

ORIGINAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2018;57(3):261-265
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

알츠하이머병 환자에서 해마 위축과 정신병적 증상

부산대학교병원 정신건강의학과,¹ 의생명연구소,² 양산부산대학교병원 정신건강의학과³

정희정¹ · 이영민^{1,2} · 박제민¹ · 이병대¹ · 문은수¹
김수연¹ · 이강윤¹ · 김지훈³ · 정영인³

Hippocampal Atrophy and Psychotic Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease

Hee Jeong Jeong, MD¹, Young Min Lee, MD, PhD^{1,2}, Je Min Park, MD, PhD¹,
Byung Dae Lee, MD, PhD¹, Eun Soo Moon, MD, PhD¹, Soo Yeon Kim, MD¹,
Kang Yoon Lee, MD¹, Ji-Hoon Kim, MD, PhD³, and Young-In Chung, MD, PhD³

¹Departments of Psychiatry, ²Medical Research Institute, Pusan National University Hospital,
Busan, Korea

³Department of Psychiatry, Yangsan Pusan National University Hospital, Yangsan, Korea

Received June 20, 2018
Revised July 9, 2018
Accepted August 10, 2018

Address for correspondence

Young Min Lee, MD, PhD
Departments of Psychiatry,
Medical Research Institute,
Pusan National University Hospital,
179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241,
Korea
Tel +82-51-240-7301
Fax +82-51-248-3648
E-mail psyleekr@naver.com

Objectives This study examined the difference in the volume or thickness of the medial temporal lobe between Alzheimer's disease patients with psychosis (AD+P) and those without psychosis (AD-P).

Methods Overall, 31 AD+P patients and 29 AD-P patients were included from the Memory impairment clinics of Pusan National University Hospital in Korea. AD+P was diagnosed according to Jeste and Finkel's proposed diagnostic criteria for psychosis of Alzheimer's disease. AD-P included AD patients with no psychotic symptoms during a 5-year follow-up period. Medial temporal volume or thickness was measured by 3-tesla MRI and freesufer analysis. Analysis of variance was used to examine the difference in the volume or thickness of medial temporal lobe between AD+P and AD-P after controlling for age, gender, education years, Clinical Dementia Rating scale-Sum of Box, and total intracranial volume.

Results The hippocampal volume in AD+P was smaller than that in AD-P.

Conclusion These findings suggest that AD+P is associated with a reduced hippocampal volume.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2018;57(3):261-265

KEY WORDS Alzheimer's disease · Psychotic symptoms · Medial temporal lobe · Hippocampus.

서론

알츠하이머병(Alzheimer's disease, 이하 AD) 환자들에서 망상 및 환각과 같은 정신병적 증상^{1,2)}이 동반될 경우 병의 경과³⁾와 환자의 일상생활 기능⁴⁾에 부정적 영향을 미쳐 결국에 환자들의 조기 시설 입소 및 이로 인한 막대한 사회적, 경제적 비용의 증가를 초래한다.⁵⁾ 따라서 AD에서 정신병적 증상의 신경병리적 기전을 이해하는 것이 조기 진단 및 치료를 위해서 매우 중요하다.

최근 연구에서 AD 환자의 해마를 비롯한 내측 측두엽이 정신병적 증상의 발병에 중요하다고 보고되고 있다. 내측 측두엽은 변연계, 전두엽과 함께 집행 신경 네트워크 체계(executive neural network system)⁶⁾를 담당하는 부위로 만약 이

부위에 손상이 생길 경우에 외부에서 받아들인 감각적 인식 정보와 감정적인 기억과의 연결에 장애가 생겨 잘못된 생각이나 망상이 생길 수 있다.⁷⁾ 몇몇 사후 부검을 통한 신경병리학적 연구^{8,9)}에서 정신병적 증상을 가진 AD 환자의 해마에 노인반(senile plaque)이 더 많이 침착되어 있다는 사실은 이런 가설을 뒷받침해주고 있다.

