

## 경도인지장애에서 피질하 혈관질환 유무에 따른 기억장애의 차이: 예비연구

심용수 · 양동원 · 김범생 · 손영민  
한수정

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

### Difference of Amnesic Pattern in MCI Patients with and Without Subcortical Vascular Disease: Preliminary Study

Yong Soo Shim, M.D., Dong Won Yang, M.D., Beum Saeng Kim, M.D.,  
Young Min Shon, M.D., and Su-Jung Han, M.D.

Department of Neurology, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

**Background:** Mild cognitive impairment (MCI) has the clinical and etiological heterogeneity. Therefore it is difficult to predict into which type of dementia MCI progresses. Whereas Alzheimer's disease (AD) shows prominently the defect of memory encoding and storage, the impaired retrieval is associated with the subcortical dementia such as vascular dementia (VaD). We investigated the patterns of memory deficit in Seoul Verbal Learning Test (SVLT) between vascular MCI (vMCI) and non-vascular MCI (nvMCI) by the Erkinjuntti's imaging criteria. **Methods:** Among 70 MCI patients by the Petersen's criteria visiting the Memory Clinic of St. Mary's Hospital, 49 MCI patients (including 24 nvMCIs and 25 vMCIs) were evaluated. They were performed by the Korean mini-mental state examination (K-MMSE), the geriatric depression scale (GDS), the Korean instrumental activity of daily living (K-IADL) and Hachinski's ischemic scale (HIS), and by the SVLT for memory test. MRI was performed for excluding the other causes such as tumor and trauma and for subdivided into vMCI and nvMCI by Erkinjuntti's imaging criteria. The differences of the SVLT parameters were compared between vMCI and nvMCI. **Results:** Between the two groups, the distribution of age, sex, education level, K-MMSE score, K-IADL score, and GDS score were not different. HIS score was higher in vMCI ( $5.00 \pm 2.62$ ) than that of nvMCI ( $1.72 \pm 2.11$ ). Pattern analysis of the SVLT performance revealed that the scores of the true positive recognition, the discrimination index and the combination index (total recall plus discrimination index) were higher in vMCI ( $p=0.002$ ,  $0.02$  and  $0.05$ , respectively). Although not statistically significant, nvMCI patients recalled fewer words than vMCI patients. **Conclusions:** vMCI patients showed the better recognition than nvMCI patients. This finding suggests that vMCI, compared to nvMCI has the retrieval dysfunction with little disturbance of recall (encoding and storage), which is similar to the memory dysfunction of VaD. When the further clinical studies are added, the Erkinjuntti's imaging criteria may be useful for the subclassification of MCI patients as the predictor of the progression into the AD or VaD.

**Key Words:** Mild cognitive impairment, Subcortical vascular disease, Memory

#### Address for correspondence

Dong Won Yang, M.D.  
Department of Neurology, St. Mary's Hospital,  
The Catholic University of Korea, 62 Youido-dong,  
Yeungdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea  
Tel: +82-2-3779-1378  
Fax: +82-2-783-9532  
E-mail: neuroman@catholic.ac.kr

## 서론

경도인지장애(Mild Cognitive Impairment: MCI) 환자들은 기억장애를 호소하지만, 일상생활능력(activities of daily living)과 일반적인 인지기능은 정상범위이고, 치매의 진단 기준을 만족시키지는 못하는 상태를 말한다[1]. 유병률은 75세 이상의 인구에서는 15%이나 60세 이상의 인구에서는 3%로 보고되고 있다[2, 3]. MCI에서 알츠하이머병 및 다른 유형의 치매로 발전하는 위험도는 매년 12.3% 및 17.6%로 알려져 있으며 6년 후

에는 약 80%의 환자가 치매로 발전한다는 보고도 있다[4]. MCI는 매우 이질적인 집단으로 구성된 치매의 전 상태로 생각되는데, 알츠하이머병 외에도 혈관치매, 이마관자치매(Frontotemporal dementia), 루이소체치매 등으로도 진행할 수 있다. 보통 약 10-15%가 매년 알츠하이머병으로 진행된다고 보고되고 있지만[5, 6], 40%까지 높게 나타난 연구도 있다[7]. 또한 MCI 환자들 중 기억력 검사에서만 장애가 나타나고 다른 인지기능의 검사에서는 모두 장애가 없는 경우(amnesic MCI)만을 추적 조사한 바에 의하면 3년 동안 알츠하이머병으로 발전한 경우가

