 1).

### 3. 임상 소견

진행성핵상마비의 핵심적인 임상 소견은 1) supranuclear gaze palsy, 2) pseudobulbar palsy, 3) neck dystonia, 4) parkinsonism, 5) poor equilibrium with falls, 6) subcortical dementia로 요약할 수 있다. 고도로 진행된 진행성핵상마비는 이러한 특징적인 소견을 대부분 다 보이므로 진단에 어려움이 없으나 초기에, supranuclear gaze palsy가 나타나기 전에는 진

행성핵상마비 진단이 쉽지 않다. 파킨슨 증상을 보이는 다른 많은 신경계 질환들과의 감별이 어렵기 때문이다.

초기 증상은 대개 postural instability와 falls로 시작한다[10]. 구음장애, 서동(bradykinesia), 시각장애, 인지기능장애나 행동장애로 시작하는 경우도 있다. Supranuclear ophthalmoplegia는 진행성핵상마비 진단에 가장 중요한 임상 소견이다. 진행성핵상마비의 supranuclear gaze palsy로 인정되려면 downward gaze palsy가 있어야 한다. Upward gaze palsy는 진행성핵상마비 외에도 파킨슨병이나 정상 노인에서도 관찰할 수 있기 때문이다. 또한 saccade movement가 느려져 있고 oculoccephalic movement는 보존돼 있다. Eyelid 이상도 흔히 관찰되는데, eyelid retraction, blepharospasm, ptosis, apraxia of eyelid opening and closing, decreased blink rate 등의 소견을 보인다.

진행성핵상마비 환자에서 파킨슨병에서와 같이 서동, 수지진전, 경직 등이 나타나지만 부검 환자증례 분석에 의하면, 서동은 증상 시작 후 1년 내에 보이는 경우가 불과 22%에 불과하였다[11]. 또 다른 연구에 의하면 진전(tremor)은 진행성핵상마비 환자의 12-16%에서만 관찰되었다[12]. Axial dystonia는 이보다 훨씬 흔하게 나타나 부검으로 확인된 진행성핵상마비 환자의 50%에서 관찰된다고 한다[13]. Limb dystonia, blepharospasm, oromandibular dystonia도 종종 보인다.

보행장애는 진행성핵상마비 환자에서 항상 관찰되는데 대개 발병 초기부터 나타난다. stiff, broad-based gait를 보이며 몸을 돌릴 때 뒤로 잘 넘어진다. 파킨슨병처럼 slow, short stride, shuffling, festinating, freezing, postural instability를 보이거나 파킨슨병과 달리 보행시 arm swing은 보존돼 있다.

구음장애, 연하장애가 흔히 동반된다. 발음은 spastic dysarthria로 slow, strained quality를 보이며 병이 진행하면서 점차 나빠져 나중에는 거의 알아들을 수 없는 소리를 낸다.

인지기능장애가 흔하게 관찰된다. 보고에 의하면 환자의 약 50%가 치매를 보이는 것으로 알려져 있다[1, 14, 15]. 병의 경과 중 비교적 일찍부터 나타난다. 치매는 피질하성 치매(subcortical dementia) 양상으로 bradyphrenia (slow mental activity), forgetfulness, personality or behavioral change, executive dysfunction을 특징으로 한다[14]. cognitive slowing을 보이는데, 검사자의 질문에 대답하거나 간단한 과제를 해결하는데 시간이 아주 오래 걸린다. 행동이상으로는 self-guided behavior가 잘 안돼 탈억제(disinhibition) 현상을 보인다. 검사 중 손뼉을 세 번만 치라고 하면 중단 없이 계속 치고 검사자의 동작을 그대로 흉내 내는 것을 자주 관찰할 수 있다. 우울증을 보이는 경우가 흔하고 대식증(bulimia) 같은 강박적 행동을 보이기도 한다.

