

## 경도인지장애: 알츠하이머병의 초기단계인가?

한설희

충북대학교 의과대학 신경과학교실  
충북대학교 의과학 연구소

### Address for correspondence

Seol-Heui Han, M.D.  
Department of Neurology, Chungbuk National  
University College of Medicine  
62 Gaeshin-dong, Heungduk-gu, Cheongju  
361-711 Korea  
Tel. +82-43-269-6372  
Fax. +82-43-276-8979  
E-mail: shn@nrcb.chungbuk.ac.kr

## Mild Cognitive Impairment: Is it an Early Stage of Alzheimer's Disease?

Seol-Heui Han, M.D.

Department of Neurology, Chungbuk National University Hospital and Chungbuk National University Medical Research Center, Cheongju, Korea

Aging causes deterioration of various aspects of memory performance in normal adults. In recent years, a great deal of interest has been generated around the concept of a boundary or transitional state between normal aging and dementia or, more specifically, Alzheimer's disease (AD). This condition has received a number of descriptions including incipient dementia, questionable dementia, age-associated cognitive decline, isolated memory impairment and mild cognitive impairment (MCI). Commonly accepted guidelines for MCI have been established: memory complaint, preferably corroborated by an informant, objective memory impairment for age and education, normal general cognition, preserved activities of daily living, and not demented. The precise definitions need to be explicated, but these will probably simply be a refinement of a concept, rather than a major re-definition. Importantly, clinical and neurobiological evidence suggests that patients with MCI are at an increased risk for developing AD. Current research efforts are geared towards intervention strategies aimed at preventing the development of AD among persons with MCI.

**Key Words:** Alzheimer's disease (AD), Mild cognitive impairment (MCI)

## 서론

알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)의 전임상단계(pre-clinical phase)는 7년 정도까지 오랜 동안 지속될 수도 있다[1]. 최근 분자생물학의 급속한 발달에 따라 치매의 진행을 완화시키거나 인지기능 저하를 억제시킬 수 있는 약물 개발 가능성이 가시화되면서 치매 고위험도군의 조기발견이 매우 중요한 과제가 되었다[2]. 따라서 정상 노화과정에 수반되는 인지기능 변화와 치매, 조금 더 특이적으로 언급하면 AD와의 경계부위, 혹은 이행상태(boundary or transitional state)를 구체적으로 이해하기 위한 많은 연구가 이루어지고 있다. 이 모호한 영역은 그 동안 'incipient dementia', 'questionable dementia', 'age-associated cognitive decline', 'isolated memory impairment', 'mild cognitive impairment' 등 다양한 용어로 기술되어 왔다. 더구나 최근 임상 및 신경생물학적 연구 결과에 의하면 이 경계부위 상태에 있는 환자들은 AD로 이행될 위험도가 매우 높음을 시사하고 있다. 이 영역에 속하는 환자는 정상 대조군이 매년 1-2%의 비율로 치매로 전환되는데 비해 10-15%의 비율로 치매, 대부분 AD로 이행된다[3, 4]. 본 종설에서는 경계부위 인지기능

상태에 대한 정의, 임상적 특징과 그 발병률, 발병위험인자, AD로의 진행 가능성 및 예측인자, 치료 등에 대해 간략히 고찰하고자 한다.

## 경도인지장애: 개념의 발전

나이가 들어감에 기억을 포함한 우리의 인지기능은 쇠퇴한다. 그런데 노인의 인지 기능은 개인간에 차이가 있어 젊은이와 비슷한 정상적인 인지기능을 가진 사람이 있는 반면 심한 인지장애로 인해 치매에 이르는 사람도 있다. 즉, 정상적인 노화에 따른 인지기능의 변화상태와 병적인 치매 상태를 양 극단으로 하는 인지기능의 스펙트럼을 이루고 있으며 이를 "cognitive continuum"이라 한다. 다시 말해 모든 치매는 전 임상단계를 거치며 따라서 모든 사람은 치매로 진행할 수 있다는 개념이다. 그런데 이 cognitive continuum 중 정상 노화와 초기 치매의 경계를 구분하기란 쉽지 않다. 이 경계 영역을 기술하기 위하여 많은 노력이 이루어져 왔는데 Kral에 의해 처음으로 정상적 기억기능(normal memory function), 병적기억과정(pathological memory pro-

