

치매와 실서증

윤지혜^{*†} · 나덕렬^{*} · 김향희^{†‡}

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과^{*}
연세대학교 대학원 언어병리학 협동과정[†]
연세대학교 의과대학 재활의학교실[‡]

Received : February 4, 2009
Revision received : February 6, 2009
Accepted : April 20, 2009

Address for correspondence

HyangHee Kim, Ph.D.
Graduate Program in Speech and Language
Pathology, Rehabilitation Hospital, Yonsei University
College of Medicine, 250 Seongsan-ro,
Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-3900
Fax: +82-2-2227-7578
E-mail: h.kim@yonsei.ac.kr

Agraphia in Dementia

Ji Hye Yoon, M.S.^{*†}, Duk L. Na, M.D., Ph.D.^{*}, HyangHee Kim, Ph.D.^{†‡}

Department of Neurology^{*}, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of
Medicine, Seoul; Graduate Program in Speech & Language Pathology[†], Yonsei University, Seoul;
Department of Rehabilitation Medicine[‡], Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Agraphia can be characterized as spelling errors (as in e.g., lexical agraphia, phonological agraphia) and motoric-writing impairment. In dementia with Alzheimer's disease (AD), lexical agraphia is the prominent type of spelling errors regardless of the disease severity whereas phonological agraphia is often observed with disease progression. Motoric-writing disturbance is also common in later stage of the disease. Meanwhile, in semantic dementia, although lexical agraphia is also prominent, motoric-writing ability is usually preserved unlike AD. Other forms of dementia such as posterior cortical atrophy and vascular dementia area also reported but the specific nature of the spelling and motoric-writing deficits has not yet been explored. This article reviews the spelling and motoric-writing deficits in major types of dementia. From the review, we concluded that further research investigating on both central and peripheral components would aid us in understanding agraphic features of the various types of dementia.

Key Words: Dementia, Agraphia, Spelling, Writing

서론

실서증(agraphia, ag.)은 문어(written language) 장애의 한 아형으로서 다양한 원인 질환에 의해 후천적으로 발생한 '철자 및 쓰기장애'를 통칭한다. 이러한 장애가 "agraphia"로 처음 명명된 이후로[1, 2], "dysgraphia"라는 용어도 함께 혼용되어져 왔다[3]. Ogle는 이를 'amnemonic agraphia'와 'apractic agraphia'로 나누었으며, 전자를 철자의 구성이나 외양에서는 문제가 없지만 언어적으로 잘못된 철자를 쓰는 것으로, 후자를 구성에서의 문제로 인해 잘 알아볼 수 없는(illegible) 형태의 글자를 쓰는 것으로 설명하였다[2]. 이후 1970년대에 도래한 정보처리 모델(information-processing model)의 영향으로 실서증에 대한 연구의 흐름이 이전의 신경해부학적인 위치를 밝히는 것에서, 점차적으로 철자와 쓰기 통로(route) 상에서의 장애로 인한 기능적인 위치(functional loci)를 찾는 것으로 바뀌었다. Ellis는 이러한 모델에 기초하여 Ogle의 두 가지 하위 유형을 각각 '중추실서증(central agraphia)'과 '말초실서증(peripheral agraphia)'이라고 새로이 명명하였다[4]. 이는 오늘날까지 널리 받

아들여지고 있는 개념으로, 서론에서는 이를 좀 더 세분화하여 살펴보고자 한다.

개념적으로, 중추형이란 철자 체계(spelling system)와 관련이 있으며, 목표 단어를 산출하기 위하여 여러 가지 인지 정보를 사용함을 의미한다. 말초형이란 철자 체계단계에서 형성된 표상(representation)을 적절한 프로그래밍을 통하여 손의 움직임 등을 조절하면서 실제적으로 글자의 형태를 물리적으로 산출하게 되는 쓰기 수행과 직접적인 연관이 있다. 이에, 본고에서는 중추실서증과 말초실서증을 "철자(spelling)"와 "쓰기-운동(motoric-writing)"단계의 오류로 각각 구분하여 사용하고자 한다. Fig. 1은 Roeltgen과 Heilman [5, 6]의 모델에 기초하여 받아쓰기 단계에서 철자단계와 쓰기-운동단계를 도식화한 것이다.

먼저, 단어가 쓰여지기 위해서는, 중추 철자단계에서 크게 두 가지 통로가 필요하다. 이미 장기 기억(long-term memory)의 일부로 '내부 철자사전(internal spelling dictionary; internal lexicon dictionary; graphemic output lexicon)'에 저장된 단어(familiar word)의 경우는, 자소와 음소의 불일치성(irregularity)이나 애매성(ambiguity)에 상관없이 어휘 통로(lexical

route)가 활성화된다. 비단어(nonword) 혹은 처음 들어보는 단어(unfamiliar word)인 경우에는 단순히 음소와 대응된 자소를 쓰게 하는 음운 통로(phonological route; sublexical route; nonlexical route)가 필요하다. 또한, 어휘 통로는 의미(semantic) 단계와의 연관 여부에 따라 다시 어휘-의미 통로(lexical-semantic route)와 어휘-무의미 통로(lexical non-semantic route)로 나눌 수가 있는데, 전자는 철자가 여러 가지로 쓰여질 수 있는 동음이자(homophone) 단어를 쓸 때 사용되는 통로이며, 후자는 의미체계의 중재(mediation) 없이 쓰기가 이루어지는 통로이다(Fig. 1). 따라서 상기 중추철자 단계에서 발생할 수 있는 실서증은 크게 어휘실서증(lexical ag.), 음운실서증(phonological ag.), 심층실서증(deep ag.), 의미실서증(semantic ag.) 등

이 있다. 그 다음으로는 자소-버퍼(graphemic buffer)단계 즉, 중추단계를 통해 형성된 단어가 말초 처리단계로 가기 직전에 임시적으로 저장되는 단계가 있다. 이러한 단계를 통해 처리된 일련의 철자 연쇄는 다음의 단계인 이서(allographic) 단계로 가게 된다. 여기서는 적당한 글자의 형식 등을 결정한다. 그 다음 단계로는 목표 글자의 형태를 산출하기 위한 계획 및 프로그래밍(planning and programming)단계, 최종적으로 글자를 산출해내는 운동집행(motor execution)단계 등이 있다. 위의 여러 단계 중 어떠한 과정에 손상이 오는가에 따라 오류는 다양하게 나타날 수가 있다. Table 1은 Rapcsak 및 Beeson [7]이 제시한 실서증의 특징에 기준 연구의 결과를 보완하여 수정한 것이다.

