

기억성 경도인지장애 및 알츠하이머 치매 환자에서 해마, 편도체, 뇌돌보, 내후각 피질과 혈중 지질, 호모시스테인, 엽산 농도와의 연관성

인제대학교 의과대학 해운대백병원 정신건강의학과,¹ 인제대학교 의용공학과, UHRC,²
인제대학교 해운대백병원 정신건강의학과 임상심리학실,³ 인제대학교 의과대학 해운대백병원 영상의학과⁴

이상준¹ · 김태형² · 허량¹ · 최승은³ · 이봉주¹ · 김경미¹ · 이정구¹ · 김홍대⁴ · 문치웅² · 김영훈¹

The Correlation of Levels of Serum Lipid, Homocysteine, and Folate with Volumes of Hippocampus, Amygdala, Corpus Callosum, and Thickness of Entorhinal Cortex in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment or Dementia of Alzheimer's Type

Sang Jun Lee, MD,¹ Tae Hyung Kim, MS,² Lyang Huh, MD,¹ Seung Eun Choi, MA,³ Bong Ju Lee, MD,¹
Gyung Mee Kim, MD,¹ Jung Goo Lee, MD,¹ Hong Dae Kim, MD,⁴ Chi Woong Mun, PhD,² Young Hoon Kim, MD¹

¹Department of Psychiatry, Inje University Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

²Department of Biomedical Engineering, and U-Health Care Research Center, Inje University, Gimhae, Korea

³Department of Psychology, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea

⁴Department of Radiology, Inje University Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Objectives In this study, the authors evaluated the correlation between levels of serum lipid, homocysteine, and folate with volumes of hippocampus, amygdala, corpus callosum, and in patients with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) or Alzheimer's disease (AD) type.

Methods The study recruited patients who visited the dementia clinic of Haeundae Paik Hospital in Korea between March 2010 and June 2014. Among those, patients who had taken the neurocognitive test, brain magnetic resonance imaging, tests for serum lipid, homocysteine, folate, and apolipoprotein E (APOE) genotyping and diagnosed with aMCI or AD were included for analysis. Bilateral hippocampus, entorhinal cortex, amygdala and corpus callosum were selected for region of interest (ROI). The cross-sectional relationships between serum lipid, homocysteine, folate and ROI were assessed by partial correlation analysis and multiple linear regression analysis.

Results In patients with aMCI, old age (> 80) and APOE ε4 carrier were associated with AD [odds ratio (OR) : 12.80 ; 95% confidence interval (CI) : 2.25–72.98 and OR : 4.48 ; 95% CI : 1.58–12.67, respectively]. In patients with aMCI or AD, volumes and thickness of ROI were inversely correlated with levels of serum lipid and homocysteine. In multiple linear regression analyses, higher total cholesterol level was related to lower left, right hippocampus volume and left amygdala volume ; higher low-density lipoprotein cholesterol was related to lower right entorhinal cortex thickness ; higher homocysteine level was related to lower corpus callosum volume.

Conclusions Higher serum lipid and homocysteine levels are associated with decreased volume of hippocampus, amygdala, corpus callosum and entorhinal cortex thickness in patients with aMCI or AD. These findings suggest that serum lipid and homocysteine levels are associated with AD as a modifiable risk factor.

Key Words Alzheimer's disease · Mild cognitive impairment · Cholesterol · Homocysteine.

Received: October 10, 2015 / Revised: October 21, 2015 / Accepted: October 29, 2015

Address for correspondence: Young Hoon Kim, MD

Department of Psychiatry, Inje University Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 875 Haeundae-ro, Haeundae-gu, Busan 48108, Korea

Tel: +82-51-797-1236, Fax: +82-51-797-0298, E-mail: npk@chol.com

서 론

치매는 점진적인 인지기능저하와 독립적인 생활 기능의 소실을 유발하여 노인 사망률에 영향을 미치는 임상 증후군이다.¹⁾ 치매의 가장 흔한 원인으로 알려진 알츠하이머병은 뉴런과 시냅스의 점진적 소실, 신경원섬유매듭, 베타 아밀로이드판의 축적, 현저한 콜린성 결핍을 특징으로 하는 신경퇴행성 질환²⁾으로 전 세계적인 고령화 추세로 알츠하이머병에 의한 치매의 유병률이 급격히 증가하면서 보건의료뿐만 아니라 사회적인 측면에서도 심각한 문제로 부각되고 있다.³⁾ 국내의 경우 보건복지부가 시행한 2012년 치매 유병률 조사에 따르면 65세 이상 노인 인구의 9.18%가 치매 진단을 받았고, 이 중 71.3%가 알츠하이머 치매에 해당하였으며 치매의 유병률은 매 20년마다 약 2배씩 증가할 것으로 추산되었다. 경도인지장애의 유병률은 27.82%로 65세 이상 노인의 1/4 이상이 해당하였다.⁴⁾ 증가하는 유병률과 이와 관련한 사회경제적 비용, 질병 이환이 가져오는 기능 손실과 삶의 질 저하, 증가하는 사망률 등은 치매의 진단과 평가를 위한 생체 표지자 및 관련 위험요인 발견의 필요성을 더욱 강조하고 있다.

치매의 진단 기준이 확립된 이후, 치매로 정의하기에는 불충분한 인지기능장애를 두고 이러한 상태가 정상적 노화과정의 연장선인지, 점차 진행되는 신경정신질환의 초기단계인지 혹은 독립적인 증후군인지에 대해 여러 논란이 있어 왔다.⁵⁾ Petersen 등^{6,7)}은 일반적인 치매 증후군이나 특정질환으로 정의하기에 충분하지 않지만, 명확하게 객관적인 인지기능저하가 있는 상태를 일컬어 경도인지장애라고 명명하였고, 이를 위한 임상적 진단 기준으로 1) 기억력 저하 호소, 2) 나이에 따른 변화보다 심함, 3) 객관적인 검사에서 확인되는 인지기능의 저하, 4) 일상생활 기능의 보존, 5) 임상적으로 치매가 아님을 제시하였다. 정상노인 대조군이 매년 1~2%의 비율로 치매로 진행되는 데 비해 경도인지장애 환자는 매년 12%의 비율로 치매로 진행된다는 결과를 보였다.⁸⁾ 또한 이어진 연구에서 Petersen 등⁹⁾은 기억력 저하 유무 및 인지기능 손상 영역 수에 따라 경도인지장애를 4가지 아형으로 분류하였는데 다영역 기억성 및 비기억성 경도인지장애는 알츠하이머 치매, 루이소체 치매, 혈관성 치매와 연관성이 높으며 단일영역 비기억성 경도인지장애는 전두측두엽치매와 연관성이 높고, 단일영역 기억성 경도인지장애의 경우에는 알츠하이머 치매와 연관성이 높다는 아형에 따른 경과를 예측하였다. 기억성 경도인지장애 환자들을 대상으로 시행된 다른 여러 종적 연구에서도 매년 알츠하이머 치매로의 진행률이 약 10~20%로 나타났다.¹⁰⁻¹²⁾

