

ORIGINAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2019;58(4):353-361
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

경도인지장애 환자의 의미기억 처리에 대한 전기생리학적 특성

분당서울대학교병원 정신건강의학과,¹ 서울대학교 의과대학 정신건강의학교실,²
서울대학교 뇌인지과학과,³ 한국과학기술원 인체부착형 빛치료 헬스케어공학센터⁴

이강희¹ · 한지원^{1,2} · 이수빈³ · 김그레이스은³ · 나은찬^{1,4} · 서승완¹ · 김기웅^{1,2,3}

Electrophysiological Characteristics of Mild Cognitive Impairment Patients during Semantic Memory Process

Kanghee Lee, PhD¹, Ji Won Han, MD, PhD^{1,2}, Subin Lee, BS³, Grace Eun Kim, BA³,
Eunchan Na, MA^{1,4}, Seung Wan Suh, MD¹, and Ki Woong Kim, MD, PhD^{1,2,3}

¹Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

²Department of Psychiatry, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

³Department of Brain & Cognitive Sciences, Seoul National University, Seoul, Korea

⁴Attachable Phototherapeutics Center for e-Healthcare, Korea Advanced Institute of Science and Technology, Daejeon, Korea

Objectives Mild cognitive impairment (MCI) patients show decreased semantic memory-processing ability including that for naming objects. We examined event-related potentials (ERPs) associated with the semantic processing of MCI patients and compared their ERPs to those of cognitively normal elderly subjects.

Methods A total of 25 MCI patients and 23 age-matched cognitively normal elderly controls (CN) participated in an object-word matching task that consisted of responding to whether a word stimulus matched the picture stimulus preceding it. There were three types of object-name pairs: 1) matched pair, 2) related but mismatched pair, and 3) unrelated mismatched pair. We compared the mean amplitude of ERPs to examine the mismatch effects between matched and mismatched pairs (N400M) and the category effect between inner category and outer category mismatched words (N400C) in CN and MCI patients.

Results Compared to the CN subjects, the MCI patients showed a distinct N400M response to mismatch conditions, but the observed range was limited in the centroparietal area. While CN individuals showed a significantly larger N400C amplitude for unrelated mismatch pairs than those for related mismatch pairs, MCI patients exhibited no significant difference between those pair types.

Conclusion The MCI showed a lack of the category effects in ERP responses, which may reflect latent behavioral impairments. **J Korean Neuropsychiatr Assoc 2019;58(4):353-361**

KEY WORDS Mild cognitive impairment · Semantic memory · ERP · N400.

Received July 31, 2019
Revised September 13, 2019
Accepted September 29, 2019

Address for correspondence

Ji Won Han, MD, PhD
Department of Neuropsychiatry,
Seoul National University
Bundang Hospital,
82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu,
Seongnam 13620, Korea
Tel +82-31-787-7438
Fax +82-31-787-4058
E-mail jwhanmd@snu.ac.kr

서 론

경도인지장애는 정상적인 노화에 비해 심한 인지기능의 손상이 있지만 아직 치매에 이르지 않은 상태로서, 정상 노화에서 치매로 진행되는 과도기적 단계로 간주된다.^{1,2)} 경도인지장애 환자에서 가장 높은 빈도로 관찰되는 기억력 감퇴는 치매 예측에 있어 유용한 정보를 제공한다.^{3,4)} 기억력 감퇴나 기억력에 대한 불만을 호소한 경도인지장애 환자 중 25~50%

가 2년 후 치매로 진행되었다는 보고가 있다.⁴⁾

알츠하이머형 치매의 초기 증상으로 최근 삽화 기억의 감퇴가 가장 대표적으로 알려져 있다.^{5,6)} 그러나 의미기억 감퇴 역시 알츠하이머형 치매 환자에서 일관되게 보고되고 있다.⁷⁻¹¹⁾ 의미인출이나 어휘인출은 알츠하이머형 치매 환자의 1년 후 전반적 인지기능을 예측하는 정보를 제공한다.³⁾ 또한, 이름대기나 범주유창성 등의 의미기억 평가를 통해 치매 여부를 변별하거나¹²⁾ 치매 중증도를 추정할 수 있다.³⁾

치매의 전 단계인 경도인지장애에서도 의미기억 저하가 보고되고 있다.¹³⁻²⁰⁾ 그러나, 경도인지장애에서의 의미기억 손상 연구는 알츠하이머형 치매에 비해 비교적 덜 일관된 결과를 보인다. 유명한 이름 대기에서는 의미기억 감퇴를 보였으나 사물 이름 대기에서는 감퇴를 보이지 않은 연구가 있는 반면,²⁰⁾ 얼굴, 건축물, 사물 등 전반적인 양상(modality)에서 심각한 의미기억의 손상을 보인 연구도 있다.¹⁴⁾ 케임브리지 의미기억 배터리(Cambridge semantic battery) 검사에서 경도인지장애 환자군은 범주유창성 검사를 제외한 이름 대기, 단어-그림 매칭, 및 유의어 판단 과제에서는 인지정상군과 유의한 차이를 보이지 않았으나, 사물-이름 과제나 사물 사용법 과제에서의 수행은 유의하게 저조하였다.¹³⁾ 이와 같이 일관적이지 않은 선행 연구 결과들은 전통적인 신경심리 평가가 경도인지장애에서 나타나는 의미기억 손상을 평가하기에 충분히 민감하지 않을 가능성을 시사한다.¹³⁾

뇌전위(electroencephalography, 이하 EEG)는 인지기능과 관련된 뇌기능의 변화에 대한 정보를 제공하는 데 유용한 도구이다. 뇌전위는 행동적 손상 이전에 나타나는 뇌기능의 손상을 관찰할 수 있다는 점에서 병증의 조기진단에 유용하게 사용될 수 있다. 뇌전위는 적용하는 패러다임에 따라 다양한 인지기능을 설명할 수 있는데, 자극에 따른 뇌전위 반응을 반복 측정하여 평균한 사건관련전위(event-related potential, 이하 ERP) 중 N400은 자극 제시 후 400 ms경에 중앙-두정(centro-parietal) 영역에서 부정적 정점을 보이는,²¹⁾ 기억 관련 성분(component)으로 알려져 있다.²²⁾ 예를 들면, 문장의 마지막에 맥락에 맞지 않는 단어가 제시되는 것[예 : the pizza is too hot to (play).]과 같이 의미적 오류가 발생하였을 때 N400이 발생한다.²¹⁾ 이와 같이 구어, 문어, 그림, 얼굴 및 사물 등의 맥락 불일치 및 의미 오류가 있는 경우 N400이 관찰된다.²³⁾ 최근의 계산 모델 연구에 따르면 N400은 기억저장소로부터 제시된 단어의 의미인출을 반영하는 것이며,²⁴⁾ 의미인출과 관련된 많은 뇌 영역들(예 : 상/중 측두회, 측두-두정 연결부 및 내측두엽)이 N400의 발생에 관여하는 것으로 알려져 있다.²⁵⁾

