

경도인지장애의 전형적인 증례 및 진단기준 소개



박 경 원

동아대학교 의과대학 신경과학교실, 동아대학교병원 인지장애·치매센터

Introduction and case presentation - typical case of mild cognitive impairment

Kyung Won Park, MD, PhD

Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine, Cognitive Disorders and Dementia Center, Dong-A University Hospital, Busan, Korea

Cognitive decline is a common and feared aspect of aging. Mild cognitive impairment (MCI) is defined as the symptomatic pre-dementia stage on the continuum of cognitive decline, characterized by objective impairment in cognition that is not severe enough to require help with usual activities of daily living. The prevalence of MCI in adults aged 65 years and older is 10% to 20%; risk increases with age and men appear to be at higher risk than women. In older patients with MCI, clinicians should consider depression, polypharmacy, and uncontrolled cardiovascular risk factors, all of which may increase risk for cognitive impairment and other negative outcomes. Currently, no medications have proven effective for MCI; treatments and interventions should be aimed at reducing cardiovascular risk factors and prevention of stroke. Aerobic exercise, mental activity, and social engagement may help decrease risk of further cognitive decline. Although patients with MCI are at greater risk for developing dementia compared with the general population, there is currently substantial variation in risk estimates, depending on the population studied. Current research targets improving early detection and treatment of MCI, particularly in patients at high risk for progression to dementia. In this review, we will introduce the concept and overview of mild cognitive impairment and also present typical case of patient with MCI.

Key Words: Mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, Diagnostic criteria

서론

우리나라의 고령인구비율은 점차 증가하고 있는 추세이다.¹ 65세 이상 고령인구의 비율은 1999년에 7%를 넘어 고령화 사회에 도달한 이후, 2013년에는 12.2%로 증가하였고, 2030년에는 24.3%로 높아져 초고령 사회로 들어갈 전망이다.¹ 고령인구가 증가하면서 퇴행성 신경계 질환을 가진 환자수도 늘어나게 되었다. 그 중 알츠하이머병(Alzheimer's disease)은 유병률이 높을 뿐 아니라 장기간에 걸친 장애로 노인건강에서 가장 중요한 질환 중 하나가 되었다.² 알

츠하이머병은 노인에서 치매를 일으키는 가장 흔한 질환이며, 65세에서 85세 범위 내에서는 나이가 5세 증가할 때 마다 발병률이 2배씩 높아진다.²

경도인지장애(Mild cognitive impairment, MCI)¹는 노령에서 정상노화인지기능에서 치매로 이행되는 시기(transitional state)를 일컫는 용어로서 치매가 아닌 인지장애(cognitive impairment, no dementia)²로 표현된다. MCI는 주관적인 또는 보호자에 의한 기억장애의 호소, 일상생활능력(activities of daily living)은 정상, 일반적인 다른 인지기능은 정상이나 나이와 교육 수준을 고려한 기억력 장애(1 또는 1.5 표준편차 이하)를 보이는 상태로 정의하고, 유병률은 60세 이상의 인구에서는 3%, 75세 이상의 인구에서는 15%로 보고되었다.³ 퇴행성 치매질환의 임상 전(preclinical) 상태, 즉 퇴행성 뇌질환에 의해 인지기능 장애는 있으나, 아직 치매라고 할 수는 없는 상태에 대한 관심이 높아지고 있는데, 그 이

Kyung Won Park, MD, PhD

Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine,
26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea
Tel: +82-51-240-2966 Fax: +82-51-245-2966
E-mail: neuropark@dau.ac.kr

유는 이 시기가 치매를 예방할 수 있는 가장 적절한 조기 진단, 조기 치료의 목표가 될 수 있기 때문이다.