신경병리학적 연구와 함께 뇌 영상 기술들이 AD에서 정신병적 증상의 발생에 관여하는 뇌 부위를 찾아내는데 매우 유용할 것으로 기대된다. 특히, 자기공명뇌영상검사(MRI)는 퇴행성 뇌 질환들의 부피 변화를 통해 질병을 찾아내거나 미리 예측하는데 상당히 유용한 검사다. 그러나 앞선 신경병리학적 연구 결과와 달리 MRI를 이용한 이전 뇌 영상 연구들^{10,11)}은 해마와 정신병적 증상과의 연관성에 대한 일관적인

결과를 보이지 않고 있다. Serra 등¹⁰⁾은 망상을 보이는 알츠하이머병 환자들에서 우측 해마가 감소되어 있음을 보였으나, Howanitz 등¹¹⁾은 알츠하이머병에서 해마나 내측 측두엽의 부피가 정신병적 증상의 발병과는 관련성이 없다고 보고하였다. 해마와 정신병적 증상과의 일관적이지 못한 이러한 결과의 이유 중 하나로 대조군에 해당하는 비정신병 AD 환자군의 선택 오류가 관여할 가능성이 있다. 앞선 대부분의 연구들은 단면 연구로 내원 당시에 정신병적 증상을 가진 경우 AD patients with psychosis(이하 AD+P)로, 정신병적 증상을 가지지 않은 경우에는 AD patients without psychosis(이하 AD-P)로 분류하였다. 그러나 AD-P라 할지라도 추후에 정신병적 증상이 생길 가능성은 얼마든지 있으며, 일반적으로 임상 증상이 나타나기 약 10년 이전에 이미 뇌 병리적 변화가 동반된다는 사실¹²⁾을 고려할 때 AD+P와 AD-P를 단면 연구를 통해 단순 비교하는 것은 선택오류를 범할 가능성이 높다. 따라서 AD-P라 할지라도 충분한 추적 관찰 후 정말로 정신병적 증상이 발현하지 않는지를 확인하는 것이 중요하다.

본 연구의 목적은 해마를 비롯한 내측 측두엽이 AD에서 정신병적 증상의 발생과 연관이 있는지를 알아보고자 한다. 이를 위해서 본 연구에서는 AD+P와 AD-P 간에 해마를 비롯한 내측 측두엽의 부피를 비교하였다. 특히, AD-P의 선택 오류를 줄이기 위하여 AD로 진단받은 환자를 최소 5년 이상 추적 조사하여 정신병적 증상을 보이지 않는 환자를 AD-P에 포함하였다.

방 법

대 상

연구 대상군은 2011년 10월부터 2017년 10월까지 부산대학교병원 기억장애 클리닉을 방문한 환자들 중에서, NINCDS-ADRDA Work Group에서 제시한 AD 진단기준¹³⁾에 맞는 환자를 대상으로 하였다. AD에서 정신병의 진단 기준은 Jeste와 Finkel¹⁴⁾이 제안한 proposed diagnostic criteria for psychosis of Alzheimer's disease를 사용하였다. 이 진단 기준은 1) 망상 및 환각 중 적어도 하나의 증상이 존재, 2) AD의 진단을 만족, 3) 정신병적 증상이 AD가 발생한 이후에 발병, 4) 정신병적 증상이 간헐적으로라도 최소 1달 이상 지속, 5) 정신병적 증상이 환자나 다른 사람의 기능에 의미 있는 장애를 유발, 6) 정신병적 증상을 일으킬 수 있는 다른 정신과적 질환 및 내과적 질환 배제 등이다. AD+P는 최초 연구등록시 1) 정신병적 증상을 동반 및 2) 뇌 부피 분석을 위한 뇌 MRI를 실시한 AD 환자를 대상으로 하였으며, AD-P는 2011년

