

No todo es la memoria: síntomas conductuales y psicológicos de la enfermedad de Alzheimer

Pablo Richly

*Médico psiquiatra.
Jefe de la Clínica de Memoria, INECO.
E-mail: prichly@ineco.org.ar*

Julián Bustin

*Médico Psiquiatra. Especialista en Gerontopsiquiatría (UK).
Jefe de la Clínica de Gerontopsiquiatría, INECO.
Profesor Adjunto del Departamento de Neurociencias Universidad Favaloro.
Miembro del Colegio Real de Psiquiatras del Reino Unido.*

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo cerebral crónico que afecta de forma progresiva las funciones cognitivas (p. ej., memoria, lenguaje, etc.), la conducta e impacta en la vida diaria de los pacientes y sus familias.

La EA continúa siendo la causa más frecuente de demencia, representando hasta un 70% de los casos en mayores de 65 años. La misma afecta a 1 de cada 8 personas de más de 65 años y a casi la mitad de los mayores de 85 años (1). Sus efectos, como sucede dramáticamente

con cada epidemia, tendrá un impacto mayor en los países de bajos y medianos ingresos comparado con los países desarrollados. Mientras que en el año 2010 aproximadamente el 60% de todas las personas con demencia se encontraban en países de bajos y medianos ingresos, se estima que en el año 2050 ese porcentaje ascenderá al 70% (2). Estas cifras adquieren una particular urgencia si tomamos en cuenta que los médicos latinoamericanos tienen en su mayoría un pobre conocimiento sobre esta problemática (3). Uno

Resumen

La enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia a nivel mundial causando trastornos cognitivos, funcionales y conductuales. Estos últimos suelen ser subestimados o considerados erróneamente como accesorios cuando en la realidad son parte importante de la presentación clínica y del pronóstico de la enfermedad. Por ello, es fundamental que los médicos estén capacitados para detectar y tratar la depresión, la apatía, los síntomas psicóticos, la agitación/agresividad o los trastornos del sueño que frecuentemente se observan en esta enfermedad. Tanto la presentación clínica como el abordaje de estos síntomas pueden diferir del de otros trastornos psiquiátricos o neurológicos, por lo cual es importante conocer la especificidad de los mismos, entendiendo que son emergentes de la propia enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: Alzheimer - Trastornos conductuales y psicológicos - Demencia.

MEMORY IS NOT EVERYTHING: BEHAVIORAL AND PSYCHOLOGICAL SYMPTOMS OF ALZHEIMER'S DISEASE

Abstract

Alzheimer's disease is the most common cause of dementia worldwide. It has cognitive, functional and behavioral consequences. The latter are often underestimated or wrongly considered "as accessories", when in reality are an important part of the clinical picture and prognostic factor. It is therefore essential that physicians are trained to detect and treat depression, apathy, psychotic symptoms, agitation/aggression or sleep disorders that are frequently present in this disease. Both, the clinical presentation and the management of these symptoms, may differ from other psychiatric or neurologic disorders. Therefore, it is important to know their specificity and understand that they are core symptoms of Alzheimer's disease.

Key words: Alzheimer - Behavioral and psychological symptoms - Dementia.

de los grandes desafíos en la EA es el manejo adecuado de los síntomas conductuales y psicológicos asociados a la demencia (SCPD). La *International Psychogeriatric Association* (IPA) los define como *una distorsión de la percepción, del contenido del pensamiento, del estado de ánimo o la conducta que a menudo se presenta en pacientes con demencia* (4). El 95% de los pacientes con EA presentarán SCPD en algún momento de la enfermedad (5). Los SCPD más frecuentes son: ansiedad, agresividad, depresión, apatía, síntomas psicóticos, conductas desinhibidas o inapropiadas, agitación y trastornos del sueño. Pueden estar presentes en cualquier momento de la enfermedad e incluso pueden presentarse como el primer síntoma de la misma. Los SCPD constituyen la primera causa de internación y son una de las causas más importantes de sobrecarga del cuidador (6). A tal punto los síntomas conductuales y psicológicos han cobrado importancia que los más recientes criterios diagnósticos del *National Institute on Aging y la Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease*, publicadas por McKahn y colaboradores en el 2011, proponen a los cambios conductuales como un criterio diagnóstico más y no como un mero síntoma accesorio.

Es importante recordar que los SCPD deben ser analizados en el contexto personal, familiar, social y clínico del paciente ya que pueden ser tanto parte de la misma EA como emergentes de situaciones ambientales o comorbilidades médicas.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sobre la clínica y terapéutica de los SCPD más relevantes a la luz de las últimas investigaciones.

