



Master Universitario di II livello in  
**“Neuropsicologia e Neuroscienze cliniche  
Diagnosi ed interventi riabilitativi in neuropsicologia e neuropsichiatria”**

**A.A. 2019/2020**

**I DISTURBI PSICOLOGICI E COMPORTAMENTALI  
DELLE DEMENZE IN UN’OTTICA  
BIOPSIOSOCIOCULTURALE**

**Candidata  
Noemi Ronchini**

## INDICE

---

INTRODUZIONE.....	4
CAPITOLO 1: INQUADRAMENTO CONCETTUALE .....	5
CAPITOLO 2: DISTURBI PSICOLOGICI E COMPORTAMENTALI NELLE DEMENZE .....	8
DIFFERENZE DEI SINTOMI COMPORTAMENTALI E PSICOLOGICI DELLA DEMENZA IN QUATTRO DEMENZE PRINCIPALI .....	10
DEMENTIA DI ALZHEIMER (AD) .....	10
DEMENTIA VASCOLARE (VaD).....	11
DEMENTIA FRONTO-TEMPORALE (FTD).....	12
DEMENTIA A CORPI DI LEWY (LBD).....	13
CAPITOLO 3: IPOTESI EZIOPATOGENETICHE .....	15
ANSIA .....	17
APATIA.....	19
DISTURBI DELL'UMORE.....	22
AGGRESSIVITÀ E IRRITABILITÀ .....	23
DISTURBI DELL'ATTIVITÀ PSICOMOTORIA .....	26
DISTURBI DELL'AREA PSICOTICA: DELIRI E ALLUCINAZIONI.....	27
DISINIBIZIONE.....	28
ALTERAZIONI NEUROVEGETATIVE: DISTURBI DEL SONNO, DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE E DEL COMPORTAMENTO SESSUALE.....	30
DISTURBI DEL SONNO .....	30
ALTERAZIONI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE .....	31
ALTERAZIONI DEL COMPORTAMENTO SESSUALE .....	32
CAPITOLO 4: TIPOLOGIE D'INTERVENTO .....	35
INTERVENTI NON FARMACOLOGICI.....	37
INTERVENTI PSICOSOCIALI .....	37
ASSISTENZA INFERMIERISTICA .....	38
ATTIVITÀ FISICA.....	38
STIMOLAZIONE SENSORIALE E MUSICOTERAPIA.....	38
ORIENTAMENTO ALLA REALTÀ E TERAPIA DI STIMOLAZIONE COGNITIVA .....	39
TERAPIA DI CONVALIDA .....	39
TERAPIA DELLA REMINISCENZA.....	39
INTERVENTI PSICOTERAPEUTICI.....	39
PSICOFARMACOTERAPIA .....	40
FARMACI ANTIDEMENZA.....	40

ANTIDEPRESSIVI.....	40
ANTIPSICOTICI.....	41
STABILIZZATORI DELL'UMORE.....	41
BENZODIAZEPINE.....	41
CONCLUSIONE.....	42
BIBLIOGRAFIA.....	43

## INTRODUZIONE

---

Negli ultimi 20 anni, i comportamenti delle persone che convivono con demenza, che altri trovano impegnativi o problematici, sono stati principalmente attribuiti alla malattia di Alzheimer e alle demenze correlate e sono stati valutati attraverso la lente biomedica dei sintomi comportamentali e psicologici della demenza. Ciò ha portato a trascurare le cause profonde di questi comportamenti, che a loro volta li lascia irrisolti. Inoltre, l'utilizzo del costrutto di BPSD ha portato alla prescrizione inappropriata di molti farmaci che si sono rivelati inefficaci nel risolvere i comportamenti perché non fanno nulla per rimediare alle cause psicosociali e ambientali sottostanti.

Il fatto che molti dei comportamenti che chiamiamo BPSD siano normali risposte umane a particolari serie di circostanze può essere dimostrato osservando i comportamenti individuali e mettendoli nel contesto.

Inizialmente il primo capitolo si concentrerà su un inquadramento generale, prendendo brevemente in considerazione, e definendo, il concetto di demenza.

Nel secondo capitolo si passerà poi alla parte “viva” del discorso, spiegando quelli che sono i disturbi psicologici e comportamentali della demenza e una breve ma considerevole differenziazione di questi nei vari tipi di demenza.

Il terzo capitolo verterà poi sulle ipotesi eziopatogenetiche che concorrono all'insorgere dei disturbi.

Infine il quarto capitolo rielaborerà il tutto all'interno della cornice biopsicosocioculturale. Rivalutare l'uso del costrutto dei BPSD e sostituirlo con un approccio incentrato sulla persona piuttosto che sulla malattia è l'obiettivo di questo elaborato e ciò potrebbe tradursi in un'assistenza migliore.

## **CAPITOLO 1: INQUADRAMENTO CONCETTUALE**

---

Con il termine demenza (Trabucchi, 2000) si definisce una sindrome clinica caratterizzata da perdita delle funzioni cognitive di entità tale da interferire con le usuali attività sociali e lavorative della persona e da rappresentare un peggioramento rispetto ad un precedente livello funzionale della persona stessa.

La demenza o decadimento demenziale può essere definita come la compromissione globale delle funzioni corticali superiori, incluse la memoria, la capacità di far fronte alla vita di ogni giorno e di svolgere le funzioni percettivo-motorie acquisite in precedenza, di conservare un comportamento socialmente adeguato alle circostanze e di controllare le proprie reazioni emotive. Inoltre per parlare di demenza vi deve essere un andamento evolutivo sistematicamente peggiorativo dimostrabile nell'arco di almeno 6/12 mesi.

Le demenze possono essere distinte in:

- 1) Forme primarie o degenerative
  - a) Demenza di Alzheimer
  - b) Malattia di Pick
  - c) Malattia di Parkinson
  - d) Malattia a Corpi di Lewy
  - e) Corea di Huntington
- 2) Forme secondarie
  - a) Demenze vascolari
  - b) Malattie infettive e/o infiammatorie (ascessi cerebrali, meningite batterica e fungina, encefalite erpetica, HIV)
  - c) Intossicazioni (lesioni da metalli pesanti, lesioni da monossido di carbonio, farmaci)
  - d) Tumori endocranici
  - e) Disordini metabolici (uremia e dialisi, ipoglicemia cronica)
  - f) Carenze alimentari e vitaminiche
  - g) Traumi

Da un punto di vista clinico si è soliti suddividere le demenze in:

- Sottocorticali (caratterizzate da un danno neuropatologico nelle regioni sottocorticali)
- Corticali (caratterizzate da un danno neuropatologico riguardo la corteccia cerebrale).

Tale sindrome comprende sintomi cognitivi e non cognitivi.

I sintomi cognitivi sono sintomi primari, cioè sono la diretta conseguenza del processo morboso cerebrale. Essi includono:

- Deficit della memoria: riguardano l'incapacità del soggetto di apprendere nuove informazioni e di richiamare quelle già apprese in precedenza;
- Afasia: è un disturbo del linguaggio, in particolare riguarda l'incapacità del soggetto di esprimersi, scrivere e comprendere il linguaggio scritto e parlato;
- Aprassia: è una compromissione nell'esecuzione di attività motorie nonostante la comprensione e la motricità rimangano inalterate;
- Agnosia: è l'incapacità del soggetto di riconoscere e identificare oggetti, in assenza di deficit sensoriali;
- Deficit del pensiero astratto e della capacità di critica: fa riferimento all'incapacità del soggetto di pianificare, organizzare, fare ragionamenti astratti, ecc.

I sintomi non cognitivi, definiti BPSD (*Behavioural and psychological symptoms of dementia*) sono sintomi comportamentali e psicologici che si riscontrano nella demenza. Essi sono sintomi secondari, cioè fanno riferimento al tentativo messo in atto dal soggetto di adattarsi ai sintomi cognitivi e ai deficit di funzionamento che ne conseguono (Finkle, 2000).

Le anomalie del comportamento sono molto frequenti, possono interessare in maniera più o meno continua, essere presenti per periodi di tempo lunghi o essere presenti in maniera fasica, quindi per un periodo di tempo e poi andar via perché trattati o perché spontaneamente vanno in remissione e sono una delle ragioni principali per cui viene chiesto aiuto in termini diagnostici e di trattamento. Non è raro che il primo contatto e la prima diagnosi di una malattia di questo tipo avvenga nel momento in cui i familiari di una persona chiedono aiuto, perché la persona ha dei comportamenti strani. Per esempio la comparsa ad un certo punto nella persona di un'ideazione delirante, è una cosa che potrebbe succedere con una certa frequenza e richiede sempre un'indagine sul fatto che si tratti di una condizione di deterioramento cognitivo. L'andamento dei sintomi è variabile nel corso della malattia, anche il tipo di sintomi che possono comparire nella storia della malattia può variare in base allo stadio in cui si trova. È possibile osservare per esempio la comparsa di sintomi di tipo ansioso-depressivo, un po' perché per quanto parziale, c'è una percezione del cambiamento che sta avvenendo e quindi il paziente può avvertire il cambiamento in corso e le difficoltà che si stanno creando, questo può provocare reazioni di tipo ansioso o depressivo. Può essere presente una condizione di apatia, una

riduzione dell'iniziativa, della partecipazione emotiva, una riduzione della quantità di cose che il paziente fa in autonomia, possono esserci sintomi psicotici.

I BPSD sono quindi un gruppo eterogeneo di sintomi da “alterazione della percezione, del contenuto del pensiero, dell'umore e del comportamento, che si osservano in pazienti con demenza” (IPA Consensus Conference, 1996).

Essi includono: alterazioni dell'umore (come depressione, labilità emotiva), ansia, sintomi psicotici (deliri, allucinazioni), sintomi neurovegetativi (alterazioni dell'appetito, del ritmo sonno-veglia), disturbi della personalità (indifferenza, apatia), disturbi dell'attività psicomotoria e comportamenti specifici (agitazione, aggressività verbale o fisica).

Il concetto di BPSD è descrittivo e non riflette un'entità diagnostica ma un'importante dimensione clinica della demenza (Lawlor, 2004). Hanno una differente espressione nelle diverse forme di demenza, il decorso non è co-lineare all'andamento dei disturbi cognitivi e funzionali della sindrome demenziale. Inoltre possono essere presenti più BPSD contemporaneamente e spesso (nel 50% dei pazienti) si può avere la risoluzione di alcuni sintomi ma se ne possono sviluppare altri (Carbone, 2009).

## CAPITOLO 2: DISTURBI PSICOLOGICI E COMPORTAMENTALI NELLE DEMENZE

---

I BPSD includono modificazioni della personalità, alterazioni dell'umore, affaccendamento, aggressività, dispercezioni, disturbi del contenuto del pensiero, disturbi dell'appetito, disturbi della sessualità, confabulazione, reazioni catastrofiche.

I sintomi comportamentali e psicologici della demenza (BPSD) come agitazione, aggressività, richiami ripetuti, disturbi del sonno, vagabondaggio e apatia colpiscono fino al 90% delle persone con demenza e sono associati a esiti negativi come angoscia sia nella persona con demenza che nel *caregiver*, degenza ospedaliera a lungo termine, uso improprio di farmaci e aumento dei costi sanitari. La cura della demenza può essere descritta come "impegnativa" quando causa disagio alla persona o ad altri (come il *caregiver* familiare), minacciando così la qualità della vita di una o entrambe le parti. Il rapporto tra BPSD e qualità della vita (aspetto molto importante dell'approccio bio-psico-sociale) varia da persona a persona. Inoltre, le caratteristiche proprie del *caregiver*, indipendentemente dalla gravità della demenza o da altri fattori del paziente, possono contribuire allo sviluppo dell'aggressività. Le risposte del *caregiver* ai BPSD variano e il modo in cui i *caregiver* accettano la loro situazione e gestiscono i problemi legati alla demenza può influenzare il decorso dei BPSD. Questo potrebbe essere il motivo per cui, anche quando le famiglie ricevono sostegno professionale, due terzi indicano un bisogno insoddisfatto associato a come affrontare il disturbo depressivo maggiore. Una recente revisione (Zanetti, 2019) riguardante la gestione del comportamento provocatorio nella demenza ha rilevato che tutti gli studi di interventi, risultati efficaci, con assistenti familiari coinvolgevano vari approcci psicoterapeutici o di consulenza rivolti all'assistente. Tuttavia, la natura e la gamma dei bisogni dei *caregiver* che vengono affrontati all'interno di questi interventi di consulenza personalizzati su misura non sono chiari, rendendo così il tipo di supporto meno facile da applicare nella gestione dei BPSD in contesti familiari (Feast, Orrell, Charlesworth, Melunsky, Poland & Moniz-Cook, 2016).

Tra i BPSD è possibile ritrovare:

- Modificazioni della personalità: si possono manifestare alterazioni del carattere, con accentuazione dei tratti caratteristici della personalità, talvolta con la comparsa di caratteristiche opposte. Dal punto di vista psicopatologico è possibile interpretare l'accentuazione dei tratti caratteristici come un tentativo del soggetto di riconfermare la propria identità; mentre la comparsa di tratti opposti come un adattamento, da parte del soggetto, alla nuova situazione creatasi;



- Alterazioni dell'umore: queste includono depressione (che è il sintomo maggiormente riportato), ansia, euforia, disforia e labilità emotiva. Da un punto di vista psicopatologico è possibile interpretare la depressione come una reazione comprensibile del soggetto alla situazione che si sta creando, mentre la mania come una negazione della perdita;
- Aggressività: essa può essere sia verbale che fisica, diretta a persone o cose. È possibile interpretarla come una reazione del soggetto a un'erronea interpretazione dei comportamenti altrui;
- Dispercezioni: possono essere secondarie a un deficit dell'attenzione o dello stato di coscienza (illusioni o falsi riconoscimenti), oppure francamente allucinatorie (di tipo visivo o uditivo). Non sono da escludere anche allucinazioni ipnagogiche, soprattutto quando il ritmo sonno-veglia è alterato. È possibile interpretare le allucinazioni come l'espressione del danno cerebrale causato dal processo morboso;
- Disturbi del contenuto del pensiero: essi includono idee prevalenti o vere e proprie idee deliranti. Possono riguardare sviluppi di personalità, conseguenti a un disturbo della memoria, a disturbi percettivi o al ridotto apporto sensoriale e/o sociale;
- Disturbi del sonno: essi includono difficoltà nell'addormentamento, risvegli precoci o frequenti durante la notte, inversione del ritmo sonno-veglia. È possibile correlare l'insonnia iniziale a un quadro ansioso e l'insonnia terminale può essere invece un'espressione di una sindrome depressiva. L'inversione del ritmo sonno-veglia lo possiamo riferire a un'alterazione dei centri neurologici che regolano i ritmi circadiani (dovuta al processo morboso cerebrale);
- Disturbi dell'appetito: includono una riduzione dell'appetito che può rientrare in un quadro depressivo;
- Disturbi della sessualità: fanno riferimento a una riduzione/assenza del desiderio sessuale nei quadri depressivi; ipersessualità, anche con comportamenti socialmente inopportuni, nei quadri di euforia/disinibizione;
- Confabulazione: fa riferimento a una produzione di falsi ricordi a riempimento delle lacune mnestiche del passato recente. La possiamo interpretare come un tentativo da parte del soggetto di mantenere la continuità nel tempo, e quindi il senso di sé, nonostante i deficit mnestici;
- Reazioni catastrofiche: fanno riferimento a reazioni eccessive a piccoli contrattempi o critiche di poco conto (ibidem).