여러 뇌 영상 연구에서 경도인지장애 환자가 보이는 뇌 구

조의 변화가 알츠하이머 치매 초기 환자들이 보이는 양상과 비슷하며 또한 정상 대조군 환자가 알츠하이머 치매로 전환되면서 보이는 변화양상과도 비슷한 것이 확인되었다.⁵⁾ 또한 fludeoxyglucose-positron emission tomography(FDG-PET), Pittsburgh compound B(이하 PiB)-PET, single-photon emission computed tomography(SPECT) 등의 기능적 뇌 영상 연구에서도 경도인지장애 환자의 뇌 대사 및 관류변화가 알츠하이머 치매 환자와 비슷한 양상을 보였고, 정상 대조군보다 PiB 침착이 많았으며 침착의 정도가 심할수록 알츠하이머 치매로 전환되는 경우가 많다는 결과를 보였다.¹³⁾ 이외에 경도인지장애 환자에서 나타나는 신경병리 소견, 유전학 및 생체 표지자 등도 알츠하이머 치매 환자와 유사성을 보였다.⁵⁾ 경도인지장애는 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition, Text Revision(이하 DSM-IV-TR) 부록에서 연구 기준으로 존재하는 진단이었으나 DSM-5에서는 경도신경인지장애라는 개념으로 제시되었으며, 알츠하이머병으로 인한 경도신경인지장애가 세부 진단으로 제시되면서 그 의미가 강조되었다.¹³⁾

이러한 결과들은 기억성 경도인지장애와 알츠하이머 치매가 병인학적 연관성을 가지고 있다는 것을 의미하며 이는 곧 기억성 경도인지장애가 알츠하이머 치매로 진행되는 알츠하이머병의 임상적 경과에 해당하는 것이라고 볼 수 있다. 본 연구에서는 단일 영역 기억성 경도인지장애와 알츠하이머 치매 환자를 대상으로 이들의 뇌 영상학적 특징과 알츠하이머병의 위험요인으로 거론되는 혈중 지질, 호모시스테인, 엽산 농도¹⁴⁻¹⁶⁾와의 연관성에 대해 알아보고 그 의미를 찾고자 하였다.

방 법

대 상

본 연구에서 저자들은 2010년 3월 1일부터 2014년 6월 30일까지 인제대학교 해운대백병원 정신건강의학과 치매 클리닉에 인지기능저하를 주소로 내원한 518명에 대한 후향적 의무기록검토를 시행하여 정신상태검사를 포함한 정신건강의학적 면담, 인지기능검사, 뇌 자기공명영상검사, 혈중 지질, 호모시스테인, 엽산 농도를 포함하는 혈액학적 검사, apolipoprotein E(이하 APOE) 유전자형 검사를 모두 시행한 경우를 선별하였다. 이들 중에서 DSM-IV-TR 및 National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorder Association(이하 NINDS-ADRDA)의 진단 체계에 따라 알츠하이머 치매를 진단받은 경우와 DSM-IV-TR 및 Petersen's criteria에 따라 단일 기억성 경도인지장애를 진단받은

경우를 대상으로 선정하였다. 두부 외상의 과거력이 있거나 증후성 뇌혈관질환의 과거력이 있는 경우, 섬망이 동반된 경우, 인지기능평가에 영향을 줄 수 있는 심각한 내과적 질환이 동반된 경우, DSM-IV-TR 진단 체계에 따라 알츠하이머 치매와 단일 기억성 경도인지장애 외의 다른 정신건강의학과적 장애가 있는 경우는 배제하였다. 위 과정을 통해 선정된 대상자는 모두 88명이었다. 본 연구는 해운대백병원 기관생명윤리위원회의 승인을 받은 후 시행하였다.

인지기능평가 및 진단

치매 클리닉에 방문한 환자들의 진단과 평가는 2단계에 걸쳐 이루어졌다. 우선 숙련된 임상심리사가 한국판 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease(이하 CERAD-K)와 Seoul Neuropsychological Screening Battery(이하 SNSB)를 사용하여 평가하였다. CERAD-K를 사용한 검사 항목으로 Mini-Mental Status Examination in the Korean version of the CERAD Assessment Packet(이하 MMSE-KC), 단어유창성검사, 보스턴이름 대기검사, 구성행동검사, 구성회상검사, 단어목록기억검사, 단어목록회상검사, 단어목록재인검사, 길 만들기 검사 A, 길 만들기 검사 B를 시행하였고, SNSB를 사용한 검사 항목으로 숫자 바로 외우기 검사, 숫자 거꾸로 외우기 검사, 스트룹 검사, contrasting program, go-no-go 검사를 시행하였다. 정신건강의학과 전공의가 Barthel Activities of Daily Living(이하 ADL), Instrumental ADL, Blessed Dementia Scale-ADL, Neuropsychiatric Inventory, Short Version of the Geriatric Depression Scale, Clinical Dementia Rating(이하 CDR) 검사를 시행하였다. 2 단계로는 정신건강의학과 전공의가 DSM-IV-TR 및 NINDS-ADRD 진단체계에 따라 알츠하이머 치매를 진단하였고, Petersen⁷⁾이 제시한 진단 기준에 따라 단일 영역 기억성 경도인지장애를 진단하였다. 최종적인 진단은 정신건강의학과 전문의와 협의하여 결정하였다.

뇌 자기공명영상검사, 혈중 지질, 호모시스테인, 엽산 농도 검사, APOE 유전자형 검사

대상자에 대한 뇌 자기공명영상은 Philips AchievaTx 3.0T MRI 장비(Best, the Netherlands)에서 획득하였다. 뇌 자기공명영상은 3D T1 강조영상 펄스열을 이용하여 획득하였다 [repetition time(TR) = 1800 ms, echo time(TE) = 2.07 ms, inversion time(TI) = 900 ms, flip angle = 12°, acquisition matrix = 256 × 256, field of view(FOV) = 250 × 250 mm², slice thickness = 1 mm, total number of slices = 256, isotropic voxel resolution of 1 × 1 × 1 mm³]. 2명의 영상의학

과 전문의가 해당 영상을 판독하였고 증후성 뇌혈관질환이 있는 경우에는 대상군에서 배제하였다.

혈중 지질, 호모시스테인, 엽산 농도는 12시간 이상 공복을 유지한 대상자의 상박 정맥에서 채혈하여 측정하였다. 혈중 지질 농도는 Hitachi 7600(Hitachi, Tokyo, Japan) 장비를 통해 분석하였고, 혈중 호모시스테인 농도는 Roche Modular-System(Roche, Mannheim, Germany) 장비를 통해 분석하였다. 혈중 엽산 농도는 Abbott Architect J2000(Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA) 장비를 통해 분석하였다. APOE 유전자형 검사는 서울의과학연구소에 의뢰하여 DNA extraction, allele specific primer-polymerase chain reaction, electrophoresis 과정을 거쳐 분석하였다.

관심영역의 설정

본 연구는 알츠하이머병과 관련한 인지기능저하 환자에서 뇌 영상학적 특징과 혈중 지질, 호모시스테인, 엽산 농도와의 연관성을 알아보려고 하였다. 이를 위해 4곳의 관심영역을 선택하였다. 우선 알츠하이머병 초기부터 변화가 나타나는 것으로 알려진 해마와 내후각 피질을 관심영역으로 선택하였다. 다음으로 단일 영역 기억성 경도인지장애 환자군과 알츠하이머 치매 환자군의 비교에서 유의한 차이를 보인 편도체 영역을 선택하였고, 혈중 농도와의 편상관분석에서 가장 높은 상관성을 보인 뇌돌보를 관심영역으로 선택하였다. 뇌돌보는 5개의 분할 영역으로 제시되었다.