11%로 나타났으며[3], 다른 연구에서는 피질하 혈관성 정도인 지장애(subcortical vascular MCI: svMCI) 환자들이 amnes-tic MCI 환자들 보다 예후가 더 나빴다는 보고도 있다[8]. 이처럼 MCI 단계에서 환자들의 특징을 비교하여 분류할 수 있다면 추후의 경과 관찰, 예후 측정, 치료나 관리 방침 등의 판단에 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 보이나 이러한 치매 전 상태, MCI의 단계에서 환자들을 임상적으로 분류한다는 것은 대단히 어려우며 그 연구도 거의 없는 실정이다. 알츠하이머병과 혈관 치매는 치매 원인 질환 중 80-90%를 차지하는데, 치매환자에서 알츠하이머병과 혈관치매가 가장 많은 비율을 차지하듯이 MCI에서도 추후 알츠하이머병과 혈관치매로 가장 많이 진행할 것이라는 것은 잘 알려져 있다[5, 6, 9]. 알츠하이머병에서는 부호화(encoding)와 저장(storage)의 장애로 최근 일에 대한 자유회상(free recall)과 재인(recognition)이 모두 안되는 소견을 주로 보이며, 이는 주로 내측두엽, 해마의 장애와 관련이 있고[10], 이와 달리 혈관치매에서 재인은 비교적 가능하나 자유회상이 안되는 특징을 보이며 전두엽-피질하 회로(frontal-subcortical circuit)의 장애와 연관된다고 한다[11].

언어기억력 검사에는 20분 지연회상을 포함한 개정된 Hopkins Verbal Learning Test (R-HVLT)[12]가 간편하게 사용될 수 있는데 이런 Seoul Verbal Learning Test (SVLT)가 알츠하이머병과 혈관치매의 감별에도 도움이 되는지는 아직 논란의 여지가 있으나 치매의 증상이 심하지 않은 초기 상태에서는 감별진단의 가치가 아주 높다고 한다[13]. 이에 저자들은, MCI 환자들을 Erkinjuntti 등이 제시한 피질하 허혈성 혈관치매(subcortical Ischemic Vascular Dementia: SIVD)의 진단 기준[14] 중 뇌영상 진단기준을 사용하여 혈관성과 비혈관성으로 나누고 이 두 집단에서의 기억력 장애를 SVLT를 이용하여 비교하였다.

## 대상과 방법

2003년 10월부터 2004년 12월까지 ○○병원 기억력장애를 주소로 치매클리닉을 방문한 70명의 MCI 환자들을 대상으로 하였다. 환자들은 Peterson 등이 제시한 MCI 진단 기준[1]에 따라 기억력 장애를 호소하였고 신경심리검사에서 중 적어도 한 가지 이상에서 나이와 교육수준을 고려한 정상 대조군 평균 값의 1.5 표준편차 이하의 값을 보였으며 사회, 가정에서 일상생활능력이 유지되고 있었고 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Fourth Edition (DSM-IV) 진단 기준에 따른 치매가 없는 경우로 하였다. 과거력에서 우울증, 두부손상, 약물 남용, 갑상선 기능 이상이나 기타 인지기능에 장애를 줄 수 있는 내과적, 정신과적인 문제가 있는 경우도 제외하였다. 모든 환자에서 1.5-Tesla의 뇌 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging: MRI)를 실시하였는데, 뇌 MRI에서 뇌의 위축이나

열공경색, 백질변성을 제외한 피질의 뇌경색, 뇌출혈, 또는 뇌실의 심한 확장이 있는 경우는 제외하였다. 70명의 MCI 환자들 중, Erkinjuntti 등의 혈관치매 뇌영상 진단 기준에 합당한 소견을 보인 경우를 혈관성 MCI (vascular type MCI: vMCI)로, 백질변성이나 열공경색이 없는 환자들은 비혈관성 MCI (non-vascular MCI: nvMCI)로 분류하였다.

뇌영상 진단 기준은 뇌실주위 백질변성이 심하고(>10 mm), 심부 백질의 변성이 미만성으로 확장되었으면서(>25 mm) 심부 회백질에 적어도 한 개 이상의 열공경색이 있거나 다발성 열공경색이 심부 회백질에 6개 이상 있고 적어도 중등도 이상의 백질변성이 있는(6-10 mm) 경우로 하였다.