현재까지 알츠하이머병의 약물치료제로서 아세틸콜린 에스테라아제 억제제와 NMDA수용체대항제를 사용해왔다.⁴ 또한 경도인지장애 환자에서 아세틸콜린에스테라아제 억제제의 효과를 입증하기 위해 수 차례 임상시험을 시행하였으나, 이 약물들은 약간의 증상을 일시적으로 완화시키지만 질병변경효과(disease-modifying effect)는 입증되지 않아 병의 진행을 근본적으로 억제하거나 예방하는 치료제의 개발이 필요하였다.^{4,5} 최근 아밀로이드와 타우 단백을 표적으로 하거나 신경전달물질, 신경염증 등 알츠하이머병의 병리에 기반을 둔 약물들이 개발되었고 임상시험을 시행하였으나 대부분 실패하였으나^{4,6} 성공적인 약물개발을 위해서 생체지표(biomarker)를 이용한 새로운 진단기준을 도입하는 등 많은 노력을 기울이고 있다.⁷⁻¹⁰ 이 고찰에서는 경도인지장애의 개념 및 진단기준의 변화를 소개하고, 전형적인 경도인지장애 환자 증례를 소개하면서, 인지기능 평가, 뇌영상 및 생체표지자 연구, 그리고 최신 치료법 현황에 대해 차례로 살펴보고자 한다.

본 론

1. 경도인지장애의 개념과 진단기준

경도인지장애란 연령에 비해 인지기능, 특히 기억력이 떨어져 있는 상태로 일상생활 수행능력은 보존돼 있어 아직 치매는 아닌 상태를 의미하는 것으로 정상 노화와 치매의 중간 단계라고 할 수 있다. 경도인지장애의 개념은 1990년대 초부터 나왔지만, 1999년에 Petersen 등에 의해 비교적 명확한 기준이 제시되었다.¹¹ 경도인지장애를 진단하기 위해서는 환자가 기억장애를 호소하고, 신경심리학적 평가에서 그 사람의 나이와 교육 수준을 고려했을 때 1.5 표준편차 이하로 기억력 장애를 보여야 한다. 또한, 다른 정보제공자가 보기에도 장애가 있어야 하며, 일상생활 능력(activity of daily living)은 정상, 전반적인 인지기능도 정상이어야 함을 기준으로 제시하고 있다.

역학 연구 결과 경도인지장애는 알츠하이머병으로 이행할 수 있는 고위험군으로 지목되고 있다. 정상노인군이 매년 1-2%의 비율로 치매로 전환되는데 비해 경도인지장애로 진단을 받을 경우 매년 10-15%의 비율로 치매, 특히 알츠하이머병으로 이행된다.¹² 따라서 경도인지장애를 진단함으로써 알츠하이머병을 가장 이른 시기에 발견할 수

있는 단계이며 치료 효과를 극대화시킬 수 있다는 점에서 임상적 중요성이 있다.

기억력 장애는 경도인지장애에서 가장 특징적으로 나타나는 증상이다. 환자가 스스로 자신의 인지기능 장애를 호소하기도 하지만, 환자를 잘 아는 주위 사람들이 환자의 이러한 증상에 대한 확인해주면 훨씬 신뢰도가 높다. 경도인지장애 진단 기준에서 중요한 것이 일상생활 수행능력에 관한 내용인데, 경도인지장애 환자들은 기억장애로 어느 정도의 불편함은 있어도 전반적인 일상생활 능력에는 큰 장애가 없어야 한다. 경도인지장애에는 amnesic type만 있는 것이 아니라 여러 가지 하형들(subtypes)이 존재한다는 것이 확인되었다. 장애를 보이는 인지 영역이 무엇인가에 따라 기억장애성 경도인지장애군(amnesic MCI) 외에도 다발성인지장애 경도인지장애군(multiple-domain MCI)과 기억력 외 다른 한 영역의 인지기능장애를 보이는 경도인지장애(single non-memory domain MCI)가 있다.¹²