cess), 경증의 기억장애(mild form of memory loss)를 구분하려는 시도가 이루어졌다[5]. 그는 망각증후군이 특징인 악성건망증(malignant forgetfulness)과 비교적 중요하지 않은 사항의 회상에 장애가 있는 양성노인성건망증(benign senescent forgetfulness)으로 구분하여 "senium naturale"라고 명명하였다. 이 개념은 너무 모호하여 연구목적으로 이용하기에는 적합하지 않으나 후일 경도인지장애의 개념 도입과 그에 대한 연구 관심을 불러 일으키는 전기를 마련하였다. 이후 미국 National Institute of Mental Health (NIMH)의 후원으로 건강한 노인기에서 생겨날 수 있는 기억 감퇴를 기술하기 위하여 age-associated memory impairment (AAMI)라는 용어가 개발되었는데 이 분야에서 최초로 특이적 진단기준을 마련하여 기억감퇴를 진단하는 도구로 사용되었다[6]. 그러나 진단기준이 50세 이상을 대상으로 하면서 젊은이의 기억력 평균보다 1 표준편차(standard deviation, SD) 이하 기준을 적용하였기 때문에 "impairment"라는 용어 사용에 문제점이 지적되었고 어떤 특정 기억 검사도구를 사용하는가에 따라 노인 인구의 대부분이 AAMI로 진단되기도 하였다[7]. 이를 보완한 개념이 age-consistent memory impairment (ACMI)와 late-life-forgetfulness (LLF)이었다. ACMI는 시행된 신경심리검사 75%에서 평균연령 점수의 1 SD 내에 만족하는 것이고 LLF는 시행된 신경심리 검사 50%에서 평균연령 점수보다 1-2 SD 이하를 나타내는 군으로 정의 하였다[8]. Heaton과 Pendleton은 환자의 자가평가(self-ratings)가 개인적으로 행해지는 신경심리 검사도구 보다 인성검사(personality inventory) 영역에서 더 주요한 영향이 있음을 발견하였다[9]. Flicker 등[10]은 인지저하를 호소하는 환자를 3-4년 추적한 결과 임상 문진에서 객관적인 인지저하가 없는 경우 인지기능 퇴화 위험이 적은 것으로 생각하여 AAMI 진단기준에서 주관적 기억장애 항목을 제거할 것을 주장하기도 하였다[7, 11]. 그러나 주관적 기억장애 호소를 치매의 초기 증상으로 간주하여 치매의 진단에 심각하게 고려해야 한다는 주장도 있다[12, 13]. 그런데 이러한 기준점은 이 후 여러 연구에서 제한점이 지적되었기 때문에 국제보건기구와 국제 노인신경심리학회(International Psychogeriatric Association)가 공동 주관으로 age-associated cognitive decline (AACD)의 개념을 제시하였는데 연령의 제한은 없으나 최소 관찰기간 6개월이 포함되었고 연령과 교육을 일치시킨 대조군에 비해 5개 주 인지 영역 중 1개 이상에서 1 SD 이하의 점수를 획득하는 경우로 진단하였다[14]. 따라서 AACD 진단기준은 기억장애 이외 영역 기능저하를 포함하기 때문에 AAMI보다 광범위하였고 연령증가에 수반되는 인지기능 장애의 불균질성 문제가 제기되었다. DSM-IV에서는 "연령기준 내에서 노화과정과 연관되어 나타나는 객관적으로 확인되는 인지기능저하"를 age-related cognitive decline (ARCD)로 제시하였는데[15] 한 연구에 의하면 ARCD환자의 28%가 2년 후 추적 조사에서 치매로 발전하였다[16]. 그러나 이후 더 이상의 상세한 진단기준이 DSM-IV에는 포함되지 않았다. ICD-10에서는 mild cog-

nitive disorder (MCD)라는 용어를 제시하였고 DSM-IV와는 달리 내과적, 정신과적 원인에 의한 인지장애를 포함하였다[17]. 그 밖에 Global Deterioration Scale (GDS)[18], Clinical Dementia Rating Scale (CDR)[19], Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination (CAMEDEX)[20], Comprehensive Assessment and Referral Evaluation (CARE)[21]와 같은 다양한 치매 평가 도구들이 개발되면서 치매의 전임상 단계를 기술하는 용어로 mild cognitive decline (GDS=3), questionable dementia (CDR=0.5), minimal dementia (CAMEDEX), limited cognitive disturbance (CARE) 등 수 많은 용어들이 불규칙적으로 사용되어 왔다. Mild cognitive impairment (MCI)라는 용어는 1991년 Flicker 등이 처음 사용하였는데 GDS=3, 단어회상(verbal recall), 시각-공간 회상능력(visuo-spatial recall), 시각재인 능력(visual recognition), 어휘와 이름대기(verbal fluency and naming), 물건분류능력(objective sorting) 등의 신경심리검사에서는 낮은 점수를 보이나 치매증세는 없는(mildly impaired not demented) 환자들이 이에 해당되었다[22]. 1990년대 말 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)의 증상개선 치료제가 도입되면서 초기 AD 환자는 물론 전임상단계 AD, 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI)에 대한 연구에 많은 학자들의 초점이 맞추어졌고 1999년 6월 미국 시카고에서 개최된 국제학술대회에서 현재 사용되고 있는 MCI의 개념이 도입되었다[23].

