

내측두엽 간질에서 위스콘신카드 분류검사

김철호¹ · 이상암¹ · 유희정² · 강중구¹ · 이정교³

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 신경과학교실,¹ 정신과학교실,² 신경외과학교실³

Wisconsin Card Sorting Test Performance in Mesial Temporal Lobe Epilepsy

Chul-Ho Kim, M.D.¹, Sang-Ahm Lee, M.D.¹, Hee-Jung Yoo, Ph.D.²,
Joong-Koo Kang, M.D.¹ and Jung-Kyo Lee, M.D.³

Department of Neurology,¹ Psychiatry,² and Neurosurgery,³ Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea

Purpose : To investigate the origin of frontal lobe dysfunction identified by the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) in mesial temporal lobe epilepsy (MTLE).

Methods : We included 85 patients with unilateral MTLE and 34 patients with neocortical temporal lobe epilepsy (NTLE). We included only MTLE patients who postoperatively became seizure free at least for 1 year. Comparisons were made on the WCST performance between MTLE and NTLE and between preoperative and postoperative test in MTLE. Standardized regression based (SRB) methodology was used for correcting test-retest bias.

Results : 1) There were no significant differences in frontal lobe dysfunction defined as more than 17 perseverative errors between MTLE (64%) and NTLE (76%). 2) No significant differences in WCST performance between MTLE and NTLE were noted, except in categories completed ($p=0.05$). NTLE achieved significantly fewer categories than MTLE. 3) The proportions of patients with MTLE who postoperatively showed a clinically meaningful improve-

vement on WCST performance were higher than those who displayed a significant decline. In case of perseverative responses, 52% of patients with MTLE postoperatively showed an improvement whereas 18% displayed a decline. 4) Postoperatively, mean values of perseverative responses and total errors were significantly decreased ($p<0.05$). 5) Significant negative correlations were found between preoperative WCST performance and postoperative SRB change scores for WCST ($r=-0.3\sim-0.4$, $p<0.05$).

Conclusions : Our results could not be explained by any one of 'neural noise' or 'hippocampal' hypothesis. Our data suggest that poor WCST performance in patients with MTLE might be attributed to dysfunction of neural system including both hippocampus and frontal lobe cortex. Further studies are needed to make new hypothesis. (J Korean Epilep Soc 2003;7(1):27-32)

KEY WORDS : Temporal lobe epilepsy · Wisconsin card sorting test · Hippocampus.

서론

위스콘신카드 분류검사(Wisconsin Card Sorting Test, 이하 WCST)는 추상화 능력과 문제해결능력을 평가하는 신경심리검사 중 하나이다. 일반적으로 이 검사는 보속반

응(perseverative reponses)을 이용하여 배외측 전전두엽(dorsolateral prefrontal cortex)의 실행성 기능을 평가하는데 유용한 검사로 알려져 왔다.¹⁻³⁾ 그런데 측두엽 간질환자에서도 전두엽 기능으로 알려진 실행성 기능이 떨어진다는 것이 최근에 확인되고 있다. 한 보고에서는 내측두엽 간질환자에서 전두엽 간질환자 보다 오히려 WCST 수행능력이 더 많이 떨어져 있기도 했다.⁵⁾ 측두엽 병변의 좌우 측위가 WCST 수행능력에 미치는 영향은 현저한 것 같지 않다. 일부 연구에서는 좌측에 비해 우측 측두엽 간질환자에서 WCST 수행능력이 더 떨어져 있다고 하였고,⁶⁾ 다른 일부에서는 그 결과가 반대로 나오기도 했다.⁷⁾ 또한 좌우 간질초점의 차이에 따라 WCST 수

Received 23 March 2003

Accepted 16 April 2003

Corresponding author: Sang-Ahm Lee, M.D., Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1. Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

E-Mail: salee@amc.seoul.kr

행능력에 차이가 없는 것으로 보고되고도 있다.¹⁰⁾

측두엽 간질환자가 실행성 기능의 장애를 보이는 기전으로 크게 두 가지 가설이 제기되고 있다. 하나는 Hermann 등⁶⁾이 주장한 '신경소음' 가설(neural noise hypothesis)이다. 이것은 측두엽에서 기원하는 간질파(epileptic discharges)가 여러 경로를 통해 전두엽으로 퍼져서 전두엽 기능장애를 일으킨다는 가설이다. 이후 Hermann과 Seidenberg¹¹⁾ 및 Martin 등¹⁰⁾의 연구 결과도 이를 뒷받침하였다. 다른 한 가설은 Corcoran과 Upton⁵⁾이 주장하는 '해마병소' 가설(hippocampal hypothesis)이다. 이 가설은 해마의 작업 기억(working memory)이 WCST 수행에 중요한 역할을 한다는 것이며, Giovagnoli¹²⁾가 이를 지지하고 있다.

