

## 알츠하이머병에서 망상

곽용태\* · 양영순† · 구민성‡

효자병원 신경과\*,  
보훈공단 중앙보훈병원 신경과,  
관동대학교 정신과학교실‡

Received: July 15, 2014  
Revision received: August 24, 2014  
Accepted: August 24, 2014

### Address for correspondence

Yong Tae Kwak, M.D.  
Department of Neurology, Hyoja Geriatric Hospital,  
1-30 Jungbu-daero 874beon-gil, Giheung-gu,  
Yongin 446-512, Korea  
Tel: +82-31-288-0602  
Fax: +82-31-288-0539  
E-mail: kwaktdr@gmail.com

## Delusions in Alzheimer's Disease

Yong Tae Kwak, M.D.\*, YoungSoon Yang, M.D.†, Min-Seong Koo, M.D.‡

Department of Neurology\*, Hyoja Geriatric Hospital, Yongin; Department of Neurology†, Seoul Veterans Hospital, Seoul; Department of Psychiatry‡, College of Medicine, Kwandong University, Gangnung, Korea

Alzheimer's disease (AD) is associated with cognitive and functional impairment as well as neuropsychiatric complications, including psychotic symptoms such as delusions and hallucinations. Recent studies strongly suggest that delusions should be separated from hallucinations. While AD with delusions is a phenotypically distinct from AD without delusions, subtypes of delusions may also define further distinct clinical entities. There has been also considerable debate as to whether delusions in patients with AD differ etiologically, phenomenologically, and therapeutically from delusions in other primary psychiatric illnesses. In other words, whether they are caused by changes to key areas of the brain that have been linked to the presence of delusions. This has led to speculation that these symptoms may respond better to certain drugs such as cholinesterase inhibitors. Integrating the epidemiology, clinical phenomenology, neuropathological and genetic literature for delusions in AD allows us to speculate on pathophysiology and is essential to making progress in the area of delusions in AD.

**Key Words:** Alzheimer's disease, Delusions, Subtypes, Cholinesterase inhibitors

## 서론

알츠하이머는 기본적으로 인지기능장애 병이지만 이와 더불어 알츠하이머에서 행동심리증상(behavioral and psychological symptoms of dementia)이라고 불리는 많은 신경심리적 증상이 관찰되며 [1], 인지기능장애 자체보다는 주로 이러한 행동심리증상으로 알츠하이머 환자가 집이나 일반병원에서 치매전문병원이나 기관으로 전원된다[2].

정신병(psychosis)은 신경증(neurosis)과 대비하여 현실과 유리된 비정상적인 정신상태를 말한다. 정신병은 매우 다양한 정신질환에서 다양한 증상을 포함하지만 일반적으로 환각, 망상, 특정 종류의 폭력, 병식결여 등을 지칭하는 말이며[3], 이 중 환각과 망상이 대표적인 정신병 증상이다. 환각은 어떤 자극이 없이도 나타나는 지각(perceptions)인 데 반하여 망상은 그 문화의 배경에 반하며 이성적으로 설득이 안 되거나 고쳐지지 않는 고정된 잘못된 믿음을 말한다. 정신과에서는 환각과 망상을 마치 선형적으로 결정된 동질적 증상으로 보려는 경향이 있는데, 이것이 옳은지에 대해서는 최근에야 연구되기 시작하였다. 만약 이 두 증상이 동질적인 병태생리학적

인 기전을 갖는다면 정신병과 망상을 같이 연구하는 것이 문제가 없지만 만약 이들이 이질적인 증상이라면 어떤 군을 포함하여 연구하였는지에 따라서 연구결과에 많은 영향을 미칠 것이다.

망상은 전통적으로 정신분열병, 우울증, 조울증과 같은 정신과적 질환에서 흔히 보이는 증상이지만 알츠하이머와 같은 퇴행성 치매에서도 흔하게 관찰되는 증상일 뿐 아니라 이외에도 간질, 뇌졸중, 뇌종양과 같이 뇌와 연관된 모든 질병에서 나타날 수가 있다. 알츠하이머가 보고한 알츠하이머병 환자 역시 질병 경과 중에 뚜렷한 편집망상을 보였다[4]. 알츠하이머병에서 망상은 피해망상, 도둑망상, 부정망상, 유기망상, 착오망상(misidentification delusions) [6] 등 다양한 내용의 망상을 보인다[5]. 이렇게 망상이 알츠하이머병에서 다양하고 흔하게 관찰되는 중요한 증상이라는 것을 오래 전부터 알고 있었음에도 불구하고 이에 대한 병태생리나 치료에 대해서는 잘 알려진 바가 없다.

알츠하이머병에서 망상이 중요한 이유는 망상이 있는 환자에서 인지기능이 급격히 악화되고[7], 더 공격적이며[8, 9], 많은 노력이나 비용이 들고[10], 일찍 전문병원이나 기관으로 이송되기 때문이다 [11-13]. 또한 특정 망상은 알츠하이머병이나 루이소체치매에 특이

적으로 나타나기 때문에 임상적으로 진단적 가치가 있을 뿐 아니라 망상의 생물학적 병태생리를 이해할 수 있는 중요한 근거가 될 수가 있다. 그러므로 알츠하이머병 환자에서 망상을 정확하게 평가하는 것은 임상에서 매우 중요하다.

본 종설은 알츠하이머병 정신병 중에 망상의 전반적인 특징에 대하여 고찰하고자 한다. 하지만 망상과 환각을 분리하여 연구한 것이 불과 최근의 일이기 때문에 과거의 많은 논문들은 망상과 정신병을 분리하지 않고 정신병 연구로 이루어진 경우가 많다. 따라서 본 종설에서 과거 연구를 인용할 때 이 연구가 “정신병”에 대한 연구인지 아니면 “망상”에 대한 연구인지를 정확하게 구분하였으며 또한 망상 그 자체도 동질적이지 않을 수 있기 때문에 만약 망상 아형에 관한 연구이면 이를 정확하게 구분하여 기술하고자 한다.

## 본 론

### 현상학(Phenomenology)

알츠하이머병에서 행동심리증상이 흔하게 나타나지만 이를 어떻게 진단할 것인지 또 이들을 개별적인 질병의 형태로 보아야 할지에 대한 많은 논란이 있어왔다. 이를 좀더 개별적인 진단군으로서 접근하고자 하는 노력으로 2000년 Jeste와 Finkel [14]은 정신병을 가진 알츠하이머병(Psychosis of Alzheimer's Disease; AD+P) 진단 기준을 DSM-IV 양식으로 제시하였다. 이 진단기준에서는 임상적으로 알츠하이머병으로 진단된 환자에서 망상이나 환각을 가진 경우로 정의하였으며[14], 정신병증상이 치매에서 선행되지 않아야 한다고 하여 정신분열병과 같이 정신병증상을 동반하는 일차적 정신과질환(primary psychotic disorder)을 배제하였다. 마찬가지로 내과적 질환, 약물 등과 같이 나타나는 정신병증상 등도 이 진단기준에서 배제하였다. Lyketsos 등[15]은 “Alzheimer-associated psychotic disorder”를 하나의 병명으로 제안하였는데 여기에서는 affective and psychotic syndromes of Alzheimer's disease를 독립적인 질병으로서 제안하였고 이 진단 기준의 신뢰도를 제시하였다[16]. 이러한 제안들이 알츠하이머병의 정신병에 대한 독립적인 접근의 필요성을 환기시켜 주었지만 정신병증상이나 정동증상을 역시 다양한 이질적 집단이 혼재되어 있을 수 있기 때문에 한 독립된 질환군으로서 분류가 가능한지에 대한 임상적 타당성에 대해서는 논란이 있다.