## MCI의 임상적 특징

많은 연구들에 의해 MCI의 개념이 발전되어 왔는데 모든 개념에 부합하는 공통적인 근본기준이 제시되었다[24]. MCI의 임상특징은 주관적인 기억감퇴를 호소하고 환자를 잘 알고 있는 주위 사람들이 그 사실을 인정하며 일반적 인지기능은 정상범위이어야 한다. 그러나 특정 신경심리검사에서 기억영역 이외의 저하가 있을 수 있으나 기능적으로 의미 있는 장애는 없어야 한다. 또한 일상생활력(activities of daily living, ADL)은 정상 범주에 속하여야 한다(Table 1). 이 환자들은 지역사회에서 기억장애 때문에 불편하기는 하지만 독립적 생활은 잘 유지될 수 있다. 일반적으로 학습(습득적 기억) 능력이나 지연회상 검사에서 어려움을 느끼며 교육과 연령 대비 대조군의 점수보다 약 1.5 SD 낮게 측정된다[24]. 그러나 MCI는 이질적인 개념의 복합체이기 때문에 단일 질환으로서 인정 받지는 못하고 있다. 일례로 MCI

Table 1. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment

Memory complaint
Normal general cognition
Intact activities of daily living
Abnormal memory function
Not demented

가 흔히 AD의 초기단계라고 간주되고 있으나 치매를 유발하는 다른 흔한 질환들도 초기에는 비슷한 양상을 나타낼 수 있기 때문이다. 이에 따라 최근 MCI를 세분화하여 MCI-amnestic, MCI-multiple domains slightly impaired, MCI-single nonmemory domain 등으로 분류하는 경향도 있다[25].

## MCI의 역학

여러 연구의 결과를 종합해 보면 MCI는 비교적 흔히 발생하고 사망률과 이환율(morbidity)을 유의하게 증가시키며 AD로 진행할 위험성이 높다

### 1. 발생률, 유병률 및 사망률

MCI에 대한 발생빈도 연구는 많지 않은데 한 코호트를 대상으로 한 연구결과 70세 이상 인구에서 매년 1%의 발생빈도를 보고하였다[26]. 유병률에 관한 보고는 얼마나 엄격한 진단 기준을 적용하였는가에 따라 다른데 Indiana Health and Aging Study와 Canacian Health and Aging Study에서는 약 23.4%로 다소 높은 반면[27] 유럽 MCI 유병률 연구에서는 5.3%로 낮게 나타났다[28]. 최근 이루어진 두 연구에 의하면 MCI 환자의 사망률은 인지 기능 정상인 사람에 비해 1.7-2.2배 높다[29, 30].

### 2. 치매발병의 위험도

MCI로부터 AD 및 다른 유형의 치매로 발전하는 위험도는 각각 매년 12.3% 및 17.6%로 알려져 있으며[31] 또 다른 연구에서는 위험도가 3.1-8배 증가하였다[29, 30].

### 3. MCI 발생의 위험요소

National Heart, Lung, and Blood Institute의 쌍둥이 연구에 의하면 apolipoprotein E  $\epsilon 4$  유전자형, 중년기의 이완기 고혈압은 MCI 발생위험을 증가시키고 적절한 음주는 위험을 감소시켰는데 이는 AD 발병 위험인자와 유사하였다[32].