I BPSD sono pertanto un paradigma della complessità psicogeriatrica e rappresentano un *outcome* primario nella gestione delle demenze (Finkel, 1996) in quanto possono determinare: aumento della disabilità e peggioramento delle prestazioni cognitive, aumento dello stress fisico e psichico dei *caregiver*, ridotta qualità della vita del *caregiver* e del paziente (Rodney, 2000).

## DIFFERENZE DEI SINTOMI COMPORTAMENTALI E PSICOLOGICI DELLA DEMENZA IN QUATTRO DEMENZE PRINCIPALI

---

### DEMENTIA DI ALZHEIMER (AD)

---

Nella demenza di Alzheimer è possibile trovare l'apatia, che correla con il deficit cognitivo. In genere, è preceduta da incapacità di organizzare aspetti routinari del vivere quotidiano, si esprime con la perdita di interessi per la cura personale e la diminuzione per diversi tipi di interazione (interazione sociale, iniziativa, risposta emotiva) fino al "mutismo acinetico".

Per quanto riguarda la depressione, spesso precede i disturbi cognitivi. Più marcata nei casi ad esordio precoce e con storia familiare di disturbi depressivi. Comune in soggetti molto scolarizzati. Si può esprimere in sintomi fisici, disturbi comportamentali, idee deliranti a contenuto persecutorio ed ipocondriaco.

Per quanto riguarda i disturbi d'ansia, essa può essere libera, spesso è reattiva, o associata a fobie. Di norma si esprime con l'eccessiva preoccupazione per il proprio stato di salute o paura immotivata di restare senza risorse economiche o di restare soli. Le reazioni catastrofiche compaiono nella fase lieve-moderata, vengono indicate anche come "scoppi di rabbia", sono improvvise esplosioni emotive verbali (crisi di pianto, urla), fisiche (picchiare, dare calci) in risposta a eventi o stimoli ambientali (rumore non identificato, illuminazione inadeguata), a patologie organiche (infezioni, infiammazioni), all'imbarazzo di non riuscire a svolgere un compito, o alla difficoltà di comunicazione con il *caregiver*. Sono spesso innescate da deliri, allucinazioni, dispercezioni e ansia.

L'agitazione è definita invece come una attività fisica o verbale/vocale inappropriata non conseguente a bisogni o confusione della persona. Sono presenti alterazioni neurovegetative come la riduzione dell'interesse sessuale, riduzione dell'appetito e disturbi del sonno. Infine i disturbi dell'area psicotica sono poco frequenti prima dei 65 aa, aumentano con l'età di esordio e la progressione di malattia. Tra questi si riscontrano deliri (sindrome di Capgras<sup>1</sup>, sindrome

---

<sup>1</sup> Convincimento che le persone familiari siano sostituite da impostori e/o che l'ambiente circostante sia situato in un luogo diverso da quello dove si trova.

di Fregoli<sup>2</sup>, delirio dei “doppi soggettivi<sup>3</sup>”); allucinazioni (meno comuni dei deliri e soprattutto visive); misidentificazioni (*Phantom boarder Syndrome*<sup>4</sup>, *Picture sign Syndrome*<sup>5</sup>) (Carbone, 2009).

#### DEMENZA VASCOLARE (VaD)

---

Sultzer et al. (Sultzer, Levin, Mahler, High, Cummings, 1993) hanno studiato i modelli relativi ai disturbi comportamentali nei pazienti con AD, che includevano un insieme di pazienti in comorbidità per malattie vascolari cerebrali e li hanno confrontati con quelli affetti da VaD. I risultati hanno mostrato che i pazienti con VaD avevano un aumento dell'affettività, depressione, ritiro emotivo, ritardo motorio, diminuzione della motivazione, ansia e preoccupazioni somatiche. Inoltre, la VaD era associata a una maggiore gravità dei sintomi comportamentali e a un tasso di risposta inferiore ai trattamenti antidepressivi.

Santos et al. (Santos, Bezerra, Correia, Bruscky, 2018) hanno mostrato che i pazienti con VaD sperimentavano apatia, irritabilità, ansia, depressione e disinibizione che erano i sintomi neuropsichiatrici più comuni.

Hargrave et al. (Hargrave, Geck, Reed, Mungas, 2000) hanno confrontato il tipo e i gruppi di sintomi comportamentali nel sottotipo di demenza AD rispetto al sottotipo VaD. Una diminuzione dell'affetto e un ritardo psicomotorio erano i sintomi comportamentali prevalenti e perturbatori nei pazienti con VaD.

Inoltre, Saz et al. (Saz, López-Antón, Dewey, Ventura, Martin, Marcos, De La Cámara, Quintanilla, Quetglas, Bel, 2009), in un ampio campione, hanno analizzato i diversi modelli comportamentali dei pazienti con AD rispetto a quelli con VaD. In particolare, i pazienti con VaD hanno riportato un aumento dei sintomi "affettivi". Inoltre, i sintomi psicotici erano più comuni nella demenza VaD.

Caputo et al. (Caputo, Monastero, Mariani, Santucci, Mangialasche, Camarda, Senin, 2008) hanno riportato una diminuzione del tasso di ansia nei pazienti con VaD rispetto ai pazienti con AD, ma non è stata osservata alcuna differenza in termini di depressione e apatia tra questi due tipi di demenza.

Inoltre, Ballard et al. (Ballard, Neill, O'Brien, McKeith, Ince, Perry, 2000) ha indicato che la depressione, l'ansia e/o l'apatia erano i disturbi comportamentali più comuni associati al VaD.

---

<sup>2</sup> Convinzione di riconoscere una persona familiare in soggetti che, invece, sono estranei.

<sup>3</sup> Convinzione che un'altra persona sia stata trasformata fisicamente nel proprio sé.

<sup>4</sup> Presenza di estranei (fantasmi) che vivono nella propria casa.

<sup>5</sup> Il paziente immagina che gli eventi della TV si verificano nella propria casa.

In linea con tutte le nozioni di cui sopra, si potrebbe ipotizzare che i pazienti con VaD abbiano disturbi comportamentali altamente perturbati rispetto ai pazienti AD. Vale a dire, l'associazione presunta di specifici *cluster* comportamentali al VaD sembra includere ritardo psicomotorio, ansia, depressione con senso di colpa e preoccupazione somatica, insonnia precoce e disturbi somatici generali (Federoff, Starkstein, Parikh, Price, Robinson, 1991), sebbene la natura speculativa di questa associazione abbia limitato la generalizzabilità dei risultati.

#### DEMENZA FRONTO-TEMPORALE (FTD)

Il danno alle cellule nervose causato dalla demenza frontotemporale porta alla perdita di funzioni in queste regioni del cervello, che causano in modo variabile il deterioramento del comportamento, della personalità e/o difficoltà nel produrre o comprendere il linguaggio.

La demenza frontotemporale variante comportamentale (bvFTD) è una malattia neurodegenerativa caratterizzata da precoci cambiamenti progressivi nel comportamento, nella condotta sociale, nell'elaborazione emotiva e in specifici disturbi cognitivi (Rascovsky, Hodges, Knopman, Mendez, Kramer, Neuhaus, 2011).

In questo tipo di demenza i disturbi comportamentali dominano il quadro clinico e possono precedere di anni la demenza o rappresentare i sintomi d'esordio, essere per lungo tempo l'unica manifestazione.

Comportamenti socialmente inappropriati come familiarità inappropriata o mancanza di distanza (fissare o toccare il medico, fare commenti o scherzi inappropriati, essere inadeguatamente gioviale) durante l'anamnesi o durante la valutazione cognitiva (uscire dalla stanza, sorridere, alzando le spalle) sono spesso segni sottili di disinibizione comportamentale precoce in bvFTD. Le difficoltà nell'inibire stimoli irrilevanti sono spesso considerate una caratteristica chiave di bvFTD e i pazienti spesso hanno difficoltà a concentrarsi su un compito a causa di distrattori, un sintomo che è stato collegato alla "dipendenza ambientale" (Flanagan, Lagarde, Hahn, Guichart-Gomez, Sarazin, Hornberger, 2018) e all'aumento del pensiero e del comportamento legati allo stimolo (O'Callaghan, Shine, Hodges, Andrews-Hanna, Irish, 2019).

L'evidenza aneddotica suggerisce anche che i pazienti con bvFTD possono avere cambiamenti precoci riguardo all'umorismo, che può essere visto come una "perdita di buone maniere" da altri (cioè, i pazienti tendono a fare battute grossolane o preferiscono l'umorismo "slapstick") (Clark, Nicholas, Gordon, Golden, Cohen, Woodward, 2015). In alcuni casi, i pazienti presentano un comportamento dissociale più evidente (commenti sessisti, aggressività

palese) o azioni criminali anche nelle fasi iniziali della malattia (Diehl-Schmid, Perneczky, Koch, Nedopil, Kurz, 2013).

In quanto sindrome comportamentale, l'apatia può manifestarsi come una serie di concetti, come ottundimento emotivo, scarsa iniziazione o persistenza, indifferenza alle scelte, ridotta curiosità, mancanza di interesse e attività, difficoltà nell'attuazione delle azioni e ritiro sociale.

L'immobilità e la riduzione dei livelli di attività diurna, ad esempio, sono osservati in quasi tutti i pazienti con bvFTD e sono una delle principali fonti di angoscia del *caregiver* (Merrilees, Dowling, Hubbard, Mastick, Ketelle, Miller, 2013).

È importante sottolineare che l'apatia / inerzia (cioè, sintomi "negativi") così come comportamenti disinibiti, agitati o impulsivi (cioè, sintomi "positivi") non sono contraddizioni, ma sono spesso presenti in concomitanza nei pazienti con bvFTD e possono essere attivati in modo differenziale da alcuni indizi situazionali (Lansdall, Coyle-Gilchrist, Jones, Rodríguez, Wilcox, Wehmann, 2017).

I pazienti con bvFTD spesso diventano rigidi e inflessibili riguardo alle routine quotidiane, che vogliono preservare, e una proporzione sostanziale sviluppa rituali o comportamenti insoliti come l'accumulo o la raccolta, in modo simile a quanto è possibile osservare nei disturbi ossessivo-compulsivi (Perry, Whitwell, Boeve, Pankratz, Knopman, Petersen, 2012).

#### DEMENTZA A CORPI DI LEWY (LBD)

Nelle persone con demenza a corpi di Lewy (LBD) la gravità dei sintomi può variare da persona a persona. Nel corso della malattia, qualsiasi cambiamento improvviso o importante nell'abilità o nel comportamento funzionale deve essere segnalato. I sintomi più comuni includono cambiamenti nella cognizione, movimento, sonno e comportamento.

I sintomi psicotico-allucinatori quali allucinazioni visive (spesso affiancate ad allucinazioni uditive), deliri, apatia e stato ansioso, sono molto comuni ed evidenti nelle fasi precoci di malattia e tendono a persistere nel tempo. Le allucinazioni sono per lo più visive, dettagliate, spesso ad esordio notturno, ricorrenti.

Differentemente da quanto è possibile osservare nei pazienti con AD, i pazienti con DLB riportano un maggior numero di allucinazioni, lamentano un maggior numero di episodi, sono maggiormente disturbati dalle loro psicosi e riferiscono una maggior persistenza dei sintomi.

Oltre alle allucinazioni, sono riscontrabili deliri paranoidei e soprattutto misidentificazioni. Questi possono manifestarsi sotto varie forme come la sindrome di Capgras, misidentificazione di immagini visive e misidentificazione di immagini riflesse (Aarsland, Ballard, Larsen, McKeith, 2001).

I disturbi del sonno sono comuni nelle persone con LBD ma spesso non sono diagnosticati. I disturbi legati al sonno possono includere: disturbo del comportamento del sonno REM, una condizione in cui una persona sembra recitare i sogni mentre dorme; eccessiva sonnolenza diurna, e quindi potrebbe dormire due o più ore durante il giorno; insonnia, difficoltà ad addormentarsi o mantener e il sonno o svegliarsi troppo presto; sindrome delle gambe senza riposo, una condizione in cui una persona, mentre dorme, sente il bisogno di muovere le gambe per fermare sensazioni spiacevoli e insolite.

I cambiamenti nel comportamento e nell'umore sono possibili nella LBD e possono peggiorare con il declino della cognizione. Queste modifiche possono includere: depressione, una sensazione persistente di tristezza, inutilità o incapacità di godersi le attività, spesso con difficoltà a dormire o mangiare; apatia, mancanza di interesse per le normali attività o eventi quotidiani, minore interazione sociale; ansia, profonda apprensione, incertezza o paura per un evento o situazione futuri; agitazione, irrequietezza.

### **CAPITOLO 3: IPOTESI EZIOPATOGENETICHE**

---

Gli eventi o i cambiamenti in una persona spesso giocano un ruolo nello scatenare i sintomi comportamentali. Il cambiamento può essere stressante per chiunque e può esserlo ancor di più per una persona con demenza. Le situazioni che possono influenzare l'insorgenza dei BPSD sono multiple (Fig. 1), e sono:

- **Biologiche:** dipendono cioè dalla sede in cui sono maggiormente localizzate le lesioni tipiche della malattia, da fattori genetici, dalla contemporanea presenza di altre malattie, dai neurotrasmettitori coinvolti;
- **Psichiche:** come la personalità pre-morbosa e la predisposizione;
- **Interpersonali:** lo stress del *caregiver* incide molto sull'insorgenza dei BPSD;
- **Ambientali:** come ad esempio un ambiente troppo rumoroso, poco illuminato o troppo illuminato, un cambiamento di residenza.

**Biologiche:** le lesioni cerebrali correlate alla demenza e i cambiamenti nella neurotrasmissione sono stati collegati a specifici BPSD (Milwaukee, 2010). Il loro effetto può essere moderato da altri fattori biologici come la comorbidità o fattori correlati al trattamento, così come il patrimonio genetico dell'individuo. Sono stati condotti molti studi neuroanatomici che collegano i BPSD alle lesioni cerebrali correlate alla demenza. Ad esempio, l'apatia è stata associata a ipoperfusione nella corteccia cingolata anteriore e nelle strutture fronto-subcorticali dando origine a un modello di disconnessione di apatia tra la corteccia prefrontale e i nuclei talamici mediodorsali e anteriori (Torso, Serra, Giulietti 2015). Tuttavia è stato anche riscontrato che l'ipoperfusione nei lobi frontali o temporali è correlata all'aggressività e alla psicosi. Una varietà di parametri funzionali e strutturali tra cui, ad esempio, cambiamenti della sostanza bianca (Makovac, Serra, Spano, 2016) atrofia e danno vascolare potrebbero contribuire ai BPSD (Tokuchi, Hishikawa, Sato, 2016).

È stato scoperto anche che i cambiamenti nella neurotrasmissione e nella neuromodulazione sono correlati ai BPSD. Per esempio nell'AD, i cambiamenti dell'attività colinergica nella corteccia frontale e temporale possono essere collegati ad attività motoria aberrante e comportamento aggressivo (Minger, Esiri, McDonald, 2000). Numerosi risultati suggeriscono inoltre una vulnerabilità genetica per BPSD, sebbene questo campo di ricerca sia ancora agli inizi.