10월부터 2012년 10월까지 내원한 정신병적 증상이 없는 AD 환자들 중에서 1) 연구등록 당시 뇌부피분석을 위한 뇌 MRI 실시, 2) 최소 5년 이상 추적조사하여 정신병적 증상을 보이지 않은 AD 환자를 대상으로 하였다. 연구 대상군이 다음 배제 진단 기준에 해당하는 경우 대상에서 제외하였다. 1) 뇌혈관 손상이 의심되는 경우 : 뇌 MRI 검사상 뇌실주위 백질(periventricular white matter)의 모자(cap)나 띠(band)가 5 mm 이상이며 심부백질(deep white matter)의 고강도 음영이 10 mm 이상인 경우, 2) 기타 다른 퇴행성 치매 질환 및 퇴행성 신경 질환 환자, 3) 경련성 질환, 뇌종양, 뇌염, 신경매독, 비타민 장애, 대사성 뇌병증 등의 신경학적 질환 환자, 4) 정신지체 및 기타 다른 주요 정신 질환이 있는 환자, 5) 연구 참여가 어려울 정도의 신체장애 및 질병을 갖고 있는 환자, 6) 병력 청취를 위해 신뢰할 만한 보호자가 없는 환자. 또한 이전에 항정신병약물을 사용한 병력이 있는 경우에도 뇌 부피에 영향을 줄 수 있으므로¹⁴⁾ 본 연구에서 배제하였다. 연구 참여시 모든 대상군은 치매 진단을 위해 신체적, 신경학적, 신경심리검사를 받았으며, 기타 실험실 검사 및 뇌 MRI도 받았다. AD-P는 5년 동안 매년 1번씩 정신병적 증상의 유무를 평가받았다. 본 연구는 부산대학교병원 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받았으며(IRB No. PNUH2009080), 연구 시행 전에 모든 연구 대상자 및 보호자로부터 문서화된 사전동의를 받았다.

뇌 MRI 자료 획득

대상군의 뇌 MRI의 촬영은 3 Tesla 자기공명영상기기(Trio TIM 3T scanner, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany)를 사용하였으며 T1 급속 스핀 에코 연쇄(rapid gradient echo sequence, 3D MP-RAGE) 기법을 이용하여 고해상도 해부학적 영상을 얻었다 : repetition time(TR)=1800 ms, echo time(TE)=2.07 ms, inversion time(TI)=900 ms, flip angle=12°, acquisition matrix=256×256, field of view(FOV)=250×250 mm², slice thickness=1 mm, total number of slices=256.

뇌 MRI를 통한 피질 부피 획득

Free-Surfer 5.0 프로그램(Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA)을 이용하여 피질부피 분석을 실시하였다.¹⁵⁾ 이러한 분석을 위해서 움직임 보정(motion correction), 두개골부위 분리(skull stripping), 회백질 및 백질 사이 부위의 분할(segmentation of the gray matter-white matter), 표면 팽창화(surface inflation), 신호강도 표준화(intensity normalization), 회백질 및 백질 경계 부위에서의 모자이크화

(tessellation), 편평화(smoothing) 등의 단계들을 수행하였다.

통계 분석

AD+P와 AD-P의 인구학적 및 임상적 특성의 차이를 비교할 때 연속변수들(나이, 교육수준, Clinical Dementia Rating scale-Sum of Box(이하 CDR-SOB)는 Mann-Whitney U test를 이용하였으며, 명목변수(gender)는 chi-square test를 사용하였다.

AD+P와 AD-P의 내측 측두엽의 부피 및 두께 차이를 분석하기 위해 SPSS 15.0 for Windows(SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 이용하였으며 나이, 성별, 교육수준, CDR-SOB 및 전체 두개내 부피(total intracranial volume, 이하 TIV)를 공변량으로 포함하였다. 분석을 위한 관심부위(region of interest)로 내측 측두엽(medial temporal lobe)을 대상으로 하였다: 해마(hippocampus), 내후각피질(entorhinal cortex), 해마겔이랑(hippocampal gyrus).

결 과

AD+P와 AD-P의 인구학적 및 임상적 특징들을 표 1에 나타내었다. 총 60명이 연구에 포함되었으며 AD+P가 31명, AD-P가 29명이었다. 이 두 군 간에 나이, 성별에서는 별다

른 차이를 보이지 않았으나, AD+P에서 교육수준이 약 2.5년 정도 낮았으며, TIV에서 약 100 mm³ 정도가 더 작았다. 반면에 치매의 심한 정도를 나타내는 CDR-SOB가 3.5점가량 더 높았다.

AD+P와 AD-P의 해마의 부피 차이가 관찰되었다(표 2). AD+P가 AD-P에 비해서 좌측 해마 부피가 0.4 mm³, 우측 해마 부피는 0.35 mm³가 더 작았다. 내후각피질 및 해마겔이랑에서는 두 군 간에 피질두께 차이를 보이지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 AD에서 정신병적 증상의 발생과 내측 측두엽의 부피와의 연관성을 알아보고자 하였다. 연구결과 AD+P가 AD-P에 비해서 더 심한 양측 해마의 위축을 보였다.