환자들은 모두 신체검사, 신경학적검사, 혈액검사, 혈액화학검사, 비타민 B12, 갑상선 기능 검사를 시행하였다. 일반적인 인지기능 평가로서 한국형 간이정신상태검사(Korean version of Mini-Mental State Examination: K-MMSE)[15]를 시행하였고 치매임상평가척도(Clinical Dementia Rating: CDR), 한국판 Instrumental Activities of Daily Living (Korean version of Instrumental Activities of Daily Living: K-IADL)[16], 노인 우울척도(Geriatric Depression Scale: GDS), 하친스키 허혈지수(Hachinski's Ischemic Scale: HIS)를 이용하여 평가하였다.

총 70명의 MCI 환자들 중에서 24명은 nvMCI로 25명은 vMCI로 진단되었다. 나머지 21명의 환자들은 혼합형의 환자들로 제외하였다. SVLT를 시행하여 두 집단간의 차이를 비교하였는데, SVLT는 총 12개의 단어 목록으로 구성되어 있으며 이들 단어를 환자에게 불러준 후에 환자가 순서와 관계없이 회상하게 하여 이러한 과정을 3회 반복하고 각 과정마다 맞춘 단어의 개수를 적고 이들의 합을 구한다(Total recall). 20분 후에 이 단어들을 다시 회상하게 한 후 목록에 있는 12개의 단어(true positive)와 목록에 없는 단어(false positive) 12개로 구성된 24개의 단어를 불러준 후에 '예/아니오'로 답하게 하여 '예'라고 답한 목록에 있는 진양성 단어 수인에서 '예'라고 답한 목록에 없는 위양성 단어 수를 뺀 값(Discrimination index)을 구한다. 이외에 환자가 SVLT 평가 중에 학습이 되는지 알기 위하여 두번째나 세번째 회상한 단어 수 중 큰 점수에서 첫번째 회상 단어 수를 뺀 값을 학습(Learning)으로 정의하였고, total recall과 discrimination index를 합한 값을 'Combination memory score'로 정의하고 복합적인 기억능력을 평가하여 감별진단의 가치를 높이고자 하였다[17]. 또한 3회의 자유회상 및 20분 후의 지연회상 과정 중에 어휘 목록에 없는 단어를 회상한 경우(Intrusion) 그 단어의 수를 구하여 비교하였고, discrimination index에서 20분 지연회상에서 회상한 단어 수를 빼어 그 값을 'Recognition enhancement'라 정의하고[18] 값을 비교하였다. 그 외에 3회의 자유회상 과정에 회상한 단어의 수가 어떻게 변하는지 알기 위해 각 자유회상에서 회상한 단어 수와, 20분 후의 자유회상에서 회상한 단어 수 및 재인 과정에서의 진양성, 위양성 수를 구하여 비교하였다.

Table 1. Demographic data of 49 MCI patients

	Non-vascular MCI (n=24)	Vascular MCI (n=25)	p value
Age (years)	68.33±6.63	67.84±6.18	0.71
Sex (male:female)	9:15	15:10	0.10
Education (years)	10.71±4.10	10.80±3.81	0.95
K-MMSE	24.96±2.16	24.76±1.71	0.82
CDR	0.5	0.5	1
GDS	17.44±10.04	20.36±8.35	0.52
HIS	1.72±2.11	5.00±2.62	<0.001
K-IADL	0.14±0.11	0.14±0.14	0.94

K-MMSE, Korean version of Mini-Mental State Examination; CDR, Clinical Dementia Rating; GDS, Geriatric Depression Scale; HIS, Hachinski's ischemic scale; K-IADL, Korean version of Instrumental Activities of Daily Living; MCI, Mild Cognitive Impairment. Values are expressed as mean±standard deviation. Mann-Whitney U test and Fisher's exact test were done between non-vascular and vascular MCI groups.

통계 처리는 SPSS 11.5판을 사용하여 연구 대상군의 성별 분석에는 Fisher's exact test, 인구학적 정보 및 SVLT 매개변수 차이에 대해서는 Mann-Whitney U test를 이용하였고 통계학적 유의성은 유의확률(*p* value) 0.05 이하인 경우로 정의하였다.