알츠하이머형 치매 환자의 의미기억에 대한 연구들은 N400의 진폭 감소를 일관적으로 보고하고 있다.²⁶⁻²⁹⁾ 언어기능의 감퇴를 주된 증상으로 하는 치매 유형인 1차 진행성 실어증(primary progressive aphasia, 이하 PPA)에서 시행된 사물-단어 매칭과제(object-word matching task, 이하 OWMT)를 이용한 의미기억 ERP 연구에서는, PPA 환자는 통제군과 같이 사물-단어쌍 불일치 조건에서 유의한 N400 성분을 나타냈음에도, 통제군에서 나타나는 범주 내 불일치 단어(예 : 그림 '개'와 단어 '고양이')와 범주 외 불일치 단어(예 : 그림 '개'

와 단어 '톱') 사이에 불일치 정도(의미 거리에 해당)에 따른 N400 크기의 차이가 PPA 환자군에서는 나타나지 않았다.³⁰⁾

반면, 경도인지장애에서 의미기억 관련 신경생리적 활동을 측정하기 위한 ERP 연구는 찾아보기 어렵다.^{29,31,32)} 경도인지장애에서 N400을 재인지의 측정에 사용한 연구가 있는데, 반복하여 제시된 단어에 대한 N400 반복 효과의 크기가 감소하였으며,²⁹⁾ 비정상적이거나 감소한 N400 반복 효과를 보인 경도인지장애 환자 중 87%는 3년 이내에 치매로 진행될 가능성이 높았다.³²⁾

본 연구에서는 경도인지장애에서 의미기억 처리에 관련된 뇌기능의 손상 여부를 PPA에서 시행된 연구³⁰⁾에서와 같이 OWMT를 사용한 ERP N400 분석을 통해 확인하고자 하였다. N400 성분의 변화를 범주 내 불일치와 범주 외 불일치 조건으로 비교함으로써, 환자군과 통제군에서의 의미 범주에 따른 뇌기능의 변화를 비교하였다. 이와 같이 경도인지장애의 행동적 감퇴 이전에 나타나는 뇌 기능의 변화 여부를 규명하여, 궁극적으로는 추후 경도인지장애의 조기진단 및 모니터링을 위한 기술 개발의 단초를 제공하고자 하였다.

방 법

대상자 '한국인의 인지 노화와 치매에 대한 전향적 연구(Korean Longitudinal Study on Cognitive Aging and Dementia, KLOSCAD)³³⁾에 참여하는 참가자나 분당서울대학교병원 치매클리닉을 방문한 대상자 중 인지기능 정상에 속하는 통제군(cognitively normal, 이하 CN ; 23명, 남자 11명, 평균연령 69.74±4.34세)과 경도인지장애 환자 25명(남자 12명, 평균연령 69.96±5.25세)이 본 연구에 참여하였다. 경도인지장애는 International Working Group의 기준³⁴⁾에 따라 진단하였으며, 인지 정상(CN)은 인지기능에 대한 주관적 불편이나 신경심리 검사로 확인된 객관적 손상이 없으며 일상생활동작에 있어 독립적으로 기능할 수 있는 상태로 정의하였다.

대상자 48명의 자료 중 EEG에 지나치게 많은 눈깜박임이나 잡음이 들어있거나(CN 4명, 경도인지장애 3명) 사물-단어 매칭 과제의 정확 반응율이 50%에 미치지 못한 경우(경도인지장애 3명)를 분석에서 제외하고, 인지정상군 19명(남성 10명, 평균연령 70.11±4.47세)과 경도인지장애 19명(남성 8명, 평균연령 69.95±5.01세)의 자료를 사용하여 최종 분석을 시행하였다.

본 연구는 분당서울대학교병원의 연구윤리심의위원회의 심의를 통과하였으며(No. B-1401-236-010), 모든 대상자들은 연구 참여에 대한 설명을 듣고 동의서를 작성하였다.

사물-단어 매칭 과제(OWMT)

사물-단어 매칭 과제는 언어적 반응으로 인한 뇌전위의 오염을 방지하기 위한 방법으로 참가자들은 사물의 이름을 말하여 답하는 것이 아니라 제시된 사물이 사라진 후 뒤따라 나오는 단어를 보고 버튼을 눌러 반응하도록 하는 과제이다. 본 연구에서는 OWMT 과제를 Hurley 등³⁰⁾의 연구를 기반으로 80개의 흑백 사물 그림을 사용하여 제작하였다. 과제는 빈 화면으로 시작하고, 사물이 2초간 제시된 후 사라지고 이어서 화면 중앙에 응시점이 2초간 제시된다. 뒤따라서 단어가 1.5초 동안 제시되며, 단어가 사라지고 난 후, 빈 화면이 2.3초, 2.5초, 혹은 2.7초(평균=2.5±0.2초) 동안 제시된 후 다음 시행이 진행되었다.

사물-단어쌍은 3가지 유형으로 구분된다; 1) 일치(matched, 이하 MATCH) 조건: 사물과 사물의 이름(예: '사과' 그림과 단어 '사과'), 2) 관련-불일치(related but mismatch, 이하 RELMIS) 조건: 사물 그림과 제시된 사물의 이름이 아닌 단어의 쌍, 단 제시된 단어는 사물의 이름과 같은 범주에 속해 있음(예: '사과' 그림과 단어 '배'), 3) 비관련-불일치(unrelated-mismatch, 이하 UNRMIS) 조건: 사물 그림과 제시된 사물의 이름이 아닌 단어의 쌍, 단 제시된 단어는 사물의 이름과 다른 범주에 속해 있음(예: '사과' 그림과 단어 '기린').

화면에 단어가 제시되는 동안 참가자는 이 단어가 앞서 제시된 사물의 이름인지 아닌지를 양손의 엄지손가락으로 가능한 빠르게 반응 버튼을 눌러서 답해야 한다. 일치와 불일치에 대한 반응 버튼의 위치는 참가자에 따라 변경하여 버튼 위치에 따른 효과를 상쇄하였다.

