https://doi.org/10.4306/jknpa.2018.57.1.2

SPECIAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2018;57(1):2-11
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

치매 및 인지장애에서의 신경심리평가

조선대학교 의과대학 의예과

서 은 현

Neuropsychological Assessment of Dementia and Cognitive Disorders

Eun Hyun Seo, PhD

Premedical Science, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

Neuropsychological assessment is concerned with the behavioral expression of brain function through a series of cognitive testing tools. These results provide the objective identification of cognitive deficits, and play a key role in the detection of dementia and related cognitive disorders. New diagnostic guidelines for Alzheimer's disease (AD) and AD biomarker models suggest that cognitive declines are evidence of advanced neurodegenerative disease. Accordingly, the traditional contribution of neuropsychological assessment in early detection and diagnosis has been brought into question. In this review, the utility of neuropsychological assessment concerning dementia and cognitive disorders has been revisited. Neuropsychological assessment still plays a role in differential diagnosis as well as diagnosis. It is also useful to document cognitive changes along the dementia trajectory and to predict progression. Neuropsychological performance can estimate functional status and predict functional changes in everyday life. Identification of cognitive strengths and weaknesses can assist in intervention planning. However, the utility of neuropsychological assessment is not guaranteed if the neuropsychological tests have insufficient reliability, validity, and normative information. Commonly used cognitive screening tests and neuropsychological test batteries were examined. Lastly, several special considerations in the assessment of older adults were discussed.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2018;57(1):2-11

KEY WORDS Neuropsychological assessment · Alzheimer's disease · Dementia · Mild cognitive impairment · Early detection · Biomarker.

Received February 2, 2018
Revised February 5, 2018
Accepted February 5, 2018

Address for correspondence
Eun Hyun Seo, PhD
Premedical Science,
College of Medicine, Chosun University,
309 Pilmun-daero, Dong-gu,
Gwangju 61452, Korea
Tel +82-62-230-7664
Fax +82-62-229-1029
E-mail ehseo@chosun.ac.kr

서 론

신경심리평가란 행동으로 표현되는 뇌기능 장애를 일련의 검사도구들을 이용해 평가하는 것으로, 치매뿐 아니라 뇌기능 장애를 가진 모든 질환에 유용하게 쓰인다. 뇌와 행동의 관계를 이해하고 이러한 정보를 임상적으로 유용하게 사용할 수 있도록 제공하는 것이 신경심리평가의 기본 목적이라 할 수 있다.[1] 인지기능 저하가 주요 임상 증상으로 나타나는 치매를 진단하는 데 있어 신경심리평가는 객관적 인지기능의 측정치로 중요한 역할을 해오고 있다. 치매의 가장 흔한 원인 질환은 알츠하이머병(Alzheimer's disease)으로, 최근 10여 년 동안 다양한 뇌영상 방법론 및 신경화학적 기술에 의해 알츠하이머병의 병리와 임상 양상에 대한 이해가 깊어짐으로써 진단의 접근법이 달라지고 있다. 특히 바이오마커(biomarker) 연구들을 통해 알츠하이머병의 병리학적 소견을 사후부검이 아니라 생존 시에 직 · 간접적으로 확인할 수 있게 되었다. 예를 들면, 알츠하이머병의 대표 병리인 베타아밀로이드(Amyloid-β) 변성 단백질 축적 소견을 양전자방출단층촬영(positron emission tomography)이나 뇌척수액 연구를 통해 확인가능하고, 알츠하이머병 특이적인 구조적 뇌 위축(structural brain atrophy) 소견이나 뇌 포도당 대사(cerebral glucose metabolism)의 이상소견 또한 뇌영상 기법들로 관찰이 가능하다.[2] 이러한 연구들을 기반으로 미국 국립노화연구소와 알츠하이머 협회(National Institute of Aging and Alzheimer Association, 이하 NIA-AA) 작업그룹은 알츠하이머병에 대한 새로운 진단 가이드라인을 제안했고,[3-6] 이는 국내에도 소개가 되었다.[7] NIA-AA 진단가이드라인의 가장 큰 특징은 현재 아무런 증상은 없지만 바이오마커가 양성인 경우인 전임상 단계에 대한 진단 가이드라인을 포함하고 있다는 것이다(예 : 전임상기 알츠하이머병 1단계인 무

 Copyright © 2018 Korean Neuropsychiatric Association

증상 대뇌 아밀로이드증). 다시 말하면, 객관적 신경심리평가로 인지 변화가 측정되기 훨씬 전에 뇌에서는 알츠하이머 병리가 시작되고 진단이 가능하다는 것이다.[4)]

지금은 뇌영상 스캔을 통해 뇌의 기능을 직접 살펴볼 수 있는 시대로, 신경심리평가를 통해 드러난 행동으로 뇌기능을 추론하는 것의 유용성이 예전에 비해 떨어지고 있다고 할 수 있다. 또한 알츠하이머병 치매 진단 가이드 라인의 급격한 변화로 임상 증상 발현 전에 바이오마커를 통한 진단이 가능해지면서, 전통적인 신경심리평가가 조기 발견에 어떤 역할을 할 수 있는지에 대한 의문이 들기도 한다. 그러나 실제 임상현장에서는 바이오마커 기법의 실행이 어려운 경우가 종종 있기 때문에 현실적인 제한점이 있는 반면, 신경심리평가는 상대적으로 실시하기 용이하다. 본 종설에서는 임상현장에서 치매를 비롯한 인지장애를 평가하는 데 있어 신경심리평가가 기여할 수 있는 부분에 대해 검토해 보고, 실제 검사도구를 선택할 때 고려해야 하는 사항을 논의한 후 국내에서 흔히 쓰이고 있는 도구 몇 개를 소개하려고 한다. 그리고 노인을 대상으로 검사를 할 때 고려할 점에 대해서 언급을 하고 마무리하도록 하겠다.

신경심리평가의 역할

신경심리평가를 하는 목적은 다양하다. 기본적으로 진단 상황에서 신경심리평가가 의뢰되고, 평가 결과는 진단과 감별진단을 할 때 유용한 정보를 제공할 수 있다. 치매와 같은 퇴행성질환은 특히 외래 추적관찰을 지속하는데, 이때 치매의 전체 단계 스펙트럼의 인지변화를 평가하고 예측하는 데도 신경심리평가가 기여하는 바가 크다. 또한 신경심리평가 결과는 대상자의 일상생활 속 기능적 상태에 대한 추정치를 제공해 줄 수 있고, 평가된 인지적 강점과 약점을 바탕으로 치료 및 관리 계획을 세우고 그 효과를 확인하는 데도 역할을 한다. 마지막으로 연구목적으로도 사용된다.

