

## 알츠하이머병 및 피질하허혈성혈관치매 환자들의 국소 뇌 부피 정량 비교

심용수 · 양동원 · 손영민 · 김범생

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

### Comparison of Regional Brain Volume of Alzheimer's Disease and Subcortical Ischemic Vascular Dementia

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

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

Received : February 2, 2009  
Revision received : February 4, 2009  
Accepted : April 15, 2009

#### Address for correspondence

Dong-Won Yang, M.D.  
Department of Neurology, College of Medicine, The  
Catholic University of Korea, 62 Yeouido-dong,  
Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-010, Korea  
Tel: +82-2-3779-1323  
Fax: +82-2-783-9532  
E-mail: neuroman@catholic.ac.kr

\*본 연구는 2008년 대한치매학회 안센 학술상 수상  
연구비로 진행되었음.

**Background:** The findings like the brain atrophy and ventricular dilatation can be also shown on magnetic resonance imaging (MRI) of the patients with subcortical ischemic vascular dementia (SIVD) as well as Alzheimer's disease (AD), and some patients with SIVD have the pathology of AD. There have been also objected to that SIVD is not the true vascular dementia (VaD), but the mixed type with AD. We compared the regional volumes of the gray and white matters between AD and SIVD with the hypothesis that the brain atrophy of the patients with SIVD shown on MRI is a relative result from the atrophy of the white matter, not from the atrophy of the gray matter. **Methods:** Twelve AD patients and 13 SIVD patients were included in this study. Eleven controls without the cognitive impairment were also included. The volumes of the bilateral frontal, temporal, parietal areas, and the bilateral hippocampus and entorhinal cortex were obtained. After the correction with the ratio to the intracranial volume, the regional volumes were compared among AD, SIVD and the controls by analysis of variances with multiple comparisons. **Results:** Whole brain volume of the patients with AD was the smallest ( $p=0.042$ ). The ventricular volumes of the patients with AD and SIVD were smaller than that of the controls ( $p=0.001$ ). For the volumes of frontal, temporal and parietal regions were not different. The volumes of the bilateral hippocampus ( $p=0.009$ ) and entorhinal cortex ( $p=0.002$  in the right side and  $p=0.001$  in the left side) were the lowest in the AD patients. The left entorhinal cortex of AD patients was smaller also compared to that of SIVD. **Conclusions:** The brain atrophy and the ventricular dilatation can be observed in SIVD as well as in AD. However, these findings of SIVD are not from the cortical atrophy such as the hippocampus and entorhinal cortex, which is responsible for AD, and might be from the lesions of the white matters.

**Key Words:** Subcortical ischemic vascular dementia, Alzheimer's disease, Regional volume

## 서 론

혈관성 치매 중에서 가장 많은 비율을 차지하는 피질하허혈성혈관치매(subcortical ischemic vascular dementia, SIVD)는 비교적 동질적인 특징을 가지고 있다[1, 2]. 임상적으로 진행성 경과를 보이며 일반적인 혈관성 치매의 특징적인 소견인 계단식 악화나 신경과적인 국소 증상이 나타나지 않을 수 있기 때문에 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)과의 감별이 어려울 때가 많다. 또한 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 등의 뇌영상 소견에서도 뇌의 위축, 뇌실 확장 등이 관찰되며, 심지어는 해마 등의 내측두엽(medial temporal lobe)이 위축되어 보이기도 한다[3-6]. 신경병리 연구들에서는 SIVD

환자에서 AD의 병리소견이 흔하게 관찰되는 것으로도 알려져 있다[7]. 그래서 SIVD가 순수한 혈관성 치매라기보다는 AD에 가까운, 적어도 AD와의 혼합된 형태로 보아야 한다는 주장도 제기되고 있다[8].

그러나, AD의 병리 변화는 혈관성 변화에 비해 변연계에 더 심하게 영향을 미치며, AD의 병리 변화가 시작된다고 알려져 있는 내측두엽 부위의 혈액공급(blood supply)은 SIVD 환자들의 MRI에서 관찰되는 뇌백질허혈성변화(white matter ischemic change) 부위의 혈액공급과는 다른 부위의 혈관에서 이루어지게 된다[9].