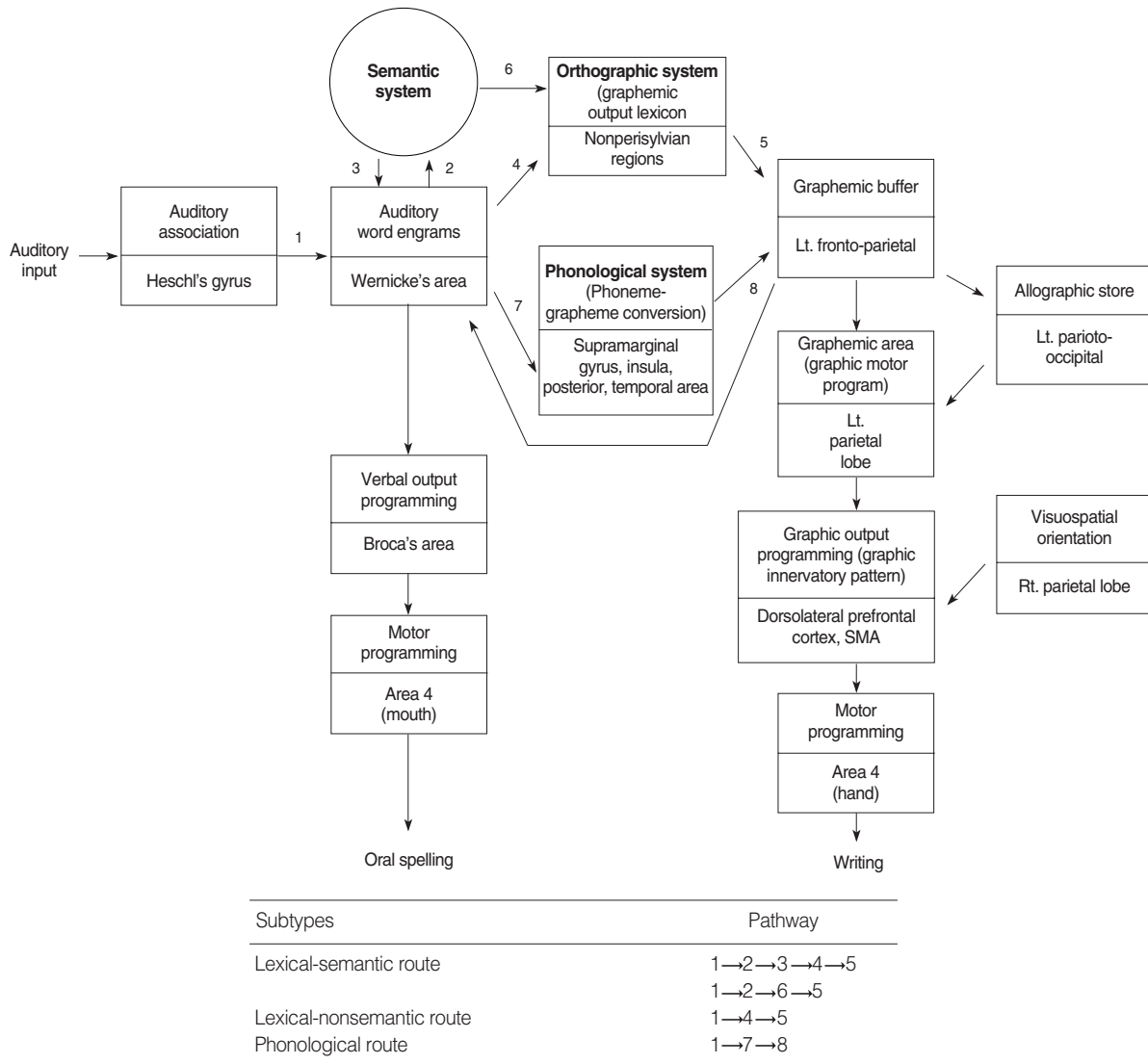


Fig. 1. Revised neuropsychological model of spelling and writing based on Roeltgen & Heilman (1985, 2003).

정보처리모델의 등장 이래로, 1980년대까지는 실서증에 관한 대부분의 연구들이 뇌졸중과 같이 선택적이고 안정적인 뇌 병소를 가진 환자들을 대상으로 행해져 왔고, 치매와 같이 광범위한 손상을 갖는 환자군에서는 그 이후부터 점진적으로 연구가 시작

Table 1. Revised classification of central and peripheral agraphia based on Rapcsak & Beeson (2000)

	Subtypes	Mechanism	Distinctive features	Major spelling route used	Characteristics	Lesion location
Central	Lexical	Damage to graphemic output lexicon	Particular difficulty spelling irregular and ambiguous words	Phonological	Phonologically plausible errors (ex. circuit→serkit)	Nonperisylvian (left posterior temporo-parietal, angular gyrus, posterior inferior temporal gyrus)
	Phonological	Damage to phonological route	Impaired nonword spelling	Lexical-semantic	Lexicalization (ex. flig→flag) phonologically implausible errors (ex. flig→flit)	Left perisylvian (supramarginal gyrus, insula, left posterior temporal area)
	Deep	Damage to all three spelling route	Errors that consist of real words related in meaning to the target word, but with little phonological or visual resemblance to the target	Damaged lexical-semantic	Phonological agraphia, semantic substitution (ex. propellar→flight egloo→eskimo)	Large left-hemisphere perisylvian
	Semantic	Damaged to lexical-semantic route	Special difficulty with homophones	Lexical-nonsemantic, phonological	Homophone confusion (ex. doe→dough)	Left hemisphere sites (often extrasylvian)
Intermediate	Graphemic buffer	Defective short-term storage of graphemic information	Errors of grapheme identity and order	N/A	Letter substitution, omission, addition, and transposition	Left fronto-parietal sites
Peripheral	Allographic	Defective assignment of letter shapes to abstract graphemic representation	Inability to generate or select the correct letter shapes in handwriting	N/A	Writing impairment may be specific to case and style	Left parieto-occipital
	Apraxic	Destruction or disconnection of graphic motor damage to systems responsible for translating these programs into graphic inventory pattern	Poor letter formation not attribute to allographic disorder, sensorimotor, cbll, or extrapyramidal dysfunction	N/A	Gross errors of letter morphology, spatial distortion, stroke insertion and deletion, illegible	Left parietal lobe, DLPF, SMA
	Spatial	Inability to use visual, kinesthetic feedback to control the execution of writing movement	Duplication or omission of letters or strokes	N/A	Inability to write in a straight line and maintain the correct spacing between letters and words	Right parietal lobe
	Nonapraxic disorders of motor execution	Dysfunction of motor system involved in controlling the kinematic parameters of writing	Defective regulation of movement force, speed and amplitude in handwriting	N/A	Micrographia	Basal ganglia, cerebellum

N/A, not available; DLPF, dorsolateral prefrontal cortex; SMA, supplementary motor cortex.

되었다. 실서증은 다양한 치매의 하위 유형에서 발생할 수 있는 언어장애에 해당되지만, 다른 신경심리장애에 비해서는 상대적으로 연구가 활발하지 않은 실정이다. 이에, 본고에서는 치매환자에서의 실서증 연구의 현 위치를 파악하기 위하여 1980년대 이후부터 최근까지 보고된 문헌을 고찰해보고자 한다.

연구 방법

1. 자료 검색 방법

치매 환자의 실서증 특징에 대한 자료를 수집하기 위하여 다음의 절차를 활용하였다. 첫째, 미국의 국립의학도서관의 검색 엔진(www.pubmed.gov)을 이용하였다. 데이터베이스 검색은 'agraphia AND dementia', 'dysgraphia AND dementia', 'writing AND dementia'의 검색어를 통해 이루어졌다. 그 결과, 총 300편의 연구가 검색되었다. 둘째, 종합검색사이트 구글(google)의 학술검색엔진(www.google scholar.com)에서 'agraphia, dysgraphia, writing, dementia'의 검색어를 입력하여 총 148편의 연구를 검색하였다. 이러한 절차로 수집된 448편의 연구 중에서 영문으로 작성된, 단어 수준의 받아쓰기나 베껴 쓰기 과제를 사용한 실험연구만을 추출한 결과, 총 37편이 해당되었다. 그러나 이러한 기준을 적용하는 경우, 연구 대상의 대부분이 알츠하이머성 치매에 국한되어 있었으므로, 대상군 간의 형평성을 위하여 실험연구가 아닌 연구, 예컨대 임상적인 보고와 같은 연구도 포함하였다. 상기의 기준에 따라 총 91편이 최종 분석 대상으로 선정되었다.

2. 질환별 분류

91편의 연구를 대상군을 기준으로 하여 정리해보면, 알츠하이머성 치매(Alzheimer's disease, AD)가 37편, 전두측두엽치매(frontotemporal lobal degeneration, FTL D)가 24편, 후방피질위축(posterior cortical atrophy, PCA)이 11편, 루이체치매(dementia with Lewy bodies, DLB)가 2편, 혈관치매(vascular dementia, VD)가 4편, 피질기저핵변성(corticobasal degeneration, CBD)이 8편, 헌팅턴병(Huntington's disease, HD)이 2편, 진행핵상마비(progressive supranuclear palsy, PSP)가 3편이었다. 이 중에서, 실험연구 37편을 기준으로 정리해보면, AD 28편, FTL D 2편, PCA 2편, DLB 0편, VD 1편, CBD 2편, HD 1편, PSP 1편이었다. 이로써 AD가 총 실험연구 편수의

75.7%를 차지하여 가장 많았으며, DLB 논문은 없었다. DLB 집단을 제외한 각 질환별 연구 편당 평균 대상자 수는 AD 21.8명, FTD 7.5명, PCA 1명, VD 1명, CBD 3명, HD 12명, PSP 6명으로써 편당 대상자 수가 가장 많은 질환군은 AD였고, 가장 적은 질환군은 PCA와 VD였다.

3. 과제 시행 방법

일반적으로, 철자 및 쓰기-운동장애를 확인하기 위한 과제 시행 방법에는 검사자가 구두로 제시하는 자극을 듣고 받아쓰거나, 시각적으로 제시되는 단어를 보고 베껴쓰는 것 등이 있다. 이와 더불어, 의미 기억(semantic memory) 및 사물이름쓰기(written naming) 능력을 알아보기 위하여 그림을 보고 해당되는 단어를 쓰게 하거나, 구문 구조 등도 확인하기 위하여 그림이나 특정한 질문에 대한 반응을 문장수준으로 쓰는 방법 등도 있다. 그러나 사물이름쓰기나 서술하기(narrative writing)의 경우, 철자 및 쓰기 운동단계 이외의 의미(semantic), 구문(syntax), 형태(morphology) 등과 같은 언어적 변인도 포함되므로, 결과 해석 시 그러한 변인에 의한 영향을 배제할 수 없다. 또한, 서술하기의 경우에는 열린 문맥(open context)으로 제시되므로 비정상정도를 정확히 측정하는 것에 어려움이 있다. 따라서 철자와 쓰기-운동 능력에 국한하여 환자의 능력을 평가할 수 있는 방법에는 받아쓰기나 베껴쓰기가 가장 적절하여, 본 연구에서는 이외의 다른 과제를 사용한 연구는 분석 시 제외하였다.