가장 뚜렷한 이상은 집행기능에서 찾아볼 수 있다. 집행기능은 새로운 상황에 적절히 적응하는데 중요하게 관여함으로써 문제해결, 계획수립, 새로운 개념의 창출, 주위환경 변화에 맞춘 사고와 행동의 도출을 가능케 한다. 집행기능장애(dysexecutive

syndrome)는 trail making test, Stroop test, word fluency, Wisconsin card sorting test 등을 통해 확인할 수 있다. 기억력 검사를 해보면 수행이 저조하나 힌트를 주거나 재인(recognition)을 시키면 훨씬 잘 하게 되는데 이는 정보의 등록(registration)이나 저장(retention)은 큰 문제 없으나 인출(retrieval)이 잘 안됨으로써 recall deficit가 발생하는 것이다. 작업 기억(working memory)이 떨어져 새로이 획득한 정보를 충분한 기간 동안 유지하지 못하고 간섭자극을 억제해야 하는 작업 수행시 단기기억이 잘 이루어지지 못하는 현상을 보인다. 치매가 진행되어도 약간의 관념운동성 실행증(ideomotor apraxia)을 제외하고는 instrumental function이 대부분 보존된다. 결국 전두엽 장애로 진행성핵상마비의 인지장애를 요약할 수 있다.

#### 4. 진행성핵상마비와 치매

진행성핵상마비 때 보이는 파킨슨 증상과 안구운동 이상은 기능해부학적으로 비교적 잘 설명될 수 있지만 인지기능장애에 대해서는 그 발생기전이나 뒷받침하는 해부학적 구조가 불분명한 상태이다. 신경심리검사나 PET 촬영을 해보면 진행성핵상마비는 다른 피질하성 치매(subcortical dementia)에 비해 훨씬 심한 전두엽 기능장애를 나타낸다[16-18]. 여기에 대해서는 몇 가지의 설명이 가능하다. 우선은 일차적인 선조체 이상으로 그 원인을 돌릴 수 있다. 즉, frontostriatal “cognitive” circuit의 정상적인 정보처리가 안됨으로써 결과적으로 frontal deafferentation이 초래되는 것이다[16]. 선조체 손상은 또한 anterior cingulate “attention” circuit와 lateral-orbitofrontal “social affect” circuit에도 지장을 초래해 전두엽 기능장애를 가져온다. 둘째는, Parkinson’s disease dementia 때와 같이 진행성 핵상마비의 병변 침범부위에 의해 mesocorticolimbic dopaminergic alteration이 초래되는 것으로 설명할 수 있다. 셋째는, 진행성핵상마비의 병변이 직접 대뇌피질을 침범하는 상황이다. 10예의 진행성핵상마비 환자를 분석한 한 병리보고에 의하면 모든 예에서 대뇌피질(neocortex)에 tangles와 neuropil threads가 관찰되었고 neocortical tangles가 가장 많이 발견된 곳은 Brodmann’s area 4였고 주로 layers V-VI인 것으로 나타났다[19]. 드물게 진행성핵상마비 환자에서 실어증, 실행증, 편측 무시 등의 피질성 기능장애(cortical dysfunction)를 보이는 경우가 있고 심지어는 분명한 perceptual-motor 증상을 보여 corticobasal degeneration으로 오인되는 예도 보고돼 있다[20]. 또 entorhinal cortex가 침범돼 hippocampal-isocortex disconnection이 초래됨으로써 알츠하이머병과 유사한 임상양상을 보이기도 한다. 이러한 경우들은 병변의 해부학적 분포가 다른 것으로 밝혀져 있다. 즉, 대뇌피질에 tau pathology인 neocortical tangles와 neuropil threads가 집중적으로 많이 발견된다는 것이다.

결국, 진행성핵상마비가 전형적인 피질하성 치매를 보이는 경우는 주로 기저핵 병변에 의한 frontostriatal circuit dysfunc-

tion이 작용하고 일부 전두엽 대뇌피질 자체의 병리가 관여해 기저핵을 침범하는 다른 퇴행성 질환에 비해 전두엽기능장애가 더 심하게 나타난다고 할 수 있다. 그러나 피질성 치매(cortical dementia)를 보이는 비전형적인 경우는 진행성핵상마비의 병리학적 변화가 대뇌피질에 주로 발생하는 데 기인한다.

