

## 일 지역사회거주 치매의심 노인에서 Apolipoprotein E $\epsilon$ 4와 인지기능 간의 연관성\*

문석우<sup>1)</sup> · 서정석<sup>1)</sup> · 남범우<sup>1)</sup> · 최진영<sup>2)</sup> · 이창훈<sup>3)</sup> · 박경운<sup>4)</sup> · 김기웅<sup>5)†</sup>

### An Association Between Apolipoprotein E $\epsilon$ 4 and Cognitive Function in Community-Dwelling Elders with Questionable Dementia\*

Seok Woo Moon, M.D., Ph.D.,<sup>1)</sup> Jeong Seok Seo, M.D., Ph.D.,<sup>1)</sup> Beom Woo Nam, M.D., Ph.D.,<sup>1)</sup>  
Jin Young Choi, M.D., Ph.D.,<sup>2)</sup> Chang Hoon Lee, M.D., Ph.D.,<sup>3)</sup>  
Kyoung Un Park, M.D., Ph.D.,<sup>4)</sup> Ki Woong Kim, M.D., Ph.D.<sup>5)†</sup>

#### ABSTRACT

**Objectives** : It was the aim of the present paper to examine the impact of the apolipoprotein E(APOE)  $\epsilon$ 4 on cognitive performance in community-dwelling elderly samples with 'questionable dementia'.

**Methods** : Total 295 samples who were diagnosed with 'questionable dementia' in the recent year and completed the Korean version of the Consortium Establish a Registry for Alzheimer's Disease(CERAD-K) neuropsychological assessment protocol, were recruited. The CDR test established score of 0.5. Genomic DNA was extracted from the venous blood and APOE genotyping was done in this group. Their cognitive performance was compared by the occurrence of the APOE  $\epsilon$ 4 allele.

**Results** : The impact of  $\epsilon$ 4 allele was significant in the Word List Recall Test(WLRT,  $F=4.511$ ,  $df=1$ ,  $p=0.035$ ). The 'young-old' group aged 75 years and under had a significantly lower performance on the Word List Recall Test(WLRT,  $F=5.090$ ,  $df=1$ ,  $p=0.015$ ), but the 'old-old' group over 75 years of age had not significantly different performance on the all the item of tests in  $\epsilon$ 4+ allele group.

\*본 논문은 2007년도 건국대학교 학술진흥연구비 지원에 의한 논문임.

<sup>1)</sup> 건국대학교 의학전문대학원 충주병원 정신과학교실

*Department of Neuropsychiatry, School of Medicine Kunkuk University, Chungju Hospital, Chungju, Korea*

<sup>2)</sup> 건국대학교 의학전문대학원 충주병원 신경과학교실

*Department of Neurology, School of Medicine Kunkuk University, Chungju Hospital, Chungju, Korea*

<sup>3)</sup> 건국대학교 의학전문대학원 충주병원 진단검사의학과학교실

*Department of Laboratory Medicine, School of Medicine Kunkuk University, Chungju Hospital, Chungju, Korea*

<sup>4)</sup> 서울대학교 의과대학 분당병원 진단검사의학과학교실

*Department of Laboratory Medicine, Seoul National University College of Medicine, Bundang Hospital, Seongnam, Korea*

<sup>5)</sup> 서울대학교 의과대학 분당병원 정신과학교실

*Department of Neuropsychiatry, Seoul National University College of Medicine, Bundang Hospital, Seongnam, Korea*

†교신저자 : 김기웅, 463-707 경기도 성남시 분당구 구미동 300

전화) (031) 787-7432, 전송) (031) 787-4058, E-mail) kwkimmd@snu.ac.kr

**Conclusion :** The conclusion to be drawn here is that community-dwelling elderly samples with  $\epsilon 4$  allele in 'questionable dementia' had a significantly lower performance on the Word List Recall Test in the CERAD-K neuropsychological test batteries and the effect was prominent in the 'young-old' age group.

**KEY WORDS :** CDR · Apolipoprotein E · CERAD-K · Neuropsychological test.

## 서 론

APOE는  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ 의 세 가지 주된 대립유전자들로 되어 있으며 여섯 가지의 서로 다른 유전형( $\epsilon 2/2$ ,  $\epsilon 2/3$ ,  $\epsilon 3/3$ ,  $\epsilon 2/4$ ,  $\epsilon 3/4$ ,  $\epsilon 4/4$ )으로 나뉜다.<sup>1)</sup> 서양인에서의 APOE  $\epsilon$  대립유전자의 발현 빈도(frequency)은  $\epsilon 3$ 가 78%로 가장 높고  $\epsilon 4$ 는 15% 정도이며,  $\epsilon 2$ 의 발현 빈도는 7% 이내로 매우 낮고, 동양인의  $\epsilon 4$  발현 빈도는 구미에 비해서 낮은 것으로 알려져 있다.<sup>2)</sup>  $\epsilon 4$ 는 APOE의 신경세포 보호기능 정도가 낮아서 신경세포의 퇴행방지를 어렵게 하는 것으로 알려져 있는데,<sup>3)</sup> Alzheimer's disease(AD)의 경우  $\epsilon 4$  대립유전자 빈도는 40% 정도로 정상에 비하여 약3배 정도 높다.<sup>4)</sup> 이렇듯  $\epsilon 4$  대립유전자는 다양한 인종에서 AD의 확립된 위험인자로 알려져 있으며 AD의 발병 연령을 낮추고 유병기간도 길게 하는 것으로 알려져 있다.<sup>5)</sup>