Síntomas conductuales y psiquiátricos en la enfermedad de Alzheimer

Depresión

La depresión es una alteración patológica del estado de ánimo que se caracteriza por la presencia de marcada tristeza y/o dificultad para sentir placer y se acompaña de un grupo de síntomas cognitivos, motores, conductuales y vegetativos. Estos síntomas se presentan de forma significativa y persistente, de modo que interfieren con la vida cotidiana de la persona produciendo un deterioro en relación con su funcionamiento previo. La depresión se presenta de forma frecuente en la EA, incluso desde las etapas más tempranas de la enfermedad (7). Existe una increíble variabilidad en las estimaciones de la prevalencia (0% a 87%) (8) debido a la utilización de diferentes criterios, escalas o métodos diagnósticos, así como poblaciones estudiadas. Se estima que afecta de un 30% a un 50% de las personas con EA.

El diagnóstico clínico de la depresión en la EA muchas veces se dificulta por las características de la enfermedad de base y los cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento. Síntomas cardinales de la depresión como el insomnio, hiporexia e hipoprosexia se pueden encontrar frecuentemente presentes en esta población. La presentación clínica de la depresión en los pacientes que padecen EA es similar a la de los controles, aunque puede ser menos severa y presentarse con mayores quejas somáticas (9). Se han propuesto criterios de depresión específicos para la EA como el *NIMH Provisional Diagnostic Criteria for Depression of Alzheimer's Disease* (10), que es muy similar a los criterios del DSM-IV pero requiere una menor cantidad de síntomas depresivos (ver Tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de depresión en la enfermedad de Alzheimer.

NIMH Provisional Diagnostic Criteria for Depression of Alzheimer's Disease
Tres o más de los siguientes síntomas han estado presentes durante al menos dos semanas y representan un cambio respecto al funcionamiento previo del paciente. No incluya aquellos síntomas que de acuerdo al criterio clínico están claramente relacionados a otras condiciones médicas diferentes de la enfermedad de Alzheimer o sean resultado directo de síntomas no anímicos de la demencia (p. ej., pérdida de peso por dificultades para tragar).
1. Ánimo depresivo (p. ej., triste, desanimado, lloroso) 2. Reducción en la respuesta emocional o capacidad de disfrutar de las actividades cotidianas (1 o 2 son requeridos) 3. Trastorno del apetito 4. Trastorno del sueño 5. Cambios de la actividad psicomotora (agitación o enlentecimiento) 6. Astenia o fatiga 7. Ideas de inutilidad, culpa o desesperanza 8. Dificultad para pensar o concentrarse 9. Ideas recurrentes de muerte o suicidio 10. Retracción social 11. Irritabilidad
Cumple criterios de Demencia tipo Alzheimer (DSM-IV-TR). Los síntomas no se explican mejor por otro cuadro como Trastorno depresivo mayor, Trastorno bipolar, Duelo, Esquizofrenia, Trastorno Esquizoafectivo, Psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer, Trastorno de ansiedad o Trastorno por abuso de sustancias. Los síntomas no se deben al efecto fisiológico de un fármaco o droga. Los síntomas producen una afectación funcional significativa.

En los estadios más severos de la EA suele ser más difícil poder determinar el ánimo depresivo o la anhedonia del interrogatorio. Debido a las dificultades del lenguaje y anosognosia propias de los estadios avanzados de la enfermedad, el profesional deberá darle mucha preponderancia a la información que puedan brindar los familiares y cuidadores junto con los síntomas fisiológicos de la depresión.

Se han planteado al menos 4 subtipos de cuadros depresivos en el marco de la EA:

- Reacción emocional a los déficits (los pacientes con anosognosia presentan una menor tasa de depresión)
- Recurrencia de un cuadro depresivo de comienzo temprano
- Depresión asociada a la enfermedad cerebrovascular (que se ve hasta en un 50% de los pacientes con EA)
- Depresión asociada al proceso neurodegenerativo

Existe un gran debate en relación a la eficacia y seguridad de los antidepresivos para el tratamiento de la depresión en la EA. Aunque algunas revisiones encontraron evidencia de eficacia y buena tolerancia para ciertos antidepresivos en esta población (11), los trabajos más recientes han sido más cautelosos (12). Además, el *HTA-SADD trial*, que fue el estudio controlado y aleatorizado más importante hasta la actualidad en este tema y que fue publicado luego de estas revisiones fue negativo para sertralina y mirtazapina (13). Al utilizar antidepresivos en esta población, deben considerarse como primera elección a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), por la evidencia disponible, seguridad y tolerancia en adultos mayores. Aunque limitada, exis-

te evidencia que las intervenciones psicosociales como musicoterapia o ejercicio físico pueden reportar mejoras en el ánimo de los pacientes con EA (14).