본 실험은 3개의 세션으로 구성되었으며, 각 세션은 80개 시행을 가지고 있다. 세 가지 사물-단어쌍(MATCH, RELMIS, 혹은 UNRMIS) 조건이 각각 20시행씩 들어있으며, 나머지 20시행은 동일한 사물-단어 일치 쌍이 세션마다 반복하여 제시되는 사물-단어 반복일치(repeated matched, 이하 REMAT) 조건이다. 반복일치 조건은 일치/불일치에 따른 반응 횟수를 각 40회로 동등하게 맞추기 위하여 투입되었다. 한 세션의 길이는 10분 40초이며, 세션 사이에는 참가자의 졸음, 피로, 불안 여부를 확인하였다. 자극의 제시, 반응 기록 그리고 자극 제시 시간 표시는 NeuroScan 시스템의 Stim2 프로그램(Neurosoft Labs, Inc., Sterling, VA, USA)을 통하여 제작 및 실행되었다.

뇌전위 측정 및 전처리(EEG)

참가자들이 조용한 방에서 OWMT 과제를 수행하는 동안 64채널 quick cap(Compumedics limited, Abbotsford, Victoria, Australia)과 NeuroScan의 SynAmp2(Compumedics

limited, Abbotsford, Victoria, Australia)를 사용하여 뇌전위를 측정하였다. 참조(reference) 전극은 Cz와 FCz 사이에, 접지(ground) 전극은 이마 부위에 위치하였고 모든 전극의 교류저항(impedance)은 5 k Ω 이하를 유지하였다. EEG를 기록하는 동안 0.1~100 Hz의 대역 통과 필터(band-pass filter)를 적용하였으며, 표집률(sampling rate)은 1 kHz로 기록하였다. 양쪽 눈의 측면과 왼쪽 눈의 위/아래에서 안전위(electrooculogram)를 측정하여 이후 off-line 분석에서 독립성분 분석(independent component analysis)을 사용하여 눈 깜박임이나 움직임에 의한 잡음을 제거하는 데 사용하였다. Off-line 분석에는 EEGLAB³⁵⁾과 ERPLAB³⁶⁾을 이용하였다. 측정된 EEG의 참조값을 M1과 M2에서 기록된 전위의 평균으로 변환(re-reference)하고 0.3~30 Hz 대역 통과 필터와 60 Hz notch filter를 적용하였다. 연속적으로 기록된 EEG에서 각 단어 자극의 제시 시점을 기준으로 -200 ms에서 1000 ms를 ERP 구간(epoch)으로 설정하여 추출하였다. 추출한 구간 중 $\pm 60 \mu V$ 를 초과하는 잡음이 들어있는 구간은 ERP 산출에서 제외하였으며, 정확반응을 보인 구간들만을 모아 평균하여 ERP를 산출하였다.

사건관련전위(ERP) 분석

ERP 성분(component)과 시간대역(time window)은 총 평균(grand averaged) ERP와 전위값의 topography를 기반으로 결정하였다. 먼저 사물과 단어의 의미적 불일치로 인한 N400 불일치 효과(N400M)를 살펴보기 위하여, RELMIS와 UNRMIS 조건의 반응을 평균한 ERP와 MATCH의 ERP에서 단어자극 제시 후 290~440 ms까지의 평균 진폭을 산출하여 비교하였다. 범주 내 불일치 단어(RELMIS)와 범주 외 불일치 단어(UNRMIS)에 따른 N400 범주 효과(N400C)를 살펴보기 위하여, RELMIS 및 UNRMIS 조건의 ERP에서 MATCH 조건의 ERP를 빼서 차이 파형(difference wave)을 각각 산출하였다. N400M과 N400C의 영역별 활동의 차이를 확인하기 위하여 두피 영역을 앞뒤, 좌우에 따라 18개 전극에서 측정된 ERP를 4 영역으로 구분하여 비교하였다. 좌-전두 영역(F1, F3, FC1, 및 FC3), 우-전두 영역(F2, F4, FC2, 및 FC4), 좌-두정 영역 centroparietal(C3, CP1, CP3, P1, 및 P3), 우-두정 영역(C4, CP2, CP4, P2, 및 P4). N400M과 N400C에 있어서 인지정상군과 경도인지장애군의 뇌 활동 반응 차이를 비교하기 위하여 4원 반복측정변량 분석(repeated measures analysis of variance)을 각각 수행하였다. 영역별 활동의 비교를 위하여 전/두정 영역과 좌/우 영역이 피험자 내 변인으로 투입되었다.

반복측정변량 분석이나 사후 분석에는 구형성 가정의 위

반이나 다중 비교에 따른 문제를 수정하기 위하여, Greenhouse-Geisser correction이나 Bonferroni correction을 적용하였다. 통계 분석에는 IBM SPSS Statistics(Ver. 22, IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 사용하였다.

결 과

OWMT 분석 결과

정확반응율과 반응시간의 2원 반복측정변량 분석에서 집단 내 변인인 사물-단어 쌍이 구형성 가정을 충족하지 못하여(Mauchly의 $W=0.599$, $p=0.003$) Greenhouse-Geisser correction을 통한 F값을 산출하였다.

정확반응율

경도인지장애 환자는 OWMT 과제 수행에 있어서 90% 정도의 정확율을 나타냈으며, 사물-단어 쌍 유형에 따른 반응 패턴에 있어서도 인지정상군의 반응 패턴과 유사하였다. 이와 같은 반응 경향성은 경도인지장애 환자군이 OWMT 과제를 수행할 수 있는 능력을 충분히 가지고 있으며, 과제에 대한 설명을 정확히 이해하였음을 보여준다. 정확반응율에 대한 집단과 사물-단어 쌍 유형에 따른 반복측정변량 분석 결과는 사물-단어 쌍 유형의 주 효과($F_{3, 108}=59.50$, $p<0.001$)와 두 변인 사이의 상호작용 효과($F_{3, 108}=3.58$, $p<0.05$)가 유의미함을 보여준다. 사후 분석에 따르면 RELMIS에 대한 정확반응율이 가장 낮았으며($p<0.001$), UNRMIS에 대한 정확반

응율이 가장 높았다($p<0.01$). 인지정상군은 경도인지장애군에 비하여 RELMIS 쌍에 대하여 유의하게 높은 정확반응율을 나타냈다($p<0.05$, 그림 1A).

반응시간

반응시간에 대한 반복측정변량 분석 결과에서 인지정상군은 경도인지장애군에 비하여 전반적으로 빠른 반응시간을 보였으며($F_{1, 36}=4.32$, $p<0.05$), 사물-단어 쌍 유형의 주 효과도 유의하였다($F_{3, 108}=52.06$, $p<0.001$). 사후 분석 결과에 따르면 반응시간은 REMAT에 대해서 가장 짧았고($p<0.001$), RELMIS에 대한 반응시간이 가장 길게 나타났다($p<0.001$). MATCH 조건과 UNRMIS 조건 사이에는 반응시간의 유의한 차이가 확인되지 않았다(그림 1B).