4. 실험 과제

실험 시 제시되는 단어 과제로는, 실제 단어(real words) 범주에서는 자소와 음소의 1:1 대응이 가능하여 글자와 소리가 일치하는 '규칙 단어(regular word, 예; moment)', 자소와 음소의 대응이 1:1 대응이 되지 않아 글자와 소리가 불일치하는 '불규칙 단어(irregular word, 예; circuit)'가 있다. 가상 단어(pseudoword)의 범주에서는 일반적으로 자소와 음소의 대응이 일치하지만 단어에 의미가 없는 '비단어(nonword; novel word, 예; trag)'가 있다. 이 외에 연구 목적에 따라, 한 개의 단어가 반드시 한 가지 경우의 자소를 가지므로 자소와 음소의 대응이 '예측 가능한 단어(predictable word; unambiguous words)', 또는 영어의 각운(rhyme)에 해당하거나 자소는 다르지만 음은 같은 동음어자(homophone, 예; buy/bye)와 같이 한 개의 단어가 한 가지 경우 이상의 자소로 쓰여질 수 있는 '예측 불가능한 단어(unpredictable word; ambiguous word)'로 구분하여 제시하기도 한다.

5. 오류 유형 분류

대부분의 연구는 중추 실서증에 관한 결과 분석 시, Fig. 1에서 제시된 모형상에서 각 단계의 손상과 환자의 오반응 유형을 관련지어 분석하였다. 제시되는 과제가 실제 단어에 해당하는 경우, 크게 2가지로 나누어 오반응을 분석하였다. 먼저, ‘음운적으로 적절한 오류(phonologically plausible errors, PPE; regularization)’는 환자가 쓴 철자가 정반응은 아니지만 목표 단어(target word)의 발음으로 철자를 구성하는 것이고, ‘음운적으로도 부적절한 오류(phonologically implausible errors, PIE)’는 철자 및 발음 모두에서 목표 단어와 합치되지 않는 경우를 말한다. 후자의 경우 연구자에 따라 이를 대치(substitution), 생략(omission), 치환(transposition), 첨가(addition) 오류 등으로 언어학적 측면에서 세분화하여 분류하기도 하였다. 자극 과제가 동음이자인 경우 발생할 수 있는 오류를 ‘동음이자 혼동(homophone confusion)’이라고 분류하였으며, 제시되는 과제가 비단어에 해당하는 경우에는, 발음이 유사한 실제 단어로 오반응하는 것을 ‘어휘화(lexicalization)’라고 분류하기도 하였다(Table 2).

치매 유형에 따른 실서증 연구

1. 알츠하이머성 치매(AD)

퇴행성치매의 대표적인 원인질환인 AD 환자의 실서증은 1907년 Alzheimer에 의해 처음 보고된 이후로[8] 현재까지 가장 많은 연구가 행해지고 있다. 오늘날에는 많은 연구들에서 실서증이 AD 환자의 비교적 초기단계에서 발생하며[9-11], AD군에서 흔히 관찰되는 구두 언어장애인 이름대기장애(anomia)보다도 더 광범위하게 나타난다고 언급하고 있다[12-14]. 글자를 쓰는 행위는 의미, 철자법 등을 포함하는 언어 능력뿐만 아니라

운동적 요소(motor component), 주의력(attention), 작업기억(working memory), 시공간적 능력(visuospatial ability) 등의 여러 인지능력이 투영된 하나의 산물이다[14, 15]. 따라서 이와 연관된 손상에 의하여 다양한 양상으로 오류가 나타날 수가 있다. 물론 AD군의 경우는 위와 같이 인지기능과 관련 있는 많은 영역에서의 퇴보(degradation)로 인하여 실서증의 양상이 다소 이질적으로 나타날 수가 있다. 그러나 실서증은 AD의 인지기능 손상과 관련하여 몇 가지로 구분되어질 수 있으므로, 실서증의 하위 유형을 분류하는 것은 진단의 기초를 제공할 뿐만 아니라 재활의 측면에서도 적절한 중재(intervention)를 제공할 수 있다. 따라서, 본 장에서는 AD 환자군의 실서증에 관한 비교적 최근의 연구 동향을 실험연구를 고찰하는 것과 더불어, 철자 및 쓰기-운동 기제상에서의 오류양상이 어떠한 기제에 의해 손상되는지 살펴보고자 한다.

AD에 관한 대부분의 연구는 철자단계의 장애, 즉 중추실서증 중 어휘 통로의 손상에 기인한 어휘실서증에 초점을 맞추어 오류 양상을 보고하고 있다. 그 이유는 AD군이 갖는 신경학적 손상이 의미기억 손실과 연관되어 있기 때문으로 생각된다. 다시 말해서, 의미-어휘소의 손상에 기인한 어휘 통로의 손상으로, 상대적으로 보존되는 음운 통로에 의하여 철자 처리를 수행하게 되며, 결론적으로 음소와 자소의 대응이 불일치한 불규칙단어를 수행하면서 PPE를 보이게 되는 것이다. 따라서 어휘실서증은 AD 환자의 실서증에 관한 초기 연구에 해당하는 Rapcsak 등[16]과 Lambert 등[17]의 연구에 이르기까지 AD군의 가장 대표적인 실서증 양상으로 보고된다. 경도-중도 중증도를 가진 AD군과 정상군의 수행을 비교한 선행연구[11, 16]에서는 규칙, 불규칙, 비단어 과제를 시행한 결과, 불규칙단어에서만 환자군과 정상군 간에 유의미한 차이를 보이는 것을 보고하면서, AD는 어휘철자체계의 선택적 손상을 가지며 상대적으로 음운철자체계는 보존됨을 설명하였다. 그리고 이러한 오류는 자소 어휘소 퇴행의 증거라고 주장하였다. 위와 같은 맥락에서 AD에 관한 대부분의 선행연구들은[11, 15, 16, 18-25], AD 환자가 불규칙 단어 쓰기에서 PPE 오류를 보이며 이는 어휘통로의 손상에 기인한다고 주장하였다.

어휘실서증과 더불어, AD 환자에 있어서 음운 통로의 손상에 기인한 음운실서증 또한 병의 진행에 따라 발생할 수 있는 유형이다. Platel 등[26]은 22명의 경도-중도 환자에게 규칙, 불규칙, 비단어 쓰기 과제를 시행하였으며 이를 9-12개월 간격으로 종단 추적하였다. 그 결과, 환자들이 불규칙단어에서 PPE와 함께 비단어에서도 PIE를 보였으며, AD의 철자오류를 불규칙단어에서 소수의 PPE를 보이는 초기단계, 비단어에서 PIE를 보

Table 2. Subtypes and examples of spelling errors

Subtypes	Examples
Phonological plausible error	wade → waid
Phonological implausible error	
Substitution	slush → sluch
Omission	fruit → frit
Transposition	yacht → yatch
Addition	dusk → ducsk
Homophone confusion	scene → seen
Lexicalization	flig → flag

이는 중간 단계, 단어 종류에 상관없이 오류를 보이는 후기의 3 단계로 나눌 수 있다. 비교적 최근에는 23명의 경도-중도 AD 환자군에서 어휘실서증, 음운실서증 및 두 가지 형태를 모두 가진 혼합실서증(mixed agraphia)이 관찰되었다고 보고하면서 [27, 28], AD의 오류 양상은 상당히 이질적이라는 결론을 내린 연구도 있다. 상기와 같이, 음운실서증에 관한 논문을 고찰하다 보면 비단어에서의 PIE가 AD 환자에서 관찰되었다는 연구[16, 18, 21, 23-31]가 있지만, 치매의 중증도와 연관지어 살펴보면 음운실서증은 병의 초기단계에서는 크게 두드러지는 주요 오류 유형은 아닐 것이라는 의견이 지배적임을 알 수 있다.

의미실서증은 주로 음은 같고 글자는 다른 동음이자(homophone)를 듣고 받아쓰기를 통하여 확인되는 실서증의 한 형태이다. Neils 등[30]과 Glosser 등[32]은 AD군과 정상군의 비교를 통하여 환자군이 동음이자에서의 오류를 보이는 것과 관련하여, 이러한 오류가 자소산출어휘소(graphemic output lexicon)으로 연결되는 의미체계 단계의 손상에 기인한다고 설명하였다[30, 32, 33].