진단 및 감별진단

경도인지장애(mild cognitive impairment)나 치매를 진단한다는 것은 대상자의 인지저하가 정상 노화로 인한 것인 것인지 아니면 병리적인 원인으로 인한 것인지를 구분해내는 것이다. 나이가 들어가면서 뇌의 변화와 함께 인지변화도 나타나는데, 변화의 속도나 양상이 인지영역별로 다르기 때문에 정상 노화와 초기의 병리적 인지변화를 감별하는 것은 쉽지 않다. 예를 들어, 기억력 영역만 보더라도 정상적인 노화과정에서 변화가 생기는 기억력의 종류가 다르다. 일화적 자유회상, 작업기억, 미래기억, 그리고 맥락과 상황에 대한 세부적인 부분에 대한 기억 등은 정상적인 노화과정에서 저하되는 반면, 암묵기억, 일화적 재인 기억, 그리고 의미기억 등은 노화의 영향을 거의 받지 않는다.[8)] 이런 맥락에서 신경심리평가는 객관적 인지변화에 대한 중요한 측정치를 제공할 수 있다. 실제로, 경도인지장애나 치매 진단기준의 핵심 준거로 인지기능 저하 항목이 들어가 있다. DSM-V의 주요 및 경도 신경인지장애 모두 진단기준 'A'에 인지저하가 있어야 한다는 것이 포함되어 있고, 가급적 표준화된 신경심리검사를 통해 인지저하의 근거를 찾도록 하고 있다.[9)]

치매를 진단하는 것뿐 아니라 치매의 원인질환을 판별하고 감별진단 하는 데도 신경심리평가가 역할을 할 수 있다. 치매의 원인질환에 따라 영향받는 뇌영역이나 기능적 병태생리학이 다를 수 있고 이러한 차이는 신경심리검사 프로파일의 차이로 나타난다. 예를 들면, 알츠하이머병은 초기에 내측측두엽(entorhinal cortex, hippocampus 등)의 구조가 위축된다.[10)] 내측측두엽은 새로운 일화 기억의 형성에 중요한 구조물인데, 실제 알츠하이머병 치매의 초기 증상이 최근 기억의 저하인 것과 연관된다.[11)] 신경심리측정치 중 지연 회상 점수가 정상 노인과 경도 알츠하이머병 치매군을 높은 민감도와 특이도로 구분해주었다.[12)] 알츠하이머병 치매와 혈관성 치매의 신경심리프로파일도 구분되는 점이 있다. 혈관성 치매(vascular dementia)의 경우 병변의 위치와 크기에 따라 달라질 수 있지만, 사후부검으로 진단이 확정된 환자만을 분석한 연구들에 따르면 혈관성 치매는 집행기능 및 주의력의 저하가 알츠하이머병 치매보다 더 두드러져 있는 경우가 많다.[13,14)] 루이체 치매(dementia with Lewy bodies) 또한 알츠하이머병 치매와 구분되는 신경심리프로파일을 가지는데, 기억력보다는 시공간기능 과제와 주의력에서 손상된 수행을 보인다.[15)] 전두측두엽 치매(frontotemporal dementia)의 경우 의미 유창성(semantic fluency) 수행보다 철자 유창성(letter fluency) 수행이 더 손상되어 있고, 알츠하이머병 치매는 이와 반대의 패턴을 보인다. 이 두 유창성 검사의 차이 지수가 90%의 정확도를 가지고 알츠하이머병 치매와 전두측두엽 치매를 구분할 수 있었다.[16)] 보다 자세한 사항은 치매의 원인질환별 신경심리검사 프로파일 특성들에 대해 잘 정리한 리뷰 논문들[11,17)]을 참조하면 도움이 될 것이다. 한 가지 주의할 점은 앞서 소개한 치매의 원인질환별 신경심리프로파일의 차이가 실제 임상 현장에서 많은 경우 뚜렷하게 구분되지 않는다는 점이다. 인지기능의 저하가 일단 정상인보다는 크기 때문에 하위 인지기능 내에서의 차이 패턴이 두드러지게 나타나지 않는 경우가 많다. 알츠하이머병 치매와 다른 원인질환의 치매에서 보이는 인지저하가 실은 상대적인 차이로, 상당부분 중복된 신경심리프로파일을 보인다. 또한 피검자

개인별로 다양한 의학적 배경과 과거력을 가지고 있고 행동으로 드러나는 인지기능을 매개하고 있는 인지적(혹은 뇌의) 예비능(cognitive reserve)의 수준이 다르기 때문에 보상기전의 차이도 있다. 그러므로 감별진단을 할 때는 신경심리평가 결과뿐 아니라 개인의 의학적 과거력, 행동관찰, 실험실 결과 및 뇌영상 결과 등의 정보들을 종합해서 내리는 것이 권고된다.[17] 뇌의 병리학적 상태를 직접 확인할 수 있는 새로운 기법들의 발전으로 신경심리평가가 진단과 감별진단에 예전만큼 큰 기여를 하지 않을 수도 있으나, 기본 임상 정보로서 여전히 중요한 비중을 차지하고 있다.

치매 스펙트럼의 인지변화 평가 및 예측

알츠하이머병을 포함한 퇴행성 치매는 모두 일련의 단계를 거치고, 임상적 및 신경심리학적 특성과 병태생리학적 특성이 단계에 따라 손상이 진행된다.[18] 신경심리평가를 통해 치매의 전체 스펙트럼에서 보이는 인지증상을 시간적 궤도를 따라가며 단계 특이적 정보를 축적할 수 있다. 알츠하이머병의 경과에 따른 인지기능의 저하율이 시기별로 그리고 하위 인지영역별로 다를 수 있다. 예를 들면, 199명에 대해 알츠하이머병에 대한 임상 진단 전 10여 년과 진단 후 5여 년의 자료를 종단분석한 한 연구를 보면, 처음에 일화기억 점수가 저하되다가 임상 진단 4년 전 정도부터 안정기를 유지하고 진단 즈음 다시 저하되는 양상을 보였다.[19] 초기의 기억력 저하 후 아직 온전한 뇌 네트워크 자원을 더 활용함으로써 보완기제로 작동해 저하된 기억력 수준이 일정기간 동안 안정적으로 유지된다는 것이다.[20] 이러한 연구는 기억력 수행의 저하가 계속 진행되지 않는다고 해서 알츠하이머병이 아니라고 판단하면 안됨을 시사한다.[18] 보다 최근의 연구에서는 대규모 코호트 자료의 신경심리검사 점수들의 종단적 변화를 분석하였는데, 시간적으로 가장 처음, 즉 인지적 정상 상태부터 저하되기 시작하는 것이 숫자 따라하기 검사로 나타났고, 그 다음에 단어목록 기억, 길만들기 검사, 이름대기 검사, 그리고 Mini-Mental State Examination(이하 MMSE) 순으로 나타났다.[21] 정상과 경도인지장애의 중간단계라 할 수 있는 전경도인지장애(pre-mild cognitive impairment) 단계에서 집행기능의 저하를 보고한 다른 연구도 있다.[22] 서론에서 소개한 대로 현재의 알츠하이머병 진단은 겉으로 드러나는 인지변화가 없는 무증상 단계에서부터 진단이 시작된다. 문자 그대로 무증상 단계인데, 이 단계에서 인지기능의 변화를 민감하게 탐지할 수 있는 신경심리검사에 대한 연구가 현재 진행되고 있다. 한 시점의 인지기능보다는 반복적인 평가를 통한 인지변화지수(cognitive progression score)가 치매의 매우 초기 단계의 변화를 반영해 줄 수 있을 것으로 기대되고 있다.[21] 이러한 결과들을 종합해 보면, 초기의 변화를 민감하게 탐지하기 위해서는 기억력 검사뿐 아니라 주의력 및 집행기능 검사 도구도 포함시켜야 하며, 한 번의 평가보다는 여러 번의 평가를 통해 변화의 정도를 살펴보는 것이 권고된다.

치매의 시간적 궤도를 따라 평가를 하는 것뿐 아니라, 신경심리수행점수는 앞으로의 경과를 예측하는 데도 유용하다. 단어목록 기억 검사(특히 지연회상 절차)는 경도인지장애에서 치매 혹은 알츠하이머병 치매로 전환될 사람과 그렇지 않을 사람을 예측해주는 측정치로 자주 보고되고 있다.[23,24] 기억력 검사뿐 아니라 집행기능과 같은 다른 인지영역의 측정치도 치매로의 전환을 잘 예측한다고 보고되고 있다.[25,26] 최근 국내 연구진이 주요 신경심리수행 패턴이 주요 변수로 들어간 예측모델을 통해 경도인지장애에서 치매로의 진행 가능성에 대한 위험점수를 계산하는 접근법을 제안했다.[27] 치매스펙트럼상에서 더 앞 단계, 즉 정상군에서 경도인지장애를 예측하는 연구도 있는데, 일화기억 수행이 나쁘거나[28,29] 집행기능이 나쁜 경우[30] 경도인지장애로 진행될 가능성이 더 높다고 보고되었다.