ERP 분석 결과

경도인지장애와 인지정상군은 MATCH, RELMIS 그리고 UNRMIS의 사물-단어 쌍 조건에 따라 서로 다른 ERP 파형을 나타냈다(그림 2A). 인지정상군은 각 사물-단어 쌍 조건에 따라 290~440 ms 사이에서 분명한 ERP 파형의 차이를 나타내었다. 반면에 경도인지장애에서는 동일한 시간대역에서 불일치 조건(RELMIS와 UNRMIS)과 일치 조건에 따른 파형의 차이만이 관찰된다.

경도인지장애와 인지정상군에서 RELMIS나 UNRMIS와 MATCH 사이의 차이 진폭에 대한 지형적 분포는 두 집단에서 N400을 반영하는 부적값이 중앙-두정 영역에서 나타남

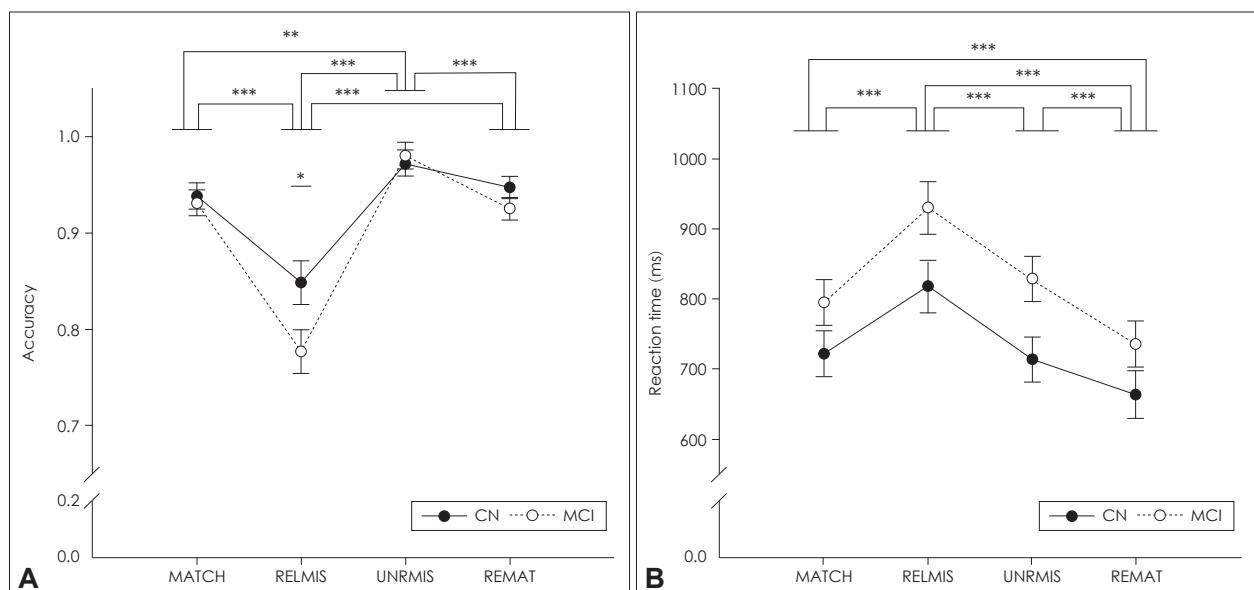


Fig. 1. Behavioral performance of the OWMT. Accuracy (A) and reaction time (B) of the OWMT in MCI and CN groups. All error bar means standard error. *: $p<0.05$, **: $p<0.01$, ***: $p<0.001$. OWMT: Object-word matching task, CN: Cognitively normal, MCI: Mild cognitive impairment, MATCH: Matched pair, RELMIS: Related mismatched pair, UNRMIS: Unrelated mismatched pair, REMAT: Repeated matched.

을 보여준다(그림 2B). 더불어 인지정상군의 분포에서는 전 두영역에서 보다 부적인 값이 관찰되었다.

N400M 표 1에는 N400M에 대한 반복측정변량 분석 결과

가 정리되어 있으며, 표 2에는 집단, 사물-단어 쌍의 일치/불 일치 그리고 측정 위치(앞/뒤×좌/우)에 따라 측정된 N400M 의 평균 진폭과 사후 검증에 따른 p값이 기록되어 있다. N400M

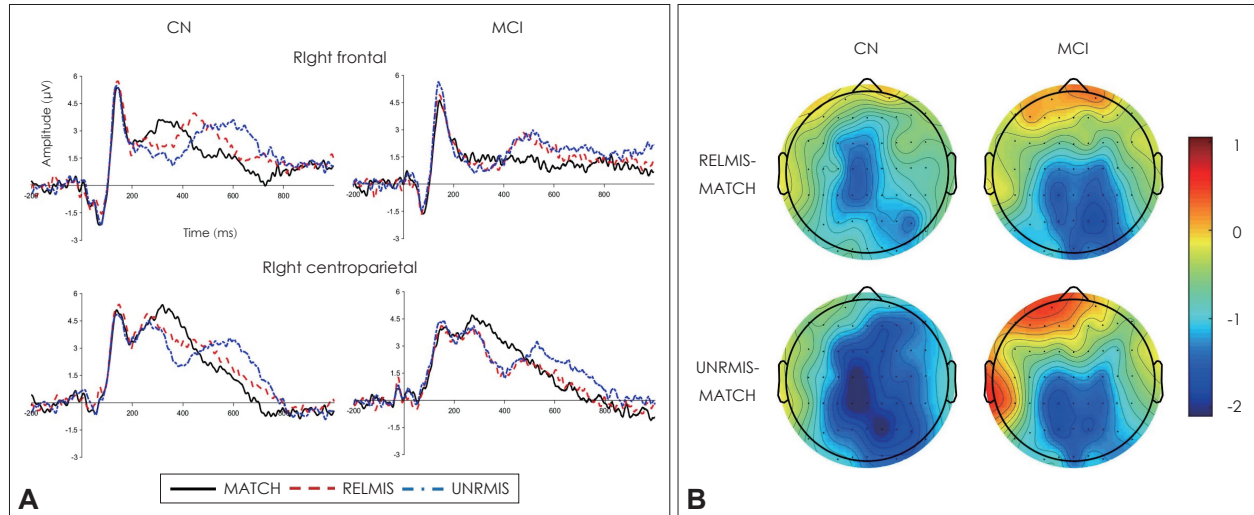


Fig. 2. The grand-averaged event-related potential of RELMIS, UNRMIS and MATCH at right frontal and centroparietal areas (A) and the topographical distribution of mean amplitude's differences (μV) calculated by subtracting MATCH from RELMIS or UNRMIS (B) in MCI and CN groups. MATCH : Matched pair, RELMIS : Related mismatched pair, UNRMIS : Unrelated mismatched pair, MCI : Mild cognitive impairment, CN : Cognitively normal.