초기 AD 병리 소견은 해마로 진행하기에 앞서 내후각뇌피질(entorhinal cortex, ERC)에서 시작하는데[10], SIVD 환자에

서 내후각뇌피질을 정량적으로 측정하는 연구는 많지 않다[6]. 정상 대조군, AD 환자 및 SIVD 환자에서 부피의 비교를 한 연구는 거의 없으며, SIVD 환자에서 관찰되는 해마의 위축도 AD 환자에 비해 그 정도가 심하지 않은 것으로 알려져 있다[3, 4].

저자들은 MRI 등의 뇌영상 검사에서 SIVD 환자들에게 관찰되는 이러한 뇌위축 소견이 뇌피질의 위축 자체에 기인했다기 보다는 실제로는 뇌백질의 위축으로 인해 이차적으로 생긴, 또는 상대적으로 위축되어보이는 것이라는 가정하에 본 연구를 계획하였다. 전체 뇌 부피 및 전두엽, 측두엽, 두정엽 각 영역의 부피를 측정하였고, 해마, 내후각뇌피질의 부피를 측정하여 정상 노인, AD, SIVD 환자들에서의 값을 비교하였다. 이를 통해 AD, SIVD 두 치매 질환에서 특히 해마, 내후각뇌피질 및 전체 뇌 위축의 차이와 서로의 관련성을 알아보려고 하였다.

## 대상과 방법

### 1. 대상

2007년 3월부터 2008년 6월까지 신경과 치매클리닉을 통해 12명의 AD 환자 및 13명의 SIVD 환자가 연구에 참여하였다. AD 환자들은 National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) [11]의 probable AD 진단기준을 적용하였으며, SIVD는 National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement Neurosciences (NINDS-AIREN)[12]의 혈관성 치매 진단기준(probable 혹은 possible)과 Erkinjuntti 등[2]의 SIVD의 뇌영상 진단기준을 만족하는 경우로 하였다. 정상 대조군은 인지능의 이상이 없고 뇌졸중의 과거력이 없으며 MRI에서도 인지능에 영향을 미치는 병변이 없는 지원자를 대상으로 하였다. 정상 대조군은 주관적으로 인지능의 이상을 호소하지 않았으며, 한국형 간이신경검사(Korean version of mini-mental status examination, K-MMSE)에서 28점 이상이면서 세 단어 회상에서 하나라도 회상하지 못하는 경우는 제외하였다. 뇌 위축, 열공성 뇌경색, 백질 변성을 제외한 피질부 뇌경색이나 다른 뇌병변이 있는 경우는 제외하였으며 과거력에서 우울증, 두부 손상, 약물 남용, 갑상선 기능 이상이나 기타 인지능에 장애를 줄 수 있는 내과적 문제가 있는 경우도 제외하였다. 모든 대상자들에서 전반적인 인지능을 알아보기 위하여 K-MMSE를 실

시하였고, Clinical Dementia Rating (CDR) 평가를 하였으며 연구 동의서를 받았다. AD 환자 12명(남자 5명, 여자 7명; 평균 연령 72.41±9.60세) 및 SIVD 환자 13명(남자 4명, 여자 9명; 평균 연령 73.54±5.97세), 그리고 정상 대조군 11명(남자 4명, 여자 7명; 평균 연령 72.73±6.29세)이 연구에 포함되었다.

### 2. 뇌영상 획득 및 정량적 분석

1.5 Tesla MRI를 이용하여 관상(coronal) 단면으로 spoiled gradient-recalled acquisition in the steady state (SPGR) T1 강조 영상을 1.6 mm 절편 두께로, 전두부와 후두부를 포함하는 연속된 124-128장의 영상을, 반복시간 30 msec, 반향시간 7 msec, 숙임각 45도, 절편 간격 없이 얻었다.

