

UNIVERSITÀ  
DELLA CALABRIA



UNIVERSITA' DELLA CALABRIA

Dipartimento di Biologia, Ecologia e Scienze della Terra

Dottorato di Ricerca in Scienze e Ingegneria dell'Ambiente, delle Costruzioni  
e dell'Energia

CICLO

XXX

## I Sintomi Comportamentali e Psicologici

nella Malattia di Alzheimer:

esordio e differenze di genere

Settore Scientifico Disciplinare BIO-18

Coordinatore: Ch.mo Prof. Salvatore Critelli

Firma

Tutor: Ch.mo Prof. Giuseppe Passarino

Firma

Co-Tutor: Ch.ma Prof.ssa Amalia C. Bruni

Firma

Dottoranda: Dott.ssa Natalia Altomari

Firma

Natalia Altomari

## Sommario

<b>Abstract.....</b>	<b>4</b>
<i>Prima parte .....</i>	<i>6</i>
<b>1. La demenza.....</b>	<b>6</b>
<b>2. Epidemiologia.....</b>	<b>6</b>
<b>3. La diagnosi di demenza .....</b>	<b>8</b>
<b>3.1. La valutazione neuropsicologica .....</b>	<b>10</b>
<b>3.2. Neuroimaging morfologico e funzionale.....</b>	<b>15</b>
<b>4. La Malattia di Alzheimer .....</b>	<b>16</b>
<b>4.1. I criteri diagnostici .....</b>	<b>20</b>
<b>4.2. I deficit neuropsicologici nella Malattia di Alzheimer .....</b>	<b>24</b>
<b>4.3. Il neuroimaging nella Malattia di Alzheimer.....</b>	<b>26</b>
<i>Seconda parte .....</i>	<i>28</i>
<b>5. I disturbi comportamentali e psicologici nella demenza (BPSD) ...</b>	<b>28</b>
<b>5.1. Depressione .....</b>	<b>29</b>
<b>5.2. Apatia .....</b>	<b>31</b>
<b>5.3. Irritabilità e Labilità Emotiva.....</b>	<b>32</b>
<b>5.4. Disturbi del Sonno .....</b>	<b>33</b>
<b>5.5. Deliri .....</b>	<b>34</b>
<b>5.6. Allucinazioni .....</b>	<b>36</b>
<b>5.7. Ansia .....</b>	<b>37</b>

5.8.	<b>Agitazione e Aggressività .....</b>	<b>38</b>
5.9.	<b>Disturbi del Comportamento Alimentare .....</b>	<b>39</b>
5.10.	<b>Disinibizione .....</b>	<b>40</b>
5.11.	<b>Wandering .....</b>	<b>41</b>
5.12.	<b>Attività Motoria Aberrante.....</b>	<b>42</b>
5.13.	<b>Euforia .....</b>	<b>43</b>
<i>Terza Parte .....</i>		<b>44</b>
6.	<b>Obiettivo dello studio.....</b>	<b>44</b>
7.	<b>Materiali e metodi.....</b>	<b>44</b>
8.	<b>Descrizione del campione .....</b>	<b>48</b>
9.	<b>Analisi statistica .....</b>	<b>49</b>
10.	<b>Risultati.....</b>	<b>51</b>
10.1.	<b>Prevalenza e distribuzione dei singoli BPSD.....</b>	<b>52</b>
10.2.	<b>Distribuzione dell'esordio dei BPSD .....</b>	<b>53</b>
10.3.	<b>Esordio dei singoli BPSD nella fase preclinica, nei primi cinque anni di malattia e nella fase avanzata: comparazione tra le forme ad esordio precoce e ad esordio tardivo .....</b>	<b>55</b>
10.4.	<b>Esordio dei singoli BPSD nella fase preclinica, nei primi cinque anni di malattia e nella fase avanzata: differenze di genere ..</b>	<b>58</b>
11.	<b>Discussione.....</b>	<b>61</b>
12.	<b>Conclusioni .....</b>	<b>68</b>

**BIBLIOGRAFIA.....69**

## **Abstract**

BPSD have a deep physical and psychological impact on patients affected by any kind of dementing illness and on caregiver in terms of costs and resources and represent an important cause of institutionalization.

The aim of the study was to investigate the occurrence of BPSD in a sample of patients with Alzheimer's disease in three stages: preclinical (T0), from AD onset to five years (T1) and for five years onwards (T2). Furthermore, possible differences between men and women and Early and Late Onset Alzheimer's disease (EOAD and LOAD) have been analyzed.

1925 medical records of AD patients, diagnosed with NINCDS-ADRDA, criteria have been examined from the digital database of the Regional Neurogenetics Center (ASP-CZ). Symptoms have been extracted from Neuropsychiatric Inventory (NPI) and from a check list of BPSD for internal use for as long as BPSD have been observed (apathy, irritability, depression, anxiety, delusions, hallucinations, aggression, agitation, disinhibition, affective lability, wandering, sleep disorders and eating disorders).

At least one BPSD was detected in 90,4% of the sample. The most represented symptoms were apathy (57.4%), irritability/affective lability (50.5%) and agitation/aggression (42.3%), the last two were presented especially in men ( $p = 0.000$ ).

Most of BPSD are distributed between the fourth and fifth year of illness. According to gender, disinhibition appears significantly later in women and

according to onset all BPSD manifest significantly later in patients with EOAD.

Concerning differences between EOAD and LOAD patients, sleep disorders characterize EOAD in preclinical stage ( $p=0.022$ ). Depression ( $p=0.017$ ) is predominant in EOAD at T1, while LOAD presents with more irritability/affective lability ( $p=0.000$ ), agitation/aggression ( $p=0.001$ ) and sleep disorders ( $p=0.000$ ). A considerable number of EOAD patients still develop BPSD in the advanced stage (T2).

As regard gender, considering BPSD timing, depression characterizes women in preclinical stage (T0) ( $p=0.01$ ). At T1 men show disinhibition ( $p=0.002$ ) irritability/affective lability ( $p=0.000$ ), sleep disorders ( $p=0.03$ ), agitation/aggression ( $p=0.000$ ) while women exhibit greater anxiety ( $p=0.027$ ) and depression ( $p=0.000$ ). No gender differences have been evidenced in T2.

Behavioral and Psychological Symptoms in our cohort demonstrates, in agreement with the literature how AD is not only “a cognitive” disease. Interestingly, a number of signs of behavioral changes appear before AD onset. The identification of these “red flags” of AD can be important and significant for the early detection of the disease. Predominance of affective pattern in women and aggressivity in men suggests that gender differences can be related to a brain’s pathophysiological diversity. Therefore, a strategic and adaptive management of these symptoms is always necessary to early diagnose, cure and care patients with this devastating brain disorder.

## *Prima parte*

### **1. La demenza**

La demenza secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), è una sindrome (di natura cronica o progressiva) in cui vi è un deterioramento della memoria, del pensiero, del comportamento e della capacità di svolgere le attività quotidiane. È una delle principali cause di disabilità e ridotta autonomia tra gli anziani in tutto il mondo e, anche se colpisce soprattutto i soggetti in fase d'età avanzata, non rappresenta una fase normale nell'invecchiamento. La compromissione della funzione cognitiva è accompagnata o preceduta, generalmente, da sintomi emotivo/comportamentali. Nella definizione di demenza del DSM-V dell'American Psychiatric Association è riportata una diminuzione del funzionamento intellettivo e una ridotta capacità da parte dei soggetti affetti di rispondere alle proprie esigenze. Tale condizione implica la perdita stabile di abilità acquisite precedentemente.

### **2. Epidemiologia**

La demenza ha un impatto fisico, psicologico, sociale ed economico non solo sulle persone che ne sono affette, ma anche sui caregiver, le famiglie e la società. È una condizione altamente invalidante, in continuo aumento in tutto il mondo in virtù dell'invecchiamento delle popolazioni. Il World Alzheimer Report del 2015 segnala che nel mondo, sono presenti, 46,8

milioni di persone colpite da demenza. Tale cifra è destinata quasi a raddoppiare ogni 20 anni. Le stime pubblicate nel World Alzheimer Report del 2015, rispetto a quelle del 2009, risultano più alte del 12-13% (Prince et al., 2015). L'incidenza globale della demenza è stimata a circa 9,9 milioni di nuovi casi all'anno. La distribuzione dei nuovi casi di demenza è di 4,9 milioni (il 49% del totale) in Asia, 2,5 milioni (25%) in Europa, 1,7 milioni (18%) nelle Americhe, e 0,8 milioni (8%) in Africa. Inoltre, il Report indica che, l'incidenza della demenza, aumenta con l'avanzare dell'età in modo esponenziale, e raddoppia ogni 6,3 anni, passando da 3,9 casi all'anno ogni 1.000 persone con età compresa tra i 60 e i 64 anni, a 104,8 casi all'anno ogni 1.000 persone con età superiore ai 90 anni in su (Prince et al., 2015).

In Italia, il numero totale dei pazienti con demenza è stimato in oltre un milione (di cui circa 600.000 con Malattia di Alzheimer) e circa 3 milioni sono le persone direttamente o indirettamente coinvolte nell'assistenza dei loro cari (Piano Nazionale Demenze, Accordo Stato-Regioni del 30/10/2014).

I costi globali della demenza sono cresciuti da 604 miliardi di dollari nel 2010 a 818 miliardi di dollari nel 2015, registrando quindi un aumento del 35,4%. E poiché il numero delle persone con demenza è destinato ad aumentare, parallelamente i costi sono stimati a più di 131 milioni entro il 2050. Questo dato del World Alzheimer Report 2016 dimostra che la demenza ha anche un enorme impatto economico. Il costo complessivo stimato in tutto il mondo è di 818 miliardi di dollari e diventerà un trilione di dollari entro il 2018.



Uno dei problemi maggiori è l'accesso alle cure e al trattamento. Infatti, la maggior parte delle persone affette da demenza o non riceve una diagnosi o le cure fornite sono troppo spesso frammentate e non rispondono alle esigenze dei pazienti e dei loro caregiver (Prince et al., 2016).

La Malattia di Alzheimer è la forma più comune di demenza e coinvolge il 60-70% di tutti i casi (tra i 21 e i 25 milioni). Il pattern di distribuzione della prevalenza è simile alla demenza in generale e l'incidenza, raddoppia ogni cinque anni (Reitz & Mayeux, 2014). Colpisce dal 6 al 10% degli ultrasessantacinquenni ed in Italia si stimano oltre 500 mila ammalati (ILSA Group, 1994).

### **3. La diagnosi di demenza**

Il percorso diagnostico è un processo complesso e determinante e necessita di diversi step. Deve rispondere al principio di multidimensionalità, ossia essere capace d'indagare più dimensioni della persona attraverso l'utilizzo di una serie di strumenti appropriati.

Il primo obiettivo è determinare se esista un decadimento cognitivo. Spinnler (1996) sostiene che l'accertamento diagnostico prende le mosse da un "momento interamente ecologico nel corso del quale i congiunti ravvisano una modificazione deficitaria del comportamento". Il medico, ponendo il sospetto di deterioramento cognitivo, durante il colloquio effettuato con il paziente e con i familiari, procede con ulteriori accertamenti. È necessario che tali accertamenti seguano uno schema

prestabilito per giungere ad un corretto inquadramento nosografico (Lavadas & Berti, 2009).

Il processo diagnostico si avvale di strumenti d'indagine che ne rafforzano la qualità. La valutazione iniziale è basata sulla raccolta della storia clinica del paziente. L'anamnesi familiare, fisiologica, patologica remota, patologica prossima e farmacologica permette di entrare nella vita della persona, comprendendone chi era e chi è diventata. Successivamente alla raccolta della storia del paziente, si procede alla valutazione dello stato cognitivo globale, dello stato funzionale, dei sintomi non cognitivi, della comorbidità somatica e dello stress dei caregiver.

Un inquadramento cognitivo generale e funzionale può prevedere la somministrazione di test basiliche valutano diversi domini come il Montreal Cognitive Assessment e il Mini Mental State Examination utilizzati per uno screening del deterioramento cognitivo. Allo scopo di avere una rappresentazione funzionale del paziente sono adoperati la Activities Daily Living e la Instrumental Activities Of Daily Living, per valutare per il grado di insight viene somministrata la Clinical Insight Rating Scale. Per specificare la gravità di una demenza è adottata la Clinical Dementia Rating Scale e per la vascolarizzazione la Hachinski Ischemic Scale. Per la valutazione del carico assistenziale è impiegata la Caregiver Burden Inventory e per i sintomi non cognitivi la Neuropsychiatric Inventory.

### **3.1. La valutazione neuropsicologica**

E' un utile strumento clinico che permette di stimare con un buon grado di accuratezza il funzionamento cognitivo di un individuo. Nell'approccio diagnostico alle demenze la valutazione neuropsicologica fornisce significativi contributi indirizzati alla diagnosi precoce, alla stadiazione del processo dementigeno ed alla diagnosi differenziale. La valutazione neuropsicologica del paziente con sospetta demenza deve comprendere un esame esauriente di tutte le funzioni cognitive principalmente compromesse nelle demenze al fine di poter avere un quadro sufficientemente completo del profilo cognitivo del paziente.

Il percorso neuropsicologico finalizzato alla diagnosi inizia con l'intervista e l'osservazione del comportamento del paziente, passa attraverso la valutazione dello stato affettivo, prevede un esame del funzionamento cognitivo globale tramite il Mini Mental State Examination (Folstein, 1975) e l'applicazione di test neuropsicologici che misurano il grado di efficienza di singole funzioni cognitive. Per la valutazione di primo livello è frequentemente utilizzata la Mental Deterioration Battery – MDB (Carlesimo et al, 1996) comprendente una serie di test neuropsicologici che permettono di ottenere informazioni sull'efficienza funzionale di diverse competenze cognitive. Tali test esaminano quanto le prestazioni di un soggetto si discostano dalla media della popolazione. La valutazione permette, in unione con gli esami di neuroimaging, una correlazione

anatomo-clinica tra i deficit neuropsicologici e i corrispondenti danni cerebrali.

In realtà, oggi è ben noto che le sintomatologie possono essere ben distanti dalle aree di riferimento perché legate alla disconnessione o al coinvolgimento di network (Supekar et al.,2008). Grossolanamente, nelle valutazioni, si possono identificare quattro profili non necessariamente corrispondenti a specifiche patologie dementigene essendo ben noto l'overlapping tra le diverse forme. Per semplificare, tuttavia, analizzeremo la tipologia del deficit e i test di uso corrente che servono per esplorare la funzione.

#### *Profilo caratterizzato da deficit mnesico*

E' presente un graduale e ingravescente deficit nella memoria, in particolare della memoria a lungo termine episodica e della capacità di apprendimento. Il disturbo mnesico spesso rimane sintomo unico per molto tempo e può compromettere la quotidianità del paziente (Green et al., 1996). Il correlato neuro-anatomico è un'atrofia ippocampale e paraippocampale (Hyman et al., 1986). Alcuni test specifici deputati ad indagare tale funzione (fig.1), permettono di determinare se la natura del disturbo è di tipo ippocampale (in cui il deficit è puramente di immagazzinamento dell'informazione), o di tipo frontale (in cui il deficit è relativo alla strategia di rievocazione) (Lemos et al., 2014).

### *Profilo caratterizzato da deficit visuospatiale e visuocostruttivo*

Sono presenti disturbi visuospatiali e visuocostruttivi. Le vie visuospatiali (dorsale e ventrale) che dai lobi occipitali vanno ai lobi parietali e temporali sono coinvolte più frequentemente in alcune patologie focali come l'atrofia corticale posteriore. Un danno alla via dorsale presenta sintomi quali: aprassia dell'abbigliamento, disorientamento spaziale e topografico e sindrome di Balint (simultaneoagnosia, disturbi del reaching e della coordinazione visuomotoria, aprassia dello sguardo). Un danno alla via ventrale determina difficoltà di riconoscimento nei volti, degli oggetti e sindrome dell'alesia senza agrafia. Per esplorare la funzione visuospatiale e visuocostruttiva, si utilizzano test neuropsicologici specifici (fig.1). Tale profilo è coerente con la sintomatologia della Demenza a Corpi di Lewy in cui è predominante una compromissione visuospatiale o visuocostruttiva (Tiraboschi et al., 2006; Walker et al., 2015).

### *Profilo caratterizzato da deficit del linguaggio*

I disturbi linguistici sono progressivi e spesso costituiscono l'unico deficit nel primo biennio della malattia. Tale disturbo può essere accompagnato da disordini aprassici e acalculici. Le varie componenti del linguaggio possono essere compromesse in differenti modi e per esplorarle vengono utilizzati test di primo o secondo livello (fig.1). La produzione verbale può essere fluente o non fluente. Il deficit specifico della denominazione nell'eloquio spontaneo può essere presente in entrambe le forme. Il deficit anomico

conduce ad un linguaggio semplificato con circonlocuzioni, parole passepartout, parafasie fonemiche o semantiche. Il correlato neuropatologico è confinato nelle aree frontali, temporali e parietali del linguaggio dell'emisfero dominante. Il quadro patologico di riferimento è quello della Afasia progressiva primaria (APP) e comprende forme non fluenti e forme fluenti. L'APP, infatti, è caratterizzata da un deficit lentamente ingravescente circoscritto al linguaggio almeno per due anni (Mesulam, 1982; Hodges et al., 1992).

*Profilo caratterizzato da deficit delle funzioni esecutive e del comportamento*

I deficit delle funzioni esecutive consistono in una compromissione delle capacità di pianificazione, di fronteggiare gli eventi di vita quotidiana e si accompagnano ad una riduzione delle capacità di giudizio e di ragionamento logico, rigidità mentale, ridotta consapevolezza degli errori, nella soluzione di problemi e nella scelta di decisioni appropriate (test in fig. 1). I deficit mnesici risultano assenti e spesso, il paziente presenta una sintomatologia psichiatrica. Altri sintomi presenti possono essere: abulia, iperattività, disinibizione, scarsa cura di sé e nell'igiene personale, irritabilità, disordini alimentari, appiattimento emotivo, deliri, allucinazioni, impulsività, scarsa motivazione, depressione, disturbi ossessivo-compulsivi e antisociali. La complessità di questo quadro spesso esita in una diagnosi di "malattia mentale" (Woolley et al., 2011) e comporta dunque frequentemente un

ritardo importante nella diagnosi. Spesso si associano inoltre, disturbi non gravi della memoria episodica verbale e non verbale con deficit del recupero spontaneo, che beneficiano di cue. La distribuzione topografica delle lesioni interessa le aree prefrontali bilateralmente (dorsolaterali e frontoorbitarie), con possibile estensione alla corteccia perisilviana, alla corteccia temporale anteriore, al nucleo caudato e alla sostanza bianca frontale (Duke & Kaszniak, 2000).

Figura 1.

<i>Deficit mnesico</i>	<i>Deficit visuospatiale e visuocostruttivo</i>	<i>Deficit del linguaggio</i>	<i>Deficit funzioni esecutive e comportamento</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test delle 15 parole di Rey</li> <li>• Test del Breve Racconto</li> <li>• Test di Corsi</li> <li>• Figura complessa di Rey-immediata</li> <li>• Figura complessa di Rey-differita</li> <li>• Free and cued selective reminding test</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Figura complessa di Rey- Copia</li> <li>• Matrici Progressive di Raven</li> <li>• Copia di disegni con e senza elementi di programmazione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Costruzione di frasi</li> <li>• Test di fluidità verbale fonologica</li> <li>• Test di fluidità verbale per categorie</li> <li>• Batteria di Analisi dei deficit Afasici (BADA)</li> <li>• Esame Neuropsicologico per l'Afasia (ENPA)</li> <li>• Aechener Aphasia Test (AAT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frontal Assessment Battery</li> <li>• Wisconsin card sorting test</li> <li>• Reading the Mind in the Eyes test</li> <li>• Mini-SEA</li> </ul>

### **3.2. Neuroimaging morfologico e funzionale**

La demenza è la manifestazione di un processo degenerativo diffuso, che presenta diversi gradi di espressione in aree e strutture selettivamente coinvolte. L'introduzione delle tecniche di neuroimaging morfologiche e funzionali nella seconda metà del novecento ha rivoluzionato la diagnostica neurologica che sino a quel momento si basava sull'espressione della sintomatologia. La Tomografia Assiale Computerizzata, la Risonanza Magnetica, la Risonanza Magnetica Funzionale, la Tomografia ad emissione di positroni e la Tomografia ad emissione di fotone singolo, hanno agevolato la localizzazione delle lesioni avvalorando la diagnostica neurologica in termini di accuratezza e analisi.