### 망상의 역학

#### 유병률

알츠하이머병 환자에서 망상의 유병률은 10-73%로 보고되고 있으며[17], 최근 연구에서는 알츠하이머병 환자의 약 삼분의 일에서 망

상이 있다고 보고되었다[17-20]. 이렇게 유병률이 다양한 것은 각 연구 방법론의 차이뿐 아니라 신뢰성 있는 진단기준이 없기 때문이다.

Ropacki와 Jeste [21]의 체계적 문헌 고찰에서 알츠하이머병 환자의 41%가 정신병을 가지고 있으며, 이 중 23%는 망상, 5%에서는 환각이 있으며 13%에서는 이 둘 모두 가지고 있었다. 가장 흔한 망상은 도둑 망상이었다. 이 연구에서 AD+P 환자는 인지기능이 급격하게 악화하는데, 특히 처음 3년 동안 급격히 증가하고 이후 비슷한 정도로 유지된다고 하였다. 361명의 정신병이 없는 알츠하이머병과 최소인지 기능장애 환자를 추적한 Weamer 등[22]은 추적기간 중 AD+P로 진행된 환자가 122명이며 전반적인 인지기능장애정도(MMSE 점수)가 정신병이 발병하기까지 기간과 연관된 유일한 요인이었다. Ostling 등[23]이 85세 이상의 알츠하이머병 환자 횡단 연구에서 22%에서 망상이 있었고 30%에서 환각이 있었다. 정신병과 환각은 치매의 진행 정도와 연관성이 있었지만 망상은 치매의 정도와 연관성이 없었다. Cache County Dementia Prevalence 연구의 5년 추적조사에서 망상은 처음에는 18%에서 38%, 환각은 10%에서 24%로 증가하였다[1]. Sweet 등[24]은 478명의 알츠하이머병 환자 망상의 아형을 분석하였는데 이 중에서 239명(50%)에서 정신병 증상이 있었고, 가장 흔한 정신병 증상은 사람에 대한 착오망상(23%), 편집증(21%), 그리고 죽은 사람이 살아있다는 증상이었다(19%). Hanciarek과 Kertesz [25] 연구에서는 392명의 알츠하이머병 환자에서 착오망상 환자가 16%였으며 Capgras 망상이 가장 흔하며, 이외에 장소복제(reduplication of place)나 phantom boarder phenomenon이 동반되었다. Savva 등[26]은 망상을 가진 알츠하이머병(Alzheimer's Disease with Delusion; AD+D)의 아형 분석 연구에서 피해망상은 25%, 착오망상은 20%였으며 2년 추적 후에는 피해망상보다 착오망상이 새로 더 많이 발생하였다. 또한 이 연구에서 망상을 4가지 요인으로 분석하였는데, 피해망상과 착오망상은 독립적인 요인으로 분류되어 이 두 증상은 이질적인 존재일 가능성을 시사하였다[26].

최근 항정신병 약물을 복용하지 않는 알츠하이머 환자에서 망상을 편집형과 착오망상으로 분류할 때 편집형은 병의 중기까지는 증가하나 말기에 가면 감소하여 경증등도에서 가장 많이 발생하였다. 반면 착오망상은 병의 초기에는 거의 관찰되지 않으나 병이 진행함에 따라 지속적으로 증가하였다[27]. 이와 같이 망상의 아형에 따른 유병률의 차이는 망상 역시 이질적인 집단이 혼재되어 있을 가능성을 시사한다.

### 발병률

발병률은 어떤 특정 시점에서 증상이 없던 환자가 증상이 생기는 것을 말하는데, 1990년대 이전에는 발병률 자체에 대한 논문이 없다. 이후 몇몇 보고가 있는데, Paulsen 등[28]은 1년 정신병 발생률을 20%, Levy 등[7]은 25%로 보고하였다. 2년 후 발병률은 Paulsen 등

[28]은 36.1%, 그리고 Caligiuri 등[29]은 32.5%로 보고하였다. 하지만 3년(49.5%)과 4년(51.3%) 유병률이 비슷한 것으로 보아서 3년 후에는 발병률이 크게 증가하거나 줄지 않고 유지되는 경향이 있다[27].

#### 지속성(Persistence)

정신병의 지속성(persistence)은 정신병 증상이 두 번 이상의 검사에서 계속 나타나는지를 말하는데 연구마다 다양한 검사 기간을 사용하였기 때문에 연구마다 차이가 있다. Levy [7]의 연구에 의하면 3개월간 추적 조사에서 57%가 지속적인 정신병 증상을 보였다. 다른 연구에서도 1년 후에도 망상이 44% 관찰되어 높은 지속성을 보고 하였다[30]. 반면 Devanand 등[31]은 12.8%에서만 망상이 지속된다고 하여 연구자마다 지속성에 차이가 있다.

#### 위험인자

인종적으로는 아프리카미국인이나 흑인에서 정신병이 더 많이 발생한다고 알려져 있다. 전반적인 인지기능 척도인 MMSE나 다른 인지기능이 정신병을 가진 알츠하이머병과 유의하게 연관되어 있다고 한 반면 다른 연구에서는 그 연관성이 없었다. 전반적으로 정신병은 인지기능이 심해지면 증가하는 반면, 망상은 처음에는 인지기능의 손상함에 따라 심해지지만 더 심해지면 감소하는 경향이 있다. 교육, 성, 치매나 정신병 가족력 등은 대부분 연구에서 정확한 상관관계를 보이지 않는다. 정신병과 환자의 나이, 발병나이, 알츠하이머병 이환 기간과의 관련 역시 보고자마다 차이가 있다[21]. 이런 연구결과의 차이는 정신병의 증상들이 이질적인 증상이 혼재하거나 연구방법론적인 차이에 기인할 가능성이 크다.

#### 망상의 임상 양상 및 분류

Schneider는 정신분열병에서 보이는 증상을 일급증상(first-rank symptoms)과 이급증상으로 구분하였는데 일급증상은 환청, 사람과 환경 간의 경계에 대한 부적절한 지각, 정상적 지각이긴 하나 그 해석이 아주 개인화된 망상적인 것 등의 세 범주로 다시 구분하였고 일급증상은 정신분열병에서만 특이하게 나타나는 증상이라고 하였다. 알츠하이머병에서 보이는 망상은 정신분열병에서 보이는 망상에 비하여 편집형이 많으며, 덜 특이하고(non-bizarre) 비교적 그 내용이 단순하며 단일 주제인 경우가 많고, 정신분열병에서는 잘 관찰되지 않는 착오망상이 알츠하이머에서 흔하게 관찰된다. 복잡하고 특이(bizarre)한 망상, 특히 Schneider 일급증상은 알츠하이머 환자에서는 거의 관찰되지 않는다. 또한 알츠하이머에서 망상과 우울증이 같이 나타날 수도 있지만 자살사고나 시도는 거의 보이지 않는다.