#### 5. 감별진단

비전형적 파킨슨증과 치매를 동시에 보이는 질환들이 감별진단의 대상이 된다. 진행성핵상마비는 대개 안구운동이상과 L-dopa 무반응으로 다른 질환들과 임상적으로 구분이 가능하다. 감별진단의 대상이 되는 질환은 크게 neurodegenerative disease와 nondegenerative disease로 나누어 생각할 수 있다.

##### 1) neurodegenerative diseases

- Parkinson’s disease
- corticobasal degeneration
- multiple system atrophy
- dementia with Lewy bodies
- Creutzfeldt-Jakob disease
- Pick’s disease
- primary pallidal atrophy

##### 2) nondegenerative diseases

- multi-infarct state
- Whipple’s disease
- Wilson’s disease

Livitan 등은 통계학적 분석을 통해 진행성핵상마비를 다른 퇴행성 질환과 구분해줄 수 있는 임상적 속성을 찾아내고자 하였다[21]. 그들의 연구에 의하면, 파킨슨병과의 감별점은 unstable gait, absence of tremor-dominant disease, absence of a response to levodopa가 통계학적으로 의미가 있었다고 하였다. 루이체치매(dementia with Lewy bodies)와는 supranuclear vertical gaze palsy, gait instability, absence of delusions로 구분할 수 있었고 multiple system atrophy (MSA)와는 supranuclear vertical gaze palsy, increased age at symptom onset로, corticobasal degeneration (CBD)과는 gait abnormality, severe upward gaze palsy, bilateral bradykinesia, absence of alien limb syndrome으로 구분이 가능하였다. 또 픽병(Pick’s disease)과의 감별은 postural instability가 가장 유의하였다.

#### 6. 진단

과거 여러 임상진단기준이 제시된 바 있으나 진단의 민감도와 특이도를 높이고 세계적으로 널리 사용하기 위한 목적으로 1996년도에 the National Institute of Neurological Disorders and

**Table 1.** Mandatory Exclusion and Supportive Criteria for Progressive Supranuclear Palsy

| Mandatory Exclusion Criteria  | Supportive Criteria  |
|---|--|
| Recent history of encephalitis<br>Alien limb syndrome, cortical sensory loss, focal frontal or temporoparietal atrophy<br>Hallucinations or delusions unrelated to dopaminergic therapy<br>Cortical dementia of Alzheimer's type<br>Prominent, early cerebellar symptoms or prominent, early unexplained dysautonomia | Symmetric akinesia or rigidity, proximal greater than distal<br>Abnormal neck posture, especially torticollis  |
| Severe, asymmetric parkinsonian signs<br>Neuroradiologic evidence of relevant structural abnormality<br>Whipple's disease confirmed by polymerase chain reaction  | Poor or absent response of parkinsonism to L-dopa therapy<br>Early dysphagia or dysarthria<br>Early onset of cognitive impairment including at least two of the following: apathy, impairment in abstract thought, decreased verbal fluency, utilization or imitation behavior, or frontal release signs |

Stroke and the Society for Progressive Supranuclear Palsy (NINDS-SPSP)에서 후원한 International Workshop에서 새로운 진단기준을 제정한 바 있다. 진단의 확실도(diagnostic certainty)에 따라 다음의 3가지로 구분하였다[22].

1) Possible PSP: presence of a gradually progressive neurologic disorder with onset at age of 40 years or older, either vertical supranuclear gaze palsy or both slowing of the vertical saccades and prominent postural instability with falls in the first year of onset and no evidence of other diseases that could explain these features. These criteria are substantially sensitive but less specific.

2) Probable PSP: vertical supranuclear palsy, prominent postural instability, and falls in the first year of onset and other features of possible PSP

3) Definite PSP: history of probable or possible PSP and histopathologic evidence of typical PSP

mandatory exclusion과 supportive criteria를 Table 1에 소개하였다.

