

기억성 경도인지장애와 초기 알츠하이머병에서의 국소뇌혈류 변화

심용수 · 양동원 · 김범생 · 정용안*

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실
핵의학교실*

Regional Cerebral Blood Flow Patterns in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer's Disease

Yong Soo Shim, M.D., Dong-Won Yang, M.D., Beum-Saeng Kim, M.D.,
Yong-Ahn Chung, M.D.*

Departments of Neurology and Nuclear Medicine*, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Background: Amnesic mild cognitive impairment (aMCI) is an intermediary state between normal aging and Alzheimer's disease (AD). Previous studies have shown that most of the aMCI patients have histopathologic changes compatible with AD. We studied patterns of regional cerebral blood flow (rCBF) in aMCI and early AD with statistical parametric mapping (SPM) analysis of 99mTc-ECD single photon emission computed tomography (SPECT) to estimate the functional abnormality in two groups. **Methods:** Eighteen subjects with early AD (male 7, female 11, age 69.60 ± 7.78) and 16 subjects with aMCI (male 6, female 10, age 69.19 ± 7.13) were recruited. ECD-SPECT was performed in two groups and 14 age-matched normal controls, and SPM analysis was conducted to identify brain regions with decreased rCBF in each groups. **Results:** Significantly decreased rCBF was observed in the left inferior temporal, thalamus, superior temporal, and bilateral prefrontal and parietal areas in the aMCI group as compared to normal controls. In the early AD group, similar patterns of decreased rCBF were observed. The early AD group had greater decreased rCBF in the left superior prefrontal area as compared to the aMCI group. **Conclusions:** Although aMCI is an intermediary state between normal aging and AD, cerebral function measured by rCBF in aMCI was already decreased to a similar extent of that observed in early AD. The early AD group had a greater decreased rCBF in the superior prefrontal area, which is probably associated with impairment in the activities of daily living.

Key Words: Mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, SPECT, Statistical parametric mapping

Address for correspondence

Dong-Won Yang, M.D.
Department of Neurology, College of Medicine, The
Catholic University of Korea, 62 Youido-dong,
Yongdeungpo-gu, Seoul 150-010, Korea
Tel: +82.2-3779-1323
Fax: +82.2-783-9532
E-mail: neuroman@catholic.ac.kr

서 론

경도인지장애(Mild cognitive impairment, MCI)는 정상 노화와 치매의 중간 상태로 생각되고 있으며, 매우 이질적인 집단으로 구성되어 있다[1, 2]. 그 중에서도, 삽화기억(episodic memory)의 장애를 보이는 기억성 경도인지장애(amnesic MCI, aMCI)는 특히 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)의 전 단계로 생각되고 있는데, 조직병리학적으로도 대부분의 aMCI 환자들에서 AD 환자들에서 보이는 neurofibrillary tangles 및 senile plaques을 쉽게 관찰할 수 있다[3-5]. 임상적으로도 초기 AD 환자들은 aMCI 환자들과 비슷한 정도의 인지기능 장애를 보이게 된다[6]. 따라서 현재까지는 오로지 일상생활수행능력에 장애가 있느냐 없느냐에 따라 MCI와 초기 AD를 구분하는 방법

외에는 두 집단 간의 구별이 힘든 것으로 보인다.

기능적 영상 연구들에서, AD 환자들은 이미 초기부터 양측 측두엽과 두정엽의 뇌혈류 및 대사 감소를 관찰할 수 있는데, 치매의 정도가 심해짐에 따라 전두엽에서의 감소도 추가로 나타나는 것이 관찰되었다[7-9]. MCI 환자들에서도 측두엽의 혈류 및 대사 감소가 관찰되었는데, 특히 AD로 진행된 MCI 환자들에서는 두정엽이나 후피대발피질(posterior cingulate cortex)에서도 기능 감소가 관찰되었다[10-13].