반면 정신분열병 환자의 약 50%에서는 자살시도를 하고 10%에서

는 실제로 자살을 한다. 정신분열병을 가진 노인 환자는 대부분 젊은 나이부터 정신분열병 병력이 있고 많은 환자에서는 가족력을 가지고 있다. 반면 알츠하이머병 환자에서 과거력에 정신분열병의 경력을 가지고 있는 경우는 많지 않다[17]. 반대로 정신분열병이 있는 노인 환자에서도 치매가 발병할 수가 있으나 그 신경병리 및 임상 소견이 알츠하이머병 환자와 다르다(Table 1) [32]. 알츠하이머병 환자에서 망상은 병이 고도로 진행하게 되면 사라지는 경향이 있는데, 이것은 진짜로 사라지기보다는 병이 고도로 진행되면 심한 언어 장애로 본인의 망상을 표현할 수 없는 경우일 가능성이 크다[17]. 또한 알츠하이머병 환자에서는 정신분열병 환자보다 병의 완화와 재발을 막기 위한 항정신병 약물의 사용기간이 짧고 항정신병 약물의 사용량이 적다[33].

망상의 자연경과에 대해서는 잘 알려져 있지 않지만 Devanand 등[31]은 망상이 호전과 악화를 반복하며 전체적인 유병률은 병이 진행함에 따라 서서히 진행한다고 하였다. Marin 등[34]은 정신병 증상이 극적으로 진행되지 않으며 주기적으로 나타난다고 보고하였으며 Levy 등[7]은 일단 정신병증상이 발병하면 빈번하게 재발하는 것을 보고하였다.

알츠하이머병에서 망상의 내용은 다양한데 도둑망상, 부정망상, 유기망상뿐만 아니라 착오망상이 알츠하이머병에서 많이 보고된다[35]. 다른 사람이 가족으로 변장하였다, 자기의 집이 실지로 자기의 집이 아니다, 가족이 실지로는 가족이 아니다, 낯선 사람이 살고 있다(phantom boarders), TV에 나오는 사람이 실지로 존재한다(TV sign), 거울에 존재하는 사람이 나 아닌 다른 사람이다(mirror sign) [28, 35, 36] 등이 알츠하이머병에서 흔하게 관찰되는 착오망상이다. 하지만 착오망상은 비교적 병이 진행되어서 나타나기 때문에 약물과 같은 혼란요인(confounding factor)에 의하여 감소되기도 하고 변형되기도 하기 때문에 정확하게 알기 쉽지 않다. 최근 약물을 복용하지 않은 알츠하이머병 연구에 의하면, 알츠하이머병 환자의 27.4%에서 망상을 보였으며 망상 중에서는 편집망상(피해망상, 도둑망상,

**Table 1.** Comparison of psychosis of Alzheimer's disease (AD) with schizophrenia in elderly patients

	Psychosis in AD	Schizophrenia
Incidence	30-50%	< 1%
Bizarre or complex delusion	Rare	Frequent
Misidentification	Frequent	Rare
Schneiderian first-rank symptoms	Rare	Frequent
Active suicidal ideation	Rare	Frequent
Past history of psychosis	Rare	Very common
Eventual remission	Frequent	Uncommon
Many years of maintenance on antipsychotics	Uncommon	Very common
Average optimal daily dose of an antipsychotic	15-25% of that in a young adult with schizophrenia	40-60% of that in a young adult with schizophrenia



버림망상 등이 가장 흔하며(60.3%), 다음으로는 착오망상(19.0%)이었고, 이들이 같이 있는 혼합형도(17.5%) 많이 관찰되었다. 반면 색정망상(erotic delusion)이나 과대망상과 같은 팽창망상(expansive delusions)은 드물었다. 편집망상 중에는 도둑망상이 가장 흔하였으며(54.0%), 부정망상(19.0%), 피해망상(15.9%) 순이었다. 착오망상 중에서는 Capgras 망상이 가장 흔하였으며(15.9%), phantom boarder syndrome (12.7%), TV sign (6.3%) 순이었다. 다른 연구와 마찬가지로 편집망상을 보이는 환자에 비하여, 착오망상과 혼합형(mixed delusions)을 보이는 환자는 치매가 진행된 상태이고, 인지기능의 손상이 심하였다. 혼합형망상은 환각과도 연관되어 있었다[27]. 알츠하이머병에서 보이는 착오망상은 정신분열병에서 보이는 망상에 비하여 특징적인 임상양상을 보인다. 이들은 비교적 망상내용이 단일하고(monothematic) 단순하다. 착오망상이 다양한 신경학적 병이나 정신과병에서 보고되어 왔지만 최근에는 주로 기억력장애나 공감각 장애를 보이는 알츠하이머나 루치소체치매에서 주로 관찰된다[25]. 따라서 나이가 들어 발생한 치매 환자에서 착오망상을 보일 때는 알츠하이머병이나 루치소체치매의 가능성을 염두에 두어야 한다.

## 망상과 인지기능 장애

전반적인 인지기능장애(MMSE나 다른 전반적인 척도)와 정신병은 일반적으로 양의 상관관계를 보인다는 보고[7, 17, 20, 28]와 관계가 없다는 보고가 있어[37, 38] 인지기능과의 관계가 혼란스럽지만 전반적으로 인지기능 손상이 심해질수록 정신병이 증가하는 경향이 있다. 망상은 처음에는 인지기능이 진행함에 따라서 나빠지나 병의 말기에 가서는 다시 감소하는 경향이 있다. 이렇게 연구마다 차이가 있는 것은 아마도 망상 자체도 정신병과 마찬가지로 이질적인 집단들이 혼재되었을 가능성이 있다.

Nagata 등[39]은 망상이 있는 알츠하이머병군에서, 특히 피해망상이 있는 군에서 Frontal Assessment Battery (FAB)로 측정되는 전측두엽기능 점수의 유의한 차이를 보고하였다. 이 연구는 피해망상 환자에서 전반적인 인지기능 장애보다는 전두엽기능의 중요성을 이야기하며 인지기능과 망상의 아형을 연구하기 위해서 좀 더 인지기능을 정확하게 측정해야 함을 알려준다.

착오망상 환자가 전반적인 인지기능장애 이외에 특정 인지기능 장애가 있는지에 대한 많은 논란이 있어왔다. 이전에 연구에 의하면 망상을 가진 환자가 전두엽 기능장애가 있다는 보고가 있으며[39] 착오망상 환자는 Rey-Osterrieth Complex Figure Test (RCFT) copy, RCFT 즉시회상(immediate recall)과 언어유창성(verbal fluency)이 망상이 없는 환자에 비하여 저하되어 있고 반면 편집망상 환자에서는 이러한 차이가 관찰되지 않았다[40]. 이 연구는 Forstl 등[41]의 연구와 유사한데 이 연구에서 착오망상 환자가 망상이 없는 환자에 비

하여 인지기능 손상이 더 심하였다. 그러나 첫 번째 연구는 망상의 아형에 따른 분석이 없었고 두 번째 연구는 CDR이나 MMSE와 같은 전반적인 인지기능을 대조군과 매칭하지 않은 방법론적인 문제가 있다. 최근에 약물을 복용하지 않은 착오망상 환자의 인지기능 연구에서 착오망상을 보이는 알츠하이머병 환자가 편집망상이나, 망상이 없는 환자에 비하여 Seoul Verbal Learning Test (SVLT) immediate recall 검사에서 저하되어 있었고 RCFT copy, Controlled Oral Word Association Test (COWAT) animal, COWAT supermarket, Color Word Stroop Test (CWST) color, contrast program 등에서 편집망상 환자에 비하여 감소하였다[42]. 흥미로운 것은 착오망상 환자에서 반응억제(response inhibition)를 보는 검사인 go/no-go 검사를 잘 수행하지 못해서 다른 군에 비하여 go/no-go 검사에서 유의하게 결측치(missing value)가 많았고 이를 교정하면 이전에 관찰되지 않았던 이 부분에서 유의한 차이를 보였다. go/no-go 검사는 go stimulus에서는 반응을 해야 하고, no-go stimulus 반응을 하지 않아야 하는데 이 능력은 일반적으로 인간이 어떤 행동을 수행하는 데 없어서는 안 되는 중요한 기능이다. 이 반응을 적절하게 하려면 stimulus-driven attention, error monitoring, top-down control processes, working memory, and response inhibition 등이 동원되어야 한다. go/no go test는 우측 배쪽외측 전전두엽(ventrolateral prefrontal cortex) [43-45], 혹은 우측 전측두엽 신경망(right fronto-parietal networks) 특히 posterior inferior frontal gyrus와 연관이 있다고 보고하였다[46].