기능적 상태에 대한 객관적 추정

치매나 인지장애 환자에게 실질적으로 중요한 측면은 일상생활 속에서 얼마나 잘 기능하며 지낼 수 있는지 여부이다. 일상생활활동(activities of daily living)이나 도구적 일상생활활동(instrumental activities of daily living)에는 개인 위생관리를 비롯해 약 복용하기, 쇼핑하기, 돈 관리하기, 집안일 하기, 요리하기, 취미생활하기 등이 포함된다. 이러한 활동들은 신경심리수행, 특히 기억력이나 집행기능 측정치와 높은 상관관계가 있다고 알려져 있다.[31] 뿐만 아니라 신경심리수행 점수를 토대로 미래의 일상생활 기능의 손상을 예측해줄 수 있다.[32] 이러한 기능적 상태에 대한 정보와 예측이 대상자나 보호자에게 실생활에서는 매우 중요하고 치료계획을 세우는 데도 유용하다고 할 수 있다.

치료계획 및 치료평가

특정 뇌병리가 실제 환자에게 어떤 행동적 변화를 일으켰는가에 대한 정보는 진단 이후 환자를 관리하고 치료계획을 세우는 데 매우 중요하다. 또한 대상자의 인지적 강점과 약점, 질병으로 인해 겪고 있는 심리적 변화와 이런 변화가 행동에 미치는 영향을 이해하고 있어야 합리적인 치료 계획을 세울 수 있다.[1] 신경심리평가결과는 이런 측면에서 유용한 정보를 제공할 수 있다. 전반적인 신경심리평가를 통해 대상자의 인지적 손상 영역뿐 아니라 잔존능력에 대한 정보를

제공함으로써 추후 인지재활치료에서 이를 활용해 개별화된 치료계획을 세우는 데 도움이 될 수 있다. 또한 치료의 효과를 평가할 때 신경심리수행 변화 점수가 객관적 측정치로 사용될 수 있다.

연 구

신경심리평가는 마음-몸 관계(mind-body problem)에 대한 연구를 하는 데 적합한 도구이다.[1)] 뇌기능과 관련된 행동적 표현을 표준화된 방식으로 체계적으로 접근해 행동의 정량화를 이끌어내고 이는 다양한 목적의 과학적 연구에 기여할 수 있다. 치매 및 인지장애 치료의 후보군이 되는 약물 효과 검증연구에 신경심리수행점수는 오랫동안 객관적인 치료효과의 측정치로 그 역할을 해왔다. National Institutes of Health(NIH)의 정의에 의하면 바이오마커란 정상적인 생물학적 과정(biologic processes)과 병인학적 과정(pathogenic processes), 그리고 치료적 개입의 약물학적 반응(pharmacologic responses)에 대한 지표로, 객관적으로 측정할 수 있다는 특징을 지닌다고 한다.[33)] Fields 등[18)]은 신경심리평가는 정상 노화와 병인학적 노화 과정에서 보이는 인지기능의 변화를 측정하는 지표가 되고, 치매 치료 효과를 검증하는 데도 객관적 지표로 쓰이고 있어, 바이오마커의 정의에 모두 부합한다고 주장하였다. 따라서 치매의 바이오마커 연구에 신경심리평가는 큰 역할을 할 수 있을 것이라 기대된다. 현재는 치매 스펙트럼의 맨 앞 단계에서 보다 민감한 바이오마커로 작용할 수 있는 신경심리측정치를 개발하고 검증하기 위한 연구들이 진행되고 있다.[34-36)]

임상 현장에서 신경심리검사 도구의 선택

신경심리평가의 '평가'라는 용어는 통상 검사뿐 아니라 면담, 행동관찰, 그리고 전문적 소견까지 포함된 것을 말하고, '검사'는 도구자체를 말한다. 신경심리검사를 제대로 하기 위해서는 검사자가 신경심리 전문지식과 관련 질환에 대한 충분한 이해를 가지고 있어야 한다. 임상 현장에서 신경심리평가를 할 때 사용할 적합한 검사를 선택하는 것은 중요하다. 평가하고자 하는 대상자와 관련되어 있는 인지적 및 행동적 변화를 '체계적으로' 평가하기에 적합하고 '표준화'된 도구를 사용해야 한다.[1)] 검사를 선택할 때는 그 도구가 기본적으로 일반적인 심리측정적 특징을 충족하는지 확인해야 한다. 다시 말하면, 도구의 신뢰도와 타당도가 확보되어 있어야 하고 적절한 크기의 규준자료가 제공되어야 한다. 검사의 신뢰도란 대상자에게 동일한 검사를 반복했을 때 안정적으로 측정되어야 함을 의미한다.[37)] 노년기 인지기능의 평가는 한 번만 하기보다는 간격을 두고 검사를 반복하면서 인지기능의 변화 추이를 보는 것이 전임상 단계에서부터 치매 진단에 이르기까지의 경과를 이해하는 데 특히 더 중요하다.[38)] 검사 자체의 안정성이 떨어지면 평가로 얻어진 점수의 변화가 실제 대상자의 인지변화를 제대로 반영했다고 보기 어렵다. 따라서 신경심리검사의 신뢰도는 기본이면서도 중요한 요건이 된다. 검사의 타당도란 측정하고자 하는 것을 얼마나 잘 측정하느냐의 문제로,[37)] 신경심리검사가 측정하고자 하는 인지기능을 제대로 측정해야 한다. 예를 들면, 치매나 인지장애 집단과 정상인 집단의 신경심리검사 수행 점수가 유의한 차이가 있다면 그 검사가 인지저하를 타당하게 측정하므로 변별타당도가 있다고 볼 수 있다. 또한 검사집 내의 여러 개 개별 소검사들이 동일한 인지영역을 평가하는 검사들끼리 하나의 요인으로 묶이고 5개 주요 인지영역들을 포괄한다면 구성타당도가 있다고 볼 수 있다. 마지막으로, 신경심리검사 수행 점수를 의미 있게 해석하기 위해서는 규준자료가 제공되어야 한다. 임상 현장에서의 신경심리검사는 주로 대상자의 인지적 결함을 측정하는 것이다. 이를 위해서는 현재 대상자의 수행 점수 자체만으로는 해석하기가 어렵고 결함측정을 위한 비교 기준이 있어야 한다. 그 비교기준에는 크게 두 가지가 있는데, 정상적인 수행이라 가정할 수 있는 규준 정보(normative information)와 그 개인의 과거 기능이 그것이다.[1)] 신경심리평가를 할 때는 이 두 비교규준을 모두 적용해서 결과를 해석해야 한다. 그런데 정상적인 인지기능은 나이의 영향을 받는데, 하위 인지기능의 종류에 따라 제각기 상이한 패턴과 속도로 변화한다.[39)] 같은 맥락에서 성별이나 교육 수준에 따라 '정상'이라 볼 수 있는 점수의 수준이 달라진다. 이러한 이유로 흔히 쓰이는 신경심리검사 도구들은 대체로 연령과 교육수준, 그리고 성별에 따른 규준연구가 되어 있다.[40)] 또한 인종이나 문화가 달라지면 '정상적인 수행' 점수의 기준이 달라질 수 있기 때문에 한국 노인들을 평가하기 위해서는 한국 정상 노인 규준이 필요하다. 이러한 규준정보를 통해 검사 수행 점수를 해석할 수 있다. 한편, 치매의 가장 강력한 위험인자가 고연령이기 때문에 연령 규준을 사용하는 경우 신경심리측정치가 가지고 있는 민감도를 과소평가하게 될 수 있음을 주의해야 한다.[41)] 국내의 치매 및 인지장애에 대한 신경심리검사들은 대체로 신뢰도와 타당도가 갖추어져 있고 노인 규준자료를 제공하고 있다.[42-46)]