La PET ha un ruolo predittivo sulla probabilità di sviluppo di demenza (Perani et al., 1997), inoltre, il deficit mnesico neuropsicologicamente significativo, nelle prime fasi della Malattia di Alzheimer, è correlato con la riduzione metabolica delle aree temporali mesiali (Perani et al., 1993) e a livello della corteccia cingolata posteriore (Minoshima et al., 1997). Nelle fasi avanzate invece, la riduzione metabolica si estende anche alle aree associative frontali. Molto frequente è l'osservazione di pazienti che presentano una riduzione metabolica asimmetrica sinistra (Haxby et al., 1985) con la prevalente compromissione neuropsicologica a livello verbale e con prevalenza destra con compromissione delle funzioni visuospatiali (atrofia corticale posteriore) dove è presente un marcato ipometabolismo parieto-occipitale (Benson et al., 1988).



#### **4. La Malattia di Alzheimer**

La storia della Malattia di Alzheimer (AD) inizia nel 1906, anno in cui il neuropatologo tedesco Alois Alzheimer descrive la paziente Auguste D. La donna, all'età di 51 anni, inizia a presentare sintomi quali disturbi di memoria, deliri persecutori, insonnia, agitazione, disturbi di linguaggio. E' tuttavia, Emil Kraepelin, uno dei padri fondatori della moderna psichiatria, che nel 1910 nel trattato "Psichiatria", definisce "Malattia di Alzheimer" la nuova forma di demenza scoperta dal medico tedesco.

Auguste D. morì a causa di una setticemia a 65 anni e all'autopsia. Furono rilevati un'importante atrofia cerebrale e delle lesioni caratteristiche: placche senili (extracellulari) e ammassi neurofibrillari (intracellulari). Le placche senili (o neuritiche) si sviluppano prevalentemente in aree quali: lobi temporali, amigdala, ippocampo e paraippocampo. Sono costituite da  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), un peptide che ha origine dalla proteina APP (Amyloid Precursor Protein) (Araujo & Cotman, 1992). Intorno alle placche, sono presenti astrociti e cellule microgliali (del Río Hortega, 1932). Gli ammassi neurofibrillari (neurofibrillary tangles) descritti in origine da Blocq e Marinescu (1892) sono fasci di filamenti elicoidali che si accumulano nella cellula neuronale, in particolare nella corteccia entorinale, nell'amigdala, nell'ippocampo nei nuclei del proencefalo basale.

Da un punto di vista macroscopico, è visibile un'atrofia marcata, generata dalla morte neuronale, che rende particolarmente evidenti i solchi cerebrali. La morte del neurone, attraverso un processo di apoptosi determina la

riduzione delle spine dendritiche e delle giunzioni sinaptiche. Le aree cerebrali maggiormente interessate sono le aree corticali di associazione, il lobo temporale e limbico (Arnold et al., 1991).

Inevitabilmente associati alla degenerazione e morte neuronale anche molti neurotrasmettitori divengono carenti. Importanti alterazioni si osservano nei sistemi di proiezione afferenti subcorticali basati su acetilcolina, glutammato, noradrenalina e serotonina (Hyman et al., 1986; Mann & Yates, 1986). Recentemente è stato ipotizzato che l'insorgenza di alcuni sintomi della malattia si possa ricercare nella morte dei neuroni dopaminergici nell'area tegmentale ventrale (Nobili et al., 2017).

### *Determinanti genetici*

Nella Malattia di Alzheimer, le forme sporadiche, che presentano un unico individuo affetto all'interno di una famiglia, sono circa il 75%, mentre le forme con familiarità costituiscono il restante 25% e racchiudono tutti quei casi nei quali la malattia è presente in un relativo di primo o secondo grado.

Nelle forme familiari o ereditarie gioca un ruolo fondamentale la predisposizione genetica ovvero la presenza/assenza di determinati loci di suscettibilità. La forma familiare Early Onset è estremamente rara, e rappresenta circa l'1-6% dei casi familiari di AD, di questi solo il 13% (Campion et al., 1999) ha un'origine monofattoriale genetica. Si trasmette come carattere mendeliano autosomico dominante e i figli hanno una

probabilità del 50% di ereditare la mutazione se uno dei genitori è affetto dalla malattia (Bird, 2008).

I principali geni coinvolti nella la malattia di Alzheimer sono: presenilina 1 (*PSEN1*), presenilina 2 (*PSEN2*) e la proteina precursore dell'amiloide (*APP*).

### *Fattori di rischio genetici*

E' necessario distinguere le mutazioni causali dei geni descritti, che sono sufficientemente penetranti da causare la malattia, dalla moltitudine di fattori di rischio genetici, che conferiscono una maggiore probabilità di sviluppare la patologia rispetto alla popolazione generale (Nicolas, Wallon et al., 2016). Nella patogenesi delle malattie multifattoriali, infatti, è da considerare che un singolo gene può avere un effetto "predisponente" interagendo oltre che con altri geni, anche con l'ambiente (epigenetica).

Sono stati identificati più di 116 fattori di rischio (Xu, 2015), ma anche fattori protettivi e ancora polimorfismi che modulano il fenotipo (Zhu et al., 2017). L'età è il fattore di rischio più conosciuto e la probabilità di sviluppare la malattia raddoppia ogni cinque anni dopo i 65 anni (Solomon et al.,2014).

Rilevante importanza assume l'Apolipoproteina E (gene *APOE*), proteina coinvolta nel processo di trasporto del colesterolo, che si lega alla proteina amiloide. L'*APOE* è codificata da tre alleli ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ). La presenza dell'allele  $\epsilon 4$  del gene apolipoproteina E (*APOE*  $\epsilon 4$ ), infatti, aumenta la

probabilità di esordio della Malattia di Alzheimer di tre volte rispetto ad un soggetto che non è portatore (Corder et al 1993; Green et al, 2009). Le donne carrier di Apoe 4 hanno un rischio quattro volte maggiore di sviluppare la malattia (Liu et al., 1999).

#### **4.1. I criteri diagnostici**

I criteri per la diagnosi di AD sono stati elaborati dal National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) e dall'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) workgroup nel 1984 (McKhann et al. 1984). Nel 2007 l'International Working Group (IWG), ha presentato i criteri diagnostici per la ricerca nella Malattia di Alzheimer (Dubois et al, 2007). Recentemente, il NIA-AA ha revisionato i criteri per la demenza e la Malattia di Alzheimer con l'inserimento della fase predementigena e sintomatica (McKhann et al, 2011). I criteri NIA-AA, infatti, definiscono i soggetti con "MCI due to Alzheimer's disease" come sintomatici ma non dementi la cui fisiopatologia primaria sottostante è da ricondursi alla Malattia di Alzheimer (Albert et al., 2011).

Di seguito, sono riportate le tabelle 1-3 con i nuovi criteri.

Tabella 1. Criteri NIA-AA.

<i>CRITERIA for all-cause dementia</i>	
Dementia is diagnosed when there are cognitive or behavioral (neuropsychiatric) symptoms that	Interfere with the ability to function at work or at usual activities;
	Represent a decline from previous levels of functioning and performing
	Are not explained by delirium or major psychiatric disorder
Cognitive impairment is detected and diagnosed through a combination of	history-taking from the patient and a knowledgeable informant
	objective cognitive assessment
	a “bedside” mental status examination or neuropsychological testing
The cognitive or behavioral impairment involves a minimum of two of the following domains	Impaired ability to acquire and remember new information
	Impaired reasoning and handling of complex tasks, poor judgment.
	Impaired visuospatial abilities.
	Impaired language functions (speaking, reading, writing).
	Changes in personality, behavior, or comportsment.

Tabella 2. Criteri NIA-AA.

<i>Probable AD dementia: Core clinical criteria</i>				
<b>Probable AD dementia is diagnosed when the patient</b> meets criteria for dementia described earlier in the text, and in addition, has the following characteristics	Insidious onset			
	Clear-cut history of worsening of cognition by report or observation			
	The initial and most prominent cognitive deficits are evident on history and examination in one of the following categories	Amnestic presentation	There should also be evidence of cognitive dysfunction in at least one other cognitive domain	
		Nonamnestic presentations	Language presentation	
			Visuospatial presentation	
		Executive dysfunction		
The diagnosis of probable AD dementia should not be applied when there is evidence of	substantial concomitant cerebrovascular disease			
	core features of Dementia with Lewy bodies other than dementia itself			
	prominent features of behavioral variant frontotemporal dementia			
	prominent features of semantic variant primary progressive aphasia or non-fluent/agrammatic variant primary progressive aphasia			
	evidence for another concurrent, active neurological disease, or a non-neurological medical comorbidity or use of medication that could have a substantial effect on cognition			
Probable AD dementia with documented decline	evidence of progressive cognitive decline on subsequent evaluations based on information from informants and cognitive testing in the context of either formal neuropsychological evaluation or standardized mental status examinations			
Probable AD dementia in a carrier of a causative AD genetic mutation	evidence of a causative genetic mutation (in APP, PSEN1, or PSEN2), increases the certainty that the condition is caused by AD pathology			
Probable AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process	biomarker evidence may increase the certainty that the basis of the clinical dementia syndrome is the AD pathophysiological process			

Tabella 3. Criteri NIA-AA.

<i>Possible AD dementia: Core clinical criteria</i>	
Atypical course meets the core clinical criteria in terms of the nature of the cognitive deficits for AD dementia, but either has a sudden onset of cognitive impairment or demonstrates insufficient historical detail or objective cognitive documentation of progressive decline	
Atypical course meets the core clinical criteria in terms of the nature of the cognitive deficits for AD dementia, but either has a sudden onset of cognitive impairment or demonstrates insufficient historical detail or objective cognitive documentation of progressive decline	Atypical course meets the core clinical criteria in terms of the nature of the cognitive deficits for AD dementia, but either has a sudden onset of cognitive impairment or demonstrates insufficient historical detail or objective cognitive documentation of progressive decline
	features of Dementia with Lewy bodies other than the dementia itself
	evidence for another neurological disease or a non-neurological medical comorbidity or medication use that could have a substantial effect on cognition
Possible AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process	This category is for persons who meet clinical criteria for a non-AD dementia but who have either biomarker evidence of AD pathophysiological process, or meet the neuropathological criteria for AD



## **4.2. I deficit neuropsicologici nella Malattia di Alzheimer**

La Malattia di Alzheimer è caratterizzata tipicamente all'esordio da un prevalente deficit mnesico di tipo anterograde e specificatamente episodico di natura ippocampale, che si manifesta nell'incapacità di acquisizione di nuove informazioni contestualizzate (Greene et al, 1996). E' rintracciabile inoltre, un deficit di memoria semantica, visuospatiale e autobiografica(Grady et al. , 1988; Perry and Hodges, 1999). Quest'ultima compromissione, si riscontra già nelle prime fasi della malattia, e non è considerata unicamente un puro deficit mnesico, quanto un uso inappropriato della conoscenza autobiografica (Denes & Pizzamiglio, 1990).

Sebbene il deficit di memoria episodica sia tipicamente considerato il primo sintomo cognitivo, la Malattia di Alzheimer si presenta anche in forme atipiche delineate da un punto di vista clinico dagli stessi criteri NIA-AA. Le forme atipiche riscontrate maggiormente sono l'Atrofia Corticale Posteriore (Schmidtke et al., 2005), la forma "frontale" (Alladi et al., 2007), l'Afasia Progressiva variante logopenica (Gorno-Tempini et al., 2008), caratterizzate da differenti caratteristiche cliniche e patologiche. La prima è caratterizzata da compromissione visuoperceptiva e visuospatiale, aprassia costruttiva, Sindrome di Balint, Sindrome di Gerstmann, deficit della percezione spaziale e degli oggetti e alessia (Schmidtke et al., 2005; McMonagle et al., 2006); la forma "frontale" è contraddistinta da deficit comportamentale e può essere confusa con la Demenza Frontotemporale, ma differentemente da quest'ultima, nella forma "frontale" di AD, nelle fasi iniziali, è associato il deficit visuospatiale e il disturbo di memoria

(Johnson et al., 1999; Alladi et al., 2007); L'Afasia Progressiva variante logopenica è caratterizzata da disturbo progressivo del linguaggio ed in particolare nella capacità di recuperare i vocaboli (Gorno-Tempini et al., 2008; Henry & Gorno-Tempini, 2010).

### **4.3. Il neuroimaging nella Malattia di Alzheimer**

Il neuroimaging sia morfologico che funzionale ha un'importanza rilevante nella Malattia di Alzheimer.

La risonanza magnetica (MRI) costituisce un biomarker strutturale di imaging rilevante per l'identificazione delle modificazioni cerebrali nei pazienti affetti da Malattia di Alzheimer anche in una fase preclinica di malattia; gli studi di MRI in pazienti con AD si sono concentrati sulle misurazioni volumetriche dell'atrofia cerebrale (Dickerson et al., 2011).

Studi di fMRI hanno dimostrato che i pazienti AD hanno un'attivazione ippocampale e paraippocampale della regione parietale mediale, del cingolo posteriore e la regione frontale superiore diversa rispetto a controlli sani nell'esecuzione di compiti di memoria (Sperling et al., 2003; Machulda et al., 2003).

Il pattern funzionale caratteristico per la PET è caratterizzato da una riduzione prevalente a livello temporo-parietale bilaterale del metabolismo del glucosio che rispecchia il deficit perfusionale. Questo esame risulta notevolmente efficace nella pratica clinica (Herholz, 2003). Allo stesso modo, la SPECT evidenzia alterazioni della perfusione sovrapponibili a quelle mostrate dalla PET, e costituisce quindi un eccellente strumento diagnostico in ambito clinico. La riduzione metabolica, che è presente a carico sia del metabolismo ossidativo sia di quello glucidico, si accoppia alla riduzione perfusionale, e non è una semplice conseguenza dell'atrofia cerebrale (Tedeschi et al., 2006).

E'importante sottolineare, inoltre, l'utilità diagnostica della Tomografia a Emissione di Positroni con tracciante Pittsburgh compound B per l'amiloide (PIB-PET) per il metabolismo cerebrale. Quest'esame risulta sensibile e specifico per la diagnosi differenziale tra AD e altre forme di demenza (Rabinovici et al., 2011).

## *Seconda parte*

### **5. I disturbi comportamentali e psicologici nella demenza (BPSD)**

Oltre ai sintomi cognitivi, le persone affette da demenza presentano altri tipi di segni largamente trascurati fino a tempi relativamente recenti: i cosiddetti sintomi “non cognitivi”. Questi sono sufficientemente gravi da compromettere le attività di vita quotidiana. La definizione dei Sintomi Comportamentali e Psicologici della Demenza (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia-BPSD) si ebbe nel 1996, quando l’International Psychogeriatric Association Consensus Conference li definì come *“alterazioni della percezione, del contenuto del pensiero, dell’umore e del comportamento, che si osservano frequentemente in pazienti con demenza”* (Finkel et al., 1997). Con il loro riconoscimento e identificazione si rimarcava l’importanza che tali segni rivestivano nel panorama di una patologia ancora da studiare a fondo, ma che necessitava di interventi farmacologici mirati.

I BPSD si manifestano diversamente in esordio, gravità e sono relativamente indipendenti dal deficit cognitivo e hanno un decorso non lineare. Costituiscono, inoltre, la causa di una serie di conseguenze quali istituzionalizzazione precoce, esacerbazione della disabilità, intervento farmacologico, incremento dei costi economici della malattia, ridotta qualità di vita del paziente e grave stress per i caregiver.

Per determinarne la severità e per valutare i cambiamenti in risposta agli interventi è importante utilizzare strumenti di misurazione adeguati. Lo strumento d'elezione è rappresentato dalla Neuropsychiatric Inventory-NPI (Cummings et al., 1994), un'intervista strutturata con 12 item ognuno dei quali relativo ad uno specifico sintomo (deliri, allucinazioni, agitazione/aggressività, depressione/disforia, ansia, esaltazione/euforia, apatia/indifferenza, disinibizione, irritabilità/labilità emotiva, attività motoria aberrante, disturbi del sonno, disturbi del comportamento alimentare). Per ogni dimensione viene considerata la frequenza, la gravità e il grado di stress del caregiver. I punteggi dell'NPI sono due: uno è dato dalla moltiplicazione di frequenza e gravità, l'altro è la somma dei punteggi relativi alla scala dello stress del caregiver.

In aggiunta all'NPI, sono state create altre scale specifiche per alcuni disturbi. Ad esempio la scala di valutazione di Hamilton (Hamilton, 1967) o la scala di Cornell per la depressione (Alexopoulos et al., 1988), la scala di Cohen-Mansfield per l'agitazione (Cohen-Mansfield & Billig, 1986).

## **5.1. Depressione**

L'umore depresso è caratterizzato da riduzione del tono dell'umore, sentimenti di avvilitamento, riduzione dell'autostima, difficoltà di pensiero, rallentamento psicomotorio e idee suicidarie.

La relazione tra depressione e demenza è complessa e ancora non sufficientemente esplorata. Esistono infatti, diversi punti di vista in merito al

modo in cui le due condizioni sono collegate e ai meccanismi neurobiologici sottostanti (Bennett & Thomas, 2014). Alcuni studi (Vinkers et al., 2004; Jajodia & Borders, 2011; Huang et al., 2011) suggeriscono che gli adulti più anziani possono sviluppare sintomi depressivi in reazione al declino cognitivo, altri, identificano la depressione come un fattore di rischio per la demenza (Martínez et al., 2008; Byers & Yaffe, 2011), altri come la depressione sia prodromica alla demenza (Panza et al., 2010) o come la demenza sia una caratteristica della depressione (Sheline et al., 2006), e altri ancora, teorizzano che i sintomi depressivi e il declino cognitivo possano essere coinvolti entrambi in un processo neurodegenerativo sottostante (Djernes, 2006; Enache et al., 2011; Kaup et al., 2016).

Molti studi hanno indagato più specificatamente l'associazione tra depressione e Malattia di Alzheimer (Chi et al., 2014; Steffens, 2017). La depressione, in particolare nelle forme Early Onset (Geerlings et al., 2008; Hesser et al., 2013), è considerata un fattore di rischio per lo sviluppo di AD (Kokmen et al, 1991).

La depressione agisce sui meccanismi neuronali tramite infiammazione (Leonard, 2007), produzione elevata di glucocorticoidi (Köhler et al., 2010), deposizione di amiloide e formazione di grovigli neurofibrillari (Rapp et al., 2006).

## 5.2. Apatia

Con questo termine si intende un ridotto interesse e una ridotta partecipazione alle principali attività della vita quotidiana, la mancanza di iniziativa, un ritiro anticipato dalle attività iniziate, l'indifferenza e l'appiattimento affettivo. L'apatia è definita come un deficit motivazionale persistente (Robert et al., 2009), spesso si sovrappone ad altri sintomi (Levy et al., 1998) ed è associata ad una scarsa aderenza al trattamento e al disagio del caregiver (Marin, 1991; Mann, 1990; Okada & Yamaguchi, 2016). I criteri utilizzati per identificarla sono stati introdotti da Starkstein (2000) e, successivamente revisionati da Robert e coll. (2009).

L'apatia sembra essere il più comune sintomo comportamentale nella Malattia di Alzheimer, che si verifica con una frequenza fino al 92% (Mega et al., 1996). Si presenta all'inizio della malattia (Piccinini et al., 2005), tende a persistere (Hart et al., 2003), è associata ad una durata più lunga (Devanand et al., 1992) e aumenta con la gravità della demenza (Turró-Garriga et al., 2009).