Cook 등[47]은 AD+P를 요인분석을 통하여 착오(misidentification)/환각요인과 피해망상을 다른 요인으로 분류하였다.

결론적으로 망상과 인지기능 장애는 많은 상충되는 연구보고가 있는데 이는 근본적으로 방법론의 문제, 특히 망상의 정확한 분류가 선행되지 않기 때문에 나타나는 결과일 가능성이 높다. 하지만 현재까지 연구 결과에 따르면 편집망상은 병의 초기에 나타나는 경향이 있는 반면 착오망상은 병인 진행된 경우에 나타나는 경향이 있다.

## 망상과 다른 신경행동장애

망상을 보이는 알츠하이머병 환자에서 초조, 공격성[48], 환각, 공격성, 정동장애[49] 등이 동반되어 나타난다. 최근에 약물효과를 배제한 알츠하이머병 연구에서 치매의 행동심리증상 군집분석에서 망상과 공격성, 운동증상, 흥분성, 탈억제, 환각이 같은 군으로 분석이 되었다. 이 군집분석을 다시 분석하면 환각보다는 공격성, 운동증상이 망상과 더 밀접하게 연관되어 있다[50]. 이 연구는 환각이 망상과 다른 신경행동 증상들보다는 동질적이기는 하지만 공격성, 운동증상보다는 망상과의 동질성이 떨어지며, 이것은 망상과 환각 사이에 동질적인 아형과 비동질적인 아형이 혼재되어 있을 가능성을 시사한다.

## 신경병리소견

Zubenko 등[51]은 알츠하이머병 환자의 부검 연구에서 정신병을 가진 알츠하이머병 환자에서 노년판과 신경원섬유매듭이 prosubiculum, 중전두엽피질(middle frontal cortex)에 증가되어 있었으며 상측두피질(superior temporal cortex)과 내후각피질(entorhinal cortices)에서도 증가되는 경향을 보였다. 하지만 이 연구에서는 정신병을 망상과 환각으로 분류하여 연구한 것이 아니기 때문에 망상에 특징지어 해석하는 데 한계가 있다. Forstl 등[38]의 연구에 따르면 56명의 알츠하이머병 환자 부검에서 착오망상 환자 해마의 CA1 구역에서 신경세포 감소와 연관된 반면 편집망상은 해마겔이랑(parahippocampal gyrus)에서 신경세포 감소는 적었고 반면 등쪽솔기핵(dorsal raphe nucleus)에서 세로토닌 신경세포는 감소되었다. Mukaetova-Ladinska 등[52]은 착오망상 과거력이 있는 환자에서 신경판(neuritic plaques)이 전두정후두엽(fronto-parieto-occipital lobes)에서 증가되어 있었다. Farber 등[53]은 알츠하이머병 환자 109명을 정신병이 있는 환자와 없는 환자를 부검 비교하였다. 이들 환자 중에 정신병이 있는 환자의 대부분에서 망상이 있는 데 반하여(94%), 망상이 없는 환자에서 환각이 있는 경우는 매우 드물었다(6%). 의심증상이 가장 흔한 망상이며(62%), 착오망상은 43%에서 관찰되었다. 이들 환자에서 치매의 정도에 따라서 전체적인 노년판의 차이가 보이지는 않았지만, 신피질 신경원섬유매듭(neocortical neurofibrillary tangles)이 AD+D에서 망상을 동반하지 않은 알츠하이머병(Alzheimer's disease without delusion; AD-D) 환자에 비하여 증가되어 있었다[53]. Lai 등[54]은 알츠하이머병 환자에서 방사리간드결합(radioligand binding) 검사로 무스카린 수용체(muscarinic receptor)를 검사하였다. 대조군에 비하여 알츠하이머병 환자에서 전두엽에서 M2 수용체의 감소가 관찰되었다. 알츠하이머병 환자 중에서 망상이 있는 환자에서 없는 환자에 비하여 Brodmann area 11 (안와전두엽피질; orbitofrontal cortex)에서 증가되어 있었다[54]. 사후에 시행한 자기공명분광법(magnetic resonance spectroscopy) 연구에서 정신병이 있는 알츠하이머병 환자가 없는 환자에 비하여 등가쪽 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex) 상측두이랑(superior temporal gyrus), 하두정피질(inferior parietal cortex)에서 neuropil disruption 표식인자가 증가되어 있었다. 이러한 소견은 망상을 동반한 알츠하이머병 환자에서 이 부위와 연관된 신경퇴행이 가속화 되고 있음을 시사한다[55].

## 망상의 원인 및 병태생리

이론적으로 망상의 원인은 치매로 인한 뇌병변 자체에서 기인하거나 치매로 인하여 발생한 기능장애에 대한 환자의 반응으로 나타나거나 마지막으로 망상은 치매와 관계없이 독립적으로 발생할

수가 있다[56]. 최근에 연구는 망상은 치매를 일으키는 질환자체에 의해 생기는 것으로 생각한다. 이 중 한 가설은 망상이 전두엽의 기능 장애와 밀접하게 연결되어 있다고 생각한다. 정신병이 있는 환자에서 midfrontal cortex와 전구상회(presubiculum)에서 노년판(senile plaques)과 신경원섬유매듭(neurofibrillary tangles)이 연관되어 있으며[51] 양전자방출단층촬영 검사에서도 우측 전두엽 기능장애를 보였다[57]. 어떤 연구에서는 양측뇌질환[58], 왼쪽 뇌 질환[59], 혹은 우측 뇌질환이[47] 망상과 연관되어 있다고 보고하고 있다. Geroldi 등[60]은 정도의 알츠하이머병 환자에서 우측 측두각(temporal horn)의 증가를 보고하였다. Matsuoka 등[61]은 단일광자방출 컴퓨터단층촬영(SPECT) 검사에서 알츠하이머병에서 망상의 정도와 우측 전섬이랑(anterior insula)에서의 관류저하(hypoperfusion) 정도와 비례함을 보고하였다.

지금까지 연구 결과에 의하면 망상의 국소적 병변은(localize)은 우측 병변이 더 우세한 것으로 보인다. 그러나 단순히 한쪽 병변의 기능저하뿐 아니라 망상은 상대적 우측기능저하(right-sided hypofunction)와 상대적 좌측기능항진(left-sided hyperfunction)과 연관성이 보고되었다[62]. 우측 뇌병변과 좌측 전두엽의 부적절한 항진이 망상을 형성하는 과추론(hyperinferential) 상태를 만든다. 이러한 장애와 정상적인 네트워크의 부조화가 망상과 연관되어 있을 수 있다.