저자들은 aMCI와 초기 AD 환자의 뇌혈류 흐름을 ECD-SPECT를 이용하여 촬영하여 두 군의 혈류 흐름의 변화를 SPM 분석을 통하여 알아봄으로써 두 군에서 나타나는 차이점을 알아 보고자 하였다.

대상과 방법

1. 대상

2003년 1월부터 2004년 12월까지 신경과 치매클리닉에 내원한 환자들 중 초기 AD로 진단받은 환자 18명(남자 7, 여자 11; mean age 69.60 ± 76.78)과 aMCI로 진단받은 환자 16명(남자 6, 여자 10; mean age 69.19 ± 7.13)을 대상으로 하였다. AD의 진단은 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fourth Edition (DSM-IV)[14]의 치매 정의를 만족하고, National Institute for Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders (NINCDS-ADRDA)[15]의 probable AD 진단 기준을 동시에 만족시키는 환자를 대상으로 하였으며, 초기 치매를 만족하는 기준은 CDR 0.5로 기억력을 제외하고 다른 domain은 1을 넘지 않는 조건으로 하였다. aMCI 환자는 Petersen 등이 제시한 aMCI의 진단 기준을 만족하는 경우로 하였다[16]. MCI 진단 기준에서 기억력 부분은 SNSB의 언어기억력이나 공간기억력의 지연회상(delayed recall)이 정상치의 1.5 SD 이하로 떨어지는 경우로 하였으며, 일상생활에 큰 이상이 없는 것을 만족하기 위하여 K-IADL[17]이 0.43점 이하이고 보호자와의 인터뷰에서 일상생활에서 큰 문제가 없는 경우로 하였다. 뇌 MRI 검사는 1.5-T (Vision-Plus; Siemens, Germany)로 실시되었다. MRI에서 뇌실의 확장이 심하거나 열공성 뇌경색이 2개 이상인 경우, 또는 한 개라도 인지장애를 일으킬 수 있다고 알려진 시상전핵(anterior nucleus), 해마(hippocampus), 미상핵(caudate nucleus) 등과 같은 부위에 위치한 경우는 제외하였다. 과거력에서 우울증, 두부손상, 약물 남용, 갑상선 기능 이상이나 기타 인지기능에 장애를 줄 수 있는 내과적인 문제가 있는 경우도 연구에서 제외하였다.

정상 대조군은 Christensen이 정한 인지기능에 영향을 미치는 29가지의 질환[18]이 없고, 환자나 보호자에 의하여 기억장애나 기타 인지기능 저하가 없다고 확인된 14명(남자 6, 여자 8; mean age 70.30 ± 57.53)의 건강한 자원자로 하였다. 정상 대조군의 K-MMSE 점수는 28점 이상이었으며 지연회상의 점수는 2점 이상이었다.

2. 방법

740-925 MBq의 ^{99m}Tc -ECD를 정맥 주사하고 20분 후 저에너지, fan-beam collimator를 이용한 multi-detector scanner (ECAM plus; Siemens, Erlangen, Germany)를 이용하여 뇌 SPECT 영상을 얻었다. 신호 잡음을 없애기 위하여 Butterworth 저역 통과필터(cutoff frequency 0.4 cycles/pixel)를 이용한 여과 후 역투사 방법으로 구성된 횡단면상(128×128 matrix)들을 얻었다. SPECT 데이터를 Analyze (Mayo Foun-

dation, Baltimore, Md., USA) 소프트웨어 형식으로 변환시켜 SPM99 소프트웨어에 입력한 후 Matlab, version 5.3 (Mathworks, Inc., Natick, MA)과 SPM99 (Institute of Neurology, University College of London, UK)[19]를 이용하여 이미지 분석을 실시하였다. 각 대상에서 얻은 영상을 공간 정합(registration)을 하여 머리 위치 이동에 따른 오차를 제거하였으며 정합한 영상을 다시 다양한 뇌의 크기, 공간의 뒤틀림 등과 관계된 12개의 affine 벡터를 최소한 변형시키는 방법으로 얻은 후, 이렇게 얻은 영상으로 공간 정규화(spatial registration)시켰다. SPM 분석으로 얻은 결과는 평균 MR 본틀(template) (Montreal Neurological Institution, McGill University, CA)[20]위에 얹어서 횡단면, 시상면으로 표현하여 뇌 혈류의 변화를 알아볼 수 있게 하였다.