## 결 과

24명이 vMCI로, 25명이 nvMCI로 분류되었다. 두 집단은 나이, 성별, 교육기간 등에서 차이를 보이지 않았고 K-MMSE 점수도 vMCI에서 24.76±1.71점, nvMCI에서 24.96±2.16점으로 전반적인 인지능력이 비슷하였으며 CDR 점수는 모두 0.5점이었다. GDS 및 K-IADL 점수도 두 군에서 차이가 없었다. 그러나 HIS는 nvMCI에서 1.72±2.11점인 반면 vMCI에서는 5.00±2.62점으로 vMCI에서 유의하게 높았다. Mantyla 등[19]이 제시한 반정량화 방법으로 뇌백질 부위 변성의 정도를 측정하였을 때 vMCI 환자군에서 열공경색의 수는 평균 4.1±1.7개였으며, 뇌실주위 백질 고강도는 뇌실의 전각에서 2.10±0.18점, 후각에서 2.35±0.20점, 측부뇌실을 따라서는 1.25±0.16점이었다. 심부백질의 고강도는 3.43±0.29점을 보였다(Table 1).

두 집단에서 SVLT 매개변수들을 비교하였을 때 진양성, discrimination index 및 combination memory score에서는 vMCI에서 각각 9.28±1.51점, 7.00±1.38점, 22.40±3.23점으로 nvMCI에서의 7.58±1.98점, 5.58±2.69점 및 20.04±4.79점에 비해 유의하게 높은 점수를 보였으나(각각, *p*=0.002, 0.02, 0.04), 나머지 매개변수에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 3회의 자유회상 및 total recall, 20분 지연회상 등 모든 자유회상 검사와 recognition enhancement에서는 nvMCI 환자에 비해 vMCI 환자에서 높은 점수를 보였으나 통계적으로 유의한 수준은 아니었다. 학습 및 intrusion에서는 통계적 유의성은 보이지 않았으나 vMCI에 비해 nvMCI의 점수가 조금 더 높았다(Table 2).

Table 2. Difference of SVLT parameters between non-vascular and vascular MCI groups

	Non-vascular MCI (n=24)	Vascular MCI (n=25)	p value
SVLT Trial 1	3.13±0.80	3.44±0.82	0.44
Trial 2	4.96±1.49	5.32±1.14	0.37
Trial 3	6.38±1.79	6.60±1.53	0.66
Learning	3.38±1.74	3.24±1.39	0.85
Total Recall	14.46±3.66	15.36±2.78	0.34
20 min delayed recall	1.79±1.86	2.44±2.12	0.37
True positive	7.58±1.98	9.28±1.51	0.002
False positive	2.08±1.28	2.28±1.57	0.95
Discrimination index	5.58±2.69	7.00±1.38	0.02
Combination memory score	20.04±4.79	22.40±3.23	0.04
Intrusion	2.16±1.57	1.90±1.34	0.66
Recognition enhancement	3.79±2.80	4.56±2.06	0.18

SVLT, Seoul Verbal Learning Test; MCI, Mild Cognitive impairment. Values are expressed as mean±standard deviation. Mann-Whitney U test was done between non-vascular and vascular MCI groups.

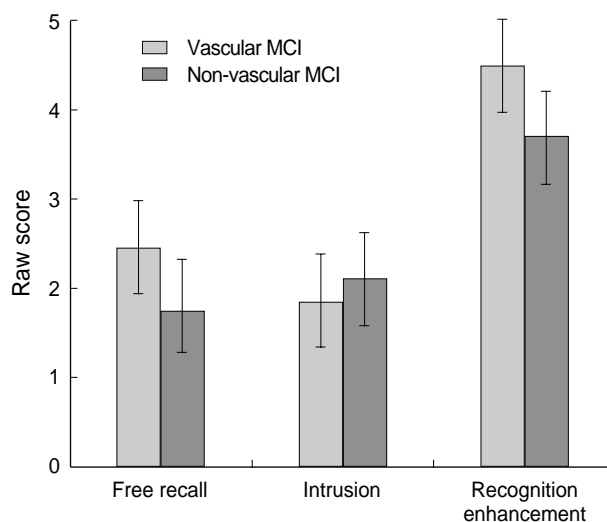


Fig. 1. Mean scores on the 3 parameters of Seoul Verbal Learning Test for each of the two mild cognitive impairment subtypes.