통계처리

변수들의 모든 통계학적 분석은 IBM SPSS ver. 19.0(IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하여 시행하였다. 단일 영역 기억성 경도인지장애 환자군과 알츠하이머 치매 환자군의 임상적 특징 비교를 위해 t-test, chi-square 및 나이를 통제 한 공분산분석(analysis of covariance, ANCOVA)을 시행하였고, 단일 영역 기억성 경도인지장애에서 알츠하이머 치매로의 위험 요인들을 알아보기 위해 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 관심영역과 혈중 지질, 호모시스테인, 엽산 농도와의 연관성을 알아보기 위하여 나이를 통제한 편상관분석을 시행하였고, 혈중 농도의 변화가 관심영역에 어떠한 영향을 주는지 알아보기 위해 다중선형회귀분석을 시행하였다. 독립 변수들은 정규성 검정을 시행하였다. 혈중 중성지방, 호모시스테인, 엽산 농도는 정규분포를 따르지 않아 로그 변환을 통해 정규성을 확보하였다.

대상자들의 뇌 자기공명영상은 digital imaging and communication in medicine(DICOM) 파일 형태로 저장되었고, 관심영역의 부피와 피질 두께를 측정하기 위하여 이를 neu-

roimaging informatics technology initiative(NIfTI) 파일 형태로 변환하여 영상 처리 및 분석하였다. 3D T1 강조영상을 이용한 관심영역에 대한 영상 전처리 및 분석은 FreeSurfer v.5.3(MGH, Harvard, Boston, MA, USA, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>)을 통해 수행되었다.¹⁷⁾¹⁸⁾ FreeSurfer는 자동적 뇌 영상 영역 분할을 통해 표 부피 분석이 가능한 도구이다. 부피 분석은 Talairach 좌표공간으로 공간-정규화된 뇌 영상을 수동 분할된 하부 구조 표준판(manual labeling by Center for Morphometric Analysis)과의 공간적 관계에 대한 정보와 영상 신호강도의 확률적 분포 정보를 결합하여 반복적으로 계산하는 방법(iterative method)을 통해 측정되었다.

결 과

대상자들의 임상적 특성

본 연구의 대상자들에 대한 임상적 특성을 Table 1에 정리

Table 1. The clinical characteristics of total subjects

n = 88	Mean	SD
Gender (male/female : 29/59)		
Age	75.94	6.21
Educational age	6.79	5.46
MMSE-KC	20.75	5.77
CDR	0.76	0.47
Brain volume		
Lt. hippocampus	3124.331	624.1616
Lt. amygdala	1135.517	242.3841
Rt. hippocampal	3229.283	644.9220
Rt. amygdala	1202.648	239.3728
Corpus callosum posterior	836.669	164.4564
Corpus callosum mid-posterior	294.806	61.3244
Corpus callosum central	328.892	57.1045
Corpus callosum mid-anterior	337.274	63.8474
Corpus callosum anterior	692.352	130.6819
Cortex thickness		
Left entorhinal cortex	2.835	0.526
Right entorhinal cortex	3.002	0.523
Total cholesterol	191.860	38.991
Triglyceride	116.989	64.230
HDL cholesterol	49.989	13.005
LDL cholesterol	115.575	32.275
Homocysteine	9.939	4.022
Folic acid	8.551	4.587

MMSE-KC : Mini-Mental Status Examination in the Korean version of the CERAD Assessment Packet, CDR : Clinical Dementia Rating, Lt. : left, Rt. : right, HDL cholesterol : high-density lipoprotein cholesterol, LDL cholesterol : low-density lipoprotein cholesterol

하였다. 대상자들은 총 88명이었으며, 이 중 남성이 29명, 여성이 59명이었다. 대상자들의 평균 연령은 75.94 ± 6.21 이었으며, 평균 교육연수는 6.79 ± 5.46 이었다. MMSE-KC와 CDR 평균 점수는 각각 20.75 ± 5.77 , 0.76 ± 0.47 이었다.

단일 영역 기억성 경도인지장애 환자군과 알츠하이머 치매 환자군의 임상적 특성 비교

대상군 88명 중에서 단일 영역 기억성 경도인지장애로 진단받은 환자는 40명이었으며, 이 중 남성이 12명, 여성이 28명이었다(Table 2). 알츠하이머 치매로 진단받은 환자는 48명으로 남성이 17명, 여성이 31명이었다. 두 군을 비교하였을 때 알츠하이머 치매 환자군이 단일 영역 경도인지장애 환자군보다 나이와 CDR 점수가 유의하게 높았으며 MMSE-KC 점수는 유의하게 낮았다($p = 0.005, 0.000, 0.000$).

나이를 통제한 관심영역의 부피와 피질 두께 비교에서 알츠하이머 치매 환자군의 좌측 편도체의 부피는 단일 영역 기억성 경도인지장애 환자군보다 유의하게 낮았다[amnesic mild cognitive impairment(이하 aMCI) = 1203.125 ± 36.303 , Alzheimer's disease(이하 AD) = 1082.375 ± 34.131 , $p = 0.020$]. 그 이외의 관심영역의 부피와 피질 두께는 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 나이를 통제한 두 군의 혈중 지질, 호모시스테인, 엽산 농도 비교에서 알츠하이머 치매 환자군이 단일 영역 기억성 경도인지장애 환자군보다 low-density lipoprotein(이하 LDL) 콜레스테롤 수치가 유의하게 높았다(aMCI = 106.706 ± 5.094 , AD = 122.965 ± 4.631 , $p = 0.023$). 혈중 엽산, 호모시스테인 농도는 두 군에서 유의한 차이가 없었다.

성별과 교육연수를 통제하였을 때 단일 영역 기억성 경도인지장애 환자군에서 80대는 60대보다 알츠하이머 치매로의 위험도가 9.56배 높았다(Table 3). 또한 단일 영역 기억성 경도인지장애 환자군에서 APOE ε4 대립 유전자가 있는 환자는 없는 환자보다 알츠하이머 치매로의 위험도가 4.10배 높았다.

단일 영역 기억성 경도인지장애 및 알츠하이머 치매 환자군에서의 혈중 호모시스테인, 엽산, 지질 농도와 관심영역의 뇌 부피, 피질 두께와의 연관성

단일 영역 기억성 경도인지장애 및 알츠하이머 치매 환자군에서 혈중 호모시스테인 농도는 앞 뇌들보, 중간앞 뇌들보, 중심 뇌들보, 중간뒤 뇌들보의 부피와 음의 상관관계를 보였다(r -value/ p -value ; $-0.258/0.016$, $-0.257/0.016$, $-0.339/0.001$, $-0.328/0.002$)(Table 4). 혈중 엽산 농도는 관심영역의 뇌 부피나 피질 두께와는 상관관계를 보이지 않았다. 혈중 지질 농도 중에서 총 콜레스테롤 농도는 좌측 및 우측 해마, 좌

