Incontro Scientifico del Venerdì

Brescia, 7 ottobre 2005

APATIA E DEPRESSIONE NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

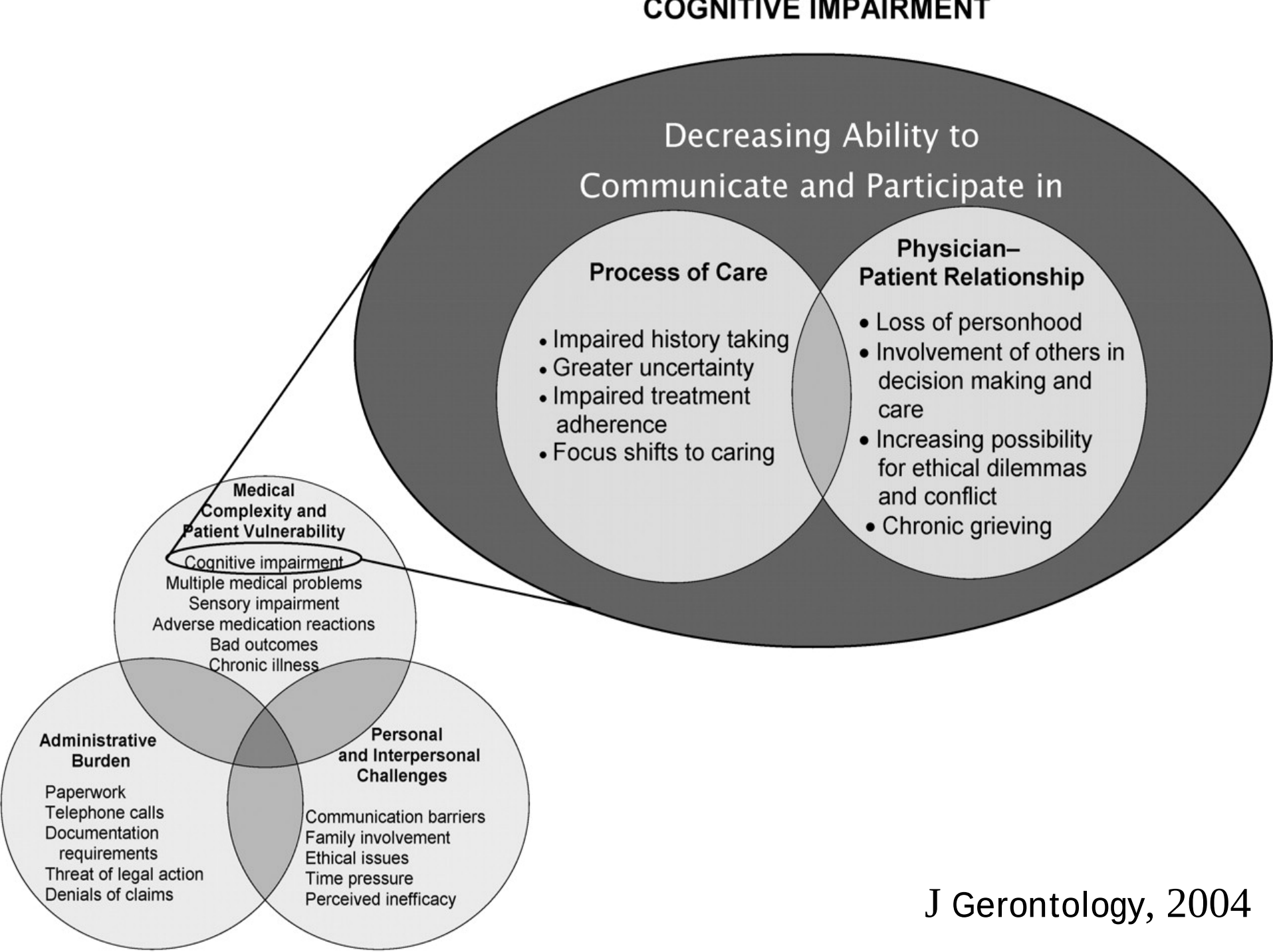
Alessandro Margiotta