간질 수술 후 WCST 수행 기능의 변화를 관찰한 이전의 연구들은 수술 전후의 결과를 비교함에 있어서, 동일한 검사의 반복 실시에 따른 실행-재실행 오류를 고려하지 않았다.⁶⁻¹¹⁾ 그런데 최근에 이런 오류를 교정하여 수술 후 검사 결과의 변화에 대한 객관적인 평가가 이루어지고 있다.¹³⁾¹⁴⁾ 표준회귀기초법(standardized regression based methodology, SRB)은 처음 McSweeney 등¹⁵⁾에 의해 사용되었다. 이 회귀 모형으로 첫 검사결과 및 여러 변수를 참조하여 다중회귀방정식을 만들어 예상 추적 검사치를 구할 수 있다. 이 예상값과 실제 재실행 측정치 사이의 차이를 표준화 하였다. 이 방법은 대표적 표준 집단에서의 변화를 바탕으로 하기 때문에 실행-재실행 오류를 조정할 수 있는 장점이 있다.

이전의 여러 연구가 일치된 결과를 도출해 내지 못한 중요한 이유 중 하나는 연구대상의 불균일성이라 할 수 있다. 그래서 본 연구는 수술 후 간질발작이 관해되고, 병리학적으로 해마경화증이 확인된 환자를 대상으로 WCST 수행 장애를 분석하였으며, 또한 수술 후 변화를 이해하는데 중요한 실행-재실행 오류를 표준회귀기초법으로 제어하였다. 이로써 내측두엽 간질 환자에서 관찰되는 실행 장애의 기전을 알아보고자 한다.

대상 및 방법

연구 대상

1996년부터 2002년 8월까지 본원에서 간질수술전 검사를 받은 환자 중 다음의 조건을 만족하는 환자를 연구 대상에 포함시켰다. 1) 비침습적 혹은 침습적 비디오-뇌파 검사, 뇌자기공명영상, SPECT, 또는 PET 등을 종합하여 난치성 내측두엽 간질로 진단된 환자, 2) 수술 후 최

소 1년 경과가 Engel 분류기준 I의 범에 포함되는 자, 3) 간질 수술 전에 신경심리평가가 시행된 환자, 4) 한국판 성인용 웨슬러 지능검사(Korean Wechsler Intelligence Scale, 이하 KWIS)에서 전체지능지수(Full Scale IQ)가 70 이상인 환자, 5) 와다 검사상 언어 중추가 좌측인 환자, 6) 정신과적 질환이나 다른 심각한 내과적 질환이 없는 환자 등이다.

WCST 수행 기능과 해마와의 연관성을 알아보기 위해 대조군은 해마에 병변이 없는 신피질 측두엽 간질 환자로 정하였다. 대조군의 포함조건은 다음과 같다. 1) 내측두엽 간질과 동일한 방법으로 난치성 신피질 간질 환자로 진단된 자, 2) 신피질 측두엽외 다른 부위에 병소가 없는 환자, 특히, 해마 및 내측두엽이 대뇌 자기공명영상이나 수술 후 병리 소견상 정상인 환자, 3) 신경심리평가가 시행된 환자, 4) KWIS상 전체지능지수가 70 이상인 환자, 5) 정신과적 질환이나 다른 심각한 내과적 질환이 없는 환자로 정하였다.

위스콘신카드 분류검사

WCST는 전체 16가지 항목으로 구성되어 있다. 본 연구에서는 이들 값 중 총오류수(total errors), 보속반응수(perseverative responses), 보속오류수(perseverative errors), 비보속오류수(nonperseverative errors), 완성범주수(categories completed)를 분석하였다. WCST의 채점지표는 Heaton¹⁶⁾의 체계를 이용하였으며, 이에 따라 보속오류수 17개 이상인 환자들을 전두엽 기능장애군으로 분류하였다.