망상을 설명하는 데 여러 가설이 존재하는데, 크게 정상적인 믿음 형성과정을 설명하고 이에 따른 병적인 믿음 즉 망상을 설명하는 belief positive 모형과 정상 믿음 형성과정을 배제하고 망상만을 설명하는 belief negative 모형이 있다. 이 중 기질적인 뇌손상에 동반된 망상을 설명하는 데에 belief positive 모형 중에 하나인 이요인이론(two factor theory)이 가장 널리 알려진 신경심리 가설이다. 이 모형에 따르면, 유발인자(triggering factor; 지각장애)와 이를 바로 잡는 교정요소(verifying factor; error monitoring failure)가 망상을 형성하는 데 가장 중요한 요소이며[53], 망상의 병리학적인 연구에서 전두엽과 우측 두정엽을 해부학적 병변이라고 하였는데[40] 이요인이론에서 주장하는 병변과 유사하다. 하지만 착오망상이 비교적 특징적인 증상과 인지기능의 장애, 그리고 특징적인 영상 소견을 보이는 데 반하여 편집망상이나 다른 다주제망상에서는 신경심리학적 손상에 대해서는 아직도 논란의 여지가 있다.

## 유전인자

알츠하이머병에서 정신병[24]과 망상[63]은 유전적 경향이 있다. 148명의 알츠하이머 병 환자의 가계유전체스캔(pedigree genome scans)을 이용한 연구에서 chromosome 2p가 망상과 연관되어 있고 chromosome 14q 위치가 정신병이 없는 알츠하이머병과 연관되어 있다[64]. 정신병이 있는 알츠하이머병과 Apolipoprotein E ε4 (Apoε4)

와의 연관관계는 명확하지 않지만 망상과 연관하여서는 ApoE4가 망상을 예측할 수 있다고 하며 망상은 ApoE4 allele 숫자와 연관되어 있다[52]. 또 다른 연구에서 ApoE4 alleles이 1개 있으면 망상의 위험이 2.5배 증가하고 2개 모두 있으면 5.6배 증가한다고 보고하였다[65]. 만기발병 알츠하이머병 환자에서 적어도 한 개의 ApoE4 allele를 가진 환자에서 없는 환자에 비하여 병의 초기에 망상이 발현할 확률이 유의하게 증가하였다. 하지만 이러한 연관관계는 일반적인 정신병이나 환각과는 유의한 연관관계가 없었다[66]. 388명의 환자를 종단적으로 추적한 연구에서 ε3/ε3 유전자가 있는 경우 환각과 음의 상관관계가 있는 데 반하여 망상과 유의한 연관관계가 없었다. 이러한 유전 연구들은 망상과 환각이 유전적으로 독립적인 가능성을 시사한다[67].

신경전달물질과 관련된 유전인자가 AD+D의 병태생리와 연관성이 있다. Serotonin transporter promoter region (5HT-TPR) 동형접합(homozygosity)이 있는 환자에서 AD+D가 잘 생기지 않는다[68] 반면 serotonin 2A (5HT-2A) receptor single nucleotide polymorphism이 AD+D [69]와 연관성이 있고 2세대 항정신병 약물 치료에 잘 반응하지 않는다[70]. 도파민 신경계도 연관되어 있는데 DRD3 1/1 allele 환자에서 DRD3 2/2 allele에 비하여 망상과 연관되어 있다[71].

## 치료

우선 정확하게 망상을 진단하는 것이 중요하며 치료목표를 환자나 환자 가족과 잘 협의하여야 한다. 망상을 이해하고 치료하기 위해서는 각 환자의 특정 상황에 기반하여 다방면의 전략을 선택해야 한다. 많은 경우에 망상을 완전히 없애지 않게 하는 쉽지 않지만 비교적 받아들이기 쉬운 정도로 낮추어 줄 수 있다[72]. 치료 전에 망상의 종류, 빈도와 정도 등에 대하여 정량화하여야 한다. 치료는 환자나 환자 가족의 고통이나 위험 정도를 고려하여야 하며 비약물적인 치료가 우선적으로 시행되어야 한다. 만약에 그 위험 정도가 심각하면 이를 빨리 발견하고 적극적인 치료를 해야 한다. 만약 망상이 심하지 않고 최소한의 불편만 있다면 그때는 환자를 안정화시키고 관심을 돌리는 것과 같이 약물치료보다 비약물적인 치료가 우선적으로 시행되어야 한다. 환자간병보호자를 교육시켜서 환자의 증상을 이해하게 하는 것이 환자의 정서적 안정에 도움이 된다.

## 비약물적인 치료

비약물적 치료로는 첫 번째로 환경이나 행동을 조절하는 것 두 번째로 간병인의 교육 세 번째로 환자와 환자 가족에게 치료진의 감정적 상호작용(empathic interactions)이 있다. 한가지 전략은 환자가 죽이나 간병인에게 교육을 시켜서 망상이 악화되지 않는 방향으로 반응하게 하는 것이다. 안심시키기, 주의전환, 환자 문제에 관심, 망

상 뒤에 있는 문제에 대한 대화 등이 이런 문제를 줄여주는 데 도움이 된다.

치매 환자들은 스트레스를 유발하는 요인에 매우 민감하며 이러한 요소들에 대해서 망상과 같은 행동으로 반응하는 경우가 많다. 따라서 환경적인 조절이 중요하다[73]. 다른 효과적인 비약물적인 치료는 치료진과 환자개인간의 접촉을 통해 안정을 주는 것, 지지적 접근이 불안을 감소시키고 환자의 협조를 얻어내게 한다[74].

## 항정신병 약물치료

만약 약물 치료가 필요하다면 가능한 적은 양을 사용해야 한다. 항정신병 약물이 다양한 정신질환에서 망상이나 환각에 효과가 있다. 최근에는 비전형성 항정신병 약물(i.e., risperidone, olanzapine, quetiapine, aripiprazole)이 전형성 항정신병 약물(e.g., haloperidol and chlorpromazine)보다 치매 환자에 더 선호되고 있다[75]. 비전형성 항정신병 약물은 전형성 항정신병 약물에 비하여 기립성 저혈압과 같은 심혈관계 부작용, 진정, 자세 불안, 낙상, 추척외로 부작용 등이 적다[76]. 하지만 무작위 위약 연구의 메타 분석에 의하면 비전형성 항정신병 약물이 위약군에 비하여 사망률이 약간이지만 증가하는데, 이것은 비전형성 항정신병 약물에만 국한되지 않을 가능성이 있다[77]. 그러므로 항정신병 약물을 처방할 때는 예측할 수 있는 효과와 부작용에 대해서 환자나 환자보호자와 충분히 상의해야 한다. 3개월 이상 증상이 안정적인 경우에는 조심스럽게 약물을 끊는 것을 고려해야 한다. 약을 중단할지 지속해야 할지는 과거력이나 증상의 재발 가능성을 고려해서 결정해야 한다[78].

## 콜린분해효소 억제제

콜린분해효소 억제제는 주로 알츠하이머병 환자의 인지기능 치료에 사용하지만 최근에는 망상을 포함한 행동장애에 관한 연구가 있다. 망상을 독립된 결과로 분석한 5개의 donepezil 연구가 있는데 이 중 3개는 open label 연구이며[78-80], 1개는 이중맹검연구이고[81], 다른 한 연구는 탐색적분석(exploratory analysis)이다[82]. 이중맹검 연구와 open label 연구 모두에서 망상이 donepezil 사용 후 유의하게 호전되었다. Cummings 등[83]은 donepezil 투약한 62% 환자에서 NPI가 30% 이상 감소하였으며 망상 역시 완전히 없어지거나 부분적으로 호전된 것을 보고하였다. 망상에 대한 2개의 open label rivastigmine [83, 84] 연구와 2개의 open label galantamine [85, 86] 연구가 있는데 한 연구에서는 망상에 유의한 차이가 있었고[83], 다른 두 연구에서는 전체적인 행동심리증상이 호전되었지만 망상에 대해서는 의미 있는 차이가 없었다[84, 85]. 최근 연구에서 donepezil 복용 중인 환자를 galantamine으로 바꾼 후 망상이 호전된 경우를 보고하여 간접적이지만 galantamine이 망상에 효과가 있을 가능성을 시사하였다[86]. 하지만 이들 연구는 적은 연구군과 연구 방법 등의 문



제가 있어 정확하게 결론 내리기는 쉽지 않다.