L'apatia è considerata il risultato di lesioni nelle aree cerebrali che mediano l'azione e la motivazione e che partecipano all'elaborazione di piani d'azione. È associata ad alterazioni neuropatologiche e neurochimiche dei circuiti fronto-subcorticali (Mega e Cummings, 1994). Un'ipotesi è dovuta al cosiddetto "deficit di auto-attivazione" che consiste in una perdita di attivazioni spontanee che sembrano interessare sia le risposte cognitive che



quelle emotive dovute a lesioni bilaterali nei circuiti dei gangli prefrontali-basali (Levy, 2012).

### **5.3. Irritabilità e Labilità Emotiva**

L'irritabilità può essere definita come una rapida fluttuazione emotiva, in grado di evolvere talvolta in irascibilità. E' ad esordio brusco ed è scatenata generalmente dall'ambiente.

L'irritabilità, in particolare nella Malattia di Alzheimer, è associata ad un declino cognitivo più rapido (Leoutsakos et al., 2015; Forrester et al., 2016), a maggiore stress dei caregiver (Sousa et al., 2016), ad un aumento della mortalità e ad un ricovero più precoce dei pazienti nelle case di cura (Kales et al., 2014). Uno studio sistematico eseguito da Burns e coll. (1990) ne ha riscontrato la presenza nel 58% dei pazienti. La prevalenza di irritabilità/labilità emotiva sembra risultare seconda solo alla depressione (Peters et al., 2013). Altri studi dimostrano l'associazione tra irritabilità e anosognosia, legati a una disfunzione delle attività di vita quotidiane (Starkstein et al., 1995).

Per labilità emotiva si intende un tipo di "incontinenza emotiva" (Ritchie & Lovestone, 2002). E' un sintomo che viene espresso senza nessun motivo apparente ed è molto comune nei soggetti con demenza.

I pazienti con labilità emotiva sono soggetti a improvvisi cambiamenti o fluttuazioni nell'umore e nelle espressioni. La loro emotività oscilla

rapidamente tra sentimenti di tipo depressivo, disperati o ansiosi a stati euforici e allegri o a comportamenti aggressivi (Haupt, 1997).

La presenza di labilità emotiva è stata associata a disfunzione del circuito orbito-frontale subcorticale (Tascone & Bottino, 2013).

Recentemente, uno studio su soggetti con AD valutati con FDG-PET ha mostrato che i pazienti con irritabilità presentavano ipoperfusione nel giro cingolato destro temporale, destro frontale, bilaterale centrale, come nei pazienti con agitazione ma differivano in regioni specifiche (giro precentrale e postcentrale e parte destra dell'insula) (Weissberger et al., 2017).

#### **5.4. Disturbi del Sonno**

Il sonno è un processo fisiologico caratterizzato da diversi cicli e diversi stati. I ritmi circoscritti (temperatura corporea, secrezione ormonale e ciclo sonno-veglia) oscillano in un periodo di circa 24 ore (Bombois et al., 2010).

I disturbi del sonno sono molto comuni nella pratica clinica dei pazienti con demenza (Guarnieri et al., 2012). Il ritmo circadiano di tali pazienti è determinato da un maggiore sonno diurno e un sonno notturno disturbato. Il disturbo del ritmo sonno-veglia è risultato clinicamente rilevante in metà dei pazienti affetti da demenza e l'agitazione notturna rappresenta una causa comune di istituzionalizzazione (Rebok et al., 1991; Hess, 1997).

Il risultato della presenza di disturbi del sonno è la modificazione del comportamento, dello stato cognitivo e funzionale dei pazienti con Malattia

di Alzheimer, ma anche notevoli effetti sull'onere e sullo stato di salute dei caregiver (Pollak e Perlick, 1991; Pollak e Stokes, 1997). Nei pazienti con AD, inoltre, l'ipersonnolenza o l'insonnia è tipicamente presente solo nelle fasi avanzate di malattia (Hess, 1997). È stato rilevato che, dal 21 al 40% dei pazienti soffre di disturbi del sonno (Tractenberg et al., 2003; Moran et al., 2005) e che tali disturbi sono associati a disfunzioni cognitive, infatti la sonnolenza diurna è significativamente correlata con il declino cognitivo (Shin et al., 2014). I disturbi del sonno non sono spesso un problema isolato, ma anche un fattore di rischio per l'insorgenza di altri disturbi comportamentali. E' stata infatti studiata la relazione con altri BPSD, per esempio, l'associazione con l'aggressività (Moran et al., 2005), umore depresso (Arbus et al., 2011), e apatia (Mulin et al., 2011; David et al., 2012).

## **5.5. Deliri**

E' un disturbo del contenuto del pensiero, generalmente transitorio e reversibile che si associa ad un importante disorientamento spaziale e temporale, disfunzioni attentive e pensiero disorganizzato.

I deliri sono particolarmente difficili da studiare a causa del loro inizio insidioso (Corlett et al., 2010). Diversi pazienti durante il corso della malattia, hanno mostrato sintomi deliranti (Bassiony & Lyketsos, 2003). La presenza di tali sintomi riduce il benessere individuale del malato e contribuisce all'aumento del disagio di chi se ne prende cura (Donaldson,

1997). E' determinante nel processo di istituzionalizzazione (Stern et al., 1997) ed è associato con una più rapida progressione di declino cognitivo (Terry et al., 1999). Alcune ricerche indicano che la gravità della disfunzione cognitiva e il tasso di declino cognitivo sono predittivi di allucinazioni e deliri (Paulsen et al., 2000).

A livello neuropatologico, è dimostrato come siano coinvolte le parti prefrontali e parietotemporali della neocorteccia (Frith & Frith, 2001). Anderson e coll. (1998) hanno proposto che i processi che portano all'esacerbazione del delirio siano da ricercare in aree che potrebbero riguardare la rappresentazione delle emozioni primarie e secondarie nell'amigdala e nelle strutture basali frontali e diencefaliche. La dominanza emisferica potrebbe svolgere un ruolo nello sviluppo del delirio. Holt (2006) afferma che, il contenuto delirante possa essere influenzato da fattori di lateralizzazione cerebrale, in particolare che i deliri di persecuzione emergano con la disfunzione dell'emisfero sinistro, mentre i deliri di misidentificazione emergano con disfunzioni dell'emisfero destro.

I pensieri deliranti sono comuni nei pazienti con Malattia di Alzheimer si manifestano in un range che va dal 15% al 76% (Kotrla et al., 1995; Holmes et al., 2001; Holt et al., 2006), sono frequentemente associati ad agitazione e aggressività (Gilley et al., 1997; Rapoport et al., 2001) e allucinazioni (Lam et al., 2001). Il rischio di sviluppare delirio è inoltre associato con l'aging (Devanand et al., 1992; Bassiony et al., 2003).

## 5.6. Allucinazioni

Le allucinazioni sono delle percezioni sensoriali immaginarie, senza uno stimolo correlato. Si verificano frequentemente in diverse malattie neurodegenerative, appaiono come sintomi caratteristici e sono di varia natura: uditive, olfattive, cenestesiche, somestesiche e visive. Quest'ultimo tipo compare maggiormente nelle malattie neurodegenerative cerebrali.

A causa della loro prevalenza che varia dal 4% al 76%, le allucinazioni sono considerate come uno dei più comuni sintomi psicotici nella Malattia di Alzheimer (Bassiony & Lyketsos, 2003; Selbæk et al., 2013). Queste manifestazioni psicotiche riducono il benessere dei pazienti, aumentano l'onere dei caregiver (Rocca et al., 2010; Ornstein et al., 2013), contribuiscono all'istituzionalizzazione precoce (Scarmeas et al., 2005), sono correlati con il declino cognitivo nel corso della patologia (Devanand et al., 1992; Sweet et al., 2003; Wilkosz et al., 2006) e sono associate ad un aumento della mortalità (Wilson et al., 2005). A livello comportamentale, le allucinazioni possono avere molte conseguenze: per esempio possono essere associate a esplosioni verbali (Lerner et al., 1994), comportamento aggressivo (Aarsland et al., 1996) e cadute (Bassiony & Lyketsos, 2003). Le allucinazioni sono soprattutto visive e uditive (Rubin, 1988; Jeste & Finkel, 2000), ma sono stati riportati dati che riguardano anche quelle olfattive, somatiche e le esperienze tattili (Burns et al., 1990; Deutsch & Bylsma, 1991).

Alcuni studi hanno trovato un'associazione tra allucinazioni e ridotto spessore nella corteccia parietale laterale (Donovan et al., 2014) e lobi occipitali atrofici nei pazienti con allucinazioni visive (Holroyd et al., 2000).

## **5.7. Ansia**

L'ansia può essere descritta come un'anticipazione apprensiva di un pericolo, accompagnata da sentimenti di disforia o da sintomi fisici di tensione (APA, 1994).

Nei pazienti affetti da demenza, l'ansia è molto comune, peggiora i sintomi della demenza stessa e ha effetti negativi sui caregiver (Kwak et al., 2017).

L'ansia ha una prevalenza che va dall'8% al 71% per i sintomi ansiosi e dal 5% al 21% per i disturbi d'ansia (Lyketsos et al., 2000; Ballard et al., 2000; Porter et al., 2003). A questi sintomi è anche associata una scarsa qualità della vita, problemi comportamentali, disturbi del sonno e declino delle funzioni cognitive (Gibbons et al., 2000; Starkstein et al., 2007). La gravità del sintomo ansioso sembra essere stabile nel tempo in alcune ricerche (Seignourel et al., 2008; Kwak et al., 2012; Tanaka et al., 2015), aumentare nel corso della patologia (Brodaty et al., 2015) o addirittura ridursi (Sclan et al., 1996; Chen et al., 2000). La differenziazione dell'ansia da altri sintomi neuropsichiatrici potrebbe essere difficile. Infatti, depressione e ansia sono spesso coincidenti (Seignourel et al., 2008).

Livelli più alti di cortisolo causati dallo stress sono associati ad atrofia ippocampale (Mah et al., 2015). Le relazioni ben consolidate tra stress, cortisolo e atrofia ippocampale suggeriscono che l'ansia potrebbe aumentare il rischio d'insorgenza di AD (Erickson et al., 2003).

## **5.8. Agitazione e Aggressività**

L'agitazione corrisponde ad una modalità di comportamento che include un'attività verbale e motoria inappropriata, indotta da impulsi emotivi o affezioni organiche.

L'aggressività è, invece, uno stato di tensione emotiva generalmente espresso in comportamenti lesivi e di attacco.

La distinzione tra agitazione e aggressività non è sempre stata chiaramente definita negli strumenti di misurazione (Volicer et al., 2007). Alcuni, come la Neuropsychiatric Inventory (Cummings, 1994), misurano agitazione e aggressività unitamente, anche se ricerche recenti suggeriscono che comportamenti agitati come irrequietezza e iperattività, possono essere concettualmente distinti e si verificano senza aggressività (De Medeiros et al., 2010; Cummings et al., 2015). L'agitazione è stata associata all'onere dei caregiver, alla diminuzione della qualità della vita dei pazienti e dei caregivers, e alla precoce istituzionalizzazione (Kong, 2005). La prevalenza di agitazione nei pazienti con demenza varia dal 16 al 90% (Cohen-Mansfield et al., 1995).

L'aggressività è spesso associata allo stress dei caregiver, all'uso di farmaci psicotropi e al rischio di istituzionalizzazione (Morgan et al., 2012). Gli studi di epidemiologia hanno determinato una prevalenza di aggressività generalmente pari al 41% (Morgan et al., 2012).

Nonostante l'importanza e l'elevata prevalenza di questi comportamenti, i meccanismi di sovrapposizione e comorbidità non sono ancora del tutto chiari in quanto questi due sintomi possono avere diverse eziologie e richiedono strategie di trattamento distinte (Choi et al., 2017).

Nei pazienti con Malattia di Alzheimer si verificano in circa il 20% (Lyketsos et al., 2000) e raggiungono anche il 60% per quanto riguarda i pazienti istituzionalizzati (Margallo-Lana et al., 2001; Ballard & Corbett, 2013).

## **5.9. Disturbi del Comportamento Alimentare**

Per disturbi del comportamento alimentare nella demenza s'intendono quei cambiamenti nelle preferenze alimentari: più comunemente una predilezione per gli alimenti dolci, iperoralità, aumento dell'appetito e sovralimentazione incontrollata (con o senza cambiamenti di peso), iperfagia, obesità, assenza del senso di sazietà, picacismo, ma anche anoressia e bulimia nervosa (Fairburn & Hope, 1988).

Morris (1989) ha descritto tali disturbi nel 26% dei pazienti affetti da demenza. Questi risultati suggeriscono che, i cambiamenti nel



comportamento alimentare sono un fenomeno abbastanza presente nella demenza e che, questo genere di disturbi, presenta anche per il caregiver e il malato stesso conseguenze spesso onerose (Trinkle et al., 1992; Cullen et al., 1997; Ikeda et al., 2002).

Nella malattia di Alzheimer, le alterazioni nelle abitudini alimentari sono state poco esplorate, ad eccezione dell'anoressia nervosa (Morris et al., 1989).

### **5.10. Disinibizione**

Per disinibizione si intende un atteggiamento libero dalle funzioni normalmente inibite dai sistemi superiori. Può assumere diverse forme: verbale, comportamentale e sessuale.

Studi di prevalenza, dimostrano che il comportamento disinibito, in particolare quello legato alla sfera sessuale, è presente dal 4-5% al 25% (Burns et al., 1990; Ozkan et al., 2008). Inoltre, i pazienti istituzionalizzati mostrano un livello significativamente elevato di disinibizione rispetto ai non istituzionalizzati (Baikie et al., 2002) e infatti, alcuni studi dimostrano un'associazione significativa tra disinibizione e gravità di malattia (Baikie et al., 2002).

Il correlato neuropatologico e neurobiologico della disinibizione sembra ricollegarsi ad atrofia specifica e focale a carico della corteccia orbito-

frontale (Robinson, 1997; Sarazin et al.,1998; Sarazin, 2003; Franceschi et al.,2005; Starkstein & Peters et al., 2006).

Inoltre, è stato dimostrato un coinvolgimento predominante dell'emisfero destro nel comportamento disinibito, sostenendo l'idea che quest'ultimo abbia un ruolo fondamentale nei comportamenti sociali complessi (Zamboni et al.,2008).

### **5.11. Wandering**

Il wandering o “vagare” è un comportamento frequentemente riscontrato nei pazienti affetti da demenza (Ballard et al., 199; Cipriani et al., 2014). E' definito come un deambulare disorientato, apparentemente finalistico (Synder et al.,1978; Dawson & Reid, 1987), che si manifesta frequentemente e in modo ripetitivo (Algase et al., 2007). Viene inoltre spesso considerato come una tipologia di comportamento agitato (Dawson & Reid, 1987). I due aspetti che lo caratterizzano sono relativi al fatto che l'individuo si muove nello spazio senza meta ed è cognitivamente compromesso (Algase et al., 1992).E'particolarmente oneroso per i caregivers (Rolland et al., 2003).

La prevalenza del disturbo è variabile - dal 17,4% e il 63% (Hope et al., 1994; Klein et al., 1999;Yang et al., 2014) e dipende dal setting, dal campione esaminato e dagli strumenti utilizzati per coglierne la presenza. Una delle problematiche causate dal fatto che alcuni studi combinano il wandering all'attività motoria aberrante.

Il wandering è comunque certamente correlato con il decadimento cognitivo globale, e in particolare con il deficit di memoria a breve termine e con l'orientamento spaziale e temporale (Lam et al., 1989). Generalmente non è mai isolato e si associa ad altri sintomi come aggressività, disinibizione, umore depresso e deliri (Yang et al., 2014).

Alcuni ricercatori hanno suggerito che il correlato neuropsicologico del wandering sia da ricercare nella memoria spaziale, nei processi visuospatiali o nelle funzioni esecutive (McShane et al., 1998; Tetewsky & Duffy, 1999).

Studi di neuroimaging che hanno confrontato pazienti AD con wandering e senza hanno dimostrato che i primi presentavano una significativa riduzione del flusso ematico cerebrale regionale nel lobo temporo-parietale, nonostante la gravità clinica della demenza fosse simile (Rolland et al., 2005). Il meccanismo fisiopatologico del wandering comporta dunque, disfunzioni parietali, frontali e temporali (Lai et al., 2003; Yang et al., 2014).

### **5.12. Attività Motoria Aberrante**

L'attività motoria aberrante si riferisce alle attività motorie spontanee effettuate da molti pazienti. Tali attività comprendono il tamburellare le dita, contorcersi le mani, effettuare gesti ripetitivi ed automatici che risultano spesso incomprensibili e senza una finalità apparente. Quest'ultimi prendono il nome di affaccendamento (Cummings, 1997).

La prevalenza dei comportamenti motori aberranti è stimata tra il 14-60% nei pazienti con Malattia di Alzheimer (Mega et al., 1996; Devanand et al., 1997; Liu et al., 2004; Chiu et al., 2006), è particolarmente disturbante per i caregivers (Pruchno & Resch, 1989) e risulta in un incremento dell'istituzionalizzazione (Donaldson et al., 1997; Shinoda Tagawa et al., 2004; Scarmeas et al., 2007).

E' correlata con una diminuzione di punteggio al Mini Mental State Examination (Devanand et al., 1997; Harwood et al., 2000), ma anche alle disfunzioni del lobo frontale (Nagata et al., 2010).

Il correlato neuroanatomico dei comportamenti motori aberranti è associato, negli studi con MRI con atrofia della corteccia premotoria sinistra (Rosen et al., 2005). Tuttavia, uno studio con la SPECT ha indicato che i pazienti con AD hanno un'importante diminuzione del flusso sanguigno cerebrale nei lobi parietale e temporale sinistro (Rolland et al., 2005).

### **5.13. Euforia**

Per euforia si intende un'esaltazione psichica che si manifesta quando un individuo vive uno stato di eccitazione ed estremo benessere fisico.

L'euforia, appare in diversi studi come il sintomo meno presente (in relazione agli altri BPSD) nella Malattia di Alzheimer (Mega et al., 1996; Choi et al., 2000; Kazui et al., 2006), e la sua prevalenza si stima fino al 13.5% (Shimabukuro et al., 2005).

## ***Terza Parte***

### **6. Obiettivo dello studio**

Il presente studio ha l'obiettivo di esaminare la comparsa e la prevalenza dei BPSD in un campione di soggetti affetti da Malattia di Alzheimer in tre tempi: in fase preclinica (T0), dall'esordio di malattia a cinque anni (T1) e da cinque anni in poi (T2). Analizzare le differenze e tra le forme Early e Late Onset e nel genere.

### **7. Materiali e metodi**

E' stato condotto uno studio retrospettivo su 1925 cartelle cliniche di pazienti affetti da Malattia di Alzheimer raccolti nel database informatico del Centro Regionale di Neurogenetica (CRN) a Lamezia Terme (CZ) dal 1996 al 2016. La provenienza della maggior parte dei pazienti è il sud dell'Italia.

La diagnosi per i soggetti con Malattia di Alzheimer è stata effettuata secondo i criteri di NINCDS-ADRDA (McKhann et al. 1984) e i criteri del National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup (McKhann et al., 2011). Il campione è stato osservato e analizzato sulla base di due variabili: l'età e il sesso. L'età presa in considerazione è 65 anni (EOAD < 65 anni; LOAD > 65 anni). La seconda suddivisione è in base al sesso.

Tutte le cartelle cliniche dei pazienti esaminati contenevano i dati di: Mini Mental State Examination-MMSE (Folstein et al, 1975), Clinical Insight Rating Scale – CIRS(Ott et al., 1996), Activities Daily Living- ADL (McCarty, 1979), Instrumental Activities Of Daily Living- IADL (Lawton & Simon, 1968), Clinical Dementia Rating Scale – CDR(Hughes et al, 1982), Neuropsychiatric Inventory- NPI (Cummings et al., 1994)e una check list di sintomi ad uso del CRN.

I sintomi riportati dalla NPI (deliri, allucinazioni, agitazione/aggressività, depressione/disforia, ansia, euforia/esaltazione, apatia/indifferenza, disinibizione irritabilità/labilità, attività motoria aberrante, disturbi del sonno e disturbi dell'appetito e dell'alimentazione) nello studio sono stati considerati in base alla presenza/assenza del sintomo e all'anno di esordio dello stesso.