aMCI와 AD의 혈류흐름이 정상인보다 떨어지는 곳을 알기 위하여 18명의 CDR 0.5초기 AD 환자와 16명의 aMCI 환자의 정보를 14명의 대조군의 SPECT 영상을 unpaired t-test를 이용하여 비교 분석하였다. 또한 aMCI와 AD의 혈류흐름을 비교하기 위하여 AD 환자군이 aMCI 환자군 보다 혈류가 떨어지는 곳을 알아보았다. 두 군의 혈류흐름 정보를 SPM 분석의 결과는 p 값을 corrected 0.05, uncorrected 0.001, uncorrected 0.01로 변화시키면서 의미 있는 결과를 찾았고 최소 200개 이상의 활성화된 화소를 보이는 영역만 분석하였다.

뇌 표준 지도 위에 덧씌워진 결과들의 정확한 해부학적인 위치를 알기 위하여 각 화소의 x , y , z 값을 Talairach Daemon Database 소프트웨어에 넣어서 최종적으로 각 영역의 해부학적인 위치와 Brodmann 영역들을 구하였다[21, 22].

결 과

초기 AD와 aMCI 환자군 그리고 정상 대조군의 평균 연령은 각각 69.60 ± 76.78 세, 69.19 ± 7.13 세, 70.30 ± 57.53 세였으며 교육 수준은 각각 10.00 ± 6.33 년, 8.75 ± 5.54 년, 9.14 ± 5.79 년이었다. K-MMSE 점수는 초기 AD군에서 23.17 ± 2.62 점, aMCI군

Table 1. Demographic and clinical data

	Normal (n=14)	aMCI (n=16)	AD (n=18)	p value
Age (yr)	70.30 ± 57.53	69.19 ± 7.13	69.60 ± 76.78	NS
Gender (M/F)	6/8	6/10	7/11	NS
Education (yr)	9.14 ± 5.79	8.75 ± 5.54	10.00 ± 6.33	NS
K-MMSE	28.14 ± 1.10	25.50 ± 1.67	23.17 ± 2.62	$p < 0.001$
CDR SOB	0.00 ± 0.00	0.87 ± 0.77	1.83 ± 1.27	$p < 0.001$

aMCI, amnesic mild cognitive impairment; AD, Alzheimer's disease; K-MMSE, Korean version of mini-mental state examination; CDR SOM, clinical dementia rating sum of boxes.

Values are expressed as mean \pm standard deviation.

Analysis of variance (ANOVA) was done.