Table 1. Results of the repeated measures 4-way analysis of variance for N400M depends on the polarity and laterality of electrode locations and match-mismatch conditions in CN and MCI groups

Variables	F-value	p-value	Observed power
Group (CN vs. MCI)	2.448	0.126	0.331
Object-word pair (match vs. mismatch)	19.245	<0.001**	0.989
Object-word pair \times group	1.083	0.305	0.173
Polarity (frontal vs. centro-parietal)	17.358	<0.001**	0.982
Polarity \times group	0.702	0.408	0.129
Laterality (left vs. right)	0.802	0.376	0.141
Laterality \times group	0.067	0.797	0.057
Object-word pair \times polarity	17.611	<0.001**	0.983
Object-word pair \times polarity \times group	6.418	0.016*	0.693
Object-word pair \times laterality	1.475	0.232	0.219
Object-word pair \times laterality \times group	0.303	0.535	0.084
Polarity \times laterality	1.665	0.205	0.241
Polarity \times laterality \times group	0.067	0.798	0.057
Object-word pair \times polarity \times laterality	0.080	0.779	0.059
Object-word pair \times polarity \times laterality \times group	0.000	0.995	0.050

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.001$. CN : Cognitively normal, MCI : Mild cognitive impairment

Table 2. The mean amplitudes (μV , standard deviation) of N400M depends on the polarity and laterality of electrode locations and match-mismatch conditions in CN and MCI groups

Polarity	Laterality	CN			MCI		
		Match	Mismatch	p-value	Match	Mismatch	p-value
Frontal	Left	3.26 (4.05)	2.34 (3.26)	0.039*	1.25 (2.67)	1.31 (2.71)	0.886
	Right	3.21 (3.14)	2.18 (2.67)	0.002**	1.39 (2.43)	1.22 (2.73)	0.583
Centro-parietal	Left	4.24 (2.67)	2.97 (2.66)	<0.001***	3.28 (1.54)	2.02 (1.68)	<0.001***
	Right	4.55 (3.35)	3.22 (2.98)	<0.001***	3.65 (1.63)	2.21 (2.02)	<0.001***

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$. CN : Cognitively normal, MCI : Mild cognitive impairment

에 있어 사물-단어 쌍 유형의 주 효과가 유의하게 관찰되었다($F_{1,36}=19.25$, $p<0.001$). 불일치 쌍(RELMIS와 UNRMIS)에 대한 ERP의 평균 진폭이 MATCH 쌍에 대한 반응 보다 유의하게 낮은 전위를 가지는 것으로 나타났으며($p<0.001$), 이는 사물-단어 쌍의 불일치에 대한 의미정보 처리가 적절히 나타났음을 보여주는 것이다. 또한, 유의한 집단×사물-단어 쌍 유형×앞/뒤 영역의 3원 상호작용이 관찰되었다($F_{1,36}=6.42$, $p<0.05$). 사후 분석에 따르면 두 집단 모두 MATCH에 비해 불일치 쌍에서 더 큰 N400M을 나타냈지만 앞/뒤 영역에 따른 집단 간 반응 차이가 있다. 인지정상군 집단은 전두 영역($p<0.01$)과 중앙두정 영역($p<0.001$)에서 모두 유의하게 큰 N400M을 보인 반면, 경도인지장애군은 중앙두정 영역에서만 유의한 차이를 보였다($p<0.001$).

N400C 표 3에는 N400C에 대한 반복측정변량 분석 결과가 정리되어 있으며, 표 4에는 집단, 범주 내/외 사물-단어 쌍 그리고 측정 위치 (앞/뒤×좌/우)에 따라 측정된 N400C의 평균 진폭과 사후 검증에 따른 p값이 기록되어 있다. N400C에 대한 반복측정변량 분석은 집단과 사물-단어 쌍 유형 사

이의 상호작용 효과가 유의함을 밝혀내었다($F_{1,36}=4.22$, $p<0.05$). 인지정상군 집단은 RELMIS에 비해 UNRMIS 조건에서 더 큰 N400C를 나타내었으나($p<0.01$), 경도인지장애군에서는 이와 같은 차이를 확인할 수 없었다. 또한 집단×사물-단어쌍 유형×좌/우 영역 사이의 3원 상호작용도 유의하였다($F_{1,36}=6.02$, $p<0.05$). 이는 인지정상군 집단의 N400C는 좌측($p<0.05$)과 우측($p<0.01$)영역에서 모두 유의하게 관찰된 것에 비하여, 경도인지장애 집단의 반응에서는 어떤 영역에서도 이와 같은 차이가 확인되지 않았기 때문이다. 요약하자면, 경도인지장애 환자군은 사물과 단어의 의미 불일치에 대한 정보 처리를 반영하는 N400M을 중앙두정 영역에서 유의하게 나타내었다. 하지만 RELMIS와 UNRMIS에 대한 반응을 비교함으로써 확인할 수 있는, 범주 효과를 반영하는 N400C는 경도인지장애 환자군의 ERP 반응에서 확인할 수 없었다.

Table 3. Results of the repeated measures 4-way analysis of variance for N400C depends on the polarity and laterality of electrode locations and category conditions (inner or out-category) in CN and MCI groups

Variables	F-value	p-value	Observed power
Group (CN vs. MCI)	1.083	0.305	0.173
Object-word pair (inner vs. out category)	3.313	0.077	0.425
Object-word pair×group	4.208	0.047*	0.516
Polarity (frontal vs. centro-parietal)	17.608	<0.001**	0.983
Polarity×group	6.420	0.016*	0.693
Laterality (left vs. right)	1.476	0.232	0.219
Laterality×group	0.303	0.585	0.083
Object-word pair×polarity	0.189	0.666	0.071
Object-word pair×polarity×group	0.143	0.707	0.066
Object-word pair×laterality	3.534	0.068	0.448
Object-word pair×laterality×group	6.022	0.019*	0.666
Polarity×laterality	0.080	0.779	0.059
Polarity×laterality×group	0.000	0.995	0.050
Object-word pair×polarity×laterality	5.246	0.028*	0.606
Object-word pair×polarity×laterality×group	0.396	0.523	0.094