La check list (figura 2-3) che raggruppa un insieme di sintomi di origine cognitiva e comportamentale, è stata costruita ad hoc dagli operatori del CRN a partire dal 1997 per identificare la comparsa e l'anno di esordio degli stessi; non ha mai ricevuto validazione. I sintomi presi in considerazione sono: apatia, riduzione iniziativa verbale, riduzione degli interessi, riduzione iniziativa comportamentale (tutti sono stati raggruppati nella categoria “apatia”); irritabilità; depressione; ansia; deliri; allucinazioni; aggressività; agitazione; disinibizione; labilità emotiva; wandering; disturbi del sonno; disturbi del comportamento alimentare.

Figura 2.

**Anamnesi cognitivo-comportamentale**

COGNOME \_\_\_\_\_ NOME \_\_\_\_\_

<b>PERDITA ORIENTAMENTO</b>	
Or. familiare ..... <input type="checkbox"/> _____	Or. temporale ..... <input type="checkbox"/> _____
Or. personale ..... <input type="checkbox"/> _____	Or. spaziale ..... <input type="checkbox"/> _____
Or. Ambienti noti ..... <input type="checkbox"/> _____	
<b>DISTURBI DI MEMORIA</b>	
Mascheramento ..... <input type="checkbox"/> _____	
Dist. di memoria ..... <input type="checkbox"/> _____	
<b>DISTURBI DEL LINGUAGGIO</b>	
Disfasia ..... <input type="checkbox"/> _____	Parafasie fonologiche ..... <input type="checkbox"/> _____
Afasia sensoriale ..... <input type="checkbox"/> _____	Palilalia ..... <input type="checkbox"/> _____
Stereotipie vocali ..... <input type="checkbox"/> _____	Disartria ..... <input type="checkbox"/> _____
Riduzione iniz. Verbale ..... <input type="checkbox"/> _____	Ecolalia ..... <input type="checkbox"/> _____
Assenza di linguaggio ..... <input type="checkbox"/> _____	Afasia nominum ..... <input type="checkbox"/> _____
Parafasie semantiche ..... <input type="checkbox"/> _____	Insalata di parole ..... <input type="checkbox"/> _____
<b>AGNOSIE</b>	
Agnosia ..... <input type="checkbox"/> _____	Disturbo riconoscimento colori ..... <input type="checkbox"/> _____
Segno dello specchio ..... <input type="checkbox"/> _____	
Prosopagnosia ..... <input type="checkbox"/> _____	
<b>PRASSIE</b>	
Aprassia costruttiva ..... <input type="checkbox"/> _____	Aprassia ideativa ..... <input type="checkbox"/> _____
Aprassia ideomotoria ..... <input type="checkbox"/> _____	Aprassia dell'abbigliamento ..... <input type="checkbox"/> _____
<b>PLANNING</b>	
Difficolta' di programmazione ..... <input type="checkbox"/> _____	Difficolta' di attenzione ..... <input type="checkbox"/> _____
Difficolta' di astrazione ..... <input type="checkbox"/> _____	
<b>GRAFIA- CALCOLO - LETTURA</b>	
Agrafia ..... <input type="checkbox"/> _____	Calcolo ..... <input type="checkbox"/> _____
Disgrafia ..... <input type="checkbox"/> _____	
Letture ..... <input type="checkbox"/> _____	

Figura 3.

<b>DISTURBI DEL COMPORAMENTO</b>	
Perseverazione .....	<input type="checkbox"/> _____
Iperoralita' .....	<input type="checkbox"/> _____
Incuria igiene personale ....	<input type="checkbox"/> _____
Incapacita' critica e giudizio ..	<input type="checkbox"/> _____
Impulsivita' .....	<input type="checkbox"/> _____
Distraibilita' .....	<input type="checkbox"/> _____
Disinibizione .....	<input type="checkbox"/> _____
Assenza di insight .....	<input type="checkbox"/> _____
Isolamento sociale .....	<input type="checkbox"/> _____
Perdita consap.pers. ....	<input type="checkbox"/> _____
Perdita consap.soc. ....	<input type="checkbox"/> _____
Impersistenza .....	<input type="checkbox"/> _____
Rigidita' mentale inflessibil. ....	<input type="checkbox"/> _____
Rallentamento psicomotorio .....	<input type="checkbox"/> _____
Rid. iniz. comport. ....	<input type="checkbox"/> _____
Riduzione degli interessi .....	<input type="checkbox"/> _____
Aggressivita' .....	<input type="checkbox"/> _____
Stereotipie .....	<input type="checkbox"/> _____
Alterazioni condotta sessuale .....	<input type="checkbox"/> _____
Bulimia .....	<input type="checkbox"/> _____
<b>DISTURBI AFFETTIVI</b>	
Ipocondria .....	<input type="checkbox"/> _____
Anaffettivita' .....	<input type="checkbox"/> _____
Ansia .....	<input type="checkbox"/> _____
Chiusura relazionale .....	<input type="checkbox"/> _____
Depressione tono dell'umore .....	<input type="checkbox"/> _____
Delirio .....	<input type="checkbox"/> _____
Apatia .....	<input type="checkbox"/> _____
Idee ossessive .....	<input type="checkbox"/> _____
<b>ALLUCINAZIONI - MANIFESTAZ. PSICOTICHE - AGITAZIONI</b>	
Allucinazioni .....	<input type="checkbox"/> _____
Agitazione .....	<input type="checkbox"/> _____
Manifestazioni psicotiche ...	<input type="checkbox"/> _____
Iperattivita' .....	<input type="checkbox"/> _____
Wandering .....	<input type="checkbox"/> _____
<b>MIOCLONIE - CRISI CONVULSIVE- SEGNI EXTRAPIRAMIDALI</b>	
Crisi conv.ve generalizzate ..	<input type="checkbox"/> _____
Mioclonie .....	<input type="checkbox"/> _____
Segni extrapiramidali .....	<input type="checkbox"/> _____
<b>SONNO</b>	
Disturbi del sonno .....	<input type="checkbox"/> _____
<b>SFINTERI</b>	
Disturbi sfinterici .....	<input type="checkbox"/> _____
<b>EMOTIVITA'</b>	
Riso e pianto spastico .....	<input type="checkbox"/> _____
Labilita' emotiva .....	<input type="checkbox"/> _____
Irritabilita' .....	<input type="checkbox"/> _____



## 8. Descrizione del campione

Il campione esaminato è costituito da 1925 soggetti affetti da Malattia di Alzheimer (67.1% F). Nella tabella 4 sono riportate le caratteristiche demografiche e cliniche del campione alla prima valutazione clinica.

*Tabella4. Caratteristiche demografiche e cliniche del campione alla prima valutazione clinica.*

		<b>TOTALE (n=1925)</b>	<b>EOAD (n=387)</b>	<b>LOAD (n=1538)</b>	<i>p_value</i>
<b>Età all'onset, media ± SD, anni</b>		71.5±8.9 (37-94)	57.7± 4.9	75 ± 5.7	/
<b>Genere</b>	Femmine, n (%)	1292 (67.1%)	238 (61.5%)	1054 (68.5%)	0.008
	Maschi, n (%)	633 (32.9%)	149 (38.5%)	484 (31.5%)	
<b>Scolarità</b>	Bassa (≤5 anni)	1294 (73.1%)	194 (58.3%)	1100 (76.5%)	0.000
	Alta (<5 anni)	477 (26.9%)	139 (41.7%)	338 (23.5%)	
<b>Familiarità</b>	Sporadico, n (%)	937 (48.7%)	192 (20.5%)	745 (79.5%)	NS
	Familiare, n (%)	988 (51.3%)	195 (19.7%)	793 (80.3%)	
<b>MMSE, media ± SD</b>		16.3±6.2	15.8± 6.9	16.5± 5.9	NS
<b>CIRS, media ± SD</b>		2.5±2.9	2.5 ± 3.1	2.5 ± 2.9	NS
<b>ADL, media ± SD</b>		4.6±1.7	4.8 ± 1.7	4.6 ± 1.7	NS
<b>IADL, media ± SD</b>		3.4±2.4	3.7 ± 2.6	3.3 ± 2.4	0.003
<b>CDR, media ± SD</b>		1.5±0.9	1.4 ± 0.9	1.5 ± 0.9	NS
<b>Visita da onset</b>		3.7±3.2	5.3±4.3	3.3±2.7	0.000
<b>Follow up medio</b>		3.5±2.9	4.6±3.5	3.2±2.7	0.000

## 9. Analisi statistica

L'elaborazione del dataset utile per l'analisi statistica è stato predisposto attraverso diversi step. Inizialmente, sono stati estrapolati i punteggi grezzi relativi alla Neuropsychiatric Inventory e le variabili dicotomiche (presenza/assenza) della check list. Le variabili dell'NPI sono state trasformate in dicotomiche considerando la presenza o assenza del sintomo. Sono state poi fuse specifiche variabili della check list (agitazione e aggressività in agitazione/aggressività; iritabilità e labilità emotiva in iritabilità/labilità emotiva; iperoralità e bulimia in disturbi del comportamento alimentare; apatia, riduzione iniziativa verbale, riduzione degli interessi, riduzione iniziativa comportamentale in apatia). Successivamente le variabili che misuravano il medesimo disturbo comportamentale nella check list e nell'NPI sono state accorpate e attraverso questo passaggio è stato possibile analizzare la prevalenza generale e osservata nei gruppi suddivisi per EOAD e LOAD e genere. Per calcolare la l'esordio dei BPSD nelle tre fasi di malattia (T0, T1 e T2) è stato considerato l'anno d'esordio presente nella check list e la data dell'NPI in cui compariva il sintomo per la prima volta (il sintomo è stato considerato solo all'esordio e non successivamente). Allo scopo di effettuare un'analisi equipotente, è stata analizzata la distribuzione  $\chi^2$  (per esordio di malattia e per genere) sia per i due per i due strumenti accorpate che considerati singolarmente. Da questa analisi è emerso che i risultati riportati sono i

medesimi e si può concludere che, pur non essendo ancora validata la check list rappresenta comunque uno strumento efficace.

Una volta che il dataset era pronto per le analisi statistiche, dapprima è stata considerata la frequenza totale dei BPSD nel campione “in toto”, suddiviso esordio di malattia (Early Onset AD e Late Onset AD) e per genere.

In seguito, per i soggetti di cui era noto l'anno esatto dell'esordio del sintomo, è stata calcolata la media di esordio per ogni BPSD. L'analisi è stata ripetuta nel campione totale osservato per genere e per le forme Early e Late Onset.

Successivamente è stata analizzata la presenza dei BPSD nelle tre fasi di malattia considerate (T0, T1 e T2). In particolare, se il paziente mostrava il sintomo nella prima fase di malattia, non è poi stato considerato nelle fasi successive. Si è visto così in quale fase di malattia esordivano prevalentemente i singoli BPSD considerati.

La distribuzione t di Student è stata utilizzata per confrontare i valori medi delle risposte ai test e dei tempi di esordio dei BPSD nei sottogruppi analizzati. La distribuzione  $\chi^2$  per studiare la distribuzione dei BPSD all'interno dei gruppi di soggetti suddivisi per patologia e nei sottogruppi suddivisi per genere e onset.

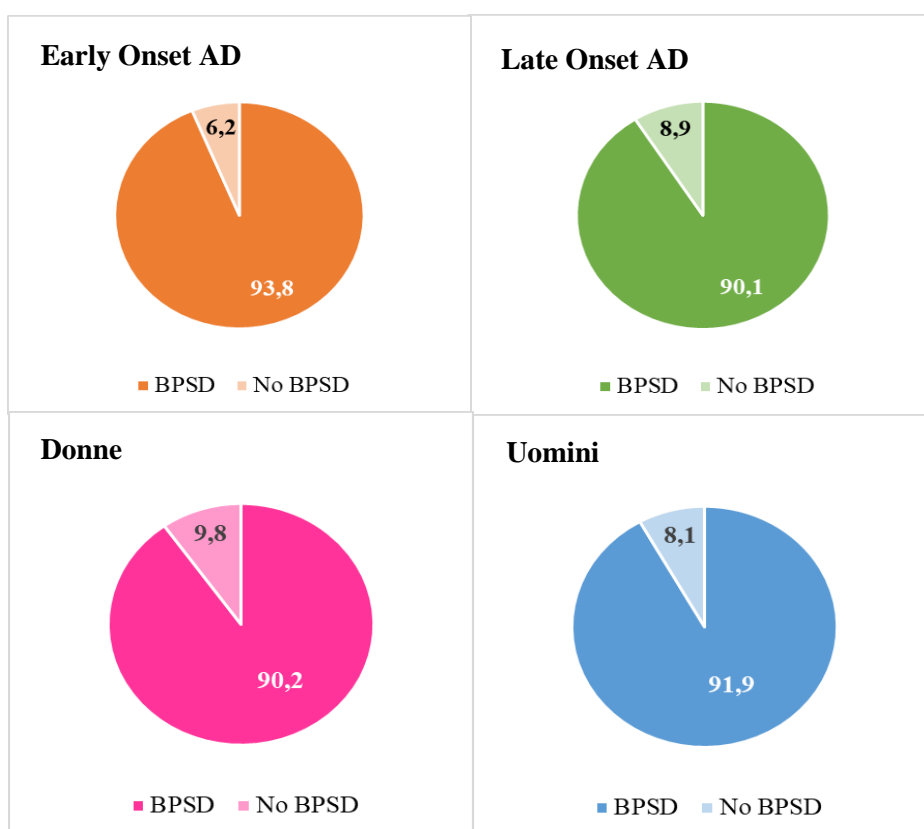
La significatività statistica era data da una  $p < 0.05$ .

Le analisi statistiche sono state condotte attraverso l'utilizzo del programma statistico IBM SPSS Statistics 21.

## 10. Risultati

Più del 90% dei soggetti presenta almeno un BPSD. La fig. 4 mostra la prevalenza di almeno un sintomo comportamentale e psicologico nei pazienti suddivisi per onset e genere. E' presente una significativa differenza tra gli EO e LO ( $p=0.023$ ) ma non per genere

Figura 4. Presenza di almeno un BPSD all'interno dei gruppi.



## 10.1. Prevalenza e distribuzione dei singoli BPSD

Il sintomo più frequente nei pazienti con Malattia di Alzheimer (tab. 5) è l'Apatia, seguita dall'Irritabilità/Labilità Emotiva e dall'Agitazione/Aggressività. I pazienti con un esordio precoce di malattia evidenziano una maggiore presenza di BPSD rispetto ai pazienti con esordio tardivo. Dall'analisi per genere, si evidenzia che nel sesso maschile è maggiormente presente l'irritabilità, l'agitazione e la disinibizione, mentre le donne presentano un quadro ansioso/depressivo.

Tabella 5. Prevalenza dei singoli BPSD.

<b>BPSD</b>	<b>%</b>	<b>EO</b>	<b>LO</b>	<b>p_value</b>	<b>Uomini</b>	<b>Donne</b>	<b>p_value</b>
Apatia	57,4	<b>62,5</b>	56,1	<b>0.022</b>	59,4	56,4	NS
Irritabilità/ Labilità Emotiva	50,5	48,1	51,2	NS	<b>58,5</b>	46,7	<b>0.000</b>
Agitazione/Aggressività	42,3	<b>49,6</b>	40,5	<b>0.001</b>	<b>49,6</b>	38,8	<b>0.000</b>
Depressione	38,8	<b>49,4</b>	36,2	<b>0.000</b>	31,8	<b>42,3</b>	<b>0.000</b>
Disturbi del Sonno	35,6	33,6	36,2	NS	37,1	34,9	NS
Allucinazioni	27,5	<b>32,3</b>	26,3	<b>0.018</b>	29,5	26,5	NS
Ansia	26,8	<b>31,3</b>	25,7	<b>0.027</b>	21,3	<b>29,5</b>	<b>0.000</b>
Disinibizione	26,3	<b>32</b>	24,8	<b>0.004</b>	<b>30</b>	24,5	<b>0.009</b>
Deliri	24,8	26,1	24,5	NS	24,2	25,2	NS
Disturbi del Comp. Alimentare	13,6	<b>17,3</b>	12,7	<b>0.017</b>	15,5	12,7	NS
Attività Motoria Aberrante	10,6	12,9	10	NS	11,7	10,1	NS
Wandering	7,5	<b>11,9</b>	6,4	<b>0.000</b>	7,4	7,6	NS
Euforia	2,3	1,8	2,4	NS	2,7	2,1	NS

## 10.2. Distribuzione dell'esordio dei BPSD

Allo scopo di analizzare la comparsa dei disturbi comportamentali e psicologici nell'evoluzione di malattia, è stato considerato mediamente l'anno di comparsa di ogni BPSD e sono state analizzate le differenze in base all'esordio di malattia e al genere.

La maggior parte dei BPSD si distribuisce tra il quarto e quinto anno di malattia.

La comparsa dei BPSD nell'evoluzione di malattia osservata nei sottogruppi Early Onset e Late Onset (fig. 5) mostra che, quasi tutti i BPSD, sono significativamente più tardivi nei soggetti ad esordio precoce rispetto a quelli ad esordio tardivo. In particolare: Apatia ( $p=0.000$ ), Irritabilità/Labilità Emotiva ( $p=0.000$ ), Agitazione/Aggressività ( $p=0.001$ ), Disturbi del Sonno ( $p=0.000$ ), Allucinazioni ( $p=0.001$ ), Disinibizione ( $p=0.002$ ), Deliri ( $p=0.000$ ), Disturbi del Comportamento Alimentare ( $p=0.000$ ), Attività Motoria Aberrante ( $p=0.040$ ) e Wandering ( $p=0.002$ ).

Rispetto al genere, non ci sono grandi differenze (fig. 6), eccetto per la Disinibizione ( $p=0.001$ ) che si sviluppa significativamente più tardi nelle donne.



### **10.3. Esordio dei singoli BPSD nella fase preclinica, nei primi cinque anni di malattia e nella fase avanzata: comparazione tra le forme ad esordio precoce e ad esordio tardivo**

Dall'analisi effettuata sui pazienti suddivisi in base all'esordio di malattia (Early Onset e Late Onset) nei tre tempi (T0, T1 e T2) emerge che in fase preclinica sono già presenti alcuni BPSD quali la Depressione, l'Apatia, l'Ansia e i Disturbi del Sonno ( $p=0.022$ ), tutti, in misura diversa ma a carico dei pazienti ad esordio precoce. Da un punto di vista quantitativo, la quota maggiore di BPSD esordisce nei primi cinque anni di malattia (T1). In questa fase, i soggetti Early Onset risultano più depressi ( $p=0.018$ ), mentre i Late Onset maggiormente irritabili ( $p=0.000$ ), agitati ( $p=0.001$ ) e con maggiori disturbi del sonno ( $p=0.000$ ). Inoltre, in fase avanzata di malattia (T2), un considerevole numero di pazienti ad esordio precoce sviluppa ancora sintomi comportamentali e psicologici (figure 7-9).



Figura 7. Distribuzione dei BPSD nei tre tempi nel campione suddiviso per onset.