해마는 가장 앞쪽의 끝에서 가장 뒤쪽의 끝까지 전체를 측정하였다. 해마의 가장 앞쪽 경계는 백색판(alveus)으로 하고 가장 뒤쪽의 경계는 해마의 꼬리 부분의 회질이 사라지는 부분으로 하였다. 내후각뇌피질은 우회이랑(gyrus ambiens), 편도(amygdale) 및 해마옆이랑(parahippocampal gyrus)의 백질이 처음으로 보이는 절편에서 시작하여 상부내측경계(superomedial border)는 반윤형고랑(sulcus semiannularis) 및 능선(subiculum)으로 하였고, 외측경계는 곁고랑(collateral sulcus)으로 하였다. 측두엽은 측두엽의 가장 앞쪽이 보이는 부분에서 두정엽의 경계 부위까지를 측정하였고, 전두엽은 중심앞이랑(precentral gyrus)에 위치한 손마디(hand knob)를 중심으로 전두엽과 두정엽을 구별하였으며 전두엽의 앞에서 이곳까지의 부피를 뇌실을 제외하고 측정하였다[13-15]. MRI를 이용한 부피의 측정은 의료영상 분석 프로그램인 Analyze 7.5 (Mayo Foundation, Rochester, MN, USA)를 이용하였다. 뇌의 절단 영상을 컴퓨터로 불러들인 후 화소값에 의한 자동추출법과 수동 추적을 혼용한 반자동화 방법을 이용하여 추출하였다. 회질과 뇌척수액의 경계는 회질의 최대 화소값과 뇌척수액의 최소 화소값의 중간 값으로 하였으며, 계산된 단위 면적과 절편의 두께인 1.6 mm를 곱하는 방법으로 절편의 부피를 더하였고 각 절편의 부피를 모두 더하여 부피를 측정하였다. 각 측정치는 개인의 체형에 따른 변이를 제거하기 위하여 두개 내 부피(intracranial volume)에 대한 비율로 구하여 부피 보정을 하였다.

### 3. 측정값의 비교

대조군 및 AD, SIVD 환자 세 군에서 나이, 성별 및 K-MMSE, CDR의 값을 비교한 후, 해마, 내후각뇌피질 및 측두엽, 전두엽,

두정엽, 뇌실과 전체 뇌 부피를 측정하여 각각의 값에 대해 세 군에서의 차이를 분산분석법(analysis of variances, ANOVA)을 이용하여 비교하였고, Scheffe법으로 사후분석을 실시하였다. 통계분석은 SPSS 13.0판을 사용하였고 통계학적 유의성은 유의 확률 0.05 이하인 경우로 정의하였다.

### 결 과

AD와 SIVD 환자군 그리고 정상 대조군에서 나이와 성별의 차이는 없었다. K-MMSE 점수 및 CDR 점수는 AD 및 SIVD 두 치매군에서 정상 대조군에 비해 차이를 보였으나 두 치매군에서의 차이는 보이지 않았다. AD 환자의 평균 K-MMSE 점수는 18.58±4.21점, CDR은 0.92±0.42점이었으며 SIVD 환자의 평균 K-MMSE 점수는 19.39±3.47점, CDR은 0.77±0.26점이었다(Table 1).

Table 1. Demographic data

	Control (n=11)	AD (n=12)	SIVD (n=13)	p value
Age (yr)	72.73±6.29	72.41±9.60	73.54±5.97	NS
Gender (M/F)	4/7	5/7	4/9	NS
K-MMSE	28.82±0.75	18.58±4.21	19.39±3.47	p<0.001*
CDR	0.00±0.00	0.92±0.42	0.77±0.26	p<0.001*

\*Differences between AD and SIVD were not observed after the multiple comparisons.

Values are expressed as mean±standard deviation.

AD, Alzheimer's disease; SIVD, subcortical ischemic vascular dementia; K-MMSE, Korean version of mini-mental state examination; CDR, Clinical Dementia Rating.

