

## 여성 우울증 입원 환자에서 폐경 여부에 따른 인지기능의 차이

가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 정신과학교실

유지영 · 민정아 · 전양환 · 한상익 · 박이진

### Menopause and Cognitive Function : Hospitalized Female Patients with Depression

Ji-Young You, MD, Jung-Ah Min, MD, Yang-Whan Jeon, MD, Sang-Ick Han, MD, E-Jin Park, MD

Department of Psychiatry, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Incheon, Korea

**Objectives** Although forgetfulness is a common complaint among menopausal depressed women, there is still a debate about the relationship between memory impairment and menopause. The aim of this study is to examine whether menopause is related to cognitive decline among women with depressive disorders. We hypothesized that postmenopausal depressed women show generally poorer performance than premenopausal depressed women on various cognitive function tests.

**Methods** With a retrospective chart review, we identified a total of 87 female patients (45 premenopausal patients and 42 postmenopausal patients) who were hospitalized with depressive disorders from 2000 to 2016. Demographic and clinical variables and cognitive test results were compared between two groups.

**Results** Education year is longer in premenopausal group than postmenopausal group whereas clinical characteristics (illness duration, recurrence, and symptom severity) and mean Intelligence Quotient (IQ) were similar between two groups. The postmenopausal group took longer time for Bender-Gestalt Test (BGT) recall, Trail Making Test (TMT)-A, and TMT-B than the premenopausal group. After controlling for age and education, significant difference was remained for BGT recall ( $p = 0.029$ ).

**Conclusions** Postmenopausal state may be related with decline of visuospatial memory function, in particular, among depressed female patients. Other areas of cognitive function including complex attention, verbal memory, auditory memory, and working memory might be interpreted while considering age and education level.

**Key Words** Menopause · Cognitive function · Depression.

Received: September 1, 2016 / Revised: October 13, 2016 / Accepted: October 17, 2016

Address for correspondence: E-Jin Park, MD

Department of Psychiatry, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 56 Dongsu-ro, Bupyeong-gu, Incheon 21431, Korea

Tel: +82-32-280-5877, Fax: +82-32-280-6280, E-mail: zahir@catholic.ac.kr

## 서론

폐경은 급격한 변화의 시기다. 난소가 고유의 기능을 다 하면서 여성은 신체적, 정신적으로 혼란을 겪는다.<sup>1)</sup> 이 시기에는 홍조, 발한 등의 신체적 증상뿐 아니라 우울감과 불안감, 건망증의 악화, 집중력 저하 등 폐경 이전에 겪어 보지 못한 정신건강의학적 증상이 나타나기도 한다.<sup>2)</sup> 특히 기억력 저하는 폐경 여성의 42%가 호소할 만큼 흔하게 보고된다.<sup>3)</sup>

폐경과 인지기능 저하 사이에 뚜렷한 연관성이 있는지에 대해서는 아직까지 의견이 분분하다. Paganini-Hill과 Hender-

son<sup>4)</sup>은 여성 노인에서 알츠하이머병의 유병률이 증가하는 것은 에스트로겐 결핍과 관련이 있으며 에스트로겐 대체요법이 치매를 예방하거나 지연시키는 데 도움이 될 것이라고 제안하였다. Laws 등<sup>5)</sup>도 알츠하이머병에서 질병의 진행 정도가 동일하여도 남성에 비해 여성의 인지기능이 더 저하된 경향을 보이는 것은 폐경 후(postmenopausal) 여성에서 에스트로겐이 감소하기 때문일 것이라고 하였다. 반면 Henderson 등<sup>6)</sup>의 연구에서는 폐경 이행기(menopausal transition)에 기억기능(memory function)은 영향을 받지 않으며 폐경 진행 단계와 관계 없이 비슷하게 유지되는 것으로 나타났고, Wo-

ods 등<sup>7)</sup>의 연구에서도 지각된 기억 기능(perceived memory functioning)은 개인의 연령이나 폐경 여부보다는 지각된 건강 상태(perceived health)나 지각된 스트레스(perceived stress), 그리고 우울감과 더 관련이 있었다.