나이가 들어갈수록 이들  $\epsilon 4$ 를 가지고 있을 확률이 줄어드는데, 이는  $\epsilon 4$ 를 가지고 있는 경우가 아닌 경우보다 사망률이 높다는 것을 말해주기도 하며  $\epsilon 4$  대립유전자 존재 여부가 AD에 대한 위험뿐만 아니라 전체 지단백과 저밀도 지단백 수준을 높이고 동맥경화, 관상동맥질환, 심근경색, 허혈성뇌졸중 등의 위험도 증가시키기 때문인 것으로 볼 수도 있다.<sup>6)</sup> 백인의 예에서  $\epsilon 4/4$ 를 가진 경우에 AD의 위험이  $\epsilon 3/3$ 에 비하여 15배 높았고  $\epsilon 3/4$ 의 경우에는 3배 높는데, 이런 증가는 40~90세까지 모든 연령군에서 발견되었으나 70세 이후에는 효과가 감소한다고 보고된 바 있다.<sup>5)</sup> 또한  $\epsilon 4$  대립유전자는 55~75세 사이에 진단되는 AD 환자에서 최대의 효과를 발휘한다는 보고<sup>7)</sup>에서 보이듯이 고령으로 갈수록  $\epsilon 4$ 의 효과가 감소하는 것과 관련이 있을 것으로 보인다. APOE  $\epsilon 4$  대립유전자는 연령과 더불어서 만발성(late onset) AD의 가장 높은 위험인자 중의 하나이고 치매의 발병 연령에도 영향을 미친다.  $\epsilon 4$  대립유전자 동형접합체(homo-

zyote)일 경우에는 평균 발병연령이 68.4세, 이형접합체(heterozygote)일 경우에는 75.5세, 둘 다  $\epsilon 4$ 가 아닐 경우에는 84.3세로 보고 된 바 있다.<sup>8)</sup> 75세 이하의 정상노인을 대상으로 하는 몇몇 연구에서  $\epsilon 4$  대립유전자를 가지고 있는 대상자들에서 그렇지 않은 군에 비하여 다양한 기억검사 및 학습검사들에서 더 좋지 않은 수행을 보였다.

정상노인들을 대상으로 한 전향적 연구에서  $\epsilon 4$ 를 가진 경우에 인지손상이나 학습능력의 저하가 더 심하다고 보고<sup>9)</sup>도 있으나  $\epsilon 4$ 가 존재하여도 인지기능의 차이가 없다는 보고<sup>10)</sup>도 있다. 전술한 바와 같이 APOE  $\epsilon 4$  대립유전자 존재여부가 AD에 미치는 영향에 대한 연구는 어느 정도 확인된 바 있고 정상인을 대상으로 한 평가들도 있으나 CDR 0.5인 대상군들에서 APOE  $\epsilon 4$  대립유전자가 신경심리검사에 어떤 방식으로 영향을 미치는지 알아보는 연구는 경도인지장애(MCI)를 대상으로 한 연구를 포함한다고 하더라도 지금까지 시행된 바가 없었다. 따라서 정상과 AD의 중간이라고 할 수 있는 중간단계에서 어떤 결과를 보일 것인가에 대한 의문이 생겨, MCI에 가깝고 객관적으로 점수화된 CDR 0.5 치매의심군(questionable dementia, QD) 집단에서  $\epsilon 4+/-$ 여부가 신경심리검사 결과에 영향을 미치는지, 영향을 미친다면 신경심리검사 각 영역에 어떤 양상으로 영향을 미치는지 알아보기 위하여 본 연구를 시행하게 되었다.

## 방 법

### 1. 대상군의 선정 및 방법

경기도 지역에 거주하는 60~90세에 해당하는 노인집단을 대상으로 CDR 검사를 시행하여 CDR 0.5이며 뇌혈관질환의 병력이 없었고 숙련된 정신과 의사가 CERAD-K 임상평가집<sup>11)</sup>을 시행하여 치매로 진단되지 않았고 우울평가에서 주요우울장애가 없었으며 MHIS<sup>12)</sup>점수가 3점 이하인 대상들을 연구에 포함시켰다. 최종적인 대상들은 295명이었으며 나이를 기준으로 두 군으로 나누었

는데, 75세 이하는 'young-old'로 76세 이상은 'old-old'으로 분리하는 분석을 시행하였다. 섬망이나 혼돈, 기타 의식 장애의 증거가 있을 경우, 파킨슨병, 뇌졸중, 중양, 정상 뇌압 수두증 등의 신경학적 질환이 있을 경우, 심각한 뇌혈관성 병리의 증거가 있을 경우는 배제되었다.

## 2. 유전자형 결정

### 1) 검 체

정맥을 통해 채취한 전혈의 백혈구에서 추출한 genomic DNA를 사용한다. EDTA 시험관을 이용하여 전혈을 채취한 후 genomic DNA를 추출한다.

### 2) PCR-RFLP 방법<sup>13)</sup>

#### (1) PCR 반응 혼합물

Genomic DNA 200ng, 각 primer(Biotech) 10pmol/ $\mu$ l, 각 dNTP(Pharmacia) 200  $\mu$ M, Taq polymerase 0.04U/ $\mu$ l, MgCl<sub>2</sub> 2.5mM, 20% glycerol 10  $\mu$ l, 10X PCR buffer(Tris 100mM, pH 8.3, KCl 500mM) 5  $\mu$ l를 증류수 20  $\mu$ l와 혼합하여 최종 반응량을 50  $\mu$ l로 만든다.

#### (2) Primer

Forward primer는 5'-TCCAAGGAGCTGCAGGC-GGCGCA-3', reverse primer는 5'-GCCCGGCC-TGGTACTACTGCCG-3'이다.

#### (3) PCR조건

GeneAmp PCR System 9600(Perkin Elmer)를 이용하여, 94°C에서 10분간 초기 변성한 후, 94°C에서 10분 denaturation, 65°C에서 30초 primer annealing, 72°C에서 2분 extension시키는 순서로 총 30주기 시행하고, 72°C에서 5분간 final extension 시킨다. 5% Agarose gel에서 전기 영동하여 218bp의 단일 산물임을 자외선 상에서 육안으로 확인한 후, PCR 산물을 30  $\mu$ l 증류수에 녹여 보관한다.

#### (4) 제한 효소 반응

30  $\mu$ l의 PCR 산물 중 10  $\mu$ l를 취해 제한효소인 HhaI(New England Biolabs Inc) 10U, 10X BSA 1.5  $\mu$ l, 제한효소 제조사에서 제공하는 10X NEB4 buffer 1.5  $\mu$ l, 증류수 1.5  $\mu$ l와 혼합하여 총 15  $\mu$ l의 반응액을 만든 후, 37°C에서 overnight reaction 시킨다.