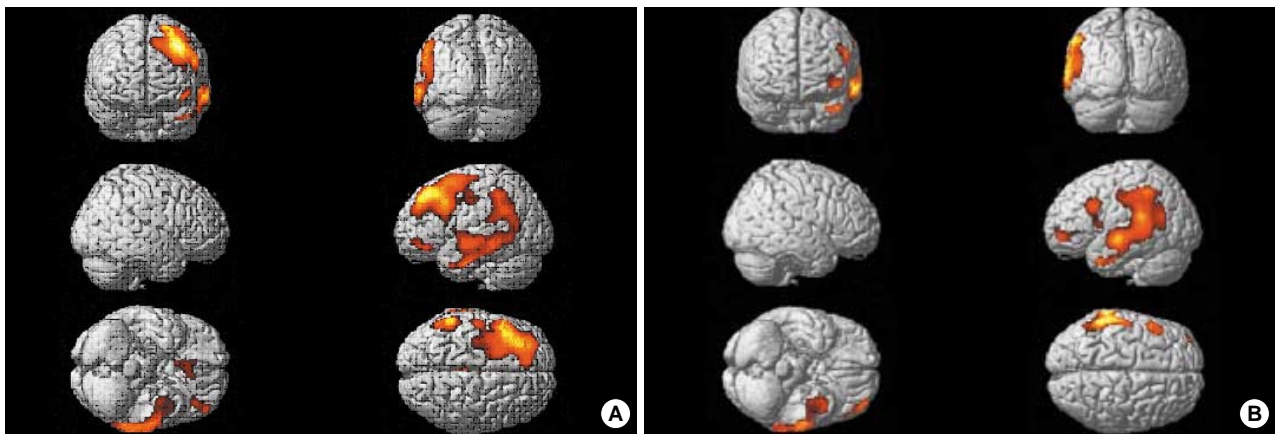


Fig. 1. Areas with decreased regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease (A) and amnesic mild cognitive impairment (B) in comparison to the control. SPM analysis results were displayed on a rendered normal brain template ($p < 0.001$, uncorrected).

Table 2. Areas with significantly reduced rCBF in AD and aMCI patients in comparison to the control

Regions (BA)	Number of voxels in cluster	Voxel p (corrected)	Voxel p (uncorrected)	Voxel T	Co-ordinates x, y, z {mm}
AD					
L Middle Frontal Gyrus (BA8)	3,851	<0.001	<0.001	8.37	-36, 26, 46
L Superior Frontal Gyrus (BA8)		<0.001	<0.001	8.26	-28, 34, 48
L Thalamus	789	0.001	<0.001	7.64	-10, -16, 10
L Middle Temporal Gyrus (BA21)	2,860	0.003	<0.001	7.1	-64, -44, -6
L Supramarginal Gyrus (BA40)		0.006	<0.001	6.8	-58, -48, 32
L Middle Frontal Gyrus (BA11)	203	0.021	<0.001	6.08	-36, 36, -14
L Cingulate Gyrus (BA31)			<0.001	5.62	-6, -28, 40
L Rectal Gyrus (BA11)*			<0.001	5.02	-6, 30, -20
L Cingulate Gyrus (BA24)			<0.001	4.63	-8, 14, -10
aMCI					
L Middle Temporal Gyrus (BA21)	9,856	<0.001	<0.001	11.43	-58, -6, -8
L Superior Temporal Gyrus (BA22)		<0.001	<0.001	9.67	-64, -38, 20
L Inferior Parietal Lobule (BA40)		<0.001	<0.001	9.12	-54, -46, 46
L Thalamus	1,061	<0.001	<0.001	10.16	-12, -20, 8
L Medial Frontal Gyrus (BA11)			<0.001	4.88	-4, 42, -18
L Cingulate Gyrus (BA24)	201		<0.001	5.11	-2, -16, 42
L Cingulate Gyrus (BA31)			<0.001	5.11	-6, -24, 42

rCBF, regional cerebral blood flow; AD, Alzheimer's disease; aMCI, amnesic mild cognitive impairment; BA, Brodmann Area; L, left.

에서 25.50 ± 1.67 점이었으며 정상 대조군에서는 28.14 ± 1.10 점이 었다. CDR 영역총합(sum of boxed, SOB) 점수는 초기 AD 군 1.83 ± 1.27 점, aMCI군 0.87 ± 0.77 점이였다. 나이, 성별, 교육 수준에 있어서는 세 군 간에 차이가 없었으나, K-MMSE, CDR SOB 점수는 세 군 간에 유의한 차이를 보이며 특히 초기 AD 군에서 큰 차이가 있었다($p < 0.001$)(Table 1).