중추단계에서 말초단계로 넘어가는 단계에서 발생할 수 있는 장애의 유형에는 자소-버퍼장애가 있다. 먼저, AD 환자의 경우는 서론에서 이미 언급하였듯이 손상의 범위가 광범위하므로 일반적인 인지손상, 주의력장애 등이 동반될 수 있다. 이 중, 특히 철자 및 쓰기-운동단계에 직접적으로 영향을 주는 것은 자소-버퍼장애로서, 이것이 집행기능에 속하는 작업기억의 손상과 연관되어 있다고 보고된다[5]. 이 단계에 손상이 있으면 쓰기-운동 단계를 통해 글자가 산출되는 동안, 임시로 저장되었던 단어의 자소 표상이 사라져 자소 치환, 생략, 대체 등의 오류가 발생할 수 있다. 이러한 관점에서 AD 환자들 단어의 길이가 증가할수록 오류의 빈도가 증가하는 것을 보고한 연구[11, 19, 27]도 있다.

철자 및 쓰기-운동단계의 마지막에 해당하는 말초단계에서의 장애를 보고한 연구로는 다음과 같다. 먼저, 이서장애에 관한 연구로는 알파벳 철자의 대문자와 소문자를 전환하는(cross-case transcription) (예. a→A, D→d) 과제 수행 시, 대문자와 소문자 쓰기 간의 수행의 차이 및 오류가 보고되었다[4, 34, 35]. 이 외에 비교적 초기 연구에 해당하는 Horner 등[36]은 20명의 경도-중도 환자 중 6명의 환자가 말초단계의 오류를 보인다고 보고하면서, 이들이 부적절한 글자 형성 및 글자의 공간적 배치 오류 등을 보인다고 하였으며, 이와 유사한 오류 유형은 많은 연구[24, 38, 39]에서 밝혀졌다. 유사한 맥락에서 중추 철자 오류와 함께 말초 쓰기-운동장애가 AD 환자에게서 빈번히 나타나는 특징이라고 보고한 연구[16, 37, 40]도 있으며, Platel 등[26]은 이것이 중추단계의 손상 이후에 관찰된다는 실서증이라

고 하였다. 물론, AD의 초기 단계에 쓰기-운동 오류가 관찰되었지만[41], 일반적으로는 AD 진행단계에 있어서 말초실서증은 비교적 후기 단계에 관찰된다는 견해가 일반적이며[37, 42], 상기 보고와 같이 AD 초기단계에서의 말초실서증은 소수의 증례 연구에서만 보고되고 있다.

중추실서증에 비하여 말초실서증에 관한 연구는 그 발생 빈도나 오류 분석에 있어서 체계적이지 못한 실정이므로, 추후 이와 연관된 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다. Table 3은 AD 환자군을 대상으로 한 실험연구의 환자정보 및 쓰기 수행 결과를 정리한 것이다.

2. 전두측두엽치매(FTLD)

병의 초기에 주로 측두엽과 두정엽이 손상되는 AD에 비해 주로 전두엽과 측두엽 손상부터 시작되는 전두측두엽치매(FTLD)는, 그 임상양상에 따라 전두측두치매(frontotemporal dementia, FTD), 의미치매(semantic dementia, SD), 그리고 진행성 비유창실어증(progressive nonfluent aphasia, PNFA)으로 분류된다[49].

측두엽 전반부의 병변으로 시작되는 SD 환자는, AD 환자와 유사하게 철자단계의 오류를 보인다고 하였으며, 특히 예측불가능한 철자가 포함된 단어 쓰기에서 PPE가 관찰된다고 하였다[49-64]. 그러나 AD와는 다르게 쓰기-운동단계에서의 오류는 거의 관찰되지 않는 것이 일반적인데[57, 64-67], 이러한 이유는 SD 환자들이 실행이나 시공간/구성적인 능력이 보존되기 때문이다. 현재까지 SD 환자의 실서증에 관한 연구에는 3편의 임상보고[58, 61, 68]와 1편의 집단 연구[69]가 있다. 특히 Graham 등[69]은 SD군에서 병의 초기 단계를 제외하고는 위에서 언급된 것과 마찬가지로 철자와 음소가 불일치하는 단어에서 PPE를 보인다고 하였다. 또한 비단어 수행시에는 크게 어려움을 보이지 않았으며, SD 환자의 철자 오류는 의미체계의 손상에서 기인하는 것이라고 설명하였다.

PNFA는 발병 초기에 좌반구의 실비우스 주위 피질에 비대칭적인 위축을 보이며, 다른 인지기능의 두드러진 변화 없이 발병 후 수년 동안 구두언어장애만이 주로 관찰된다. 따라서 대부분의 연구가 이에 초점을 맞추어 행해졌으며 문어장애에 대한 실험연구는 거의 없는 실정이다. Croot [70]은 1982년부터 1997년까지의 PNFA를 대상으로 한 영어로 쓰여진 연구들을 고찰하면서, 연구 환자의 약 80%에 해당하는 환자가 철자 및 쓰기 장애를 보였다고 보고하였다. 이러한 결과는 많은 PNFA 환자의 많은 수가 구어장애와 함께 문어장애를 동반하고 있고, 또한

Table 3. Summary of demographic characteristics of subjects, stimuli, and error types in 23 studies on agraphia in Alzheimer's disease

Ref. no.	Year	Authors	No. of AD subjects (M:F)	Mean age (SD) (yr)	Mean of education level (SD) (yr)	MMSE* score (SD)/ severity	Stimuli	Spelling errors	Motoric-writing errors
43	1989	Glosser & Kaplan	12 (6:6)	65.83 (12.85)	13.00 (3.16)	16.55 (4.79)*/ mild to moderate	16 regular, 16 irregular words	Phonologically accurate regulation error, phonologically inaccurate spelling errors	Nonlinguistic errors
16	1989	Rapcsak <i>et al.</i>	11	76.0	13.9	12.9*	Regular, irregular, nonwords	PPE, PIE	
26	1993	Platel <i>et al.</i>	22	-	7 ≤	10-26*	10 regular, 10 irregular, 10 nonwords	PPE, PIE (Substitution, omission, insertion)	Graphomotor errors (reliance on capital letter, separated & shaky letter)
30	1995	Neils <i>et al.</i>	23	70.00 (7.17)	13.83 (3.00)	22.6 (2.45)*/ mild	Copying 62 words; writing to dictation 70 real words, 20 regular, 20 irregular, 20 nonwords	PPE, letter errors (PIE)	
20	1995	Penniello <i>et al.</i>	11	56-74	8 ≤	10-26*/ mild to moderate	10 regular, 10 irregular, 10 nonwords	PPE, non-phonological spelling errors	Allographic errors
19	1995	Neils <i>et al.</i>	20 (11:9)	70.15 (7.36)	13.70 (3.21)	22.70 (2.72)*	25 pair of homophone words, 20 nonwords, copying 62 (41 words, 21 nonwords) words	PPE (homophone confusion), PIE	Construction dysgraphia (difficulty forming letters, slow rate and laborious writing)
22	1996	Lambert <i>et al.</i>	12 (9:3)	61-82	6 ≤	11 to 25*/ mild to moderate	10 regular, 10 irregular, 10 nonwords	PPE, PIE (substitution, transposition, deletion, additions), graphomotor error (letter malformation)	Graphemic buffer, allographic errors
11	1996	Croisile <i>et al.</i>	33 (14:19)	68.9 (6.7)	12.2 (3.4)	Mild 20.6 (2.2)*, moderate 12.6 (2.9)*	Writing to dictation and spelled orally (18 regular, 18 ambiguous, 18 irregular, 18 nonwords, 12 function words)	Phonologically accurate errors, phonologically inaccurate errors, substitutions	
31	1996	Aarsland <i>et al.</i>	16 (11:5) (4 mild, 12 moderate)	72.4	10.4 (2.8)	21.1*	20 regular, 30, irregular, 36 nonwords	Lexical accuracy, nonlexical accuracy	
37	1997	Hughes <i>et al.</i>	31 (4:27) (11 minimal, 20 mild)	Minimal 77.4 (8.5) mild 78.9 (7.9)	Minimal 9.8 (1.8) mild 9.9 (1.9)	Minimal 24-28*, mild 16-23*	72 single syllable word (24 predictable, 24 unpredictable, 24 irregular), 26 letter copying, cross-case transcription	Phonologically acceptable errors, PIE	Allographic errors
38	1998	Neils-strunjas <i>et al.</i>	1 (male)	78	14	22*/ moderate	36 words	Letter omission, addition, substitution, transposition	Poorly formed letter, stroke omission, superimposed letters, perseveration

(Continued to the next page)

Table 3. (Continued from the previous page)