U.O. Medicina e Unità Valutativa Alzheimer ICSA, Brescia

Gruppo di ricerca geriatrica

ICSA

ISTITUTO CLINICO S.ANNA

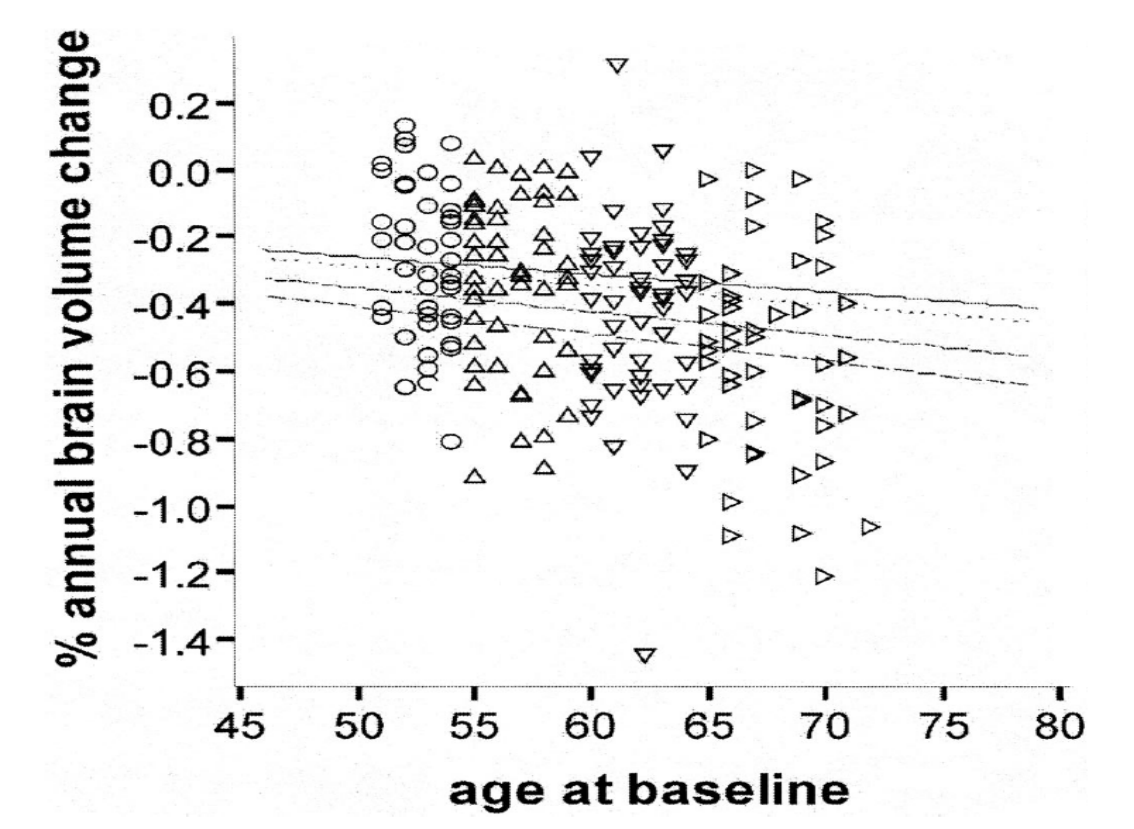


J Gerontology, 2004

Risk factors for progression of brain atrophy in aging