* : $p<0.05$, ** : $p<0.001$. CN : Cognitively normal, MCI : Mild cognitive impairment

Table 4. The mean amplitudes (μV , standard deviation) of N400C depends on the polarity and laterality of electrode locations and category conditions (inner or out-category) in CN and MCI groups

Polarity	Laterality	CN			MCI		
		Inner	Out	p-value	Inner	Out	p-value
Frontal	Left	-0.72 (1.84)	-1.13 (2.66)	0.226	-0.04 (1.50)	0.17 (1.88)	0.539
	Right	-0.56 (1.38)	-1.51 (2.07)	0.005**	-0.18 (1.29)	-0.17 (1.31)	0.965
Centro-parietal	Left	-0.99 (1.21)	-1.56 (1.40)	0.017*	-1.17 (1.23)	-1.35 (1.61)	0.433
	Right	-0.91 (1.33)	-1.73 (1.43)	0.006**	-1.50 (1.42)	-1.37 (1.91)	0.668

* : $p<0.05$, ** : $p<0.01$. CN : Cognitively normal, MCI : Mild cognitive impairment

고 찰

우리는 경도인지장애에서의 의미기억 처리 특성을 제시된 단어가 앞서 지나간 그림과 일치하는지를 판단하는 OWMT 과제를 이용하여 행동적 수행(정확도, 반응속도)과 뇌 활동 반응(ERP)으로 조사하였다. 사물-단어 쌍의 의미적 관계를 1) 단어가 사물의 이름인 조건, 2) 단어가 사물과 같은 범주에 속한 다른 이름인 조건, 그리고 3) 단어가 사물과 다른 범주에 속한 이름인 조건, 총 세 가지 조건을 사용하여 사물과 단어 사이의 의미적 거리에 따른 경도인지장애 환자의 행동 및 생리적 반응을 살펴보았다.

정확반응에 있어 경도인지장애 집단과 통제 집단 모두 범주 내 불일치 조건인 RELMIS에 대한 정확반응율이 MATCH나 UNRMIS에 비해 낮았으나, RELMIS에 있어서는 경도인지장애 집단이 통제집단에 비해 유의하게 낮은 정확반응율을 보였다. 이는 경도인지장애 환자가 다른 조건에 비교해 범주 내 불일치 단어에 대한 판단과 수행이 저조함을 의미한다. 기존의 연구에서 경도인지장애 환자는 보스턴 이름 대기 검사 총점에서 인지기능 정상 노인과 차이가 없었다.³⁷⁾ 하지만, 답변의 질적 평가에 따라 오류를 살펴보면 시지각 오류, 음운 오류, 답변 부족, 그림과 관련 없는 답변, 그리고 음소 단서의 필요 등에서는 인지정상군과 차이가 없었으나, 정상군에 비해 더 많은 의미 관련 오류를 범하였으며, 정답을 위해 의미 단서가 필요한 경우가 더 많았다.³⁷⁾ 이들이 보스턴 이름 대기 검사에서 보인 의미 관련 오류 중 의미착어증(semantic paraphasia)은 그림의 사물과 동등한 범주나 상/하위 범주에 속하는 이름으로 답하는 오류이다. 이와 같이 경도인지장애 환자가 더 많은 의미 관련 오류를 범하는 선행 연구의 결과는 본 연구에서 나타난 범주 내 불일치 판단의 오류와 일관된 결과라고 할 수 있다. 본 연구에서의 저조한 RELMIS에서의 수행은 범주 외 단어에 대한 의미 변별보다 범주 내 의미 변별이 병증에 더 취약함을 의미한다. 결과적으로, 경도인지장애 환자에게 언어 네트워크에서 보다 가까이 위치된 범주 내 불일치 단어에 대한 변별이 범주 외 불일치에 대한 변별보다 더 오랜 시간이 필요하고 난이도가 높은 프로세스인 것으로 보인다.

또한, 인지정상군과 비교하여 경도인지장애 환자군의 반응시간이 전반적으로 느린 것은 인지기능의 감퇴로 인하여 자극 인식, 의미 판단 그리고 행동반응에 이르는 과제 정보처리의 프로세스에 더 많은 시간이 소요되는 것으로 보인다.

N400은 작업 맥락과 특정 단어 사이의 의미 통합 과정을 반영하는 것으로 알려져 있다.²¹⁾ 이를 OWMT에 적용하면, 단어가 사물에 의해 형성된 의미적 맥락과 맞지 않아 자동적 의

미 통합이 일어날 수 없을 때, 더 큰 N400이 관찰된다. 불일치 조건의 N400의 진폭이 일치 조건과 비교하여 더 크게 나타나는 것은 선행 지식이나 이야기의 맥락에 맞지 않는 정보를 처리하는 작업이 필요하기 때문이다. 본 연구에서 사물과 단어의 일치 여부에 따른 N400은 두 그룹에서 모두 불일치 조건에서 더 큰 진폭을 보였다. 이는 경도인지장애에서도 통제군과 같이 사전 맥락과 단어의 의미 통합 처리에 손상이 없음을 의미한다. 화면에서 사라진 사물과 제시된 단어의 의미를 비교하기 위하여 필수적으로 요구되는 작업 기억 역시 통제군과 마찬가지로 경도인지장애에서 잘 유지되고 있음을 의미한다.