경도인지장애의 진단의 첫 번째 단계로, “경도인지장애 증후군”에 부합하는지를 확인해야 한다. 즉, 환자 자신이나 가족을 통해 인지기능장애를 호소하고 신경심리학적 평가를 통해 인지기능장애가 증명이 되어야 하며 전반적인 일상생활 능력에는 뚜렷한 장애가 없으면서 치매의 진단기준을 만족하지 않아야 한다. 다음 단계로는 경도인지장애의 하부 유형 중 무엇에 해당하는지를 밝히는 것이다. 마지막으로, 원인 질환이 무엇인지를 규명하는 것이다. 최근 신경 심리학적 검사와 함께 신경방사선학적 검사 방법들이 발전되어 경도인지장애 환자들의 평가에 활발하게 이용되고 있다. 특히 MRI를 이용한 구조적 뇌영상과 PET를 이용한 기능적 뇌영상이 많이 활용되고 있다. 경도인지장애를 정상 대조군과 감별할 수 있는 지표로 해마의 용적 및 내측두엽의 용적 감소가 유력하게 거론되고 있다. MRI를 이용해 해마의 용적을 측정해보면 경도인지장애를 찾아낼 수 있고 또 알츠하이머병으로의 이행 여부를 예측할 수 있다는 연구 결과가 발표되고 있다.^{13,14}

현재까지 경도인지장애의 진단기준을 다음과 같이 종합적으로 제시하고 있고(Fig. 1), 증상을 보이기 시작하는 치매 전단계(predementia stage)이면서 인지저하의 연속선상(continuum of cognitive decline)에 있는 증후군으로 설명하고 있다.¹⁵

2. 경도인지장애 전형적인 증례

58세 남자 환자가 기억력 저하를 호소하여 기억장애를

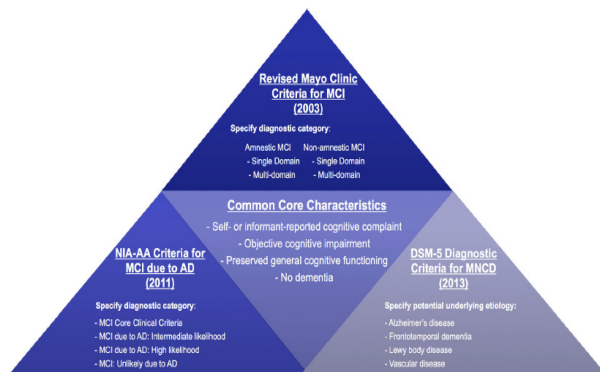


Figure 1. Current diagnostic criteria for mild cognitive impairment (Curr Psychiatry Rep 2014).

리닉을 방문하였다. 기억력이 서서히 저하되어 점차 진행하는 양상이며, 단기 기억력저하를 주로 호소하였다. 주로 최근의 일에 대한 기억이 어려웠다. 했던 말을 2-3번씩 반복하고, 다른 사람한테 했던 중요한 말이나 들었던 말을 잊어버리기 때문에 약 1년 이상 전부터 일상의 사소한 것까지 메모하는 습관을 들였고, 독서를 할 때 읽은 좋은 글귀, 일상의 약속 일정, 들었던 말과 자신이 했던 말, 업무 회의 내용 등을 모두 기록하였고, 적어두지 않으면 잊어버릴 가능성이 많았다. 회사 업무에서 실수를 하지 않으려 신경을 많이 쓰고 기억하려 노력하고 메모하기 때문에 업무 상 실수가 발생하진 않았다. 약을 때맞춰 잘 챙겨 먹지만 먹고 나서 물어보면 약을 먹었는지 확실하게 기억이 안나 다시 확인하였다. 언어 기능 상, 적절한 단어가 빨리 떠오르지 않아 머뭇거리는 것이 가끔씩 있었다. 표현력은 양호하나, 이해력이 저하되어 공통의 주제로 이야기를 할 때 다른 사람들보다 이해하는 속도가 더디고 내용을 잘 못 알아듣기도 하였다. 길을 잃거나 헤맨 적이 없지만, 방향 감각이 다소 둔해져서 복잡한 곳에서 지하철을 어디서 환승해야 하고 어느 방향으로 가야 하는지를 적어놓았다. 목적지로 가는 전체적인 경로가 빨리 그려지지 않았다. 개인 위생 관리 및 몸단장이 유지되어 있다. 1년 전에 휴대폰을 신형으로 바꿨는데 사용법을 익히고 기능을 다양하게 활용하는 것이 남보다 잘 안 되는 것 같았다. 공과금을 자동이체로 납부하고, 집안의 금전 관리는 부인이 하며, 개인의 용돈 관리는 실수 없이 하였다. 4-5년 전부터 불면증을 앓았고, 환경적인 방해 요인이 없을 때도 매일 수면 장애를 겪고 있어 잠들기가 어렵고 숙면 시간이 3시간에 불과하였다. 이 때문에 현재 수면제를 복용 중인데 되도록 안 먹으려 노력하여 간헐적으로 약을 먹는다. 과거력