Ref. no.	Year	Authors	No. of AD subjects (M:F)	Mean age (SD) (yr)	Mean of education level (SD) (yr)	MMSE* score (SD)/severity	Stimuli	Spelling errors	Motoric-writing errors
32	1999	Glosser <i>et al.</i>	23 (15:8)	72.2	13.3	97.4'/ mild to moderately severe	24 regular, 24 ambiguous, 24 irregular, 54 nonwords	Regularization, orthographic related, unrelated errors, lexicalization, phonemic related, neologism	
44	1999	Slavin <i>et al.</i>	16 (4:12)	78.5	-	12.88*/ mild to severe	Writing cursive letter 'l' (four times) with varying levels of visual feedback		perseveration of stroke
27	2000	Pestell <i>et al.</i>	24	Mild: 78.9 (6.2), moderate: 75.8 (6.8)	Mild 10.4 (2.1), moderate 10.3 (2.1)	Mild 21.2 (3.0)*, moderate 14.2 (2.0)*	12 regular, 12 irregular, 8 nonwords	PPE, PIE	
33	2002	Karvie & Neils-Strunjas	14 (8:6)	68.93 (7.91)	13.64 (3.39)	22.14 (2.25)*/ mild	20 regular/irregular words, 24 pairs of homophone words		
28	2003	Luzzatti <i>et al.</i>	23 (11:12)	68.4 (6.6)	9.8 (5.2)	19.73 (3.48)*/ mild to moderate	80 regular, 55 irregular, 25 non words	PPE, PIE, semantic and morphological substitution	
45	2003	Ardila <i>et al.</i>	1 (female)	50	16	91 [§]	8 words, 10 nonwords, copying 44 words	PPE, omission, addition	
46	2003	Cortese <i>et al.</i>	61	77.5 (60-93)	14.3	Very mild (CDR 0.5) [‡] , mild AD (CDR 1) [‡]	20 real word, 20 regular words, 20 irregular words		
47	2004	Groves-Wright <i>et al.</i>	Mild 14 (7:7) Moderate 14 (9:5)	45 ≤	9 ≤	Mild AD (19 ≤)*, moderate AD (13-18)*	35 real and 5 nonwords		
15	2005	Carthey <i>et al.</i>	Mild 15 (9:6), moderate 13 (7:6)	Mild: 73.93 (9.97), moderate: 74.38 (7.90)	1.33 (4.53), 11.92 (5.72)	Mild 21.73 (2.63)*, moderate 16.69 (2.39)*	40 nonwords and 40 irregular words	Regularization, (substitution, omission, addition, transposition)	Graphomotor errors (perseveration)
48	2006	Werner <i>et al.</i>	31 MCI (18:13) 22 mild AD (11:11)	MCI: 76.8 (6.5) AD: 79.9 (6.5)	MCI: 13.0 (2.7) AD: 11.7 (2.5)	MCI :26.6 (2.4)* AD: 23.7 (2.8)*	Copying words and paragraph		Slow rate, lower pressure
25	2007	Silveri <i>et al.</i>	22 mild, 14 severe	Mild: 70.9 (8.57), severe: 67.43 (9.47)	11.14 (4.73), 10.43 (4.72)	Mild 21.50 (3.19)*, severe 12.86 (2.73)*	46 words and 12 nonwords	PPE, PIE, lexicalization	Motor pattern (omission, repetition of stroke), allographic errors
17	2007	Lambert <i>et al.</i>	59 (18:41)	73.15 (6.7)	9.1 (1.4)	21.8 (3.3)*	24 regular, 24 irregular, 24 nonword	PPE, PIE	Graphomotor, allographic errors

*Mini-Mental State Exam (Forstein & Forstein & McHugh, 1975) for classifying severity of dementia; [†]Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) (Mattis, 1988) for classifying severity of dementia; [‡]Clinical Dementia Rating (CDR, Hughes et al., 1982) for classifying severity of dementia; [§]Neuropsychological Test Battery for Spanish Speakers (Ostrosky, Ardila, & Rosselli, 1999) for classifying severity of dementia; PPE, phonologically plausible errors; PIE, phonologically implausible errors.

PNFA가 전보문 형식의 문장 산출이나 형태론적인 오류를 보였으며, 이러한 문어장애는 이들이 가진 구어장애가 그대로 투영된 하나의 산물이라고 결론지었다. PNFA의 오류 유형에 관해

서는 자세하게 보고된 것은 없지만, PPE 및 자소 생략, 자소 치환의 오류가 간단하게 보고된 연구[55, 71]는 있다. 두 연구[55, 71]에서는 모두 환자가 쓰기-운동적 측면에서, 글자의 형성이나

외양에서는 문제를 보이지 않지만, 쓰기 수행 시 다소 지연된 반응시간이 관찰되었다고 보고하였다.

전두엽과 측두엽의 전방부 위축이 특징적으로 관찰되는 FTD 환자군에서는, 철자 오류가 보고[55]된 것을 제외하고는 실서증에 초점을 맞춘 연구가 거의 없는 실정이다. 그러나 Menichelli 등[72]의 FTD 증례연구에서는 환자가 PPE, PIE와 더불어 소문자에 비하여 대문자 쓰기에서 어려움을 보이는 이서실서증 양상을 두드러지게 보였다고 보고하면서 소문자와 대문자는 형태에 관한 정보는 신경학적으로 각각 독립적으로 저장되어 있다고 주장하였다.

3. 후방피질위축(PCA)

PCA는 AD, 피질하교증(subcortical gliosis), 크로즈펠트야콥병(Creutzfeldt-Jakob disease) 등의 여러 병리학적 원인에 의하여, 후두-측두엽 및 후두-두정엽 부위에 위축이 발생하는 것이 특징이다. 따라서 병의 초기에 다른 인지기능은 비교적 유지되는 반면, 시각실인증, 실독증 및 안구운동실행증(oculomotor apraxia), 시각실조증(optic ataxia), 동시실인증(simultaneous agnosia)이 포함된 발린트 증후군(Balint's syndrome)의 증상이 병의 초기부터 두드러지게 된다[73, 74]. 실서증은 PCA가 보일 수 있는 주요 증상 중의 하나이지만[73], 대부분의 연구[73-77]는 그 임상증상만을 간단히 보고하였으며, 적절한 정보를 제공하는 연구는 소수에 불과하였다[78-83]. 이들의 실서증 양상은 알아볼 수 없는 글자형태, 용지에서의 글자의 위치, 글자와 글자 사이의 공간 문제, 줄의 방향, 획의 생략 및 첨가 등의 말초단계의 문제 등이 두드러지는 것이 특징이다[79-82]. 위의 연구자들은 이러한 쓰기-운동 장애를 “공간실서증(spatial agraphia)” 혹은 “구심실서증(afferent dysgraphia)”이라고 지칭하면서, 이러한 오류양상이 PCA의 심각한 시각적(visual) 손상에 기인한 것으로 설명하였다. 물론 몇몇 연구들은 PCA 환자에서 철자 장애를 보고하기도 하였으나[73, 76, 78, 80, 81, 83], 쓰기-운동 단계의 오류와 비교해서는 관찰의 정도가 미비한 실정이다.

4. 루이체치매(DLB)

파킨슨 증상(Parkinsonism)에 선행해서 치매의 증상이 나타나거나 파킨슨 증상이 나타난 초기에 치매증상을 동반하는 것으로 알려진 DLB의 신경심리학 소견에 관한 연구는 비교적 최근에 시작된 것으로, 현재까지 Hansen 등[84]과 Connor 등[85]의 연구가 있다. 두 연구 모두 DLB 환자군과 AD 환자군을 비교

하면서, DLB 환자들이 같은 중증도의 AD 환자들에 비하여 받아 쓰기 과제에서의 수행력이 더 낮음을 보고하였다. 그러나 자극의 종류나 오류 양상에 대해 전혀 기술되어 있지 않으므로 DLB 환자군이 보인 실서증이 어떠한 특징을 가지고 있는지는 알 수 없다. 다만, 논의에서 DLB 환자가 심도의 시공간적 장애를 보였다고 언급하였으므로[84], 쓰기 과제 수행 시, 상기 장애로 인한 쓰기-운동단계의 오류 유형을 보였을 것이라고 유추해볼 수 있다.

5. 혈관치매(VD)

뇌혈관 질환에 의한 뇌손상으로 초래되는 VD의 실서증에 관한 연구의 경우, VD와 AD에게 웨스턴 실어증 검사를 시행하고 수행력을 비교한 연구[86, 87]가 전부이다. Powell 등[86]의 경우는 두 집단 모두 치매의 중증도가 같은 경우 유사한 수행력을 보였다고 보고하였으나, Kertesz와 Clydesdale [87]의 경우는 동일한 치매중증도의 경우 VD가 AD보다 더 낮은 수행력을 보이며, 특히 쓰기 하위검사는 두 환자군을 구분하는 데 유용한 하위검사라고 기술하였다. 또한 낱글자(letter) 받아쓰기와 문장 베껴쓰기에서 VD가 더욱 어려움을 보이며[87], 이를 이서실서증 혹은 자소운동양식(grapho motor pattern) 단계에서의 오류일 것이라고 주장하였다. 이 외에 VD가 철자 오류와 줄 맞추어 쓰기에서 어려움을 가지며, 추추 및 말초실서증 모두를 보일 수 있다고 보고하였다[88]. Lesser [89]는 VD에 있어서 구두 철자(oral spelling)에서는 오류가 없으나 문어 철자 수행 시 수행력 차이를 보고하면서 이것이 철자 쓰기 처리 단계 중 말초단계의 장애와 연관이 있다고 설명하였다. 정리하자면, 현재까지 VD 환자군에서 철자와 쓰기-운동 오류 모두가 보고되었으므로, 추후 체계적인 실험연구를 통하여 상기 오류의 기제를 탐색하는 작업이 필요할 것으로 사료된다.