Table 2. Regional volume comparisons among three groups

	Contol (n=11)	AD (n=12)	SIVD (n=13)	p value
Frontal R	0.131±0.012	0.124±0.010	0.123±0.009	NS
Frontal L	0.131±0.012	0.123±0.010	0.124±0.007	NS
Temporal R	0.077±0.005	0.073±0.008	0.077±0.006	NS
Temporal L	0.076±0.004	0.072±0.007	0.077±0.005	0.090
Parietal R	0.070±0.008	0.066±0.004	0.068±0.006	NS
Parietal L	0.070±0.008	0.066±0.004	0.068±0.005	NS
Hippocampus R	0.0019±0.0001	0.0016±0.0003	0.0017±0.0002	0.009
Hippocampus L	0.0018±0.0002	0.0016±0.0002	0.0017±0.0002	0.009
ERC R	0.0006±0.00004	0.0005±0.00004	0.0006±0.00010	0.002
ERC L	0.0006±0.00004	0.0005±0.00004	0.0006±0.00009	0.001
WBV	0.728±0.050	0.701±0.033	0.718±0.033	NS
VV	0.021±0.010	0.033±0.009	0.038±0.011	0.001

Values are expressed as mean±standard deviation.

AD, Alzheimer's disease; SIVD, subcortical ischemic vascular dementia; R, right; L, left; ERC, entorhinal cortex; WBV, whole brain volume; VV, ventricular volume.

두개 내 부피에 대한 비율로 부피 보정을 한 후 각 영역 부피의 세 군에서의 차이를 비교한 결과, 양측 전두엽, 측두엽, 두정엽 모두에서 차이를 보이지 않았다. 단, 좌측 측두엽의 부피는 정상 대조군에서 0.076±0.004 m<sup>3</sup>, AD 환자에서 0.072±0.007 m<sup>3</sup>, SIVD에서 0.077±0.005 m<sup>3</sup>로 통계적 유의성이 높지는 않았으나(p=0.090), AD 환자에서 가장 부피가 작은 경향을 보였다. 전체 뇌 부피(whole brain volume)는 정상 대조군(0.737±0.042 m<sup>3</sup>), AD 환자(0.697±0.031 m<sup>3</sup>), SIVD 환자(0.714±0.031 m<sup>3</sup>)로 AD 환자의 부피가 가장 작았으며(p=0.042), 뇌실의 부피는 정상 대조군에서 0.021±0.010 m<sup>3</sup>, AD 환자에서 0.033±0.009 m<sup>3</sup>, SIVD에서 0.038±0.011 m<sup>3</sup>로 차이를 보였으며(p=0.001), Scheffe법을 통한 사후 검정에서도 정상 대조군에 비해 AD 환자(p=0.026), SIVD 환자(p=0.001) 모두 뇌실 부피가 더 컸다.

해마와 내후각뇌피질의 부피는 세 군에서 차이를 보였다. 해마의 부피는 정상 대조군에 비해 AD 환자에서 작았으며(right p=0.009, left p=0.010), 내후각뇌피질의 부피는 정상 대조군에 비해 AD 환자(right p=0.002, left p=0.002)에서 작았다. 특히 AD 환자의 좌측 내후각뇌피질 부피는 SIVD 환자의 좌측 내후각뇌피질 부피에 비해 작았다(p=0.038) (Table 2, Fig. 1).

### 고 찰

정상 대조군에 비해, AD 및 SIVD 환자들은 전체 뇌 부피의 감소와 뇌실의 확장이 관찰되었다. AD 환자들에서는 해마와 내후각뇌피질의 감소가 보였으며, 특히 좌측 내후각뇌피질의 부피는 SIVD 환자보다도 차이를 보였다. 전두엽, 측두엽 및 두정엽의 부