이렇게 신경심리검사의 기본적인 심리측정적 요소가 갖추어져 있는 경우 그 다음으로 고려해야 할 사항은 주로 평가하게 될 대상자 특성에 맞는 것을 선택하는 것이다. 신경심리평가를 적용할 주 대상자의 연령층에 맞는 규준을 제공하는 검사를 택해야 하는 것은 기본이다. 치매 및 경도인지장

애에 대한 정밀평가가 주 목적인 경우에는 특히 기억력을 비롯한 전반적인 인지영역에 대한 평가 도구가 잘 구비된 것으로 선택한다. 기억력의 경우 일화기억력 검사 도구에 언어적 기억력과 비언어적 기억력 평가가 모두 포함되며, 기억절차의 측면에서 즉각 기억과 지연 회상, 그리고 재인기억이 모두 포함된 것이어야 치매의 다양한 원인질환을 감별하는 데 도움이 될 수 있다. 또한 검사 도구의 바닥효과(floor effect)와 천정효과(ceiling effect)에 대한 고려도 중요한데, 집행기능(executive function) 평가도구의 경우 대체적으로 검사의 난이도가 높은 경향이 있어 교육수준이 낮은 노인을 대상으로 검사를 할 때에는 바닥효과가 나타나 수행점수를 해석하는 것이 곤란해 질 수 있다. 예를 들면, 길만들기 검사 B(trail making test part B)의 경우 저학력층 정상 노인의 수행자체가 50% 미만의 성공률을 보이고 있기 때문에[47] 해당검사에서 실패했더라도 집행기능의 유의한 저하가 있다고 해석하기가 어렵게 된다.

국내 신경심리검사들

치매 및 노년기 인지장애를 평가하기 위해 국내에서 주로 쓰이고 있는 대표적인 신경심리검사들을 소개하고자 한다. 신뢰도와 타당도가 검증되고 표준화되어 한국 노인규준을 제공하고 있는 검사들 중심으로 살펴보겠다. 신경심리검사 도구들이 평가하는 인지 영역은 통상 주의력(attention), 기억력(memory), 언어능력(language), 시공간 능력(visuospatial ability), 그리고 집행기능(executive function)의 크게 다섯 가지이다. 각 인지 영역을 평가하는 개별 도구들이 있고, 이러한 영역을 모두 포괄하도록 여러 소검사들로 구성된 배터리(battery) 혹은 검사집이 있다. 실제 임상 현장에서 치매를 염두하고 신경심리평가를 할 때 개별 인지영역만 검사하는 경우는 드물다. 따라서 주로 사용되고 있는 인지 선별검사와 신경심리검사집 중심으로 소개하려고 한다. 아울러, 규준정보와 함께 결함측정의 중요한 기준이 될 수 있는 병전기능 추정치 또한 살펴볼 것이다.

인지 선별검사

선별검사(screening test)는 비교적 간단한 검사를 통해 인지저하 가능성이 높은 대상자를 가려내는 것을 목적으로 한다. 선별된 대상자들은 보다 자세한 검사, 즉 신경심리검사 배터리 등을 비롯한 포괄적인 치매 평가를 받게 된다. 그러므로 선별검사는 잠재적인 인지적 문제를 지닌 사람을 가능한 잘 골라 줄 수 있도록 민감도가 높은 것이 바람직하다. 가장 널리 쓰이고 있는 선별검사 도구가 간이정신상태검사(MMSE)이다.[48] 치매에 대한 선별검사로 개발된 것은 아니지만 전세계적으로 치매선별검사의 대표 검사로 자리잡고 있다. 국내에는 여러 버전의 MMSE가 표준화되어 사용 중인데, Korean version of MMSE(이하 MMSE-K),[49] Korean MMSE (이하 K-MMSE),[50] MMSE in the Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (이하 CERAD) assessment battery(이하 MMSE-KC),[51] 그리고 가장 최근에 표준화된 Korean version of MMSE for Dementia Screening(이하 MMSE-DS)이 그것이다.[52] MMSE-DS는 기존의 여러 MMSE가 가지고 있는 약점을 보완하고 단일화된 치매 선별검사를 마련하기 위해 개발되어 현재 보건복지부의 치매 조기검진 사업에서 사용하고 있다. MMSE는 19문항의 30점 만점인 검사로, 시간과 장소 지남력 각각 5점, 주의력 5점, 기억등록 3점, 기억회상 3점. 구성능력 1점, 그리고 MMSE-K와 K-MMSE는 언어능력이 8점, MMSE-KC와 MMSE-DS는 언어능력 6점과 판단력 2점으로 구성되어 있다. 이렇게 인지영역 전반을 아우르는 문항들로 구성되어 있어 MMSE 총점은 대상자의 전반적 인지기능의 지표로도 유용하게 쓰인다.[53,54] 같은 항목을 측정하더라도 세부적인 질문 문항은 다소간 차이가 있다. 또한 각 버전들은 인구통계학적 정보로 층화를 이룬 정상노인 규준을 제공하고 있다. 일반적으로 규준 평균의 1.5표준편차 아래 점수를 기준으로 치매 위험군으로 분류하게 되는데, 대상자의 연령과 성별, 그리고 교육수준에 따라 이 기준점수는 달라지고, 각 버전에서 제공하는 규준에 따라서도 이 점수가 달라진다. 따라서 여러 버전의 MMSE 중 자신이 사용하고 있는 MMSE의 특징을 알고 해당 버전의 규준을 사용하는 것이 중요하다. 예를 들면 동일한 24점이라도 어떤 버전의 MMSE를 사용했는지에 따라 그 점수가 치매 위험군에 해당하는 점수가 될 수도 있고 정상군에 해당하는 점수가 될 수도 있기 때문이다. 비교적 간편한 시행으로 선별을 할 수 있다는 장점이 있는 반면, 몇 가지 주의사항도 있다. MMSE 검사는 말 그대로 선별검사이기 때문에 치매 위험군으로 분류되었다고 해서 치매인 것이 아니고, 혹은 정상군으로 분류되었다고 해서 더 이상 걱정하지 않아도 되는 것은 아니다. 예컨대, 최근 한 연구에서 K-MMSE가 인지손상에 대한 위양성(false positive)이 10.1%, 위음성(false negative)이 51.2%라는 보고를 했다.[55] 다시 말하면, MMSE로 치매 위험군으로 분류된 10명 중 1명은 정밀신경심리평가상 정상이었고, 정상군으로 분류된 2명 중 1명은 정밀신경심리평가에서 인지손상이 있는 것으로 나타났음을 의미한다. 또 다른 주의사항으로, MMSE는 점수범위가 0~30점으로 검사의 난이도 범위가 좁아 천정효과(ceiling effect)가 있을 수 있다. 특히 교육수준이 높은 대상자이

거나 단지 경미한 인지저하만 있는 경우는 민감하게 탐지하지 못한다는 단점이 있다. 아울러, 평가하는 인지영역 중 집행기능에 대한 문항이 부족하다는 점도 유의해야 한다. 이러한 단점들을 보완하여 수정판 MMSE(modified-MMSE, 3MS)에서는 집행기능 측정치를 보완하고 점수범위를 100점까지 확장해 개발되었고[56] 국내 표준화 연구도 진행된 바 있다.[57] 그러나 선별검사의 강점인 신속한 시행이라는 측면에서 제한점이 있어 MMSE만큼 사용되지는 못하고 있다.