## 고 찰

역사적으로 정신병은 정상이나 신경병증과 대비되는 비정상적인 증상으로 생각되었으며 그 대표적인 증상으로서 망상과 환각이 포함되어 있다. 하지만 이런 역사적인 산물이 곧 선형적이고 과학적인 근거가 있느냐 하는 것은 논란의 여지가 있다. 그 결과 1990년대 이전까지는 알츠하이머병의 망상을 정신병 증상에 포함하여 논의 되어 왔다. 이런 현상학적인 문제점은 결과적으로 많은 연구들이 일치하지 않거나 비교하기 어려운 문제점을 야기하였다. 하지만 점점 더 많은 연구들에서 망상은 환각과 꼭 동질적이지 않은 존재로 인식되기 시작하였으며 최근 연구들은 알츠하이머병에서 보이는 망상 내에서도 이질적인 군이 존재할 가능성을 시사한다. 정신분열병의 존재가 19세기 말부터 그 임상양상이 정의되고 관찰되어 온 것에 반하여 알츠하이머병의 임상적 진단기준이나 증상이 체계적으로 연구된 것이 20세기 말인 것을 생각하면 이런 혼선은 일부 불가피했던 것으로 생각한다. 다행히 최근에는 알츠하이머병에서 망상의 정의, 아형 등에 대한 임상양상, 역학, 인지기능의 특정 부분과의 연관성, 피해망상과 착오망상의 차이 등이 새로이 연구됨으로써 이들의 임상적 의미가 좀 더 명확하여졌지만 아직도 잘 모르는 사실들이 많다.

신경병리 연구는 AD+D에서 노년판과 신경원섬유세포 밀도의 변화를 보고하고 있으며 특히 후측 전두엽의 노년판과 신경원섬유세포가 망상과 연관되어 있음을 시사한다. 정신병이 있는 알츠하이머 환자에서 세로토닌신경계의 손상이 착오망상보다는 피해망상과 연관되어 있다. 안와전두엽(orbitofrontal cortex)에서 무스카린 수용체 밀도 감소 역시 AD+D와 연관되어 있다. 또한, 피질 세포 감소가 피해망상과 연관된 반면, 해마의 신경세포 손실(즉 인지기능의 장애)은 착오망상과 연관이 있다. 망상을 가진 알츠하이머병 유전 연구에서 강한 유전성을 시사한다. ApoE4가 망상적 사고와 연관되어 있으며 다양한 종류의 신경전달물질과 유전적으로 연관성이 높다. 최근 치매의 정신병 치료에 대한 citalopram의 임상연구는 세로토닌신경계와의 연관성을 보여주며[87] 이외에도 다른 신경전달물질을 통한 약물치료 가능성을 보여준다. 이와 같이 망상에 대한 임상적연구, 병리연구, 유전연구, 신경영상연구 등을 통하여 좀 더 정확한 망상의 병리기전과 아형을 구분할 수 있을 것이다. 하지만 다양한 교란요인으로 인하여 아직까지 연구가 쉽지 않다. 향후 이런 점을 극복하기 위하여 몇 가지 중요한 문제가 해결되어야 한다. 첫 번째로 정확하고 통일된 진단이 중요하다. 즉 AD+D를 정성화하고 정량화할 수 있는 기준이 필요한데, 이 진단 기준은 정확하게 치매를 정의하고 망상의 아형을 구분할 수 있어야 하며 신뢰성과 타당

성이 있어야 한다. 두 번째로 좀 더 대규모의 전향적인 연구를 통하여 망상의 자연경과에 및 약물 치료에 대한 반응 등에 대한 관찰이 필요하다. 마지막으로 이를 기반으로 망상의 정확한 병태생리모형을 개발함으로써 환자의 치료에 도움이 되어야 할 것이다.

## 결 론

임상적, 역학적, 신경병리적, 그리고 유전적 연구 등을 통합하여 이해하면 AD+D에 대한 원인 및 병태생리에 대한 이해를 할 수가 있다. 비록 현재까지 AD+D와 AD-D가 다른 병인지에 대한 논란이 있지만 적어도 망상의 유무에 따라 임상적 경과와 치료는 달라지는 것으로 생각된다. 특히 단순히 망상을 확인하는 것보다 이의 아형에 대한 정확한 분류 및 정량화가 필요하다. 피해망상은 착오망상보다 좀 더 일찍 나타나는 증상으로 생각되며 유전적 성향이 더 강한 것으로 생각된다. 반면 착오망상은 인지기능 손상과 연관이 있고 치매의 진행 정도와 관련이 있다. 특히 착오망상은 주로 퇴행성치매에서 나타나기 때문에 이를 정확하게 파악하는 것은 환자의 진단 및 치료에도 매우 중요하다.

또한 알츠하이머병 환자에서 나타나는 망상은 정신분열병과 같이 정신과 영역에서 나타나는 망상을 동반하는 질환과는 임상적으로 다른 양상을 보일 수가 있어서 이 두 증상이 같은 병태생리적 기전을 가지는지 아니면 별개의 질환인지도 확실하지 않다. 따라서 치료 역시 이 두 증상이 같은 경과를 갖는지도 확실하지 않기 때문에 이에 대한 연구가 필요하다.

## CONFLICTS OF INTERESTS

We have no conflicts of interests.

## 참고문헌

1. Steinberg M, Shao H, Zandi P, Welsh-Bohmer KA, Norton MC, Breitner JC, et al. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 170-7.
2. Wiener PK, Kiosses DN, Klimstra S, Murphy C, Alexopoulos GS. A short-term inpatient program for agitated demented nursing home residents. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 866-72.
3. Murray R, Hill PD, McGuffin P. *The essentials of postgraduate psychiatry*. Cambridge. New York, NY, USA: Cambridge University Press, 1997; 231.
4. Alzheimer A. *Über eine eigenartige rkrankung der hirnrinde*. *Allg Z Psychiatr Psych Gerichl Med* 1907; 64: 146-8.