## 7. 신경영상검사

대부분의 경우 CT나 MRI소견은 비특이적(nonspecific)이다. 병이 상당히 진행된 시점에서는 다음과 같은 소견들이 관찰될 수 있다.

- thinning of the AP diameter of the midbrain tectum and tegmentum
- atrophy of the colliculi
- disproportionate enlargement of the sylvian fissures and posterior third ventricle
- high signal in the periaqueductal gray matter

<sup>18</sup>F-fluorodopa PET 영상 촬영을 했을 때 파킨슨병에서는 putamen에 국한해 tracer uptake가 떨어지는데 반해 진행성핵상마비에서는 putamen과 caudate 모두에서 uptake가 떨어진

다. 또한 FDG-PET에서는 전두엽에 포도당 대사가 현저하게 저하돼 있는 것을 관찰할 수 있다[23].

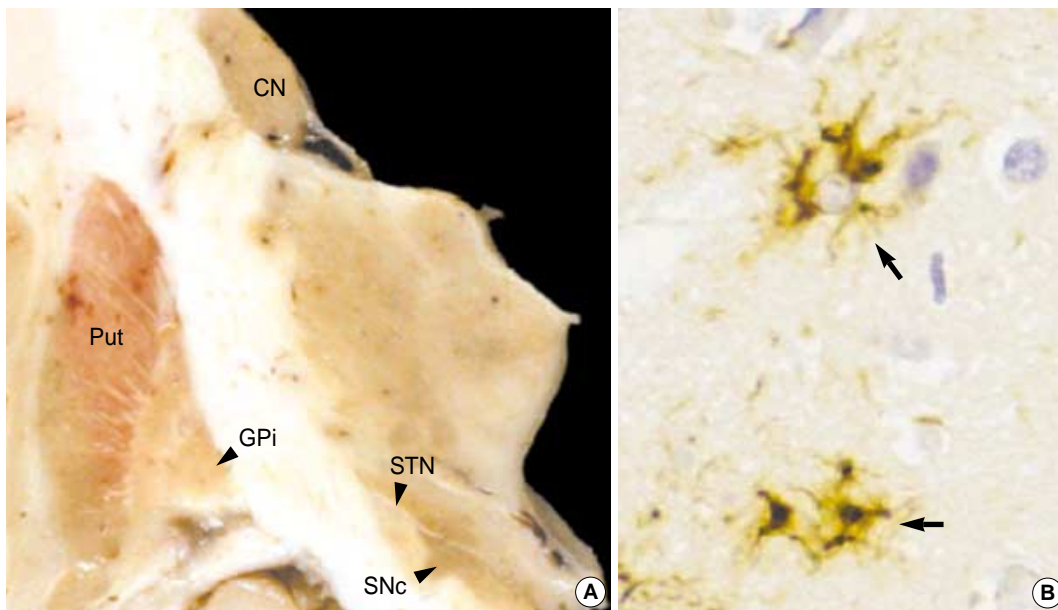
## 8. 신경병리소견

진행성핵상마비는 tau pathology를 가지는 tauopathy로서, 특징적으로 기저핵과 뇌간에 다량의 neurofibrillary tangle (NFT)이나 neuropil threads를 보인다. neuronal degeneration과 gliosis가 피질하 또는 뇌간의 특정 신경핵에 집중되는 특징적인 병변 분포를 보인다. 진행성핵상마비의 histopathological hallmark는 fibrillary gliosis, demyelination, intracytoplasmic vacuoles, straight NFT로 요약할 수 있다. NFT는 Alzheimer's disease때와 달리 flame shape가 아니라 globose shape를 이룬다. NFT를 구성하는 filament는 지경 15-18 nm의 unpaired filaments로 밝혀져 있다. 선조체내에서는 large cholinergic neuron의 선택적 소실이 관찰되고 tufted astrocytes (filamentous tau inclusions in astrocytes)가 많이 나타난다(Fig. 2). 특히 조가비핵(putamen)내의 과인산화 타우-양성(hyperphosphorylated tau-positive) tufted astrocytes는 진행성핵상마비의 특징적인 소견으로 되어 있다[24]. 이러한 abnormal astrocytes는 신경세포 소실이 별로 없는 여러 대뇌피질부위(예를 들면, 전두엽의 layer V)나 시상(thalamus)에도 보이는 것으로 알려져 있다[19].