Table 2. The clinical characteristics of aMCI, AD subjects

	aMCI	AD	p-value
N (M/F)	40 (12/28)	48 (17/31)	0.590
Age (year)	73.93 ± 5.07	77.63 ± 6.62	0.005 [†]
60–70	9	5	
70–80	27	25	
80–90	4	18	
APOE 4 carrier	9	24	0.008
Educational age (year)	6.98 ± 5.89	6.64 ± 5.13	0.773
MMSE-KC	23.78 ± 4.29	18.23 ± 5.66	0.000 [†]
CDR	0.50 ± 0.00	0.98 ± 0.56	0.000 [†]
Brain volume* (mm ³)			
Lt. hippocampus	3244.111 ± 90.606	3030.697 ± 85.186	0.097
Lt. amygdala	1203.125 ± 36.303	1082.375 ± 34.131	0.020 [†]
Rt. hippocampus	3339.882 ± 96.536	3147.991 ± 90.761	0.161
Rt. amygdala	1255.390 ± 38.085	1156.109 ± 35.807	0.067
CC. posterior	833.106 ± 25.996	857.233 ± 24.441	0.511
CC. mid-posterior	302.082 ± 9.438	295.190 ± 8.874	0.605
CC. central	330.141 ± 8.897	334.423 ± 8.365	0.733
CC. mid-anterior	337.334 ± 9.742	343.599 ± 9.159	0.648
CC. anterior	698.800 ± 21.045	697.902 ± 19.786	0.976
Cortex thickness* (mm)			
Lt. entorhinal cortex	2.914 ± 0.074	2.764 ± 0.070	0.154
Rt. entorhinal cortex	3.098 ± 0.077	2.925 ± 0.072	0.114
Total cholesterol* (mg/dL)	183.403 ± 6.232	198.914 ± 5.665	0.075
Triglyceride* (mg/dL)	123.716 ± 10.477	111.382 ± 9.524	0.397
HDL cholesterol* (mg/dL)	48.654 ± 2.126	51.101 ± 1.932	0.407
LDL cholesterol* (mg/dL)	106.706 ± 5.094	122.965 ± 4.631	0.023 [†]
Homocysteine* (umol/L)	9.832 ± 0.649	10.028 ± 0.590	0.828
Folic acid* (nmol/L)	9.618 ± 0.725	7.662 ± 0.659	0.054

* : analysis of covariance (ANCOVA) age-adjusted, † : p < 0.05. aMCI : amnesic mild cognitive impairment, AD : Alzheimer-type dementia, MMSE-KC : Mini-Mental Status Examination in the Korean version of the CERAD Assessment Packet, CDR : Clinical Dementia Rating, Lt. : left, Rt. : right, CC. : corpus callosum, HDL cholesterol : high-density lipoprotein cholesterol, LDL cholesterol : low-density lipoprotein cholesterol

Table 3. Logistic regression results for predicting Alzheimer's dementia

	B	SE	Wald	OR
Age				
60–69			8.822	
70–79	0.551	0.662	0.691	1.73 (0.47–6.35)
80 ≤	2.258	0.830	7.405	9.56 (1.88–48.61)
APOE ε4 carrier	1.410	0.511	7.621	4.10 (1.51–11.14)

OR : odds ratio, SE : standard error

측 편도체, 중간뒤 뇌돌보의 부피와 음의 상관관계를 보였다 (r-value/p-value ; -0.239/0.026, -0.251/0.019, -0.246/0.022, -0.241/0.024). 혈중 지질 농도 중에서 LDL 콜레스테롤 농도는 좌측 및 우측 해마의 부피와 우측 내후각 피질의 두께와 음의 상관관계를 보였다(r-value/p-value ; -0.219/0.042, -0.231/0.031, -0.216/0.045). 혈중 지질 농도 중에서

triglyceride는 중간뒤 뇌돌보, 뒤 뇌돌보의 부피와 음의 상관관계를 보였다(r-value/p-value ; -0.230/0.032, -0.241/0.024).

앞서 나온 상관분석의 결과를 바탕으로 관심영역의 부피, 피질 두께를 종속 변수로 하여 다중선형회귀분석을 시행하였다(Table 5). 혈중 총 콜레스테롤 농도가 증가할수록 좌측 및 우측 해마, 좌측 편도체의 부피가 감소하였고, LDL 콜레스테롤이 증가할수록 우측 내후각 피질의 두께가 감소하였다. 혈중 호모시스테인의 농도가 증가할수록 뇌돌보의 부피가 감소하였다. 나이가 증가할수록 양측 해마, 편도체의 부피와 양측 내후각 피질의 두께, 뇌돌보의 중간앞 부피가 감소하였다.

고찰

본 연구는 알츠하이머병과 관련한 인지기능저하를 보이는

Table 4. Partial correlations between ROI-volume, ROI-thickness and selected variables

Variables	Variables	r [†]	p-value
Lt. hippocampal V.	Total cholesterol	-0.239	0.026
	LDL cholesterol	-0.219	0.042
Lt. amygdala V.	Total cholesterol	-0.251	0.019
Rt. hippocampal V.	Total cholesterol	-0.246	0.022
	LDL cholesterol	-0.231	0.031
CC. ant. V.	Homocysteine*	-0.258	0.016
CC. mid-ant. V.	Homocysteine*	-0.257	0.016
CC. central V.	Homocysteine*	-0.339	0.001
CC. mid-post. V.	Homocysteine*	-0.328	0.002
	Triglyceride*	-0.230	0.032
	Total cholesterol	-0.241	0.024
CC. post V.	Triglyceride*	-0.241	0.024
Rt. entorhinal cortex T.	LDL cholesterol	-0.216	0.045

* : log-transformed values were used for analyses, † : partial correlation coefficient adjusted by age. ROI : region of interest, Lt. hippocampal V. : left hippocampal volume, Lt. amygdala V. : left amygdala volume, Rt. hippocampal V. : right hippocampal volume, CC. ant. V. : corpus callosum anterior volume, CC. mid-ant. V. : corpus callosum mid-anterior volume, CC. central V. : corpus callosum central volume, CC. Mid-post. V. : corpus callosum mid-posterior volume, CC. post V. : corpus callosum posterior volume, Rt. entorhinal cortex T. : right entorhinal cortex thickness, LDL cholesterol : low-density lipoprotein cholesterol

환자들에서 뇌 자기공명영상으로 얻어진 관심영역의 부피, 피질 두께와 혈중 지질, 호모시스테인, 염산 농도와의 연관성을 알아보고자 하였다. 대상군은 단일 영역 기억성 경도인지장애와 알츠하이머 치매를 진단받은 환자들로 구성되었다. 관심영역으로는 양측 해마, 내후각 피질, 편도체와 뇌돌보름 설정하였다.

해마와 내후각 피질을 포함한 내측두엽은 알츠하이머병 초기부터 병리적 변성이 일어나는 것으로 잘 알려져 있다.¹⁹⁾²⁰⁾ 이러한 신경병리학적 변화 양상은 알츠하이머 치매 환자에서 질병 초기부터 내측두엽의 위축을 보이는 뇌 자기공명영상 소견과도 일치한다.²¹⁾ 경도인지장애 환자의 경우에도 초기 알츠하이머 치매 환자가 보이는 뇌 위축 양상과 비슷하다는 것이 알려져 있다.²²⁻²⁴⁾ 또한 알츠하이머 치매로 진행되는 경도인지장애 환자에서 해마의 부피 감소가 특히 심하며,²⁵⁾²⁶⁾ 해마 중에서도 좌측 해마의 부피감소가 중요한 요소임을 언급한 메타분석 결과가 있다.²⁷⁾ Velayudhan 등²⁸⁾은 양측 해마와 내후각 피질의 점진적인 감소가 경도인지장애 환자에서 알츠하이머 치매로의 전환과 관련이 있으며 이것이 잠재적인 대리 지표(surrogate marker)가 될 수 있다고 보고하였다. 한 연구에서는 알츠하이머병에서 해마보다 내후각 피질이 우선적으로 병리학적 변화를 보인다고 하였으나²⁹⁾ Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative(ADNI) cohort에서는 해마와 내후각 피질이 1년에 4~5% 정도의 유사한 위축이 있었