#### (5) 전기영동 및 유전자형 확인

제한효소로 잘려진 산물을 ethidium bromide로 염색하여 20% poly-arylamide gel에서 3시간 동안 전기영동한 후, 자외선 상에서 육안으로 크기를 확인하고, 그 결과를 polaroid camera로 찍어 보관한다. DNA 단편의 크기는  $\epsilon$ 2는 91bp와 81bp,  $\epsilon$ 3는 91bp와 48bp,  $\epsilon$ 4는 72bp와 48bp이다.

## 3. 평가 도구

295명의 대상자들에 대한 평가를 위해서 CERAD-K 신경심리검사<sup>11)</sup>를 시행하였다. CERAD-K 신경심리검사에 포함되는 8개의 신경심리검사 항목 검사를 완성하였다. 즉, 언어유창성 검사, 보스턴 이름대기 검사, 간이 정신상태 검사, 단어목록기억 검사, 구성행동 검사, 단어목록회상 검사, 단어목록인식 검사, 구성회상 검사, 길 만들기 검사-A이다. 신경심리검사 실시에 익숙한 연구 간호사는 대상자 전원에게 CERAD-K 신경심리검사를 실시하였다.  $\epsilon$ 4 대립유전자 존재 여부에 따라 각 신경심리검사 항목들의 점수를 비교하였다. CERAD-K 신경심리검사를 적용 순서별로 간략하게 소개하면 아래와 같다.

### 1) 언어유창성[VFT, 동물이름 대기(Animal naming)]

1분간 동물범주에 속하는 예를 가능한 한 많이 말하도록 지시한다. 이 검사는 언어 생산능력, 어의 기억력 즉, 의미기억을 측정할 수 있다.

### 2) 단축형 보스턴 이름대기검사(mBNT)

고, 중, 저빈도 각각 5개의 어휘를 대표하는 그림을 보고 그 이름을 말하는 검사로 총 15점이 만점이며 의미기억을 측정할 수 있다.

### 3) 간이 정신상태평가(MMSC-KC)

인지기능 선별검사로 사용되는 MMSE-K는 문맹이 많은 국내 현실을 감안하여 원 검사의 읽고 쓰기 문항을 판단력 측정항목으로, 검사장소를 묻는 문항을 피검자의 주소를 묻는 항목으로 대체하였다. MMSE-K는 MMSE-K의 판단력 항목을 그대로 차용하고, 장소 지남력을 측정하는 문항을 Folstein MMSE와 같이 검사장소를 묻는 것으로 환원하였다.

### 4) 단어목록 기억(WLMT)

피검자가 새로운 언어정보를 학습할 수 있는 능력을 측정하기 위해 고빈도, 고심상가를 가진 10개의 단어를 암

기하는 능력을 측정한다. 총 3번 시도하며 각 시도마다 제시되는 단어의 순서는 모두 다르다. 피검자는 제시된 10개의 단어를 큰 소리로 읽고 즉각 암기한 후 바로 자신이 암기한 단어를 90초 내에 이야기 한다. 3회 시도 동안 암기한 총 단어수가 점수이며 대상군의 삽화기억을 측정할 수 있다.

#### 5) 구성행동(CPT)

피검자의 시공간능력, 구성능력을 측정한다. 선으로 그려진 원, 다이아몬드, 겹쳐진 사각형, 정육면체의 4개 도형을 각각 2분 안에 그려야 한다. 총점은 11점이다.

#### 6) 단어목록 회상(WLRT)

피검자의 지연회상 능력을 측정한다. 단어목록기억 검사에서 암기한 단어를 단서 없이 90초간 회상한 개수가 총점이며 삽화기억을 측정할 수 있다.

#### 7) 단어목록 재인(WLRcT)

단어목록 기억검사에서 제시된 10개의 단어와 10개의 새로운 단어를 혼합하여 제시한 후 제시된 적이 있는 단어를 골라내도록 지시한다. 우연에 의한 결과 왜곡을 방지하기 위해 총점에서 10점을 감한다. 피검자의 삽화기억을 측정할 수 있다.

#### 8) 구성회상(CRT)

구성행동검사에서 제시된 도형을 몇 분의 지연 후 회상할 수 있는 능력을 측정하며 삽화기억을 측정할 수 있다.

### 4. 노인우울증 평가

자기 보고형 노인성우울검사를 위한 노인우울척도(geriatric depression scale, GDS)<sup>14)</sup>의 한국어판인 한국판노인우울척도(Korean version of geriatric dementia scale, GDS-K)로 검사를 시행하였는데, 우울증 평가를 위해 총 30문항으로 구성된 GDS-K<sup>15)</sup>를 스스로 완

성하도록 하였다. 대상자가 글을 읽을 수 없는 경우는 연구 간호사가 원문대로 읽어주고 ‘예’ 혹은 ‘아니오’로 대답하도록 지시하였다. 이는 우울증이 검사에 미치는 영향을 배제하기 위하여 사용하였다.

### 5. 통계적 분석 방법

일차적으로  $\epsilon 4+$ 군과  $\epsilon 4-$ 군의 성별, 나이집단 등의 범주형 변수에 대해서는  $\chi^2$  분석, 연령이나 학력 등의 연속형 변수에 대해서는 student t 검증을 통해 비교하였다. 연령과 신경심리검사 결과 사이의 상관관계는 성별, 교육 연수, GDS-K 점수를 통제하여 편상관계수를 구하여 분석하였다.  $\epsilon 4+$ 군과  $\epsilon 4-$ 군의 신경심리검사 점수는 신경심리검사 결과에 영향을 미칠 수 있는 연령, 성별, 교육 수준 및 GDS-K점수를 통제하는 다변량분산분석(MANOVA)를 통해 비교 검증하였다. 이 경우 연령, 학력, GDS-K점수를 통제 변수로 처리하였다. 본 연구에 사용된 모든 통계 분석은 SPSS version 12.0 for windows 프로그램을 사용하였다.