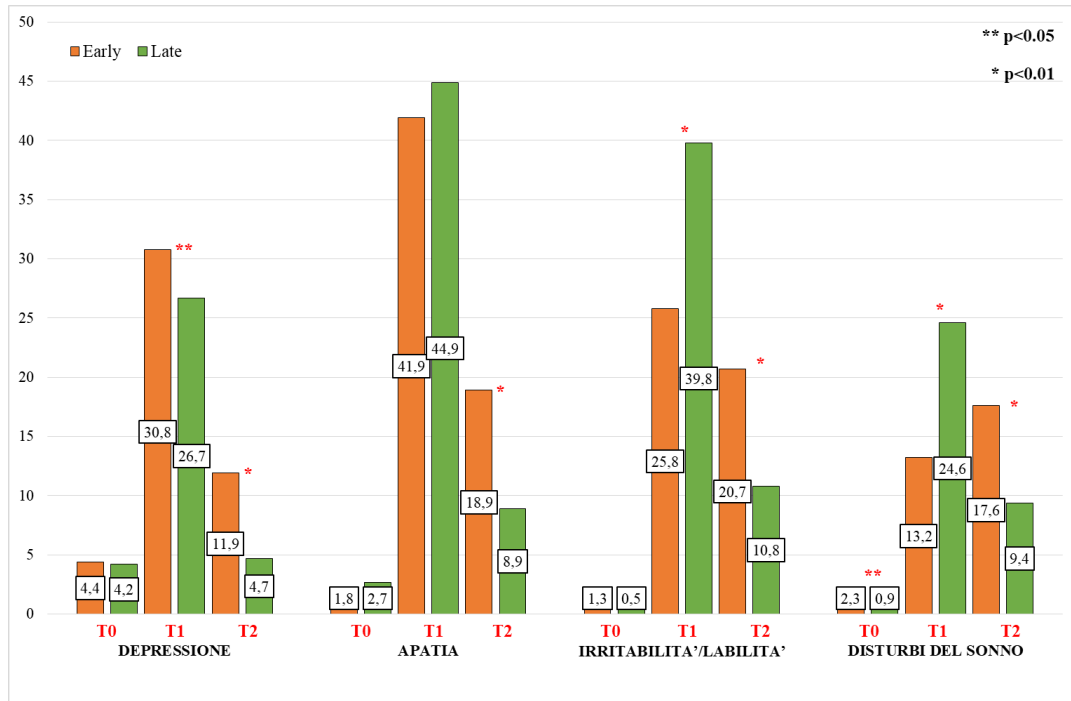


Figura 8. Distribuzione dei BPSD nei tre tempi nel campione suddiviso per onset.

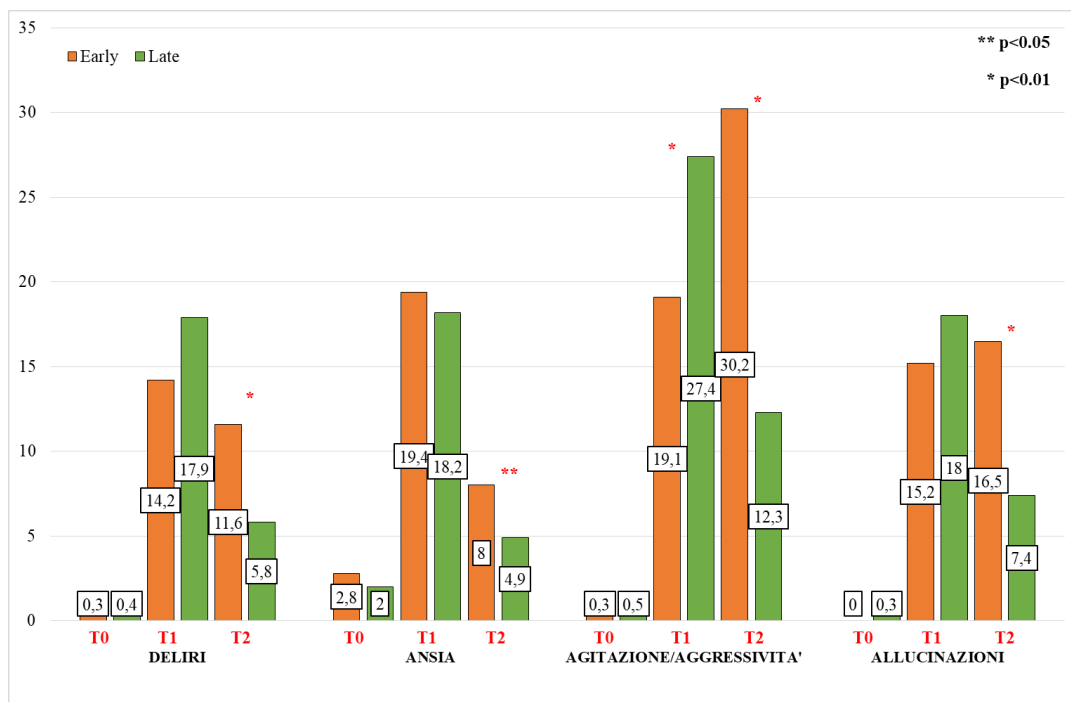
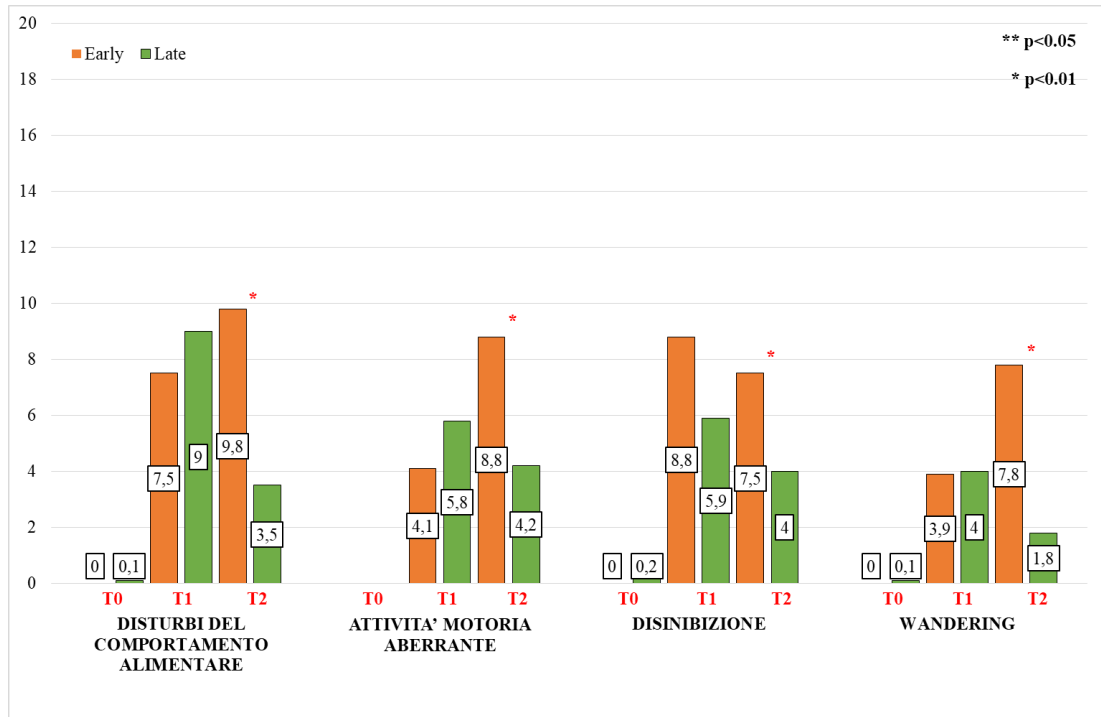


Figura 9. Distribuzione dei BPSD nei tre tempi nel campione suddiviso per onset.



#### **10.4. Esordio dei singoli BPSD nella fase preclinica, nei primi cinque anni di malattia e nella fase avanzata: differenze di genere**

L'esordio dei BPSD è stato valutato in tre tempi: precedentemente all'onset di malattia ovvero in una fase preclinica (T0), dall'esordio di malattia a cinque anni (T1) e in una fase avanzata, da cinque anni in avanti (T2). Le figure 10-12 mostrano l'esordio dei BPSD a T0, T1 e T2 rispetto alle differenze di genere. In fase preclinica di malattia, la Depressione è presente nel 5,3% delle donne. Nei primi anni di malattia(T1), sintomi quali Irritabilità/Labilità Emotiva ( $p=0.000$ ), Disturbi del Sonno ( $p=0.028$ ), Agitazione/Aggressività ( $p=0.000$ ) e Disinibizione( $p=0.002$ ) sono prevalenti nei maschi, mentre Ansia ( $p=0.006$ ) e Depressione ( $p=0.000$ ) sono presenti nelle donne. In fase avanzata, una percentuale di pazienti (>10%) sviluppa sintomi comportamentali e psicologici, ma non si apprezzano differenze di genere.

Figura 10. Distribuzione dei BPSD nei tre tempi nel campione suddiviso per genere.

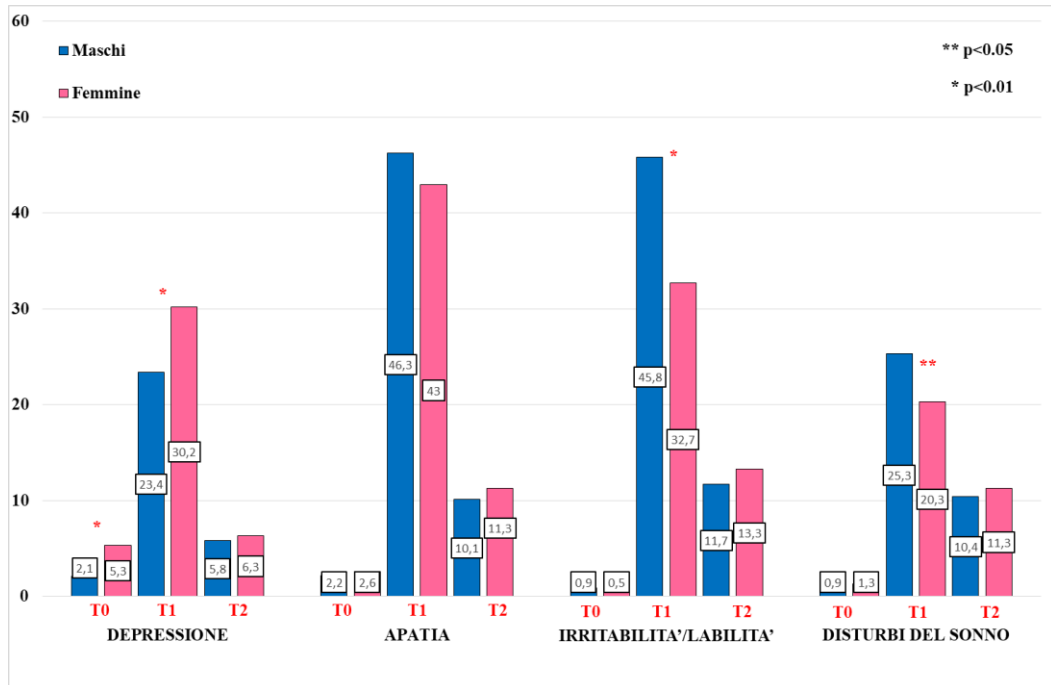


Figura 11. Distribuzione dei BPSD nei tre tempi nel campione suddiviso per genere.

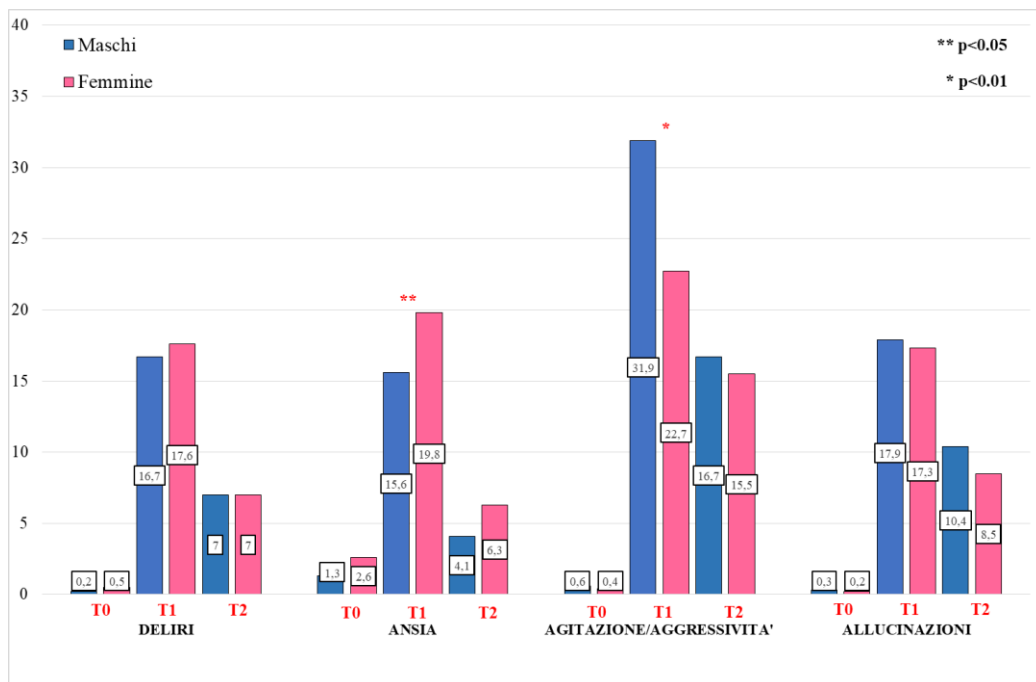
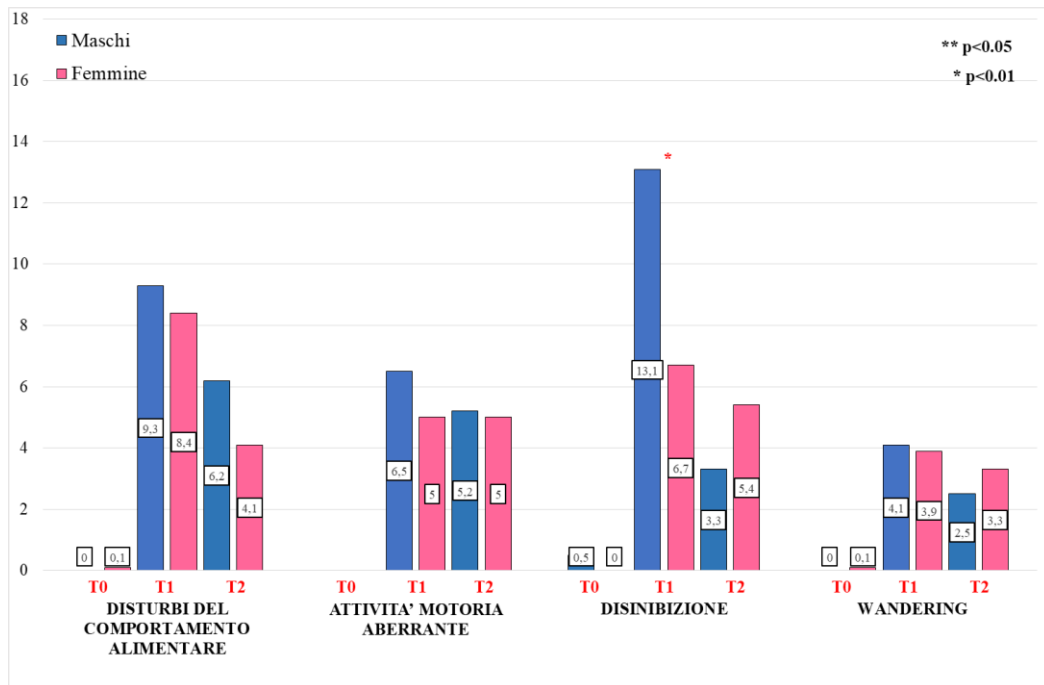


Figura 12. Distribuzione dei BPSD nei tre tempi nel campione suddiviso per genere.



## 11. Discussione

I disturbi comportamentali e psicologici si manifestano in modo differente nell'esordio e nella gravità, hanno un decorso non lineare e un impatto più rilevante del disturbo di memoria sulla salute e sulla qualità della vita del paziente (Savva et al., 2009). Sono causa di esacerbazione della disabilità,istituzionalizzazione precoce (Jones et al.,2015), intervento farmacologico, incremento dei costi economici della malattia (Gutterman et al., 1999), ridotta qualità di vita del paziente (Ballard et al., 2001) e grave stress per i caregiver (Huang et al., 2012).

L'obiettivo principale dello studio è stato quello di analizzare la comparsa e la prevalenza dei Sintomi Comportamentali e Psicologici in un campione composto da 1925 pazienti affetti da Malattia di Alzheimer in tre tempi: in fase preclinica, dall'esordio di malattia a cinque anni e da cinque anni in poi e le eventuali differenze di genere e tra le forme Early e Late Onset.

### *Presenza di almeno un BPSD all'interno dei gruppi*

I nostri dati suggeriscono che più del 90% dei pazienti presenta almeno un Sintomo Comportamentale e Psicologico (fig. 4). Questo risultato è in linea con la letteratura che analizza la presenza di sintomi neuropsichiatrici nella Malattia di Alzheimer (Marin et al., 1997; Lyketsos et al., 2002), confermando come l'identificazione degli stessi sia indispensabile.

### *Prevalenza e Distribuzione dei singoli BPSD*

Lo studio di prevalenza e distribuzione dei singoli BPSD nella Malattia di Alzheimer (tab. 5) ha evidenziato come il sintomo più frequente sia l'apatia (57,4%) in linea con la letteratura (Mega et al., 1996; Piccininni et al., 2005). Questo dato, risulta molto importante alla luce del fatto che esiste spesso una sovrapposizione tra apatia e depressione nella demenza (Starkstein et al., 2005). Poiché la depressione e l'apatia hanno diversi fondamenti neurobiologici (Lavretsky et al., 2007; Lyketsos, 2007) e dovrebbero essere trattate in modo differente, è necessario, identificarle come due entità clinicamente indipendenti.

La presenza del sintomo ansia nel campione esaminato (26,8%), conferma studi precedenti in cui l'ansia risulta particolarmente associata con la Malattia di Alzheimer (Ballard et al., 2000). Questi disturbi sono stati analizzati singolarmente, ma spesso si manifestano in comorbidità (Chemerinski et al., 1998).

Lo studio di BPSD osservati tra le forme Early Onset e Late Onset (tab.5), evidenzia come i pazienti ad esordio precoce siano più apatici, depressi, ma allo stesso tempo agitati e aggressivi, ansiosi, disinibiti, con maggiori allucinazioni, disturbi del comportamento alimentare e wandering rispetto ai Late Onset. La presenza di studi sulle differenze dei BPSD nell'esordio precoce e tardivo di malattia è relativamente scarsa e i risultati, seppur basati su campioni esigui, mostrano una presenza maggiore di BPSD nei LOAD (Toyota et al., 2007; Van Vliet et al., 2012; Mushtaq et al., 2016). Dall'espressione sintomatologica che presentano le due forme

osservate per onset di malattia (EO e LO), si potrebbe ipotizzare che il gruppo di pazienti ad esordio precoce e il gruppo di pazienti ad esordio tardivo, potrebbero rappresentare due varianti della stessa patologia con diverse caratteristiche cliniche (Seltzer & Sherwin, 1983), neurochimiche (Rossor et al., 1984), strutturali (Frisoni et al., 2005) e neurobiologiche (Mayeux et al., 1985; Smits et al., 2012).

L'analisi dei sintomi osservati per genere, ha presentato due quadri differenti per uomini e donne; i primi si mostrano più irritabili, agitati, aggressivi e disinibiti, mentre le seconde sono più ansiose e depresse (tab. 5). Le evidenze in letteratura sono a favore del nostro risultato, sia rispetto alla maggiore presenza di disinibizione, agitazione e aggressività negli uomini, sia relativamente alla prevalenza di ansia e depressione nelle donne (Ferretti et al., 2001; Alagiakrishnan et al., 2005; Zuidema et al., 2009; Rosenberg et al. 2013; Tsuno et al. 2009; Ingahalikar et al. 2014; Brodaty et al., 2015).

Le differenze di genere sono state largamente studiate ipotizzando che non esiste una specifica causa, ma piuttosto una multicausalità che conduce all'espressione differente di comportamenti e/o di sintomi cognitivi tra uomini e donne. Le diversità potrebbero essere dovute a differenti connessioni o network (Sporns et al. 2005 Ingahalikar et al., 2014), differente background ormonale (Noble, 2005), differente espressione/assetto genetico e differenti fattori di rischio.



Attualmente, i recenti studi sulla connettomica hanno esplorato le differenze di genere nei network delle connessioni cerebrali (Sporns et al. 2005, Ingalhalikar et al., 2014). Gli studi riportano una differenza strutturale del cervello che dipende proprio dal sesso. Gli uomini hanno generalmente dimensioni superiori dell'encefalo e della corteccia frontale mediale, dell'amigdala e dell'ippocampo e una maggiore percentuale di materia bianca, mentre le donne hanno una percentuale maggiore di materia grigia e volumi più grandi della corteccia paralimbica (Goldstein et al. 2001). Le donne presentano un'attività inter-emisferica più sviluppata degli uomini, che tendono invece ad una maggiore connessione intra-emisferica (Ingalhalikar et al., 2014). Queste differenze strutturali hanno degli effetti sulle diverse attività della connettività cerebrale (Ingalhalikar et al., 2014). Le ricerche sul connectoma possono rappresentare un punto di partenza per delineare i meccanismi patofisiologici alla base delle differenze di genere e guidare potenzialmente lo sviluppo di trattamenti sessospecifici.