Apatía

Todavía persiste cierta confusión sobre su definición, su evaluación y si debe ser considerado un síntoma o un síndrome. Actualmente se considera que la reducción de la motivación, el interés, la iniciación de la acción y la reactividad emocional son parte de la apatía y que la falta de motivación es el núcleo de la misma (15).

La apatía es el síntoma neuropsiquiátrico más frecuente en la EA con una prevalencia que va del 61% al 92% (16, 17, 18). Esta variabilidad se basa en la utilización de diferentes definiciones y métodos de evaluación. Aumenta su prevalencia al progresar la enfermedad afectando aproximadamente al 42% de los pacientes en estadios leves, a un 80% en estadios moderados y hasta un 92% en estadios severos de la EA (19, 20, 21). Además de ser un síntoma causante de un gran impacto funcional, es un factor independiente para la progresión de la declinación cognitiva de los pacientes (22). Diferenciar apatía de depresión es difícil debido a la frecuente asociación entre las dos y la superposición entre los síntomas de ambas. Sin embargo existen síntomas que permite diferenciar los dos síndromes como se puede observar en la Tabla 2. La presencia de disforia suele ser característica de la depresión, mientras que lo que predomina en la apatía es la falta de respuesta emocional (23-27).

Tabla 2. Diferencias entre apatía y depresión (Adaptado de Landes y col.).

Síntomas de apatía	Síntomas compartidos	Síntomas de depresión
Disminución de la respuesta emocional	Disminución del interés	Disforia
Indiferencia	Disminución de la energía	Ideación suicida
Menor contacto social	Fatiga/hipersomnia	Desesperanza
Disminución en la iniciación de las acciones	Disminución del placer	Sentimientos de culpa
Falta de motivación	Retardo psicomotor	Pesimismo

Hasta el momento, ninguna medicación se encuentra aprobada para el tratamiento de la apatía. Lamentablemente son escasos los estudios de buena calidad que se han enfocado en este tema. Se considera que las drogas más eficaces son los inhibidores de la acetilcolinesterasa y el metilfenidato (28, 29). También, hay estudios clínicos donde se ha utilizado memantina, bupropión y agonistas dopaminérgicos (30) con algunos resultados positivos. Por su parte, se desaconseja el uso de ISRS porque pueden producir apatía como efecto adverso. Una revisión de las terapias no farmacológicas para tratar la apatía muestra un claro beneficio con actividades tera-

péuticas como talleres de música, ejercicio físico, estimulación multisensorial, unidades de cuidados especializados y terapias con animales (31).

Síntomas psicóticos

Aproximadamente el 40% de los pacientes con EA experimentan síntomas psicóticos en algún momento del curso de la enfermedad, siendo los delirios los más prevalentes. Estos síntomas tienden a permanecer en la mayoría de los casos por un período de varios meses, pero en general no suelen prolongarse más allá de 1 o 2

años (32). Los delirios más frecuentes son los de hurto, abandono, persecución e infidelidad (33). También son muy frecuentes los falsos reconocimientos (creer que su casa no es su casa, que las imágenes del televisor son la realidad) (34). En el caso de delirios bizarros o complejos debe pensarse en el poco frecuente diagnóstico diferencial de una esquizofrenia de comienzo tardío (35).

Por otro lado, las alucinaciones más frecuentes son de tipo visual aunque pueden ocurrir en cualquiera de las modalidades sensoriales. La presencia marcada de alucinaciones visuales recurrentes bien formadas sin una marcada respuesta emocional debe hacer sospechar de una demencia por cuerpos de Lewy (36).

Los antipsicóticos atípicos (AA) son los fármacos más ampliamente utilizados en estos casos. Salvo algunas excepciones para la risperidona, los antipsicóticos no cuentan con una indicación específica para los síntomas psicóticos en la enfermedad de Alzheimer. La evidencia de eficacia es modesta con risperidona y aripiprazol. La olanzapina y la quetiapina tienen menos evidencia (37, 38, 39). Los beneficios potenciales deberán ser evaluados en relación a los efectos adversos. Los más importantes agentes reguladores han advertido sobre el riesgo aumentado de mortalidad y accidente cerebrovascular con el uso de antipsicóticos en esta población. La quetiapina tiene un menor riesgo de mortalidad comparado con los otros antipsicóticos. Existe también cierta evidencia de eficacia de memantina y los inhibidores de acetilcolinesterasa por lo cual deberían ser indicados en aquellos pacientes con EA que no los estén recibiendo (41, 42).