모든 환자에서 수술 전 신경심리검사를 시행하였고, 수술 1년 후 동일한 방법으로 추적 검사를 시행하였다. 추적검사를 받은 내측두엽 간질 환자는 49명이었다. 각 검사는 환자의 상태를 모르는 검사자가 수행하였으며, 각 검사 결과는 임상신경심리전문가가 확인하였다. 수술 후 각 지수의 변화량은 Sawire 등¹⁷⁾ 및 Hermann 등¹⁸⁾이 발표한 SRB 변화 계산법으로 측정하였다.

SRB 변화 수치 계산

수술 전 검사수치로부터 수술 후 예상 검사수치를 구하고, 이 예상 수치와 수술 후 실제 검사수치와의 차이를 표준화된 z 수치로 환산하였다. 수술 후 예상 검사수치를 구하는 공식은 다음과 같다.

$$\text{“예상수치}=\text{상수}+\text{베타}*\text{수술 전 수치}”$$

표준화된 z 수치는 다음과 같은 공식으로 산출하였으며 공식의 상수, 메타, 회귀방정식으로 측정된 표준오차 등은 Sawire 등¹⁷⁾ 및 Hermann 등¹⁸⁾의 수치를 사용하였다.

$$\frac{\text{수술 후 실제 검사수치} - \text{수술 후 예상 검사수치}}{\text{회귀방정식으로 측정된 표준오차}}$$

수술 후 통계학적으로 의미 있는 각 변수의 변화량(p<0.05)은 표준편차±1.64의 z 수치를 초과하는 SRB 변화 수치로 정하였다.¹⁷⁾¹⁸⁾ 즉 수술 후 SRB 변화 수치가 ±1.64 범위 내에 있으면 이것은 수술 받지 않은 간질환자에서도 흔히 있을 수 있어서 임상적으로 의미 없는 변화로 간주했다.

자료 분석

모든 자료는 SPSS 10.0 for Windows(한글판)을 이용하여 다음과 같이 분석되었다. 첫째, 내측두엽 간질 환자에서의 WCST 수행 기능의 장애 정도를 파악하였다. 이것은 보속오류수 T 값과 보속오류수로 정의한 전두엽 기능장애로 평가하였다. 둘째, 대상군과 대조군에서의 WCST 수행 결과를 독립표본 T 검정 및 연속성보정 카이제곱 검정으로 비교하였다. 셋째, 내측두엽 간질 환자에서 수술 후 WCST 수행기능이 어떻게 변화하였는지 알아보기 위해 평균 SRB z 값을 구하여 전체 환자군에서의 변화를 살폈다. 또한 각 환자 개인에서의 의미 있는 변화가 있는지를 관찰하기 위해 z 값의 ±1.64를 기준으로 호전, 무변화, 악화 등으로 구분하여 그 분포를 살폈다. 넷째, 수술전 WCST 수행 능력이 수술 후 WCST 수행에 영향을 주는지 상관분석으로 분석하였다.

결 과

환자의 일반적 특징

환자의 일반적 특징은 Table 1과 같다. 내측두엽 간질 환자에서 신피질 측두엽 간질 환자에 비해 간질발작 시작 연령이 더 낮았고(14.3세 vs 19.1세, p<0.05). 간질 유행기간은 더 길었다(15.5년 vs 10.4년, p<0.01). 간질 위험인자는 내측두엽 간질환자에서 더 많았다(p<0.01). 환자의 인지기능에 비교적 많은 부작용을 초래하는 topiramate와 phenobarbital의 사용 정도는 양 군사이에 의미 있는 차이가 없었다. Topiramate의 경우, 내측두엽 간질 환자 16%(14명), 신피질 간질 환자 15%(5명)에서

Table 1. Demographic characteristics of patients

	MTLE (n=85)	NTLE (n=34)
Sex (male/female)	38/47	18/16
Seizure laterality (right/left)	42/43	21/12
Age (yr : mean/SD)	29.8/ 7.8	29.5/10.7
Age onset of epilepsy* (yr : mean/SD)	14.3/ 8.2	19.1/11.1
Disease duration [†] (yr : mean/SD)	15.5/ 8.0	10.4/ 6.6
Full scale IQ (mean/SD)	97.9/12.3	100.3/13.3
Higher education [‡] (%)	76	74
Risk factor [†] (yes. %)	74	44