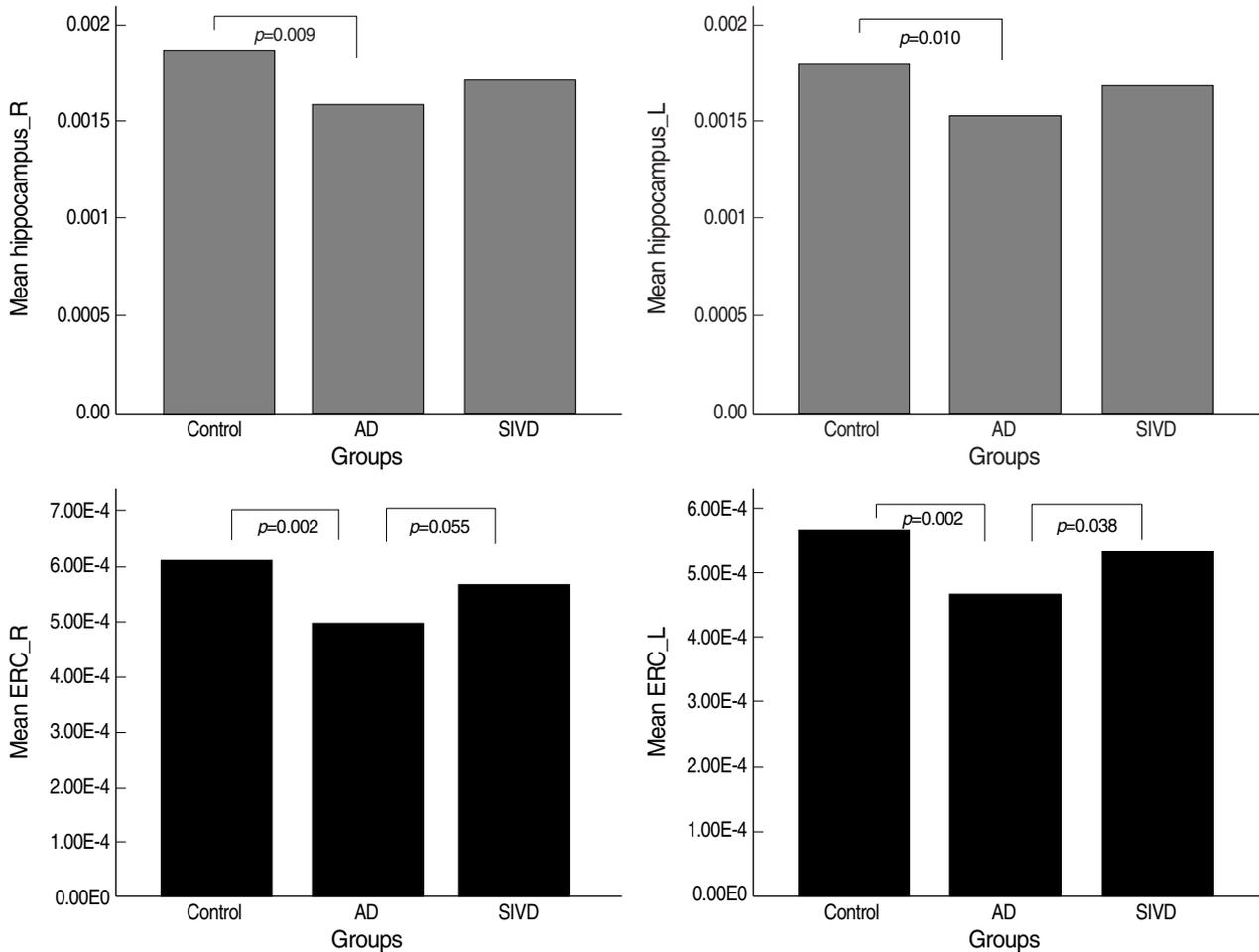


Fig. 1. Regional volume comparisons of bilateral hippocampus and entorhinal cortex (ERC) among three groups. The volume of hippocampus in Alzheimer's disease (AD) is lower than that in the control, and the volume of ERC in AD is lower than those in the control and subcortical ischemic vascular dementia (SIVD).

Analysis of variance with multiple comparison (Scheffe method) was done.

R, right; L, left.

피들은 세 군에서 차이가 없었다.