Agitación/agresividad

La agitación se define como la *“actividad verbal y/o motora inapropiada que, a juicio de un observador externo, no es el resultado obvio de las necesidades insatisfechas o del estado confusional de una persona”* (43). Estos síntomas se hacen más evidentes en la medida que la enfermedad progresa, son los síntomas que requieren intervenciones farmacológicas con mayor frecuencia y suelen provocar elevados niveles de estrés en familiares y cuidadores (44). Se estima que afecta al 20% de los pacientes con EA que viven en la comunidad y entre el 40% y el 60% de los pacientes institucionalizados (45, 46, 47). Estos síntomas suelen ser persistentes (48).

Se han identificado diferentes tipos de conductas agitadas o *“síndromes de agitación”* (49):

- Agitación física no agresiva (conductas inapropiadas al vestirse o desvestirse, comer o beber, deambular incesante, acumulación excesiva de objetos, manierismos, etc.)
- Agitación física agresiva (morder, arañar, pegar, patear, escupir, lanzar objetos, etc.)
- Agitación verbal agresiva (insultos, gritos, lenguaje procaz, etc.)

El *wandering* o *“vagabundeo”* es una conducta de deambulación frecuente y repetitiva que se relaciona con la desorientación espacial que habitualmente padecen las personas con EA. Es uno de los comportamientos más peligrosos asociados a la enfermedad, ya que los pacientes pueden perderse, fatigarse y caerse con riesgo

de lesiones (50). Se estima que afecta entre el 37% y el 60% de los pacientes (51).

Antes de considerar un tratamiento específico para la agitación/agresividad es esencial realizar una evaluación clínica amplia y detallada. Problemas como infecciones, dolor o deshidratación, trastornos sensoriales (visión o audición), exceso o carencia de estimulación ambiental y aislamiento social son comunes en estos pacientes y pueden precipitar alteraciones conductuales. Es por ello que el tratamiento de los precipitantes muchas veces resuelve dichas alteraciones sin la necesidad de instaurar otro tipo de medidas.

Existe una evidencia creciente que propone que una gran variedad de intervenciones psicosociales serían beneficiosas en el tratamiento de la agitación/agresividad de pacientes con EA debiendo considerárselas previo a la prescripción de tratamiento farmacológico: terapia de validación, terapia de reminiscencia, estimulación multisensorial, actividades estructuradas, musicoterapia, luminoterapia y aromaterapia. (52-55). Intervenciones sobre los cuidadores también pueden ser beneficiosas (56).

El tratamiento farmacológico debe ser instaurado siempre y cuando la relación riesgo/beneficio sea favorable, cuando la persona con agitación y/o los que la rodean estén en riesgo cierto o inminente y/o cuando las medidas terapéuticas no farmacológicas fueran inefectivas e insuficientes. Las drogas que han demostrado cierta eficacia son los antipsicóticos típicos y atípicos (57, 58), los inhibidores de la acetilcolinesterasa (59), la memantina (60), y los antidepresivos del grupo ISRS (principalmente citalopram y escitalopram) (61, 62, 63). La trazodona pese a ser muy utilizada no ha demostrado eficacia (64) Tampoco se recomienda el uso de ácido valproico debido a su falta de eficacia y su alta tasa de efectos adversos (65).

Trastornos del sueño

El *National Health Institute* de Estados Unidos define a los trastornos del sueño como todos los problemas relacionados con el dormir: dificultad para conciliar o mantener el sueño, tener demasiado sueño durante el día, quedarse dormido en momentos inapropiados, presentar alteraciones del ritmo sueño-vigilia y conductas anormales durante el mismo.

Durante el envejecimiento suele modificarse el patrón de sueño primario y los problemas para dormir resultan una queja común en los adultos mayores (66). Los trastornos en los pacientes con EA son similares pero en general de mayor intensidad. La prevalencia oscila entre el 27% y el 54% aunque la mayoría de los investigadores reporta una frecuencia similar a la población general (67-71). Clásicamente, los trastornos del sueño empeoran a medida que la enfermedad avanza, pero algunos datos sugieren una prevalencia con un perfil de *“U invertida”*: donde los pacientes con EA moderada mostrarían más dificultades que aquellos en estadios leves o severos de la enfermedad (72).

A pesar de ser endógenos, los ritmos circadianos bajo condiciones normales son modulados por claves

exógenas temporales (*zeitgebers*); siendo la luz la más importante ya que modula la secreción de melatonina (73). Estudios muestran que en los pacientes con EA la exposición solar se encuentra disminuida, por lo cual los cambios intrínsecos que ocurren en la EA también están relacionados con factores ambientales (74, 75).