Table 5. Associations of ROI-volume & ROI-cortical thickness with selected variables by multiple linear regression analyses

	Independent variables	B ± SE	β	p-value	Adjusted R-square for model
Lt. hippocampal V.	Age	-48.874 ± 9.472	-0.487	0.000	0.239
	Total cholesterol	-3.427 ± 1.509	-0.214	0.026	
Lt. amygdala V.	Age	-14.369 ± 3.885	-0.368	0.000	0.151
	Total cholesterol	-1.480 ± 0.619	-0.238	0.019	
Rt. hippocampal V.	Age	-45.419 ± 10.037	-0.438	0.000	0.199
	Total cholesterol	-3.746 ± 1.599	-0.226	0.022	
Rt. amygdala V.	Age	-8.502 ± 4.052	-0.221	0.039	0.038
CC. ant. V.	Homocysteine*	-86.497 ± 34.673	-0.260	0.015	0.057
CC. mid-ant. V.	Age	-2.371 ± 1.050	-0.231	0.027	0.114
	Homocysteine*	-40.756 ± 16.626	-0.251	0.016	
CC. central V.	Homocysteine*	-51.528 ± 14.673	-0.354	0.001	0.115
CC. mid-post. V.	Homocysteine*	-54.247 ± 15.801	-0.347	0.001	0.110
CC. post. V.	Homocysteine*	-54.247 ± 15.801	-0.347	0.001	0.110
Lt. entorhinal cortex T.	Age	-0.040 ± 0.008	-0.474	0.000	0.215
Rt. entorhinal cortex T.	Age	-0.039 ± 0.008	-0.467	0.000	0.214
	LDL cholesterol	-0.003 ± 0.002	-0.195	0.045	

* : log-transformed values were used for analysis. ROI : region of interest, Lt. hippocampal V. : left hippocampal volume, Lt. amygdala V. : left amygdala volume, Rt. hippocampal V. : right hippocampal volume, Rt. amygdala V. : right amygdala volume, CC. ant. V. : corpus callosum anterior volume, CC. mid-ant. V. : corpus callosum mid-anterior volume, CC. central V. : corpus callosum central volume, CC. mid-post. V. : corpus callosum mid-posterior volume, CC. post V. : corpus callosum posterior volume, Lt. entorhinal cortex T. : left entorhinal cortex thickness, Rt. entorhinal cortex T. : right entorhinal cortex thickness, LDL cholesterol : low-density lipoprotein cholesterol

다고 보고하였다.³⁰⁾ 이러한 연구 결과들은 해마와 내후각 피질의 변화가 알츠하이머병의 경과에 있어 중요한 정보를 주는 뇌 영상 표지자가 될 수 있다는 의의를 뒷받침한다. 본 연구에서는 단일 영역 기억성 경도인지장애 환자군과 알츠하이머 치매 환자군의 나이를 통제한 해마 부피와 내후각 피질 두께 비교에서 유의한 차이는 보이지 않았다.

편도체는 해부학적으로 해마와 가까운 위치에도 불구하고 알츠하이머병과의 관련성에 대해 잘 알려져 있지 않다. 하지만 생리기능적 측면에서 편도체는 감정 처리 및 정서적 기억의 저장에 관여하므로³¹⁾ 이와 관련하여 경도인지장애 및 알츠하이머 치매에서 편도체가 어떻게 영향을 받는지 추측할 수 있다.³²⁾ 알츠하이머 치매 환자의 편도체와 관련한 이전의 신경병리 및 뇌 영상 연구에서 편도체가 유의한 세포 소실 및 위축을 보였으며 질병 초기에 해마의 위축과 연관되는 두드러진 위축을 보인다는 결과가 있었다.³³⁻³⁶⁾ 편도체 형상 분석(shape analysis) 연구에서는 경도인지장애 및 알츠하이머 치매 환자의 편도체가 구조적 이상과 함께 상당한 위축을 보인다는 결과를 제시하였다.³⁷⁾³⁸⁾ 또한 Miller 등³²⁾은 diffeomorphometry 방법을 사용한 연구에서 임상적 증상을 보이는 알츠하이머 치매 환자에서 편도체의 바닥내측 및 바닥가쪽(basomedial and basolateral) 영역이 유의한 부피 감소를 보였다는 결과와 함께 향후 연구를 통한 추가적인 표지자로서의 가능성에 대해 언급하기도 하였다. 본 연구에서도 알츠하이머 치매 환자군의 좌측 편도체 부피가 단일 영역 기억성 경도인지장애 환자군보다 유의하게 작은 소견을 보여 선행 연구 결과들과 맥락을 같이하였다. 우측 편도체의 경우에는 유의한 차이를 보이지 않았다.

뇌돌보는 대뇌 반구를 연결하는 2억 개의 신경 섬유로 구성된 뇌에서 가장 큰 백질 신경로로서³⁹⁾ 대뇌 간 정보 전달과 통합 기능을 담당한다.⁴⁰⁾⁴¹⁾ 뇌돌보는 좌우 피질 영역들을 동등하게 연결하며(homotopic),⁴²⁾ 전두엽에서 오는 뇌돌보 섬유는 앞 뇌돌보와, 미측 영역(caudal region)의 뇌돌보 섬유는 뒤 뇌돌보와 연결되는 방식으로 지형학적인 배열을 가진다(topographically).⁴³⁾⁴⁴⁾ 이러한 뇌돌보의 위축은 알츠하이머병, 조현병, 다발성 경화증, 알코올중독에서 관찰되는 것으로 알려져 있다.⁴⁵⁾ 뇌돌보의 위축이 일어나는 기전으로 2가지 가설이 제시되어 왔는데 직접적인 미엘린(myelin)의 파괴⁴⁶⁾⁴⁷⁾로 인한 것과 뇌돌보를 향하는 뉴런의 원위부 소실의 결과로 일어나는 일러 변성에 의한 위축이라는 것이다.⁴⁸⁾ 후자의 경우 영역별 뇌돌보의 위축이 피질 뉴런소실의 대리 지표가 될 수 있다는 의의를 가진다.⁴⁵⁾ 알츠하이머 치매 환자와 정상 대조군을 비교한 여러 종단 연구에서 뇌돌보의 형상 변화 양상과 위축 정도가 알츠하이머병과 연관된다는 결과들이 제시되어

왔다.⁴⁹⁻⁵¹⁾ 경도인지장애 환자를 대상으로 한 종단 연구에서도 뇌돌보의 형상 측정값이 알츠하이머 치매로의 진행의 지표가 될 수 있음을 제시하였다.⁴⁵⁾ 메타분석에서도 정상인에 비해 경도인지장애 환자의 경우에는 뇌돌보의 앞쪽 영역(rostrum and genu)의 위축이 보이고, 알츠하이머 환자의 경우에는 앞쪽과 뒤쪽(splenium)의 위축을 보이는 결과를 통해 뇌돌보 위축이 인지능력저하를 보이는 환자에서 생물학적 지표가 될 수 있음을 언급하였다.⁵²⁾ 본 연구에서는 정상 대조군과의 뇌돌보 부피 비교는 이루어지지 못해 선행 연구 결과들을 확인할 수는 없었다. 단일 영역 기억성 경도인지장애 환자군과 알츠하이머 치매 환자군의 비교에서 뇌돌보의 부피는 유의한 차이가 없었다.