하지만 위와 같은 일련의 상반된 연구 결과에도 불구하고, 폐경 이후 기억력이 저하되었다며 정신건강의학과를 찾아오는 중년 여성들은 여전히 흔하다.<sup>8,9)</sup> 폐경기에 수반되는 여러 정신 신체적 증상들, 특히 우울증상은 인지기능에 영향을 미치는 것으로 잘 알려져 있다.<sup>10)</sup> 실제로 정신건강의학과에서는 폐경기에 처음으로 우울증을 진단받고 치료를 시작하게 되는 환자들을 많이 접하게 된다.<sup>11,12)</sup> 하지만 유병률이 높고 흔히 인지기능 저하를 동반하는 우울증 환자에서 폐경의 영향을 알아본 연구는 없었다. 본 연구는 우울증으로 입원치료를 받은 여성 환자에서 폐경 여부에 따라 인지기능 수준이 차이가 있는지 알아보고자 하였다.

## 방 법

### 대상 및 절차

본 연구는 후향적 분석 연구로, 2000년 1월부터 2016년 2월까지 가톨릭대학교 인천성모병원 정신건강의학과에서 입원치료를 받은 만 34세 이상 64세 이하의 여성 환자 중 우울장애(depressive disorder)를 진단받은 환자를 대상으로 하였고, 의무기록 및 입원 중 시행된 임상심리검사 결과를 활용하였다.

진단은 입원 기간 중 임상과의와 반 구조화된 면접(semi-structured interview)을 통하여 이루어졌으며 미국 정신의학회(American psychiatric association, APA)에서 출판한 정신질환의 진단 및 통계 편람 제4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition, 이하 DSM-IV)과 제4판의 교정판(DSM-IV-TR), 그리고 제5판(DSM-5)의 기준에 의거하였다. 정신병적 증상을 동반하였거나 심각한 신경과적 질환이 있는 사람은 제외하였다.

폐경 이전군과 폐경 이후군의 분류는 연구 대상자의 직접 보고에 의해 이루어졌으며 이는 연구 대상자들이 연구 시점에서 폐경이라고 인지하였는지 여부를 반영한다. 따라서 본 연구에서 정의한 폐경은 월경이 이전에 비해 불규칙해진 경우와 이미 월경이 중단되었다고 인지할 만큼 최종 월경 주기(last menstrual period, LMP)로부터 수 개월이 경과한 경우를 포함한다.

본 연구는 가톨릭대학교 인천성모병원 기관 윤리 심사위원회(IRB No. OC16RISI10115)의 승인을 받아 수행되었다.

### 평가도구

#### 자가보고식 평가도구

백 우울 척도(Beck Depression Inventory, 이하 BDI)

백 우울 척도(BDI)는 우울 증상의 유무와 증상의 심각성 정도를 평가하기 위한 자가보고식 척도로, 우울 증상의 정도를 평가하기 위해 Beck 등<sup>13)</sup>이 개발하였다. 우울증의 정서적, 인지적, 동기적, 생리적 증상을 나타내는 21문항으로 구성되어 있고, 각 문항은 0점에서 3점까지 4점 척도로 되어 있다. 총점의 범위는 0점에서 63점까지이며 점수가 높을수록 우울 증상이 심한 것을 나타낸다. 본 연구에서는 Lee와 Song<sup>14)</sup>이 1991년 표준화한 것을 사용하였다.