기억 장애의 흐름을 보기 위해 각 집단에서의 자유회상, intrusion 및 recognition enhancement를 살펴보았다. 두 집단 모두에서 자유회상이 많이 감소되어 있고 기억력 장애가 관찰되었으나 nvMCI에서 그 정도가 심하여 intrusion이 특히 높게 관찰되었고 또한 vMCI에서는 recognition enhancement가 조금 더 증가되는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 1).

## 고 찰

MCI 환자들 중 일부에서는 뇌영상 소견에서 피질하 허혈성 병변, 즉 백질변성이나 열공경색을 발견할 수 있는데 이러한 소견은 알츠하이머병, 정상 노인 및 그의 다른 많은 질환에서도

적지 않게 관찰된다[20]. 피질하 허혈성 병변이 인지기능의 저하와 어떠한 연관성을 갖는지에 대해서는 아직 확실히 밝혀지고 있지 않다[21, 22]. 또한 SIVD는 진행성 경과를 보이기도 하며 일반적인 혈관치매의 특징적인 소견인 계단식 악화나 신경과적인 국소 증상이 나타나지 않을 수 있기 때문에 임상적으로 알츠하이머병과의 감별이 어려울 때가 많다. 이러한 감별진단의 어려움은 치매 전 상태나 MCI와 같이 기억력 장애만 나타나거나 인지기능 장애가 미미한 경우에는 더욱 그러하다. 따라서 저자들은 MCI 환자들에서 MRI에서 피질하 허혈성 병변을 보이는 환자들을 분류하여 혈관성 MCI와 비혈관성 MCI, 두 집단으로 나누고 두 집단에서의 기억장애 양상을 비교하여, MRI에서 관찰되는 혈관성 변화 소견이 MCI 환자들의 분류에 유용한지, 또한 더 나아가 그런 분류를 통해 MCI 환자들에서 어떠한 형태의 치매로 진행할지를 미리 예측할 수 있을지 알아보고자 하였다.

분석 결과 3회의 즉각회상, total recall, 학습, 20분 지연회상, 위양성 항목, intrusion 등의 검사에서는 유의한 차이가 없었다. 하지만 vMCI 환자들에서 기억 인출 과정을 보는 discrimination index와 복합적인 과정을 보는 combination memory score가 유의하게 높았는데 이는 vMCI가 기억의 저장보다는 인출의 장애가 더 심하다는 것을 뜻하며 재인 과정에서 위양성 항목의 회상은 두 군이 비슷했으나 진양성 항목의 회상이 vMCI에서 유의하게 높은 것까지 고려해 보면 기억 저장의 양적인 차이도 있음을 의심할 수 있었다.

SVLT검사서 두 군의 차이는 기억의 해부학적인 구조와 관련이 있는 것으로 보인다. 기억에 여러 다양한 신경계가 관여하긴 하지만 내측두엽이 매우 중요한 역할을 하게 되는데, 비혈관성 MCI 보다는 혈관성 MCI에서 기억의 저장보다 인출장애가 심한 것은 내측두엽의 손상보다 전두엽-피질하 회로의 손상에 의한 것으로 보인다. 혈관성 MCI와 신경퇴행성 MCI의 뇌부피 분석 결과 혈관성 MCI에 비해 신경퇴행성 MCI에서 측두부 위 부피의 유의한 감소가 있다고 보고된다[23, 24]. 또한 혈관성 MCI에서는 전두엽의 집행능력의 감소가 많이 관찰되는데[8, 25] 이런 증상들도 SIVD에서와 마찬가지로 전두엽-피질하 회로의 장애 때문으로 생각되며 이에 따라 비혈관성, 신경퇴행성 MCI 및 알츠하이머병에서와는 달리 기억력 자체의 저장장애보다는 전두엽 집행기능의 장애에 따른 기억 인출의 장애가 더 큰 영향을 받는 것이라고 생각된다. 그러나 병이 점차 진행되면 내측두엽을 포함한 여러 뇌조직에 영향을 미치게 되어 결국에는 진행된 알츠하이머병과 혈관치매에서는 SVLT 결과 등의 차이점이 소실될 것으로 보인다.