위의 관심영역에 대하여 본 연구에서는 알츠하이머병과 관련하여 거론되는 여러 위험요인 중 혈중 지질, 호모시스테인, 엽산 농도와의 연관성을 알아보았다. 이러한 요인들은 나이, 유전자형과 같은 요인과 달리 교정이 가능하므로 질병의 진행 지연 및 치료 측면에서 중요한 의의를 가진다고 볼 수 있다.

뇌혈관 질환의 위험인자가 알츠하이머 치매의 위험 역시 증가시킨다는 것이 지속적으로 알려지면서⁵³⁾ 지질 농도와 알츠하이머 치매의 연관성에 대한 여러 연구들이 이루어져 왔다. 콜레스테롤과 알츠하이머 치매의 연관성에 대해서는 다소 상반된 결과들이 있다. 역학연구에서 높은 콜레스테롤 농도가 기억성 경도인지장애에서의 알츠하이머 치매로의 전환을 예측할 수 있는 있다는 결과가 있었으나¹⁴⁾ 임상 연구에서는 그렇지 않았다.⁵⁴⁾ 또한 중년에 총 콜레스테롤 농도가 높았던 군은 낮았던 군에 비해 치매 유병률이 높다는 연구가 있었지만⁵⁵⁾ 다른 코호트 연구에서는 총 콜레스테롤 농도는 알츠하이머 치매의 위험성과 관련이 없다는 결과를 보였다.⁵⁶⁾ 콜레스테롤 외의 다른 지질 성분들 역시 알츠하이머 치매와 연관된다는 연구 결과들도 있다.⁵⁷⁻⁵⁹⁾ Cooper 등⁶⁰⁾은 경도인지장애 환자들을 대상으로 한 메타분석에서 알츠하이머 치매로의 진행을 예측하는 교정 가능한 요인으로 뇌혈관 위험요인, 신경정신의학적 증상, 식이요인에 대해 정리하였는데 고콜레스테롤혈증이 알츠하이머 치매로의 진행에 있어 위험요인이라는 근거는 일관되지 않았다고 언급하였다. 본 연구에서는 인지능력저하 환자군에서 혈중 총 콜레스테롤 농도가 증가할수록 좌측 해마, 좌측 편도체, 우측 해마의 부피가 감소하는 결과를 보였다. 또한 혈중 LDL 콜레스테롤 농도가 증가할수록 우측 내후각 피질의 두께가 감소하는 결과를 보였다. 알츠하이머병의 경과에 있어 해마, 내후각 피질 및 편도체가 주요한 뇌 영상 표지자로서 가지는 의의를 고려할 때 본 연구의 결과는 여전히 혈중 콜레스테롤 농도가 알츠하이머병과의 연관성이 있다는 결과들을 지지한다.

호모시스테인은 엽산, 피리독신, 코발라민과 같은 비타민의 대사 과정과 함께 연관되어 있는 메티오닌의 대사 물질로 혈중 호모시스테인의 농도 증가는 여러 혈관성 질환의 위험 인자로 알려져 있다.⁶¹⁻⁶³ 혈중 호모시스테인 농도는 나이와 연관하여 증가하고,⁶⁴ 농도 증가가 비타민 결핍과 연관성을 보이며⁶⁵ 치매의 병력이 없는 노인에게서 농도가 증가함에 따라 낮은 인지기능을 보인다는 연구가 결과가 있다.⁶⁶ 또한 농도가 증가함에 따라 알츠하이머 치매와 혈관성 치매의 발생 빈도가 높아지며^{67,68} 경도인지장애 환자에서 알츠하이머 치매로의 전환을 예측할 수 있다는 연구도 있었다.¹⁵ 역학 연구에서는 모든 유형의 경도인지장애 환자에서 농도 증가가 치매로의 전환을 예측한다는 결과도 있었으나 두 번째 연구에서는 그렇지 않다는 결과를 보였다.⁶⁹ Cooper 등⁶⁰은 이와 관련한 메타 분석에서 호모시스테인 농도가 알츠하이머 치매로의 전환을 예측하는지에 대해서는 아직 상반된 근거들이 존재한다고 언급하였다. 본 연구에서 인지기능저하 환자의 혈중 호모시스테인 농도가 증가함에 따라 뇌돌보의 부피가 감소하는 결과를 보였다. 앞서 언급한 바와 같이 뇌돌보는 뇌의 가장 큰 백질 신경로이면서 알츠하이머병의 뇌 영상 표지자로서의 의의를 가지므로 뇌돌보와 호모시스테인 농도와의 연관성은 호모시스테인이 알츠하이머병과 연관성이 있음을 시사한다고 볼 수 있다. 이를 설명할 수 있는 가설로 호모시스테인과 인지기능의 관계에 대한 여러 연구 중에 호모시스테인의 농도 증가가 무증상 뇌경색이나 백질변성과 같은 뇌의 구조적 이상의 위험성을 증가시킴으로써 이를 매개로 인지기능저하를 유발한다는 연구 결과가 있었다.⁷⁰ 또한 뇌 질환을 가진 환자와 정상인 모두에서 연령이 증가할수록 무증상 뇌경색과 백질변성의 빈도와 정도가 증가하고,⁷¹ 백질변성은 그 자체로 알츠하이머 치매의 위험성이 증가하며,⁵⁴ 호모시스테인 농도 증가가 다른 혈관성 위험인자와는 독립적으로 이러한 변화와 관련 있다는 결과^{72,73}가 있었다. 본 연구의 결과도 이러한 맥락에서 해석될 수 있을 것이다.

엽산은 신경전달물질, 호르몬, 세포막 인지질, myelin의 합성과 유전자 발현의 후생 유전학적 조절(epigenetic regulation) 과정에서 필수적인 여러 반응에 관여하는데,^{74,75} 엽산의 농도가 높을수록 모든 유형의 경도인지장애에서 치매로의 전환이 덜 일어난다는 결과가 있었다.^{16,69} 본 연구에서 엽산의 농도는 관심영역의 부피 감소나 두께 변화와는 연관성을 보이지 않았다.

나이는 관심영역의 대부분과 연관성을 보였다. 뇌돌보의 일부 세부 영역을 제외한 모든 관심영역의 부피와 피질 두께는 나이가 증가함에 따라 감소하였다. 또한 성별과 교육연수를 통제하였을 때 단일 영역 기억성 경도인지장애 환자군에

서 80대는 60대에 비해 알츠하이머 치매로의 위험도가 약 9.56배 높았고, APOE ε4 유전형을 가지고 있을 경우 가지고 있지 않은 경우보다 알츠하이머 치매로의 위험도가 약 4.1배 높았다. 고령과 APOE ε4 유전형은 잘 알려진 알츠하이머병의 위험요인이며,^{76,77} 경도인지장애 환자에서도 APOE ε4 유전형이 있는 경우 인지기능저하와 알츠하이머 치매로의 진행에 유의한 연관성을 보인다는 여러 연구 결과들이 있다.⁷⁸⁻⁸⁰ 본 연구에서도 이러한 결과들을 확인할 수 있었다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 첫째로, 대상군이 일 지역 대학병원 치매 클리닉을 방문한 환자에 국한되어 있고, 표본수가 많지 않아 해당 질환군 전체를 대표할 수 없다는 점이다. 둘째는, 단일 영역 기억성 경도인지장애와 알츠하이머 치매 환자만을 대상으로 하여 정상 대조군과 비교한 결과를 얻지 못하였다는 점이다. 셋째로, 본 연구는 단면 연구이므로 본 연구에서 알츠하이머병과의 연관성을 보인 여러 혈중 인자들이 시간에 따른 환자 개개인의 임상경과와 뇌 위축 악화 정도와도 유의한 연관성이 있는 것인지에 대해서는 추가적인 연구가 이루어져야 할 것이다. 마지막으로, 대상군의 혈중 인자들에 영향을 줄 수 있는 약물 복용 여부가 파악되지 않았다는 점이다.