상태-특성 불안척도(Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory, 이하 STAI)

상태-특성 불안척도(STAI)는 상태 및 특성 불안을 측정하기 위해 Spielberger 등<sup>15)</sup>이 개발한 검사로 각각 상태 불안(State Anxiety Inventory, 이하 SAI) 20문항, 특성 불안(Trait Anxiety Inventory, 이하 TAI) 40문항으로 구성되어 있다. 각 문항은 1점에서 4점까지 4점 척도로 되어 있으며 총점의 범위는 SAI는 20점에서 80점까지, TAI는 40점에서 160점까지이다. 점수가 높을수록 불안이 심한 것으로 나타낸다. 본 연구에서는 Han 등<sup>16)</sup>이 표준화한 것을 사용하였다.

#### 임상심리검사

한국판 웨슬러 성인 지능 검사(Korean Wechsler Adult Intelligence Scale, 이하 K-WAIS)

한국판 웨슬러 성인용 지능 검사(K-WAIS)<sup>17)</sup>는 전 세계적으로 가장 널리 쓰이고 있는 개인용 지능 검사인 미국의 웨슬러 성인용 지능 검사(Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, WAIS-R)<sup>18)</sup>를 한국판으로 표준화한 것이다. 본 연구에서는 K-WAIS와 K-WAIS-IV<sup>19)</sup>가 이용되었다.

벤더 도형 검사(Bender-Gestalt Test, 이하 BGT)

벤더 도형 검사(BGT)<sup>20)</sup>는 피검자의 인지, 정서, 성격 등에 대해 분석하는 검사다. 기하학적 도형이 그려져 있는 9개의 자극카드를 피검자에게 한 장씩 보여주면서 종이 위에 따라 그리도록 한 뒤(모사, copy) 모사 단계에서 그린 그림을 기억해서 다시 그리도록(회상, recall) 한다. 뇌의 기질적 손상이 있는 환자에 대한 진단 목적으로 유용하게 쓰인다. 본 연구에서는 모사와 회상에 걸린 시간을 산출하여 인지기능 정도

를 비교하는 데 사용하였다.

기호 잇기 검사[Trail Making Test(이하 TMT) A·B, TMT-A/TMT-B]

기호 잇기 검사(original version of TMT)<sup>21)</sup>는 시각개념적 추적(visual conceptual tracking), 시각운동적 추적(visuo-motor tracking)을 측정하기 위해 개발된 검사로, 1944년 미국 육군에서 개발<sup>22)</sup>한 이래 임상 신경심리학 분야에서 널리 이용되고 있다. TMT는 두 가지 방법으로 평가를 하는데, 첫 번째로는 지면 위에 무작위로 배열된 1부터 25까지의 숫자들을 순서대로 연결시키는 A형(1→2→3...)이 있고, 두 번째 방법은 숫자(1부터 13)와 문자(A부터 L)를 번갈아 가면서 순서대로 연결하는 B형(1→A→2→B...)이 있다. 특히 A형보다 더 복잡한 기능이 필요한 B형은, 전두엽 손상을 평가하는 데 민감한 도구로써 그 임상적 유용성이 입증되었다.<sup>23)</sup> 검사의 결과는 매 검사마다 환자가 종이에 연필을 대는 순간에서 '끝' 부분에 도달하기까지 걸리는 시간과 오류 횟수로 측정하였다. 점수가 높을수록 소요된 시간이 길어 인지기능이 더 낮은 것으로 보았다.

웍슬러 기억 검사(Wechsler Memory Scale, 이하 WMS)

웍슬러 기억 검사(WMS)<sup>24)</sup>는 16~69세를 대상으로 기억기능을 평가하는 도구로, 간이 인지상태 검사, 논리 기억, 단어

연합, 디자인, 시각 재생, 공간 합산, 기호 폭의 7가지 소검사로 구성된다. 청각기억(auditory memory), 시각기억(visual memory), 시각작업기억(visual working memory), 즉각기억(immediate memory), 지연기억(delayed memory)을 측정할 수 있으며 이를 종합기억지수(Memory Quotient, 이하 MQ)로 환산하여 평가한다.