AD 환자들의 연구에서 뇌 위축, 특히 해마와 내후각뇌피질의 위축은 많이 보고되고 있다. 과거에는 AD 환자들에서의 해마의 부피 감소가 정상 인지기능을 가지는 노인과의 감별에 유용하다고 알려져 있었으나[16, 17], 다른 연구들에서는 이러한 해마의 위축이 특히 초기의 AD 환자에서는 분명하지 않으며[18, 19], AD와 다른 형태의 치매의 감별에는 도움이 되지 않는다고 하였다[3, 4, 20]. 뇌 영상 분석기법이 발달하면서 AD 환자에서 내후각뇌피질의 위축이 해마의 위축보다 더 뚜렷하다는 보고들이 나오고 있다[21-24]. 내후각뇌피질의 부피 측정의 정확성에 대해 의문점이 제기되기도 하였지만 내후각뇌피질 및 해마의 위축을 함께 고려한다면 정상 노인과 AD 환자의 감별에 도움을 줄 수 있을 것으로 보인다[21, 24]. 초기 AD에서 병리 변화가 해마로 진

행하기 전에 내후각뇌피질에서 시작한다는 연구들은 내후각뇌피질 위축의 중요성에 대해 이론적 뒷받침을 할 수 있을 것으로 보인다[10].

SIVD 환자에서도 전체 뇌 위축뿐 아니라 해마, 내측 측두엽의 위축이 관찰되고 있다[3-5]. 그 원인으로 직접적인 혈관 장애로 인한 위축보다는 내측 측두엽으로 들어오는 신경 구심돌들이 차단된 이차적 현상으로 설명되고 있다[6, 25]. 본 연구에서도 SIVD 환자들의 해마 위축이 AD 환자에 비해 심하지 않았으며 AD 환자에서 처음으로 침범되는 내후각뇌피질의 부피는 AD 환자에 비해서도 크게 나타난 것을 보면 위의 결과들과 일치하는 것으로 보인다. 즉 SIVD 환자에서도 물론 뇌 위축, 뇌실 확장이 관찰되지만, 이는 해마, 내후각뇌피질 등 뇌 피질의 위축으로 인한 것이라기보다 뇌백질의 변화에 따른 이차적 현상으

로 생각된다.

연구 제한점으로는 첫째, 전두엽, 측두엽, 두정엽 부위 측정에서 뇌 피질과 백질로 나누어서 비교해보지 못한 아쉬움이 있다. 피질, 백질 부위 구분이 명확하여 분리해서 비교해보았더라면 본 연구에서 말하고자 했던 바를 보다 확실하게 할 수 있었을 것으로 보인다. 둘째, 모든 대상자들에서 포괄적인 인지기능 검사를 시행한다면 영상 비교 결과와 연관성을 관찰할 수 있었을 것으로 보인다. 전두엽 집행기능 장애 및 측두엽의 기억 장애 정도가 각 환자군에서 어떻게 어느 정도 연관되는지 볼 수 있었을 것으로 생각된다. 마지막으로 환자들의 진단이 부검 등을 통해 확진된 것이 아니기에 분명 두 질환이 혼합되어 있을 가능성은 여전히 남아 있다. 그러나 더 많은 환자들을 포함하고, 앞서 언급했듯이 포괄적 인지기능검사 및 뇌피질, 뇌백질의 구분을 함께 하여 결과를 비교해 본다면 본 연구의 결과를 더욱 확고히 해줄 수 있을 것으로 믿는다.

다시 한 번 본 연구의 결과를 강조하자면, 정상 노인에 비해 AD 및 SIVD 환자들은 전체 뇌 부피의 감소와 뇌실의 확장이 관찰되었으며, 전두엽, 측두엽 및 두정엽의 부피들은 서로 차이가 없었으나, AD 환자들에서는 특히 해마와 내후각뇌피질의 감소가 보였고, AD 환자의 해마와 내후각뇌피질의 감소는 정상 노인뿐 아니라 SIVD 환자라도 차이를 보였다.

저자들은 AD에서의 뇌 부피의 감소는 해마, 내후각뇌피질 등의 뇌 피질 위축의 결과로, SIVD에서는 뇌 해마, 내후각뇌피질 등의 뇌 피질 위축과는 다른 경로, 즉 뇌 백질부 변성의 이차적 결과로 인한 것으로 생각한다.