El *sundowning* o “síndrome del atardecer” es un trastorno asociado al ritmo circadiano que se caracteriza por la aparición o incremento, al atardecer o durante la noche, de síntomas neuropsiquiátricos tales como agitación/agresividad, confusión, ansiedad, suspicacia, alucinaciones y variaciones anímicas. Representa un cuadro de muy difícil manejo para los cuidadores y afecta al 2.4%-25% de los pacientes con EA (76). Además de estas manifestaciones, siempre hay que tener en cuenta que los trastornos del sueño primarios que pueden ser comórbidos con la EA. Entre los más relevantes se encuentran el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHOS), el síndrome de piernas inquietas (SPI) y el movimiento periódico de las piernas del sueño (MPP).

La evidencia sobre tratamientos efectivos de los trastornos del sueño en esta población es escasa y poco alentadora (77). Previo a la indicación de un tratamiento es importante evaluar las posibles causas subyacentes. Dentro de los tratamientos podemos encontrar el uso de la melatonina y la luminoterapia solas o combinadas con datos alentadores sobre su uso (78, 79, 80) y las estrategias psico-educativas o conductuales que se basan en un conjunto de medidas higiénico-dietéticas destinadas a mejorar el sueño de los pacientes con EA (81, 82). Estas medidas incluyen: aumento en la actividad diurna, disminución del tiempo en cama durante el día, exposición solar, rutinas estructuradas en relación a los horarios de sueño y disminución nocturna del ruido y la luz (83, 84, 85). Estas medidas son preferibles a las intervenciones farmacológicas, ya que garantizan mejores resultados a largo plazo y disminuyen el riesgo de efectos adversos.

Ningún fármaco tiene un claro balance riesgo/beneficio positivo en estos cuadros pese a ser utilizados frecuentemente (86). Se desaconseja fuertemente el uso de

benzodiacepinas y antihistamínicos (87, 88). Algunos antidepresivos como la mirtazapina y la trazodona de uso frecuente cuentan con pocos datos sobre su eficacia, siendo parcialmente positivos para la mirtazapina y negativos para la trazodona (89, 90). Los inhibidores de acetilcolinesterasa podrían mejorar la arquitectura y eficiencia del sueño (91, 92) pero también se asocia a insomnio o sueños vívidos (93). Por su parte, hay pocos estudios que evalúen la eficacia de los antipsicóticos para el manejo de los problemas de sueño.

Conclusión

Los SCPD de la EA tienen un importante peso específico en el impacto de la enfermedad y son frecuentemente motivo de consulta en el sistema de salud. Los SCPD pueden ser la forma de expresión de síntomas físicos o emocionales como el miedo, el dolor, la desorientación, constipación, sobre estimulación u otras necesidades insatisfechas (94). La correcta identificación y abordaje de los mismos son vitales en la concepción de un abordaje integral de la enfermedad tanto desde el punto de vista individual, familiar como sanitario. Debido a la escasa eficacia de las medidas farmacológicas es de vital importancia la capacitación de los cuidadores y personal involucrado en el cuidado de la persona afectada por la enfermedad para buscar a través de un adecuado control de los síntomas conductuales y psicológicos asociados a la demencia la mejoría de la calidad de vida del paciente y su familia sin exponer al mismo a riesgos para su salud. Sin embargo, esta labor se ve condicionada por la dificultad que existe en definir la modalidad de implementación del abordaje terapéutico no farmacológico dada la escasez de información de buena calidad sobre el tema. Esto se debe a grandes dificultades metodológicas en esta línea de investigación que debe ser subsanado en futuros proyectos para poder desarrollar protocolos de tratamiento validados (95).

Pero por sobre todas las cosas esperamos que recuerden que en la enfermedad de Alzheimer, no todo es la memoria ■