에서, 고혈압 약 복용 중이고, 환자의 모친과 외숙부가 알츠하이머 치매를 앓고 있고, 환자의 부친이 심근경색으로 사망하였다.

간이정신상태검사에서 세단어 회상검사에서 한 단어만을 회상하였고, 28/30점이었다. 신경학적 진찰에서 아무 이상이 발견되지 않았고, 혈액 및 화학검사에서 이상 소견이 관찰되지 않았다. 아포지단백 유전형 검사에서 E3/4 유전형을 보였고, 뇌자기공명영상검사에서 경미한 뇌의 위축소견 이외에는 특이소견 관찰되지 않았다. 신경심리 검사에서는 언어/시각기억 검사의 즉각 회상 및 지연회상에서 의미 있는 낮은 수행을 보였으나 다른 인지기능검사에서는 정상 수행을 보였다. 노인우울척도에서 임상적으로 유의한 우울증은 관찰되지 않았고, 경미한 수면장애 이외에는 이상행동이나 성격변화는 발견되지 않았고, 일상생활수행능력은 정상적으로 유지되고 있었다. 이상의 신경심리검사 결과를 종합하면 기억상실형 경도인지장애(amnestic MCI) 아형에 해당되었다. 환자는 2-3년의 경과 관찰 중 점차 단기기억력저하 및 인지저하가 심화되었고, 점차 진행되는 임상경과를 보여 아밀로이드 PET 뇌영상검사 시행하였는데 양성으로 판정되었다.

3. 경도인지장애의 진단과정 및 임상적 특징

경도인지장애는 치매의 전임상 단계로 파악되고 있다. 적용한 진단 기준이나 평가 도구의 차이 등에 의해서 경도인지장애 환자가 알츠하이머병으로 이행하는 전환율은 연구마다 다르지만, 기억상실성 경도인지장애 환자군만을 대상으로 한 경우의 연구들을 보면 대체적으로 1년에 10-15% 정도로서, 65세 이상 정상인에서의 전환율인 1-2%에 비하면 상당히 높음을 알 수 있다.¹⁶ 특히 여러 신경병리학적 연구에 따르면 경도인지장애 환자의 뇌 조직에서 노인성판(senile plaque) 등이 초기부터 나타나고, 이어서 알츠하이머병에서 나타나는 것과 같은 신경농축제(neurofibrillary tangle)이나 신경접합의 소실 등이 치매 증상이 발현 전부터 보이기 시작하며 결국 인지 증상이 나타나고, 좀 더 진행하게 되면 기능 감퇴까지 출현하므로 이 당시에는 치매의 진단을 붙일 수 있게 된다.

경도인지장애 환자들 중에서 어떤 사람이 치매로 전환될 것인가를 미리 밝혀낼 수 있다면 조기 치료의 측면에서 유용할 것이라는 생각에서 전환 예측인자에 대한 연구가 지속되고 있다. 이 중에서 신경심리학적 결과를 분석하여 치매로의 전환 여부를 예측하는 방법에 대하여는 기억장