정상 대조군과 비교하였을 때, CDR 0.5의 초기 AD 환자들에 서 좌측 측두이랑(temporal gyrus), 좌측 두정엽, 좌측 시상 및 주로 좌측 전두엽 부위에 국소 혈류량 감소가 관찰되었다(Fig. 1A, Table 2). aMCI군에서도 정상 대조군에 비해 초기 AD군 에서와 비슷한 부위에 국소 뇌혈류량 감소가 관찰되었으며(Fig. 1B, Table 2), aMCI군과 비교하였을 때, 초기 AD 환자들은 좌측 상전전두엽(superior prefrontal lobe) 부위에 더 심한 국

소 뇌혈류량 감소가 관찰되었다(Fig. 2).

고 찰

경도인지장애는 정상 노화와 치매의 중간 상태로 많은 MCI 환자들이 AD로 진행하며 조직학적으로도 경도인지장애 시기에 이미 알츠하이머병의 병리 소견을 보이는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서도 aMCI 환자들은 초기 AD와 비슷한 양상으로 뇌 혈류가 감소한 것이 관찰되었다. 초기 AD에서는 aMCI군에 비 해 상전전두부의 국소뇌혈류 감소가 더 나타났는데, 이 부위의 감소가 aMCI와 초기 AD의 차이, 즉 전반적인 인지기능이나 일상생활수행능력의 감소와 연관이 있을 것으로 생각된다.

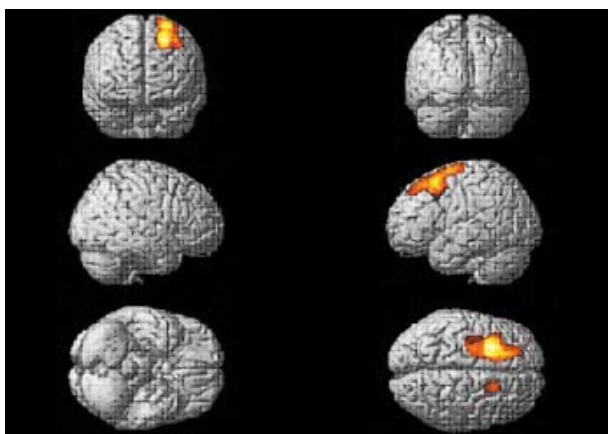


Fig. 2. Areas with decreased regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease in comparison to amnesic mild cognitive impairment in comparison to the control. SPM analysis results were displayed on a rendered normal brain template ($p < 0.001$, uncorrected).

전두엽은 사람들로 하여금 다양한 사고를 가능하게 하고 계획을 세우게 하며, 올바른 판단을 하게 해준다. 또한 충동을 억제하는 기능을 가지고 있으며 자발성, 무언가를 하려는 의지를 담당하게 된다. 따라서 전두엽의 기능이 떨어진 경우, 의욕이 떨어지거나 충동적, 강박적 경향을 보이기도 하며 판단력 장애가 나타나는 등 우리들이 일상적인 생활을 하는데 전과 다른 어려움을 느끼게 된다. AD에서는 증상에 따라 초기부터 전두엽도 침범되는 경우도 간혹 있으나[7-9], aMCI 환자들의 대부분의 다른 연구들에서는 주로 측두엽과 두정엽에서만 대사 및 혈류 감소가 관찰되는데 비해[10, 11], 본 연구에서는 전두엽에서도 국소뇌혈류 감소가 관찰되었다. 본 연구에서 aMCI의 선정 기준은 순수하게 기억력 장애만 보이는 single aMCI를 대상으로 한 것이 아니라 기억력 장애를 보이는 모든 경도인지장애 환자들을 대상으로 하였기 때문에 single aMCI를 포함한 multiple MCI 환자들보다 다소 쉬웠을 가능성이 있었을 것으로 생각된다. MCI의 이질성을 고려해볼 때, AD로 진행할 환자들뿐 아니라, 혈관성 치매로 진행할 환자들 및 우울증 등에 의한 기억력 장애 환자들까지도 포함되었을 수 있었을 것으로 생각된다. 본 연구에서는 대상군 선정에 있어서 2개 이상의 열공성 뇌경색이 있거나 우울증 등 인지기능에 영향을 줄 수 있는 문제가 있는 경우 선택을 배제하여 이러한 이질성을 극복하려고 하였다. 그러나, 한편으로는 최근 aMCI 환자들을 기억력 장애만 보이는 single-domain aMCI (S-aMCI)와 기억력 외에도 여러 인지 영역의 장애를 가지는 multiple-domain aMCI (M-aMCI)로 나누어[2], M-aMCI 환자들을 S-aMCI와 AD의 중간 단계로[23], 즉 M-aMCI 환자들보다 S-aMCI보다 AD로 더 많이 전환되는 것으로 발표되고 있다[24]. 따라서 이번 연구에 포함된 aMCI 환자들은 S-aMCI 및 M-aMCI를 모두 포함한 환자들로서, 그렇다 하더라도 연구에 포함된 MCI 환자들에 비해 초기 AD에서 특히 상전전두