MMSE보다 덜 쓰이고 있지만, 경도인지장애를 MMSE보다 잘 선별하기 위해 개발된 검사인 몬트리올 인지평가(The Montreal Cognitive Assessment, 이하 MoCA)가 있다.[58] MMSE에서 부족했던 주의력 및 집행기능 문항을 대폭 추가해서 주의력 6점, 집행기능 4점, 구성능력 4점, 기억력 5점, 언어기능 5점, 그리고 지남력 6점으로 총점은 MMSE와 동일하게 30점이다. 한국판 MoCA는 398명의 정상 노인을 대상으로 연령과 교육수준에 따른 규준을 제공하고 있다.[59] 연구에 의하면, 한국판 MoCA는 MMSE보다 경도인지장애나 혈관성 인지장애를 잘 선별하였고,[59,60] 혈관성 치매는 MMSE만큼 잘 분류하는 것으로 나타났다.[59] MoCA 점수가 MMSE보다 정상노화 관련 인지변화를 더 민감하게 탐지할 수 있다는 보고가 있어,[61] 매우 초기의 전반적 인지기능의 지표로 사용될 수 있어 보이나, 우리나라 노인 인구에 대한 연구는 앞으로 더 필요하다.

신경심리검사집(Neuropsychological assessment battery)

신경심리검사집이란 단일 검사가 아니라 일련의 검사 도구들로 구성되어 주요 인지기능들을 포괄하여 평가할 수 있도록 만든 것이다. 일반적으로 선별검사를 통해 인지저하 위험군으로 판정된 대상자에게 보다 종합적이고 심도 있는 인지기능 평가를 할 때 신경심리검사집을 적용한다. 전국 치매 조기검진 사업의 공식 도구인 CERAD 신경심리평가집과 서울신경심리평가(Seoul Neuropsychological Screening Battery)를 소개하고, 그 외에도 임상 현장에서 쓰이고 있는 한국판 치매평가검사(Korean-Dementia Rating Scale)와 약물연구에 주로 쓰이고 있는 알츠하이머병 평가척도(Alzheimer's Disease Assessment Scale, 이하 ADAS)에 대해서도 간단히 살펴보겠다.

CERAD 신경심리평가집은 CERAD 임상평가집과 한 세트로 원래 미국 알츠하이머병 연구 협의체에서 환자와 정상 대조군을 등록하기 위해 개발한 도구이다. 치매와 관련 깊은 인지영역들을 포괄하면서도 노인에게 적용하기에 무리가 없도록 검사가 구성되었다. 우리나라에서는 2002년에 표준화된 이후 2015년에 2판이 출간되었다.[62] CERAD 신경심리평가집에는 50~89세의 1987명의 정상노인(주로 서울, 경기 거주)의 수행을 연령과 성별 그리고 교육수준으로 세분화한 규준 정보가 포함되어 있다. 소검사들은 기억력(언어적 즉각회상, 언어적 및 비언어적 지연회상, 그리고 언어적 재인), 언어능력(유창성 및 이름대기), 시공간능력, 그리고 집행기능(길만들기 검사와 스트룹)을 평가하도록 구성되어 있고 MMSE-KC도 포함되어 있다. 한편, 스트룹 검사는 원저에는 없는데 한국판의 제2판에 새로 추가된 것으로 기존 검사집에서 집행기능 평가를 더욱 보강하였다. 단어목록의 개수나 제시하는 그림 자극 수가 비교적 적어, 노인인구에 대해 수월하게 실시할 수 있고 검사소요시간이 30~40분으로 짧다. 또한 총점에 대한 규준도 제공하고 있어 세부 인지영역별 수행뿐 아니라 전반적 인지기능에 대한 지표로 활용할 수 있어 추적관찰 등 임상 현장에서 유용하다.[63] 검사의 간편성과 수월성은 큰 장점이 되기도 하지만, 이 특징 때문에 매우 초기의 경미한 인지변화나 병전기능수준이 높은 대상자의 변화를 탐지하고자 할 때에는 추가적인 검사가 더 필요할 수 있다.

서울신경심리검사는 치매와 경도인지장애에 대한 평가를 목적으로 개발된 종합적인 신경심리검사집으로 인지기능 전반에 대한 다양한 소검사들로 구성되어 있다.[64] 2003년에 개발된 이후 2012년에 2판이 출간되었다. 45~90세의 1067명의 정상 장노년(전국, 대중소도시 농어촌에 거주)의 수행이 연령과 성별 그리고 교육수준으로 세분화된 규준 정보로 제시되어있다. 문맹에 대한 규준정보도 따로 제시하고 있으나 해당 샘플의 사이즈가 적다는 점을 주의해야 한다. 주의집중능력, 언어 및 관련 기능, 시공간 기능, 기억력, 전두엽/집행기능을 평가하는 다양한 소검사들이 포함되어 있어 인지기능 소검사만 해서 31개가 된다. 공식적인 서울신경심리검사에는 인지기능뿐 아니라 노인우울증 척도, 일상생활동작평가 척도, 그리고 임상치매척도 등이 포함되어 있다(CERAD 평가집의 경우 이 부분은 임상평가집에 포함되어 있다). 서울신경심리검사의 장점은 각 인지영역별로 심층적인 평가가 가능하도록 폭넓은 난이도의 검사들이 포함되어 있다는 것이다. 비록 규준의 각 셀별 샘플사이즈가 크진 않지만, 중년의 대상자부터 적용 가능하다. 그러나 검사 소요시간이 약 2시간 정도로, 피로하기 쉬운 노인인구에게 적용할 때 부담이 될 수 있고, 특히 인지기능 저하가 진행된 피검자나 교육수준이 낮은 경우 검사를 끝까지 수행하는 데 어려움이 있을 수 있다. 이런 이유로 알츠하이머병과 혈관성 인지장애의 특성에 민감하고 전체 인지 영역을 포괄하면서도 검사 시간이 40분을 넘지 않도록 일부 검사만을 골라서 단축형(Seoul Neuropsychological Screening Battery-Core)을 개발하고 단축

형의 경우 총점 또한 제공하고 있다.[65]

한국판 치매평가 검사(Korean-Dementia Rating Scale)는 Dementia Rating Scale[66]의 한국판으로, 치매를 평가하기 위한 신경심리검사집으로는 국내에 가장 처음으로 소개되었다고 볼 수 있다. 1998년에 국내노인을 대상으로 표준화한 후 2010년에 규준자료를 추가하여 제2판을 출판하였다.[67] 50~89세의 785명 정상노인의 수행이 규준 정보로 제시된다. 주의력, 집행기능(관리 및 개념화), 시공간 구성능력, 기억력, 언어능력을 평가하는 간단한 소검사들로 구성되어 있고 총점을 제공한다. 검사 소요시간은 약 30분 정도로 노인인구를 대상으로 수월하게 실시 가능하다. 그러나 매우 초기의 경미한 인지변화나 기능수준이 높은 대상자의 변화를 탐지하는 데 충분치 못할 수 있다.