Un'altra causa dell'espressione dei differenti pattern comportamentali potrebbe essere dovuta a differente background ormonale (Noble, 2005). La World Health Organization in un documento sul genere e la salute mentale (2002) evidenzia come, nella popolazione generale, la depressione e l'ansia siano maggiormente diffuse nelle donne. Considerando che il nostro risultato riflette quanto segnalato nella popolazione femminile in generale (WHO, 2002), si potrebbe ipotizzare che alcune forme di disturbo comportamentale siano proprie del genere indifferentemente dalla patologia

sottostante. Studi condotti su altre forme di demenza ci consentiranno di validare questa ipotesi.

#### *Distribuzione dell'esordio dei BPSD*

Nel nostro studio la maggior parte dei BPSD si distribuisce tra il quarto e quinto anno di malattia. Tuttavia c'è da considerare che l'elevata quota di pazienti con AD giunge alla prima valutazione clinica esattamente dopo 4-5 anni dall'esordio dimostrando che la malattia non viene diagnosticata in fase precoce, ma solo quando il disturbo comportamentale esordisce e il paziente diviene disturbante per il contesto familiare.

La distribuzione dell'esordio medio dei sintomi osservati tra le forme Early Onset e Late Onset, mostra che i pazienti ad esordio precoce sviluppano significativamente più tardi quasi tutti i BPSD (fig. 5), mentre non vi sono particolari differenze legate al genere, eccetto per la disinibizione ( $p=0.001$ ) che si sviluppa significativamente più tardi nelle donne (fig. 6).

#### *Esordio dei singoli BPSD nella fase preclinica, nei primi cinque anni di malattia e nella fase avanzata osservati tra le forme ad esordio precoce e ad esordio tardivo e per genere*

Considerando l'intero gruppo di pazienti, abbiamo riscontrato che alcuni disturbi si manifestano in una percentuale di pazienti (fino al 5%) prima dell'inizio di malattia rappresentato dal disturbo di memoria. La maggior

parte dei sintomi si manifesta nei primi anni di malattia, ma nella fase avanzata, ancora una percentuale di pazienti (>10%) sviluppa sintomi comportamentali. La presenza di ansia e depressione in T0 è in linea con studi precedenti che hanno indagato l'associazione tra ansia, depressione e demenza, dimostrando come la presenza di questi sintomi nei soggetti con decadimento cognitivo lieve, costituisce un rischio maggiore di progressione in AD (Raskind, 1998; Palmer et al., 2007).

La quota maggiore dei sintomi esordisce nei primi anni di malattia e i pazienti EOAD appaiono maggiormente depressi, mentre quelli con la forma LOAD più irritabili, agitati e presentano maggiori disturbi del sonno. In particolare i pazienti con EOAD in fase (>10%) sviluppano per la prima volta sintomi quali disturbi del sonno, irritabilità, apatia, depressione, allucinazioni, agitazione, deliri (fig. 7-9).

Relativamente al genere, l'unica differenza è relativa alla depressione, statisticamente più significativa nelle donne ( $p=0.001$ ) nella fase prodromica. Nei primi anni di malattia, gli uomini si presentano più agitati, irritabili, disinibiti e con maggiori disturbi del sonno, mentre le donne sono più ansiose e depresse (fig. 10-12).

### *Criticità e punti di forza*

L'utilizzo della check list, una scala non validata, potrebbe aver sottostimato alcuni sintomi poiché essa è basata sui dati raccolti tramite l'anamnesi

effettuata dal clinico riferita dai pazienti e dai caregiver che potrebbero non ricordare o non aver notato alcuni disturbi.

L'altro elemento di criticità è rappresentato nello studio dalla mancanza di correlazione tra BPSD e neuroimaging morfologico funzionale.

Ancora non è stato possibile correlare i fattori di rischio genetici con i disturbi comportamentali poiché solo un numero molto ridotto di pazienti aveva effettuato lo studio genetico.

Punto di forza invece di questo studio è l'ampiezza campionaria. Il set di popolazione affetta è molto ampio diversamente agli studi presenti in letteratura che hanno preso in considerazione gruppi più esigui di pazienti (377:Thompson et al, 2010; 1015:Spalletta et al., 2010; 1289: Zuidema et al., 2010).

Altri aspetti rilevanti sono l'omogeneità del campione (tutti i pazienti inclusi nello studio sono provenienti dal Sud Italia eseguiti per un lungo periodo - follow up medio=3.5±2.9 anni) e i loro dati sono stati raccolti con la stessa metodologia dal 1997. In particolare a parte la NPI, scale globalmente diffuse, l'utilizzo della check list basata sull'anamnesi del paziente, ha consentito di identificare i segni comportamentali presenti nella fase preclinica. Pur mancando (come più volte segnalato) una validazione per la check list, l'analisi statistica effettuata sia tra le variabili della NPI che della check list analizzate singolarmente e poi accorpate, ha mostrato gli stessi risultati.

E' dunque una conferma indiretta della validità dello strumento, anche se ulteriori analisi di approfondimento e di inter-rater reliability saranno indispensabili in futuro.

## **12. Conclusioni**

I risultati del nostro studio sono dunque in linea con i dati di prevalenza di BPSD nella demenza in generale e specificatamente nella Malattia di Alzheimer. Soprattutto i dati che emergono dallo studio della fase preclinica, avvalorati dalla letteratura già presente (Rosemberg et al., 2013; Van der Mussele et al., 2014) possono essere importanti come red flags per una identificazione precoce della malattia e certamente una migliore gestione.

Più in generale i sintomi neuropsichiatrici rappresentano una risposta psicologica e funzionale alla diminuzione della capacità cognitiva globale, hanno un impatto nella prognosi di malattia e possono accelerarne la progressione (Poletti et al., 2013), ma spesso sono sottostimati e gestiti impropriamente (Chow et al., 2002). Il loro riconoscimento puntuale e precoce è dunque un'urgenza, che ha lo scopo di massimizzare l'efficacia degli interventi farmacologici e non (Wang et al., 2014). Questo coinvolge non solo gli specialisti della demenza, ma anche i Medici di Medicina Generale che, attenzionando il dato comportamentale, oltre a quello cognitivo, possono indirizzare i pazienti verso una migliore e anticipata presa in carico per una diagnosi precoce, una presa in carico e una cura.

## BIBLIOGRAFIA

Aarsland, D., Cummings, J. L., Yenner, G., & Miller, B. (1996). Relationship of aggressive behavior to other neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry*, 153(2), 243.

Alagiakrishnan, K., Lim, D., Brahim, A., Wong, A., Wood, A., Senthilselvan, A., ...& Kagan, L. (2005). Sexually inappropriate behaviour in demented elderly people. *Postgraduate medical journal*, 81(957), 463-466.

Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ...& Snyder, P. J. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 270-279.

Alexopoulos, G. S., Abrams, R. C., Young, R. C., & Shamoian, C. A. (1988). Cornell scale for depression in dementia. *Biological psychiatry*, 23(3), 271-284.

Algase, D. L., Moore, D. H., Vandeweerd, C., & Gavin-Dreschnack, D. J. (2007). Mapping the maze of terms and definitions in dementia-related wandering. *Aging & mental health*, 11(6), 686-698.

Algase, D.L., Struble, L. (1992). Wandering: what, why & how?. In: Buckwalter K, editor. *Geriatric Mental Health Nursing: Current and Future Challenges*. Thorofare, NJ: SLACK Incorporated. 61-74.

Alladi, S., Xuereb, J., Bak, T., Nestor, P., Knibb, J., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2007). Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain*, 130(10), 2636-2645.

Alzheimer, A. (1911). Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 4(1), 356.

Amaducci, L., Baldereschi, M., Di Carlo, A., Maggi, S., Scarlato, G., Candelise, L., ... & Zucchetto, M. (1997). Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. *International Journal of Epidemiology*, 26(5), 995-1002.

American Psychiatric Association. (1996). APA (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.

Anderson, C. A., Camp, J., & Filley, C. M. (1998). Erotomania after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: case report and literature review. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 10(3), 330-337.

Angelini, C., & Battistin, L. (Eds.). (2014). *Neurologia clinica*. Società Editrice Esculapio.

Araujo, D. M., & Cotman, C. W. (1992).  $\beta$ -Amyloid stimulates glial cells in vitro to produce growth factors that accumulate in senile plaques in Alzheimer's disease. *Brain research*, 569(1), 141-145.

Arbus, C., Gardette, V., Cantet, C. E., Andrieu, S., Nourhashémi, F., Schmitt, L., & Vellas, B. (2011). Incidence and predictive factors of depressive symptoms in Alzheimer's disease: the REAL. FR study. *The journal of nutrition, health & aging*, 15(8), 609-617.

Arnold, S. E., Hyman, B. T., Flory, J., Damasio, A. R., & Van Hoesen, G. W. (1991). The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary

tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cerebral cortex*, 1(1), 103-116.

Baikie, E. (2002). The impact of dementia on marital relationships. *Sexual and Relationship Therapy*, 17(3), 289-299.

Ballard, C. G., Mohan, R. N. C., Bannister, C., Handy, S., & Patel, A. (1991). Wandering in dementia sufferers. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 6(8), 611-614.

Ballard, C., & Corbett, A. (2013). Agitation and aggression in people with Alzheimer's disease. *Current opinion in psychiatry*, 26(3), 252-259.

Ballard, C., Neill, D., O'Brien, J., McKeith, I. G., Ince, P., & Perry, R. (2000). Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. *Journal of affective disorders*, 59(2), 97-106.

Ballard, C., O'Brien, J., James, I., Mynt, P., Lana, M., Potkins, D., ...& Fossey, J. (2001). Quality of life for people with dementia living in residential and nursing home care: the impact of performance on activities of daily living, behavioral and psychological symptoms, language skills, and psychotropic drugs. *International Psychogeriatrics*, 13(1), 93-106.

Bassiony, M. M., & Lyketsos, C. G. (2003). Delusions and hallucinations in Alzheimer's disease: review of the brain decade. *Psychosomatics*, 44(5), 388-401.

Beekman, A. T., Bremmer, M. A., Deeg, D. J., Van Balkom, A. J. L. M., Smit, J. H., De Beurs, E., ... & Van Tilburg, W. (1998). Anxiety disorders in later life: a report from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *International journal of geriatric psychiatry*, 13(10), 717-726.



Bennett, S., & Thomas, A. J. (2014). Depression and dementia: cause, consequence or coincidence?. *Maturitas*, 79(2), 184-190.

Benson, D. F., Davis, R. J., & Snyder, B. D. (1988). Posterior cortical atrophy. *Archives of neurology*, 45(7), 789-793.

Bird, T. D. (2008). Genetic aspects of Alzheimer disease. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 10(4), 231.

Blocq, P., & Marinescu, G. (1892). *Sur les lésions et la pathogénie de l'épilepsie dite essentielle*. *Sem Med* 1892; 12:445.

Bombois, S., Derambure, P., Pasquier, F., & Monaca, C. (2010). Sleep disorders in aging and dementia. *The journal of nutrition, health & aging*, 14(3), 212.

Brodaty, H., Connors, M. H., Xu, J., Woodward, M., Ames, D., & PRIME Study Group. (2015). The course of neuropsychiatric symptoms in dementia: a 3-year longitudinal study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(5), 380-387.

Burns, A., Folstein, S., Brandt, J., & Folstein, M. (1990). Clinical assessment of irritability, aggression, and apathy in Huntington and Alzheimer disease. *Journal of Nervous and Mental Disease*.

Burns, A., Jacoby, R., & Levy, R. (1990). Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. IV: Disorders of behaviour. *The British Journal of Psychiatry*, 157(1), 86-94.

Butters, M. A., Young, J. B., Lopez, O., Aizenstein, H. J., Mulsant, B. H., Reynolds III, C. F., ... & Becker, J. T. (2008). Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues in clinical neuroscience*, 10(3), 345.

Byers, A. L., & Yaffe, K. (2011). Depression and risk of developing dementia. *Nature Reviews Neurology*, 7(6), 323-331.

Campion, D., Dumanchin, C., Hannequin, D., Dubois, B., Belliard, S., Puel, M., ...&Raux, G. (1999). Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *The American Journal of Human Genetics*, 65(3), 664-670.

Carlesimo, G. A., Caltagirone, C., Gainotti, G. U. I. D., Fadda, L., Gallassi, R., Lorusso, S., ... & Parnetti, L. (1996). The mental deterioration battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. *European neurology*, 36(6), 378-384.

Chemerinski, E., Petracca, G., Manes, F., Leiguarda, R., & Starkstein, S. E. (1998). Prevalence and correlates of anxiety in Alzheimer's disease. *Depression and anxiety*, 7(4), 166-170.

Chen, J. C., Borson, S., & Scanlan, J. M. (2000). Stage-specific prevalence of behavioral symptoms in Alzheimer's disease in a multi-ethnic community sample. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 8(2), 123-133.

Chi, S., Yu, J. T., Tan, M. S., & Tan, L. (2014). Depression in Alzheimer's disease: epidemiology, mechanisms, and management. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(3), 739-755.

Chiu, M. J., Chen, T. F., Yip, P. K., Hua, M. S., & Tang, L. Y. (2006). Behavioral and psychologic symptoms in different types of dementia. *Journal of the Formosan Medical Association*, 105(7), 556-562.

Choi, S. H., Na, D. L., Kwon, H. M., Yoon, S. J., Jeong, J. H., & Ha, C. K. (2000). The Korean version of the neuropsychiatric inventory: a scoring tool for

neuropsychiatric disturbance in dementia patients. *Journal of Korean Medical Science*, 15(6), 609-615.

Choi, S. S. W., Budhathoki, C., & Gitlin, L. N. (2017). Co-occurrence and predictors of three commonly occurring behavioral symptoms in dementia: agitation, aggression, and rejection of care. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(5), 459-468.

Cipriani, G., Lucetti, C., Nuti, A., & Danti, S. (2014). Wandering and dementia. *Psychogeriatrics*, 14(2), 135-142.

Cohen-Mansfield, J. (2001). Nonpharmacologic interventions for inappropriate behaviors in dementia: a review, summary, and critique. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 9(4), 361-381.

Cohen- Mansfield, J., & Billig, N. (1986). Agitated behaviors in the elderly: I. A conceptual review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 34(10), 711-721.

Cohen-Mansfield, J., Werner, P., Watson, V., & Pasis, S. (1995). Agitation among elderly persons at adult day-care centers: the experiences of relatives and staff members. *International Psychogeriatrics*, 7(3), 447-458.

Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. A., ... & Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261(5123), 921-923.

Corlett, P. R., Taylor, J. R., Wang, X. J., Fletcher, P. C., & Krystal, J. H. (2010). Toward a neurobiology of delusions. *Progress in neurobiology*, 92(3), 345-369.

Cullen, P., Abid, F., Patel, A., Coope, B., & Ballard, C. G. (1997). Eating disorders in dementia. *International journal of geriatric psychiatry*, *12*(5), 559-562.

Cummings, J. L. (1997). The Neuropsychiatric Inventory Assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*, *48*(5 Suppl 6), 10S-16S.

Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, *44*(12), 2308-2308.

Cummings, J., Mintzer, J., Brodaty, H., Sano, M., Banerjee, S., Devanand, D. P., ...& Peskind, E. (2015). Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition. *International psychogeriatrics*, *27*(1), 7-17.

David, R., Mulin, E., Friedman, L., Le Duff, F., Cygankiewicz, E., Deschaux, O., ...& Zeitzer, J. M. (2012). Decreased daytime motor activity associated with apathy in Alzheimer disease: an actigraphic study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *20*(9), 806-814.

Dawson, P., & Reid, D. W. (1987). Behavioral dimensions of patients at risk of wandering. *The Gerontologist*, *27*(1), 104-107.

De Medeiros, K., Robert, P., Gauthier, S., Stella, F., Politis, A., Leoutsakos, J., ...& Geda, Y. E. (2010). The Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale (NPI-C): reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in dementia. *International Psychogeriatrics*, *22*(6), 984-994.

Del Río Hortega, P. (1932). Microglia. *Cytology and cellular pathology of the nervous system*, *2*, 481-531.

Deutsch, L. H., & Bylsma, F. W. (1991). Psychosis and physical aggression in probable Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry*, *148*(9), 1159.

Devanand, D. P., Brockington, C. D., Moody, B. J., Brown, R. P., Mayeux, R., Endicott, J., & Sackeim, H. A. (1992). Behavioral syndromes in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, *4*(4), 161-184.

Devanand, D. P., Jacobs, D. M., Tang, M. X., Del Castillo-Castaneda, C., Sano, M., Marder, K., ...&Stern, Y. (1997). The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer disease. *Archives of general psychiatry*, *54*(3), 257-263.

Devanand, D. P., Marder, K., Michaels, K. S., Sackeim, H. A., Bell, K., Sullivan, M. A., ... & Mayeux, R. (1998). A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, *155*(11), 1512-1520.

Devanand, D. P., Miller, L., Richards, M., Marder, K., Bell, K., Mayeux, R., & Stern, Y. (1992). The Columbia University scale for psychopathology in Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, *49*(4), 371-376.

Di Fiandra, T., Canevelli, M., Di Pucchio, A., & Vanacore, N. (2015). The Italian Dementia National Plan. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, *51*(4), 261-264.

Dickerson, B. C., Stoub, T. R., Shah, R. C., Sperling, R. A., Killiany, R. J., Albert, M. S., ... & Blacker, D. (2011). Alzheimer-signature MRI biomarker predicts AD dementia in cognitively normal adults. *Neurology*, *76*(16), 1395-1402.

Djernes, J. K. (2006). Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *113*(5), 372-387.

Donaldson, C., Tarrier, N., & Burns, A. (1997). The impact of the symptoms of dementia on caregivers. *The British Journal of Psychiatry*, *170*(1), 62-68.

Donovan, N. J., Wadsworth, L. P., Lorus, N., Locascio, J. J., Rentz, D. M., Johnson, K. A., ...& Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative. (2014). Regional cortical thinning predicts worsening apathy and hallucinations across the Alzheimer disease spectrum. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *22*(11), 1168-1179.

Duke, L. M., & Kaszniak, A. W. (2000). Executive control functions in degenerative dementias: A comparative review. *Neuropsychology review*, *10*(2), 75-99.

Enache, D., Winblad, B., & Aarsland, D. (2011). Depression in dementia: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Current opinion in psychiatry*, *24*(6), 461-472.

Erickson, K., Drevets, W., & Schulkin, J. (2003). Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal and pathological emotional states. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *27*(3), 233-246.

Fairburn, C. G., & Hope, R. A. (1988). Changes in eating in dementia. *Neurobiology of aging*, *9*, 28-29.

Ferretti, L., McCurry, S. M., Logsdon, R., Gibbons, L., & Teri, L. (2001). Anxiety and Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *14*(1), 52-58.

Finkel, S. I., e Silva, J. C., Cohen, G., Miller, S., & Sartorius, N. (1997). Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus

statement on current knowledge and implications for research and treatment. *International Psychogeriatrics*, 8(S3), 497-500.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.

Forrester, S. N., Gallo, J. J., Smith, G. S. and Leoutsakos, J. M. (2016). Patterns of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and risk of dementia. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 24, 117–12

Franceschi, M., Anchisi, D., Pelati, O., Zuffi, M., Matarrese, M., Moresco, R. M., ... & Perani, D. (2005). Glucose metabolism and serotonin receptors in the frontotemporal lobe degeneration. *Annals of neurology*, 57(2), 216-225.

Frisoni, G. B., Testa, C., Sabbatoli, F., Beltramello, A., Soininen, H., & Laakso, M. P. (2005). Structural correlates of early and late onset Alzheimer's disease: voxel based morphometric study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(1), 112-114.

Frith, U., & Frith, C. (2001). The biological basis of social interaction. *Current Directions in Psychological Science*, 10(5), 151-155.