* : p<0.05, † : p<0.01, ‡ : high school or university, MTLE : mesial temporal lobe epilepsy, NTLE : neocortical temporal lobe epilepsy, SD : standard deviation

Table 2. Comparison of mean scores on Wisconsin Card Sorting Test

	MTLE (n=85)		NTLE (n=34)	
	Mean	SD	Mean	SD
T score of perseverative errors	39	15.9	36	14.9
Total errors	49	25.8	56	23.5
Perseverative response	32	23.3	32	19.2
Perseverative errors	27	18.2	28	14.9
Nonperseverative errors	21	14.0	27	18.6
Categories completed*	3.6	2.1	2.8	2.1

* : p=0.05, MTLE : mesial temporal lobe epilepsy, NTLE : neocortical temporal lobe epilepsy, SD : standard deviation

사용하고 있었고, phenobarbital의 경우에는 내측두엽 간질 환자 10%(9명), 신피질 간질 환자 12%(4명)에서 사용하고 있었다. 수술 후 WCST를 시행한 내측두엽 간질 환자 중 18%(7명)에서 topiramate를 사용하고 있었으며, 이는 수술 전과 유의한 차이가 없었다.

내측두엽 간질 환자의 WCST 수행 능력

내측두엽 간질환자에서 WCST의 보속오류수 T 점수는 평균 39였으며, 전체 내측두엽 간질 환자의 56%에서 WCST 실행성 기능이 정상 이하로 떨어져 있었다. 특히 전체 환자의 30%에서는 실행성 기능이 중등도 이상으로 심하게 저하되어 있었다.

두 간질 집단간의 WCST 결과를 비교해 보면, WCST의 전두엽 기능장애는 내측두엽 간질 환자의 65%에서, 신피질 측두엽 간질환자에서 76%에서 관찰되었으며, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 각 지표를 평균비교에서 완성범주수를 제외하고는 두 군간에는 차이가 없었다 (Table 2). 완성범주수는 신피질 측두엽 간질환자에서 평균 2.8, 내측두엽 간질 군에서 평균 3.6으로 내측두엽 간

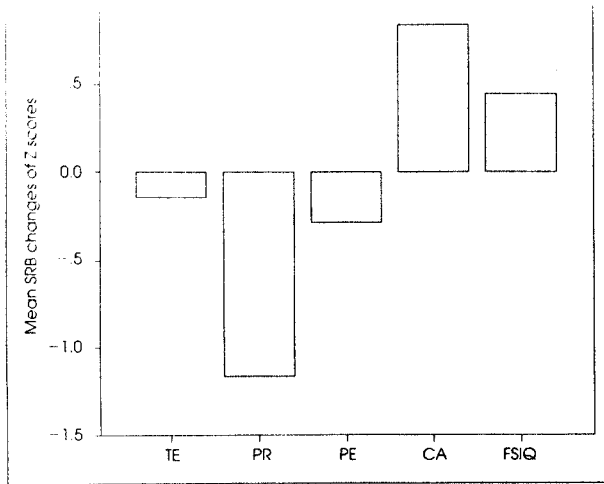


Fig. 1. Mean standardized regression-based (SRB) change score profile in 49 temporal lobectomy patients. Perseverative responses were decreased whereas categories completed were increased. However these changes did not exceeded statistically significant cutoff of ± 1.64 ($p < 0.05$). TE : total errors, PR : perseverative responses, PE : perseverative errors, CA : categories completed, FSIQ : Full-Scale IQ.

Table 3. Base rate distributions of standardized regression-based change score of executive function after anterior temporal lobectomy

	Improved* (%)	No change† (%)	Declined‡ (%)
Full scale IQ	9 (18)	37 (76)	3 (6)
Total errors	5 (11)	35 (80)	4 (9)
Perseverative response	23 (52)	13 (30)	8 (18)
Perseverative errors	8 (18)	33 (75)	3 (7)
Categories completed	16 (34)	21 (45)	10 (21)

* : $p > 1.64$ SD z unit change, † : change scores between $+1.64$ and -1.64 SD z unit change, ‡ : $p > -1.64$ SD z unit change

질 환자에서 유의하게 더 좋은 결과를 보였다($p=0.05$).