5. Fischer C, Bozanovic-Sosic R, Norris M. Review of delusions in dementia. *Am J Alzheimer's Dis Other Dements* 2004; 19: 19-23.
6. Holt AE, Albert ML. Cognitive neuroscience of delusions in aging. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006; 2: 181-9.
7. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Bravi D, Calvani M, Carta A. Longitudinal assessment of symptoms of depression, agitation, and psychosis in 181 patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1438-43.
8. Gilley DW, Wilson RS, Beckett LA, Evans DA. Psychotic symptoms and physically aggressive behavior in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 1074-9.
9. Gormley N, Rizwan MR, Lovestone S. Clinical predictors of aggressive behaviour in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 109-15.
10. Haupt M, Romero B, Kurz A. Delusions and hallucinations in Alzheimer's disease: results from a two year longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1996; 11: 965-72.
11. Rabins PV, Mace NL, Lucas M. The impact of dementia on the family. *JAMA* 1982; 248: 333-5.
12. Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M. Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1049-51.
13. Haupt M, Kurz A. Predictors of nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1993; 8: 741-6.
14. Jeste DV, Finkel SI. Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias. Diagnostic criteria for a distinct syndrome. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000; 8: 29-34.
15. Lyketsos CG, Breitner JC, Rabins PV. An evidence-based proposal for the classification of neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 1037-42.
16. Mizrahi R, Starkstein SE, Jorge R, Robinson RG. Phenomenology and clinical correlates of delusions in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 573-81.
17. Jeste DV, Wragg RE, Salmon DP, Harris MJ, Thal LJ. Cognitive deficits of patients with Alzheimer's disease with and without delusions. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 184-9.
18. Migliorelli R, Petracca G, Teson A, Sabe L, Leiguarda R, Starkstein SE. Neuropsychiatric and neuropsychological correlates of delusions in Alzheimer's disease. *Psychol Med* 1995; 25: 505-13.
19. Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, Hokoishi K, Nebu A, Maki N, et al. Delusions of Japanese patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 527-32.
20. Bassiony MM, Steinberg MS, Warren A, Rosenblatt A, Baker AS, Lyketsos CG. Delusions and hallucinations in Alzheimer's disease: prevalence and clinical correlates. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 99-107.
21. Ropacki SA, Jeste DV. Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2022-30.
22. Weamer EA, Emanuel JE, Varon D, Miyahara S, Wilkosz PA, Lopez OL. The relationship of excess cognitive impairment in MCI and early Alzheimer's disease to the subsequent emergence of psychosis. *Int psychogeriatrics* 2009; 21: 78-85.
23. Ostling S, Gustafson D, Blennow K, Björkesson-Hanson A, Waern M. Psychotic Symptoms in a Population-Based Sample of 85-Year-Old Individuals With Dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2011; 24: 3-8.
24. Sweet RA, Bennett DA, Graff-Radford NR, Mayeux R. Assessment and familial aggregation of psychosis in Alzheimer's disease from the National Institute on Aging Late Onset Alzheimer's Disease Family Study. *Brain* 2010; 133: 1155-62.
25. Harciarek M, Kertesz A. The prevalence of misidentification syndromes in neurodegenerative diseases. *Alzheimer disease and associated disorders* 2008; 22: 163-9.
26. Savva GM, Zaccari J, Matthews FE, Davidson JE, McKeith I, Brayne C. Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 212-9.
27. Kwak YT, Yang Y, Kwak SG, Koo MS. Delusions of Korean patients with Alzheimer's disease: study of drug-naïve patients. *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13: 307-13.
28. Paulsen JS, Salmon DP, Thal LJ, Romero R, Weisstein-Jenkins C, Galasko D, et al. Incidence of and risk factors for hallucinations and delusions in patients with probable AD. *Neurology* 2000; 54: 1965-71.
29. Caligiuri MB, Peavy G, Salmon DP, Galasko DR, Thal LJ. Neuromotor abnormalities and risk for psychosis in Alzheimer's disease. *Neurology* 2003; 61: 954-8.
30. Ballard CG, O'Brien JT, Swann AG, Thompson P, Neill D, McKeith IG. The natural history of psychosis and depression in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: persistence and new cases over 1 year of follow-up. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 46-9.
31. Devanand DP, Jacobs DM, Tang MX, Del Castillo-Castaneda C, Sano M, Marder K, et al. The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 257-63.
32. Davidson M, Harvey P, Welsh KA, Powchik P, Putnam KM, Mohs RC. Cognitive functioning in late-life schizophrenia: a comparison of elderly schizophrenic patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1274-9.



33. Jeste DV, Rockwell E, Harris MJ, Lohr JB, Lacro J. *Conventional antipsychotics in elderly patients. Am J Geriatr Psychiatry* 1999; 7: 70-6.
34. Marin DB, Green CR, Schneider J, Harvey PD, Lawlor BA, Ryan TM, et al. *Noncognitive disturbances in Alzheimer's disease: frequency, longitudinal course, and relationship to cognitive symptoms. J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 1331-8.
35. Tariot PN, Mack JL, Patterson MB, Edland SD, Weiner MF, Fillenbaum G, et al. *The behavior rating scale for dementia of the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry* 1995; 152: 1349-57.
36. Rubin EH, Drevets WC, Burke WJ. *Nature of psychotic symptoms in senile dementia of the Alzheimer type. J Geriatr Psychiatry Neurol* 1988; 1: 17-20.
37. Schneider LS, Katz IR, Park S, Napolitano J, Martinez RA, Azen SP. *Psychosis of Alzheimer disease: validity of the construct and response to risperidone. Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 414-25.
38. Forstl H, Burns A, Levy R, Cairns N. *Neuropathological correlates of psychotic phenomena in confirmed Alzheimer's disease. Br J Psychiatry* 1994; 165: 53-9.
39. Nagata T, Ishii K, Ito T, Aoki K, Ehara Y, Kada H, et al. *Correlation between a reduction in Frontal Assessment Battery scores and delusional thoughts in patients with Alzheimer's disease. Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63: 449-54.
40. Perez-Madrinan G, Cook SE, Saxton JA, Miyahara S, Lopez OL, Kaufer DI, et al. *Alzheimer disease with psychosis: excess cognitive impairment is restricted to the misidentification subtype. Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 449-56.
41. Forstl H, Besthorn C, Burns A, Geiger-Kabisch C, Levy R, Sattel A. *Delusional misidentification in Alzheimer's disease: a summary of clinical and biological aspects. Psychopathology* 1994; 27: 194-9.
42. Kwak YT, Yang YS, Koo MS, Kwak SG. *The Neuropsychological Characteristics of Misidentification Syndrome. J Neurol Transl Neurosci* 2013; 1: 1015.
43. Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, Sahakian BJ, Robbins TW. *Stop signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. Nat Neurosci* 2003; 6: 115-6.
44. Chambers CD, Bellgrove MA, Stokes MG, Henderson TR, Garavan H, Robertson IH, et al. *Executive "brake failure" following deactivation of human frontal lobe. J Cogn Neurosci* 2006; 18: 444-55.
45. Buchsbaum BR, Greer S, Chang WL, Berman KF. *Meta-analysis of neuroimaging studies of the Wisconsin card-sorting task and component processes. Hum Brain Mapp* 2005; 25: 35-45.
46. Chikazoe J, Konishi S, Asari T, Jimura K, Miyashita Y. *Activation of right inferior frontal gyrus during response inhibition across response modalities. J Cogn Neurosci* 2007; 19: 69-80.
47. Cook SE, Miyahara S, Bacanu SA, Perez-Madrinan G, Lopez OL, Kaufer DI, et al. *Psychotic symptoms in Alzheimer disease: evidence for subtypes. Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 406-13.
48. Chemerinski E, Petracca G, Teson A, Sabe L, Leiguarda R, Starkstein SE. *Prevalence and correlates of aggressive behavior in Alzheimer's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 421-5.
49. Lam LC, Tang WK, Leung V, Chiu HF. *Behavioral profile of Alzheimer's disease in Chinese elderly - a validation study of the Chinese version of the Alzheimer's disease behavioral pathology rating scale. Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 368-73.
50. Kwak Y, Yang YS, Kwak SG. *Clinical Characteristics of Behavioral and Psychological Symptoms in Patients with Drug-naïve Alzheimer's Disease. Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 11: 87-94.
51. Zubenko GS, Moosy J, Martinez AJ, Rao G, Claassen D, Rosen J, et al. *Neuropathologic and neurochemical correlates of psychosis in primary dementia. Arch Neurol* 1991; 48: 619-24.
52. Mukaetova-Ladinska EB, Harrington CR, Roth M. *Biochemical, neuropathological, and clinical correlations of neurofibrillary degeneration in Alzheimer's disease. In: Bergener M, Finkel SI, editors. Treating Alzheimer's and other dementias. New York: Springer, 1995: 57-80.*
53. Farber NB, Rubin EH, Newcomer JW, Kinscherf DA, Miller JP, Morris JC, et al. *Increased neocortical neurofibrillary tangle density in subjects with Alzheimer disease and psychosis. Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 1165-73.
54. Lai MK, Lai OF, Keene J, Esiri MM, Francis PT, Hope T, et al. *Psychosis of Alzheimer's disease is associated with elevated muscarinic M2 binding in the cortex. Neurology* 2001; 57: 805-11.
55. Sweet RA, Panchalingam K, Pettegrew JW, McClure RJ, Hamilton RL, Lopez OL, et al. *Psychosis in Alzheimer disease: postmortem magnetic resonance spectroscopy evidence of excess neuronal and membrane phospholipid pathology. Neurobiol Aging* 2002; 23: 547-53.
56. Cohen-Mansfield J, Golander H, Ben-Israel J, Garfinkel D. *The meanings of delusions in dementia: a preliminary study. Psychiatry Res* 2011; 189: 97-104.
57. Sultzer DL, Brown CV, Mandelkern MA, Mahler ME, Mendez MF, Chen ST, et al. *Delusional thoughts and regional frontal/temporal cortex metabolism in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry* 2003; 160: 341-9.
58. Starkstein SE, Vazquez S, Petracca G, Sabe L, Migliorelli R, Tesón A, et al. *A SPECT study of delusions in Alzheimer's disease. Neurology* 1994;