알츠하이머병과 관련한 인지기능저하 환자에서 해마, 편도체, 뇌돌보의 부피와 내후각 피질의 두께는 나이, 혈중 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 호모시스테인 농도와 연관성이 있다는 결과를 보였다. 이는 혈중 지질, 호모시스테인 농도가 알츠하이머병과 연관성이 있다는 근거가 될 수 있다. 이들은 교정 가능한 위험요인이라는 면에서 의의를 가진다. 향후 본 연구의 제한점을 보완하여 알츠하이머병에서의 영상학적 소견, 생화학적 소견, 인지기능과의 연관성에 대한 종적 연구를 시행한다면 알츠하이머병의 교정 가능한 위험요인 및 예측요인에 대해 보다 의미 있는 결과를 이끌어 낼 수 있을 것이다.

중심 단어: 알츠하이머병 · 경도인지장애 · 콜레스테롤 · 호모시스테인.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) van der Flier WM, Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76 Suppl 5:v2-v7.
- 2) Hugo J, Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. Clin Geriatr Med 2014;30:421-442.
- 3) Jack CR Jr. Alzheimer disease: new concepts on its neurobiology and the clinical role imaging will play. Radiology 2012;263:344-361.
- 4) Kim KW, Park JH, Kim MH, Kim MD, Kim BJ, Kim SK, et al. A nationwide survey on the prevalence of dementia and mild cognitive impairment in South Korea. J Alzheimers Dis 2011;23:281-291.
- 5) Hong CH. Mild cognitive impairment. In: Korean association for

- geriatric psychiatry. *Geriatric Psychiatry*. 2nd ed. Seoul: ML Communication Co. Ltd.;2015. p.228-229.
- 6) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-308.
 - 7) Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-194.
 - 8) Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-1992.
 - 9) Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol* 2009;66:1447-1455.
 - 10) Bruscoli M, Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr* 2004;16:129-140.
 - 11) Boyle PA, Wilson RS, Aggarwal NT, Tang Y, Bennett DA. Mild cognitive impairment: risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline. *Neurology* 2006;67:441-445.
 - 12) Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Temporal trends in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1386-1391.
 - 13) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association;2013.
 - 14) Li J, Wang YJ, Zhang M, Xu ZQ, Gao CY, Fang CQ, et al. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* 2011;76:1485-1491.
 - 15) Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Mint-hon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006;5:228-234.
 - 16) Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, et al. Conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:51-58.
 - 17) Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 2002;33:341-355.
 - 18) Fischl B, Salat DH, van der Kouwe AJ, Makris N, Ségonne F, Quinn BT, et al. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage* 2004;23 Suppl 1:S69-S84.
 - 19) Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259.
 - 20) Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol* 2006;112:389-404.
 - 21) Fox NC, Schott JM. Imaging cerebral atrophy: normal ageing to Alzheimer's disease. *Lancet* 2004;363:392-394.
 - 22) Apostolova LG, Dinov ID, Dutton RA, Hayashi KM, Toga AW, Cummings JL, et al. 3D comparison of hippocampal atrophy in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain* 2006;129(Pt 11):2867-2873.
 - 23) Singh V, Chertkow H, Lerch JP, Evans AC, Dorr AE, Kabani NJ. Spatial patterns of cortical thinning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain* 2006;129(Pt 11):2885-2893.
 - 24) Seo SW, Im K, Lee JM, Kim YH, Kim ST, Kim SY, et al. Cortical thickness in single- versus multiple-domain amnesic mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2007;36:289-297.
 - 25) Chételat G, Landeau B, Eustache F, Mézenge F, Viader F, de la Sayette V, et al. Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *Neuroimage* 2005;27:934-946.
 - 26) Hämäläinen A, Tervo S, Grau-Olivares M, Niskanen E, Pennanen C, Huuskonen J, et al. Voxel-based morphometry to detect brain atrophy in progressive mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2007;37:1122-1131.
 - 27) Ferreira LK, Diniz BS, Forlenza OV, Busatto GF, Zanetti MV. Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: a meta-analysis of VBM studies. *Neurobiol Aging* 2011;32:1733-1741.
 - 28) Velayudhan L, Proitsi P, Westman E, Muehlboeck JS, Mecocci P, Vellas B, et al. Entorhinal cortex thickness predicts cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2013;33:755-766.
 - 29) Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging* 1995;16:271-278; discussion 278-284.
 - 30) Risacher SL, Shen L, West JD, Kim S, McDonald BC, Beckett LA, et al. Longitudinal MRI atrophy biomarkers: relationship to conversion in the ADNI cohort. *Neurobiol Aging* 2010;31:1401-1418.
 - 31) LeDoux JE, Schiller D. The human amygdala: insights from other animals. In: Whalen PJ, Phelps EA, editors. *The Human Amygdala*. New York: Guilford Press;2009. p.43-60.
 - 32) Miller MI, Younes L, Ratnanather JT, Brown T, Trinh H, Lee DS, et al. Amygdalar atrophy in symptomatic Alzheimer's disease based on diffeomorphometry: the BIOCARD cohort. *Neurobiol Aging* 2015;36 Suppl 1:S3-S10.
 - 33) Tsuchiya K, Kosaka K. Neuropathological study of the amygdala in presenile Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1990;100:165-173.
 - 34) Scott SA, DeKosky ST, Scheff SW. Volumetric atrophy of the amygdala in Alzheimer's disease: quantitative serial reconstruction. *Neurology* 1991;41:351-356.
 - 35) Scott SA, DeKosky ST, Sparks DL, Knox CA, Scheff SW. Amygdala cell loss and atrophy in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1992;32:555-563.
 - 36) Poulin SP, Dautoff R, Morris JC, Barrett LF, Dickerson BC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Res* 2011;194:7-13.
 - 37) Qiu A, Fennema-Notestine C, Dale AM, Miller MI; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Regional shape abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2009;45:656-661.
 - 38) Cavedo E, Boccardi M, Ganzola R, Canu E, Beltramello A, Caltagirone C, et al. Local amygdala structural differences with 3T MRI in patients with Alzheimer disease. *Neurology* 2011;76:727-733.
 - 39) Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, Zaidel E. Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Res* 1992;598:143-153.
 - 40) Hoptman MJ, Davidson RJ. How and why do the two cerebral hemispheres interact? *Psychol Bull* 1994;116:195-219.
 - 41) Sidtis JJ, Volpe BT, Holtzman JD, Wilson DH, Gazzaniga MS. Cognitive interaction after staged callosal section: evidence for transfer of semantic activation. *Science* 1981;212:344-346.
 - 42) Innocenti GM. General organization of callosal connections in the cerebral cortex. In: Jones EG, Peters A, editors. *Sensory-motor areas and aspects of cortical connectivity*. Vol 5. New York: Springer;1986. p.291-353.
 - 43) de Lacoste MC, Kirkpatrick JB, Ross ED. Topography of the human corpus callosum. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985;44:578-591.
 - 44) Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited—comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2006;32:989-994.
 - 45) Elahi S, Bachman AH, Lee SH, Sidtis JJ, Ardekani BA; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Corpus callosum atrophy rate in mild cognitive impairment and prodromal Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2015;45:921-931.
 - 46) Di Paola M, Caltagirone C, Spalletta G. What does the corpus callosum tell us about brain changes in the elderly? *Expert Rev Neuroth-*