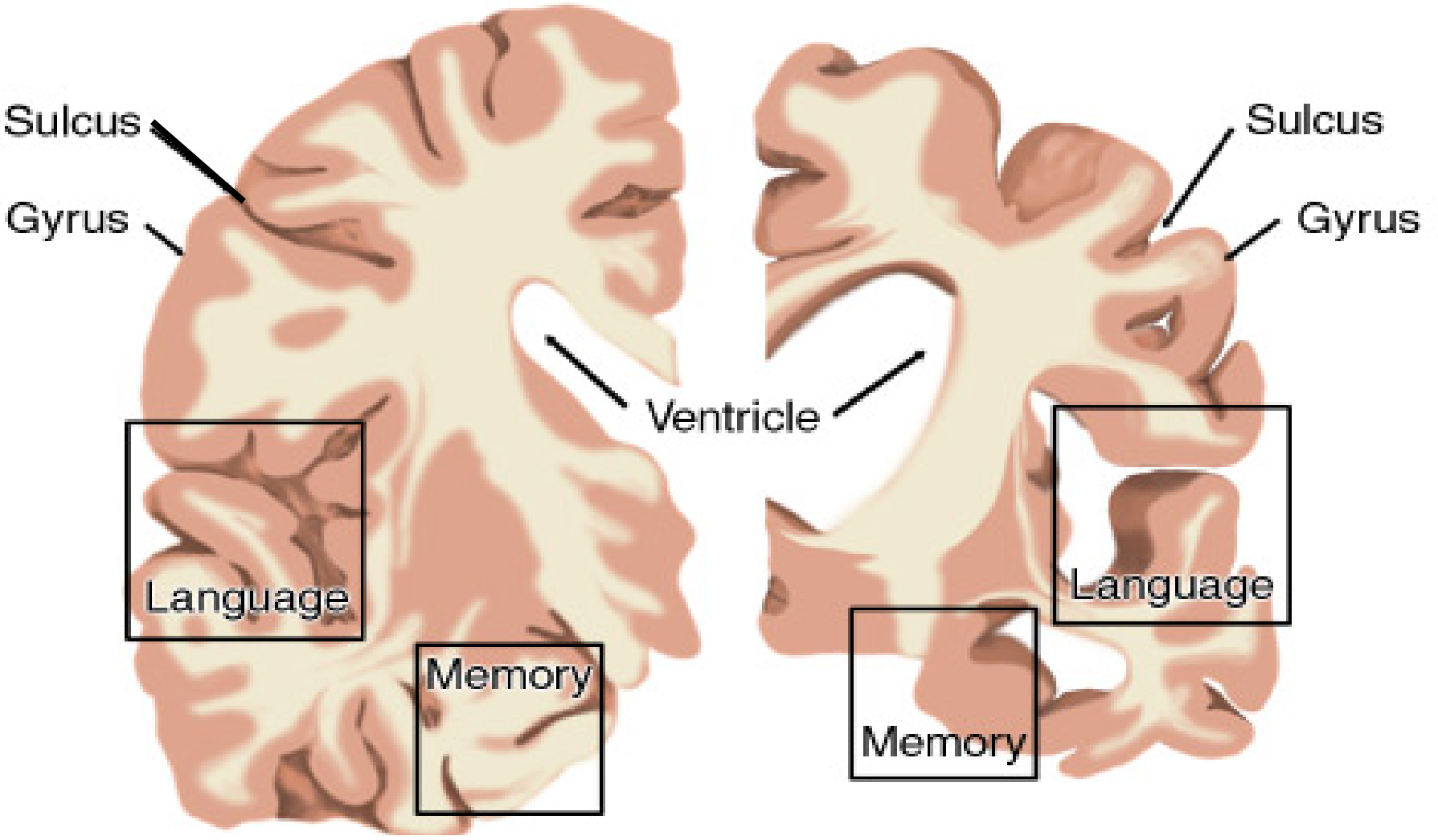
Six-year follow-up of normal subjects

C. Enzinger, MD; F. Fazekas, MD; P.M. Matthews, MD, DPhil, FRCP; S. Ropele, PhD; H. Schmidt, MD; S. Smith, DPhil; and R. Schmidt, MD