알츠하이머병 평가척도(ADAS)는 알츠하이머병 치매 환자의 인지기능(ADAS-cognitive subscale, 이하 ADAS-Cog) 및 비인지기능(ADAS-noncognitive subscale)의 심각도를 평가하기 위해 개발되었다.[68] ADAS-Cog는 11개의 소검사 항목으로 구성되어 있는데, 처음 8개 항목은 기억, 언어, 시공간기능, 실행기능, 지남력 등에 대한 피검자의 인지 수행을 근거로 점수를 주고, 나머지 3개 항목은 검사하는 동안 피검자의 행동관찰을 근거로 평정(rating)한다. ADAS-Cog는 각 소검사 항목의 오류의 수를 합산한 총점으로 나타내며 70점이 만점이다. ADAS-Cog 총점은 치매의 중등도에 따른 인지변화를 추적하는 데 유용하다고 알려져 있어 치매 관련 약물의 효과 검증하는 대부분의 연구에서 ADAS-Cog를 객관적 결과치로 사용하고 있다. 그러나 11개 소검사 중 7개에서 천정효과가 나타나는 것으로 보고되고 있어[69] 기능 수준이 높은 대상자들에게 적용하는 것에는 제한이 있다. 2002년 한국판 ADAS-Cog가 개발되었으나[70] 노인규준자료를 제공하고 있지 않아 앞서 소개한 검사집들에 비해 약물연구 외에 임상 현장에서는 별로 쓰이지 않고 있다.

병전기능평가

치매를 진단할 때 대상자의 인지저하가 이전의 수행 수준에 비해 현저해야 한다는 주요 준거가 있어,[9] 병전기능을 추정하는 것은 정확한 진단에 필수적이다. 또한 진단뿐 아니라 현재의 인지기능을 신뢰할 수 있게 해석하고 인지기능의 변화를 제대로 탐지하려면 그 대상자의 병전기능에 대한 정보를 아는 것이 중요하다. 대체로 교육수준이나 직업 등을 통해서 병전기능을 추정하지만 이는 대강의 짐작만 가능할 뿐 보다 체계적이고 객관적인 측정치가 필요하다. 통상 치매가 진행될수록 인지기능의 저하는 더 크게 나타나지만, 세부 인지영역들이 모두 같은 속도로 저하하는 것이 아니기 때문에 상대적으로 치매의 영향을 덜 받아 보존이 되는 인지영역이 있다. 이렇게 보존되어 있는 인지기능을 잘 평가한다면 이를 통해 대상자의 병전기능을 추정해 볼 수 있을 것이다. 이러한 특성을 이용해서 병전기능 추정치로 개발되어 널리 쓰이고 있는 것이 단어읽기 검사이다. 대표적인 것이 성인읽기검사(National Adult Reading Test)[71]로 불규칙 단어목록을 읽도록 하고 오류의 개수를 점수화한 후, 회귀식을 통해 병전지능(언어성 지능) 추정치를 계산할 수 있다. 국내에서도 50개의 한글단어 목록에 대한 읽기검사(Korean Adult Reading Test)가 최근에 개발되었다.[72] 50개의 단어를 하나씩 읽게 하고 틀리게 읽는 문항에 대한 오류점수를 매기는 방식으로 5분 정도의 시간이 소요된다. 알츠하이머병 치매 환자의 병전지능 추정치로서의 타당도가 입증되었고,[72] 비교적 간단히 시행하고 채점할 수 있어 앞으로 임상적 유용성이 크다고 할 수 있겠다.

노인에 대한 신경심리평가 시 고려해야 할 점

신경심리평가를 하는 근본적인 목적은 평가 자체가 아니고 일상생활 속에서 그 사람의 실제 능력의 표본을 타당하게 얻는 것이다. 타당한 행동 평가를 위해서는 최상의 수행을 이끌어 내는 것이 중요하다.[1] 신경심리평가를 비롯한 모든 심리측정적 평가는 기본적으로 표준화된 실시방법과 채점기준을 엄격하게 따라야 한다. 그러나 "검사의 목적은 항상 환자가 할 수 있는 최상의 수행을 얻어내는데 있다("The goal of testing is always to obtain the best performance the patient is capable of producing." S.R. Heaton과 R.K. Heaton, 1981)"는 말처럼 노인을 대상으로 평가할 때는 최상의 수행을 얻어내기 위한 추가적인 노력이 필요하다. 대부분의 노인들은 책상 앞에 앉아 연필과 종이를 가지고 검사자의 지시에 따라 수행을 하는 평가 방식에 익숙하지 않기 때문에 검사실에서의 평가 상황에 얼른 적응이 안 될 수 있다. 또한 노화로 인한 시 · 청각 기능의 저하, 운동 강도와 속도의 감소, 인지적 유연성과 적응력 감소, 에너지 수준 저하, 만성 질환과 관련한 불쾌감, 우울증과 수면장애의 높은 유병률, 그리고 쉽게 좌절하고 피로해 하는 등,[39] 노화의 다양한 특성들이 검사 수행에 영향을 줄 수 있기 때문에 이 부분에 대한 평가자의 사려 깊음이 필요하다. 무엇보다도 노인을 검사할 때 가장 중요한 요인이 검사에 대한 협조와 동기이다.[73] 따라서 검사 시작 전 검사의 필요성과 절차에 대한 세심한 설명을 하는데 젊은이들보다 노인들에게는 더 많은 시간을 투자하는 것이 좋다. 보다 편안하고 서두르지 않는 방식으로 검사를 진행하고 되도록 스트레스를 최소화하면서 검사를 마칠

수 있도록 격려한다. 돋보기나 보청기 착용을 권함으로써 감각적 저하에 대한 보완을 할 수 있도록 하며, 반드시 보호자와 독립적으로 평가를 한다. 채점된 점수는 대상자가 볼 수 없도록 하고 반응은 그대로 기록하는 것이 좋다(통상 노인 대상자보다 더 젊은 검사자가 평가를 하게 되므로, 대상자의 성장배경에서 사용하던 언어로 답한 경우 채점오류가 생길 수 있어 이를 추후에 교정할 수 있도록 하기 위함이다). 아울러, Lezak 등[1]의 지적대로, 검사의 시작보다 마칠 때 대상자가 더 좋은 느낌을 가질 수 있도록 상호 협력하는 분위기 속에서 검사를 진행하고, 검사 후 자신에 대한 이해가 깊어졌음을 느낄 수 있도록 하는 것이 바람직하다.

보다 일반적인 사항으로는, 검사의 매뉴얼에서 제시하는 표준화된 방식과 시행지침을 반드시 준수해야 한다. 검사자의 사소한 수정이 대상자의 수행에 영향을 줄 수 있게 되고, 결과적으로 그 검사 점수를 해당 규준을 토대로 해석하는 것이 곤란해질 수 있기 때문이다. 표준화된 방식에서 수정이 필요한 검사 상황에서는 신중하게 판단해야 한다. 신경심리검사집의 경우 각 소검사의 제시순서 또한 수행에 영향을 줄 수 있다. 통상 언어적 검사와 비언어적 검사를 번갈아 실시하고, 피로감의 영향을 쉽게 받을 수 있는 검사는 먼저 시행하고, 순서상 다음 시행을 방해할 수 있는 검사는 되도록 피한다(예를 들면, 언어적 지연 회상 검사 전에 언어적 과제 피하기). 해당 검사집의 매뉴얼에서 권고하는 순서대로 하는 것이 바람직하다.