NINDS 신경병리학적 진단기준에 따르면 병변의 해부학적 분포에 따라 "typical", "atypical", "combined"의 세가지 아형으로 분류한다. "typical" 진행성핵상마비의 병리소견으로 인정 받으려면 다음의 기준을 만족해야 한다[25].

1) 고밀도의 neurofibrillary tangle과 neuropil threads가 pallidum, subthalamus, substantia nigra, pons 중 적어도 세군데 이상에서 관찰된다.

2) 저밀도에서 고밀도의 neurofibrillary tangle이 striatum, oculomotor complex, medulla, dentate nucleus 중 적어도 세군데 이상에서 관찰된다.



**Fig. 2.** Pathology of progressive supranuclear palsy within the basal ganglia. (A) Macroscopic view of a hemi-coronal slice of through the basal ganglia of a typical progressive supranuclear palsy brain. Note the shrunken substantia nigra pars compacta (SNc), subthalamic nucleus (STN), and the internal segment of the globus pallidus (GPi), consistent with a marked loss of neurons. By contrast, the caudate nucleus (CN) and putamen (Put) are relatively well preserved. (B) Example of tau-immunopositive tufted astrocytes (arrows) within the putamen of a PSP brain.

3) 뇌경색, 현저한 미만성 혹은 국소성 뇌위축, Lewy bodies, oligodendroglial argyrophilic inclusions, Pick bodies, diffuse spongiosis, 또는 알츠하이머병의 특징적인 병리소견이 보이지 않아야 한다.

“atypical” type는 NFTs가 대뇌피질이나 상기의 부위가 아닌 다른 뇌간부위에 많이 보일 때를 말한다. “combined” type는 NFTs가 다른 질환의 병리소견과 함께 보일 때로 정의한다.

## 9. 치료

많은 약제들이 치료제로 시도된 바 있으나 치료 효과는 거의 발견할 수 없었다.

### 1) L-dopa & dopamine agonists

초기 단계 때 L-dopa를 많이 사용하지만 증상개선 효과는 미미하고 오래가지 못한다. 후향적 연구에 의하면 약 40% 정도의 환자에서 L-dopa에 대한 반응이 있으나 매우 미미한 수준이었다[26]. L-dopa response에 대한 위약대조군을 사용한 이중맹검 연구는 아직 없다. 항도파민제에 대한 반응도 별로 신통치 않다.

### 2) cholinergics & anticholinergics

anticholinergics가 증상개선에 도움이 될 수도 있으나 그 효과는 L-dopa 보다도 못한 것으로 알려져 있다. amantadine은

도파민성 효과와 항글루타메이트성 효과를 동시에 보여 정도의 증상개선 효과를 일부 보일 수 있는 것으로 보고돼 있다[27]. cholinesterase inhibitor인 physostigmine은 진행성핵상마비 환자의 청각적 기억력과 시공간지각능력을 약간 개선시킬 수 있으나 보행은 오히려 악화시킨다.

### 3) 기타

이밖에도 여러 약제들이 진행성핵상마비의 일부 증상을 개선시킬 목적으로 시도되나 뚜렷한 효과를 보이지 못하고 있다. 진행성핵상마비의 focal dystonia나 apraxia of eyelid opening을 치료하기 위해 보톡스주사(botulinum toxin injection)가 사용되기도 한다.

## 참고문헌

1. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. *Progressive supranuclear palsy; a heterogeneous degeneration involving the brainstem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia.* Arch Neurol 1964; 10: 333-59.
2. Schrag A. *Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study.* Lancet 1999; 354: 1771-5.
3. McCrank E, Rabheru K. *Four cases of progressive supranuclear palsy in patients exposed to organic solvents.* Can J Psychiatry 1989; 34: 934-5.