## 결 과

### 1. 대상군의 인구학적, 임상적 정보

전체 295명의 대상군 중 남자는 112명(38.0%) 여자는 183명(62.0%)이었고  $\epsilon 4-$ 는 255명(86.4%),  $\epsilon 4+$ 는 40명(13.6%)이었다. 남자는 15명(13.4%)에서  $\epsilon 4+$ 였고 여자는 25명(13.7%)에서  $\epsilon 4+$ 여서 두 군간 유의한 차이는 없었다( $\chi^2=0.434$ ,  $df=1$ ,  $p=0.575$ ). 대상군의 평균연령은  $\epsilon 4-$ 의 경우가  $76.83 \pm 8.52(M \pm SD)$ ,  $\epsilon 4+$ 의 경우가  $75.08 \pm 7.99(M \pm SD)$ 세여서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고( $t=27.935$ ,  $df=31$ ,  $p=0.625$ ), 대상군의 평균 교육 연수 또한  $\epsilon 4-$ 의 경우가  $6.00 \pm 5.51(M \pm SD)$ ,  $\epsilon 4+$ 의 경우가  $5.48 \pm 5.49(M \pm$

Table 1. The demographic and clinical characteristics of the subjects<sup>†</sup>

	APOE $\epsilon 4-$		APOE $\epsilon 4+$		Total		Statistics	
	N	%	N	%	N	%	t/ $\chi^2$ value	p value
Total samples	255	86.4	40	13.6	295	13.6		
Sex							$\chi^2=0.434$	0.575
Men	97	38	15	37.5	112	38		
Women	158	62	25	62.5	183	62		
Age (years)	$75.83 \pm 8.52^\ddagger$		$75.08 \pm 7.99$				$t=27.935$	0.625
Education (years)	$6.00 \pm 5.51$		$5.48 \pm 5.49$				$t=0.565$	0.572

\* :  $p < 0.05$ , † : The statistics were analyzed using  $\chi^2$  and t test, ‡ :  $M \pm SD$  : mean  $\pm$  standard deviation

SD) 세어서 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다 ( $t=0.565$ ,  $df=293$   $p=0.572$ ) (표 1). 그러나 평균 교육 연수를  $\epsilon 4+/-$  여부가 아닌 남녀별로 비교하였을 때는 남자의 경우가  $9.27 \pm 5.58$  ( $M \pm SD$ )년 이었고 여자의 경우가  $3.89 \pm 4.33$  ( $M \pm SD$ )으로 여자의 경우가 매우 유의하게 낮은 교육수준을 보였다( $t=8.716$ ,  $df=293$ ,  $p<0.01$ ).

APOE 대립유전자형을 보면  $\epsilon 2/2$ 가 2명(0.7%),  $\epsilon 2/3$ 이 38명(12.8%),  $\epsilon 3/3$ 이 215명(72.9%),  $\epsilon 2/4$ 가 3명(1.0%),  $\epsilon 3/\epsilon 4$ 가 37명(12.5%)이었다.  $\epsilon 4-$ 인  $\epsilon 2/\epsilon 2$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 3$ 의 경우가 총 255명(86.4%)이고  $\epsilon 4+$ 인  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 4/\epsilon 4$ 는 총 40명(13.6%)

**Table 2.** APOE genotypes and allele frequencies

APOE genotype	Men	Women	All
	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Genotype</b>			
$\epsilon 2/\epsilon 2$	1 ( 0.9)	1 ( 0.5)	2 ( 0.7)
$\epsilon 2/\epsilon 3$	18 (16.1)	20 (10.9)	38 (12.8)
$\epsilon 3/\epsilon 3$	78 (69.6)	137 (74.9)	215 (72.9)
$\epsilon 2/\epsilon 4$	1 ( 0.9)	2 ( 1.1)	3 ( 1.0)
$\epsilon 3/\epsilon 4$	14 (12.5)	23 (12.6)	37 (12.5)
$\epsilon 4/\epsilon 4$	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Total</b>	<b>112 (100)</b>	<b>183 (100)</b>	<b>295 (100)</b>
<b>APOE <math>\epsilon 4</math></b>			
Positive	15 (13.4)	25 (13.7)	40 (13.6)
Negative	97 (86.6)	158 (86.3)	255 (86.4)
<b>Allele</b>			
$\epsilon 2$	21 ( 9.4)	24 ( 6.6)	45 ( 7.6)
$\epsilon 3$	188 (83.9)	317 (86.6)	505 (85.6)
$\epsilon 4$	15 ( 6.7)	25 ( 6.8)	40 ( 6.8)
<b>Total</b>	<b>224 (100.0)</b>	<b>366 (100.0)</b>	<b>590 (100.0)</b>

이었다,  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ 의 빈도는 각각 7.6%, 85.6%, 6.8%이었으며  $\epsilon 4$  유무에 대한 남녀간의 유의한 차이를 발견할 수 없었다( $\chi^2=0.004$ ,  $df=1$ ,  $p=0.948$ ) (표 2).

## 2. 신경심리검사 결과

성별, 교육 연수, GDS-K 점수를 통제한 연령과 8가지 신경심리검사 사이의 편상관관계를 보면, 언어유창성 검사(VFT,  $r=-0.325$ ,  $df=290$ ,  $p<0.0001$ ), 보스톤 이름대기 검사(mBNT,  $r=-0.355$ ,  $df=290$ ,  $p<0.0001$ ), 간이 정신상태 검사(MMSE-KC,  $r=-0.503$ ,  $df=290$ ,  $p<0.0001$ ), 단어목록기억 검사(WLMT,  $r=-0.487$ ,  $df=290$ ,  $p<0.0001$ ), 구성행동 검사(CPT,  $r=-0.289$ ,  $df=290$ ,  $p<0.0001$ ), 단어목록회상 검사(WLRT,  $r=-0.479$ ,  $df=290$ ,  $p<0.0001$ ), 단어목록인식 검사(WLRcT,  $r=-0.281$ ,  $df=290$ ,  $p<0.0001$ ), 구성회상 검사(CRT,  $r=-0.388$ ,  $df=290$ ,  $p<0.0001$ ), 길만들기 검사(이어서 모든 검사 항목에서 연령증가에 따라 통계적으로 유의한 부의 상관관계를 보여주었다.