재인 과정에서 이전에 제시되지 않았던 항목을 기억하는 것을 intrusion이라 하는데 특히 알츠하이머병에서 많이 관찰된다[26, 27]. 이 현상에 대해서는 몇가지 가설이 있는데 어의기억 진행 과정에서 어의적으로 연관된 단어에 대한 적절한 선택을 하지 못해서 생기는 장애[28] 또는 인출과정에서의 억제력 부재로 설명하고 있다[29]. 두 가지 모두 알츠하이머병의 억제기능의 손

상으로 설명할 수 있는데 알츠하이머병 환자가 인출할 때 다른 어의기능이 활성화하는 것을 억제하지 못하거나, 인출하는 항목에 대해서 제어를 하지 못하기 때문이라고 생각된다. 비록 통계적으로 유의하지는 않았지만 본 연구에서도 nvMCI에서 이런 intrusion이 많이 관찰되었다.

이번 연구에는 여러 가지 제한점이 있다. 첫째, 본 연구에서 말하는 혈관성 MCI는 현재일반적으로 통용되는 피질하 혈관성 MCI (subcortical MCI: svMCI)의 진단 기준과 분명한 차이가 있다. 최근 발표되는 보고들을 보면, svMCI 환자들에서 전두엽 기능검사에서 집행능력의 장애를 보이고, 보행장애 등의 파킨슨 증상, 과민반응(irritability), 언어 유창성(letter fluency) 저하, 소변 장애 등이 더 자주 보이는 것으로 알려져 있다[8, 25]. 이처럼 svMCI의 진단 기준에는 전두엽 집행능력이거나 보행장애 등의 임상 증상이 중요하며, 심지어는 기억력 장애가 심하지 않을 수도 있다고 한다. 본 연구의 대상 환자들은 기억력 장애를 보이는 MCI 환자들 중에서 MRI에서 혈관장애가 심한 환자들과 혈관 장애가 없는 환자들을 비교한 것이며 임상 증상의 비교는 충분하지 못했다. 또한 본 연구는 뇌부검 소견없이 Erkinjuntti 등이 제시한 SIVD 임상 진단기준 중에서 뇌영상 기준만을 적용하여, MCI 환자들을 대상으로 후향적으로 분류하였기 때문에 본 연구에 포함된 vMCI 환자들 중에는 신경퇴행성 변화가 있는 혼합형의 환자들에서 어느 정도 포함될 수 있었을 것으로 보인다. 하지만 두 집단간의 기억장애 차이는 다른 연구들에서와 비슷하였고 따라서 저자들은 뇌영상 진단 기준이 MCI에서 혈관성 병변 유무를 분류하는 데에도 유용함을 알 수 있었다. 셋째는 MCI로 진단된 환자들을 혈관성, 비혈관성으로 나누어 두 집단만을 비교하였으나 SVLT 매개 변수들을 정상 대조군과도 비교하였더라면 각 집단에서 기억력의 어느 과정이 더 손상 받았는지 쉽게 구별이 되었을 것으로 보인다. 비록 본 연구가 혈관성 MCI와 비혈관성 MCI의 감별 진단에 중점을 두었다고 하나 여러 신경학적 증상, 집행기능 등 좀 더 포괄적인 임상 소견을 포함하고 또 정상 대조군과의 비교도 이루어져야 하겠다. 또한 피질하 허혈성 혈관질환 유무에 따른 MCI 환자들의 해마나 측두엽의 부피 비교 연구 등이 함께 이루어진다면 본 연구에서 제기하는 가설을 보다 더 입증할 수 있을 것이며, 향후 본 환자들의 추적 검사를 통해 과연 어떤 형태로의 치매로 진행하는지를 증명한다면 더 좋은 연구가 될 것으로 보인다.

결론적으로 본 연구를 통해 MCI 환자들을 뇌혈관 질환의 영상소견을 통해 혈관성, 비혈관성 MCI 군으로 분류할 수 있었으며 그 두 군에서는 각각 혈관치매, 알츠하이머병의 치매전 상태라고 보기에 합당한 기억장애 양상의 뚜렷한 차이가 관찰되었다.