### 통계분석

두 군 간 인구사회학적 및 임상적 요인과 인지기능을 비교하기 위해서 연속변수 및 범주형 변수에 대해서 각각 independent t-test 및 chi-square test를 사용하였다. 이후 가능한 교란변수를 통제하여 인지기능을 비교하기 위해 analysis of covariance(ANCOVA)를 사용하였다. 유의수준은  $p < 0.05$ , 양측검정으로 하였다. 모든 통계 분석은 Statistical Analysis System, version 9.1(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)로 하였다.

## 결 과

### 인구통계학적 특성과 임상적 특성

총 87명의 환자 중 폐경 이전군이 45명(51.7%), 폐경 이후군이 42명(48.3%)이었다. 평균 연령은 폐경 이전군이 만 40.82 ± 4.53세, 폐경 이후군이 만 54.31 ± 4.57세였다. 교육수준은

**Table 1.** Clinical characteristics by menopausal status

Variables	Pre-menopause (n = 45)	Post-menopause (n = 42)	p-value
Age	40.82 ± 4.53	54.31 ± 4.57	0.001
Education (years)	13.02 ± 2.26	10.98 ± 1.87	0.001
Marital status, n (%)			0.242
Never married	2 (4.4)	0 (0)	
Married	37 (82.2)	37 (88.1)	
Widowed	1 (2.2)	3 (7.1)	
Divorced	5 (11.1)	2 (4.8)	
Clinical factors			
Diagnosis, n (%)			0.521
MDD	31 (68.9)	32 (76.2)	
Depressive disorder, NOS	13 (28.9)	10 (23.8)	
Dysthymia	1 (2.2)	0 (0)	
Illness duration (weeks)	22.75 ± 16.16	20.62 ± 18.01	0.565
Recurrence, n (%)			0.254
First onset	35.56	47.62	
Recurrence	64.44	52.38	
BDI	28.04 ± 11.08	27.19 ± 10.12	0.709
SAI	54.44 ± 9.78	53.07 ± 9.60	0.511
TAI	54.69 ± 10.29	54.22 ± 10.13	0.832

MDD : major depressive disorder, BDI : Beck Depression Inventory, SAI : State Anxiety Inventory, TAI : Trait Anxiety Inventory, NOS : depressive disorder

**Table 2.** The comparison of cognitive test score between premenopausal group and postmenopausal group (adjusted by education and age)

Variables	Crude analysis			Adjusted analysis*		
	Pre-menopause (n = 45)	Post-menopause (n = 42)	p-value	Pre-menopause (n = 45)	Post-menopause (n = 42)	p-value
FSIQ	96.80 ± 12.14	100.48 ± 11.48	0.151	96.80 ± 12.14	100.48 ± 11.48	0.521
BGT						
Copy (sec)	245.57 ± 160.47	301.5 ± 137.26	0.086	241.43 ± 32.95	305.91 ± 34.14	0.274
Recall (sec)	114.42 ± 55.81	145.38 ± 79.15	0.037	101.01 ± 14.68	159.77 ± 15.48	0.029
TMT						
A (sec)	44.60 ± 18.54	59.45 ± 23.95	0.002	50.51 ± 4.23	53.118 ± 4.46	0.732
B (sec)	107.51 ± 48.86	158.31 ± 95.03	0.012	108.42 ± 15.41	157.03 ± 20.09	0.123
MQ	104.05 ± 16.79	96.33 ± 16.21	0.054	103.82 ± 3.74	96.60 ± 4.17	0.302

\* : results from analysis of covariance after adjusting for age and education year. FSIQ : Full Scale Intelligence Quotient, BGT : Bender Gestalt Test, TMT : Trail Making Test, MQ : Memory Quotient

폐경 이후군보다 폐경 이전군이 높았다( $p < 0.001$ , 13.02년 vs. 10.98년). 우울증의 이환 기간( $p = 0.565$ )이나 재발 여부( $p = 0.254$ ), BDI 점수( $p = 0.709$ ), SAI 점수( $p = 0.511$ ), TAI 점수( $p = 0.832$ )에서 두 군 간의 차이는 없었다(Table 1).