전체 295명의 대상군에 대하여  $\epsilon 4+$ 의 경우에 단어목록회상 검사(WLRT,  $F=3.983$ ,  $df=1$ ,  $p=0.047$ ) 수행에서 유의하게 낮은 점수를 받았다(표 3). 75세 이하인 160명의 대상군들의 경우에는  $\epsilon 4+$ 의 경우에 단어목록회상검사(WLRT,  $F=6.000$ ,  $df=1$ ,  $p=0.015$ ) 수행에서 유의하게 낮은 점수를 받았지만, 76세 이상인 대상자에서는 APOE  $\epsilon 4$  양성군과 APOE  $\epsilon 4$  음성군 간에 인지기능 검사의 차이가 없었다(표 3). 또한 WLRT 점수와 APOE  $\epsilon 4$  여부와 75세를 기준으로 한 연령군들(young old와 old-old) 사이에 교호작용(interaction)은 유의하지 않았다( $F=0.840$ ,  $p=0.57$ ).

**Table 3.** Comparison of the neuropsychological performances by the occurrence of APOE  $\epsilon 4$  allele

Test	All (N=295)		Young-old (N=160)		Old-old (N=135)	
	APOE $\epsilon 4-$ (N=255)	APOE $\epsilon 4+$ (N=40)	APOE $\epsilon 4-$ (N=133)	APOE $\epsilon 4+$ (N=27)	APOE $\epsilon 4-$ (N=122)	APOE $\epsilon 4+$ (N=13)
VFT	12.16±3.84	11.85±3.72	13.22±4.04	12.93±3.29	11.00±3.25	9.62±3.66
mBNT	8.61±3.24	8.68±3.03	9.74±2.91	9.59±2.72	7.41±3.17	6.77±2.80
MMSE-KC	21.59±5.02	22.1 ±4.16	23.56±3.83	23.59±2.71	19.44±5.30	19.00±5.00
WLMT	13.06±4.82	12.68±4.87	15.33±3.84	13.59±4.88	10.59±4.57	10.77±4.42
CPT	8.58±2.33	8.68±2.51	9.28±2.04	9.30±2.00	7.83±2.40	7.38±3.02
WLRT	3.97±2.32	3.60±2.23*	5.05±2.00	4.07±2.25*	2.80±2.07	2.62±1.89
WLRcT	7.73±2.46	7.75±2.32	8.41±1.86	8.11±1.91	6.98±2.81	7.00±2.94
CRT	4.54±3.34	4.68±3.32	5.65±3.09	5.852±3.06	3.33±3.20	2.23±2.46

Young-old ≤75 years old, Old-old >75 years old. \* :  $p<0.05$ , age-, gender-, and education-adjusted MANOVA

## 고 찰

전체 295명의 대상군 중 남자는 38.0%, 여자는 62.0%로 여자 대상군이 더 많았다.  $\epsilon 4-$ 는 86.4%,  $\epsilon 4+$ 는 13.6%이고  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ 의 빈도는 각각 7.6%, 85.6%, 6.8%였으며  $\epsilon 4$  유무에 대한 남녀차이를 발견할 수 없었다. 이는 Corder 등<sup>16)</sup>이  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ 의 빈도는 각각 8%, 77%, 15%이었고 AD의 경우에  $\epsilon 4$ 가 40%정도로 정상에 비하여 3배 많았다고 보고한 연구와 비교해 볼만한 결과이다. 백인 집단에서의  $\epsilon 4$  대립유전자의 빈도는 7%~23%로 다양하게 보고 되는데, 남유럽에서는 7%, 핀란드 인들에서는 23%까지 보고 된다.<sup>17)18)</sup>

이전 한국 지역 노인들을 대상으로 한 연구에서 정상 노인 대상군은  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ 의 빈도가 각각 4.6%, 86.3%, 9.1%이었고 AD 노인군에서는 4.1%, 73.6%, 22.3%이라고 보고한 바 있으며,<sup>13)</sup> 다른 연구에서는 정상 지역 노인 군에서 각각 11.5%, 88.6%, 3.8%, AD군에서 3.8%, 77.9%, 18.3%로 보고한 바 있다.<sup>19)</sup>

Swan 등<sup>20)</sup>의 보고에 의하면, 정상 노인 군에서  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$  대립유전자가 남녀 각각, 7.8%, 79.2% 13.1%, 그리고 8.5%, 78.7%, 12.8% 이었고 O'Hara 등<sup>9)</sup>과 Feskens 등<sup>21)</sup>의 보고에서도 대립유전자 빈도는 이와 비슷하여 본 연구와는 약간의 차이가 있었다. 이는 전술한 바와 같이 구미와 동양의 한국사이의 인종적 차이에서 기인한 것이라고 사료된다.

평균 교육 연수에는  $\epsilon 4+$ 와  $\epsilon 4-$  대상군들 사이에 유의한 차이가 없었는데, 이는 158명을 대상으로 시행한 Weiner 등<sup>22)</sup>의 연구에서  $\epsilon 4+/-$ 여부가 교육 정도나 학업 성취에 유의한 영향을 미치지 못하였는데,  $\epsilon 4+/-$ 여부가 인생 전반기 인지손상에 영향을 주지는 않는다는 것을 의미한다는 견해와 일치하는 소견이라고 할 수 있겠다. 그러나 본 연구에서 여자의 경우가 남자의 경우보다 유의하게 학력이 낮은 것을 알 수 있었다.

우선, 본 연구에서 나이별(young-old, old-old)로 분류된 평가를 의도하였으므로 나이에 따라 신경심리검사 항목들 간에 상관관계가 있는지 분석하기 위하여 상관 분석을 시행했는데, 모든 신경심리검사 항목에 대하여 나이가 증가할수록 수행이 유의하게 저조한 상관관계를 보였다. 이는 본 연구에서 시행된 신경심리검사 점수가 나이가 증가함에 따라 점수가 낮을 것이라고 예측하게 하

는 결과라고 할 수 있겠다.