하지만 경도인지장애는 유의한 N400M이 관찰되는 영역에 있어 인지정상군과 차이를 나타냈다. 인지정상군에서 N400M은 전두 영역과 중양두정 영역에서 모두 유의하게 나타난 반면, 경도인지장애는 중양두정 영역에서만 유의한 N400M을 보였다. 이는 두 집단 사이에 OWMT의 수행에 관여하는 신경활동에 차이가 있음을 의미한다. 즉, N400M이 나타나는 영역의 범위가 병증에 따른 신경 활동의 차이를 반영한다고 할 수 있다. 이와 같은 N400 관찰 영역의 축소는 알츠하이머형 치매 환자를 대상으로 일치/불일치 과제를 사용하여 수행한 연구와 일관된 결과이다. 알츠하이머형 치매 환자에서 OWMT 과제를 이용하여 수행된 기존 연구³⁸⁾에서 불일치 조건의 N400이 젊은 성인에서는 전체 두피 영역에서, 인지정상 노인에서는 중양두정 영역에서 나타난 반면, 알츠하이머형 치매 환자에서는 우측 중양두정 영역에서만 한정적으로 관찰되었다. 연구진들은 알츠하이머형 치매 환자의 N400의 감소가 측두, 두정 및 전두피질에서 나타나는 병인으로 인한 의미기억의 구조 및 조직화의 붕괴 때문으로 추론하였다.³⁹⁾ 본 연구에서 국소뇌전위추정법(source localization)을 적용하지 않아 직접적인 비교는 어려우나, 인지정상군과 비교하여 경도인지장애군의 전두영역에서 N400이 관찰되지 않은 것은 하전전두피질(inferior prefrontal cortex, 이하 IFC) 활동과 관련이 있을 것으로 사료된다. IFC는 의미 맥락에 대한 뇌 기능 연구들에서 N400을 유발하는 영역으로 확인되었다.⁴⁰⁾ 관련 단어와 비관련 단어에 대한 기능적 자기공명영상(fMRI) 연구에서 전측 IFC는 비관련 시행에 비해 관련 시행에서 활동이 감소하였으며, 후측 IFC는 중립 시행에 비하여 비관련 시행에서 증가한 활동을 나타냈다.⁴¹⁾ 이러한 결과들은 IFC가 의미 변별에 관련된 영역임을 의미하는 것이며, IFC의 활동이 N400에 반영되어 나타날 가능성이 있다.⁴⁰⁾ 본 연구에서 나타난 경도인지장애군의 전두 영역 N400의 감소와 IFC의 관계에 대해서는 보다 체계적인 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

경도인지장애의 N400M이 작업기억과 의미기억의 보존을 보여준 것에 비하여, 불일치 단어의 의미상 거리에 따른 뇌 활동을 반영하는 N400C는 인지정상군과 다르게 RELMIS와 UNRMIS에 대한 반응에서 차이를 보이지 않았다. 다시 말해, 사물로 인해 형성된 맥락과 일치하지 않지만 유사한 범주 내 단어와, 전혀 관련이 없는 범주 외 단어에 대한 뇌 활동의 차이가 확인되지 않았다. 일반적으로 N400C의 진폭은 OWMT의 사물과 단어 사이의 의미적 거리에 민감하게 변화한다.³⁰⁾ 이와 같은 ERP의 결과는 행동반응과 상반된다. 경도인지장애군은 인지정상군과 마찬가지로 RELMIS에 비해 UNRMIS에 대해 더 높은 정확율을 나타냈으며, 더 빠른 반응시간을 보였다. 비록 RELMIS에 대한 반응에서 인지정상군보다 낮은 정확율을 보이긴 하였으나, 이와 같은 행동반응은 범주 내 불일치 단어와 범주 외 불일치를 명확하게 구별하는 것으로 보인다. 본 연구에서 경도인지장애군이 보여준 N400C의 결과는 행동적 감퇴 이전에 발생하는 뇌 기능의 손상을 의미하는 것으로 향후 일어날 수 있는 행동적 손상을 예측할 수 있을 가능성을 시사한다. N400C의 감소는 알츠하이머형 치매 환자에게서도 일관되게 관찰된 바 있다. 사물 그림을 관련(피아노-기타)과 비관련(헬멧-기타) 조건으로 나누어 연속적으로 제시한 Ostrosky-Solis 등³⁹⁾의 연구에서 알츠하이머형 치매 환자는 관련 그림 쌍에 대해서는 인지기능 정상 노인이나 젊은 성인과 비슷한 크기의 N400을 나타냈지만, 비관련 그림 쌍에 있어서는 다른 두 집단에 비하여 유의하게 작은 N400 진폭을 나타냈다. 행동반응에 있어서는 관련 그림과 비관련 그림 조건에서 모두 인지기능 정상 노인의 반응보다 낮은 정확율을 나타냈다.

정리하면, 본 연구에서의 경도인지장애군은 인지정상군에 비해 정확반응율에 있어 범주 내 불일치 단어(RELMIS)를 제외한 다른 조건에서는 유의한 차이를 보이지 않았으나, 모든 조건에서 더 긴 반응시간을 나타냈다. 경도인지장애와 인지정상군은 모두 불일치 단어에 대한 N400M을 나타냈으나 N400M이 관찰된 영역에는 두 집단 간의 차이가 있었다. 인지정상군은 전두 영역과 중앙두정 영역 모두에서 불일치 조건에 더 큰 부정 진폭을 보이는 N400M을 나타냈다. 반면에 경도인지장애군에서는 중앙두정 영역에서만 N400M이 나타나 OWMT에 관여하는 신경 활동의 범위가 인지정상군과 비교하여 감소하였음을 보여준다. 불일치 조건의 범주 내 대 범주 외 조건에 따른 N400C의 경우, 경도인지장애군은 행동반응의 측면에서는 정상군과 유사한 결과를 보였다. 그러나, ERP 결과는 인지정상군은 범주 외 단어에 대하여 더 큰 부정 진폭(N400C)을 나타냈으나 경도인지장애군에서는 두 조건 사이의 N400C가 관찰되지 않아, 선행 연구에서 보고된 알

츠하이머형 치매에서의 결과^{38,39)}와 유사하였다.

결론

본 연구에서는 경도인지장애 환자의 의미기억을 측정할 수 있는 사물-단어 매칭 과제를 사용하여 행동적으로 드러나지 않은 의미기억의 손상을 뇌 기능적 측면에서 확인하였다. 또한, ERP를 통하여 확인한 기능적 손상이 알츠하이머형 치매 환자의 뇌 활동 반응과 유사함을 확인할 수 있었다. 이는 경도인지장애에서 향후 알츠하이머형 치매로 진행함에 따라 발생할 수 있는 행동적 손상이 잠재되어 있다고 해석할 수 있을 것이다. 하지만 본 연구는 단면 연구로서 참여한 경도인지장애군의 병증이 향후 알츠하이머형 치매로 진행되는지의 여부는 확인하지 않았다. 본 연구에서는 알츠하이머형 치매에서 보이는 의미기억의 행동적 손상을 경도인지장애 단계에서 ERP를 이용하여 뇌기능적 측면에서 관찰할 수 있고, 이를 통해 향후 행동적 손상을 예측할 수 있음을 보여준다. 이와 같은 접근은 인지기능의 행동적 손상을 막거나 지연할 수 있는 적극적 대처를 위한 의미있는 정보를 제공할 것이다.

중심 단어 : 경도인지장애 · 의미기억 · 사건관련전위 · N400.