내측두엽 간질 환자에서 WCST 수행능력의 수술 후 변화

전체 내측두엽 간질환자군에서 수술 후 WCST 수행능력 지표의 평균 SRB 변화 수치는 Fig. 1과 같다. 수술 후 전체유류는 별로 변화가 없었으나 보속반응 및 완성범주는 호전되는 경향을 보이고 있었다. 그러나 모든 지수들의 SRB 변화 수치는 임상적으로 의미 있는 -1.64 를 넘지는 않았다. 각 환자별 SRB 변화 수치를 1.64 를 기준으로 분류하면 그 분포는 Table 3과 같으며, 이 결과는 각 지표의 평균 SRB 변화와 비슷하였다. 즉, 전체유류는 80%의 환자에서 의미 있는 변화가 없었던 반면, 보속반응 및 완성범주는 각각 52%, 34%의 환자에서 뚜렷한 호전을 보여주었다. 그러나 수술 후 WCST 수행능력

Table 4. Correlations of preoperative WCST performance with standardized regression-based postoperative changes of WCST

	SRB change*	
	r	p
Total error	-0.16	>0.05
Perseverative response	-0.30	<0.05
Perseverative error	-0.40	<0.01
Categories completed	-0.31	<0.05

* : Standardized regression-based change, r : Pearson correlation coefficient, WCST : Wisconsin Card Sorting Test

이 현저히 떨어진 환자도 관찰되었는데, 보속반응은 18%, 완성범주는 21%의 환자에서 현저한 기능저하가 있었다.

수술 전 WCST 수행능력과 수술 후 변화와의 연관성을 보면, 보속반응, 보속오류, 완성범주 등은 수술 전 수행능력의 정도가 수술 후 변화와 통계학적으로 유의한 음성적 상관관계를 보였다. 즉, 수술 전 보속반응수, 보속오류수, 완성범주수 등이 높으면, 수술 후 각각의 수치가 낮았으며, 반대로 수술 전 각 지표 값이 낮으면 수술 후 각각의 수치가 높았다(Table 4).

고 찰

본 연구 결과를 요약하면 다음과 같다. 내측두엽 간질 환자에서 WCST 수행 능력은 전체 환자의 56%에서 장애를 보였고, 이중 반 이상은 중등도 이상의 심한 장애를 나타냈다. 내측두엽과 신피질 측두엽 간질 환자간에 WCST 수행 기능에는 완성범주를 제외하고 차이가 없었다. 내측두엽 간질환자에서 수술 후 WCST 수행능력의 변화는 다양하게 관찰되었다. 일부 환자에서는 뚜렷한 호전이 다른 일부 환자에서는 현저한 악화가 있었다. 수술 후 WCST 수행능력의 변화는 수술 전 WCST 수행능력과 음성적 상관관계를 보였다.

본 연구결과를 보면, 내측두엽 간질 환자의 50%이상에서 WCST의 수행능력에 장애가 나타나고, 그 기전은 기존의 신경소음가설과 해마병소가설 중 어느 하나로는 설명되지 않는다는 것을 알 수 있다. 신경소음가설을 뒷받침하는 증거는 다음과 같다. 첫째, 해마의 병변 여부에 따라, 즉 해마위축의 내측두엽 간질환자와 해마위축이 없는 신피질 측두엽 간질환자간에, WCST의 수행능력에 뚜렷한 차이가 없었다. 다만, 완성범주에서 차이를 보였지만, 오히려 내측두엽 간질환자에서의 기능이 더 높았다. Trenerry와 Jack²⁾은 해마경화에 민감한 MRI로 해마의 용적을 측정해서 수술 전 WCST 수행 결과와 수술 전후 변화의 관련성이 없다고 보고하였다. Martin 등¹⁰⁾도 해

마의 크기의 WCST 수행 결과와는 무관하다고 보고하였다. 이와 같은 결과는 해마병소가설로는 설명을 할 수 없다. 둘째, 해마를 포함한 전측두엽절제술 후 대부분의 내측두엽 간질 환자에서 WCST 수행능력이 수술전과 비교하여 변화가 없거나 호전된다는 점이다. 특히 보속반응은 수술환자의 52%에서 임상적으로 유의한 호전을 보였다. 정상 해마의 절제 후 기억기능이 저하되는 것과 같이^{15,20)} WCST 수행기능이 해마와 밀접하게 연관되어 있다면 수술 후 기능저하의 소견을 보일 것으로 예상되지만 본 연구결과는 그렇지 않았다. Hermann과 Seidenberg¹¹⁾도 해마경화가 있는 환자군과 해마경화가 없는 군의 수술 후 WCST 수행 기능에 차이가 없었고, 또한 수술 후 간질발작이 없는 환자에서 WCST 수행기능이 유의하게 향상되었다고 하였다.