본 연구의 장점은 AD-P를 선정할 때 이전 연구의 단점으로 지적되었던 선택 오류(AD-P로 선정된 군이 추후에 정신병적 증상을 보일 가능성이 있다는 점)를 줄이기 위해서 5년간의 추적 조사 후에도 정신병적 증상의 발현이 없는 환자들만 AD-P에 포함하였다는 것이다. 임상 증상이 발현하기 몇 년 전에 이미 구조적 뇌 변화가 일어난다는 것을 고려¹²⁾할 때 이는 매우 타당하며, 두 군 간의 비교시 검증력을 높일 수 있을 것으로 판단된다.

본 연구에서는 AD에서 정신병적 증상의 발생이 양측 해마의 부피 감소와 연관이 있음을 보였다. 이런 결과는 앞선 여러 기능적 단면적 신경영상연구(cross-sectional neuroimaging study)¹⁶⁻¹⁸⁾들의 결과와 비교적 일치한다. AD에서 망상과 국소 뇌 혈류량과의 연관성을 조사한 단일광자 단층촬영(single photon emission computed tomography) 연구에서 Staff 등¹⁶⁾은 AD에서 정신병적 증상의 발생이 내측 측두엽의 혈류 감소와 연관이 있다고 보고하였다. 또한 양전자 단층촬영(positron emission tomography)을 이용한 기능적 뇌 영상 연구들^{17,18)}에서도 AD+P의 내측 측두엽에서 당대사가 감소되어 있음을 보였다. AD에서 정신병과 내측 측두엽 뇌 부피와의 연관성을 조사한 연구는 그리 많지는 않지만 최근

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with AD+P and AD-P

	AD+P (n=31)	AD-P (n=29)	p-value
Age, years	74.29±6.15	73.86±9.87	0.432
Gender, female n (%)	19 (61.3)	15 (44.8)	0.201
Education, years	9.64±4.22	12.03±3.36	0.019
CDR-SOB	8.46±4.74	5.00±3.44	0.002
TIV (mm ³)	1264.89±168.72	1358.23±111.89	0.005

Data are presented as the mean±standard deviation. Comparisons between groups were made with Mann-Whitney U test for continuous variables and χ^2 tests for discrete variables. AD+P : Alzheimer's disease with psychosis, AD-P : Alzheimer's disease without psychosis, CDR-SOB : Clinical Dementia Rating scale-Sum of Box, TIV : Total intracranial volume

Table 2. The difference on the volume (or thickness) of MTL between AD+P and AD-P

The region of MTL	Side	AD+P (n=31)	AD-P (n=29)	p-value
Hippocampus (volume, mm ³)	Left	2.21±0.37	2.61±0.33	0.026
Hippocampus (volume, mm ³)	Right	2.29±0.30	2.64±0.32	0.033
Entorhinal (thickness, mm ²)	Left	1.34±0.64	1.43±0.70	0.651
Entorhinal (thickness, mm ²)	Right	1.34±0.63	1.52±0.78	0.908
Parahippocampus (thickness, mm ²)	Left	1.72±0.51	1.71±0.36	0.329
Parahippocampus (thickness, mm ²)	Right	1.89±0.61	1.87±0.46	0.354

Analysis of variance was used after controlling age, gender, education, Clinical Dementia Rating scale-Sum of Box, and total intracranial volume. AD+P : Alzheimer's disease with psychosis, AD-P : Alzheimer's disease without psychosis, MTL : Medial temporal lobe

한 구조적 뇌 영상 연구에서 AD+P가 AD-P보다 더 심한 해마 위축을 보인다고 보고 하였다.¹⁰⁾

측두엽은 변연계의 중요한 구성 요소 중 하나로 외부 환경에서 오는 자극과 그와 연관된 감정적 기억 상태를 연결하는 데 중요한 기능을 한다.⁷⁾ 따라서 이런 측두엽 특히, 해마에서의 병변은 지각과 감정 간에 비적절한 연결을 초래하여 망상 및 정신병적 증상을 일으킬 수 있다. 특히, 친숙한 경험을 조절하는 기능의 장애가 망상 형성에 영향을 미친다고 알려져 있다.¹⁹⁾

본 연구를 포함한 여러 앞선 연구에서 AD에서 정신병적 증상의 발생이 내측 측두엽과의 연관성이 있음을 보였다. 그러나 이러한 연구들은 대부분이 단면 연구이기 때문에 내측 측두엽의 병변이 정신병적 증상 발생의 일차적 원인인지에 대해서는 명확하지 않다. 또한, 심한 내측 측두엽의 위축을 가진 치매 환자라 할지라도 정신병적 증상을 보이지 않는 경우도 임상에서 흔히 관찰된다. 따라서 치매에서 정신병적 증상의 발생이 내측 측두엽 외에도 다른 영역이 관여할 가능성이 있다.