Anche i disturbi fisici sono spesso un elemento centrale nella comprensione dei BPSD e devono essere valutati e trattati di conseguenza (Tible, 2016). Tra le cause somatiche più

frequenti vi sono dolore, infezioni, squilibri elettrolitici o disturbi metabolici, ritenzione urinaria, costipazione e altri.

**Prospettiva psicologica e ambientale:** è possibile considerare i BPSD come il risultato di fattori di stress combinati con grandi variabili di vulnerabilità. È facile immaginare una serie di fattori psicologici e sistemici.

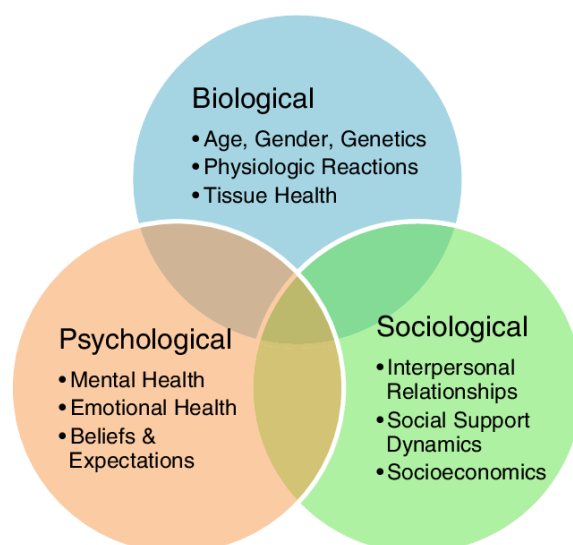
I cambiamenti di personalità si verificano quando si sviluppa la demenza. Inoltre vi è una crescente evidenza che la personalità contribuisce all'espressione clinica della demenza. Pertanto, alcuni tratti di personalità possono favorire o al contrario proteggere, dai BPSD (Von Gunten, Pocnet, Rossier, 2009).

Eventi di vita stressanti nell'infanzia o nell'età adulta possono favorire i BPSD nella demenza attraverso una maggiore vulnerabilità correlata all'ipotrofia dell'ippocampo e all'inibizione comportamentale o all'attaccamento insicuro (Herrmann, Lanctôt, Khan, 2004). Un comportamento di attaccamento manifesto verso un membro della famiglia o uno sconosciuto è stato evidenziato nei residenti di vecchie case di cura a seconda del grado di deterioramento cognitivo, suggerendo che la demenza corrodeva i sentimenti di sicurezza e attivava comportamenti di attaccamento (Bradley, Cafferty, 2001).

**Rischi ambientali:** è probabile che fattori ambientali, sia fisici che sociali, precipitino i BPSD. Pertanto livelli più bassi di BPSD sono stati associati al benessere dei residenti nelle case di cura, che a sua volta è correlato a caratteristiche ambientali come caratteristiche di sicurezza discrete, varietà di spazi in ambienti, stanze singole disponibili, piccole dimensioni della struttura e ottimizzazione dei livelli di stimolazione, tenendo conto delle capacità di ciascun paziente (Milwaukee, 2010).

Allo stesso modo, il disagio dei *caregivers* può esacerbare i BPSDA e la discordia familiare o la comunicazione alterata in famiglia, deve essere valutata (Fujii, Butler, Sasaki, 2014).





**Figura 1: Modello biopsicosociale (Cormack, 2019)**

I paragrafi seguenti, illustreranno i vari disturbi, i quali verranno analizzati tenendo conto di questi diversi fattori. Sarà possibile notare come, questi non verranno presentati per categorie diagnostiche, né raggruppati per dimensioni sulla base di eziologia o manifestazioni simili, ciò perché per poter comprendere al meglio questa tipologia di disturbi, non è possibile pensarli come “contenitori isolati”, ma è necessario adottare una prospettiva che tenga conto del fatto che essi possono concatenarsi l’uno all’altro in qualsiasi fase di malattia.

## ANSIA

---

“L’ansia normale o allerta è uno stato di attivazione psicofisica che caratterizza le situazioni in cui il soggetto si confronta con la valutazione del rischio riguardo a un pericolo/problema non contingente ma potenziale” (Blundo, 2016).

Questo permette di ponderare la relazione costo-beneficio relativo a situazioni future e permette inoltre di adottare la strategia più adattiva al contesto e alla situazione.

Il fatto che le persone e gli altri animali esibiscano ansie fluttuanti indica che hanno una capacità innata di fare esperienza della paura. In altre parole, la capacità di diventare ansiosi è parte dell’evoluta cassetta degli attrezzi emotiva del cervello. (Panksepp, Biven, 2014).

Da un punto di vista neuroanatomico le strutture implicate nei meccanismi ansiogeni sono: amigdala, sistema limbico e corteccia prefrontale. Oltre a queste, altre 2 sono le strutture coinvolte: il sistema setto-ippocampale e il nucleo della stria terminale. Il primo è un sistema deputato alla regolazione del comportamento, in particolare alla sua inibizione. Tale sistema funge da strumento di integrazione perché dapprima valuta la presenza di segnali minacciosi, poi affronta il problema acquisendo ulteriori informazioni dall’ambiente e dai magazzini di memoria in cui sono depositati gli esiti relativi a esperienze passate. Mentre il nucleo della stria

terminale è parte dell'amigdala estesa (Walker et al., 2003) e le sue efferenze sono sovrapponibili a quelle dell'amigdala mentre le afferenze ricevono input dalla corteccia cerebrale (Blundo, 2016).

Se lo stimolo venisse valutato in modo errato, ciò potrebbe comportare l'insorgenza dell'ansia patologica. In tal caso si attiverebbero delle modificazioni fisiologiche che causerebbero difficoltà a ricordare informazioni rilevanti, mancanza di concentrazione, perdita di obiettività nella valutazione delle situazioni. Pertanto il risultato è l'incapacità da parte del soggetto a mettere in atto strategie di *problem solving*. Tra i sintomi e i segni psicologici che è possibile riscontrare vi sono: risposta esagerata di allarme, difficoltà ad addormentarsi, irritabilità e agitazione psicomotoria (Ibidem).

La paura priva di oggetto è tipica dell'ansia cronica che scaturisce direttamente da un'iperattivazione del sistema della paura di processo primario piuttosto che dalla realtà effettiva della situazione (Panksepp, Biven, 2014).

È terribile essere costantemente consumati da persistenti sentimenti di ansia che turbano il soggetto, distruggendo ogni senso di sicurezza nel mondo (cosa che accade nel paziente con demenza, il quale non sentendosi più al sicuro si rifugia nella sua realtà soggettiva). Tali sentimenti sono generati da un sistema cerebrale primario coerente, che va dal grigio periacqueduttale (PAG) fino all'amigdala, e viceversa. Questo sistema produce terrore quando è attivato precipitosamente, e promuove ansia cronica in risposta a un'attivazione più debole e più duratura (Mobbs et al., 2007).

Gli esperimenti di stimolazione elettrica hanno rivelato che il sistema innato della paura è una via a doppio senso che va dalle zone centrali dell'amigdala all'ipotalamo anteriore e mediale, circondando il terzo ventricolo, e da lì alle specifiche aree del PAG all'interno del mesencefalo. Il sistema della paura include specifici *output* autonomici e comportamentali che controllano i sintomi fisiologici della paura (come i palmi sudati, il battito cardiaco rapido, il congelarsi e lo scappare) (Panksepp, Biven, 2014).

Gli esseri umani che sono stati stimolati in tali aree cerebrali riferiscono in modo consistente un repentino attacco di paura e ansia (Nashold et al., 1969). In un altro studio che osservava i cambiamenti psicologici indotti dalla stimolazione elettrica del grigio periventricolare negli esseri umani (Amano et al., 1979), i pazienti riferivano "un inaspettato sentimento d'incertezza molto simile all'entrare in un tunnel lungo e buio", la sensazione di trovarsi vicino al mare con le "onde che arrivano da tutte le direzioni". L'attivazione del sistema della paura aveva innescato subito nella corteccia scenari di oppressione-ansia, legati forse a reali avvenimenti del passato o forse solo a storie ricordate. Non tutte le forme d'ansia sorgono dal sistema della

paura. Per esempio il sistema del panico/sofferenza, è probabilmente più importante per i sentimenti, spesso intensi, di insicurezza sociale e perdita che le persone hanno quando fanno esperienza di “attacchi di panico” piuttosto che per l’ansia anticipatoria che avviene in risposta a eventi spaventosi di tipo non sociale. Rispetto alla programmazione della paura nelle regioni cerebrali superiori, i ricercatori potrebbero considerare che presto nella vita persino l’amigdala e le strutture del lobo temporale correlate potrebbero aver bisogno tutte di essere programmate dalle strutture più profonde del sistema della paura, come il PAG e l’ipotalamo, che solo allora permetterebbero ai sistemi cerebrali superiori di valutare meglio gli stimoli e le situazioni paurose (Panksepp, Biven, 2014).

Le persone con demenza talvolta hanno paura e sono in preda all’ansia, e le cause possono essere diverse. Questi sintomi potrebbero essere dovuti alla confusione tra passato e presente (per esempio quando credono che i bambini devono ancora tornare da scuola); potrebbero essere il risultato di allucinazioni o deliri; una risposta al clima che si respira in famiglia o dipendere dalle normali preoccupazioni quotidiane.

## APATIA

---

Uno dei sistemi emotivo-istintivi più importanti del cervello è quello che consente agli animali di cercare, trovare e acquisire tutte le risorse necessarie per la sopravvivenza. L’attivazione di questo sistema della ricerca genera tutte le tipologie di comportamento di avvicinamento, ma permette anche di sentirsi bene in un modo speciale (Panksepp, Biven, 2014). L’espressione “voglia di fare” è in pieno accordo con tutti i tratti che verranno indicati nel descrivere il sistema della ricerca. Un paio di alternative potrebbero essere le espressioni “grado di coinvolgimento nel mondo” oppure “livello di attività”, ma l’espressione “voglia di fare” si pone rispetto ad esse più a monte nella catena della causalità interiore, approssimandosi meglio al posizionamento dei sistemi emotivi nelle zone più radicali del vissuto personale.

Questo sistema è ritenuto coinvolto nell’attivazione comportamentale generale, in uno stato di “desiderio” (Berridge, Robinson, 1998); nella “persistenza” del comportamento (Salamone et al., 2009); nel passaggio da un insieme di comportamenti all’altro (Oades, 1985); nel comportamento di avvicinamento semplice (Ikemoto, 2010); nell’errore di predizione della ricompensa (Schultz, Dickinson, 2000).

Il sistema della ricerca è chimicamente collegato al sistema della dopamina e genera un movimento proiettato verso il mondo, un’esplorazione attiva. Si attiva più facilmente nelle situazioni di sbilanciamento omeostatico. Può lavorare in accoppiamento con gli altri sistemi,

è probabilmente coinvolto nella loro fase appetitiva, ed appare come il loro progenitore da un punto di vista evolutivo.

Il sistema rimane attivo anche quando i bisogni corporei sono soddisfatti, con la possibilità di generare attività eccessiva in risposta alla grande quantità di stimoli della società contemporanea. La ricerca/voglia di fare energizza i processi di pensiero della corteccia cerebrale, vivacizza i sogni, e spinge le persone a soddisfare il proprio desiderio di novità.

In un paziente con demenza, le vicende personali e la consapevolezza che le sue risorse stiano diminuendo, fanno sì che il paziente abbia una visione tale per cui tutti i piani falliscono, quindi il sistema della ricerca è ipoattivo, il soggetto sperimenta una forma di depressione priva di speranza, letargia e mancanza di dinamismo.

Il sistema della ricerca di trova in uno stato di operatività pressoché continua e mantiene le persone in uno stato generale di coinvolgimento con il mondo (Panksepp, Biven, 2014).

Nelle demenze corticali e sotto-corticali, sono facilmente riscontrabili abulia e apatia (Mega et al., 1996). È possibile definire l'apatia come una riduzione di motivazione "interna" che comporta una riduzione di interesse da parte del soggetto per varie attività. Quali sono le conseguenze? Ritiro sociale, disturbo cognitivo globale proprio di tutte le malattie dementigene. L'apatia non si presenta isolatamente ma affiancata ad altri disturbi, soprattutto quelli dell'umore (Blundo, 2016).

Per poter comprendere le basi neurali dell'apatia, è necessaria comprendere le basi del comportamento finalizzato.

Da un punto di vista neuroanatomico le strutture deputate alla regolazione e modulazione di un comportamento diretto a un fine sono diverse, e comprendono strutture cortico-sottocorticali e circuiti che connettono corteccia e gangli. La funzione adattiva di un comportamento finalizzato è promuovere il benessere e la sopravvivenza del soggetto. Per far ciò è necessario che tale funzione monitori e valuti, in ogni momento, gli stimoli interocettivi ed esterocettivi che costituiscono l'esperienza. In base a risultati ottenuti dalle varie valutazioni, l'organismo sceglie le risposte più adatte. Pertanto questa "sequenza" di processi si traduce in una risposta, la quale non è altro che la traduzione della motivazione in azione. È possibile quindi sostenere che la motivazione è utile per la comprensione dei meccanismi e delle determinanti del comportamento diretto a un obiettivo. La motivazione rappresenta l'espressione di reti neurali distribuite e integrate che riflettono lo stato fluttuante dell'organismo e la sua relazione con l'ambiente (Duffy, 1997).

Levy e Dubois (2006) hanno suddiviso l'apatia in 3 tipologie: apatia emozionale-affettiva, apatia cognitiva e apatia di auto-attivazione.

L'apatia emozionale-affettiva, consegue a lesioni a carico della corteccia orbito-mediale e strutture limbiche. Queste strutture a loro volta sono connesse al circuito orbito-frontale. Gli stimoli provenienti dall'ambiente, arrivano alle aree associative posteriori in cui vengono decodificati, riconosciuti e integrati nelle diverse modalità, per poi passare alle strutture limbiche e alle strutture del circuito motivazionale (Blundo, 2016). Queste aree permettono la costruzione di una rappresentazione elaborata dell'ambiente, la quale viene processata dal lobo temporale anteriore e corteccia insulare (Willner e Scheel-Kruer, 1989). In seguito le informazioni passano all'amigdala e ippocampo (Rolls, 1992) che confrontano lo stimolo attuale con informazioni precedenti ritenute in memoria che a loro volta hanno generato effetti motivazionali (Blundo, 2016). La corteccia orbito-frontale mediale riceve informazioni da: amigdala, altre aree limbiche, corteccie sensoriali, ipotalamo e sostanza grigia acquaduttale; queste informazioni vengono poi utilizzate per modulare e regolare il comportamento in base alla componente affettiva-emozionale di origine limbica, e poi confrontate con i risultati di altre azioni. Una lesione a questa corteccia comporta appiattimento emozionale-affettivo. Pertanto il soggetto non sarà in grado di utilizzare le risposte somatiche conseguenti a determinate azioni, come fattore predittivo nella presa di decisioni per ulteriori azioni (Eslinger e Damasio, 1985). Ne consegue che il processo decisionale sarà o in balia dell'azione impulsiva tesa alla gratificazione immediata o vi sarà un blocco dell'azione.