Neurology, 2005

Sezione coronale di encefalo

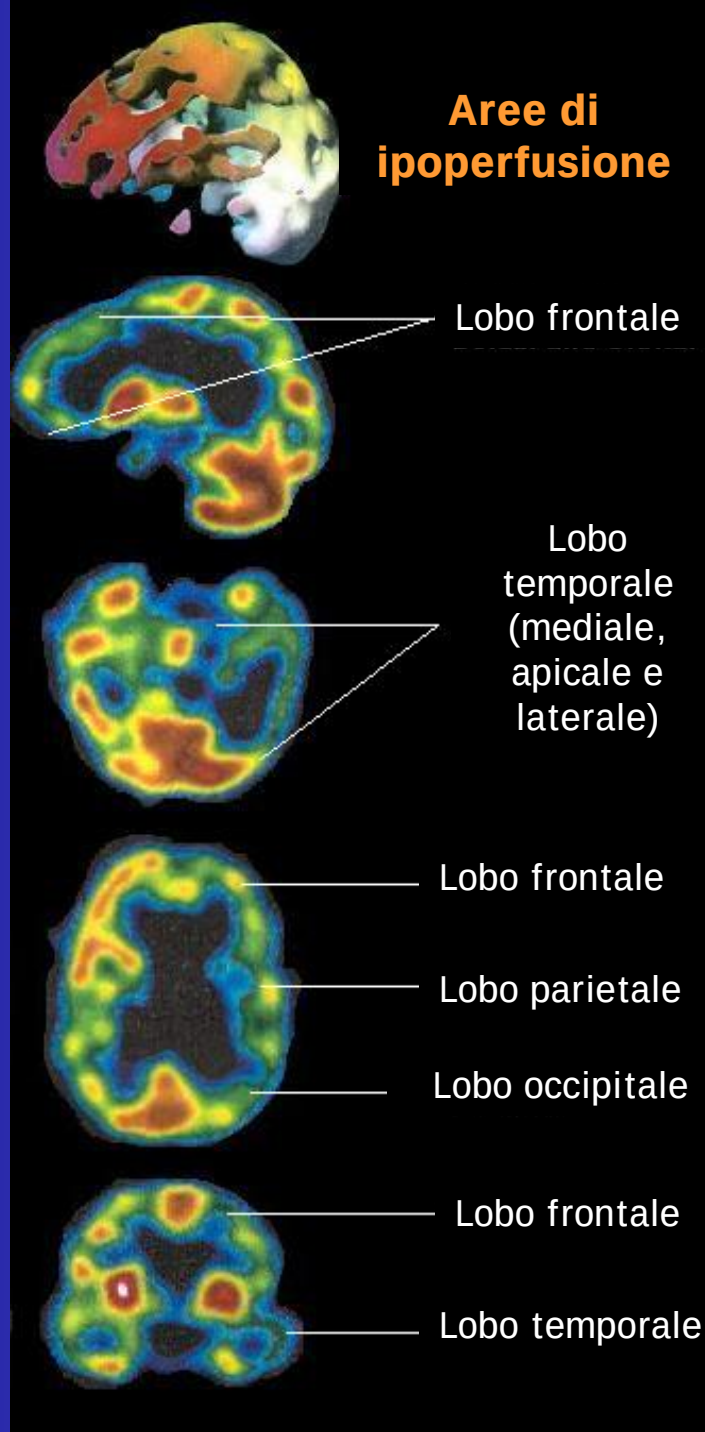


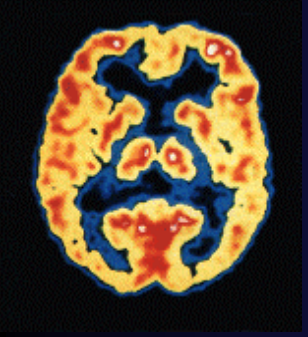
Normale

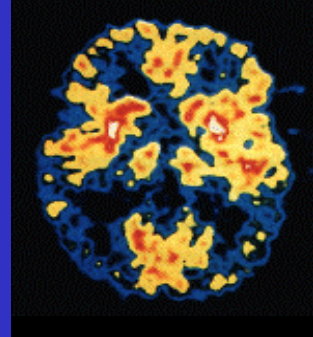
Alzheimer

SPECT

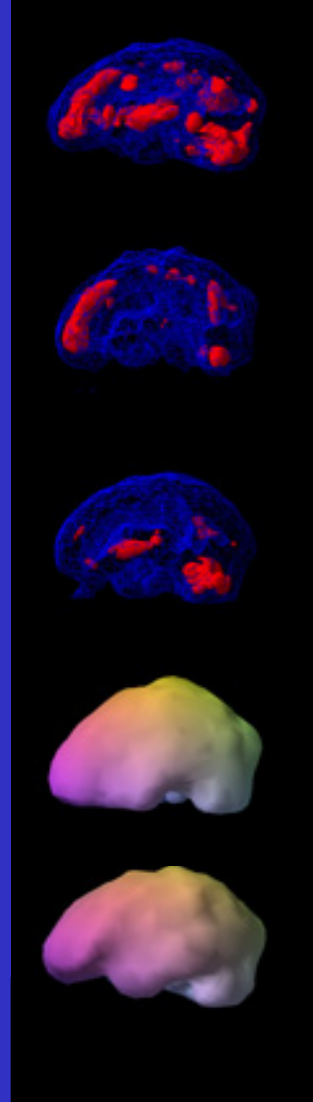
- Il quadro SPECT tipico della malattia di Alzheimer è rappresentato da un'ipoperfusione bilaterale nelle regioni parietali e temporali.
- Negli stadi avanzati di malattia, compare un'ipoperfusione cerebrale a livello frontale.

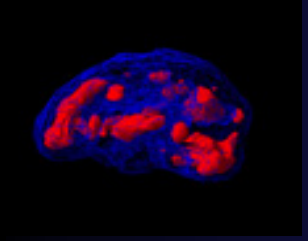






- Sistema limbico
- Giro del cingolo
- Gangli della base
- Corteccia prefrontale
- Lobi temporali





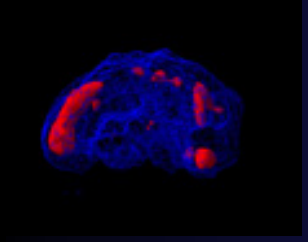
Sistema limbico

FUNZIONI

- Regola l'aspetto emotivo dei pensieri
- Filtra gli stimoli esterni attraverso lo stato emotivo (emozioni)
- Immagazzina gli eventi emozionalmente significativi
- Modula la motivazione
- Controlla l'appetito e il ciclo del sonno
- Processa direttamente gli stimoli olfattivi
- Modula la libido

PATOLOGIA

- Irritabilità
- Depressione
- Pensieri negativi
- Riduzione della motivazione
- Percezione degli eventi in senso negativo
- Alterazioni della sfera sessuale
- Alterazioni dell'appetito e del ciclo sonno-veglia
- Isolamento sociale



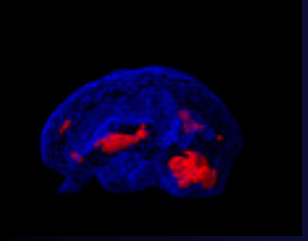
Giro del cingolo

FUNZIONI

- Spostamento dell'attenzione
- Flessibilità cognitiva
- Collegamenti
- Adattabilità
- Capacità di prevedere opzioni
- Cooperazione

PATOLOGIA

- Preoccupazioni
- Fissità di pensieri (ossessioni)
- Fissità di comportamenti (compulsioni)
- Inflessibilità cognitiva
- Dipendenze (alcool, droghe, iperfagia)
- Atteggiamento oppositivo
- Disturbi dell'alimentazione