## MCI의 신경병리 소견

미국 National Institute of Aging 주관 하에 1993년부터 시행되고 있는 Religious Orders Study에는 미국 전역에서 1,000여명의 수녀, 수사, 성직자들이 매년 임상평가를 받고 사후에 조직 기증을 서약하여 연구에 참여하였는데 노화에 따른 정상 인지 기능 변화, MCI, AD 등의 사후 뇌 조직 검사가 가능하게 되었다[29]. Bielschowsky도 염색을 이용한 연구결과 모든 MCI

환자는 어느 정도의 AD 병리 조직 소견을 보였고 40% 환자에서는 병리적으로 AD 진단기준에 합당한 소견을 나타냈다[33]. 또 다른 연구에서는 AD 병리적 변화가 MCI를 유발하는 원인으로 제시되기도 하였다[34]. MCI의 신경화학적 연구에서는 trkA 및 P75NTR 면역염색 양성인 신경 세포수가 감소하는 것으로 미루어 콜린계 활성이 저하되어 있음을 알 수 있다[35, 36]. 그러나 choline acetyltransferase (ChAT) 활성이 정상적으로 유지되어 있어 basal forebrain 신경세포에서 ChAT생산이 항진되어 있음을 시사하고 있다[33].

## 생물지표와 AD 진행 예측 인자

MCI를 정상 대조군과 감별할 수 있는 생물지표로 구조적 신경영상기법이 이용되고 있는데 해마의 체적 및 entorhinal cortex의 체적 감소가 MCI 환자에서 관찰된다[37, 38]. 말초지표로는 혈소판 아밀로이드전구단백 isoform 비율(130-kd band/106-110 kd band)이 MCI 환자에서 낮아져 있고[39] 지질산화스트레스 지표인 isoprostane 농도가 혈장, 요, 뇌척수액에서 증가되어 있다[40].

MCI 환자 가운데 AD로 진행 위험을 예측할 수 있는 요소로 episodic memory, semantic memory, perceptual speed의 저하를 들 수 있는데 이들 기능이 저하된 군 AD 발병위험이 3배 정도 높았다[29]. MRI 이외에 측두-두정엽 부위의 당대사가 저하되어 있는 군과 APOE  $\epsilon 4$  대립유전자가 있는 경우에도 AD로 진행될 위험이 높다[41, 42]. 최근 Okamura 등은 CSF tau 농도와 국소뇌혈류량(regional cerebral blood flow, rCBF)의 비율을 이용한 CSF-CBF index를 개발하여 MCI 환자가 AD로 발전할 수 있는 예측지표로 사용할 수 있음을 보고하였다[43].

## MCI의 치료

MCI환자를 대상으로 AD로의 진행을 억제할 수 있는 약물의 유효성과 안정성을 평가하기 위하여 현재 미국 국립보건원이나 제약사 후원으로 여러 임상시험이 진행되고 있으며 콜린에스터라제 억제제, 도파민 효현제, 항소염제, 비타민 E, ginkgo biloba 등이 연구되고 있다.

## 결론

AD의 치료약물이 현실화되면서 노화에 따르는 정상적 인지 기능 변화에서부터 MCI, 초기 AD에 이르기까지 cognitive continuum의 개념이 도입되었다. MCI는 정상 노화와 치매의 경계 부위에 속하며 일반 인구에서 비교적 흔히 관찰되고 정상인지 기

능을 가진 사람보다 사망률, 이환율이 높다. MCI는 발생기전이나 병리소견이 다른 연령-관련 치매, 특히 AD의 발생과정과 밀접히 연관되어 있다. 임상적으로 상당히 이질적인 여러 가지 치매의 초기단계 질환이 MCI로 발현될 수 있어 치매로 진행될 위험성의 예측이나 적절한 치료 방법의 개발을 위해 MCI의 질병으로서의 개념 정립과 새로운 분류법이 필요할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