Per quanto riguarda l'apatia cognitiva, questa consegue a lesioni a carico di corteccia prefrontale dorsolaterale e alle strutture sottocorticali connesse. Quando si parla di componente cognitiva si fa riferimento a deficit relativi alla capacità di ideazione, pianificazione e programmazione. In tali soggetti è presente un'inerzia cognitiva che gli impedisce di accedere ai magazzini di memoria, adottare strategie e pianificare un comportamento diretto a uno scopo (Blundo, 2016).

Infine l'apatia di auto-attivazione fa riferimento all'incapacità del soggetto di auto-attivare pensieri e comportamenti e consegue a una lesione ai gangli. Questa funzione di auto-attivazione è permessa da proiezioni che vanno dal nucleo pallido ventrale e dal talamo anteriore e mediodorsale fino la corteccia frontale-mediale e all'area supplementare motoria e corteccia cingolata (Ibidem).

In assenza di lesioni strutturali o decadimento cognitivo, sarà necessario prendere in considerazione come possibili cause, fattori esogeni, socio-ambientali come perdita di persone care, cambiamenti di posizione sociale o lavorativa, economica o istituzionalizzazione.

Una delle fonti principali della depressione è il dolore psicologico che consuma la mente come risultato di una sofferenza irrisolta.

L'evoluzione dei sentimenti di cura, e dei legami sociali, potrebbe essere considerato il passaggio che amplifica la capacità di provare sofferenza (Freed, Mann, 2007). I legami sociali più precoci, quando sono saldi e sicuri, alimentano la salute psicologica per tutto l'arco della vita (Bowlby, 1980). Quando le persone più anziane sono private della compagnia, tendono a sentirsi sole e tristi.

Il sistema della sofferenza ha due facce. In prima istanza, l'attivazione del sistema fa sentire le persone desolate e infelici. Ma quando l'afflizione è alleviata, è possibile sentire un profondo senso di conforto e sicurezza, probabilmente grazie al rilascio delle sostanze chimiche quali oppioidi endogeni e ossitocina.

Dal punto di vista anatomico, il sistema della sofferenza coinvolge la zona del grigio periacqueduttale (PAG), regioni del mesencefalo, il talamo dorsomediale, l'area settale ventrale, l'area preottica dorsale e i siti del nucleo del letto della stria terminale (Panksepp, Biven, 2014). Altre strutture coinvolte sono amigdala, ippocampo e altre aree del sistema limbico. Alcuni studi hanno rilevato una riduzione della densità gliale e della grandezza dei neuroni nella corteccia orbito-frontale e dorsolaterale di pazienti con depressione (Rajkowska et al., 2001), riduzioni del volume di sostanza grigia a livello della corteccia del cingolo (Kaur, 2005). Altri studi hanno rilevato la presenza di disfunzioni del sistema mediale e delle adiacenti strutture limbiche (Price, 2010).

Secondo alcuni autori è possibile definire un *continuum* i cui estremi sono dati da demenza e depressione, e all'interno di questo *continuum* è possibile rintracciare fluttuazioni dell'umore e vari stadi di deterioramento (Emery e Oxman, 1992; Folstein e McHugh, 1978).

In diversi studi sugli esseri umani, forti stimolazioni elettriche delle regioni cerebrali, che negli animali coinvolgono la circuiteria della sofferenza, possono portare le persone a uno stato di disperazione depressiva che viene meno quando cessa la stimolazione (Bejjani et al., 1999). La stimolazione di regioni cerebrali come il cingolo anteriore è un metodo per il trattamento di persone depresse che non hanno ottenuto risultati con i farmaci antidepressivi (Mayberg, 2009). Il successo di tali trattamenti potrebbe essere dovuto all'inibizione di alcuni dei meccanismi cerebrali di livello superiore della sofferenza. Lesioni cerebrali di vario tipo che sono state indotte terapeutamente per migliorare la condizione di persone, la cui depressione era refrattaria al trattamento farmacologico, possono avere effetto in virtù dei danni arrecati ai circuiti cerebrali della sofferenza (Coenen et al., 2011).

Squilibri nel sistema pituitario surrenale CRF<sup>6</sup>-ACTH-cortisolo possono comportare un esaurimento delle sostanze chimiche note come ammine biogene, in particolare norepinefrina (NE), serotonina (5-HT) e dopamina (DA). Il rilascio di CRF attiva i sistemi neuronali. Se questo rilascio è prolungato, le risorse chimiche sinaptiche si esauriscono e questo comporterebbe diversi cambiamenti come la depressione. Pertanto la somministrazione di bloccanti dei recettori di CRF contrasterebbero la depressione (Holsboer, Ising, 2008).

La relazione tra depressione e demenza è complessa e non sempre riferibile a un unico *movens*. È possibile sostenere però, che la depressione possa associarsi a deficit cognitivi e che in corso di demenza siano presenti, in certi casi, sintomi depressivi. La depressione può presentarsi insieme ad altre malattie neurologiche o complicare patologie di interesse internistico.

Nell'anziano esiste una forte relazione fra eventi di vita stressanti (pensionamento, ridotte risorse economiche, vedovanza, trasferimento di residenza), carenza o mancanza di supporto sociale e/o interazione sociale. Pertanto la depressione può configurarsi come un fattore aggravante (Amore, 2007).

È possibile rintracciare ulteriori fattori responsabili dell'insorgenza della depressione in un paziente con demenza. Tra questi è possibile evidenziare intolleranza verso avversità psico-sociali, familiarità genetica di intolleranza alla frustrazione ambientale (Charles, 2010).

Indipendentemente dai supposti o noti meccanismi biomolecolari e dalle differenti alterazioni neuropatologiche, il vissuto affettivo si esprime in modo eterogeneo e spesso imprevedibile in virtù della riserva cognitiva e affettiva nonché della riserva socio-relazionale che a sua volta è strettamente correlata alla condizione economica e allo stato di salute globale. In altre parole, la malattia neurologica e il danno cerebrale correlato si configurano come ulteriore elemento di fragilità, la quale viene considerata una condizione essenziale per l'insorgenza del disturbo.

## AGGRESSIVITÀ E IRRITABILITÀ

---

Questi aspetti provocano l'impiego del corpo in modo distruttivo contro ciò che offende, che occupa in modo sgradito lo spazio personale e interferisce con le aspettative sul mondo circostante. Il sistema della rabbia ha una collocazione simile per tutti gli animali testati ed è adiacente a quello della ricerca e della paura. In generale la sensibilità dei diversi sistemi emotivi è differente tra i due sessi della stessa specie. Di solito le femmine sono meno inclini

---

<sup>6</sup> Fattore di rilascio della corticotropina, attivatore cerebrale principale della risposta pituitaria surrenale allo stress, ma anche circuito sottocorticale molto vasto.

alla rabbia, e sembra che la causa della maggiore assertività e aggressività dei maschi sia da ricondurre all'attività del testosterone. Corrispondentemente si osserva che il testosterone somministrato alle femmine ne aumenta l'aggressività fisica. Un comportamento tendenzialmente aggressivo può condurre a stabilire relazioni di dominanza nell'ambiente sociale circostante (Panksepp, Biven, 2014).

È possibile riscontrare uno stato agitato del soggetto, in cui per agitazione si intende uno stato caratterizzato da movimenti eccessivi e/o da attività verbale fuori dalla norma. È possibile riscontrare l'agitazione principalmente nella malattia di Alzheimer o in altri tipi di demenza. Questa agitazione può includere aggressività verbale, atteggiamenti oppositivi, grida. È spesso associata ai deliri. Grazie al CMAI, *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* (Cohen-Mansfield et al., 1989) è possibile identificarne 4 tipi: agitazione fisica, agitazione verbale, con aggressività, senza aggressività. L'agitazione fisica senza aggressività include una generale irrequietezza, *wandering*, nascondere le cose, manierismi ripetitivi, manipolazione inappropriata degli oggetti, affaccendarsi. L'agitazione fisica con aggressività include picchiare, spingere, graffiare, afferrare le persone. L'agitazione verbale senza aggressività include oppositismo, negativismo, costante richiesta di attenzione, lagnarsi. Infine l'agitazione verbale con aggressività include gridare, maledire, scoppi d'ira. Prima di essere trattata farmacologicamente bisogna innanzitutto interrogarsi sulle cause. Molti comportamenti ritenuti "aggressivi" sono in realtà l'espressione di una estrema frustrazione nel voler comunicare, senza successo, un qualcosa. L'importante è capire la natura di questo "qualcosa". Potrebbe trattarsi di dolore, noia, necessità di muoversi o cambiare ambiente. Ma anche un cambiamento nella *routine* o dei *caregivers* può essere fonte di stress.

La rabbia umana aumenta sempre nei momenti difficili, quando ci sono molte frustrazioni. Gli umori sono destinati a infiammarsi. A livello cognitivo, disaccordi irritanti possono essere all'ordine del giorno (Siegel, 2005). Ma dove si trovano le fonti cerebrali per l'impulso a stendere le braccia e colpire qualcuno, verbalmente o fisicamente?

Si potrebbero presentare una varietà di circostanze che attiveranno la collera: una limitazione dell'attività fisica o un'irritazione sulla superficie del corpo. Secondariamente, le persone si sentono arrabbiate se le aspirazioni del sistema della ricerca sono deluse (Panksepp, Biven, 2014).

Gli squilibri omeostatici stessi possono aumentare la sensibilità all'impulso. Da un punto di vista neuroanatomico, le fonti cerebrali del sistema della collera sono state spiegate in modo esaustivo da Alan Siegel (2005), secondo il quale il sistema della collera va dalle aree modali all'amigdala per poi scendere lungo il percorso semicircolare della stria



terminale fino all'ipotalamo mediale e infine alle aree specifiche del grigio periacqueduttale (King, 1961; Hitchcock, Cairns, 1973).

È possibile evidenziare diverse situazioni che possono rendere il sistema della collera più sensibile, come ad esempio un aumento della pressione sanguigna (Mancia, Zanchetti, 1981); oppure l'insorgenza di patologie cerebrali che vanno a ledere i circuiti rilevanti per la collera attivandolo sempre di più, in modo tale che le persone esibiscano comportamenti aggressivi spontanei, apparentemente privi di scopo (Blumer, 2000).

Il sistema della collera è un sistema gerarchico e le aree più profonde sono quelle maggiormente implicate nella realizzazione di azioni aggressive. La collera evocata dal PAG non è diminuita da nessuna delle regioni cerebrali superiori, l'ipotalamo mediale o l'amigdala (DeMolina, Hunsperger, 1962). Danni al PAG o all'ipotalamo mediale possono eliminare la collera evocata dall'amigdala, mentre danni alla parte centrale del sistema, l'ipotalamo, bloccano la collera dell'amigdala ma non del PAG. È importante sottolineare che la porzione ipotalamica del sistema della collera è vicina sia al circuito della ricerca (concentrato nelle regioni dorsolaterali), sia al circuito della paura (concentrato nelle regioni ventromediali). È possibile pertanto che stimolando il sistema della collera, vengano stimolati anche i sistemi adiacenti. Per esempio, una stimolazione simultanea del sistema della collera e della ricerca spiegherebbe in che modo le persone riescono a stimolare autonomamente siti che comportano aggressioni colleriche. Mentre una simultanea attivazione del sistema della collera e della paura potrebbe comportare atteggiamenti più difensivi e più avversione della sola collera (Panksepp, Biven, 2014).

Per quanto riguarda invece le sostanze chimiche implicate in questo sistema, è possibile sottolineare l'azione di testosterone, sostanza P, norepinefrina (NE), glutammato, l'acetilcolina e l'ossido nitrico sinteasi (Ibidem).

Il soggetto reagisce ad una situazione che gli incute paura, senso di pericolo e frustrazione. Può spaventarlo una posizione sbagliata di chi lo assiste, o un atteggiamento che vive come troppo dominante. Altre volte la causa potrebbe essere ricercata in un insuccesso nelle attività della vita quotidiana: allacciare i bottoni, aprire i cassetti. L'incapacità genera frustrazione. Anche cambiamenti improvvisi dell'ambiente possono essere una causa: rumori acuti e troppo forti, oscurità o luce eccessive, stimolazioni allarmanti. In alcuni casi l'aggressività può costituire il segnale che il soggetto ha un problema fisico: dolore, stitichezza, infezione. Infine anche l'assunzione di alcuni farmaci può contribuire alla manifestazione della sintomatologia.

È possibile distinguere due situazioni:

- Il vagabondaggio, che fa riferimento alla necessità del paziente di spostarsi e andare altrove (*wandering*), cosa che a volte viene verbalizzata (per esempio “nella vecchia casa”, ma non esiste più);
- Gli affaccendamenti, come per esempio ripiegare più volte su sé stesso un pezzo di stoffa.

Alcuni di questi aspetti possono rientrare in tratti ossessivo-compulsivi sintomatici della malattia cerebrale sottostante (Blundo, 2016).

Il vagabondaggio è più frequente nelle ore in cui il soggetto, ora malato, era solito compiere le attività principali della giornata. Spesso il paziente tende a riporre vecchie abitudini come recarsi al lavoro, riordinare la cucina, uscire per fare la spesa. Il malato non è in grado di esprimere il motivo di questa persistente ricerca di qualcosa che non sembra mai trovare. Molteplici sono gli avvenimenti che possono scatenare o peggiorare il quadro pre-esistente. Un ambiente diverso o poco familiare, l'arrivo di ospiti, il transitorio allontanamento del *caregiver*. Si possono identificare anche delle cause organiche, come uno stato infettivo o il dolore, in grado di favorire il vagabondaggio. Molto spesso una delle componenti alla base di questo disturbo è l'ansia.

Mentre gli affaccendamenti indicano tutti quei gesti e movimenti ripetitivi svolti senza una finalità apparente. Il soggetto appare indaffarato in attività prive di un fine logico, di cui non sempre è facile comprenderne il senso, ma che lo vedono impegnato in una continua ripetizione

È possibile inquadrare l'attività psicomotoria come la risultante della spinta all'azione, la quale viene controllata da input motivazionali che possono essere sia interni che esterni, ma anche da feedback di informazioni relative alla percezione e alla fatica. Gli input motivazionali derivano dal sistema della ricerca (Solms e Turnbull, 2004).

Se questo sistema è meno gravemente iperstimolato, genera dei comportamenti privi di un apparente scopo esterno. Tali comportamenti sono ripetitivi e appaiono ritualizzati. Tali comportamenti si riducono per effetto dei bloccanti della dopamina, così come a causa di lesioni all'ipotalamo laterale, di manipolazioni che disattivano o danneggiano il sistema della ricerca (Wayner et al., 1981).

È possibile correlare la frequenza di tali comportamenti all'aumento della compromissione della funzionalità cognitiva dell'anziano. Inoltre essa svolge una funzione non adattiva di *coping* per proteggere la persona compromessa cognitivamente da pericoli reali o immaginari nell'ambiente. Secondo il modello di Hall e Buckwalter (*Progressively Lowered Stress*

*Threshold model*) del 1987, è possibile ipotizzare che con l'avanzamento della demenza, la soglia tra il comportamento di base (normale) e agitato si restringa. Questo modello si è evoluto a partire da osservazioni condotte su pazienti con demenza, ed è stato contestualizzato all'interno della relazione ambiente-persona. Con l'aumento delle compromissioni a carico di aree deputate all'elaborazione di input sensoriali, la persona è sempre più esposta a un maggior rischio di mettere in atto comportamenti agitati e aberranti. La tipologia di *stressor*, sia a livello di quantità che di qualità, contribuisce all'aumento di tali comportamenti.