6. 피질기저핵변성(CBD)

대뇌 피질, 기저핵, 그리고 흑질의 신경세포 변성으로 인하여 비대칭적인 파킨슨 증상과 실행증(apraxia), 근간대증(myoclonus), 핵상주시마비(supranuclear gaze palsy) 등의 임상 특징을 보이는 CBD 환자의 경우 말초실서증의 하위유형인 실행실서증을 보인다는 임상 연구가 흔히 보고되어지고 있다[90-93]. Moreaud 등[94]과 Heilman 등[95]은 증례보고를 통하여 이러한 쓰기장애가 CBD의 임상 양상 중의 하나인 실행증(dyspraxia)에서 기인한다고 설명하였다. 그러나 실행실서증 이외의 오류도 보고되었는데, Graham 등[93]의 경우, 실행증이 있음에도

불구하고 글자를 쓰는 것에는 크게 어려움이 없으나, 대문자-소문자 전환 시 오류를 보이는 환자를 보고하면서 이것이 이서단계의 장애라고 설명하였다. 이와 함께 질환의 초기단계에서는 어휘실서증 양상이 두드러지다가 병이 진행되면서 음운적으로 부적절한 오류(PIE)를 보이는 환자를 보고하면서 이러한 진행 양상이 AD 실서증의 진행양상과 유사하거나[93], 분류할 수 없는(unspecified) 철자 오류를 보이는[96] 등 CBD에서의 중추실서증도 보고되었다. Fukui와 Lee [97]의 연구에서는 3명의 CBD 환자가 실행실서증, 공간실서증, 이서단계의 오류 및 철자단계의 오류 등을 보였으며 이렇게 다양한 양상은 CBD 환자의 두정-후두-측두엽 및 기저핵과 피질하-전두회로(subcortical-frontal circuit)로 연결되는 부위의 퇴행과정과 연관이 있다고 설명하였다.

7. 헌팅턴병(HD)

전두엽과 두정엽의 위축으로 무도성 운동 및 운동 마비, 치매 등의 임상적 특징을 보이는 HD의 경우 환자들의 운동 증상과 관련이 있는 실서증 연구가 두드러진다. 12명의 HD 환자를 대상으로 알파벳 소문자 “l”을 4회 쓰도록 한 후 속도 및 정확도 등을 측정한 결과 수행 시 무도증(chorea)으로 인한 대자증(macrographia) 양상이 관찰되었다[98]. 이와 유사한 맥락에서, Podoll 등[99]은 45명의 HD 환자들이 쓰기 수행 시 무도적 운동양상(choreiform movement)으로 인하여 글자 위치의 부정확성, 단어 내의 글자 기울기의 비일관성 등을 보였다고 보고하였다. 또한, 병의 중증도가 중기, 후기에 해당되는 HD 환자의 경우 자소의 생략, 첨가, 대체, 보속 등의 철자 오류가 관찰되었으며, 이것이 자소 버퍼 및 구성단계의 장애에 기인한 철자 오류라고 결론을 지었다[99].

8. 진행핵상마비(PSP)

피질하 신경핵의 병리적 변화로 인한 PSP의 경우, 상핵성 안근마비, 운동불능, 중심성 강직, 목덜미 근긴장이상, 가성 연수마비, 치매 등의 임상적 특징을 보인다. 따라서 환자의 실서증 양상은 철자오류보다는 쓰기-운동 수행 자체에 초점이 맞추어져 있다. 특히 쓰기 과제 수행 시 떨림(cramp) 등으로 인하여 글자체를 알아보기 힘들며[100], 소자증(micrographia)양상 등이 보고되었다[101]. Podoll 등[102]은 6명의 PSP 환자의 단어 및 문장 받아쓰기를 통해, 수행 시 관찰된 알아보기 힘든 글자 오류가 미세한 손가락 움직임 장애에 기인한다고 결론을 내렸다. 또한,

Table 4. Classification of error types on each dementia type

Dementia type	Spelling errors	Motoric-writing errors
AD	○	○
SD	○	X
PNFA	○	X
FTD	○	○
PCA	○	○
DLB	X	○
VD	○	○
CBD	○	○
HD	△	○
PSP	△	○

○, Errors reported in previous studies those ascribed to impairment of the designated writing system; △, Errors reported, but not specified in terms of their cause; X, Not reported.

AD, Alzheimer's disease; SD, semantic dementia; PNFA, progressive nonfluent aphasia; FTD, frontotemporal dementia; PCA, posterior cortical atrophy; DLB, dementia with Lewy bodies; VD, vascular dementia; CBD, corticobasal degeneration; HD, Huntington's disease; PSP, progressive supranuclear palsy.

이들은 단어 내의 날철자 혹은 문장 내의 단어를 생략하는 철자 오류도 보였는데, 이는 종단주시마비(vertical gaze palsy)로 인한 시각적 모니터링의 손상에 기인한 결과일 것이라고 설명하였다. Table 4는 선행연구에서 보고된 치매 하위유형에 따른 철자 및 쓰기-운동오류를 분류한 것이다.

결론

치매환자군의 실서증은 특정병소를 보이는 뇌졸중환자에서 관찰되는 오류양상과 유사하나, 그 분배의 측면에서는 서로 다르다. 즉, 뇌졸중환자와 같이 단순히 하나의 오반응 유형을 보일 뿐만 아니라, 각 환자 내에서도 여러가지 실서증 양상이 관찰되므로 이를 해석하는데 어려움이 있다. 이러한 이유는 서론에서 이미 언급하였듯이 치매라는 질환이 뇌의 어느 한 부분에서의 손상이 아닌, 그 범위가 보다 광범위하므로 철자 및 쓰기-운동 모델 처리과정상에서 더 다양하고 많은 영역이 침범을 받을 수가 있기 때문인 것으로 사료된다. 따라서, 치매군은 관찰 및 실험연구에 있어서 다소 이질적이며 통제의 어려움이 따르는 질환군에 해당된다. 그러나 치매는 시간의 진행에 따라 능력이 점차 퇴행하는 특징을 가지므로 종단 연구를 통하여 병의 진행에 따른 철자 및 쓰기장애를 추적 관찰함으로써, 중증도에 따른 변화 양상을 확인하는 것으로 개개인이 가진 치매 질환의 이질성을 어느 정도 극복할 수 있다.