부위 국소뇌혈류가 더 많이 감소한 것을 관찰할 수 있었으며, 이 결과는 전두엽이 일상생활수행능력에 미치는 영향을 뒷받침한다고 본다. 임상적으로 보면 전반적인 인지기능이 비슷하더라도 초기 AD는 MCI에 비해 분명 일상생활수행능력에 장애가 있게 되는데, 연구 결과처럼, 전두엽의 장애가 일상생활수행능력의 장애와 관련될 것으로 보인다.

연구 제한점으로는 앞서 언급했듯이 대상 환자 선정에서 AD의 전단계라고 할 수 있는 순수한 aMCI만을 대상으로 비교하지 못한 아쉬움이 있다. 그러나 본 연구에서 이질적인 MCI 군이 포함된 것이 오히려 실제 임상에서 경험하는 많은 심한 경도 인지장애 환자들과 초기 치매를 구분하여 일상생활수행능력과 전두엽의 연관성을 강조했다고 본다. 포괄적인 신경심리검사를 시행하여 기억력 외에도 여러 인지영역의 검사가 시행되었다면 순수한 aMCI 및 S-aMCI, M-aMCI 등을 분류하고, 또한 본 연구결과에서의 국소뇌혈류 감소가 나타난 부위가 어떤 인지영역과 연관되는지 알아보는 데에도 도움이 될 수 있었을 것이다. 또한 더욱 정량적, 기능적 뇌영상연구나 뇌척수액 생지표(biomarker) 검사 등을 통해 보다 동질의 집단을 선정하고 더 많은 수의 환자들을 대상으로 연구를 시행하여 일상생활수행능력의 정도와 뇌혈류량 감소의 상관 분석을 시행한다면 본 연구에서의 주장하는 바를 뒷받침할 수 있을 것으로 기대해 본다.

한편, 본 연구의 MCI 및 초기 AD 환자들에서 혈류감소가 주로 좌측에 많이 나타났는데, 전형적인 알츠하이머병 환자의 50-65%에서는 국소혈류의 감소가 뇌의 양쪽으로 나타나지만, 치매의 초기 단계에서는 국소혈류 감소가 좌측으로 치우쳐 나타나는 연구가 많이 보고되어 있다[25]. 좌측 해마는 주로 언어 기억력을 담당하며 우측 해마는 주로 공간 기억력을 담당한다고 알려져 있는데, 초기 알츠하이머병 환자가 공간 기억보다는 주로 언어 기억 장애를 호소하면서 오는 경우가 많으므로 본 연구에서도 MCI 및 초기 알츠하이머병 환자들에서 좌측 해마가 더 심하게 손상된 환자가 많이 포함되어 좌측으로 더 심한 혈류 감소를 보인 것으로 생각된다.