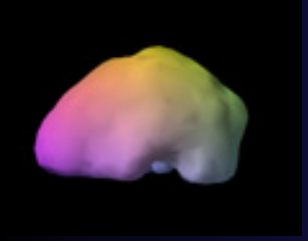
Gangli della base

FUNZIONI

- Integrazione dei movimento con i sentimenti
- Comportamento motorio fine
- Soppressione di comportamenti non voluti
- Detrminazione del livello d'ansia
- Aumentare la motivazione
- Piacere
- Estasi

PATOLOGIA

- Ansia
- Attacchi di panico
- Tendenza ad aspettarsi il peggio
- Tendenza ad evitare i conflitti
- Tensione muscolare, tremori
- Cefalea
- Eccesso o scarsità di motivazione



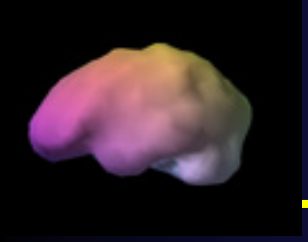
Corteccia prefrontale

FUNZIONI

- Attenzione
- Perseveranza
- Giudizio
- Controllo degli impulsi
- Organizzazione
- Risoluzione di problemi
- Criticità del giudizio
- Empatia
- Capacità di esprimere emozioni
- Apprendimento dall'esperienza

PATOLOGIA

- Distraibilità
- Iperattività
- Impulsività
- Tendenza a procrastinare
- Disorganizzazione
- Dispercezioni
- Deficit di giudizio
- Ansia
- Deficit della memoria a breve termine
- Deficit di apprendimento



Lobi temporali

FUNZIONI

Parte dominante (generalmente sx)

- Comprensione e processazione del linguaggio
- Memoria a lungo termine
- Apprendimento uditivo
- Memoria complessa
- Stabilità emotiva
- Processazione stimoli esterni

Parte non dominante (generalmente dx)

- Riconoscimento delle espessioni facciali
- Decodifica del tono vocale
- Ritmo
- Musica
- Apprendimento visivo

PATOLOGIA

Parte dominante

- Aggressività
- Pensieri violenti
- Anomie
- Instailità emotiva
- Alessia

Parte non dominante

- Prosopoagnosia
- Difficoltà a cogliere le inflessioni della voce
- Inadeguatezza sociale