Referencias bibliográficas

1. Alzheimer's Association. 2012 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement* 2012; 8 (2): 131-68.
2. Alzheimer's Disease International. Policy brief for heads of government: the global impact of dementia 2013-2050. London: ADI; 2013.
3. O'Neill S, Richly P, Bustin J, et al. diagnosis of cognitive disorders in Latin America: new technologies or more knowledge is needed. *Alzheimers Dement* 2013 Jul; 9 (4): 3-242.
4. Szulik J. Síntomas comportamentales y psicológicos de las demencias. Nuevas líneas de investigación. *Vértex* 2001, XII (44): 107-118.
5. Steinberg M, Shao H, Zandi P, Lyketsos CG, Welsh-Bohmer KA, Norton MC, et al. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(2): 170-177.
6. Ballard CG, Gauthier S, Cummings JL, Brodaty H, Grossberg GT, Robert P, et al. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2009 May; 5 (5): 245-55.
7. Rosness TA, Barca ML, Engedal K. Occurrence of depression and its correlates in early onset dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25 (7): 704-11.
8. Merriam AE, Aronson MK, Gaston P, Wey SL, Katz I. The psychiatric symptoms of Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36 (1): 7-12.
9. Starkstein SE, Mizrahi R, Power BD. Depression in Alzheimer's disease: phenomenology, clinical correlates and treatment. *Int Rev Psychiatry* 2008; 20 (4): 382-8.
10. Olin JT, Katz IR, Meyers BS, Schneider LS, Lebowitz BD. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease: rationale and background. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10 (2): 129-41.
11. Thompson S, Herrmann N, Rapoport MJ, Lanctôt KL. Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2007; 52 (4): 248-55.
12. Nelson JC, Devanand DP. A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59 (4): 577-85.
13. Weintraub D, Rosenberg PB, Drye LT, Martin BK, Frangakis C, Mintzer JE, Porsteinsson AP, et al. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease: week-24 outcomes. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18 (4): 332-40.
14. O'Connor DW, Ames D, Gardner B, King M. Psychosocial treatments of psychological symptoms in dementia: a systematic review of reports meeting quality standards. *Int Psychogeriatr* 2009; 21 (2): 241-51.
15. Robert P, Onyike CU, Leentjens AF, Dujardin K, Aalten P, Starkstein S, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *European Psychiatry* 2009; 24 (2): 98-104.
16. Galynker II, Roane DM, et al. Negative symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1995; 3: 52-59.
17. Reichman WE, Coyne AC, Amirneni S, Molino B Jr, Egan S. Negative symptoms in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1996; 153 (3): 424-426.
18. Landes AM, Sperry SD, Strauss ME. Prevalence of apathy, dysphoria, and depression in relation to dementia severity in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005 Summer; 17 (3): 342-9.
19. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46 (1): 130-135.
20. Landes AM, Sperry SD, Strauss ME, Geldmacher DS. Apathy in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49 (12): 1700-1707.
21. Clarke D, van Reekum R, Simard M, Streiner DL, Conn D, Cohen T, et al. Apathy in dementia: Clinical and sociodemographic correlates. *J Neuropsychiatry Clin neurosci* 2008; 20 (3): 337-347.
22. Lechowski L, Benoit M, Chassagne P, Vedel I, Tortrat D, Teillet L, et al. Persistent apathy in Alzheimer's disease as an independent factor of rapid functional decline: the REAL longitudinal cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24 (4): 341-346.
23. Tagariello P, Girardi P, Amore M. Depression and apathy in dementia: same syndrome or different constructs. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 49 (2): 246-249.
24. Ishizaki J, Mimura M. Dysthymia and apathy: diagnosis and treatment. *Depress Res Treat* 2011; 2011:893905.
25. Lyketsos CG, Steele C, Baker L, Galik E, Kopunek S, Steinberg M, et al. Major and minor depression in Alzheimer's disease: prevalence and impact. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9 (4): 556-561.
26. Gonzales-Salvador T, Lyketsos CG, Baker A, Hovanec L, Roques C, Brandt J, et al. Quality of life of patients with dementia in long term care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15 (2): 181-189.
27. Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M. Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147 (8): 1049-1051.
28. Boyle PA, Malloy PF. Treating apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17 (1-2): 91-99.
29. Bredman K, Brodaty H et al. Pharmacological treatment of apathy in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012; 20 (2):104-22.
30. Roda J, Morgan S, et al. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatr* 2009; 21(5): 813-824.
31. Drijgers R, Aalten P, Winogrodzka A, Verhey FR, Leentjens AF. Pharmacological treatment of apathy in neurodegenerative disease: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28 (1): 13-22.
32. Brodaty H, Burns K. Nonpharmacological management of apathy in dementia: a systematic review. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;1-16.
33. Ropacki SA, Jeste DV. Epidemiology of and Risk Factors for Psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2022-2030.
34. Tariot PN, Mack JL, Patterson MB, Edland SD, Weiner MF, Fillenbaum G, et al. Behavioral Pathology Committee of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease: the Behavior Rating Scale for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1349-1357.
35. Ellis HD, Luauté JP, Retterstol N. Delusional misidentification syndromes. *Psychopathology* 1994; 27: 117-20.
36. Jeste D, Finkel S. Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias diagnostic criteria for a distinct syndrome. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000 Winter; 8 (1): 29-34.
37. Buracchio T, Arvanitakis Z, Gorbien M. Dementia with Lewy bodies: current concepts. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20: 306-320.
38. Ballard C, Howard R. Neuroleptic drugs in dementia: benefits and harm. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 492-500.
39. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 844-54.
40. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr*