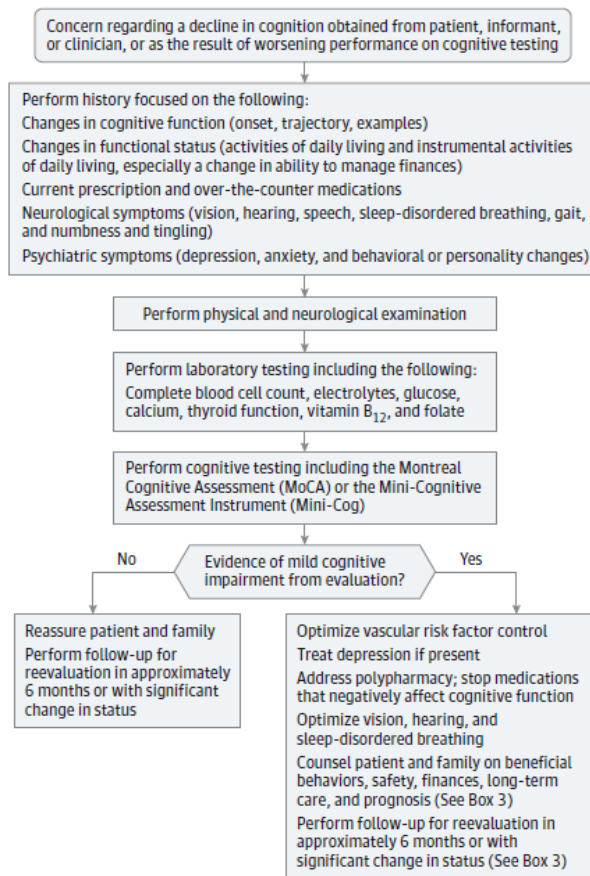


Figure 1. Current diagnostic criteria for mild cognitive impairment (Curr Psychiatry Rep 2014).

애, 특히 언어성 지연회상(delayed recall)이 가장 일찍 나타나면서 예민한 소견으로 알려져 있다.

알츠하이머병의 임상적 진단 수 년 전부터 중추신경계의 조직병리학적 변화는 나타나기 시작한다. 알츠하이머 치매에서는 entorhinal cortex에서부터 시작하여 해마(hippocampus), 신피질 순으로 병리학적 변화가 진행됨이 알려져 있는데, 경도인지장애에서의 신경병리학적 변화는 정상인과 알츠하이머병의 중간에 해당된다. 따라서 경도인지장애에서 알츠하이머병으로 전환하는 것을 뇌영상으로 예측하고자 하는 많은 연구도 주로 내측 측두엽 부위의 위축이나 전체 뇌의 용적 감소 등에 집중되어 있다.

기능적 뇌영상 연구 중 최근 주목을 받는 것은 양전자 방출 전산화 단층촬영(PET)을 이용한 연구다. FDG-PET 스캔을 통해 포도당 대사, 특히 측두엽, 두정엽 피질과 해마체의 포도당 대사 감소가 경도인지장애 환자에서 관찰되며 체적 측정보다 더 진단 정확도가 높다고 알려져 있

다. 특히 알츠하이머병으로 진행되는 경도인지장애 환자에서는 후위 대상이랑(posterior cingulate gyrus)이나 내측 두정엽 부위에서 포도당 대사 저하가 관찰되기도 한다. 특히 기능적 뇌영상에서 주목할 만한 것은 아밀로이드 PET이다. 아밀로이드에 결합하는 방사성 리간드 (PIB, Florbetapir, Florbetaben, Flutemetamol) 등을 이용한 이 검사는 알츠하이머병 환자에서 그 가치가 인정되고 있으며 경도인지장애에서의 활용과 임상적 적용이 활발하다.¹⁷

경도인지장애에서 치매로의 전환을 예측하기 위한 임상적, 뇌영상학적, 유전적, 신경심리학적, 생물학적 지표들 중에서 비교적 유용성이 입증된 것은 기초 인지기능 감퇴수준, 정신행동 증상의 여부, APOE e4 대립유전자의 유무 여부, MRI상에서 해마의 체적 감소 등이다. 언어성 지연 회상의 장애, 측 삼화성 기억력 감퇴가 알츠하이머병으로의 전환을 예측하는데 도움이 된다는 점도 보고되고 있다. 뇌척수액에서 아밀로이드 단백질(beta-amyloid 1-42)과 타우 단백질(tau protein) 측정이 경도인지장애에서 알츠하이머병 진행으로의 전환을 예측하는 지표로 논의되고 있다(Fig. 2).¹⁸