결론적으로 저자들은 이 연구를 통해 초기 AD 환자들이 aMCI 환자들에 비해 전두엽, 특히 상전전두 부위에 국소뇌혈류 감소를 관찰할 수 있었으며 이러한 전두엽 부위의 장애로 인해 일상생활수행능력에 영향을 미쳤을 것으로 생각할 수 있었다.

참고문헌

1. Morris JC. Mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Geriatrics* 2005; 60: 9-14.
2. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment- Beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256: 240-6.

3. Riley KP, Snowdon DA, Markesbery WR. *Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: findings from the Nun Study*. *Ann Neurol* 2002; 51: 567-77.
4. Markesbery WR, Schmitt FA, Kryscio RJ, Davis DG, Smith CD, Wekstein DR. *Neuropathologic substrate of mild cognitive impairment*. *Arch Neurol* 2006; 63: 38-46.
5. Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, Johnson KA, Knopman DS, Boeve BF, et al. *Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment*. *Arch Neurol* 2006; 63: 665-72.
6. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, et al. *Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer's disease*. *Arch Neurol* 2001; 58: 397-405.
7. Tohgi H, Youezwa H, Takahashi S, Sato N, Kato E, Kudo M, et al. *Cerebral blood flow and oxygen metabolism in senile dementia of Alzheimer's type and vascular dementia with deep white matter changes*. *Neuroradiology* 1998; 40: 131-7.
8. Levile J, Demonceau G, Walovitch RC. *Intersubject comparison between technetium-99m-ECD and technetium-99m-HMPAO in healthy human subjects*. *J Nucl Med* 1992; 33: 480-4.
9. Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiro T, et al. *Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT*. *J Nucl Med* 2000; 41: 1155-62.
10. Johnson KA, Jones K, Holman BL, Becker JA, Spiers PA, Satlin A, et al. *Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT*. *Neurology* 1998; 50: 1563-71.
11. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. *Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease*. *Ann Neurol* 1997; 42: 85-94.
12. Okamura N, Arai H, Maruyama M, Higuchi M, Matsui T, Tanji H, et al. *Combined analysis of CSF tau levels and [(123)I]iodoamphetamine SPECT in mild cognitive impairment: implications for a novel predictor of Alzheimer's disease*. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 474-6.
13. Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS, Chen K, Bandy D, Minoshima S, et al. *Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E*. *N Engl J Med* 1996; 334: 752-8.
14. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV)*. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994.
15. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease*. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
16. Petersen RC. *Mild cognitive impairment as a diagnostic entity*. *J Int Med* 2004; 256: 183-94.
17. Kang SJ, Choi SH, Lee BH, Kwon JC, Na DL, Han SH, et al. *The reliability and validity of the Korean Instrumental Activities of Daily Living (K-IADL)*. *J Korean Neurol Assoc* 2002; 20: 8-14.
18. Christensen KJ, Multhaup KS, Nordstrom S, Voss K. *A cognitive battery for dementia: development and measurement characteristics*. *Psychol Assess* 1991; 3: 168-74.
19. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frakowiak RSJ. *Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach*. *Hum Brain Mapp* 1994; 2: 189-210.
20. Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline JB, Heather JD, Frakowiak RS. *Spatial registration and normalization of images*. *Hum Brain Mapp* 1995; 3: 165-89.
21. Brett M, Johnsrude IS, Owen AM. *The problem of functional localization in the human brain*. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 243-9.
22. Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, et al. *Automated Talairach Atlas labels for functional brain mapping*. *Hum Brain Mapp* 2000; 10: 120-31.
23. Seo SW, Im KH, Lee JM, Kim YH, Kim ST, Kim SY, et al. *Cortical thickness in single- versus and multiple-domain amnesic mild cognitive impairment*. *NeuroImage* 2007; 36: 289-97.
24. Busse A, Hensel A, Guhne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. *Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes*. *Neurology* 2006; 67: 2176-85.
25. Salmon E, Franck G. *Positron emission tomographic study in Alzheimer's disease and Pick's disease*. *Arch Gerontol Geriatr* 1989; 1: 241-7.