전체 대상으로  $\epsilon 4$  유무에 따라 분석한 결과를 보면,  $\epsilon 4+$  집단의 경우가 단어목록 회상검사(WLRT)에서 유의하게 저조한 점수를 보였는데, 이는 의미기억에 비하여 삽화기억에 해당하는 영역에서 두드러진 차이를 보이고 있다고 생각할 수 있는 결과이다. Dudas 등<sup>23)</sup>이 MCI 환자들에서 의미기억과 삽화기억이 모두 감소된다고 보고한 바 있고, 언어의 의미적 손상이 이들에게서 나타날 수 있다는 보고도 있다.<sup>24)</sup> 그러나 자주 인용되는 한 연구<sup>25)</sup>에서 의미기억은 MCI 에서 잘 보존된다고 했다. 본 연구는  $\epsilon 4+/-$ 에 따른 각 기억 항목을 비교하였으므로 MCI 전체를 대상으로 삽화기억과 의미기억을 비교한 연구와는 다르다고 할 수 있다. 비록 정상 대상군들을 대상으로 시행된 연구이긴 하나, Bondi 등<sup>26)</sup>이  $\epsilon 4+$ 군은  $\epsilon-$ 군보다 삽화기억에 대한 문제를 상대적으로 유의하게 더 보여주었다는 보고와 본 연구의 결과가 일치한다고 할 수 있다. 향후 이에 대하여 정상군과 MCI에 해당되는 중간집단 등을 통한 연구가 더 많이 이뤄져서 규명해야 될 과제라고 생각된다.

75세를 기준으로 분석한 결과에서는, 75세 이하(young-old)의 경우에는  $\epsilon 4+$  집단의 경우가 단어목록 회상검사(WLRT)에서 유의하게 저조한 점수를 보여 전체 대상으로 시행한 결과와 같았으나 76세 이상(old-old)을 대상으로 분석한 경우에는 통계적으로 유의하지 않아  $\epsilon 4+/-$ 여부에 따라 신경심리검사에 미치는 영향이 유의하지 않았다. 이는 삽화기억에 영향을 미치는 정도도 75세를 기준으로 나눠서 75세 이상인 경우에는  $\epsilon 4+/-$ 여부에 따라 차이가 나는 것을 보여주는 결과라고 할 수도 있겠다. 본 연구가 치매로 진행되지 않은 CDR 0.5를 기준으로 하였으므로 이에 상응하는 MCI 대상군 등을 연구한 다른 연구들과 비교해보는 것이 좋겠으나 기존 문헌이 부족하여 정상노인들을 대상으로 한 연구들과 비교해 보면, 75세 이하의 정상노인 대상군만을 포함시킨 몇몇 연구에서  $\epsilon 4$ 를 가진 경우가  $\epsilon 4$ 가 없는 경우에 비하여 다양한 기억력이나 학습검사에서 수행이 빈약했다는 견해를 뒷받침하는 결과라고 할 수도 있겠다.<sup>27)</sup> Hsiung 등<sup>28)</sup>의 연구에서, 75세 이상의 정상노인들은 더 많은 대상군을 포함시켰는데,  $\epsilon 4$ 를 가지고 있는 경우에 심혈관질환 등의 다른 위험이 공존하기 때문에 다른 질병으로부터 5년 후 사망률이 높았기 때문이다. 5년 후에 추적 검사 할 때에는 좀 더 건강한  $\epsilon 4$  집단이 남아

있을 가능성이 많았다고 볼 수 있다. AD로 가는 위험인자로서의  $\epsilon 4$  유전형은 75세 이상의 정상군에서는 더 젊은 집단에서보다 그 효과가 적었을 것이라는 견해와 일맥상통하는 결과로 보인다. 85세 이상의 oldest-old 정상 대상군을 통한 Salo 등<sup>29)</sup>의 연구에서도  $\epsilon 4$ 가 있는 경우에 APOE  $\epsilon 2$ 가 있는 경우보다 신경인지검사 점수가 더 감소할 것이라는 가정을 증명하지 못했고 결국 APOE 유전형에 따른 차이가 없다는 결론을 내렸었다.

정상노인들 중에서 적어도 하나의  $\epsilon 4$  대립 유전자를 가지고 있는 경우에 단어목록에 대한 학습이나 회상, 즉 삽화기억이 더 어려움이 있다는 것이 횡적,<sup>26)</sup> 종적<sup>30)</sup> 연구에서 밝혀졌다. 이에 더하여 정상노인들 사이에  $\epsilon 4$ 가 있는 경우에, 삽화기억 중에 서술적 내용 회상이 감소된다는 점이 횡적 연구<sup>31)</sup> 및 종적 연구<sup>9)</sup>에서 알려졌다. 이야기를 통한 삽화기억이 치매의 전구기 초기에 감소될 수도 있다고 하였는데,<sup>32)</sup> 예를 들면, 웨슬러 기억척도(Wechsler memory scale)<sup>33)</sup>의 논리적 기억검사(logical memory test)로 평가되는 이야기 회상은 AD로 변화된 군과 이미 완전히 AD가 된 군들 사이에는 차이가 없는 반면, 이야기 회상이 정상노인들과 AD 임상증상 바로 전 단계 대상들 사이에 구분이 된다고 한다.<sup>34)</sup> Lange 등<sup>32)</sup>의 연구에서  $\epsilon 4$ 가 없는 경우에, 단어목록 자료와 비교되는, 이야기 자료에 대한 즉각 및 지연 회상에서 더 성적이 좋았는데, 이는 이야기 학습이  $\epsilon 4$ 를 가진 경우에 특히 민감할 수도 있다는 것을 암시한다.  $\epsilon 4$ 와 관련된 이야기 회상능력의 감퇴는 생물학적인 감퇴일 가능성이 있다. 게다가  $\epsilon 4$ 가 있는 경우의 감소된 이야기 회상과 유지는 논리적 기억검사가 MCI에서 AD로 가는 것보다는 인지적으로 정상인 노인에서 MCI로 가는 것을 강력하게 예측할 수 있다는 것을 보여준다.<sup>35)</sup>

MCI에서는 의미기억과 삽화기억에 있어서 다른 양상을 보였다는 기능적(functional) MRI 연구<sup>36)</sup>에 의하면, AD에서 어의기억과 삽화기억은 다른 뇌 영역을 활성화시키는 것으로 되어있다. 보통, 어의기억의 손상은 하측, 전측, 외측측두엽의 신피질의 기능이상과 관련이 있다. 일반적으로 그 손상은 새로운 기억을 획득하는데 필수적으로 매우 중요한 해마나 변연계와 같은 내측측두엽을 포함하지 않는다.<sup>37)</sup> MCI에서는 초기 병리학적 손상부위는 내측측두엽인데, 주로 삽화적 기억 손상을 일으키는 내비피질(entorhinal cortex)이다. Peterson 등<sup>38)</sup>은 MCI에서 AD로의 이행을 예견하며, 내측측두엽을 포함