최근 학계에서는 알츠하이머병리가 너무 많이 진행되어 뇌의 손상이 비가역적인 단계에 이르기 전에 초기 단계의 환자를 진단하고 치료하는 것에 대한 중요성이 대두되고 있다. 따라서 초기 단계의 알츠하이머병에 대한 임상시험이 급격히 증가하는 추세이며, 미국식품의약국에서는 초기 단계 알츠하이머병 임상시험에 대한 지침을 공지하였고 학계의 의견을 수렴 중에 있다.¹⁸ 초기 단계의 알츠하이머병 환자의 경우 전반적인 일상생활수행능력에는 거의 문제가 없어 이전의 진단기준으로 환자를 선택하고 결과를 측정하는데 어려움이 있다는 것을 인정하였다. 즉 최근 생체지표를 이용한 새로 제시된 알츠하이머병의 진단기준을 적용하여 환자를 선택할 수 있게 하였고 임상시험의 결과 측정에서도 인지기능과 사회적 활동 및 일상생활기능을 종합적으로 평가하는 Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes(CDR-SB) score와 같은 혼합스케일(composite scale)을 측정하거나, 미세한 인지장애는 일상생활기능에 변화를 주지 못하므로 적절한 인지기능검사를 단독으로 사용하거나, 치매가 발생 할 때까지의 생존분석(time-to-event survival analysis)방법으로 결과를 분석하는 방안을 제시하고 있다.¹⁸

Table 1. Currently proposed disease-modifying therapies for Alzheimer's disease

Target pathway		Drug	mode of action	Status of clinical trial
Amyloid	↓ Aβ production	BMS-708163	γ-secretase inhibitor	Phase II, discontinued
		EHT0202	α-secretase stimulator	Phase II, completed
		EVP-0962	γ-secretase modulator	Phase II, single center
		Tarenflurbil	γ-secretase modulator	Failed in phase III
		Semagacestat	γ-secretase inhibitor	Failed in phase III
		TTP488	RAGE inhibitor	Phase IIb
	↓ Aβ aggregation	Tramiprosate	↓ Aβ aggregation	Failed in phase III
	↑ Aβ clearance	Crenezumab	Passive immunization	Phase II, completed
		Solanezumab	Passive immunization	Phase III
		Gantenezumab	Passive immunization	Phase II
		IVIG newGAM	Passive immunization	Phase II
		Affitope AD02	Active immunization	Phase II, completed
		CAD106	Active immunization	Phase II
Tau	↓ tau aggregation	TRx0237	Tau aggregation inhibitor	Phase III
		Epothilone D	Microtubule stabilizer	Phase I
Neurotransmitter		Varenicline	Nicotine agonist	Phase II, discontinued
		Lu AE58054	5-HT6 antagonist	Phase III
Other		Simvastatin	Immunomodulation	Phase II
		Thalidomide	TNF-α inhibitor	Phase II
		Intranasal insulin	Synaptic modulation, Regulate Aβ	Phase II, completed

Aβ, beta-amyloid; RAGE, receptor for advanced glycation end products.

Source: <http://www.clinicaltrials.go>.

결론 및 향후 전망

노인에서 기억력을 포함한 인지기능은 변화의 연장선에 있기 때문에 몇 번의 추적 관찰을 통하여 기능의 저하(Declining)가 계속되고 있는지 확인이 필요하고 검사 결과에 대해서 보호자와 환자에게 설명을 할 때에도 현재 상태로 설명을 함과 동시에 주기적인 추적관찰이 필요함을 설명하는 것이 매우 필요하다.

경도인지장애는 개념의 정립이 이루어져 가고 있는 단계의 치매의 전 임상 상태로 받아들여지고 있다. 많은 진단적 연구나 치료 효과에 관한 연구들이 서로 약간씩 다른 기준을 사용하고 있으므로 아직은 표준화된 신뢰성 있는 조기 진단의 방법이나 치료 지침은 확립되어 있지 않지만, 진단 기준의 확립과 생물학적 지표의 유용성 연구, 일부 항 치매약물의 효용성에 대한 연구들의 결과가 수 년 내에 모아질 것으로 기대된다.