### 폐경 이전군과 이후군의 인지기능 비교

평균 종합지능지수(Full Scale Intelligence Quotient, 이하 FSIQ)는 두 군이 비슷하였다( $p = 0.157$ )(Table 1). 폐경 이후군의 BGT recall( $p = 0.037$ ), TMT-A( $p = 0.002$ ), TMT-B( $p = 0.012$ ) 수준이 폐경 이전군에 비해 낮았으나, 두 군 간에 차이를 보인 교육수준 및 인지기능에 영향을 줄 수 있는 나이를 보정하여 비교하였을 때에는 BGT recall( $p = 0.029$ )에서만 유의한 차이가 있었다(Table 2).

## 고 찰

본 연구의 목표는 여성 우울증 입원 환자에서 폐경 여부에 따라 인지기능에 차이가 있는지 알아보는 것이었다. 연구 결과 폐경 후 우울군이 폐경 전 우울군에 비해 BGT recall과 TMT A 및 B에서 낮은 수행점수를 보였으며, 교육수준 및 나이의 차이를 보정하면 BGT recall에서 의미 있는 차이가 있었다. 즉, 폐경 후 우울군에서 폐경 전 우울군에 비해 BGT recall에 더 많은 시간이 소요되었다.

BGT 검사 중 recall 점수의 차이는 폐경 후 우울군의 시각운동기억(visuomotor memory)이 폐경 전 우울군에 비해 저하되어 있음을 시사한다. BGT Copy가 도형지각과 모사능력을 통해 대뇌피질의 기능을 평가하는 기질적 지표라고 한다면<sup>25</sup> BGT recall은 자유희상식의 시각 재생이기 때문에 기억기능을 반영한다고 볼 수 있다.<sup>26</sup> 폐경 후 우울 여성에서 보이는 인지기능 저하에는 에스트로겐이 관여할 것으로 여겨

진다. 실제로, 중추신경계는 에스트로겐이 작용하는 주요 표적기관 중 하나이며<sup>27</sup> 특히 해마와 편도, 대뇌 피질 등에 에스트로겐 수용체가 분포하고 있다.<sup>28)29</sup> 폐경기 이후 에스트로겐의 저하로 해마의 기능이 감소하게 되면 해마가 담당하는 기억과 학습기능도 영향을 받게 되어 기억 회상의 저하를 초래할 것으로 예측된다.<sup>30)31</sup>

그러나 본 연구에서 폐경 후 우울증 환자들은 BGT recall의 지연은 보였지만 MQ는 폐경 전 우울증 환자와 차이가 없었다. MQ를 측정하는 WMS 검사는 시각기억뿐 아니라 시각작업기억, 청각기억, 측각기억, 지연기억도 함께 측정하며 특히 단기 언어기억(short-term verbal memory)를 측정하는 데 민감한 것으로 알려져 있다.<sup>32</sup> MQ에서 두 군 간의 차이가 없었다는 것은 폐경 후 우울군은 폐경 전 우울군에 비해 특히 비언어적, 시각적 형태의 기억 기능이 더 저하되어 있을 가능성을 시사한다. 본 연구의 결과를 뒷받침하는 이전 연구로는 Resnick 등<sup>33</sup>이 노인 여성에서 에스트로겐 대체요법 이후 단기 시각 기억 및 시지각 능력이 향상되었다고 보고한 바 있다. 젊은 남성에서도 혈중 에스트로겐(E2)이 높을수록 시각기억 수준이 높았다는 보고가 있었다.<sup>34</sup> 또한 동물연구에서 쥐의 난소를 절제한 뒤 에스트로겐을 피하 주사하였을 때 시각 및 공간시각기억이 향상되어<sup>35</sup> 에스트로겐이 기억기능 중에서도 특히 시각기억에 영향을 미칠 가능성이 제안된다.