Ganguli, M. (2009). Depression, cognitive impairment and dementia: Why should clinicians care about the web of causation?. *Indian journal of psychiatry*, 51(Suppl1), S29.

Geerlings, M. I., den Heijer, T., Koudstaal, P. J., Hofman, A., & Breteler, M. M. B. (2008). History of depression, depressive symptoms, and medial temporal lobe atrophy and the risk of Alzheimer disease. *Neurology*, 70(15), 1258-1264.

Gibbons, L. E., Teri, L., Logsdon, R., McCurry, S. M., Kukull, W., Bowen, J., ...& Larson, E. (2002). Anxiety symptoms as predictors of nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Geropsychology*, 8(4), 335-342.

Gilley, D. W., Wilson, R. S., Beckett, L. A., & Evans, D. A. (1997). Psychotic symptoms and physically aggressive behavior in Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 45(9), 1074-1079.

Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Horton, N. J., Makris, N., Kennedy, D. N., Caviness, V. S., ... & Tsuang, M. T. (2001). Normal sexual dimorphism 56 of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cerebral cortex*, 11(6), 490-497.

Gorno-Tempini, M. L., Brambati, S. M., Ginex, V., Ogar, J., Dronkers, N. F., Marcone, A., ... & Miller, B. L. (2008). The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*, 71(16), 1227-1234.

Grady, C. L., Haxby, J. V., Horwitz, B., Sundaram, M., Berg, G., Schapiro, M., ...& Rapoport, S. I. (1988). Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10(5), 576-596.

Green, R. C., Roberts, J. S., Cupples, L. A., Relkin, N. R., Whitehouse, P. J., Brown, T., ... & Chen, C. (2009). Disclosure of APOE genotype for risk of Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 361(3), 245-254.

Greene, J. D., Baddeley, A. D., & Hodges, J. R. (1996). Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease: evidence from the doors and people test. *Neuropsychologia*, 34(6), 537-551.



Greene, J. D., Baddeley, A. D., & Hodges, J. R. (1996). Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease: evidence from the doors and people test. *Neuropsychologia*, *34*(6), 537-551.

Guarnieri, B., Adorni, F., Musicco, M., Appollonio, I., Bonanni, E., Caffarra, P., ... & Ferrara, S. (2012). Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: a multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, *33*(1), 50-58.

Gutterman, E. M., Markowitz, J. S., Lewis, B., & Fillit, H. (1999). Cost of Alzheimer's Disease and Related Dementia in Managed- Medicare. *Journal of the American Geriatrics Society*, *47*(9), 1065-1071.

Hachinski, V. C., Iliff, L. D., Zilhka, E., Du Boulay, G. H., McAllister, V. L., Marshall, J., ... & Symon, L. (1975). Cerebral blood flow in dementia. *Archives of neurology*, *32*(9), 632-637.

Hamilton, M. A. X. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Clinical Psychology*, *6*(4), 278-296.

Hart, D. J., Craig, D., Compton, S. A., Critchlow, S., Kerrigan, B. M., McIlroy, S. P., & Passmore, A. P. (2003). A retrospective study of the behavioural and psychological symptoms of mid and late phase Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, *18*(11), 1037-1042.

Harwood, D. G., Barker, W. W., Ownby, R. L., & Duara, R. (2000). Relationship of behavioral and psychological symptoms to cognitive impairment and functional status in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *15*(5), 393-400.

Haupt, M. (1997). Emotional lability, intrusiveness, and catastrophic reactions. *International Psychogeriatrics*, 8(S3), 409-414.

Haxby, J. V., Duara, R., Grady, C. L., Cutler, N. R., & Rapoport, S. I. (1985). Relations between neuropsychological and cerebral metabolic asymmetries in early Alzheimer's disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 5(2), 193-200.

Henry, M. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2010). The logopenic variant of primary progressive aphasia. *Current opinion in neurology*, 23(6), 633.

Herholz, K. (2003). PET studies in dementia. *Annals of nuclear medicine*, 17(2), 79-89.

Heser, K., Tebarth, F., Wiese, B., Eisele, M., Bickel, H., Köhler, M., ...& Leicht, H. (2013). Age of major depression onset, depressive symptoms, and risk for subsequent dementia: results of the German Study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). *Psychological medicine*, 43(8), 1597-1610.

Hess, C. W. (1997). Sleep disorders and dementia. *Praxis*, 86(35), 1343-1349.

Hodges, J. R., Patterson, K., Oxbury, S., & Funnell, E. (1992). Semantic dementia: progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*, 115(6), 1783-1806.

Holmes, C., Smith, H., Ganderton, R., Arranz, M., Collier, D., Powell, J., & Lovestone, S. (2001). Psychosis and aggression in Alzheimer's disease: the effect of dopamine receptor gene variation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 71(6), 777-779.

Holroyd, S., Shepherd, M. L., & Downs III, J. H. (2000). Occipital atrophy is associated with visual hallucinations in Alzheimer's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 12(1), 25-28.

Holt, A. E., & Albert, M. L. (2006). Cognitive neuroscience of delusions in aging. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2(2), 181.

Hope, T., Tilling, K. M., Gedling, K., Keene, J. M., Cooper, S. D., & Fairburn, C. G. (1994). The structure of wandering in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 9(2), 149-155.

Huang, C. Q., Wang, Z. R., Li, Y. H., Xie, Y. Z., & Liu, Q. X. (2011). Cognitive function and risk for depression in old age: a meta-analysis of published literature. *International Psychogeriatrics*, 23(4), 516-525.

Huang, S. S., Lee, M. C., Liao, Y. C., Wang, W. F., & Lai, T. J. (2012). Caregiver burden associated with behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in Taiwanese elderly. *Archives of gerontology and geriatrics*, 55(1), 55-59.

Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., & Martin, R. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *The British journal of psychiatry*, 140(6), 566-572.

Hyman, B. T., Van Hoesen, G. W., Kromer, L. J., & Damasio, A. R. (1986). Perforant pathway changes and the memory impairment of Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, 20(4), 472-481.

Hyman, B. T., Van Hoesen, G. W., Kromer, L. J., & Damasio, A. R. (1986). Perforant pathway changes and the memory impairment of Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, 20(4), 472-481.

Ikeda, M., Brown, J., Holland, A. J., Fukuhara, R., & Hodges, J. R. (2002). Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73(4), 371-376.

Ingalhalikar, M., Smith, A., Parker, D., Satterthwaite, T. D., Elliott, M. A., Ruparel, K., ...& Verma, R. (2014). Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(2), 823-828.

Ismail, Z., Smith, E. E., Geda, Y., Sultzer, D., Brodaty, H., Smith, G., ...& Area, I. N. S. P. I. (2016). Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 12(2), 195-202.

Jajodia, A., & Borders, A. (2011). Memory predicts changes in depressive symptoms in older adults: a bidirectional longitudinal analysis. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 66(5), 571-581.

Jeste, D. V., & Finkel, S. I. (2000). Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias: diagnostic criteria for a distinct syndrome. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 8(1), 29-34.

Johnson, J. K., Head, E., Kim, R., Starr, A., & Cotman, C. W. (1999). Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 56(10), 1233-1239.

Jones, R. W., Romeo, R., Trigg, R., Knapp, M., Sato, A., King, D., ...& Group, D. I. (2015). Dependence in Alzheimer's disease and service use costs, quality of life, and caregiver burden: The DADE study. *Alzheimer's & Dementia*, 11(3), 280-290.

Kales, H. C., Gitlin, L. N., & Lyketsos, C. G. (2014). Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: recommendations from a multidisciplinary expert panel. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(4), 762-769.

Kaup, A. R., Byers, A. L., Falvey, C., Simonsick, E. M., Satterfield, S., Ayonayon, H. N., ...& Yaffe, K. (2016). Trajectories of depressive symptoms in older adults and risk of dementia. *JAMA psychiatry*, 73(5), 525-531.

Kazui, H., Hirono, N., Hashimoto, M., Nakano, Y., Matsumoto, K., Takatsuki, Y., ... & Takeda, M. (2006). Symptoms underlying unawareness of memory impairment in patients with mild Alzheimer's disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 19(1), 3-12.

Kesslak, J. P., Nalcioglu, O., & Cotman, C. W. (1991). Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology*, 41(1), 51-51.

Kiely, D. K., Morris, J. N., & Algase, D. L. (2000). Resident characteristics associated with wandering in nursing homes. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(11), 1013-1020.

Klein, D.A., Steinberg, M., Galik, E., Steele, C., Sheppard, J.M., Warren, A. (1999). Wandering behaviour in community-residing persons with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 14, 272-279.

Köhler, S., Thomas, A. J., Lloyd, A., Barber, R., Almeida, O. P., & O'Brien, J. T. (2010). White matter hyperintensities, cortisol levels, brain atrophy and continuing cognitive deficits in late-life depression. *The British Journal of Psychiatry*, 196(2), 143-149.

Kokmen, E., Beard, C. M., Chandra, V., Offord, K. P., Schoenberg, B. S., & Ballard, D. J. (1991). Clinical risk factors for Alzheimer's disease A population- based case- control study. *Neurology*, *41*(9), 1393-1393.

Kong, E. H. (2005). Agitation in dementia: concept clarification. *Journal of advanced nursing*, *52*(5), 526-536.

Kotrla, K. J., Chacko, R. C., Harper, R. G., Jhingran, S., & Doody, R. (1995). SPECT findings on psychosis in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, *152*(10), 1470-1475.

Kwak, Y. T., Yang, Y., & Koo, M. S. (2017). Anxiety in Dementia. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, *16*(2), 33-39.

Kwak, Y. T., Yang, Y., & Kwak, S. G. (2012). Clinical characteristics of behavioral and psychological symptoms in patients with drug-naïve Alzheimer's disease. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, *11*(3), 87-94.

Ladavas, E., & Berti, A. (2009). *Neuropsychologia*. Bologna: Il Mulino.

Lai, C. K., & Arthur, D. G. (2003). Wandering behaviour in people with dementia. *Journal of advanced nursing*, *44*(2), 173-182.

Lam, D., Sewell, M., Bell, G., & Katona, C. (1989). Who needs psychogeriatric continuing care?. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *4*(2), 109-114.

Lam, L. C., Tang, W. K., Leung, V., & Chiu, H. F. (2001). 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. *International journal of geriatric psychiatry*, *16*(4), 368-373.

Lavretsky, H., Ballmaier, M., Pham, D., Toga, A., & Kumar, A. (2007). Neuroanatomical characteristics of geriatric apathy and depression: a magnetic

resonance imaging study. *The American journal of geriatric psychiatry*, 15(5), 386-394.

Lawton, P., & Simon, M. A. (1968). *Gerontologist*. Summer.

Lemos, R., Duro, D., Simões, M. R., & Santana, I. (2014). The free and cued selective reminding test distinguishes frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 29(7), 670-679.

Leonard, B. E. (2007). Inflammation, depression and dementia: are they connected?. *Neurochemical research*, 32(10), 1749-1756.

Lerner, A. J., Koss, E., Patterson, M. B., Ownby, R. L., Hedera, P., Friedland, R. P., & Whitehouse, P. J. (1994). Concomitants of visual hallucinations in Alzheimer's disease. *Neurology*, 44(3 Part 1), 523-523.

Levy, M. L., Cummings, J. L., Fairbanks, L. A., Masterman, D., Miller, B. L., Craig, A. H., ... & Litvan, I. (1998). Apathy is not depression. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 10(3), 314-319.

Levy, R. (2012). Apathy: a pathology of goal-directed behaviour. A new concept of the clinic and pathophysiology of apathy. *Revue neurologique*, 168(8), 585-597.

Liu, H. C., Hong, C. J., Wang, S. J., Fuh, J. L., Wang, P. N., Shyu, H. Y., & Teng, E. L. (1999). ApoE genotype in relation to AD and cholesterol A study of 2,326 Chinese adults. *Neurology*, 53(5), 962-962.

Liu, W., Miller, B. L., Kramer, J. H., Rankin, K., Wyss-Coray, C., Gearhart, R., ...& Rosen, H. J. (2004). Behavioral disorders in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. *Neurology*, 62(5), 742-748.

Lyketsos, C. (2007). Apathy and agitation: challenges and future directions. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(5), 361-364.

Lyketsos, C. G., & Olin, J. (2002). Depression in Alzheimer's disease: overview and treatment. *Biological psychiatry*, 52(3), 243-252.

Lyketsos, C. G., Lopez, O., Jones, B., Fitzpatrick, A. L., Breitner, J., & DeKosky, S. (2002). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *Jama*, 288(12), 1475-1483.

Lyketsos, C. G., Steinberg, M., Tschanz, J. T., Norton, M. C., Steffens, D. C., & Breitner, J. C. (2000). Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *American Journal of Psychiatry*, 157(5), 708-714.

Machulda, M. M., Ward, H. A., Borowski, B., Gunter, J. L., Cha, R. H., O'Brien, P. C., ... & Ivnik, R. J. (2003). Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. *Neurology*, 61(4), 500-506.

Maggi, S., Zucchetto, M., Grigoletto, F., Baldereschi, M., Candelise, L., Scarpini, E., ... & ILSA Group. (1994). The Italian longitudinal study on aging (ILSA): design and methods. *Aging Clinical and Experimental Research*, 6(6), 464-473.)

Mah, L., Binns, M. A., Steffens, D. C., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Anxiety symptoms in amnesic mild cognitive impairment are associated with medial temporal atrophy and predict conversion to Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(5), 466-476.



Mann, D. M., & Yates, P. O. (1986). Neurotransmitter deficits in Alzheimer's disease and in other dementing disorders. *Human neurobiology*, 5(3), 147-158.

Mann, R. S. (1990). Differential diagnosis and classification of apathy. *Am J Psychiatry*, 147(1), 22-30.

Margallo- Lana, M., Swann, A., O'Brien, J., Fairbairn, A., Reichelt, K., Potkins, D., ...& Ballard, C. (2001). Prevalence and pharmacological management of behavioural and psychological symptoms amongst dementia sufferers living in care environments. *International journal of geriatric psychiatry*, 16(1), 39-44.

Marin, D. B., Green, C. R., Schmeidler, J., Harvey, P. D., Lawlor, B. A., Ryan, T. M., ... & Mohs, R. C. (1997). Noncognitive disturbances in Alzheimer's disease: frequency, longitudinal course, and relationship to cognitive symptoms. *Journal of the American Geriatrics Society*, 45(11), 1331-1338.

Marin, R. S. (1991). Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*.

Martínez, M. F., Flores, J. C., de las Heras, S. P., Lekumberri, A. M., Menocal, M. G., & Imirizaldu, J. J. Z. (2008). Risk factors for dementia in the epidemiological study of Mungualde County (Basque Country-S

Mayeux, R., Stern, Y., & Spanton, S. (1985). Heterogeneity in dementia of the Alzheimer type evidence of subgroups. *Neurology*, 35(4), 453-453.

McCarty, D. J. (1979). Clinical assessment of arthritis. *Arthritis and allied conditions*, 9th edn. *Lea and Febiger, Philadelphia*, 131-147.

McKeith, I., & Cummings, J. (2005). Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. *The Lancet Neurology*, 4(11), 735-742.

McKhann, G. M., Albert, M. S., Grossman, M., Miller, B., Dickson, D., & Trojanowski, J. Q. (2001). Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Archives of neurology*, 58(11), 1803-1809.

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... & Mohs, R. C. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 263-269.

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). 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*, 34(7), 939-939.

McMonagle, P., Deering, F., Berliner, Y., & Kertesz, A. (2006). The cognitive profile of posterior cortical atrophy. *Neurology*, 66(3), 331-338.

McShane, R., Gedling, K., Keene, J., Fairburn, C., Jacoby, R., & Hope, T. (1998). Getting lost in dementia: a longitudinal study of a behavioral symptom. *International Psychogeriatrics*, 10(3), 253-260.

Mega M. S., Cummings J. L. (1994). Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 6:358–370.

Mega, M. S., Cummings, J. L., Fiorello, T. and Gornbein, J. (1996). The spectrum of behavioral change in Alzheimer's disease. *Neurology*, 46, 130–135.

Mesulam, M. (1982). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of neurology*, 11(6), 592-598.

Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K. A., Foster, N. L., & Kuhl, D. E. (1997). Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, 42(1), 85-94.

Moran, M., Lynch, C. A., Walsh, C., Coen, R., Coakley, D., & Lawlor, B. A. (2005). Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. *Sleep medicine*, 6(4), 347-352.

Morgan, R. O., Sail, K. R., Snow, A. L., Davila, J. A., Fouladi, N. N., & Kunik, M. E. (2012). Modeling causes of aggressive behavior in patients with dementia. *The Gerontologist*, 53(5), 738-747.

Morris, C. H., Hope, R. A., & Fairburn, C. G. (1989). Eating habits in dementia. A descriptive study. *The British Journal of Psychiatry*, 154(6), 801-806.

Mulin, E., Zeitzer, J. M., Friedman, L., Le Duff, F., Yesavage, J., Robert, P. H., & David, R. (2011). Relationship between apathy and sleep disturbance in mild and moderate Alzheimer's disease: an actigraphic study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 25(1), 85-91.

Mushtaq, R., Pinto, C., Tarfarosh, S. F. A., Hussain, A., Shoib, S., Shah, T., ...& Arif, T. (2016). A Comparison of the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) in Early-Onset and Late-Onset Alzheimer's Disease-A Study from South East Asia (Kashmir, India). *Cureus*, 8(5).

Nagata, T., Ishii, K., Ito, T., Aoki, K., Ehara, Y., Kada, H., ...& Nakayama, K. (2009). Correlation between a reduction in Frontal Assessment Battery scores and delusional thoughts in patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 63(4), 449-454.

Nagata, T., Shinagawa, S., Ochiai, Y., Kada, H., Kasahara, H., Nukariya, K., & Nakayama, K. (2010). Relationship of frontal lobe dysfunction and aberrant motor behaviors in patients with Alzheimer's disease. *International psychogeriatrics*, 22(3), 463-469.

Nicolas, G., Wallon, D., Charbonnier, C., Quenez, O., Rousseau, S., Richard, A. C., ...& Garnier, J. G. (2016). Screening of dementia genes by whole-exome sequencing in early-onset Alzheimer disease: input and lessons. *European Journal of Human Genetics*, 24(5), 710-716.

Nicolas, G., Wallon, D., Goupil, C., Richard, A. C., Pottier, C., Dorval, V., ...& Guerchet, M. (2016). Mutation in the 3'untranslated region of APP as a genetic determinant of cerebral amyloid angiopathy. *European Journal of Human Genetics*, 24(1), 92.

Nobili, A., Latagliata, E. C., Viscomi, M. T., Cavallucci, V., Cutuli, D., Giacobazzo, G., ... & D'Amelio, M. (2017). Dopamine neuronal loss contributes to memory and reward dysfunction in a model of Alzheimer's disease. *Nature Communications*, 8.

Noble, R. E. (2005). Depression in women. *Metabolism*, 54(5), 49-52.

Novak, M., & Guest, C. (1989). Application of a multidimensional caregiver burden inventory. *The gerontologist*, 29(6), 798-803.

Okada, K., & Yamaguchi, S. (2016). Apathy and Dementia. *Brain and nerve= Shinkei kenkyu no shinpo*, 68(7), 767-778.

Ornstein, K., Gaugler, J. E., Devanand, D. P., Scarmeas, N., Zhu, C., & Stern, Y. (2013). The differential impact of unique behavioral and psychological symptoms for the dementia caregiver: how and why do patients' individual

symptom clusters impact caregiver depressive symptoms?. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(12), 1277-1286.

Ott, B. R., Noto, R. B., & Fogel, B. S. (1996). Apathy and loss of insight in Alzheimer's disease: a SPECT imaging study. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 8(1), 41-46.

Ozkan, B., Wilkins, K., Muralee, S., & Tampi, R. R. (2008). Pharmacotherapy for inappropriate sexual behaviors in dementia: a systematic review of literature. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*®, 23(4), 344-354.

Palmer, K., Berger, A. K., Monastero, R., Winblad, B., Bäckman, L., & Fratiglioni, L. (2007). Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 68(19), 1596-1602.