하는 병리적 소견을 보인다는 것을 알아냈다. 또한 Penanen 등<sup>39)</sup>은 MCI에서 편측 내측측두엽의 위축을 보고하였다. Fernandez 등<sup>40)</sup>과 Haist 등<sup>41)</sup> 의하면 내비피질은 이전의 학습에 기초하여 조직화될 수 있는 정보의 학습과 응고화(consolidation)에 있어서 특별한 역할을 할 수도 있다고 한다. 따라서 내비피질에 대한  $\epsilon 4$  관련 손상은 신피질 연합피질(neocortical association cortex, 요점-관련 지식 담당)과 내측측두엽의 해마(항목-특이적 부호화와 응고화) 사이의 양방향 정보흐름의 방해일 수도 있겠다. 맥락적 정보를 축적하는데 기여하는 것 외에도, 전두엽은 코딩과 회상과정에서 내용과 맥락을 통합하는데 중요한 역할을 한다.<sup>42)</sup>

기능적 MRI 소견이 학습과 회상에 기초하여 이루어져 있으므로, 내측측두엽을 벗어나 대뇌피질부위에서의 증가된 신호강도는 손상된 내측측두엽 기능의 결과로서 생물학적으로 관련된 행동적 보상일 수도 있다.  $\epsilon 4$ 를 매개로한 전두엽(전반적인 plaque의 축적)의 내비피질(국소적인 plaque와 NFT의 축적)로의 연결망은 요점(context)과 사실(content) 사이의 회상 및 유지 기능의 연결에 대한 통합의 손상으로 이끌 수도 있다.<sup>43)</sup> 결과적으로, Levy 등<sup>44)</sup>의 연구에서  $\epsilon 4$ 의 존재는 AD 유전적 위험에 있는 정상 노인들에서 맥락-특이적 이야기의 회상 및 유지를 감소시키는데, AD 전구기 초기에 내비피질의 선택적이고 광범위한 손상과 전두엽 연결망의 전반적인 손상에 의해서 이런 효과들이 나타날 것이라고 한 점으로 보아, 정상 대상군들의 경우에는 삽화적 기억 중에서도 단순 단어목록 검사보다는 서술적 삽화기억이 더 예측력이 있다고 할 수 있겠으나 그에 대한 생물학적 이론적 토대는 완벽하지 못하여 서술적 삽화기억과 기계적, 비맥락적 단어 외우기를 생물학적으로 다 설명하긴 어려울 것이며 향후 지속적으로 신경심리학적 평가와 기능적 MRI를 연계하여 연구해 검증해 나아가는 것이 필요하리라고 본다.

본 연구의 제한점을 보면, 첫째, 대상군이 치매 조기검진 사업에 참여한 지역사회 거주 노인들로만 구성되어 인지기능 감퇴의 심각도 등에서 병원 내원 환자들과 차이가 있을 수 있다. 둘째, APOE  $\epsilon 4$  보유자의 수가 old-old 군에서는 충분치 않아 통계적 검증력에 한계가 있다. 셋째, 연구가 횡단면적인 연구여서  $\epsilon 4$ +/- 여부에 따른 전향적인 결과를 알아볼 수 없었다는 점이 아쉬운 제한점일 수 있겠다. 넷째, 삽화기억을 연구하는데 단어

목록 기억검사만을 통하여 삽화기억검사를 시행하였고 좀 더 민감한 면을 알 수도 있을 이야기 삽화기억에 대한 검사를 시행하지는 않았다는 점이 제한점이다. 하지만 본 연구를 기반으로 향후에는 정상, MCI 환자가 AD로 진행되는 경과를 알아볼 수 있는 전향적인 연구에 대한 구상이 가능해질 것으로 사료된다.

정리하면, 지역사회 노인들 중 정상과 치매의 중간단계인 CDR 0.5인 QD 집단을 대상으로 APOE 유전자를 추출하였고 8개 항목의 CERAD-K 신경심리검사 도구를 이용하여 인지기능을 평가하였다.  $\epsilon 4+/-$  여부에 따라서 신경심리검사에서 평가되는 영역간의 차이가 있었는데, 삽화기억에 해당하는 검사항목에서 더 큰 영향을 받는다는 것을 알 수 있었다. 또한 76세 이상(old-old)의 집단에서는  $\epsilon 4+/-$  여부에 영향이 적었다는 것을 알 수 있었다.