그러나 그 동안의 연구에서는 대체로 폐경이 언어기억에 영향을 미친다는 결과가 많았다.<sup>36-38</sup> 또한 앞서 소개하였던 Henderson 등<sup>6</sup>의 연구에서는 최종 월경 이후 8년 동안의 추적 관찰에서 기억기능이 비슷하게 유지되었고, 기억기능과 혈중 에스트로겐 농도와도 의미 있는 관계가 나타나지 않았다. 따라서 에스트로겐 및 폐경이 시각기억 능력에 영향을 줄 가능성에 대해서는 더 많은 연구가 필요하겠다.

한편 본 연구에서 인지기능에 영향을 미칠 수 있는 연령<sup>39)40)</sup>과 교육수준<sup>41)42)</sup>을 보정하기 전 두 군 간에 차이를 보였던 TMT A & B 및 MQ 점수가 보정 후에는 차이가 없는 것으로 나타났다. 이를 근거로 볼 때 폐경 후 우울군에서 흔히 호소하는 인지기능 저하는 폐경 자체 외에도 교육수준의 영향을 받을 수 있음을 고려해야 하겠다. 실제로 교육수준의 인지기능에 대한 보호효과가 있다는 이전 연구 결과들이 있다. Mortimer<sup>43)</sup>와 Katzman<sup>44)</sup>은 높은 교육수준은 인지에비능(cognitive reserve)<sup>45)</sup>을 높여 치매 발생에 보호효과로 작용할 수 있다고 하였는데,<sup>46)47)</sup> 이러한 측면이 우울장애 환자들에서도 적용될 수 있을 가능성이 있겠다.

마지막으로 폐경 이후 여성의 인지기능 저하가 우울증 자체의 영향이 아닌지에 대해서도 고려해야 하겠다.<sup>48)</sup> 본 연구에서는 우울 및 불안증상의 정도가 유사한 폐경 전, 후 우울증 환자들을 비교하여 증상의 영향보다는 폐경 자체의 영향이 시사된다. 그러나 노인 우울증 환자의 특성은 여러 우울증상 중 특히 인지기능이 저하된다고 보고된다.<sup>49)</sup> 이러한 측면을 고려하여, 본 연구에서는 나이를 통제하여 두 군의 인지기능을 비교하였다. 폐경 이후 여성군이 나이가 많은 점을 고려할 때, 인지기능 저하가 동일 연령의 남성 우울환자와 비교하여 어떠한지에 대한 연구도 폐경과 인지기능 저하 간의 관계를 더 잘 이해하기 위해 도움이 될 것으로 사료된다. 또한 선행 연구에 따르면 우울삽화(depressive episode) 당시에 인지기능의 저하를 보인 환자가 치료 이후 인지기능이 회복되지 않고 저하된 채 지속되었다.<sup>10)</sup> 우울의 호전 이후 인지기능의 회복 여부도 임상적으로 중요한 부분으로, 향후 추가적인 연구가 필요하겠다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 연구 대상자의 수가 적어 연구 결과의 일반화에 제약이 있다. 둘째, 폐경 여부에 대한 정보를 연구 대상자로부터 얻었고 폐경의 정의가 구체적이지 않았다. 이전의 연구들은 폐경의 단계를 초기 폐경 이행기(early perimenopausal period), 후기 폐경 이행기(late perimenopausal period), 폐경기(postmenopausal period) 등으로 세분화하여 분석한 경우가 많았다. 반면 본 연구에서는 단순히 폐경 전과 폐경 후로 양분화하고 폐경 여부를 환자의 보고에 따랐기 때문에 폐경 이행기 여성의 분류가 일관되지 못했다. 셋째, 연구 대상자들은 임상적으로 의미 있는 우울증상을 가지고 있었으나 진단에 있어서는 이질적(heterogeneous)이었다. 주요우울장애(major depressive disorder)가 72.4%(n = 63)로 가장 많았고, 달리 분류되지 않는 우울장애(depressive disorder, NOS)가 26.5%(n = 23) 그리고 기분부전증(dysthymia)이 1.1%(n = 1)였다. 넷째, 본 연구는 후향적 단면 연구이기 때문에 개인의 폐경 전과 후를 비교

하는 종적 변화를 반영하지 못한다.