최근 연구에 따르면 AD에서 망상을 비롯한 정신병적 증상의 발생이 측두엽과 전두엽 간의 협력 네트워크의 장애(executive neural network system)와 연관이 있다는 보고가 있다.²⁰⁾ 내측 측두엽이 외부 자극에 대한 적절한 인식과 감정과의 연결에 관여한다면, 전두엽은 이러한 인식과 감정이 현실적으로 적절한지 판단하는 집행 신경 네트워크 체계에 관여한다.²⁰⁾ 즉, 내측 측두엽 손상으로 외부 자극에 대해 비정상적인 인식과 감정적 경험을 하게 된다 할지라도 전두엽의 집행 신경 네트워크가 정상적으로 작동하면 비정상적인 인식과 감정에 현실 검증을 적절히 함으로써 정신병적 증상이 생기지 않을 수 있다. 그러나 내측 측두엽의 손상과 더불어 전두엽의 집행 신경 네트워크도 함께 손상이 된 경우에 치매에서 정신병적 증상이 나타날 가능성이 매우 높다. 이러한 가설은 치매에서 인지장애가 심할수록 정신병의 발병이 증가한다는 결과^{21,22)}들과 맥락을 같이 한다. 최근 신경병리학적 연구^{23,24)}들에서 정신병적 증상을 가진 AD 환자의 내측 측두엽뿐만 아니라 전두엽에서도 높은 밀도의 신경원섬유매듭(neurofibrillary tangle)이 관찰된다는 사실은 이런 가설을 뒷받침해준다. 향후 전향적 연구를 통해 내측 측두엽과 전두엽이 AD에서 정신병의 발병에 직접적인 원인으로 관여하는지 아닌지에 대해서는 밝혀질 필요가 있다.

본 연구는 방법적인 부분에서 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 이들은 병원에 내원한 임상 환자들만 대상으로 했기 때문에 모든 AD 환자들에게 일반화될 수는 없다. 둘째, 대상자 수가 비교적 적은 편으로 향후 대규모의 연구가

필요하다. 셋째, 선택 오류를 줄이기 위해서 AD 환자를 5년간 추적 조사하여 이 기간 중에 정신병적 증상을 보이지 않는 환자를 AD-P에 포함시켰으나 5년 이후에도 정신병적 증상이 발생할 수 있기 때문에 이에 대한 고려가 필요하다. 넷째, AD+P가 AD-P에 비해서 TIV가 더 작고 CDR-SOB는 더 높았는데, 이것은 AD+P가 더 진행된 치매 상태임을 의미한다. 더 진행된 상태에서 해마 부피가 더 작을 수 있기 때문에, 비록 분석에서 이들 TIV와 CDR-SOB를 보정했다 하더라도 이러한 차이는 해마 부피에 관한 결과에 영향을 줄 수 있을 것이다. 다섯째, 치매의 발병 시기 및 치매 치료 기간을 본 연구에서 조사하지 못했다. 여섯째, 본 연구에서 AD-P는 내원 이후 5년간 정신병적이 없는지 경과 관찰을 하였고, AD+P는 내원 시 정신병적 증상이 있는 경우로 선정하여 각 군이 선정 시점이 달라 이로 인해 bias가 생길 가능성이 있다. 마지막으로, 본 연구에서는 뇌 부피에 영향을 주는 약물의 효과를 최소화하기 위해 항정신병약물의 사용한 병력이 있는 환자를 제외하였으나, 이외에도 우리가 미처 조절하지 못한 여러 변인들(항우울제, 벤조디아제핀, 항고혈압, 당뇨병 및 APOE 유전자 등)이 존재할 가능성이 있다.

결론

결론적으로 본 연구는 AD에서 정신병적 증상의 발생이 해마의 부피 감소와 연관이 있음을 보였다. 그러나 이들의 원인적 인과 관계를 밝히기 위해서는 AD 환자들을 대상으로 한 대규모 전향적 연구가 필요할 것이다.