## 참고문헌

- Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. *Subcortical ischemic vascular dementia. Lancet Neurol* 2002; 1: 426-36.
- Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, et al. *Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. J Neural Transm* 2000; 59: 23-30.
- Laakso MP, Partanen K, Riekkinen P, Lehtovirta M, Helkala EL, Hallikainen M, et al. *Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: an MRI study. Neurology* 1996; 46: 678-81.
- Barber R, Ballard C, McKeith IG, Gholkar A, O'Brien JT. *MRI volumetric study of dementia with Lewy bodies: a comparison with AD and vascular dementia. Neurology* 2000; 54: 1304-9.
- Libon DJ, Bogdanoff B, Cloud BS, Skalina S, Giovannetti T, Gitlin HL, et al. *Declarative and procedural learning, quantitative measures of the hippocampus, and subcortical white alterations in Alzheimer's disease and ischaemic vascular dementia. J Clin Exp Neuropsychol* 1998; 20: 30-41.
- Du AT, Schuff N, Laakso MP, Zhu XP, Jagust WJ, Yaffe K, et al. *Effects of subcortical ischemic vascular dementia and AD on entorhinal cortex and hippocampus. Neurology* 2002; 58: 1635-41.
- Wade JP, Mirsen TR, Hachinski VC, Fisman M, Lau C, Merskey H. *The clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Arch Neurol* 1987; 44: 24-9.
- Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, et al. *Limitations of clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia in clinical trials. Is a focus on subcortical vascular dementia a solution? Ann N Y Acad Sci* 2000; 903: 262-72.
- Huther G, Dorfl J, Van der Loos H, Jeanmonod D. *Microanatomic and vascular aspects of the temporomesial region. Neurosurgery* 1998; 43: 1118-36.
- Braak H, Braak E. *Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. Neurobiol Aging* 1995; 16: 271-8.
- 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.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. *Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology* 1993; 43: 250-60.
- Tae WS, Lee EK, Joo EY, Seo DW, Hong SB. *Volume changes of frontal lobe and hippocampus in juvenile myoclonic epilepsy. J Korean Neurol Assoc* 2003; 21: 54-61.
- Bobek-Billewicz B, Dziewiatkowski J, Hermann M. *Magnetic resonance volumetric study of the temporal lobe structures in ischemic vascular dementia. Folia Neuropathol* 2001; 39: 15-8.
- Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S, Hartikainen P, Hanninen T, Laakso MP, et al. *Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. Neurobiol Aging* 2004; 25: 303-10.
- Seab JP, Jagust WJ, Wong ST, Roos MS, Reed BR, Budinger TF. *Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. Magn Reson Med* 1988; 8: 200-8.
- Kesslak JP, Nalcioglu O, Cotman CW. *Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's*

- disease. *Neurology* 1991; 41: 51-4.
18. Jack CR, Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG. MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42: 183-8.
19. Lehericy S, Baulac M, Chiras J, Piérot L, Martin N, Pillon B, et al. Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15: 929-37.
20. Frisoni GB, Laakso MP, Beltramello A, Geroldi C, Bianchetti A, Soininen H, et al. Hippocampal and entorhinal cortex atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52: 91-100.
21. Bobinski M, de Leon MJ, Convit A, De Santi S, Wegiel J, Tarshish CY, et al. MRI of entorhinal cortex in mild Alzheimer's disease. *Lancet* 1999; 353: 38-40.
22. Juottonen K, Laakso MP, Partanen K, Soininen H. Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 139-44.
23. Xu Y, Jack CJ, O'Brien PC, Kokmen E, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. *Neurology* 2000; 54: 1760-7.
24. Du AT, Schuff N, Amend D, Laakso MP, Hsu YY, Jagust WJ, et al. MRI of entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 441-7.
25. Fein G, Di Sclafani V, Tanabe J, Cardenas V, Weiner MW, Jagust WJ, et al. Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. *Neurology* 2000; 55: 1626-35.