- Psychiatry* 2006; 14: 191-210.
41. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/ aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 341-8.
 42. Rodda J, Morgan S, Walker Z. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatr* 2009; 21 (5): 813-24.
 43. Cohen-Mansfield J, Billings N. Agitated behaviors in the elderly: A conceptual review. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34: 711-21.
 44. Aalten P, de Vugt ME, Lousberg R, et al. Behavioral problems in dementia: a factor analysis of the neuropsychiatric inventory. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15: 99-105.
 45. Voyer P, Verreault R, Azizah GM, Desrosiers J, Champoux N, Bédard A. Prevalence of physical and verbal aggressive behaviors and associated factors among older adults in long-term care facilities. *BMC Geriatrics* 2005 Nov 10; 5: 13.
 46. Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. IV. Disorders of behaviour. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 86-94.
 47. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on memory in aging. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 708-714.
 48. Margallo-Lana M, Swann A, O'Brien J, Fairbairn A, Reichelt K, Potkins D, et al. Prevalence and pharmacological management of behavioral and psychological symptoms amongst dementia sufferers living in care environments. *Int J Geriatric Psychiatry* 2001; 16: 39-44.
 49. Wetzels RB, Zuidema SU, de Jonghe JF, Verhey FR, Koopmans RT. Course of neuropsychiatric symptoms in residents with dementia in nursing homes over 2-year period. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010 Dec; 18 (12): 1054-65.
 50. Rabinowitz J, Davidson M, De Deyn PP, Katz I, Brodaty H, Cohen-Mansfield J. Factor analysis of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory in three large samples of nursing home patients with dementia and behavioral disturbance. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13 (11): 991-8.
 51. Moore DH, Algase DL, Powell-Cope G, Applegarth S, Beattie ER. A framework for managing wandering and preventing elopement. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2009 Jun-Jul; 24 (3): 208-219.
 52. Landau R, Werner S. Ethical aspects of using GPS for tracking people with dementia: recommendations for practice. *Int Psychogeriatrics* 2012; 24: 3,358-366.
 53. Dowling GA, Burr RL, Van Someren EJ, Hubbard EM, Luxenberg JS, Mastick J, et al. Melatonin and bright light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 239-246.
 54. Lin PW, Chan WC, Ng BF, Lam LC. Efficacy of aromatherapy (*Lavandula angustifolia*) as an intervention for agitated behaviours in Chinese older persons with dementia: a cross over randomized trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007 May; 22 (5): 405-10.
 55. Ballard CG, O'Brien JT, Reichelt K, Perry EK. Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002 Jul; 63 (7): 553-8.
 56. Hepburn KW, Lewis M, Sherman CW, Tornatore J. The Savvy Caregiver Program: Developing and testing a transportable dementia family caregiver training program. *Gerontologist* 2003; 43: 908-15.
 57. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, et al. for the CATIE-AD Study Group. Effectiveness of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 15.
 58. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS, Lebowitz BD, and Lyketsos CG, et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry* 2008 Jul; 165 (7): 844-54.
 59. Rodda J. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatrics* 2009; 21:5, 813-824.
 60. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (3): 341-8.
 61. Arbus C, Gardette V, Bui E, Cantet C, Andrieu S, Nourhashemi F, Schmitt L, et al; REAL.FR Group. Antidepressant use in Alzheimer's disease patients: results of the REAL.FR cohort. *Int Psychogeriatr* 2010 Feb; 22 (1): 120-8.
 62. Barak Y, Plopsi I, Tadger S, Paleacu D. Escitalopram versus risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with Alzheimer's disease: a randomized double-blind pilot study. *Int Psychogeriatr* 2011; Apr 15:1-5.
 63. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, Blakesley RE, Houck PR, et al. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15 (11): 942-52.
 64. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; Feb 16; (2): CD008191.
 65. Loneragan E, Luxenberg J. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Jul 8; (3): CD003945.
 66. Crowley K. Sleep and Sleep Disorders in Older Adults. *Neuropsychol Rev* 2011; 21: 41-53.
 67. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment. *JAMA* 2002 Sep 25; 288 (12): 1475-83.
 68. Hart DJ, Craig D, Compton SA, Critchlow S, Kerrigan BM, McIlroy SP, et al. A retrospective study of the behavioural and psychological symptoms of mid and late phase Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003 Nov; 18 (11): 1037-42.
 69. Ritchie K. Behavioral disturbances of dementia in ambulatory care settings. *Int Psychogeriatr* 1996; 8 Suppl 3: 439-42.
 70. McCurry SM, Logsdon RG, Teri L, Gibbons LE, Kukull WA, Bowen JD, et al. Characteristics of sleep disturbance in community-dwelling Alzheimer's disease patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999 Summer; 12 (2): 53-9.
 71. Vitiello MV, Borson S. Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: Epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 2001; 15 (10): 777-796.
 72. McCurry SM, Reynolds CF, Ancoli-Israel S, Teri L, Vitiello MV. Treatment of sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev* 2000; 4: 603-628.
 73. Dawson A, Shadan FF, Dawson A, Cronin JW, Jamil SM, Grizas AP, et al. Genotyping sleep disorders patients. *Psychiatry Investig* 2010; 7: 36-42.
 74. Campbell SS, Kripke DE, Gillin JC, Hrubovcak JC. Exposure to light in healthy elderly subjects and Alzheimer's patients. *Physiol Behav* 1988; 42: 141-144.
 75. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Jones DW, Kripke DE, Martin J, Mason W, et al. Variations in circadian rhythms of activity, sleep, and light exposure related to dementia in nursing-home patients. *Sleep* 1997; 20: 18-23.
 76. Rindlisbacher P, et al. An investigation of the sundowning syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry* 1992; 7: 15-23.
 77. Oludamilola Salami, Lyketsos C, Rao V. Treatment of sleep disturbance in Alzheimer's dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 771-782.
 78. Salami O, Lyketsos C, Rao V. Treatment of sleep disturbance