Comportamenti iperattivi possono essere correlati all'atteggiamento del *caregiver*, il quale è la persona più importante che si prende cura del malato (Riello et al., 2002). Ma non solo, le possibili cause sarebbero da rintracciarsi anche in una difficoltà del soggetto ad adeguarsi a situazioni nuove, una situazione clinica che provoca dolore o disagio, può esservi in gioco anche l'assunzione di farmaci mal tollerati. Occorre quindi prendere in considerazione la causa scatenante al fine di limitarne le conseguenze.

#### DISTURBI DELL'AREA PSICOTICA: DELIRI E ALLUCINAZIONI

I disturbi dell'area psicotica fanno riferimento ad alterazioni del pensiero (deliri) e della percezione (allucinazioni). L'importanza data a questi sintomi viene evidenziata dalle ricadute in termini di sofferenza e costi sociali che tali sintomi hanno sul paziente stesso, sulle persone che lo assistono e sulla società.

Sia i disturbi del comportamento che quelli psicotici, contribuiscono allo stress nel *caregiver* e sono considerati dei predittori del declino funzionale del malato e della sua istituzionalizzazione. Tra i malati di Alzheimer si riscontra un 40% dei soggetti con disturbi di questo tipo, i quali manifestano un repentino declino dello stato cognitivo e una maggior insorgenza di disturbi di altro tipo come agitazione, episodi di aggressività verbale e fisica e ansia. I sintomi psicotici che è possibile rintracciare con maggior frequenza nei soggetti con demenza sono i deliri o falsi convincimenti di tipo persecutorio; deliri di furto, di gelosia, convincimento che qualche estraneo sia in casa; false identificazioni del coniuge o di un familiare; il mancato riconoscimento della propria abitazione.

Mentre per quanto riguarda le allucinazioni, quelle maggiormente riscontrate sono quelle uditive e visive (rare quelle olfattive e tattili). Il contenuto tipico delle allucinazioni nei pazienti con demenza fanno riferimento alla visione di una persona del passato (ad esempio i propri parenti deceduti), intrusi, animali o oggetti inanimati. Nella demenza di Alzheimer si riscontrano deliri di furto correlati forse al fatto che i deficit delle funzioni mnestiche nel pz lo condurrebbero ad attribuire ad altri la responsabilità della perdita di oggetti che invece sono

stati riposti dal paziente stesso in posti inusuali. L'inserimento di assistenti professionali nella cura del malato, può contribuire alla manifestazione dei deliri di latrocinio.

Nella demenza di Alzheimer, l'insorgenza dei deliri, potrebbe essere correlata ad una atrofia fronto-temporale prevalente a destra. Mentre lo sviluppo delle misidentificazioni potrebbe essere promosso dalla degenerazione di aree deputate al riconoscimento (Forstl et al., 1994).

È possibile riscontrare i deliri anche nella demenza fronto-temporale (Mendez et al., 2008) anche se con minor probabilità rispetto la demenza di Alzheimer e la demenza a corpi di Lewy (Omar et al., 2009).

I deliri psicotici insorgono all'estremità opposta dello spettro della ricerca, riflettendo tendenze psicologiche eccessive quando il sistema è stimolato in modo massiccio dalla dopamina (Grace, 1991). Quando la corteccia frontale, che è sede di elaborazione della memoria di lavoro, è iperstimolata, genera pensieri originali su come funziona il mondo. Potrebbe portare qualcuno a intravedere dei nessi significativi o causali, dove ci sono soltanto correlazioni, o nemmeno queste. Quando accade ciò, l'attività di pensiero assume forme incontrollate, portando a conclusioni avventate e spesso erranee. In queste situazioni, la mente è la sede perfetta per i deliri (Solms, 2002).

È stata ipotizzata un'associazione fra sistemi dopaminergici e colinergici alla base delle allucinazioni. In particolare viene considerato l'esaurimento dell'acetilcolina corticale, correlato alla gravità delle manifestazioni allucinatorie visive. Questo perché l'acetilcolina ha un ruolo importante nella modulazione del processo cerebrale di conversione di uno stimolo visivo in una percezione avente significato (Yu e Dayan, 2002). Secondo studi di stimolazione elettrica, la stimolazione del lobo occipitale produce allucinazioni visive come flash colorati o luci scintillanti. Mentre è possibile riscontrare allucinazioni visive più complesse quando la stimolazione è più profonda o spostata verso aree temporo-occipitali, soprattutto di destra. Mentre una stimolazione del lobo temporale potrebbe comportare l'insorgenza di allucinazioni uditive, visive e gustative complesse (Blundo, 2016).

## DISINIBIZIONE

---

Per disinibizione si intende dei comportamenti socialmente inaccettabili, attivati in luoghi e tempi inappropriati (per esempio spogliarsi in pubblico). Sono correlati a scarsa critica, attenzione concentrata solo sulla propria persona e impulsività. Questi fenomeni sono spesso riscontrati nella demenza fronto-temporale variante frontale, in cui è stata rintracciata una ipoperfusione orbito-frontale posteriore (Peters et al., 2006; Scharre et al., 1996). È possibile riscontrare la disinibizione anche nella demenza a corpi di Lewy, dovuta a una disfunzione

fronto-sottocorticale propria della patologia. La disinibizione può essere considerata la base per i comportamenti impulsivi e compulsivi, forse dovuto da una disfunzione nel controllo corticale “*top-down*” dei circuiti fronto-striatali o dell’iperattivazione del circuito striatale (Blundo, 2016).

Alla base di comportamenti disfunzionali, sembra esservi una disfunzione delle funzioni esecutive mediate dalla corteccia frontale. Ci sono studi che evidenziano il ruolo di specifici circuiti fronto-cortico-striatali nella regolazione di segnali di stop e di controllo dell’inibizione. Una lesione a carico della corteccia orbito-frontale, comporta la perdita della capacità di mantenere e integrare informazioni sensoriali, emotive e cognitive, importanti al fine di guidare la messa in atto di comportamenti adattivi e funzionali, determinando deficit dell’autoregolazione (ibidem). I pazienti con disinibizione, “sanno ma non sentono”, cioè “sanno” come dovrebbero agire, ma non “sentono” il loro agire (Damasio, 1994). Questo aspetto può essere spiegato in questi pazienti da una preservata intelligenza cognitiva, ma da una compromissione dell’intelligenza sociale ed emozionale: conoscono le norme sociali ma non riescono a rispettarle nella vita quotidiana.

Vi è una fitta rete di connessioni con diverse aree (ipotalamo, amigdala, aree associative visive, uditive e somato-sensoriali) grazie alle quali i lobi frontali ricevono sia informazioni relative agli stati motivazionali ed emozionali sia informazioni relative al mondo esterno. Grazie a queste connessioni, i lobi frontali regolano gli stati emotivi in base alle condizioni esterne ed interne alla persona al fine di consentire un adattamento funzionale all’ambiente. Lesioni in tali aree possono condurre ad una mancata integrazione di tali informazioni che potrebbero spiegare le condotte inappropriate e l’incapacità di anticipazione presente in lesioni frontali.

La manifestazione fenomenologica dei disturbi del comportamento dipende da vari fattori: la sede della lesione, l’estensione e la localizzazione. Pertanto tali disturbi risultano essere molto eterogenei. Oltre alla componente biologica, è importante tenere in considerazione alcuni fattori che non hanno una diretta relazione con il danno cerebrale, e possono essere: personalità premorbosa, variabili psicologiche ed ambientali. Inoltre i disturbi comportamentali possono essere complicati anche da deficit cognitivi associati alle lesioni frontali (Grossi, Trojano, 2013).

## DISTURBI DEL SONNO

---

Nell'arco della loro vita, gli esseri umani, hanno sviluppato un orologio biologico interno, che gli permette di modulare le funzioni biologiche in relazione alle variazioni ambientali. Tra queste funzioni vi è il sonno, che è uno stato fisiologico reversibile, caratterizzato da una riduzione del movimento e da una riduzione delle risposte agli stimoli (Blundo, 2016).

Nell'età senile, sono state riscontrate modificazioni qualitative e quantitative del sonno, con insonnia preminente: in particolare è stata evidenziata una diminuzione del sonno REM, diminuzione del sonno a onde lente e aumento dei risvegli notturni. Le strutture nervose che generano il sonno a onde lente sono situate in parti del cervello più recenti rispetto a quelle che gestiscono lo stato normale di veglia, mentre le strutture nervose che gestiscono il sonno REM sono situate ad un livello più arcaico (Panksepp, Biven 2014). Questo è uno dei motivi per cui Panksepp propone l'ipotesi che le strutture generative del sonno REM derivino da una modalità primitiva di veglia. Ciò viene dimostrato parzialmente in ciò che accadrebbe se, le strutture che generano atonia nei muscoli anti-gravitazionali principali, venissero danneggiate. In tal caso accadrebbe che durante le fasi REM, l'animale attuerebbe comportamenti emotivi completi.

Dagli studi di von Economo (1930), alla base della regolazione del ciclo sonno-veglia, vi sarebbe il nucleo soprachiasmatico, un nucleo ipotalamico che riceve afferenze dirette dalla retina, la quale ha il compito di sincronizzare i ritmi circadiani con le variazioni ambientali di luce e buio.

Mentre secondo Moruzzi e Magoun (1949), il ciclo sonno-veglia sarebbe regolato dal sistema reticolare attivatore ascendente, un sistema che ha origine nella parte superiore del tronco encefalico, accanto alla giunzione tra ponte e mesencefalo, per poi proseguire nel diencefalo in cui si divide di due parti. La prima parte è costituita da vie ascendenti che innervano il talamo e riceve afferenze da cellule colinergiche situate nel tronco encefalico (Hallanger et al., 1987; Saper et al., 2001). Mentre la seconda proietta alle aree laterali dell'ipotalamo, alle regioni mediali anteriori degli emisferi e alla corteccia, e presenta cellule monoaminergiche (Jones, 2003; Saper et al., 2001). La funzione delle cellule di questi due circuiti è promuovere l'*arousal* corticale e quindi mantenere uno stato di veglia (Blundo, 2016). Durante il sonno invece, accade che tali circuiti vengono bloccati da neuroni preottici ventrolaterali, ovvero cellule che innervano quasi tutte le strutture ipotalamiche e tronco-encefaliche e la cui funzione è la modulazione dell'attivazione della corteccia. Queste cellule sono attive durante il sonno (Gaus et al., 2002). Quindi cosa accade? Che il circuito contenente

cellule monoaminergiche e quello con i neuroni preottici si inibiscono a vicenda. Pertanto quando il soggetto è sveglio sono attive le cellule monoaminergiche e inibiscono i neuroni preottici. Mentre se il soggetto dorme è il contrario: sono attive le cellule ventrolaterali che inibiscono le cellule monoaminergiche (Saper et al., 2005).

Nei pazienti con demenza, l'insonnia è frequente e può essere associata ad altri disturbi quali ansia o disforia. Tali problemi potrebbero protrarsi nel tempo e causare disagio sia per chi è malato, che per i suoi familiari. Le cause possono essere di vario tipo:

- Invecchiando il sonno diventa più leggero e si tende a svegliarsi più spesso, ciò porta il soggetto a dormire meno la notte;
- Durante il giorno può accadere che non si svolgano attività sufficientemente stimolanti o si potrebbero fare pisolini lunghi e ciò comprometterebbe il riposo notturno;
- La demenza porta a una compromissione e degenerazione dei tessuti cerebrali e ciò comprometterebbe il ritmo circadiano che regola i naturali processi fisiologici;
- Si potrebbe soffrire di disturbi psico-fisici (depressione, allucinazioni, dolore cronico) che influenzerebbero il riposo notturno;
- La qualità del sonno potrebbe essere compromessa anche dalla troppa luce nella stanza, un letto scomodo, uno stile di vita troppo sedentario, una dieta inadeguata, il sentire troppo caldo o troppo freddo durante il riposo notturno.

Non bisogna tralasciare che, un sonno disturbato nei pazienti con demenza è anche un fattore di stress per i *caregiver* e questo può portare all'istituzionalizzazione dei pazienti. (Vitiello et al., 1990).

L'incidenza di tali disturbi aumenta con l'evolversi e con la progressione della malattia.

#### ALTERAZIONI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE

Un'adeguata nutrizione contribuisce allo stato di salute e di autonomia funzionale in tutte le fasce d'età. In particolar modo, l'anziano, è a rischio di sviluppare carenze nutrizionali. L'atto del mangiare è talmente automatico che è difficile immaginarne la complessità del procedimento. Ciò richiede vari fattori tra cui la vigilanza, l'orientamento personale, la concentrazione, la memoria, la coordinazione motoria, il controllo della postura del capo e del tronco, la disposizione ad alimentarsi e il riconoscimento del cibo.

Con l'invecchiamento è possibile riscontrare una riduzione dell'alimentazione. Tra le cause che è possibile evidenziare alla base di un'alterazione del comportamento alimentare

nell'anziano, un ruolo importante è svolto dai farmaci che interferiscono nella fase digestiva modificando ad esempio il senso dell'appetito. Nelle persone anziane si riscontra anche una diminuzione nel numero di papille gustative della lingua. Questo è un fenomeno importante perché, le sostanze chimiche contenute negli alimenti stimolano le papille gustative e se il soggetto presenta una protesi dentaria, possono perdere la sensibilità del cibo introdotto, riducendo la motivazione a mangiare. Anche olfatto e gusto sono molto importanti perché, mentre il primo permette di identificare cosa si sta mangiando, il secondo permette di scoprirne il sapore. Questi due aspetti nel soggetto con demenza sono entrambi compromessi.

Non è da tralasciare inoltre che, nell'anziano è presente anche un'acuità visiva che limita la capacità di preparare pasti, e rende difficile il riconoscimento della presenza di cibo nel piatto. C'è da dire inoltre che in un soggetto con demenza, il quadro è peggiorato dalla presenza di agnosia (incapacità di riconoscere stimoli che giungono al cervello mediante canali sensoriali, ad esempio non sa riconoscere le posate) e di aprassia (incapacità di programmare nella giusta sequenza i gesti complessi finalizzandoli al raggiungimento dello scopo, ad esempio non sa più come usare le posate).

Con l'evoluzione della malattia vi è anche un interessamento del lobo occipitale e della corteccia visiva, ovvero le zone responsabili dei processi visivi e del significato visivo: i pazienti arrivano a perdere la visione periferica e possono vedere solamente davanti a sé, non si accorgono di oggetti o persone che stanno di fianco, perciò non riusciranno a vedere nemmeno un piatto o un bicchiere posti al lato del tavolo. La progressione della malattia comporta inoltre una disfunzione del centro ipotalamico del cervello che controlla l'appetito.

La persona con demenza, può manifestare due comportamenti opposti nei confronti del cibo: mangiare più del necessario, oppure meno. Nella malnutrizione del soggetto con demenza è possibile sottolineare il ruolo che giocano anche altri disturbi comportamentali come deliri e allucinazioni, che possono determinare una percezione distorta degli alimenti e degli orari; l'affaccendamento motorio, che si manifesta come incapacità del soggetto di stare seduto a tavola, con persistente lavorio con tovaglia e posate; l'apatia, che si manifesta come mancata richiesta di cibo e liquidi; disturbi del sonno, quindi il soggetto potrebbe assopirsi durante il pasto; l'ansia, e quindi la preoccupazione potrebbe indurre il rifiuto del cibo; l'aggressività e irritabilità, e quindi il soggetto potrebbe gettare via le posate e rifiutare di alimentarsi.