## 참고문헌

1. Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and

- Alzheimer's disease. *Neurologia* 2000; 15: 93-101.
2. Frisoni GB, Fratiglioni L, Fastbom J, Guo Z, Viitanen M, Winblas B. Mild cognitive impairment in the population and physical health: data on 1,435 individuals aged 75-95. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M322-8.
  3. Ritchie K, Artero S. Classification criteria for mild cognitive impairment. A population-based validation study. *Neurology* 2001; 56: 37-42.
  4. 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.
  5. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RK, Kokmen E, Tangelos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 1997; 9 (Suppl 1): 65-9.
  6. Shah Y, Tangelos EG, Petersen RC. Mild cognitive impairment. When is it a precursor to Alzheimer's disease? *Geriatrics* 2000; 55: 65-8.
  7. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991; 41: 1006-9.
  8. Galluzzi S, Sheu CF, Zanetti O, Frisoni GB. Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with subcortical cerebrovascular disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19: 196-203.
  9. Petersen RC. Conceptual overview. In: Petersen RC, ed. *Mild cognitive impairment: aging to Alzheimer's disease*. New York: Oxford University Press, Inc., 2003; 1-14.
  10. Squire LR, Shimamura A. Neuropsychology of memory dysfunction and its assessment. In: Grant I, Adams KM. *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders*. New York: Oxford University Press, 1996: 232-63.
  11. Cummings JL, Miller BM, Hill MA, Neshkes R. Neuropsychiatric aspects of multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 1987; 44: 389-93.
  12. Benedict RH, Schretlen D, Groninger L, Brandt J. Hopkins Verbal Learning Test-Revised: Normative data and analysis of interform and test-retest reliability. *Clin Neuropsychol* 1998; 12: 43-55.
  13. Kwak YT, Cho DS. Usefulness of Seoul verbal learning test in differential diagnosis of Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Korean Neurol Assoc* 2004; 22: 22-8.
  14. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Sheltens P, Rockwood K, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm* 2000; 59: 23-30.
  15. Kang YW, Na DL, Hahn SH. A validity study on the Korean mini-mental state examination (K-MMSE) in dementia patients. *J Korean Neurol Assoc* 1997; 15: 300-7.
  16. 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.
  17. Hogervorst E, Combrinck M, Lapuerta P, Rue J, Swales K, Budge M. The Hopkins Vernal Learning Test and screening for dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 13: 13-20.
  18. Weintraub D, Moberg PJ, Culbertson WC, Duda JE, Stern MB. Evidence for impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson disease. *Cog Behav Neurol* 2004; 17: 195-200.
  19. Mantyla R, Erkinjuntti T, Salonen O, Aronen HJ, Peltonen T, Pohjasvaara T, et al. Variable agreement between visual rating scales for white matter hyperintensities on MRI. Comparison of 13 rating scales in a post-stroke cohort. *Stroke* 1997; 28: 1614-23.
  20. Barber R, Scheltens P, Gholkar A, Ballard C, McKeith I, Ince P, et al. White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 66-72.
  21. Diaz JF, Merskey H, Hachinski VC, Lee DH, Boniferno M, Wong CJ, et al. Improved recognition of leukoaraiosis and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1991; 48: 1022-5.
  22. Marder K, Richards M, Bello J, Bell K, Sano M, Miller L, et al. Clinical correlates of Alzheimer's disease with and without silent radiologic abnormalities. *Arch Neurol* 1995; 52: 146-51.
  23. Meyer JS, Quach M, Thornby J, Chowdhury M, Huang J. MRI identifies MCI subtypes: vascular versus neurodegenerative. *J Neurol Sci* 2005; 229-30: 121-9.
  24. Mungas D, Jagust WJ, Reed BR, Kramer JH, Weiner MW, Schuff N, et al. MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57: 2229-35.
  25. Frisoni GB, Galluzzi S, Bresciani L, Zanetti O, Geroldi C. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: clinical characteristics and outcome. *J Neurol* 2002; 249: 1423-32.
  26. Fox LS, Olin JT, Erblieh J, Ippen CG, Schneider LS. Severity of cognitive impairment in Alzheimer's disease affects list learning using the California verbal learning test (CVLT). *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 544-9.
  27. Fuld PA, Katzman R, Davis P, Terry RD. Intrusions as a sign of Alzheimer's dementia: chemical and pathological verification. *Ann of Neurology* 1982; 11: 155-9.
  28. Brandt J, Rich JB. Memory disorders in the dementias. In: Baddeley AD, Wilson BA, Watts FN. *Handbook of memory disorders*. Chichester, UK: Wiley, 1995; 243-70.
  29. Correa DD, Graves RE, Costa L. Awareness of memory deficit in Alzheimer's disease patients and memory impaired older adults. *Aging Neuropsychol* 1996; 3: 215-28.