- in Alzheimer's dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011 Aug; 26 (8): 771-82.
79. Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, Schafer K, Gamst A, Grundman M, et al. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep* 2003 Nov 1; 26 (7): 893-901.
 80. Mishima K, Okawa M, Hozumi S, Hishikawa Y. Supplementary administration of artificial bright light and melatonin as potent treatment for disorganized circadian rest-activity and dysfunctional autonomic and neuroendocrine systems in institutionalized demented elderly persons. *Chronobiol Int* 2000; 17: 419-432.
 81. Bliwise DL. Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Cornerstone* 2004; 6 Suppl 1A: S16-28.
 82. Dauvilliers Y. Insomnia in patients with neurodegenerative conditions. *Sleep Med* 2007 Dec; 8 Suppl 4: S27-34.
 83. McCurry SM, Gibbons LE, Logsdon RG, Vitiello MV, Teri L. Nighttime insomnia treatment and education for Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2005 May; 53 (5): 793-802.
 84. Ouslander JG, Connell BR, Bliwise DL, Endeshaw Y, Griffiths P, Schnelle JF. A nonpharmacological intervention to improve sleep in nursing home patients: results of a controlled clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54 (1): 38-47.
 85. Alessi CA, et al. A multidimensional non-drug intervention reduced daytime sleep in nursing home residents with sleep problems. *Evid Based Med* 2005; 10: 178.
 86. Walsh JK, Schweitzer PK. Ten-year trends in the pharmacological treatment of insomnia. *Sleep* 1999; 22: 371-375.
 87. Proffen LA, Tariot PN. Pharmacologic management of agitation in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17 (1-2): 65-77.
 88. Nakra Br, Grossberg GT, Peck B. Insomnia in the elderly. *Am Fam Physician* 1991 Feb; 43 (2): 477-83.
 89. Raji MA, Brady SR. Mirtazapine for treatment of depression and comorbidities in Alzheimer disease. *Ann Pharmacother* 2001; 35 (9): 1024-1027.
 90. Lopez-Pousa S, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Turon-Estrada A, Pericot-Nierga I. Trazodone for Alzheimer's disease: a naturalistic follow-up study. *Arch Gerontol Geriatr* 2008; 47 (2): 207-215.
 91. Cooke JR, Loreda JS, Liu L, Marler M, Corey-Bloom J, Fiorentino L, et al. Acetylcholinesterase inhibitors and sleep architecture in patients with Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2006; 23 (6): 503-511.
 92. Moraes W, Poyares D, Sukys-Claudino L, Guilleminault C, Tufik S. Donepezil improves obstructive sleep apnea in Alzheimer disease: a double-blind, placebo controlled study. *Chest* 2008; 133 (3): 677-683.
 93. Shih-Bin, Yeh PY, Schenck CH. Rivastigmine-Induced REM sleep behavior disorder (RBD) in a 88-year-old man with Alzheimer's disease. *J Clin Sleep Med* 2010; 6 (2): 192-195.
 94. Cohen-Mansfield J. Non-pharmacological interventions for inappropriate behaviors in dementia: a review, summary and critique. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 361-381.
 95. Ibáñez A, Richly P, Roca M, Manes F. Methodological considerations regarding cognitive interventions in dementia. *Front. Aging Neurosci* 6: 194. doi: 10.3389/fnagi.2014.00194 (in press).