#### ALTERAZIONI DEL COMPORTAMENTO SESSUALE

---

Il comportamento sessuale, non fa riferimento a un sistema prettamente emotivo perché, in esso vi sono componenti omeostatiche e sensoriali. Panksepp la considera come un'emozione



perché la propensione all'azione è evidente nel comportamento di corteggiamento e copulatorio degli animali sessualmente attivi. Inoltre bisogna sottolineare che non vi sono specifici recettori come per la sete o per la fame. Il sistema alla base di questo comportamento provoca intense attività di corteggiamento accompagnate all'importanza di unire il proprio corpo con un partner disponibile. L'inedia, la paura e altri sentimenti negativi, riducono la voglia sessuale (Panksepp, Biven, 2014).

Nei malati di demenza possono manifestarsi comportamenti sessuali inappropriati. Anche se difficili da accettare, bisogna cercare di comprenderne le ragioni che possono dipendere da bisogni impossibili da comunicare in altro modo. Nel corso della demenza, svanisce la consapevolezza delle norme di comportamento sociale e ciò può portare a comportamenti inappropriati, come approcci indesiderati, contatti fisici e linguaggio volgare. Soprattutto nelle persone con demenza fronto-temporale c'è una maggiore disinibizione e una perdita di autocontrollo. Le persone con demenza perdono il loro orientamento temporale. Spesso si considerano giovani e confondono le persone nel loro ambiente.

Per comprendere l'anatomia di questi comportamenti è necessario pensare che nei mammiferi maschi l'epicentro degli impulsi sessuali primari si trova nelle regioni mediali dell'ipotalamo anteriore, sebbene la precisa locazione cerebrale varia da una specie all'altra. Ad esempio nei porcellini d'india e nei *macachi rhesus*, l'organizzazione dei circuiti cerebrali sessuali inizia durante il periodo fetale, portando maschi e femmine a differenziarsi in molti dei loro interessi di processo terziario. Ciò è controllato dal testosterone, secreto nei bambini, prima e dopo la nascita. Poi nelle femmine adolescenti, la maturazione di estrogeni ovarici e di steroidi progestinici annuncia la pubertà. Gli ormoni che definiscono maschi e femmine si legano a vari recettori steroidei in molte regioni sessuali sottocorticali del cervello, specie nella porzione anteriore dell'ipotalamo (King et al., 1999).

Gli steroidi in circolo arrivano al cervello. La maggior parte delle sostanze neurochimiche in soluzione, muovendosi attraverso gli spazi intra- e inter- cellulari, sono in grado di realizzare i propri effetti solo se sono presenti molecole recettoriali corrispondenti nelle membrane cellulari, e anche i recettori all'interno dei neuroni, in aree rilevanti del sistema nervoso. Nei maschi il testosterone esercita un effetto maggiore perché essi hanno campi neuronali maggiori ricchi di recettori del testosterone in aree chiave dell'ipotalamo anteriore. Lesioni della POA (area preottica) indeboliscono le pulsioni e le abilità sessuali maschili. La motivazione sessuale si deteriora più lentamente poiché si sviluppano abitudini sessuali di ordine superiore acquisite durante la vita (cioè, la motivazione è sorretta a livello di processi secondari e terziari). Attraverso le esperienze di vita, la motivazione è stata trasferita, ma solo in parte, ad altre aree

del cervello. In seguito a un danno alla POA i maschi continuano a impegnarsi per raggiungere femmine ricettive, ma la loro performance sessuale è fiacca (Meston, Frohlich, 2000).

Gli impulsi femminili alla ricettività sessuale, hanno origine nell'ipotalamo ventromediale (VMH), una porzione dell'ipotalamo diversa da quella degli impulsi maschili, che dipendono dalla POA (l'area preottica dell'ipotalamo anteriore). Un danno al VMH crea problemi alla ricettività sessuale femminile (Panksepp, Biven, 2014).

È importante riconoscere che, il sistema della ricerca è reclutato nel compito di trovare partner sessuali. Ciò significa che oltre alle sostanze chimiche, il desiderio e la bramosia sessuali sono promossi dalla ricerca alimentata dalla dopamina (Nocjar, Panksepp, 2002). Inoltre alcuni dei siti cerebrali trattati sopra, sono localizzati lungo la traiettoria dell'esteso sistema della ricerca, il quale genera una grande varietà di comportamenti. Lesioni lungo la traiettoria del sistema della ricerca ipotalamico laterale creano disturbi della sessualità.

È possibile riscontrare anche altre cause oltre a quelle prettamente biologiche. Ad esempio una riduzione del desiderio sessuale nel paziente potrebbe essere dovuta da convinzioni religiose, disturbi dell'identità di genere o orientamento sessuale, fobie sessuali specifiche, timore di perdere il controllo, fattori stressanti e affaticamento. Oppure si possono evidenziare anche mancanza di attrazione verso il partner, scarse abilità sessuali del partner, conflitti di coppia, soluzioni passivo - aggressive degli squilibri di potere all'interno della coppia, incapacità di fondere i sentimenti d'amore col desiderio sessuale.

## CAPITOLO 4: TIPOLOGIE D'INTERVENTO

---

I sintomi comportamentali e psicologici della demenza (BPSD) sono stati scarsamente studiati nei paesi in via di sviluppo, nei gruppi di minoranze etniche in un dato paese e negli studi transnazionali. Lo studio dei sintomi comportamentali e psicologici della demenza (BPSD) attraverso le culture consente l'identificazione di somiglianze e differenze che possono essere utili per determinare l'approccio migliore nella gestione di questi sintomi in diverse popolazioni. Sebbene i BPSD non siano ancora considerati come un problema sanitario principale in molti paesi in via di sviluppo, come la Turchia (Engin, 2003), questi sintomi diventeranno senza dubbio un problema di gestione nel prossimo futuro. Ci sono anche differenze razziali, etniche e culturali nell'assistenza a questo tipo di disturbi. Sebbene i BPSD costituiscano uno dei principali domini della sintomatologia della demenza, i medici di famiglia turchi, i residenti in psichiatria e neurologia, non hanno esperienza sufficiente per valutare questi disturbi. I *caregiver* nella nostra cultura tendono a sottostimare i BPSD a causa della paura che il paziente venga etichettato o istituzionalizzato, a causa della necessità di mantenere una "facciata sociale" accettabile, del loro desiderio di non rinunciare al ruolo di *caregiver* e dei loro valori religiosi. Le influenze culturali devono essere prese in considerazione negli studi sui BPSD. I paesi occidentali dovrebbero essere in grado di confrontare i risultati di culture diverse. Pertanto gli studi congiunti sono importanti.

Nei paragrafi precedenti è stato possibile inquadrare i BPSD in un'ottica biopsicosocioculturale inquadrando questo approccio come "contenitore" multidimensionale di possibili fattori eziopatogenetici dei disturbi. Ma è possibile anche considerare l'approccio biopsicosocioculturale come cornice all'interno della quale collocare il contesto di cura e quindi il trattamento dei BPSD.

Nel 1977 George Engel pubblicò su *Science* un articolo che mise in luce la necessità di un nuovo modello che metta al centro la persona ed il suo contesto. La parte biologica venne riconosciuta come importante, ma solo questa non poté spiegare la varietà di presentazioni cliniche possibili. È necessario quindi prendere in considerazione il contesto in cui si trova il paziente, le sue credenze ed aspettative e l'influenza della società che lo circonda. Questo permette di riconoscere la realtà come qualcosa di complesso.

Quindi la grande rivoluzione apportata con il modello bio-psico-sociale è quella di aver spostato l'attenzione dal sintomo alla persona. Ma cosa significa ciò nella pratica clinica? Significa riconoscere che il paziente è esperto di sé stesso e per poterlo aiutare non basta leggere un referto o fare una valutazione precisa. Dare importanza alla persona significa renderla parte

attiva del suo percorso riabilitativo. Mettere al centro il paziente significa rendere ogni percorso terapeutico personalizzato ed unico (Engel, 1980).

Il trattamento dei pazienti con BPSD può essere impegnativo per medici e team sanitari a causa della complessa eziopatogenesi dei sintomi e dei segni e della multi-morbilità dei pazienti. Fattori biologici possono interagire con aspetti psicologici o sociali (come la rete di supporto). Di conseguenza, il trattamento deve essere guidato da una valutazione eziopatogenetica completa. In Italia soffriamo ancora di una divisione tra parte sanitaria e parte territoriale, questo perché nonostante diverse leggi abbiano cercato di integrare questi due aspetti, però esiste una divisione netta tra presa in carico sanitaria e sociale. Questo potrebbe comportare dei problemi. Sarebbe opportuno conoscere la rete di servizi territoriale (che giocano un ruolo fondamentale come fattore socio-culturale di cura e riabilitazione e trattamento del paziente), ciò perché vengono anche declinate in maniera diversa a seconda del contesto in cui ci troviamo. Chi ha voluto ciò, sa che il territorio italiano è fortemente differenziato. In base alle differenze fisiche, contestuali del territorio ci sono bisogni diversi. Bisogna sottolineare che notevole differenza la fanno le persone, non tanto le strutture in sé.

La gestione dei BPSD richiede sia un *focus* centrato sul paziente che sul *caregiver* e gli interventi per fornire conforto ai pazienti e alleviare il carico del *caregiver* sono indispensabili. La maggior parte delle raccomandazioni e delle linee guida degli esperti preferisce gli interventi non farmacologici come approccio di prima linea (Savaskan, Bopp-Kistler, Buerge, 2014). Sebbene l'evidenza per la maggior parte delle strategie non farmacologiche sia debole, la loro efficacia è supportata da una lunga esperienza clinica. La farmacoterapia viene spesso fornita, ma comporta il rischio di gravi effetti collaterali. Pertanto le terapie non farmacologiche sono considerate la prima scelta e dovrebbero essere continuate anche quando la farmacoterapia è necessaria. Per misurare gli effetti del trattamento, la frequenza e la gravità dei BPSD dovrebbe essere impiegata una scala o un questionario come NPI<sup>7</sup> (Cummings, Mega, Gray, 2014) o BEHAVE-AD<sup>8</sup> (Reisberg, Borenstein, Salob, 1987).

Inoltre, sono stati pubblicati diversi algoritmi per guidare il processo diagnostico e terapeutico per i BPSD. Un esempio è il BPSD-DATE (figura 2).

---

<sup>7</sup> La più diffusa scala di valutazione dei disturbi non cognitivi associati alla demenza.

<sup>8</sup> *Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease*, scala di valutazione dei disturbi comportamentali e psichiatrici in pazienti con malattia di Alzheimer.

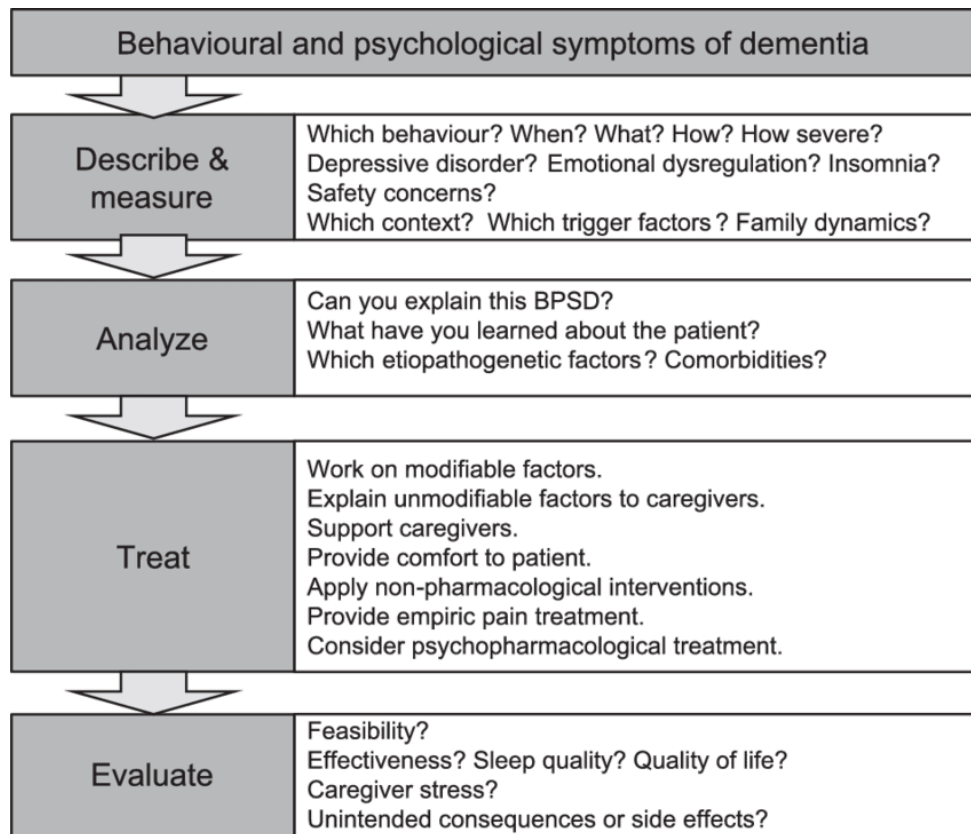


Figura 2. BPSD-DATE interventional algorithm (Tible, 2017).

Rispetto ai trattamenti farmacologici dei BPSD, la base di prove è molto più limitata. Ad oggi, non è chiaro se gli interventi non farmacologici eterogenei siano efficaci o meno a causa di un ingrediente comune attivo ma non specifico come l'interazione umana. Esistono prove scientifiche per l'uso di tecniche di gestione comportamentale domiciliare, interventi basati sul *caregiver* o formazione del personale nelle capacità di comunicazione, assistenza centrata sulla persona (Livingston, Kelly, Lewis-Holmes, 2014).

## INTERVENTI NON FARMACOLOGICI

### INTERVENTI PSICOSOCIALI

La psicoeducazione per pazienti e *caregiver* potrebbe ridurre i BPSD (Savaskan, Bopp-Kistler, Buerge, 2014). I programmi di sessioni individuali e di gruppo sono efficaci se si concentrano su eventi stressanti, forniscono sia informazioni sulla malattia che assistenza e consentono lo scambio di esperienze su come affrontare i problemi quotidiani. Le sessioni di gruppo sono più faticose per i *caregiver* quando includono la formazione sulle tecniche di gestione comportamentale (Hepburn, Lewis, Tornatore, 2007). È stato riscontrato che la terapia per accompagnatori familiari basata sulla strategia e le attività su misura per le persone con demenza e per i loro *caregiver* migliorano la qualità della vita delle persone affette da demenza

che vivono in casa (Copper, Mukadam, Katona, 2012). Gli interventi psicoeducativi possono essere accompagnati da consulenza sociale, organizzazione dell'assistenza e sostegno a pazienti e *caregiver*. Gli interventi psicosociali, in generale, riducono la depressione del *caregiver* e possono aiutare a ritardare l'istituzionalizzazione dei pazienti (Schoenmakers, Buntinx, DeLepeleire, 2010).