요약 및 결언

선진국보다 빠른 속도로 고령 사회에 근접하고 있는 우리나라는 치매의 예방과 위험군의 조기 발견 문제가 주요 사회적 관심사가 되고 있다. 알츠하이머병 치매 진단 가이드라인의 급격한 변화로 전통적인 신경심리학적 접근의 역할이 축소될 우려가 있는 가운데, 신경심리평가의 목적과 유용성에 대해 되짚어 보았다. 신경심리평가는 인지장애 진단의 핵심인 인지저하에 대한 객관적 근거를 제공함은 물론 신경심리검사 수행패턴을 통해 원인질환에 대한 감별 진단에도 유용한 정보를 줄 수 있다. 신경심리측정치는 뇌영상이나 뇌척수액 바이오마커에 비해 임상 현장에서 실시가 용이해 실질적인 바이오마커로서의 역할 또한 기대된다. 치매 스펙트럼의 맨 앞 단계라 할 수 있는 무증상 단계의 알츠하이머병 위험군을 탐지하는 데 민감한 신경심리측정치를 개발하고 검증하려는 연구들이 그 뒷받침이 되어 줄 것이다. 실제 임상 현장에서 신경심리 검사도구를 선택할 때는 기본적으로 검사의 신뢰도와 타당도가 확보되고 의미 있는 결과 해석을 위한 정상 규준자료가 있는 것으로 해야 한다. 또한 검사의 주 대상자 특성을 고려해 바닥효과나 천정효과를 피할 수 있는 것으로 선택하는 것이 좋다. 국내에서 흔히 사용되고 있는 MMSE의 여러 버전들과 신경심리검사집들 각각의 장단점을 이해하고 필요에 따라 선택적으로 사용할 수 있다. 해당 검사에서 제공하는 표준적인 시행절차와 채점 기준은 반드시 준수해야 한다. 이를 위해서는 신경심리학적 배경지식이 있고 해당 검사에 대한 훈련이 충분히 된 검사자가 실시하는 것이 필요하다.

훌륭한 검사도구를 사용하고 그 검사에 대해 충실히 이해를 하는 것보다 더 본질적인 것은 우리가 신경심리평가를 '대상자를 위해서' 한다는 사실이다. 평가 결과만 중요한 것이 아니라 평가하는 그 순간 또한 중요하다. 코호트 효과로 인한 지필 방식 수행의 어색함, 감각 및 운동 기능의 저하, 쉽게 피로해짐 등 검사에 영향을 줄 수 있는 다양한 노화 관련 변화와 특성을 세심하게 고려하여 평가를 진행할 수 있도록 노력하는 것이 바람직하다. 상호협력의 분위기에서 대상자의 최상의 수행을 이끌어 내는 것이 신경심리평가의 목적이라는 점을 간과하지 말아야 한다.

중심 단어 : 신경심리평가 · 알츠하이머병 · 치매 · 경도인지장애 · 조기 검진 · 바이오마커.

Conflicts of Interest

The author has no financial conflicts of interest.

REFERENCES

1) Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. Neuropsychological assessment. New York, NY: Oxford University Press;2012.
2) Hampel H, Frank R, Broich K, Teipel SJ, Katz RG, Hardy J, et al. Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. Nat Rev Drug Discov 2010;9:560-574.
3) 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.
4) Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011;7:257-262.
5) 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.
6) 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.
7) Lee DY, Sohn BK. New diagnostic criteria for Alzheimer's disease:

NIA-AA diagnostic guidelines. J Korean Geriatr Psythiatry 2012;16: 7-12.
8) Stuss DT, Knight RT. Principles of frontal lobe function. New York, NY: Oxford University Press;2013.
9) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). Washington, DC: American Psychiatric Association Pub;2013.
10) Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 1991;82:239-259.
11) Salmon DP, Bondi MW. Neuropsychological assessment of dementia. Annu Rev Psychol 2009;60:257-282.
12) Salmon DP, Thomas RG, Pay MM, Booth A, Hofstetter CR, Thal LJ, et al. Alzheimer's disease can be accurately diagnosed in very mildly impaired individuals. Neurology 2002;59:1022-1028.
13) Desmond DW. The neuropsychology of vascular cognitive impairment: is there a specific cognitive deficit? J Neurol Sci 2004;226:3-7.
14) Reed BR, Mungas DM, Kramer JH, Ellis W, Vinters HV, Zarow C, et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. Brain 2007;130(Pt 3): 731-739.
15) Marui W, Iseki E, Kato M, Akatsu H, Kosaka K. Pathological entity of dementia with Lewy bodies and its differentiation from Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 2004;108:121-128.
16) Rascovsky K, Salmon DP, Hansen LA, Thal LJ, Galasko D. Disparate letter and semantic category fluency deficits in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Neuropsychology 2007;21:20-30.
17) Karantzoulis S, Galvin JE. Distinguishing Alzheimer's disease from other major forms of dementia. Expert Rev Neurother 2011;11:1579-1591.
18) Fields JA, Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE. Neuropsychological assessment of patients with dementing illness. Nat Rev Neurol 2011;7: 677-687.
19) Smith GE, Pankratz VS, Negash S, Machulda MM, Petersen RC, Boeve BF, et al. A plateau in pre-Alzheimer memory decline: evidence for compensatory mechanisms? Neurology 2007;69:133-139.
20) Grady CL, McIntosh AR, Beig S, Keightley ML, Burian H, Black SE. Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. J Neurosci 2003;23:986-993.
21) Bilgel M, Koscik RL, An Y, Prince JL, Resnick SM, Johnson SC, et al. Temporal order of Alzheimer's disease-related cognitive marker changes in BLSA and WRAP longitudinal studies. J Alzheimers Dis 2017; 59:1335-1347.
22) Seo EH, Kim H, Lee KH, Choo IH. Altered executive function in pre-mild cognitive impairment. J Alzheimers Dis 2016;54:933-940.
23) Gallucci M, Di Battista ME, Battistella G, Falcone C, Bisiacchi PS, Di Giorgi E. Neuropsychological tools to predict conversion from amnestic mild cognitive impairment to dementia. The TREDEM Registry. Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn 2017:1-11.
24) Li K, Chan W, Doody RS, Quinn J, Luo S; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Prediction of conversion to Alzheimer's disease with longitudinal measures and time-to-event data. J Alzheimers Dis 2017;58:361-371.
25) Clark DG, McLaughlin PM, Woo E, Hwang K, Hurtz S, Ramirez L, et al. Novel verbal fluency scores and structural brain imaging for prediction of cognitive outcome in mild cognitive impairment. Alzheimers Dement (Amst) 2016;2:113-122.
26) Mazzeo S, Santangelo R, Bernasconi MP, Cecchetti G, Fiorino A, Pinto P, et al. Combining cerebrospinal fluid biomarkers and neuropsychological assessment: a simple and cost-effective algorithm to predict the progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia. J Alzheimers Dis 2016;54:1495-1508.
27) Jang H, Ye BS, Woo S, Kim SW, Chin J, Choi SH, et al. Prediction model of conversion to dementia risk in subjects with amnestic mild cognitive impairment: a longitudinal, multi-center clinic-based study. J Alzheimers Dis 2017;60:1579-1587.
28) Blacker D, Lee H, Muzikansky A, Martin EC, Tanzi R, McArdle JJ, et al. Neuropsychological measures in normal individuals that predict subsequent cognitive decline. Arch Neurol 2007;64:862-871.
29) Oulhaj A, Wilcock GK, Smith AD, de Jager CA. Predicting the time of conversion to MCI in the elderly: role of verbal expression and learning. Neurology 2009;73:1436-1442.
30) Chen Y, Denny KG, Harvey D, Farias ST, Mungas D, DeCarli C, et al. Progression from normal cognition to mild cognitive impairment in a diverse clinic-based and community-based elderly cohort. Alzheimers Dement 2017;13:399-405.
31) Schmitter-Edgecombe M, Parsey C, Cook DJ. Cognitive correlates of functional performance in older adults: comparison of self-report, direct observation, and performance-based measures. J Int Neuropsychol Soc 2011;17:853-864.
32) Fields JA, Machulda M, Aakre J, Ivnik RJ, Boeve BF, Knopman DS, et al. Utility of the DRS for predicting problems in day-to-day functioning. Clin Neuropsychol 2010;24:1167-1180.
33) Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther 2001;69:89-95.
34) Ritchie K, Ropacki M, Albala B, Harrison J, Kaye J, Kramer J, et al. Recommended cognitive outcomes in preclinical Alzheimer's disease: consensus statement from the European Prevention of Alzheimer's Dementia project. Alzheimers Dement 2017;13:186-195.
35) Weintraub S, Randolph C, Bain L, Hendrix JA, Carrillo MC. Is cognitive decline measurable in preclinical Alzheimer's disease? Alzheimers Dement 2017;13:322-323.
36) Weston PSJ, Nicholas JM, Henley SMD, Liang Y, Macpherson K, Donnachie E, et al. Accelerated long-term forgetting in presymptomatic autosomal dominant Alzheimer's disease: a cross-sectional study. Lancet Neurol 2018;17:123-132.
37) American Educational Research Association, American Psychological Association, National Council on Measurment in Education, Joint Committee on Standards for Educational and Psychological Testing. Standards for educational and psychological testing. Amer Educational Research Assn;2014.
38) Stein J, Luppa M, Brähler E, König HH, Riedel-Heller SG. The assessment of changes in cognitive functioning: reliable change indices for neuropsychological instruments in the elderly - a systematic review. Dement Geriatr Cogn Disord 2010;29:275-286.
39) Stuart-Hamilton I (Lee DY, Seo EH, Woo JI, translated). The Psychology of Ageing. Seoul: Seoul National University Press;2017.
40) Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. New York, NY: Oxford University Press;2006.
41) O'Connell ME, Tuokko H. Age corrections and dementia classification accuracy. Arch Clin Neuropsychol 2010;25:126-138.
42) Chey J, Na DR, Park S, Park E, Lee S. Effects of education in dementia assessment: evidence from standardizing the Korean-Dementia Rating Scale. Clin Neuropsychol 1999;13:293-302.
43) Lee JH, Lee KU, Lee DY, Kim KW, Jhoo JH, Kim JH, et al. Development of the Korean version of the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease assessment packet (CERAD-K): clinical and neuropsychological assessment batteries. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci 2002;57:47-53.
44) Kang Y, Na D. Seoul neuropsychological screening battery. Incheon: Human Brain Research & Consulting Co.;2003.
45) Lee DY, Lee KU, Lee JH, Kim KW, Jhoo JH, Kim SY, et al. A normative study of the CERAD neuropsychological assessment battery in the Korean elderly. J Int Neuropsychol Soc 2004;10:72-81.
46) Ahn HJ, Chin J, Park A, Lee BH, Suh MK, Seo SW, et al. Seoul Neuropsychological Screening Battery-dementia version (SNSB-D): a use-