- Linn RT, Wolf PA, Bachman DL, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ, et al. The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease: A 13-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol* 1995; 52: 485-90.
- Celsis P. Age-related cognitive decline, mild cognitive impairment or pre-clinical Alzheimer's disease? *Ann Med* 2000; 32: 6-14.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 1997; 9 Suppl 1: 65-69.
- Shah Y, Tangalos EG, Petersen RC. Mild cognitive impairment. When is it a precursor to Alzheimer's disease? *Geriatrics* 2000; 55: 65-8.
- Kral VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J* 1962; 86: 257-60.
- Crook T, Bahar H, Sudilovsky A. Age-associated memory impairment: diagnostic criteria and treatment strategies. *Int J Neurol* 1987-88; 21-22: 73-82.
- Smith G, Ivnik RJ, Petersen RC, Malec JF, Kokmen E, Tangalos E. Age-associated memory impairment diagnoses: problems of reliability and concerns for terminology. *Psychol Aging* 1991; 6: 551-8.
- Blackford RC, LaRue A. Criteria for diagnosing age-associated memory impairment: proposed improvements from the field. *Dev Neuropsychol* 1989; 5: 295-306.
- Heaton RK, Pendleton MG. Use of Neuropsychological tests to predict adult patients' everyday functioning. *J Consult Clin Psychol* 1981; 49: 807-21.
- Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. A longitudinal study of cognitive function in elderly persons with subjective memory complaints. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 1029-32.
- Caine ED. Should aging-associated cognitive decline be included in DSM-IV? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993; 5: 1-5.
- O'Brien J, Levy R. Age associated memory impairment. *BMJ* 1992; 304: 913-4.
- Grut M, Jorm AF, Fratighoni L, Forsell Y, Viitanen M, Winblad B. Memory complaints of elderly people in a population survey: variation according to dementia stage and depression. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 1295-300.
- Levy R. Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr* 1994; 6: 63-8.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV*, 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.
- Celsis P, Agniel A, Cardebat D, Demonet JF, Ousset PJ, Puel M. Age related cognitive decline: a clinical entity? A longitudinal study of cerebral blood flow and memory performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 601-8.
- Christensen H, Henderson AS, Jorm AF, Mackinnon AJ, Scott R, Korten AE. ICD-10 mild cognitive disorder: epidemiological evidence on its validity. *Psychol Med* 1995; 25: 105-20.
- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1136-9.
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 566-72.
- Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, et al. CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 698-709.
- Gurland BJ, Dean LL, Copeland J, Gurland R, Golden R. Criteria for the diagnosis of dementia in the community elderly. *Gerontologist* 1982; 22: 180-6.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985-92.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-8.
- Busse A, Bischof J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. Subclassifications for mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity. *Psychol Med* 2003; 33: 1029-38.
- Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology* 1991; 41: 1006-9.
- LaRue A, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002; 59: 1594-9.
- Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O, Ogunniyi AO, Gureje O, Perkins A, et al. Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging. *Neurology* 2001; 57: 1655-62.
- Hanninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, Vanhanen M, Soininen H. Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 148-54.
- Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Beckett LA, Aggarwal NT, et al. Natural history of mild cognitive impairment in older per-

- sons. *Neurology* 2002; 59: 198-205
30. Storandt M, Grant EA, Miller JP, Morns JC. Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurology* 2002; 59: 1034-41.
31. Meyer J, Xu G, Thornby J, Chowdhury M, Quach M. Longitudinal analysis of abnormal domains comprising mild cognitive impairment (MCI) during aging. *J Neurol Sci* 2002; 201: 19-25.
32. DeCarli C, Miller BL, Swan GE, Reed T, Wolf PA, Carmelli D. Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Arch Neurol* 2001; 58: 543-7.
33. DeKosky ST, Ikonomovic MD, Styren SD, Beckett L, Wisniewski S, Bennett DA, et al. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2002; 51: 145-55.
34. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 397-405.
35. Mufson EJ, Ma SY, Dills J, Cochran EJ, Leurgans S, Wu J, et al. Loss of basal forebrain P75 (NTR) immunoreactivity in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Comp Neurol* 2002; 443: 136-53.
36. Mufson EJ, Ma SY, Cochran EJ, Bennett DA, Beckett LA, Jaffar S, et al. Loss of nucleus basalis neurons containing trkA immunoreactivity in individuals with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Comp Neurol* 2000; 427: 19-30.
37. Dickerson BC, Goncharova J, Sullivan MP, Forchetti C, Wilson RS, Bennett DA, et al. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 747-54.
38. Du AT, Schuff N, Amend D, Laakso MP, Hsu YY, Jagust WJ, et al. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 441-7.
39. Padovani A, Borroni B, Colciaghi F, Pettenati C, Cottini E, Agosti C, et al. Abnormalities in the pattern of platelet amyloid precursor protein forms in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 71-5.
40. Pratico D, Clark CM, Liun F, Rokach J, Lee VY, Trojanowski JQ. Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 972-6.
41. Arnaiz E, Jelic V, Almkvist O, Wahlund LO, Winblad B, Valind S, et al. Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 2001; 12: 851-5.
42. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schafer DJ, Thibodeau SN, et al. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA* 1995; 273: 1274-8.
43. Okamura N, Arai H, Higuchi M, Matsui T, Tanji H, Seki T, et al. Combined analysis of CSF tau levels and [123I] Iodamphetamine SPECT in mild cognitive impairment: implications for a novel predictor of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 474-6.