결국 경도인지장애는 치매 특히 알츠하이머병으로의 진행을 막을 수 있는 최후의 보루라는 점에서 치매 치료의 가장 좋은 목표가 될 수 있는 대상이다. 즉 적절한 치료가 있다면 조기 진단과 적절한 위험요소의 치료 등으로 환자

의 남은 생활의 질을 높여 줄 수 있고, 국가와 같은 집단의 경제적, 사회적 부담을 줄일 수 있는 가장 좋은 접근 대상이라고 할 수 있다. 하지만 아직 경도인지장애에 대한 정확한 기준과 이 기준을 적용시킬 수 있는 검사 방법 등의 객관화 내지는 합의가 이루어지지 않았기 때문에 연구자들마다 다른 결과를 보여주고 있고 기존 알츠하이머병의 약물적 치료요법으로 경도인지장애 환자를 치료해야 하는지에 대해서는 이견이 있지만 경도인지장애의 치료법은 기존 알츠하이머병의 치료법에 근간을 둘 수 밖에 없다. 경도인지장애에 대한 비약물적 치료방법(혈관성 위험인자의 조절, 적절한 신체강화 운동, 기억력 증진운동 및 사회활동증진)의 효과는 대규모 연구분석에서 어느 정도 입증되었기 때문에 약물적 치료방법에 대한 뚜렷한 지침이 없는 현 시점에서 대중 홍보를 통한 조기 발견과 비약물적 접근 및 예방에 관한 강조가 중요하다고 하겠다.

현재 생체지표의 발달로 뇌척수액 생체지표 (Aβ₄₂, 타우) 혹은 아밀로이드 PET 영상을 이용한 조기 발견 및 질병진행 예측 등이 어느 정도 가능해졌으며 알츠하이머병의 진행을 억제하는 대규모 약물 임상시험의 결과가 주목되는 시점이다(Table 1). 결국 알츠하이머병은 단순히 하

나의 특효약에 의해서 치료되기는 어렵고, 질병의 변화가 시작되는 중년의 나이부터 다양한 치료 전략을 적용하는 다영역 중재 및 예방적 치료가 무엇보다 필요하다.

References

1. 통계청. 한국의 사회지표. 2013.
2. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *Biomed Res Int* 2014; 2014:908-915.
3. 보건복지가족부. 2008년 치매 유병률 조사. 2008.
4. Nygaard HB. Current and emerging therapies for Alzheimer's disease. *Clin Ther* 2013;35: 1480-1489.
5. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT, Donepezil Study Group. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *NEUROLOGY* 1998;50:136-145.
6. Cummings JL, Morstorf T, Zhong K. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimers Res Ther* 2014;6:37-43.
7. Jack CR, Knopman DS, Weigand SD, Wiste HJ, Vemuri P, Lowe V et al. An Operational Approach to NIA-AA Criteria for Preclinical Alzheimer's Disease. *Ann Neurol* 2012;71:765-775.
8. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:280-292.
9. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubis B, Feldman HH, Fox NC et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:270-279.
10. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr., Kawas CH et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-269.
11. 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.
12. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-194.
13. 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;25:303-310.
14. Chertkow H, Massoud F, Nasreddine Z, Belleville S, Joanne Y, Bocti C, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 3. mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia *CMAJ* 2008;178:1273-1285.
15. Vega JN, Newhouse PA. Mild cognitive impairment: diagnosis, longitudinal course, and emerging treatments. *Curr Psychiatry Rep* 2014;16:490.
16. 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.
17. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in alzheimer's disease with pittsburgh compound-B *Ann Neurol* 2004;55:306-319.
18. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: A clinical review. *JAMA* 2014; 312:2551-61.
18. Administration US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Alzheimer's disease: Developing drugs for the treatment of early stage disease. 2013.