ful tool for assessing and monitoring cognitive impairments in dementia patients. J Korean Med Sci 2010;25:1071-1076.
47) Seo EH, Lee DY, Kim KW, Lee JH, Jhoo JH, Youn JC, et al. A normative study of the Trail Making Test in Korean elders. Int J Geriatr Psychiatry 2006;21:844-852.
48) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189-198.
49) Park JH, Kwon YC. Korean version of Mini-Mental State Examination (MMSE-K). Part I: development of the test for the elderly. J Korean Neuropsychiatr Assoc 1989;28:125-135.
50) Kang YW, Na DL, Hahn SH. A validity study on the korean mini-mental state examination (K-MMSE) in dementia patients. J Korean Neurol Assoc 1997;15:300-308.
51) Lee DY, Lee KU, Lee JH, Kim KW, Jhoo JH, Youn JC, et al. A normative study of the mini-mental state examination in the Korean elderly. J Korean Neuropsychiatr Assoc 2002;41:508-525.
52) Kim TH, Jhoo JH, Park JH, Kim JL, Ryu SH, Moon SW, et al. Korean version of mini mental status examination for dementia screening and its' short form. Psychiatry Investig 2010;7:102-108.
53) Johnson JK, Lui LY, Yaffe K. Executive function, more than global cognition, predicts functional decline and mortality in elderly women. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007;62:1134-1141.
54) Wouters H, van Gool WA, Schmand B, Zwinderman AH, Lindeboom R. Three sides of the same coin: measuring global cognitive impairment with the MMSE, ADAS-cog and CAMCOG. Int J Geriatr Psychiatry 2010;25:770-779.
55) Kang IW, Beom IG, Cho JY, Son HR. Accuracy of Korean-Mini-Mental Status Examination based on Seoul Neuro-Psychological Screening Battery II results. Korean J Fam Med 2016;37:177-181.
56) Teng EL, Chui HC. The Modified Mini-Mental State (3MS) examination. J Clin Psychiatry 1987;48:314-318.
57) Sohn EH, Lee AY, Park HJ. The validity and reliability of the Korean Modified Mini-Mental State (K-3MS) examination. J Korean Neurol Assoc 2003;21:346-356.
58) Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 2005; 53:695-699.
59) Kang YW, Park JS, Yu KH, Lee BC. A reliability validity, and normative study of the Korean-Montreal Cognitive Assessment (K-MoCA) as an instrument for screening of Vascular Cognitive Impairment (VCI). Korean J Clin Psychol 2009;28:549-562.
60) Lee JY, Lee DW, Cho SJ, Na DL, Jeon HJ, Kim SK, et al. Brief screening for mild cognitive impairment in elderly outpatient clinic: validation of the Korean version of the Montreal Cognitive Assessment. J Geriatr Psychiatry Neurol 2008;21:104-110.
61) Gluhm S, Goldstein J, Loc K, Colt A, Liew CV, Corey-Bloom J. Cognitive performance on the mini-mental state examination and the montreal cognitive assessment across the healthy adult lifespan. Cogn Behav Neurol 2013;26:1-5.
62) Woo JI, Lee DY, Lee JH, Lee KU, Kim KW, Jhoo JH, et al. The Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Assessment Packet (CERAD-K). 2nd ed. Seoul: Seoul National University Press;2015.
63) Seo EH, Lee DY, Lee JH, Choo IH, Kim JW, Kim SG, et al. Total scores of the CERAD neuropsychological assessment battery: validation for mild cognitive impairment and dementia patients with diverse etiologies. Am J Geriatr Psychiatry 2010;18:801-809.
64) Kang Y, Jahng S, Na DL. Seoul neuropsychological screening battery. 2nd ed (SNSB-II). Seoul: Human Brain Research & Consulting Co.; 2012.
65) Jahng S, Na DL, Kang Y. Constructing a composite score for the Seoul neuropsychological screening battery-core. Dement Neurocognitive Disord 2015;14:137-142.
66) Mattis S. Dementia Rating Scale: professional manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources;1988.
67) Suk J, Chey J, Kim H. An additional normative study of the Korean-dementia rating scale. Korean J Clin Psychol 2010;29:559-572.
68) Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 1984;141:1356-1364.
69) Cano SJ, Posner HB, Moline ML, Hurt SW, Swartz J, Hsu T, et al. The ADAS-cog in Alzheimer's disease clinical trials: psychometric evaluation of the sum and its parts. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81: 1363-1368.
70) Youn JC, Lee DY, Kim KW, Lee JH, Jhoo JH, Lee KU, et al. Development of the Korean version of Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-K). Int J Geriatr Psychiatry 2002;17:797-803.
71) Nelson HE, O'Connell A. Dementia: the estimation of premorbid intelligence levels using the new adult reading test. Cortex 1978;14:234-244.
72) Yi D, Seo EH, Han JY, Sohn BK, Byun MS, Lee JH, et al. Development of the Korean Adult Reading Test (KART) to estimate premorbid intelligence in dementia patients. PLoS One 2017;12:e0181523.
73) Holden UP. Neuropsychology and aging: definitions, explanations, and practical approaches. New York, NY: New York University Press;1988.