본고에서는 지금까지의 치매의 철자 및 쓰기장애에 관한 선

행연구의 대상군이 경도-중등도 단계의 AD 환자군에 국한되어
져 있으며, 대부분이 중추실서증의 하위유형을 분류하는 것에 많
은 시간을 할애한 것을 확인할 수 있었다. 따라서 추후 연구에서
는 AD 이외의 다양한 치매환자군을 대상으로 한 실험연구의 필
요성이 대두된다. 이를 통하여 실서증의 중추적 측면과 말초적
요소를 재조명하고, 오류 분석에 있어서 자세한 준거를 정립할
수 있다면, 여러 가지 특성이 혼재하는 치매 하위 유형간의 감별
진단에 “쓰기”라는 새로운 측정방법을 추가할 수 있는 근거의 견
고한 초석이 될 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Leischner A. *The agraphias*. In: Vinken PJ, Bruyn GW. *Handbook of clinical neurology*. Vol. 4. Amsterdam: North-Holland Publishing Co. 1969; 141-80.
2. Ogle JW. *Aphasia and agraphia*. Report of the Medical Research Council of St. George's Hospital. London, 1867; 2: 28-122.
3. McCarthy RA, Warrington EK. *Cognitive neuropsychology: a clinical introduction*. San Diego (CA): Academic Press, 1990.
4. Ellis AW. *Spelling and writing (and reading and speaking)*. In: Ellis AW. *Normality and pathology in cognitive functions*. London: Academic Press. 1982; 113-46.
5. Roeltgen DP, Heilman KM. *Review of agraphia and proposal for an anatomically based neuropsychological model of writing*. *Appl Psycholinguist* 1985; 6: 205-20.
6. Roeltgen DP. In: Heilman KM, Valenstein E. *Clinical neuropsychology*. 4th ed. New York: University Press. 2003; 126-45.
7. Rapcsak SZ, Beeson PM. *Agraphia*. In: Nadeau, SE, Gonzalez Rothi LJ, Crosson B. *Aphasia and language: theory to practice*. New York: The Guilford Press. 2000; 184-220.
8. Alzheimer A. *Über Eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde* [About an intriguing disease of the cerebral cortex]. In Rottenberg D, Hochberg F. *Neurological classics in modern translation*. New York: Hafner Press. 1977; 41-3 (Original work published 1907).
9. Cummings J, Benson D, Hill M, Read S. *Aphasia in dementia of the Alzheimer type*. *Neurology* 1985; 35: 394-7.
10. Faber-Langendoen K, Morris JC, Knesevich JW, LaBarge E, Miller JP, Berg L. *Aphasia in senile dementia of the Alzheimer type*. *Ann Neurol* 1988; 23: 365-70.
11. Croisile B, Brabant MJ, Carmoi T, Lepage Y, Aimard G, Trillet M. *Comparison between oral and written spelling in Alzheimer's disease*. *Brain Lang* 1996; 54: 361-87.
12. Appell J, Kertesz A, Fisman M. *A study of language functioning in Alzheimer's patients*. *Brain Lang* 1982; 17: 73-91.
13. Murdoch BE, Chenery HJ, Wilks V, Boyle RS. *Language disorders in dementia of the Alzheimer type*. *Brain Lang* 1987; 31: 122-37.
14. Croisile B. *Agraphia in Alzheimer's disease*. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 226-30.
15. Carthery MT, Mattos Pimenta Parente MA, Nitrini R, Bahia VS, Caramelli P. *Spelling tasks and Alzheimer's disease staging*. *Eur J Neurol* 2005; 12: 907-11.
16. Rapcsak SZ, Arthur SA, Bliklen DA, Rubens AB. *Lexical agraphia in Alzheimer's disease*. *Arch Neurol* 1989; 46: 65-8.
17. Lambert J, Giffard B, Nore F, de la Sayette V, Pasquier F, Eustache F. *Central and peripheral agraphia in Alzheimer's disease: from the case of Auguste D. to a cognitive neuropsychology approach*. *Cortex* 2007; 43: 935-51.
18. Croisile B, Carmoi T, Adeleine P, Trillet M. *Spelling in Alzheimer's disease*. *Behavioural Neurology* 1995; 8: 135-43.
19. Neils J, Roeltgen DP, Greer A. *Spelling and attention in early Alzheimer's disease: evidence for impairment of the graphemic buffer*. *Brain Lang* 1995; 49: 241-62.
20. Penniello MJ, Lambert J, Eustache F, Petit-Taboue MC, Barre L, Viader F, et al. *A PET study of the functional neuroanatomy of writing impairment in Alzheimer's disease. The role of the left supramarginal and left angular gyri*. *Brain* 1995; 118: 697-706.
21. Hillis A, Benzing L, Caramazza A. *Dissolution of spelling in a patient with Alzheimer's disease: evidence for phoneme-to-grapheme correspondence 'rules'*. *Brain Lang* 1996; 55: 62-5.
22. Lambert J, Eustache F, Viader F, Dary M, Rioux P, Lechevalier B. *Agraphia in Alzheimer's disease: an independent lexical impairment*. *Brain Lang* 1996; 53: 222-33.
23. Graham NL. *Dysgraphia in dementia*. *Neurocase* 2000; 6: 365-76.
24. Forbes KE, Shanks MF, Venneri A. *The evolution of dysgraphia in Alzheimer's disease*. *Brain Res Bull* 2004; 63: 19-24.
25. Silveri MC, Corda F, Di Nardo M. *Central and peripheral aspects of writing disorders in Alzheimer's disease*. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007; 29: 179-86.
26. Platel H, Lambert J, Eustache F, Cadet B, Dary M, Viader F, et al. *Characteristics and evolution of writing impairment in Alzheimer's disease*. *Neuropsychologia* 1993; 31: 1147-58.

27. Pestell S, Shanks MF, Warrington J, Venneri A. *Quality of spelling breakdown in Alzheimer's disease is independent of disease progression.* J Clin Exp Neuropsychol 2000; 22: 599-612.
28. Luzzatti C, Laiacona M, Agazzi D. *Multiple patterns of writing disorders in dementia of the Alzheimer type and their evolution.* Neuropsychologia 2003; 41: 759-72.
29. Neils J, Roeltgen D. *Does lexical dysgraphia occur in early Alzheimer's disease?* J Med Speech Lang Pathol 1994; 2: 281-9.
30. Neils J, Roeltgen DP, Constantinidou F. *Decline in homophone spelling associated with loss of semantic influence on spelling in Alzheimer's disease.* Brain Lang 1995; 49: 27-49.
31. Aarsland D, Høien T, Larsen JP, Øftedal M. *Lexical and nonlexical spelling deficits in dementia of the Alzheimer type.* Brain Lang 1996; 52: 551-63.
32. Glosser G, Kohn SE, Sands L, Grugan PK, Friedman RB. *Impaired spelling in Alzheimer's disease: a linguistic deficit?* Neuropsychologia 1999; 37: 807-15.
33. Kavrie S, Neils-Strunjas J. *Dysgraphia in Alzheimer's disease with mild cognitive impairment.* J Med Speech Lang Pathol 2002; 10: 73-85.
34. Margolin D. *The neuropsychology of writing and spelling: semantic, phonological, motor, and perceptual processes.* Q J Exp Psychol A 1984; 36: 459-89.
35. Margolin D, Goodman-Schulman R. *Oral and written spelling impairments.* In: Margolin D. *Cognitive neuropsychology in clinical practice.* New York: Oxford University Press. 1992; 263-97.
36. Horner J, Heyman A, Dawson D, Rogers H. *The relationship of agraphia to the severity of dementia in Alzheimer's disease.* Arch Neurol 1988; 45: 760-3.
37. Hughes JC, Graham N, Patterson K, Hodges JR. *Dysgraphia in mild dementia of Alzheimer's type.* Neuropsychologia 1997; 35: 533-45.
38. Neils-Strunjas J, Shuren J, Roeltgen D, Brown C. *Perseverative writing errors in a patient with Alzheimer's disease.* Brain Lang 1998; 63: 303-20.
39. Venneri A, Pestell S, Caffarra P. *Independent representations for cursive and print style: Evidence from dysgraphia in Alzheimer's disease.* Cogn Neuropsychol 2002; 19: 387-400.
40. Graham N, Patterson K, Hodges J. *Progressive dysgraphia: co-occurrence of central and peripheral impairments.* Cogn Neuropsychol 1997; 14: 975-1005.
41. Piras MR, Cherchi R, Satta W, Masuri MR, Sini S, Pes M, et al. *Alzheimer disease in Sardinian population: a neuropsychological and genetic study.* Arch Gerontol Geriatr 1998; 6: 407-16.
42. Neils-Strunjas J, Groves-Wright K, Mashima P, Harnish S. *Dysgraphia in Alzheimer's disease: a review clinical and research purposes.* J Speech Lang Hear Res 2006; 49: 1313-30.
43. Glosser G, Kaplan E. *Linguistic and nonlinguistic impairments in writing: a comparison of patients with focal and multifocal CNS disorders.* Brain Lang 1989; 37: 357-80.
44. Slavin MJ, Phillips JC, Bradshaw JL, Hall KA, Presnell I. *Consistency of handwriting movements in dementia of the Alzheimer's type: a comparison with Huntington's and Parkinson's diseases.* J Int Neuropsychol Soc 1999; 5: 20-5.
45. Ardila A, Matute E, Inozemtseva I. *Progressive agraphia, acalculia, and anomia: a single case report.* Appl Neuropsychol 2003; 10: 205-14.
46. Cortese M, Balota D, Sergent-Marshall S, Buckner R. *Spelling via semantics and phonology: exploring the effects of age, Alzheimer's disease, and primary semantic impairment.* Neuropsychologia 2003; 41: 952-67.
47. Groves-Wright K, Neils-Strunjas J, Burnett R, O'Neill MJ. *A comparison of verbal and written language in Alzheimer's disease.* J Commun Disord 2004; 37: 109-30.
48. Werner P, Rosenblum S, Bar-On G, Heinik J, Korczyn A. *Handwriting process variables discriminating mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment.* J Gerontol 2006; 4: 228-36.
49. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. *Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria.* Neurology 1998; 51: 1546-54.
50. Baxter DM, Warrington EK. *Transcoding sound to spelling: single or multiple sound unit correspondence?* Cortex 1987; 23: 11-28.
51. Snowden JS, Goulding PJ, Neary D. *Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy.* Behav Neurol 1989; 2: 167-82.
52. Snowden JS, Neary D, Mann DMA, Goulding PJ, Testa HJ. *Progressive language disorder due to lobar atrophy.* Ann Neurol 1992; 31: 174-83.
53. Snowden JS, Griffiths HL, Neary D. *Semantic dementia: autobiographical contribution to preservation of meaning.* Cogn Neuropsychol 1994; 11: 265-88.
54. Snowden JS, Griffiths HL, Neary D. *Semantic-episodic memory interactions in semantic dementia: implications for retrograde memory function.* Cogn Neuropsychol 1996; 13: 1101-37.
55. Snowden JS, Neary D, Mann DMA. *Fronto-temporal lobar degeneration: fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia.* London: Churchill Livingstone, 1996.
56. Diesfeldt HF. *Impaired and preserved semantic memory functions in dementia.* In: Backman L. *Memory functioning in dementia.* Amsterdam:

- Elsevier Science. 1992: 227-63.
57. Diesfeldt HF. *Progressive decline of semantic memory with preservation of number processing and calculation.* Behav Neurol 1993; 6: 239-42.
 58. Patterson K, Hodges JR. *Deterioration of word meaning: implications for reading.* Neuropsychologia 1992; 30: 1025-40.
 59. Parkin AJ. *Progressive aphasia without dementia: a clinical and cognitive neuropsychological analysis.* Brain Lang 1993; 44: 201-20.
 60. Hodges JR, Graham N, Patterson K. *Charting the progression in semantic dementia: Implications for the organization of semantic memory.* Memory 1995; 3: 463-95.
 61. Hodges JR, Garrard P, Patterson K. *Semantic dementia.* In: Kertesz A, Munoz DG. *Pick's disease and Pick complex.* New York: Wiley-Liss. 1998; 83-104.
 62. De Bleser R, Weis J, Schwarz M. *Primary progressive aphasia: a 14-year follow-up study.* Brain Lang 1996; 55: 76-8.
 63. Kertesz A, Davidson W, McCabe P. *Primary progressive semantic aphasia: a case study.* J Int Neuropsychol Soc 1998; 4: 388-98.
 64. Schwarz M, De Bleser R, Poeck K, Weis J. *A case of primary progressive aphasia: a 14-year follow-up study with neuropathological findings.* Brain 1998; 121: 115-26.
 65. Warrington EK. *Selective impairment of semantic memory.* Q J Exp Psychol 1975; 27: 635-57.
 66. Schwartz MF, Chawluk JB. *Deterioration of language in progressive aphasia: a case study.* In: Schwartz MF. *Modular deficits in Alzheimer-type dementia.* London: MIT Press. 1990: 245-96.
 67. Scholten IM, Kneebone AC, Denson LA, Fields CD, Blumbers P. *Primary progressive aphasia: serial linguistic, neuropsychological and radiological findings with neuropathological results.* Aphasiology 1995; 9: 495-516.
 68. Sasanuma S, Patterson K. *Non-semantic reading in Kanji and English: universal and language-specific features.* In: de Gelder B, Morais J. *Speech and reading: a comparative approach.* Hove, East Sussex: Erlbaum Taylor & Francis. 1995: 207-25.
 69. Graham NL, Patterson K, Hodges JR. *The impact of semantic memory impairment on spelling: evidence from semantic dementia.* Neuropsychologia 2000; 38: 143-63.
 70. Croot KP. *Phonological disruption in progressive aphasia and Alzheimer's disease.* PhD Thesis, University of Cambridge, 1997.
 71. Kartsounis LD, Crellin RF, Crewes H, Toone BK. *Primary progressive non-fluent aphasia: a case study.* Cortex 1991; 27: 121-9.
 72. Menichelli A, Rapp B, Semenza C. *Allographic agraphia: a case study.* Cortex 2008; 44: 861-8.
 73. Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. *Posterior cortical atrophy.* Arch Neurol 1988; 45: 789-93.
 74. Berthier ML, Leiguarda R, Starkstein SE, Sevlever G, Taratuto AL. *Alzheimer's disease in a patient with posterior cortical atrophy.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54: 1110-1.
 75. Kiyosawa M, Bosley TM, Chawluk J, Jamieson D, Schatz NJ, Savino PJ, et al. *Alzheimer's disease with prominent visual symptoms: clinical and metabolic evaluation.* Ophthalmology 1989; 96: 1077-86.
 76. Graff-Radford NR, Bolling JP, Earnest F, Shuster EA, Caselli RJ, Brazis PW. *Simultanagnosia as the initial sign of degenerative dementia.* Mayo Clinic Proceedings 1993; 68: 955-64.
 77. Victoroff J, Ross GW, Benson F, Verity MA, Vinters HV. *Posterior cortical atrophy: neuropathologic correlations.* Arch Neurol 1994; 51: 269-74.
 78. Freedman L, Selchen DH, Black SE, Kaplan R, Garnett ES, Nahmias C. *Posterior cortical dementia with alexia: neurobehavioural, MRI, and PET findings.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54: 443-8.
 79. Levine DN, Lee JM, Fisher CM. *The visual variant of Alzheimer's disease: a clinicopathologic case study.* Neurology 1993; 43: 305-13.
 80. Ross SJM, Graham N, Stuart-Green L, Prins M, Xuereb J, Patterson K, et al. *Progressive biparietal atrophy: an atypical presentation of Alzheimer's disease.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 61: 388-95.
 81. Ardila A, Rosselli M, Arvizu L, Kuljis RO. *Alexia and agraphia in posterior cortical atrophy.* Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 1997; 10: 52-9.
 82. Rogelet P, Delafosse A, Destee A. *Posterior cortical atrophy: an unusual feature of Alzheimer's disease.* Neurocase 1996; 2: 495-501.
 83. O'Dowd BS, de Zubicaray GI. *Progressive dysgraphia in a case of posterior cortical atrophy.* Neurocase 2003; 9: 251-60.
 84. Hansen L, Salmon D, Galasko D, Masliah E, Katzman R, DeTeresa R, et al. *The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity.* Neurology 1990; 40: 1-8.
 85. Connor DJ, Salmon DP, Sandy TJ, Galasko D, Hansen LA, Thal LJ. *Cognitive profiles of autopsy-confirmed Lewy body variant vs. pure Alzheimer's disease.* Arch Neurol 1998; 55: 994-1000.
 86. Powell AL, Cummings JL, Hill MA, Benson DF. *Speech and language alterations in multi-infarct dementia.* Neurology 1988; 38: 717-9.
 87. Kertesz A, Clydesdale S. *Neuropsychological deficits in vascular dementia vs. Alzheimer's disease.* Arch Neurol 1994; 51: 1226-31.
 88. Carey ME, Giovannetti T, Libon DJ. *A comparison of written discourse*

- in Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular dementia. Arch Clin Neuropsychol* 1999; 14: 45-6.
89. Lesser R. Superior oral to written spelling: evidence for separate buffers? *Cogn Neuropsychol* 1990; 7: 347-66.
 90. Riley DE, Lang AE, Lewis MB, Resch L, Ashby P, Hornykiewicz O, et al. Cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology* 1990; 40: 1203-12.
 91. Mimura M, White RF, Albert ML. Corticobasal degeneration: neuropsychological and clinical correlates. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9: 94-8.
 92. Blasi V, Labruna L, Soricelli A, Carlomagno S. Limb-kinetic apraxia: a neuropsychological description. *Neurocase* 1999; 5: 201-11.
 93. Graham NL, Zeman A, Young AW, Patterson K, Hodges JR. Dyspraxia in a patient with corticobasal degeneration: the role of visual and tactile inputs to action. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 334-44.
 94. Moreaud O, Naegele B, Pellat J. The nature of apraxia in corticobasal degeneration: a case of melokinetic apraxia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1996; 9: 288-92.
 95. Heiman KM, Coenen A, Kluger B. Progressive asymmetric apraxic agraphia. *Cog Behav Neurol* 2008; 21: 14-7.
 96. Beatty WW, Scott JG, Wilson DA, Prince JR, Williamson DJ. Memory deficits in a demented patient with probable corticobasal degeneration. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1995; 8: 132-6.
 97. Fukui T, Lee E. Progressive agraphia can be a harbinger of degenerative dementia. *Brain Lang* 2008; 104: 201-10.
 98. Phillips JG, Bradshaw JL, Chiu E, Bradshaw JA. Characteristics of handwriting of patients with Huntington's disease. *Mov Disord* 1994; 9: 521-30.
 99. Podoll K, Caspary P, Lange HW, Noth J. Language functions in Huntington's disease. *Brain* 1988; 111: 1475-503.
 100. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 1964; 10: 333-59.
 101. Dix MR, Harrison MJG, Lewis PD. Progressive supranuclear palsy (the Steele-Richardson-Olszewski syndrome): a report of 9 cases with particular reference to the mechanism of the oculomotor disorder. *J Neurol Sci* 1971; 13: 237-56.
 102. Podoll K, Schwarz M, Noth J. Language functions in progressive supranuclear palsy. *Brain* 1991; 114: 1457-72.