중심 단어 : 알츠하이머병 · 정신병 · 내측 측두엽 · 해마.

Acknowledgments

2015년도 대한신경정신의학연구재단 대호 배대균 민족정신의학연구기금 지원으로 이루어졌음.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) 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.
- 2) Schneider LS, Dagerman KS. Psychosis of Alzheimer's disease: clinical characteristics and history. *J Psychiatr Res* 2004;38:105-111.
- 3) Wilson RS, Tang Y, Aggarwal NT, Gilley DW, McCann JJ, Bienias JL, et al. Hallucinations, cognitive decline, and death in Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 2006;26:68-75.
- 4) Scarmeas N, Brandt J, Albert M, Hadjigeorgiou G, Papadimitriou A, Dubois B, et al. Delusions and hallucinations are associated with worse outcome in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005;62:1601-1608.

- 5) Kaufer DI, Cummings JL, Christine D, Bray T, Castellon S, Masterman D, et al. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:210-215.
- 6) Palaniyappan L, Balain V, Liddle PF. The neuroanatomy of psychotic diathesis: a meta-analytic review. *J Psychiatr Res* 2012;46:1249-1256.
- 7) Cummings J. Psychosis in neurologic disease: neurobiology and pathogenesis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1992; 5:144-150.
- 8) 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;48:619-624.
- 9) Förstl H, Burns A, Levy R, Cairns N. Neuropathological correlates of psychotic phenomena in confirmed Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1994;165:53-59.
- 10) Serra L, Perri R, Cercignani M, Spanò B, Fadda L, Marra C, et al. Are the behavioral symptoms of Alzheimer's disease directly associated with neurodegeneration? *J Alzheimers Dis* 2010;21:627-639.
- 11) Howanitz E, Bajulaiye R, Losonczy M. Magnetic resonance imaging correlates of psychosis in Alzheimer's disease. *J Nerv Ment Dis* 1995; 183:548-549.
- 12) Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9:119-128.
- 13) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
- 14) Okugawa G, Nobuhara K, Takase K, Saito Y, Yoshimura M, Kinoshita T. Olanzapine increases grey and white matter volumes in the caudate nucleus of patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2007;55:43-46.
- 15) Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:11050-11055.
- 16) Staff RT, Shanks MF, Macintosh L, Pestell SJ, Gemmell HG, Venneri A. Delusions in Alzheimer's disease: spet evidence of right hemispheric dysfunction. *Cortex* 1999;35:549-560.
- 17) Lopez OL, Smith G, Becker JT, Meltzer CC, DeKosky ST. The psychotic phenomenon in probable Alzheimer's disease: a positron emission tomography study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:50-55.
- 18) Mentis MJ, Weinstein EA, Horwitz B, McIntosh AR, Pietrini P, Alexander GE, et al. Abnormal brain glucose metabolism in the delusional misidentification syndromes: a positron emission tomography study in Alzheimer disease. *Biol Psychiatry* 1995;38:438-449.
- 19) Malloy PF, Richardson ED. The frontal lobes and content-specific delusions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:455-466.
- 20) Blackwood NJ, Howard RJ, Bentall RP, Murray RM. Cognitive neuropsychiatric models of persecutory delusions. *Am J Psychiatry* 2001;158:527-539.
- 21) Emanuel JE, Lopez OL, Houck PR, Becker JT, Weamer EA, Demichele-Sweet MA, et al. Trajectory of cognitive decline as a predictor of psychosis in early Alzheimer disease in the cardiovascular health study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19:160-168.
- 22) Weamer EA, Emanuel JE, Varon D, Miyahara S, Wilkosz PA, Lopez OL, et al. The relationship of excess cognitive impairment in MCI and early Alzheimer's disease to the subsequent emergence of psychosis. *Int Psychogeriatr* 2009;21:78-85.
- 23) Murray PS, Kirkwood CM, Gray MC, Ikonomic MD, Paljug WR, Abrahamson EE, et al. Beta-Amyloid 42/40 ratio and kalirin expression in Alzheimer disease with psychosis. *Neurobiol Aging* 2012;33: 2807-2816.
- 24) Farber NB, Rubin EH, Newcomer JW, Kinschler DA, Miller JP, Morris JC, et al. Increased neocortical neurofibrillary tangle density in subjects with Alzheimer disease and psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1165-1173.