반면, 신경소음가설로 설명하기 힘들어 해마병소가설을 뒷받침한다고 생각되는 결과로는 수술 후 간질발작이 조절됐음에도 불구하고 WCST의 수행기능이 더 나빠진 환자들 있다는 점이다. 본 연구대상은 수술 후 최소 1년 동안 간질발작이 없는 환자를 대상으로 하였기 때문에 발작으로 인한 '신경소음'은 배제되었을 것이다. 그런데도 약 20%의 환자에서는 수술 후 WCST의 수행 능력이 수술 전에 비해 임상적으로 의미 있을 정도로 악화된다는 점은 '해마병소' 가설을 지지하는 한 소견이라 생각된다.

해마의 기억(memory)에 대한 기능을 '비교적도(comparator)'라고 할 수 있다. 즉, 현재의 감각 정보가 저장된 정보에 기초한 예상되는 자극과 적절한 반응에 한정되어 내적으로 만들어진 형상과 비교된다. 그래서, 내적으로 성립된 지식이 자극에 대한 정반응을 유도한다는 것이다.²¹⁻²³⁾ 그래서 Corcoran과 Upton⁵⁾은 작업기억을 강조하면서, 해마 자체가 이전의 반응에 대한 정보가 이후에 행해지는 행동의 지침이 되어서 성공적으로 WCST를 수행하는데 중요한 역할을 한다고 주장하였다. 본 연구 결과는 내측두엽 간질 환자에서 WCST 수행 장애를 설명하는데 있어서 이전부터 제기된 두 가설이 각각 일정부분 필요하다는 것을 보여주고 있다. 이것은 전전두엽 피질과 해마의 기능이 각각 필요하다는 것으로 이해될 수 있으며, 이들의 협동 작용으로 WCST가 성공적으로 수행된다고 사료된다. Goldman-Rakic 등²¹⁾은 배외측 전전두엽 피질과 해마를 연결하는 이원적인 통로(dual pathways)가 있다는 것을 그의 연구에서 보여주었다. 그리고, 이런 통로들은 특수한 정보를 해마에 전달하고 해마에 저장된 기억을 전전두엽 피질로 다시 보내주는 역할을 한다고 하였다. Berman 등²⁵⁾은 PET을 이용하여

WCST 수행 기능을 연구하였다. 정상인에서는 해마와 주위 구조물이 상대적으로 억제되어 있었던 반면, WCST 수행능력이 떨어져있는 정신분열증 환자에서는 정상인의 결과와 반대로 해마가 더 활성화되었다 한다. 이를 근거로, 배외측 전전두엽과 해마는 WCST를 수행할 때 서로 상호보완적인 역할을 하다고 제안하였다. Giovagnoli¹²⁾는 내측두엽 간질환자에서 WCST 수행장애를 보이는 것은 해마의 작업 기억, 학습 및 관련 기능이 저하되어 발생하는 것이고, 전두엽 간질환자에서의 WCST 수행장애는 주의집중 결핍(attention deficits) 및 실행기능(executive function)저하로 야기된다고 하였다. 이와 같은 기존의 연구결과와 본 연구를 종합하면, 측두엽 간질환자에서 WCST 수행장애가 초래되는 것은 전전두엽 피질과 해마, 그리고 그와 관련된 신경회로(neural network)의 장애로 인한 것을 가능성을 시사하고 있다.

본 연구는 다음과 같은 제한점이 있다. 첫째, 본 연구는 수술 후 결과를 표준화회기초법에 의해서 분석해서 실행-재실행 오류를 줄이려고 하였다. 그러나, 이 방법에 사용된 회귀방정식은 한국인을 표준으로 해서 만들어진 것이 아니다. 둘째, 신피질 측두엽 간질 환자 중 수술 후 WCST를 시행한 경우가 적어서 내측두엽 간질환자와 수술 후 비교를 할 수 없었다. 셋째, 간질 환자의 인지 기능 및 실행기능에 중요한 변수로 작용할 수 있는 항간질 약제의 사용을 완전히 통제할 수 없었다는 점이다. 이와 같은 제한점에도 불구하고 본 연구결과는 내측두엽 간질 환자에서의 WCST 수행 장애를 이해하는데 유용하다고 생각하며, 향후 더 완벽한 체계를 갖춘 연구가 진행되어야 할 것이다.