Acknowledgments

이 논문은 분당서울대학교병원 일반연구비(과제번호 : 02-2013-120)와 보건복지부 보건의료기술연구개발사업(과제번호 : HI09C1379(A092077)) 지원에 의해 이루어진 것이다.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) 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.
- 2) Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;58:397-405.
- 3) Tchakoute CT, Sainani KL, Henderson VW. Semantic memory in the clinical progression of Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol* 2017;30:81-89.
- 4) Jonker C, Geerlings MI, Schmand B. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:983-991.
- 5) Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois 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.
- 6) Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement* 2016;12:292-323.

- 7) Cuetos F, Arce N, Martinez C, Ellis AW. Word recognition in Alzheimer's disease: effects of semantic degeneration. *J Neuropsychol* 2017;11:26-39.
- 8) Hodges JR, Patterson K. Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia* 1995;33:441-459.
- 9) Perry RJ, Watson P, Hodges JR. The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia* 2000;38:252-271.
- 10) Lambon Ralph MA, Patterson K, Hodges JR. The relationship between naming and semantic knowledge for different categories in dementia of Alzheimer's type. *Neuropsychologia* 1997;35:1251-1260.
- 11) Verma M, Howard RJ. Semantic memory and language dysfunction in early Alzheimer's disease: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012;27:1209-1217.
- 12) Chi YK, Han JW, Jeong H, Park JY, Kim TH, Lee JJ, et al. Development of a screening algorithm for Alzheimer's disease using categorical verbal fluency. *PLoS One* 2014;9:e84111.
- 13) Adlam AL, Bozeat S, Arnold R, Watson P, Hodges JR. Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex* 2006;42:675-684.
- 14) Ahmed S, Arnold R, Thompson SA, Graham KS, Hodges JR. Naming of objects, faces and buildings in mild cognitive impairment. *Cortex* 2008;44:746-752.
- 15) Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JL, Berent S, Foster NL. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* 2001;58:411-416.
- 16) Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, DeKosky ST, Ganguli M. Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease: a prospective community study. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:853-858.
- 17) Clague F, Dudas RB, Thompson SA, Graham KS, Hodges JR. Multidimensional measures of person knowledge and spatial associative learning: can these be applied to the differentiation of Alzheimer's disease from frontotemporal and vascular dementia? *Neuropsychologia* 2005;43:1338-1350.
- 18) de Jager CA, Budge MM. Stability and predictability of the classification of mild cognitive impairment as assessed by episodic memory test performance over time. *Neurocase* 2005;11:72-79.
- 19) Dudas RB, Clague F, Thompson SA, Graham KS, Hodges JR. Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2005;43:1266-1276.
- 20) Lehnert J, Coutinho G, Mattos P, Moser D, Pflüger M, Gleiss A, et al. Semantic memory and depressive symptoms in patients with subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2017;29:1123-1135.
- 21) Kutas M, Hillyard SA. Event-related brain potentials to semantically inappropriate and surprisingly large words. *Biol Psychol* 1980;11:99-116.
- 22) Friedman D, Johnson R Jr. Event-related potential (ERP) studies of memory encoding and retrieval: a selective review. *Microsc Res Tech* 2000;51:6-28.
- 23) Kutas M, Federmeier KD. Thirty years and counting: finding meaning in the N400 component of the event-related brain potential (ERP). *Annu Rev Psychol* 2011;62:621-647.
- 24) Brouwer H, Crocker MW, Venhuizen NJ, Hoeks JCJ. A Neurocomputational model of the N400 and the P600 in language processing. *Cogn Sci* 2017;41:1318-1352.
- 25) Tse CY, Lee CL, Sullivan J, Garnsey SM, Dell GS, Fabiani M, et al. Imaging cortical dynamics of language processing with the event-related optical signal. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:17157-17162.
- 26) Taylor JR, Olichney JM. From amnesia to dementia: ERP studies of memory and language. *Clin EEG Neurosci* 2007;38:8-17.
- 27) Schwartz TJ, Kutas M, Butters N, Paulsen JS, Salmon DP. Electrophysiological insights into the nature of the semantic deficit in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 1996;34:827-841.
- 28) Ford JM, Woodward SH, Sullivan EV, Isaacs BG, Tinklenberg JR, Yesavage JA, et al. N400 evidence of abnormal responses to speech in Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;99:235-246.
- 29) Yang JC, Chi L, Teichholtz S, Schneider A, Nanakul R, Nowacki R, et al. ERP abnormalities elicited by word repetition in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) and amnesic MCI. *Neuropsychologia* 2014;63:34-42.
- 30) Hurley RS, Paller KA, Wieneke CA, Weintraub S, Thompson CK, Federmeier KD, et al. Electrophysiology of object naming in primary progressive aphasia. *J Neurosci* 2009;29:15762-15769.
- 31) Olichney JM, Iragui VJ, Salmon DP, Riggins BR, Morris SK, Kutas M. Absent event-related potential (ERP) word repetition effects in mild Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1319-1330.
- 32) Olichney JM, Taylor JR, Gatherwright J, Salmon DP, Bressler AJ, Kutas M, et al. Patients with MCI and N400 or P600 abnormalities are at very high risk for conversion to dementia. *Neurology* 2008;70:1763-1770.
- 33) Han JW, Kim TH, Kwak KP, Kim K, Kim BJ, Kim SG, et al. Overview of the Korean Longitudinal Study on Cognitive Aging and Dementia. *Psychiatry Investig* 2018;15:767-774.
- 34) Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004;256:240-246.
- 35) Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* 2004;134:9-21.
- 36) Lopez-Calderon J, Luck SJ. ERPLAB: an open-source toolbox for the analysis of event-related potentials. *Front Hum Neurosci* 2014;8:213.
- 37) Willers IF, Feldman ML, Allegri RF. Subclinical naming errors in mild cognitive impairment: a semantic deficit? *Dement Neuropsychol* 2008;2:217-222.
- 38) Ford JM, Askari N, Mathalon DH, Menon V, Gabrieli JD, Tinklenberg JR, et al. Event-related brain potential evidence of spared knowledge in Alzheimer's disease. *Psychol Aging* 2001;16:161-176.
- 39) Ostrosky-Solis F, Castañeda M, Pérez M, Castillo G, Bobes MA. Cognitive brain activity in Alzheimer's disease: electrophysiological response during picture semantic categorization. *J Int Neuropsychol Soc* 1998;4:415-425.
- 40) Lau EF, Phillips C, Poeppel D. A cortical network for semantics: (de)constructing the N400. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:920-933.
- 41) Gold BT, Balota DA, Jones SJ, Powell DK, Smith CD, Andersen AH. Dissociation of automatic and strategic lexical-semantics: functional magnetic resonance imaging evidence for differing roles of multiple frontotemporal regions. *J Neurosci* 2006;26:6523-6532.