## ASSISTENZA INFERMIERISTICA

---

Il modello comportamentale compromesso dalla demenza, guidato dal bisogno, può aiutare a comprendere i BPSD come espressione disfunzionale dei bisogni (Kolanowski, 1999). Sulla base di questo modello, l'analisi comportamentale nell'assistenza infermieristica può riconoscere i bisogni urgenti del paziente e rivelarne le cause. Alcuni fattori che causano i BPSD, come dolore, fame o sete, possono essere soddisfatti immediatamente. Tuttavia, le caratteristiche della personalità e la biografia del paziente, le comorbilità e la mancanza di risorse personali possono complicare il decorso della malattia. Il *Serial Trial Intervention*<sup>9</sup>(STI) utilizza valutazioni seriali sistematiche e prove sequenziali di trattamenti per identificare e trattare i bisogni non soddisfatti che possono essere la causa alla base dei BPSD. È stato dimostrato che riduce i BPSD e l'uso di farmaci psicotropi (Kovach, Noonan, Schlidt, 2006). Speciali interventi di assistenza infermieristica mirati alla vocalizzazione (McMinn, Draper, 2005) e alla disinibizione sessuale (Hajjar, Kamel, 2004) possono essere utili per confortare i pazienti.

## ATTIVITÀ FISICA

---

L'esercizio fisico regolare migliora la forma fisica, il comportamento, la cognizione e il funzionamento nelle persone anziane. Esistono prove evidenti che un'attività fisica regolare migliora gli esiti fisici, cognitivi, funzionali e comportamentali anche nei pazienti con demenza e può aiutare a ridurre i BPSD (Heyn, Abreu, Ottenbacher 2004). Di solito, i programmi di allenamento si basano sulla camminata (allenamento per la mobilità) o combinano la camminata con diversi tipi di esercizi istonici.

## STIMOLAZIONE SENSORIALE E MUSICOTERAPIA

---

La musicoterapia e le tecniche di stimolazione multisensoriale sono efficaci nel ridurre l'agitazione e il comportamento distruttivo (Savaskan, Bopp-Kistler, Buerge, 2014). Tuttavia

---

<sup>9</sup> Processo sistematico basato sulla ricerca, utilizzato per valutare e trattare in modo proattivo il dolore negli adulti con deficit cognitivo da moderato a grave che non sono in grado di comunicare in modo efficace.

non ci sono prove di effetti a lungo termine. La musica e la combinazione con la stimolazione sensoriale sembrano essere più efficaci.

## ORIENTAMENTO ALLA REALTÀ E TERAPIA DI STIMOLAZIONE COGNITIVA

---

Questi interventi si basano sull'idea che un migliore orientamento nella vita quotidiana alle persone, al tempo o all'ambiente circostante possa migliorare i BPSD (Livingston, Johnston, Katona, 2005). La terapia di orientamento alla realtà è più efficace in combinazione con altre tecniche per migliorare l'umore e diminuire i BPSD. Derivata dalla terapia di orientamento alla realtà, la terapia di stimolazione cognitiva affronta i problemi attuali di funzionamento utilizzando l'elaborazione delle informazioni. Ci sono alcuni effetti immediati sui BPSD ma i dati non sono coerenti.

## TERAPIA DI CONVALIDA

---

Questa tecnica incentrata sul paziente intende risolvere i conflitti incompiuti incoraggiando e validando positivamente l'espressione dei sentimenti (Livingston, Johnston, Katona 2005). Ci sono alcune prove che convalidare positivamente l'espressione dei sentimenti può ridurre l'irritabilità.

## TERAPIA DELLA REMINISCENZA

---

La terapia della reminiscenza utilizza oggetti della vita quotidiana per stimolare la memoria e consentire alle persone di valorizzare le proprie esperienze (Livingston, Johnston, Katona, 2005). Questo intervento potrebbe migliorare l'umore.

## INTERVENTI PSICOTERAPEUTICI

---

Le terapie psicologiche sono state studiate nella demenza da lieve a moderata. Il più alto livello di evidenza di efficacia è disponibile per le tecniche cognitive comportamentali (Savaskan, Bopp-Kistler, Buerge 2014). Concentrandosi sui problemi quotidiani, gli interventi psicoterapeutici sono più efficaci se i *caregiver* sono coinvolti nel processo. La combinazione con la psicoeducazione e la consulenza familiare migliora l'efficacia. Le tecniche di gestione comportamentale migliorano la depressione, l'ansia, l'aggressività e l'agitazione nella demenza (Livingston, Johnston, Katona, 2005). L'effetto è significativo e dura per mesi. Poiché i *caregiver* possono anche sviluppare depressione durante il processo di cura, possono anche beneficiare della psicoterapia individuale.

## PSICOFARMACOTERAPIA

---

Poiché i pazienti con demenza sono particolarmente vulnerabili agli effetti avversi dei farmaci, l'indicazione per la psicofarmacoterapia nei BPSD deve essere discussa in modo molto critico. La multi-morbilità è un fattore che complica l'uso della farmacoterapia. La maggior parte dei farmaci non sono approvati per i BPSD e il loro uso è *off-label*. Un esame clinico e di laboratorio dettagliato, compresa la storia del farmaco e un elettrocardiogramma, deve precedere la psicofarmacoterapia. L'uso di farmaci psicotropi dovrebbe essere limitato nel tempo e interrotto dopo una graduale riduzione quando i BPSD migliorano. Il metabolismo dei farmaci è alterato nei pazienti anziani e rispetto ai pazienti più giovani di solito hanno bisogno di dosi più basse di farmaci psicotropi.

## FARMACI ANTIDEMENZA

---

Ci sono prove che gli inibitori della colinesterasi e la memantina possono essere utili nella gestione dei BPSD. Gli inibitori della colinesterasi possono migliorare le caratteristiche affettive della demenza da lieve a moderata. Gli inibitori della colinesterasi e la memantina possono essere efficaci per trattare i BPSD. Infatti, donepezil può alleviare i seguenti BPSD nella demenza da lieve a moderata: apatia, depressione, tensione, irritabilità. Esistono risultati simili per galantamina e rivastigmina. Tuttavia, il trattamento dell'agitazione nell'AD con donepezil sembra essere inefficace. Gli inibitori della colinesterasi hanno una certa efficacia sui sintomi negativi. La memantina può essere efficace sui sintomi positivi tra cui agitazione, deliri e allucinazioni, così come nell'aggressività dell'AD da moderata a grave (Savaskan, Bopp-Kistler, Buerge, 2014). Tuttavia, studi più recenti specificatamente progettati per il trattamento dell'agitazione mettono in discussione questi risultati perché non sono riusciti a dimostrarne i benefici (Howard, Juszczak, Ballard, 2007).

## ANTIDEPRESSIVI

---

La depressione e l'ansia sono tra i BPSD più comuni e un'efficace terapia antidepressiva nella demenza può migliorare sia i sintomi cognitivi che affettivi, nonché altre forme di BPSD come agitazione e aggressività (Savaskan, Bopp-Kistler, Buerge, 2014). Gli antidepressivi triciclici non sono raccomandati a causa dei loro eventi avversi anticolinergici. Gli SSRI hanno una ragionevole tollerabilità e una risposta al trattamento favorevole. Nella demenza gli SSRI (in particolare il citalopram) sono efficaci quanto gli antipsicotici atipici per il trattamento dell'agitazione (Porsteinsson, Drye, Pollock, 2014). Gli SSRI possono essere associati a gravi effetti avversi come il prolungamento dell'intervallo QT.



## ANTIPSIKOTICI

---

In primo luogo, è importante affermare che gli antipsicotici non sono stati approvati per l'uso clinico nella demenza, ad eccezione del risperidone, almeno in alcuni paesi. Pertanto, i medici dovrebbero fare riferimento alla legislazione del proprio paese prima di introdurre un farmaco antipsicotico per il trattamento dei BPSD. Gli antipsicotici atipici come il risperidone e l'aripiprazolo sono tra i farmaci maggiormente prescritti nei BPSD. Sono efficaci nel trattamento dei sintomi psicotici, nell'agitazione e aggressività (Steinberg, Shao, Zandi, 2008). L'aloiperidolo può essere preso in considerazione nel trattamento del delirio nella demenza, ma non è raccomandato per un uso diverso nella demenza.

## STABILIZZATORI DELL'UMORE

---

Sebbene la carbamazepina mostri alcuni benefici per l'agitazione nella demenza, gli stabilizzatori dell'umore sono maggiormente associati a gravi effetti collaterali (Steinberg, Shao, Zandi, 2008). Pertanto, l'acido valproico non è raccomandato.

## BENZODIAZEPINE

---

Mancano prove riguardo l'efficacia delle benzodiazepine nei BPSD. Le benzodiazepine sono associate a sedazione, vertigini, cadute, peggioramento della cognizione, difficoltà respiratoria, dipendenza e disinibizione negli anziani.

## CONCLUSIONE

---

Alla luce di quanto detto precedentemente, è possibile sostenere che i BPSD si verificano su base regolare con l'evoluzione della demenza, indipendentemente dal tipo di demenza. I BPSD sono un gruppo eterogeneo di sintomi e segni, ma tutti possono causare sofferenze significative a pazienti e operatori sanitari. Le cause e i fattori di rischio per i BPSD sono molteplici, anche in un singolo paziente, con cause biologiche, psicologiche e sociali, ambientali interagenti e fattori di vulnerabilità. È essenziale acquisire una storia dettagliata ed eseguire un'indagine clinica approfondita che includa il paziente e la sua famiglia o il *team* di assistenza. Per arrivare a un piano di trattamento individualizzato, è necessario stabilire un piano terapeutico che tenga conto della persona del paziente e del suo profilo di rischio ambientale.

I trattamenti psicosociali sono fondamentali. Spesso, la combinazione di diversi approcci non farmacologici precede il trattamento farmacologico che può essere aggiunto se necessario. Di conseguenza, viene proposto un algoritmo interventistico per prendersi cura dei pazienti affetti da BPSD. Devono essere effettuate valutazioni periodiche del piano di trattamento e delle eventuali prescrizioni per rilevare segni di ricaduta e per interrompere qualsiasi farmaco divenuto inappropriato. Anche con una gestione ottimale, i BPSD non scompariranno completamente in alcuni casi e rimarrà una sfida per tutte le parti coinvolte.

Pertanto, sulla base di quanto riportato è possibile inquadrare i BPSD (disturbi psicologici e comportamentali delle demenze) in un acronimo che tenga conto dei diversi fattori discussi in questo elaborato: BPSD (*Biological, Psychological and Socio-cultural symptomatology of Dementia*).

## BIBLIOGRAFIA

---

- Aarsland, D., Ballard, C., Larsen, JP., McKeith, I. (2001). *A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia*. Int J geriatr Psychiatry 16:528-36.
- Amano, K., Notani, M., Iseki, H., Kawabatake, H., Tanikawa, T., Kawamura, H., Kitamura, K. (1979). *Homovanillic acid concentrations of the third ventricular CSF before and after electrical stimulation of the periventricular gray in humans*. Modern concept in Psychiatric Surgery, Elsevier, Amsterdam, pp. 65-76.
- Amore, M., Savoia, EM. (2007). *Subtypes of depression in dementia*. Archives of Gerontology and Geriatrics 44, pp. 23-33.
- Ballard, C.; Neill, D.; O'Brien, J.; McKeith, I.; Ince, P.; Perry, R. (2000). *Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: Prevalence and associations*. J. Affect. Disord. 59, 97–106.
- Bejjani, BP., Damier, P., Arnulf, I., Thivard, L., Bonnet, AM., Dormont, D., Cornu, P., Pidoux, B., Samson, Y., Agid, Y. (1999). *Transient acute depression induced by high-frequency deep-brain stimulation*. New England Journal of Medicine 350, pp. 1476-1480.
- Berridge, KC., Robinson, TE. (1998). *What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience?* Brain Research Review 28, pp. 309-369.
- Blumer, D. (2000). *Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders*. Harvard Review of Psychiatry 8, pp. 8-17.
- Blundo, C. (2016). *Neuroscienze cliniche del comportamento*. Edra. Milano.
- Bowlby, J. (1980). *Attachment and Loss, vol. 3: Loss Sadness and depression*. Basic Books, New York.
- Bradley, JM., Cafferty, TP. (2001). *Attachment among older adults: current issues and directions for future research*. Attachment Hum Dev 3: 200–221.
- Caputo, M.; Monastero, R.; Mariani, E.; Santucci, A.; Mangialasche, F.; Camarda, R.; Senin, U.; Me-cocci, P. (2008). *Neuropsychiatric symptoms in 921 elderly subjects with dementia: A comparison between vascular and neurodegenerative types*. Acta Psychiatr. Scand. 117, 455–464.

- Carbone, G. (2009). *Epidemiologia dei disturbi comportamentali nei diversi tipi di demenza*.
- Charles, L. (2010). *Inflammation, Sanitation and Consternation. Loss of contact with Coevolved, Tolerogenic Microorganism and the Pathophysiology and Treatment of Major Depression*. Arch Gen Psychiatry 67(12):1211-1224.
- Clark, CN., Nicholas, JM., Gordon, E., Golden, HL., Cohen, MH., Woodward, FJ. (2015). *Altered sense of humor in dementia*. J Alzheimer's Dis.
- Coenen, VA., Schlaepfer, TE., Maedler, B., Panksepp, J. (2011). *Cross-species affective functions of the medial forebrain bundle- Implications for the treatment of affective pain and depression in humans*. Neuroscience and Behavioural Review 35, pp. 1971-1981.
- Cohen-Mansfield, J., Marx, M., & Rosenthal, A. (1989). *A description of agitation in a nursing home*. Journals of Gerontology 44(3), M77-M84.
- Copper, C., Mukadam, N., Katona, C.(2012) Systematic review of the effectiveness of non-pharmacological interventions to improve quality of life of people with dementia. Int Psychogeriatr 24: 856–870.
- Cormack, B. (2019). *Have we ballsed up the biopsychological model? Cor kinetic, evolving movement*.
- Cummings, JL., Mega, M., Gray, K.(2014). *The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia*. Neurology 44: 2308–2314.
- Damasio, AR. (1994). *L'errore di Cartesio: emozione, ragione e cervello umano*. Tr. It. Adelphi, Milano.
- DeMolina, AF., Hunsperger, RW. (1962). *Organization of the subcortical system governing defense and flight reactions in the cat*. Journal of Physiology 160, pp. 200-213.
- Diehl-Schmid, J., Perneczky, R., Koch, J., Nedopil, N., Kurz, A. (2013). *Guilty by suspicion? Criminal behavior in frontotemporal lobar degeneration*. Cogn Behav Neurol.
- Duffy, JD. (1997). *The neural substrates of motivation*. Psychiatr Ann 27:24-29.
- Engel, GL. (1980). *The clinical application of the biopsychosocial model*. Am J Psychiatry 535-44.