- er 2011;11:1557-1560.
- 47) **Ryberg C, Rostrup E, Paulson OB, Barkhof F, Scheltens P, van Straaten EC, et al.** Corpus callosum atrophy as a predictor of age-related cognitive and motor impairment: a 3-year follow-up of the LADIS study cohort. *J Neurol Sci* 2011;307:100-105.
 - 48) **Di Paola M, Di Iulio F, Cherubini A, Blundo C, Casini AR, Sancesario G, et al.** When, where, and how the corpus callosum changes in MCI and AD: a multimodal MRI study. *Neurology* 2010;74:1136-1142.
 - 49) **Bachman AH, Lee SH, Sidtis JJ, Ardekani BA.** Corpus callosum shape and size changes in early Alzheimer's disease: a longitudinal MRI study using the OASIS brain database. *J Alzheimers Dis* 2014;39:71-78.
 - 50) **Teipel SJ, Bayer W, Alexander GE, Zebuhr Y, Teichberg D, Kulic L, et al.** Progression of corpus callosum atrophy in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002;59:243-248.
 - 51) **Zhu M, Wang X, Gao W, Shi C, Ge H, Shen H, et al.** Corpus callosum atrophy and cognitive decline in early Alzheimer's disease: longitudinal MRI study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2014;37:214-222.
 - 52) **Wang XD, Ren M, Zhu MW, Gao WP, Zhang J, Shen H, et al.** Corpus callosum atrophy associated with the degree of cognitive decline in patients with Alzheimer's dementia or mild cognitive impairment: a meta-analysis of the region of interest structural imaging studies. *J Psychiatr Res* 2015;63:10-19.
 - 53) **Povova J, Ambroz P, Bar M, Pavukova V, Sery O, Tomaskova H, et al.** Epidemiological of and risk factors for Alzheimer's disease: a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012;156:108-114.
 - 54) **Prasad K, Wiryasaputra L, Ng A, Kandiah N.** White matter disease independently predicts progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in a clinic cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;31:431-434.
 - 55) **Solomon A, K reholt I, Ngandu T, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, et al.** Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology* 2007;68:751-756.
 - 56) **Li G, Shofer JB, Kukull WA, Peskind ER, Tsuang DW, Breitner JC, et al.** Serum cholesterol and risk of Alzheimer disease: a community-based cohort study. *Neurology* 2005;65:1045-1050.
 - 57) **Han X, Holtzman DM, McKeel DW Jr.** Plasmalogen deficiency in early Alzheimer's disease subjects and in animal models: molecular characterization using electrospray ionization mass spectrometry. *J Neurochem* 2001;77:1168-1180.
 - 58) **Goodenowe DB, Cook LL, Liu J, Lu Y, Jayasinghe DA, Ahiahonu PW, et al.** Peripheral ethanolamine plasmalogen deficiency: a logical causative factor in Alzheimer's disease and dementia. *J Lipid Res* 2007;48:2485-2498.
 - 59) **Igarashi M, Ma K, Gao F, Kim HW, Rapoport SI, Rao JS.** Disturbed choline plasmalogen and phospholipid fatty acid concentrations in Alzheimer's disease prefrontal cortex. *J Alzheimers Dis* 2011;24:507-517.
 - 60) **Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G.** Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2015;172:323-334.
 - 61) **Sohn JH, Lee SY, Kim HC, Lee SM, Choi HC.** Relationship between homocysteine level, white matter lesion and cognitive decline. *J Korean Geriatr Soc* 2007;11:31-37.
 - 62) **Localzo J.** Homocysteine and dementias. *N Engl J Med* 2002;346:466-468.
 - 63) **Homocysteine Studies Collaboration.** Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-2022.
 - 64) **Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH.** Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-2698.
 - 65) **Goodwin JS, Goodwin JM, Garry PJ.** Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. *JAMA* 1983;249:2917-2921.
 - 66) **McCaddon A, Hudson P, Davies G, Hughes A, Williams JH, Wilkinson C.** Homocysteine and cognitive decline in healthy elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:309-313.
 - 67) **Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J; National Health and Nutrition Examination Survey.** Hyperhomocysteinemia associated with poor recall in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2001;73:927-933.
 - 68) **Budge M, Johnston C, Hogervorst E, de Jager C, Milwain E, Iversen SD, et al.** Plasma total homocysteine and cognitive performance in a volunteer elderly population. *Ann N Y Acad Sci* 2000;903:407-410.
 - 69) **Blasko I, Hinterberger M, Kemmler G, Jungwirth S, Krampla W, Leitha T, et al.** Conversion from mild cognitive impairment to dementia: influence of folic acid and vitamin B12 use in the VITA cohort. *J Nutr Health Aging* 2012;16:687-694.
 - 70) **Hankey GJ.** Is homocysteine a causal and treatable risk factor for vascular diseases of the brain (cognitive impairment and stroke)? *Ann Neurol* 2002;51:279-281.
 - 71) **Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, Offenbacher H, Gindl K, Payer F, et al.** Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter. A comparative study between stroke patients and normal volunteers. *Arch Neurol* 1992;49:825-827.
 - 72) **Matsui T, Arai H, Yuzuriha T, Yao H, Miura M, Hashimoto S, et al.** Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. *Stroke* 2001;32:1116-1119.
 - 73) **Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Clarke R, et al.** Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam scan study. *Ann Neurol* 2002;51:285-289.
 - 74) **Reynolds E.** Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006;5:949-960.
 - 75) **Hughes CF, Ward M, Hoey L, McNulty H.** Vitamin B12 and ageing: current issues and interaction with folate. *Ann Clin Biochem* 2013;50(Pt 4):315-329.
 - 76) **Obadia Y, Rotily M, Degrand-Guillaud A, Guelain J, Ceccaldi M, Severo C, et al.** The PREMAP Study: prevalence and risk factors of dementia and clinically diagnosed Alzheimer's disease in Provence, France. Prevalence of Alzheimer's disease in Provence. *Eur J Epidemiol* 1997;13:247-253.
 - 77) **Roses AD.** Apolipoprotein E affects the rate of Alzheimer disease expression: beta-amyloid burden is a secondary consequence dependent on APOE genotype and duration of disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;53:429-437.
 - 78) **Farlow MR, He Y, Tekin S, Xu J, Lane R, Charles HC.** Impact of APOE in mild cognitive impairment. *Neurology* 2004;63:1898-1901.
 - 79) **Ramakers IH, Visser PJ, Aalten P, Bekers O, Slegers K, van Broeckhoven CL, et al.** The association between APOE genotype and memory dysfunction in subjects with mild cognitive impairment is related to age and Alzheimer pathology. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26:101-108.
 - 80) **Blom ES, Giedraitis V, Zetterberg H, Fukumoto H, Blennow K, Hyman BT, et al.** Rapid progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in subjects with elevated levels of tau in cerebrospinal fluid and the APOE epsilon4/epsilon4 genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27:458-464.