Panza, F., Frisardi, V., Capurso, C., D'introno, A., Colacicco, A. M., Imbimbo, B. P., ... & Capurso, A. (2010). Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum?. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(2), 98-116. pain). *BMC neurology*, 8(1), 39.

Paulsen, J. S., Salmon, D. P., Thal, L. J., Romero, R., Weisstein-Jenkins, C., Galasko, D., ... & Jeste, D. V. (2000). Incidence of and risk factors for hallucinations and delusions in patients with probable AD. *Neurology*, 54(10), 1965-1971.

Perani, D., Bressi, S., Cappa, S. F., Vallar, G., Alberoni, M., Grassi, F., ... & Fazio, F. (1993). Evidence of multiple memory systems in the human brain: a [18F] FDG PET metabolic study. *Brain*, 116(4), 903-919.

Perani, D., Grassi, F., Sorbi, S., Nacmias, B., Piacentini, S., Piersanti, P., ... & Fazio, F. (1997). PET study in subjects from two Italian FAD families with APP717 Val to Ileu mutation. *European Journal of Neurology*, 4(3), 214-220.

Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: A critical review. *Brain*, 122(3), 383-404.

Peters, F., Perani, D., Herholz, K., Holthoff, V., Beuthien-Baumann, B., Sorbi, S., ...& Salmon, E. (2006). Orbitofrontal dysfunction related to both apathy and disinhibition in frontotemporal dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 21(5-6), 373-379.

Peters, M. E. et al. (2013). Neuropsychiatric symptoms as risk factors for progression from CIND to dementia: the cache county study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 1116–1124.

Piccininni, M., Di Carlo, A., Baldereschi, M., Zaccara, G., & Inzitari, D. (2005). Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease: frequency and relationship with duration and severity of the disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 19(5-6), 276-281.

Pizzamiglio, L. (1990). La neuropsicologia delle emozioni. *Denes G. e Pizzamiglio L. (A cura di). "Manuale di neuropsicologia". Zanichelli, Bologna.*

Poletti, M., Nuti, A., Cipriani, G., & Bonuccelli, U. (2013). Behavioral and psychological symptoms of dementia: factor analysis and relationship with cognitive impairment. *European neurology*, 69(2), 76-82.

Pollak, C. P., & Perlick, D. (1991). Sleep problems and institutionalization of the elderly. *Topics in geriatrics*, 4(4), 204-210.

Pollak, C. P., & Stokes, P. E. (1997). Circadian Rest- Activity Rhythms in Demented and Nondemented Older Community Residents and Their Caregivers. *Journal of the American Geriatrics Society*, 45(4), 446-452.

Porter, V. R., Buxton, W. G., Fairbanks, L. A., Strickland, T., O'Connor, S. M., Rosenberg-Thompson, S., & Cummings, J. L. (2003). Frequency and characteristics of anxiety among patients with Alzheimer's disease and related dementias. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 15(2), 180-186.

Prince, M. J. (2015). *World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends*. Alzheimer's Disease International.

Prince, M., Comas-Herrera, A., Knapp, M., Guerchet, M., & Karagiannidou, M. (2016). World Alzheimer report 2016: improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future.

Pruchno, R. A., & Resch, N. L. (1989). Aberrant behaviors and Alzheimer's disease: Mental health effects on spouse caregivers. *Journal of Gerontology*, 44(5), S177-S182.

Rabinovici, G. D., Rosen, H. J., Alkalay, A., Kornak, J., Furst, A. J., Agarwal, N., ... & Growdon, M. E. (2011). Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTL. *Neurology*, 77(23), 2034-2042.

Rapoport, M. J., van Reekum, R., Freedman, M., Streiner, D., Simard, M., Clarke, D., ...& Conn, D. (2001). Relationship of psychosis to aggression, apathy and function in dementia. *International journal of geriatric psychiatry*, 16(2), 123-130.

Rapp, M. A., Schnaider-Beeri, M., Grossman, H. T., Sano, M., Perl, D. P., Purohit, D. P., ...& Haroutunian, V. (2006). Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Archives of general psychiatry*, *63*(2), 161-167.

Rebok, G. W., Rovner, B. W., & Folstein, M. F. (1991). Sleep disturbance and Alzheimer's disease: relationship to behavioral problems. *Aging Clinical and Experimental Research*, *3*(2), 193-196.

Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical pharmacology*, *88*(4), 640-651.

Ritchie, K., & Lovestone, S. (2002). The dementias. *The Lancet*, *360*(9347), 1759-1766.

Robert, P., Onyike, C. U., Leentjens, A. F. G., Dujardin, K., Aalten, P., Starkstein, S., ... & Bayle, F. (2009). Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *European Psychiatry*, *24*(2), 98-104.

Rocca, P., Leotta, D., Liffredo, C., Mingrone, C., Sigaud, M., Capellero, B., ... & Bogetto, F. (2010). Neuropsychiatric symptoms underlying caregiver stress and insight in Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, *30*(1), 57-63.

Rolland, Y., Gillette-Guyonnet, S., Nourhashemi, F., Andrieu, S., Cantet, C., Payoux, P., ...& Vellas, B. (2003). Wandering and Alzheimer's type disease. Descriptive study. REAL. FR research program on Alzheimer's disease and management. *La Revue de medecine interne/fondee... par la Societe nationale francaise de medecine interne*, *24*, 333s-338s.



Rolland, Y., Payoux, P., Lauwers- Cances, V., Voisin, T., Esquerré, J. P., & Vellas, B. (2005). A SPECT study of wandering behavior in Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 20(9), 816-820.

Rosen, H. J., Allison, S. C., Schauer, G. F., Gorno-Tempini, M. L., Weiner, M. W., & Miller, B. L. (2005). Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*, 128(11), 2612-2625.

Rosenberg, P. B., Mielke, M. M., Appleby, B. S., Oh, E. S., Geda, Y. E., & Lyketsos, C. G. (2013). The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(7), 685-695.

Rosenberg, P. B., Nowrangi, M. A. and Lyketsos, C. G. (2015). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: what might be associated brain circuits?. *Molecular Aspects of Medicine*, 43-44, 25-37.

Ross, S. J., Graham, N., Stuart-Green, L., Prins, M., Xuereb, J., Patterson, K., & Hodges, J. R. (1996). Progressive biparietal atrophy: an atypical presentation of Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 61(4), 388-395.

Rossor, M. N., Iversen, L. L., Reynolds, G. P., Mountjoy, C. Q., & Roth, M. (1984). Neurochemical characteristics of early and late onset types of Alzheimer's disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 288(6422), 961-964.

Rubin, E. H., Drevets, W. C., & Burke, W. J. (1988). The nature of psychotic symptoms in senile dementia of the Alzheimer type. *Topics in geriatrics*, 1(1), 16-20.

Sarazin, M., Michon, A., Pillon, B., Samson, Y., Canuto, A., Gold, G., ...& Giannakopoulos, P. (2003). Metabolic correlates of behavioral and affective disturbances in frontal lobe pathologies. *Journal of neurology*, 250(7), 827-833.

Sarazin, M., Pillon, B., Giannakopoulos, P., Rancurel, G., Samson, Y., & Dubois, B. (1998). Clinicometabolic dissociation of cognitive functions and social behavior in frontal lobe lesions. *Neurology*, 51(1), 142-148.

Savva, G. M., Zaccai, J., Matthews, F. E., Davidson, J. E., McKeith, I., & Brayne, C. (2009). Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population. *The British Journal of Psychiatry*, 194(3), 212-219.

Scarmeas, N., Brandt, J., Albert, M., Hadjigeorgiou, G., Papadimitriou, A., Dubois, B., ...& Bell, K. (2005). Delusions and hallucinations are associated with worse outcome in Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 62(10), 1601-1608.

Scarmeas, N., Brandt, J., Blacker, D., Albert, M., Hadjigeorgiou, G., Dubois, B., ...& Stern, Y. (2007). Disruptive behavior as a predictor in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 64(12), 1755-1761.

Schmidtke, K., Hüll, M., & Talazko, J. (2005). Posterior cortical atrophy: variant of Alzheimer's disease?. *Journal of neurology*, 252(1), 27-35.

Sclan, S. G., Saillon, A., Franssen, E., Hugonot- Diener, L. A. U. R. E. N. C. E., Saillon, A., & Reisberg, B. (1996). The Behavior Pathology In Alzheimer's Disease Rating Scale (Behave- Ad): Reliability And Analysis Of Symptom Category Scores. *International Journal Of Geriatric Psychiatry*, 11(9), 819-830.

Seab, J. P., Jagust, W. J., Wong, S. T. S., Roos, M. S., Reed, B. R., & Budinger, T. F. (1988). Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Magnetic Resonance in Medicine*, 8(2), 200-208.

Seignourel, P. J., Kunik, M. E., Snow, L., Wilson, N., & Stanley, M. (2008). Anxiety in dementia: a critical review. *Clinical psychology review*, 28(7), 1071-1082.

Selbæk, G., Engedal, K., & Bergh, S. (2013). The prevalence and course of neuropsychiatric symptoms in nursing home patients with dementia: a systematic review. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(3), 161-169.

Seltzer, B., & Sherwin, I. (1983). A comparison of clinical features in early-and late-onset primary degenerative dementia: one entity or two?. *Archives of neurology*, 40(3), 143-146.

Sheline, Y. I., Barch, D. M., Garcia, K., Gersing, K., Pieper, C., Welsh-Bohmer, K., ...& Doraiswamy, P. M. (2006). Cognitive function in late life depression: relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed. *Biological psychiatry*, 60(1), 58-65.

Shimabukuro, J., Awata, S., & Matsuoka, H. (2005). Behavioral and psychological symptoms of dementia characteristic of mild Alzheimer patients. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 59(3), 274-279.

Shin, H. Y., Han, H. J., Shin, D. J., Park, H. M., Lee, Y. B., & Park, K. H. (2014). Sleep problems associated with behavioral and psychological symptoms as well as cognitive functions in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Neurology*, 10(3), 203-209.

Shinoda-Tagawa, T., Leonard, R., Pontikas, J., McDonough, J. E., Allen, D., & Dreyer, P. I. (2004). Resident-to-resident violent incidents in nursing homes. *JAMA*, *291*(5), 591-598.

Smits, L. L., Pijnenburg, Y. A., Koedam, E. L., van der Vlies, A. E., Reuling, I. E., Koene, T., ... & van der Flier, W. M. (2012). Early onset Alzheimer's disease is associated with a distinct neuropsychological profile. *Journal of Alzheimer's Disease*, *30*(1), 101-108.

Solomon, A., Mangialasche, F., Richard, E., Andrieu, S., Bennett, D. A., Breteler, M., ...&Skoog, I. (2014). Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *Journal of internal medicine*, *275*(3), 229-250.

Sousa, M. F., Santos, R. L., Turro-Garriga, O., Dias, R., Dourado, M. C. and Conde-Sala, J. L. (2016). Factors associated with caregiver burden: comparative study between Brazilian and Spanish caregivers of patients with Alzheimer's disease (AD). *International Psychogeriatrics*, *28*, 1363–1374.

Spalletta, G., Musicco, M., Padovani, A., Perri, R., Fadda, L., Canonico, V., ... & Rozzini, L. (2010). Neuropsychiatric symptoms and syndromes in a large cohort of newly diagnosed, untreated patients with Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *18*(11), 1026-1035.

Sperling, R. A., Bates, J. F., Chua, E. F., Cocchiarella, A. J., Rentz, D. M., Rosen, B. R., ...& Albert, M. S. (2003). fMRI studies of associative encoding in young and elderly controls and mild Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *74*(1), 44-50.

Spinnler, H., & Tognoni, G. (1987). Italian Group on the Neuropsychological Study of Ageing: Italian standardization and classification of neuropsychological tests. *Ital J Neurol Sci*, *6*(suppl 8), 1-120.

Sporns, O., Tononi, G., & Kötter, R. (2005). The human connectome: a structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol*, 1(4), e42.

Starkstein, S. E. (2000). Apathy and withdrawal. *International Psychogeriatrics*, 12(S1), 135-137.

Starkstein, S. E., & Robinson, R. G. (1997). Mechanism of disinhibition after brain lesions. *The Journal of nervous and mental disease*, 185(2), 108-114.

Starkstein, S. E., Ingram, L., Garau, M. L., & Mizrahi, R. (2005). On the overlap between apathy and depression in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(8), 1070-1074.

Starkstein, S. E., Migliorelli, R., Manes, F., Teson, A., Petracca, G., Chemerinski, E., ... & Leiguarda, R. (1995). The prevalence and clinical correlates of apathy and irritability in Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 2(6), 540-546.

Steffens, D. C. (2017). Late-Life Depression and the Prodromes of Dementia. *JAMA psychiatry*.

Stern, Y., Tang, M. X., Albert, M. S., Brandt, J., Jacobs, D. M., Bell, K., ...& Bylsma, F. (1997). Predicting time to nursing home care and death in individuals with Alzheimer disease. *Jama*, 277(10), 806-812.

Supekar, K., Menon, V., Rubin, D., Musen, M., & Greicius, M. D. (2008). Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS computational biology*, 4(6), e1000100.

Sweet, R. A., Nimgaonkar, V. L., Devlin, B., & Jeste, D. V. (2003). Psychotic symptoms in Alzheimer disease: evidence for a distinct phenotype. *Molecular psychiatry*, 8(4), 383.

Tanaka, H., Hashimoto, M., Fukuhara, R., Ishikawa, T., Yatabe, Y., Kaneda, K., ...& Hatada, Y. (2015). Relationship between dementia severity and behavioural and psychological symptoms in early-onset Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*, 15(4), 242-247.

Tascone, L. d. S. and Bottino, C. M. d. C. (2013). Neurobiology of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a critical review with a focus on neuroimaging. *Dement Neuropsychol*, 7, 236-243.

Tedeschi, G., Cirillo, S., & Caltagirone, C. (2006). Le neuroimmagini delle demenze.

Terry, R. D., Masliah, E., & Hansen, L. A. (1999). The neuropathology of Alzheimer disease and the structural basis of its cognitive alterations. *Alzheimer disease*, 2, 187-206.

Tetewsky, S. J., & Duffy, C. J. (1999). Visual loss and getting lost in Alzheimer's disease. *Neurology*, 52(5), 958-958.

Thompson, C., Brodaty, H., Trollor, J., & Sachdev, P. (2010). Behavioral and psychological symptoms associated with dementia subtype and severity. *International psychogeriatrics*, 22(2), 300-305.

Tiraboschi, P., Salmon, D. P., Hansen, L. A., Hofstetter, R. C., Thal, L. J., & Corey-Bloom, J. (2006). What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia?. *Brain*, 129(3), 729-735.

Toyota, Y., Ikeda, M., Shinagawa, S., Matsumoto, T., Matsumoto, N., Hokoishi, K., ... & Komori, K. (2007). Comparison of behavioral and psychological symptoms in early-onset and late-onset Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 22(9), 896-901.

Toyota, Y., Ikeda, M., Shinagawa, S., Matsumoto, T., Matsumoto, N., Hokoishi, K., ...&Komori, K. (2007). Comparison of behavioral and psychological symptoms in early- onset and late- onset Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 22(9), 896-901.

Tractenberg, R. E., Singer, C. M., Cummings, J. L., & Thal, L. J. (2003). The Sleep Disorders Inventory: an instrument for studies of sleep disturbance in persons with Alzheimer's disease. *Journal of sleep research*, 12(4), 331-337.

Trinkle, D. B., Burns, A., & Levy, R. (1992). Brief report: Abnormal eating behavior in dementia—a descriptive study. *International journal of geriatric psychiatry*, 7(11), 799-803.

Tsuno, N., & Homma, A. (2009). What is the association between depression and Alzheimer's disease?. *Expert review of neurotherapeutics*, 9(11), 1667-1676.

Turrò-Garriga, O., Lopez-Pousa, S., Vilalta-Franch, J., Turon-Estrada, A., Pericot-Nierga, I., Lozano-Gallego, M., ... & Garre-Olmo, J. (2009). A longitudinal study of apathy in patients with Alzheimer's disease. *Revista de neurologia*, 48(1), 7-13.

Van der Musselle, S., Franssen, E., Struyfs, H., Luyckx, J., Mariën, P., Saelens, J., ...& Engelborghs, S. (2014). Depression in mild cognitive impairment is associated with progression to Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(4), 1239-1250.

Van Vliet, D., De Vugt, M. E., Aalten, P., Bakker, C., Pijnenburg, Y. A., Vernooij-Dassen, M. J., ...& Verhey, F. R. (2012). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in young-onset compared to late-onset Alzheimer's disease—part 1: findings of the two-year longitudinal NeedYD-study. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 34(5-6), 319-327.

Vinkers, D. J., Gussekloo, J., Stek, M. L., Westendorp, R. G., & van der Mast, R. C. (2004). Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective population based study. *Bmj*, *329*(7471), 881.

Volicer, L., Bass, E. A., & Luther, S. L. (2007). Agitation and resistiveness to care are two separate behavioral syndromes of dementia. *Journal of the American Medical Directors Association*, *8*(8), 527-532.

Walker, Z., Possin, K. L., Boeve, B. F., & Aarsland, D. (2015). Lewy body dementias. *The Lancet*, *386*(10004), 1683-1697.

Wang, J., Yu, J. T., Wang, H. F., Meng, X. F., Wang, C., Tan, C. C., & Tan, L. (2014). Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *jnnp-2014*.

Weissberger, G. H., Melrose, R. J., Narvaez, T. A., Harwood, D., Mandelkern, M. A. and Sultzer, D. L. (2017). 18 F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography cortical metabolic activity associated with distinct agitation behaviors in Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *25*, 569–579. Leoutsakos, J. M., Forrester, S. N., Lyketsos, C. G. and Smith, G. S. (2015). Latent classes of neuropsychiatric symptoms in NACC controls and conversion to mild cognitive impairment or dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, *48*, 483–493.

Wilkosz, P. A., Miyahara, S., Lopez, O. L., DeKosky, S. T., & Sweet, R. A. (2006). Prediction of psychosis onset in Alzheimer disease: the role of cognitive impairment, depressive symptoms, and further evidence for psychosis subtypes. *The American journal of geriatric psychiatry*, *14*(4), 352-360.



Wilson, R. S., Krueger, K. R., Kamenetsky, J. M., Tang, Y., Gilley, D. W., Bennett, D. A., & Evans, D. A. (2005). Hallucinations and mortality in Alzheimer disease. *The American journal of geriatric psychiatry*, *13*(11), 984-990.

Woolley, J. D., Khan, B. K., Murthy, N. K., Miller, B. L., & Rankin, K. P. (2011). The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease; rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *The Journal of clinical psychiatry*, *72*(2), 126.

World Health Organization. (2002). Gender and mental health.

Xu, W., Tan, L., Wang, H. F., Jiang, T., Tan, M. S., Tan, L., ...& Yu, J. T. (2015). Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, jnnp-2015.

Yang, Y., Hwang, I., & Kwak, Y. T. (2014). Neuropsychological characteristics of wandering in patients with drug-naïve Alzheimer's disease. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, *13*(3), 74-78.

Yoon, Y. J., Kim, E. J., & Hong, C. H. (2014). Comparison of Behavioral and Psychological Symptoms between Early and Late Onset Alzheimer's Disease According to the Progression of Dementia. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, *13*(4), 89-93.

Zamboni, G., Huey, E. D., Krueger, F., Nichelli, P. F., & Grafman, J. (2008). Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia Insights into their neural correlates. *Neurology*, *71*(10), 736-742.

Zhu, J. B., Tan, C. C., Tan, L., & Yu, J. T. (2017). State of Play in Alzheimer's Disease Genetics. *Journal of Alzheimer's Disease*, (Preprint), 1-29.

Zuidema, S. U., de Jonghe, J. F., Verhey, F. R., & Koopmans, R. T. (2010). Environmental correlates of neuropsychiatric symptoms in nursing home patients with dementia. *International journal of geriatric psychiatry*, 25(1), 14-22.

Zuidema, S. U., de Jonghe, J. F., Verhey, F. R., & Koopmans, R. T. (2009). Predictors of neuropsychiatric symptoms in nursing home patients: influence of gender and dementia severity. *International journal of geriatric psychiatry*, 24(10), 1079-1086.