- Engine, E. (2003). *Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia in Turkey and Other Islamic Countries*. Psychogeriatrics in the Muslim World.
- Eslinger, P.J., Damasio, A.R. (1985). *Severe disturbances of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR*. Neurology 35:1731-1741.
- Feast, A., Orrell, M., Charlesworth, G., Melunsky, N., Poland, F., Moniz-Cook, E. (2016). *Behavioural and psychological symptoms in dementia and the challenges for family carers: systematic review*. J Psychiatry 208(5): 429-434.
- Federoff, J.P.; Starkstein, S.E.; Parikh, R.M.; Price, T.R.; Robinson, R.G.(1991). *Are depressive symptoms nonspecific in patients with acute stroke?* Am. J. Psychiatry 148, 1172–1176.
- Finkel, S.I., Burns, A. (2000). *Behavioural and psychological signs and symptoms of dementia (BPSD): a clinical and research update*. Int Psychogeriatrics 12, 9-14.
- Finkel, S.I., Costa, J. (1996). *BPSD: A Consensus Statement on Current Knowledge and Implication for Research and Treatment*. Int Psychogeriatrics.
- Flanagan, E.C., Lagarde, J., Hahn, V., Guichart-Gomez, E., Sarazin, M., Hornberger, M. (2018). *Executive and social-cognitive determinants of environmental dependency syndrome in behavioral frontotemporal dementia*. Neuropsychology.
- Forstl, H., Besthorn, C., Burns, A., et al. (1994). *Delusional misidentification in Alzheimer's disease: a summary of clinical and biological aspects*. Psychopathology 27:194-199.
- Freed, P.J., Mann, J.J. (2007). *Sadness and loss: Toward a neurobiopsychosocial model*. American Journal of Psychiatry 164, pp. 28-34.
- Fujii, M., Butler, J.P., Sasaki, H.(2014). *Emotional function dementia patients*. Psychogeriatrics 14: 202–209.
- Gauss, S.E., Strecker, R.E., Tate, B.A., et al. (2002). *Ventrolateral preoptic nucleus contains sleep-active, galaninergic neurons in multiple mammalian species*. Neuroscience 115:285-294.
- Grace, A.A. (1991). *Phasic versus tonic dopamine release and modulation of dopamine system responsivity: A hypothesis for the etiology of schizophrenia*. Neuroscience 41, pp.1-24.
- Grossi, D., Trojano, L. (2013). *Neuropsicologia dei lobi frontali. Sindromi disesecutive e disturbi del comportamento*. Il mulino. Seconda edizione.

- Hajjar, RR., Kamel, HK.(2004). *Sexuality in the nursing home, part 1: attitudes and barriers to sexual expression*. J Am Med Dir Assoc 5: 42–47.
- Hall, GR., Buckwalter, KC. (1987). *Progressively lowered stress threshold: a conceptual model for care of adults with Alzheimer's disease*. Arch Psychiatr Nurs. 1(6):339-406.
- Hallanger, AH., Levey, Ai., Lee, Hj., et al. (1987). *The origins of cholinergic and other subcortical afferents to the thalamus in the rat*. J Comp Neurol 262:104-124.
- Hargrave, R.; Geck, L.C.; Reed, B.; Mungas, D. (2000). *Affective behavioral disturbances in Alzheimer's disease and ischaemic vascular disease*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 68, 41–46.
- Hepburn, K., Lewis, M., Tornatore, J. (2007). *The Savvy Caregiver program: the demonstrated effectiveness of a transportable dementia caregiver programme*. J Gerontol Nurs 33: 30–36.
- Herrmann, N., Lanctôt, KL., Khan, LR. (2004). *The role of norepinephrine in the behavioral and psychological symptoms of dementia*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 16: 261–276.
- Heyn, P., Abreu, BC., Ottenbacher, KJ. (2004). *The effects of exercise training on elderly patients with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis*. Arch Phys Med Rehabil 85: 1694–1704.
- Hitchcock, E., Cairns, V. (1973). *Amygdalotomy*. Postgraduate Medicine 49, pp. 894-904.
- Holsboer, F., Ising, M. (2008). *Central CRH system in depression and anxiety- Evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists*. European Journal of Pharmacology 583, pp. 350-357.
- Howard, RJ., Juszczak, E., Ballard, CG.(2007). *Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease*. N Engl J Med 357: 1382–1392.
- Ikemoto, S. (2010). *Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: A neurobiological theory*. Neuroscience and Biobehavioural Reviews 35, pp. 129-150.
- Kaur, S., Sassi, RB., Axelson, D., et al. (2005). *Cingulate cortex anatomical abnormalities in children and adolescents with bipolar disorder*. Am J Psychiatry 162:1637-1643.

- King, BE., Packard, MG., Alexander, GM. (1999). *Affective properties of intra-medial preoptic area injections of testosterone in male rats*. Neuroscience Letters 269, pp. 149-152.
- King, HE. (1961). *Psychological effects of excitation in the limbic system*. Sheer. University of Texas Press, Austin, pp. 477-486.
- Kolanowski, A. (1999). *An overview of the need-driven dementia-compromised behavior model*. J Gerontol Nurs 25: 7–9.
- Kovach, CR., Noonan, PE., Schlidt, AM. (2006). *The serial trial intervention: an innovative approach to meeting needs of individuals with dementia*. J Gerontol Nurs 32: 18–25.
- Lansdall, CJ., Coyle-Gilchrist, ITS., Jones, PS., Rodríguez , PV., Wilcox, A., Wehmann, E. (2017). *Apathy and impulsivity in frontotemporal lobar degeneration syndromes*. Brain.
- Lawlor, B. (2004). *Behavioural and psychological symptoms in dementia: the role of atypical antipsychotics*. J Clin Psychiatry, 5-10.
- Levy, R., Dubois, B. (2006). *Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits*. Cereb Cortex 16(7):916-928.
- Livingston, G., Johnston, K., Katona, C. (2005). *Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia*. Am J Psychiatry 162: 1996–2021.
- Livingston, G., Kelly, L., Lewis-Holmes, E. (2014). *Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: systematic review of randomized controlled trials*. Br J Psychiatry 205: 436–442.
- Makovac, E., Serra, L., Spano, B. (2016). *Different patterns of correlation between grey and white matter integrity account for behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease*. J Alzheimers Dis 50: 591–604.
- Mancia, G., Zanchetti, A. (1981). *Hypothalamic control of autonomic functions*. Handbook of the Hypothalamus, vol. 3, part B: Behavioural studies of the Hypothalamus. Marcel Dekker, New York, pp. 147-202.
- Mayberg, HS. (2009). *Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression*. Journal of Clinical Investigations 119, pp. 717-725.

- McMinn, B., Draper, B.(2005). *Vocally disruptive behaviour in dementia: development of an evidence based practice guideline*. Aging Ment Health 9: 16–24.
- Mega, MS., Cummings, JL., Fiorello, T., et al. (1996). *The spectrum of behavioural changes in Alzheimer's Disease*. Neurology 46:130-135.
- Mendez, MF., Shapira, JS. (2008). *The spectrum of recurrent thoughts and behaviours in frontotemporal dementia*. CNS Spectr 13(3):202-208.
- Merrilees, J., Dowling, GA., Hubbard, E., Mastick, J., Ketelle, R., Miller, BL. (2013). *Characterization of apathy in persons with frontotemporal dementia and the impact on family caregivers*. Alzheimer Dis Assoc Disord.
- Meston, CM., Frohlich, PF. (2000). *The neurobiology of sexual function*. Archives of General Psychiatry 57, pp. 1012-1030.
- Milwaukee, WI. (2010). *The IPA complete guides to behavioral and psychological symptoms of dementia*. International Psychogeriatric Association.
- Minger, SL., Esiri, MM., McDonald, B. (2000). *Cholinergic deficits contribute to behavioral disturbance in patients with dementia*. Neurology 55: 1460–1467.
- Mobbs, D., Petrovic, P., Marchant, J., Hassabis, D., Weiskopf, N., Seymour, B., Dolan, RJ.,Frith, CD. (2007). *When fear is near: Threat imminence elicits prefrontal-periacqueductal gray shifts in humans*. Science 317, pp. 1079-1083.
- Moruzzi, G., Magoun, HW. (1949). *Brain stem reticular formation and activation of the EEG*. Clin Neurol 1:455-473.
- Nashold, BS., Whson, WP., Slaughter, G. (1969). *Sensations evoked by stimulation of the midbrain of man*. Journal of Neurosurgery 30, pp. 14-24.
- Nocjar, C., Panksepp, J. (2002). *Chronic intermittent amphetamine pretreatment enhances future appetitive behaviour for drug-, food-, and sexual-reward: Interaction with enviromental variables*. Behavioural Brain Research 128, pp. 189-203.
- O'Callaghan, C., Shine, JM., Hodges, JR., Andrews-Hanna, JR., Irish, M. (2019). *Hippocampal atrophy and intrinsic brain network dysfunction relate to alterations in mind wandering in neurodegeneration*. Proc Natl Acad Sci USA.
- Oades, RD. (1985). *The role of noradrenaline in tuning and dopamine in switching between signals in the CNS*. Neuroscience and biobehavioural Reviews 9, pp. 261-282.



- Omar, R., Sampson, EL., Loy, CT., et al. (2009). *Delusions in frontotemporal lobar degeneration*. J Neurol 256(4):600-607.
- Perry, DC., Whitwell, JL., Boeve, BF., Pankratz, VS., Knopman, DS., Petersen, RC., et al. (2012). *Voxel-based morphometry in patients with obsessive-compulsive behaviors in behavioral variant frontotemporal dementia*. Eur J Neurol.
- Peters, F., Perani, D., Herholz, K. (2006). *Orbitofrontal dysfunction related to both apathy and disinhibition in frontotemporal dementia*. Dement Geriatr Cogn Disord 21(5-6):373-379.
- Porsteinsson, AP., Drye, LT., Pollock, BG. (2014). *Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the citAD randomized clinical trial*. JAMA 311: 682–691.
- Price, J. (2010). *Neurocircuitry of mood disorders*. Neuropsychopharmacology 35:192-216.
- Rajkowska, G., Halaris, A., Selemon, LD. (2001). *Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder*. Biol Psychiatry 49:741-752.
- Rascovsky, K., Hodges, JR., Knopman, D., Mendez, MF., Kramer, JH., Neuhaus, J. (2011) *Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia*. Brain.
- Reisberg, B., Borenstein, J., Salob, SP. (1987). *Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment*. J Clin Psychiatry 48(Suppl.): 9–15.
- Riello, R., Geroldi, C., Zanetti, O., et al. (2002). *Caregiver's distress is associated with delusions in Alzheimer's patients*. Behav Med 28:92-98.
- Rodney, V. (2000). *Nurse Stress Associated with Aggression in People with Dementia*. Journal of Advanced Nursing 3(1).
- Rolls, ET. (1992). *Neurophysiology and functions of the primate amygdala*. In Aggleton JD, editor: The Amigdala, New York.
- Salamone, JD., Correa, M., Farrar, AM., Nunes, EL., Pardo, M. (2009). *Dopamine behavioural economics, and effort*. Frontiers in Behavioural Neuroscience 3, p. 13.
- Finkel, S., Costa, J., Cohen, G., Miller, S., Sartorius, N. (1996). *Behavioural and Psychological Signs and Symptoms of Dementia: A Consensus Statement on Current Knowledge and Implications for Research and Treatment*. International Psychogeriatrics, Vol. 8, Suppl. 3.

- Santos, M.A.; Bezerra, L.S.; Correia, C.D.; Bruscky, I.S. (2018). *Neuropsychiatric symptoms in vascular dementia Epidemiologic and clinical aspects*. Dement. Neuropsychology 12, 40–44.
- Saper, CB., Cano, G., Scammell, TE. (2001). *The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness*. Trends Neurosci 24:726-731.
- Saper, CB., Scammell, TE., Lu, J. (2005). *Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms*. Nature 437(7063):1257-1263.
- Savaskan, E., Bopp-Kistler, I., Buerge, M. (2014). *Therapy guidelines for the behavioural and psychological symptoms of dementia*. Praxis 103: 135–148.
- Savaskan, E., Bopp-Kistler, I., Buerge, M. (2014). *Therapy guidelines for the behavioural and psychological symptoms of dementia*. Praxis 103: 135–148.
- Savaskan, E., Bopp-Kistler, I., Buerge, M. (2014). *Therapy guidelines for the behavioural and psychological symptoms of dementia*. Praxis 103: 135–148
- Saz, P.; López-Antón, R.; Dewey, M.E.; Ventura, T.; Martín, A.; Marcos, G.; De La Cámara, C.; Quintanilla, M.A.; Quetglas, B.; Bel, M. (2009). *Prevalence and implications of psychopathological non-cognitive symptoms in dementia*. Acta Psychiatr. Scand. 119, 107–116.
- Scharre, DW., Johnson, RH., Wu, X., et al. (1996). *SPECT imaging in fronto-temporal degeneration: anatomical correlations with apathy and disinhibition*. Neurology 46(A178).
- Schoenmakers, B., Buntinx, F., DeLepeleire, J. (2010). *Supporting the dementia family caregiver: the effect of home care intervention on general well-being*. Aging Ment Health 14: 44–56.
- Shultz, W., Dickinson, A. (2000). *Neuronal coding of prediction errors*. Annual Review of Neuroscience 23, pp. 473-500.
- Siegel, A. (2005). *The Neurobiology of Aggression and Rage*. Press, Boca Raton.
- Solms, M., Turnbull, O. (2002). *Il cervello e il mondo interno*. Tr. It. Raffaello Cortina, Milano.
- Steinberg, M., Shao, H., Zandi, P. (2008). *Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study*. Int J Geriatr Psychiatry 23: 170–177.

- Sultzer, D.L.; Levin, H.S.; Mahler, M.E.; High, W.M.; Cummings, J.L. (1993). *A Comparison of Psychiatric Symptoms in Vascular Dementia and Alzheimer's Disease*. Am. J. Psychiatry 150, 12.
- Tible, O. (2016). *Présentation des équipes mobiles de Psychogériatrie*. Société de Psychogériatrie de Langue Française, 32ème Congrès de Psychogériatrie de langue française, pp.25–26.
- Tokuchi, R., Hishikawa, N., Sato, K. (2016). *Age-dependent cognitive and affective differences in Alzheimer's and Parkinson's diseases in relation to MRI findings*. J Neurol Sci 365: 3–8.
- Torso, M., Serra, L., Giulietti, G. (2015). *Strategic lesions in the anterior thalamic radiation and apathy in early Alzheimer's disease*. PLoS One.
- Trabucchi, M. (2000). *La valutazione clinica del demente*. Le demenze. Milano.
- Vitiello, MV., Prinz, PN., Williams, DE., et al. (1990). *Sleep disturbances in patients with mild-age Alzheimer's disease*. J Gerontol Med Sci 45:131-138.
- Von Economo, C. (1939). *Sleep as a problem of localization*. J Nerv Ment Dist 71:249-259.
- Von Gunten, A., Pocnet, C., Rossier, J. (2009). *The impact of personality characteristics on the clinical expression in neurodegenerative disorders: a review*. Brain Res Bull 80: 179–191.
- Walker, DL., Toufexis, DJ., Davis, M. (2003). *Role of the bed nucleus of the stria terminalis versus the amygdala in fear, stress, and anxiety*. Eur J Pharmacol 463(1-3):99-216.
- Wayner, MJ., Barone, FC., Loulis, CC. (1981). *The lateral hypothalamus and adjunctive behaviour*. Handbook of Hypothalamus, vol. 3, part B: Behavioural Studies of the Hypothalamus. Marcel Dekker, New York, pp. 107-146.
- Willner, P., Scheel-Kruger, J. (1989). *The mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. Chichester.
- Yu, AJ., Dayan, P. (2002). *Acetylcholine in cortical interference*. Neural Network 15:719-730.
- Zanetti, E. (2019). *Documento di Consenso sulle Cure Palliative nell'anziano a domicilio, nelle residenze e in hospice*. Aprire network.