REFERENCES

1. Milner B. Effects of different brain lesions on card sorting. *Arch Neurol* 1963;9:100-10.
2. Weinberger DR, Berman K, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:114-24.
3. Drewe EA. The effect of type and area of brain lesion on Wisconsin card sorting test performance. *Cortex* 1974;10:159-70.
4. Robinson AL, Heaton RK, Lehman RAW, Stilson DW. The utility of the Wisconsin card sorting test in detecting and localizing frontal lobe lesions. *J Consult Clin Psychol* 1980;48:605-14.
5. Corcoran R, Upton D. A role for the hippocampus in card sorting? *Cortex* 1993;29:293-304.
6. Hermann B, Wyler AR, Richey ET. Wisconsin card sorting test performance in patients with complex partial seizures of temporal-lobe origin. *J Clin Exp Neuropsychol* 1988;10:467-76.
7. Strauss E, Hunter M, Wada J. Wisconsin card sorting performance: Effects of age of onset of damage and laterality of dysfunction. *J Clin Exp Neuropsychol* 1993;15:896-902.
8. Trenerry M, Jack CR Jr. Wisconsin card sorting test performance

- before and after temporal lobectomy. *J Epilepsy* 1994;7:313-7.
9. Hermann B, Seidenberg M, Schoenfeld J, Davies K. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal epilepsy. *Arch Neurol* 1997;54:369-76.
 10. Martin RC, Sawrie SM, Gilliam FG, et al. Wisconsin card sorting performance in patients with temporal lobe epilepsy: clinical and neuroanatomical correlates. *Epilepsia* 2000;41:1626-32.
 11. Hermann B, Seidenberg M. Executive system dysfunction in temporal lobe epilepsy; Effects of nociferous cortex versus hippocampal pathology. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995;17:809-19.
 12. Giovagnoli AR. Relation of sorting impairment to hippocampal damage in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 2001;39:140-150.
 13. Seidenberg M, Hermann B, Wyler AR, Davies K, Dohan FC Jr, Leveroni C. Neurophysiological outcome following anterior temporal lobectomy in patients with and without the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology* 1998;12:303-16.
 14. Martin RC, Sawrie SM, Edwards R, et al. Investigation of executive function change following anterior temporal lobectomy: selective normalization of verbal fluency. *Neuropsychology* 2000;14:501-8.
 15. McSweeney AJ, Naugle RI, Chelune GJ, Luders H. "T score for change": an illustration of the regression approach to depicting change in clinical neuropsychology. *Arch Clin Neuropsychol* 1993;7:300-12.
 16. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. Wisconsin card sorting test manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, Inc., 1993.
 17. Sawrie SM, Chelune GJ, Naugle RI, Luders H. Empirical methods for assessing meaningful change following epilepsy surgery. *J Int Neuropsychol Soc* 1996;2:556-64.
 18. Hermann B, Seidenberg M, Schoenfeld J, Peterson J, Leveroni C, Wyler AR. Empirical techniques for determining the reliability, magnitude, and pattern of neuropsychological changes after epilepsy surgery. *Epilepsia* 1996;37:942-50.
 19. Hermann RW, Wyler AR, Somes G, Dohan FC, Clement L. Declarative memory following anterior temporal lobectomy in humans. *Behav Neurosci* 1994;108:3-10.
 20. Sass K, Westerveld M, Spencer SS, Kim JH, Spencer DD. Degree of hippocampal neuron loss mediates verbal memory decline following left anteromedial temporal lobectomy. *Epilepsia* 1994;35:1179-86.
 21. Gray JA. *The Neuropsychology of anxiety*. Oxford: Oxford University Press, 1982.
 22. Olton DS. Memory functions and the hippocampus. In: Seefert W, ed. *Neurobiology of the hippocampus*. London: Academic Press, 1983:335-76.
 23. Frith CD, Done DJ. Towards a neuropsychology of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1988;153:437-44.
 24. Goldman-Rakic PS, Selemon LD, Schwartz ML. Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey. *Neuroscience* 1984;12:719-43.
 25. Berman KF, Ostrem JL, Randolph C, et al. Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin card sorting test: a positron emission tomography study. *Neuropsychologia* 1995;33:1027-46.