4. de Yebenes JG, Sarasa JL, Daniel SE, Lees AJ. Familial progressive supranuclear palsy; description of a pedigree and review of the literature. *Brain* 1995; 118: 1094-103.
5. Chambers CB, Lee JM, Troncoso JC, Reich S, Muma NA. Overexpression of four-repeat tau mRNA isoforms in progressive supranuclear palsy but not in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 325-32.
6. Conrad C, Andreadis A, Trojanowski JQ, Dickson DW, Kang D, Chen X, et al. Genetic evidence for the involvement of tau in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1997; 41: 277-81.
7. Dubinsky RM, Jankovic J. Progressive supranuclear palsy and multi-infarct state. *Neurology* 1987; 37: 570-6.
8. Ghika J, Bogousslavsky J. Presymptomatic hypertension is a major feature in the diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 1997; 54: 1104-8.
9. David SA, Sarah JA. New insights into progressive supranuclear palsy. *Trends Neuroscience* 2001; 24: 347-52.
10. Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, Duvoisin RC. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1988; 38: 1031-4.
11. Brusa A, Mancardi GL, Bugiani O. Progressive supranuclear palsy; an overview. *Ital J Neurol Sci* 1979; 1: 205-22.
12. Masucci EF, Kurtzke JF. Tremor in progressive supranuclear palsy. *Acta Neurol Scand* 1989; 80: 296-300.
13. De Bruin VMS, Lees AJ. Subcortical neurofibrillary degeneration presenting as Steele-Richardson-Olszewski and other related syndromes; a review of 90 pathologically verified cases. *Mov Disord* 1994; 9: 381-9.
14. Albert LM, Feldman RG, Willis AL. The subcortical dementia of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 121-30.
15. Pillon B, Dubois B, Ploska A, Agid Y. Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1991; 41: 634-43.
16. Litvan I. Cognitive disturbances in progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm* 1994; 42(Suppl): 69-78.
17. D'Antona R, Baron JC, Samson Y, Serdaru M, Viader F, Agid Y, et al. Subcortical dementia: Frontal cortex hypometabolism detected by positron tomography in patients with progressive supranuclear palsy. *Brain* 1985; 108: 785-99.
18. 이기형, 김경문, 이경한, 전범석, 이상복, 강연옥 등. Cognitive function in progressive supranuclear palsy; correlation with regional cerebral perfusion. *대한신경과학회지* 1995; 13: 593-604.
19. Verny M, Duyckaerts C, Delaere P, He Y, Hauw JJ. Cortical tangles in progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm* 1994; 42: 179-88.
20. Scully R, Mark E, McNeely W, McNeely B. Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 46-1993). *N Engl J Med* 1993; 329: 1560-7.
21. Litvan I, Campbell G, Mangone CA, Verny M, McKee A, Choudhuri KR, et al. Which clinical features differentiate progressive supranuclear palsy from related disorders?; a clinicopathological study. *Brain* 1997; 120: 65-74.
22. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome); report of the NINDS-SPSP International workshop. *Neurology* 1996; 47: 1-9.
23. Burn DJ, Sawle GV, Brooks DJ. Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Steele-Richardson-Olszewski syndrome; discriminant analysis of striatal <sup>18</sup>F-dopa PET data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 278-84.
24. Matsusaka H, Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Inoue M, Yagishita S. Astrocytic pathology in progressive supranuclear palsy; significance for neuropathological diagnosis. *Acta Neuropathol* 1998; 96: 248-52.
25. Litvan I, Hauw JJ, Bartko JJ, Lantos PL, Daniel SE, Horoupian DS, et al. Validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria. for progressive supranuclear palsy and related disorders. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 1: 97-105.
26. Jankovic J. Progressive supranuclear palsy; clinical and pharmacological update. *Neurol Clin* 1984; 2: 473-86.
27. Nieforth KA, Golbe LI. Retrospective study of drug response in 87 patients with progressive supranuclear palsy. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16: 338-46.