**중심 단어** : CDR · 아포지단백E · CERAD-K · 신경심리 검사.

## 참고문헌

- Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1988; 240:622-630.
- Farlow MR. Alzheimer's disease: Clinical implications of the apolipoprotein E genotype. *Neurology* 1997;48:330-334.
- Bertoni-Freddari C, Fattoretti P, Solazzi M, Giorgetti B, Di Stefano G, Casoli T, et al. Neuronal death versus synaptic pathology in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1010:635-638.
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261:921-923.
- Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 1997; 278:1349-1356.
- Stengard JH, Pekkanen J, Ehnholm C, Nissinen A, Sing CF. Genotypes with the apolipoprotein E  $\epsilon 4$  allele are predictors of coronary heart disease mortality in a longitudinal study of elderly Finnish men. *Hum Genet* 1996;97:677-687.
- Blacker D, Haines JL, Rodes L, Terwedow H, Go RC, Harrell LE, et al. ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease: the NIMH genetics initiative. *Neurology* 1997;48:139-147.
- Rebeck GW, Perls TT, West HL, Sodhi P, Lipsitz L, Hyman BT. Reduced apolipoprotein  $\epsilon 4$  allele frequency in the oldest old Alzheimer's patients and cognitively normal individuals. *Neurology* 1994;44:1512-1516.
- O'Hara R, Yesavage JA, Kraemer HC, Mauricio M, Friedman LF, Murphy GM. The APOE epsilon4 allele is associated with decline on delayed recall performance in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1493-1498.
- Kim KW, Jhoo KU, Lee JH, Lee DY, Lee KU, Youn JC, et al. The domain-specific, stagelimited impact of the apolipoprotein E  $\epsilon 4$  allele on cognitive functions in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 13:125-129.
- Lee JH, Lee KU, Lee DY, Kim KW, Jhoo JH, Lee KH. Development of the Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) Assessment Packet (CERAD-K). Clinical and neuropsychological assessment batteries. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002;57:47-53.
- Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* 1980;7:486-488.
- Kim KW, Jhoo JH, Lee KU, Lee DY, Lee JH, Youn JY, et al. Association between apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease in Koreans. *Neurosci Lett* 1999;277:145-148.
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1983;17:37-49.
- Cho MJ, Bae JN, Suh GH, Hahm BJ, Kim JK, Lee DW, et al. Validation of Geriatric Depression Scale, Korean Version (GDS) in the Assessment of DSM-III-R Major Depression. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1999; 38:48-63.
- Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, Strittmatter WJ, Gaskell PC, Rimmler JB, et al. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nat Genet* 1994;7:180-183.
- Bullido MJ, Artiga MJ, Recuero M, Sastrs I, Garcia MA, Aldudo J, et al. A polymorphism in the regulatory region of APOE associated with risk for Alzheimer's dementia. *Nat Genet* 1998;18:69-71.
- Kamboh MI. Apolipoprotein E polymorphism and susceptibility to Alzheimer's disease. *Hum Biol* 1995;67:195-215.
- Kim JM, Shin IS, Yoon JS. Apolipoprotein E. Among Korean Alzheimer's disease patients in community-dwelling and hospitalized elderly samples. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;13:119-124.
- Swan GE, Lessov-Schlaggar CN, Carmelli D, Schell-berg GD, La Rue A. Apolipoprotein E  $\epsilon 4$  and change

- in cognitive functioning in community-dwelling older adults *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005;18:196-201.
21. Feskens EJ, Havekes LM, Kalmijn S, de Knijff P, Launer LJ, Kromhout D. Apolipoprotein  $\epsilon$ 4 allele and cognitive decline in elderly men. *Br Med J* 1994;309:1202-1206.
  22. Weiner MF, Vega G, Risser RC, Honig LS, Cullum CM, Crumpaker D, et al. Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4, Other Risk Factors and Course of Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry* 1999;45:633-638.
  23. Dudas RB, Clague F, Thompson SA, Graham KS, Hodges JR. Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2005;43:1266-1276.
  24. De Jager CA, Hogervorst E, Combrinck M, Budge MM. Sensitivity and specificity of neuropsychological tests for mild cognitive impairment, vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychol Med* 2003;33:1039-1050.
  25. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: Clinical characterisation and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-308.
  26. Bondi MW, Salmon DP, Monsch AU, Galasko D, Butters N, Klauber MR. Episodic memory changes are associated with the  $\epsilon$  4 allele in nondemented older adults. *Neurology* 1995;45:2206-2206.
  27. Hyman BT, Gomez-Isla T, Briggs M, Chung H, Nichols S, Kohut F, et al. Apolipoprotein E and cognitive change in an elderly population. *Ann Neurol* 1996;40:55-66.
  28. Hsiung GY, Sadovnick AD, Feldman H. Apolipoprotein E  $\epsilon$  4 genotype as a risk factor for cognitive decline and dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging. *CMAJ* 2004;171:863-867.
  29. Salo A, Ylikoski R, Verkkoniemi A, Polvikoski T, Juva K, Rastas S, et al. Does apolipoprotein E influence learning and memory in the nondemented oldest old? *Int Psychogeriatr* 2001;13:451-459.
  30. Small BJ, Basun H, Backman L. Three-year changes in cognitive performance as a function of apolipoprotein E genotype: evidence from very old adults without dementia. *Psychol Aging* 1998;13:80-87.
  31. Wilson RS, Schneider JA, Barnes LL, Beckett LA, Aggarwal NT, Cochran EJ, et al. The apolipoprotein E epsilon 4 allele and decline in different cognitive systems during a 6-year period. *Arch Neurol* 2002;59:1154-1160.
  32. Lange KL, Bondi MW, Salmon DP, Galasko D, Delis DC, Thomas RG, et al. Decline in verbal memory during preclinical Alzheimer's disease: examination of the effect of APOE genotype. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:943-955.
  33. Wechsler D. Wechsler Memory Scale—Revised: Manual. New York: Psychological Corporation; 1987.
  34. Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, DeKosky ST, Ganguli M. Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:853-858.
  35. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Tsuda T. A prospective study of the clinical utility of ApoE genotype in prediction of outcome in patients with memory impairment. *Neurology* 1996;46:149-154.
  36. Starr JM, Loeffler B, Abusleiman Y, Simonotto E, Marshall I, Goddard N, et al. Episodic and semantic memory tasks activate different brain regions in Alzheimer disease. *Neurology* 2005;65:266-269.
  37. Papanicolaou AC. The amnesias: a clinical textbook of memory disorders. New York: Oxford University Press; 2006
  38. Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW. Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2006;63:665-672.
  39. Pannanen C, Testa C, Laakso MP, Hallikainen M, Heikala EL, Hanninen T, Kivipelto M, Kononen M, Nissinen A, Tervo S, Vanhanen M, Vanninen R, Frisoni GB, Soininen H. A voxel based morphometry study on mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:11-14.
  40. Fernandez G, Brewer JB, Zhao Z, Glover GH, Gabrieli JDE. Level of sustained entorhinal activity at study correlates with subsequent cued-recall performance: A functional magnetic resonance imaging study with high acquisition rate. *Hippocampus* 1999;9:35-44.
  41. Haist F, Gore JB, Mao H. Consolidation of human memory over decades revealed by functional magnetic resonance imaging. *Nat Neurosci* 2001;4:1139-1145.
  42. Gilsky EL, Rubin SR, Davidson PSR. Source memory in older adults: An encoding or retrieval problem? *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 2001;27:1131-1146.
  43. Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Mazziotta J, et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2000;343:450-456.
  44. Levy JA, Bergeson J, Putnam K, Rosen V, Cohen R, Lalonde F, et al. Context-specific memory and apolipoprotein E (ApoE) 4: Cognitive evidence from the NIMH prospective study of risk for Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:362-370.