- 44: 2055-9.
59. Kotrla KJ, Chacko RC, Harper RG, Jhingran S, Doody R. *SPECT findings on psychosis in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry* 1995; 152: 1470-5.
  60. Geroldi C, Akkawi NM, Galluzzi S, Ubezio M, Binetti G, Zanetti O, et al. *Temporal lobe asymmetry in patients with Alzheimer's disease with delusions. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 187-91.
  61. Matsuoka T, Narumoto J, Shibata K, Okamura A, Nakamura K, Okuyama C, et al. *Insular hypoperfusion correlates with the severity of delusions in individuals with Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 29: 287-93.
  62. Ismail Z, Nguyen MQ, Fischer CE, Schweizer TA, Mulsant BH. *Neuroimaging of delusions in Alzheimer's disease. Psychiatr* 2012; 202: 89-95.
  63. Tunstall N, Owen MJ, Williams J, Rice F, Carty S, Lillystone S, et al. *Familial influence on variation in age of onset and behavioural phenotype in Alzheimer's disease. Br J Psychiatry* 2000; 176: 156-9.
  64. Avramopoulos D, Fallin MD, Bassett SS. *Linkage to chromosome 14q in Alzheimer's disease (AD) patients without psychotic symptoms. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 132: 9-13.
  65. Scarmeas N, Brandt J, Albert M, Devanand DP, Marder K, Bell K, et al. *Association between the APOE genotype and psychopathologic symptoms in Alzheimer's disease. Neurology* 2002; 58: 1182-8.
  66. Spalletta G, Bernardini S, Bellincampi L, Federici G, Trequattrini A, Caltagirone C. *Delusion symptoms are associated with ApoE epsilon4 allelic variant at the early stage of Alzheimer's disease with late onset. Eur J Neurol* 2006; 13: 176-82.
  67. Pritchard AL, Harris J, Pritchard CW, Coates J, Haque S, Holder R, et al. *The effect of the apolipoprotein E gene polymorphisms and haplotypes on behavioural and psychological symptoms in probable Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 123-6.
  68. Borroni B, Grassi M, Agosti C, Costanzi C, Archetti S, Franzoni S, et al. *Genetic correlates of behavioral endophenotypes in Alzheimer disease: role of COMT, 5-HTTLPR and APOE polymorphisms. Neurobiol Aging* 2006; 27: 1595-603.
  69. Assal F, Alarcon M, Solomon EC, Masterman D, Geschwind DH, Cummings JL. *Association of the serotonin transporter and receptor gene polymorphisms in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. Arch Neurol* 2004; 61: 1249-53.
  70. Angelucci F, Bernardini S, Gravina P, Bellincampi L, Trequattrini A, Di Iulio F, et al. *Delusion symptoms and response to antipsychotic treatment are associated with the 5-HT2A receptor polymorphism (102 T/C) in Alzheimer's disease: a 3-year follow-up longitudinal study. J Alzheimers Dis* 2009; 17: 203-11.
  71. Holmes C, Smith H, Ganderton R, Arranz M, Collier D, Powell J, et al. *Psychosis and aggression in Alzheimer's disease: the effect of dopamine receptor gene variation. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 777-9.
  72. Cipriani G, Vedovello M, Nuti A, Di Fiorino M. *Aggressive behavior in patients with dementia: correlates and management. Geriatr Gerontol Int* 2011; 11: 408-13.
  73. Cantley C. *A Handbook of Dementia Care. Buckingham; Philadelphia: Open University*, 2001.
  74. Ayalon L, Gum AM, Feliciano L, Areal PA. *Effectiveness of nonpharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review. Arch Intern Med* 2006; 166: 2182-8.
  75. Alexopoulos GS, Jeste DV, Chung H, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. *The expert consensus guideline series. Treatment of dementia and its behavioral disturbances. Introduction: methods, commentary, and summary. Postgrad Med* 2005; 6-22.
  76. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. *Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: metaanalysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA* 2005; 294: 1934-43.
  77. Yaffe K. *Treatment of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia. N Engl J Med* 2007; 357: 1441-3.
  78. Karim S, Byrne EJ. *Treatment of psychosis in elderly people. Adv Psychiatr Treat* 2005; 11: 286-96.
  79. Holmes C, Wilkinson D, Dean C, Vethanayagam S, Olivieri S, Langley A, et al. *The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. Neurology* 2004; 63: 214-9.
  80. Yoon JS, Kim JM, Lee H, Shin IS, Lee YH, Lee HY. *Effects of Donepezil on Behavioral and Psychological Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease. Korean J Psychopharmacol* 2003; 14: 129-37.
  81. Paleacu D, Mazeh D, Mirecki I, Even M, Barak Y. *Donepezil for the treatment of behavioral symptoms in patients with Alzheimer's disease. Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 313-7.
  82. Barak Y, Bodner E, Zemishlani H, Mirecki I, Aizenberg D. *Donepezil for the treatment of behavioral disturbances in Alzheimer's disease: A 6-month open trial. Arch Gerontol Geriatr* 2001; 33: 237-41.
  83. Cummings JL, Koumaras B, Chen M, Mirski D. *Effects of rivastigmine treatment on the neuropsychiatric and behavioral disturbances of nursing home residents with moderate to severe probable Alzheimer's disease: a 26-week, multicenter, open-label study. Am J Geriatr Pharmacother* 2005; 3: 137-48.
  84. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, et al. *Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease:*

- International randomised controlled trial. BMJ* 1999; 318: 633-8.
85. Cummings JL, Schneider L, Tariot PN, Kershaw PR, Yuan W. *Reduction of behavioral disturbances and caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease. Am J Psychiatry* 2004; 161: 532-8.
86. Sasaki S, Horie Y. *The Effects of an Uninterrupted Switch from Donepezil to Galantamine without Dose Titration on Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Alzheimer's Disease. Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2014; 21: 131-9.
87. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, Blakesley RE, Houck PR, et al. *A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 942-52.