이상의 제한점에도 불구하고, 본 연구는 우울증 환자에서 폐경 후 여성이 폐경 전 여성에 비해 특히 시각기억 능력의 저하가 있을 가능성을 보여주었다는 점에서 의의가 있다. 또한, 교육수준이 폐경 후 인지기능 저하에 보호효과를 나타낼 수 있음을 시사한다. 향후 전향적 연구 및 생물학적 기전에 대한 평가가 이뤄진다면 폐경과 인지기능에 대한 통념에 대해 보다 의미 있는 결론이 얻어질 것으로 전망된다.

**중심 단어:** 폐경 · 인지기능 · 우울증.

#### Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

#### REFERENCES

- 1) Ballard KD, Kuh DJ, Wadsworth MEJ. The role of the menopause in women's experiences of the "change of life." *Social Health Illn* 2001;23:397-424.
- 2) Oppermann K, Fuchs SC, Donato G, Bastos CA, Spritzer PM. Physical, psychological, and menopause-related symptoms and minor psychiatric disorders in a community-based sample of Brazilian premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women. *Menopause* 2012;19:355-360.
- 3) Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000;152:463-473.
- 4) Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidemiol* 1994;140:256-261.
- 5) Laws KR, Irvine K, Gale TM. Sex differences in cognitive impairment in Alzheimer's disease. *World J Psychiatry* 2016;6:54-65.
- 6) Henderson VW, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. *Neurology* 2003;60:1369-1371.
- 7) Woods NF, Mitchell ES, Adams C. Memory functioning among midlife women: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2000;7:257-265.
- 8) Sullivan Mitchell E, Fugate Woods N. Midlife women's attributions about perceived memory changes: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:351-362.
- 9) Greendale GA, Derby CA, Maki PM. Perimenopause and cognition. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011;38:519-535.
- 10) Bhalla RK, Butters MA, Mulsant BH, Begley AE, Zmuda MD, Schoderbek B, et al. Persistence of neuropsychologic deficits in the remitted state of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:419-427.
- 11) Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:385-390.
- 12) Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:375-382.
- 13) Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571.
- 14) Lee YH, Song JY. A study of the reliability and the validity of the BDI, SDS, and MMPI-D Scales. *Korean J Clin Psychol* 1991;10:98-113.

- 15) **Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE.** Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Self Evaluation Questionnaire) Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press;1970.
- 16) **Han DW, Lee CH, Tak JK.** A standardization study of Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI); Korean Psychol annual convention;1993 Oct 21-23; Seoul. Korean Psychological Association; 1993.
- 17) **Yeom TH, Park YS, Oh KJ, Kim JK, Lee YH.** A manual for K-WAIS. Seoul: Korean Guidance;1992.
- 18) **Wechsler D.** WAIS-R Manual: Wechsler Adult Intelligence Scale-revised. New York: Psychological Corporation;1981.
- 19) **Hwang ST, Kim JH, Park KB, Chey JY, Hong SH.** Korean-Wechsler Adult Intelligence Scale-IV (K-WAIS-IV). Seoul: Korea Psychology Co;2011.
- 20) **Bender L.** A visual-motor Gestalt test and its clinical use. American Orthopsychiatric Association Monograph Series, Number 3. New York: American Orthopsychiatric Association;1938.
- 21) **Reitan RM.** Trail Making Test: manual for administration and scoring. South Tucson, AZ: Reitan Neuropsychology Laboratory;1992.
- 22) **Army Individual Test Battery.** Manual of directions and scoring. Washington, DC: War Department Adjutant General's Office;1944.
- 23) **Arbuthnott K, Frank J.** Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000;22:518-528.
- 24) **Wechsler D.** Wechsler Memory Scale UK (WMS-IVUK). 4th ed. London: Pearson Education;2009.
- 25) **Pascal GR, Suttell BJ.** The Bender-Gestalt Test: Quantification and Validity for Adults. New York: Grune & Stratton;1951.
- 26) **Rogers DL, Swenson WM.** Bender-Gestalt recall as a measure of memory versus distractibility. *Percept Mot Skills* 1975;40:919-922.
- 27) **McEwen BS, Alves SE.** Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev* 1999;20:279-307.
- 28) **Bean LA, Ianov L, Foster TC.** Estrogen receptors, the hippocampus, and memory. *Neuroscientist* 2014;20:534-545.
- 29) **Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I.** Comparative distribution of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 1997;388:507-525.
- 30) **Shilling V, Jenkins V, Fallowfield L, Howell A.** The effects of oestrogens and anti-oestrogens on cognition. *Breast* 2001;10:484-491.
- 31) **Sherwin BB.** Estrogenic effects on memory in women. *Ann N Y Acad Sci* 1994;743:213-230; discussion 230-231.
- 32) **Prigatano GP.** Wechsler Memory Scale: a selective review of the literature. *J Clin Psychol* 1978;34:816-832.
- 33) **Resnick SM, Metter EJ, Zonderman AB.** Estrogen replacement therapy and longitudinal decline in visual memory. A possible protective effect? *Neurology* 1997;49:1491-1497.
- 34) **Kampen DL, Sherwin BB.** Estradiol is related to visual memory in healthy young men. *Behav Neurosci* 1996;110:613-617.
- 35) **Luine VN, Jacome LF, Maclusky NJ.** Rapid enhancement of visual and place memory by estrogens in rats. *Endocrinology* 2003;144:2836-2844.
- 36) **Maki PM, Drogos LL, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Geller SE.** Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women. *Menopause* 2008;15:848-856.
- 37) **Epperson CN, Sammel MD, Freeman EW.** Menopause effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3829-3838.
- 38) **Weber MT, Maki PM, McDermott MP.** Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:90-98.
- 39) **Glisky EL.** Changes in Cognitive Function in Human Aging. In: Riddle DR, editor. *SourceBrain Aging: Models, Methods, and Mechanisms.* Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis;2007. p.3-20.
- 40) **Salthouse TA.** Influence of processing speed on adult age differences in working memory. *Acta Psychol (Amst)* 1992;79:155-170.
- 41) **Farmer ME, Kittner SJ, Rae DS, Bartko JJ, Regier DA.** Education and change in cognitive function. The Epidemiologic Catchment Area Study. *Ann Epidemiol* 1995;5:1-7.
- 42) **Kim MK, Hyun MH, Han SI.** The performance of trail making B test of the organic patients and alcoholics. *Korean J Clin Psychol* 2003;22:463-473.
- 43) **Mortimer J.** Do psychosocial risk factors contribute to Alzheimer's disease? In: Henderson AS, Henderson JH, editors. *Etiology of dementia of Alzheimer's type.* New York: John Wiley & Sons;1988. p.39-52.
- 44) **Katzman R.** Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:13-20.
- 45) **Stern Y.** What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:448-460.
- 46) **Sharp ES, Gatz M.** Relationship between education and dementia: an updated systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011; 25:289-304.
- 47) **Rapp SR, Espeland MA, Manson JE, Resnick SM, Bryan NR, Smoller S, et al.** Educational attainment, MRI changes, and cognitive function in older postmenopausal women from the Women's Health Initiative Memory Study. *Int J Psychiatry Med* 2013;46:121-143.
- 48) **Zakzanis KK, Leach L, Kaplan E.** On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998;11:111-119.
- 49) **Herrmann LL, Goodwin GM, Ebmeier KP.** The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychol Med* 2007;37:1693-1702.