Entrambi

- Amnesia
- Ipocondria
- Ansia
- déjà vu or jamais vu
- Ipergrafia
- Convulsioni

BPSD IN DEMENZA E POSSIBILI ASSOCIAZIONI NEUROANATOMICHE E NEUROTRASMETTITORIALI

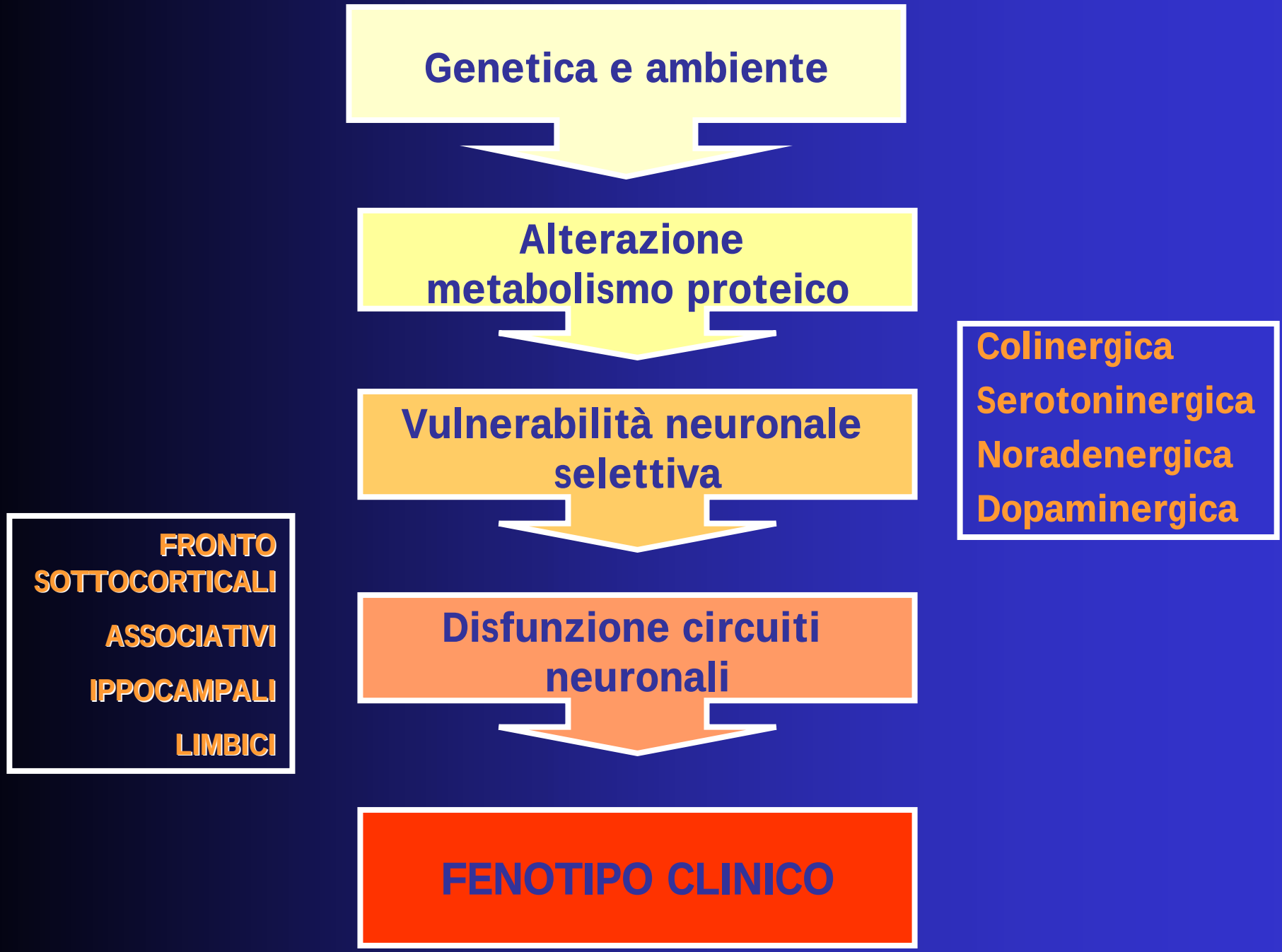
(Trzepac, 1994)

DISTURBI DEL SONNO	TRONCO ENCEFALICO, VIE SOTTOCORTICALI	NA, 5-HT, ACH
DELIRI	CORTECCIA TEMPORALE SX, FRONTALE MESIALE, PARIETALE DX	DA, 5-HT, GLU, ACH
INATTENZIONE	TRONCO, PREFRONTALE, PARIETALE DESTRO	DA, NA, ACH, GLU, 5-HT
ALTERAZIONI MEMORIA	CORTECCIA TEMPORALE, DIENCEFALO	ACH, NA, 5-HT, DA, NMDA
DISTURBI ORIENTAMENTO	CORTECCIA PREFRONTALE, EMISFERO DESTRO	DA, NA, ACH
AGITAZIONE	CORTECCIA PREFRONTALE, SOTTOCORTICALE, TEMPORALE	DA, ACH, 5-HT
FUNZIONI ESECUTIVE	CORTECCIA PREFRONTALE	DA, NA, ACH, GABA
AFFETTIVITA'	EMISFERO DESTRO, C. PREFRONTALE	GABA, NA, ACH
VISUOSPAZIALE	CORTECCIA PARIETALE, FRONTALE DX	ACH, DA

Dal proteotipo al fenotipo

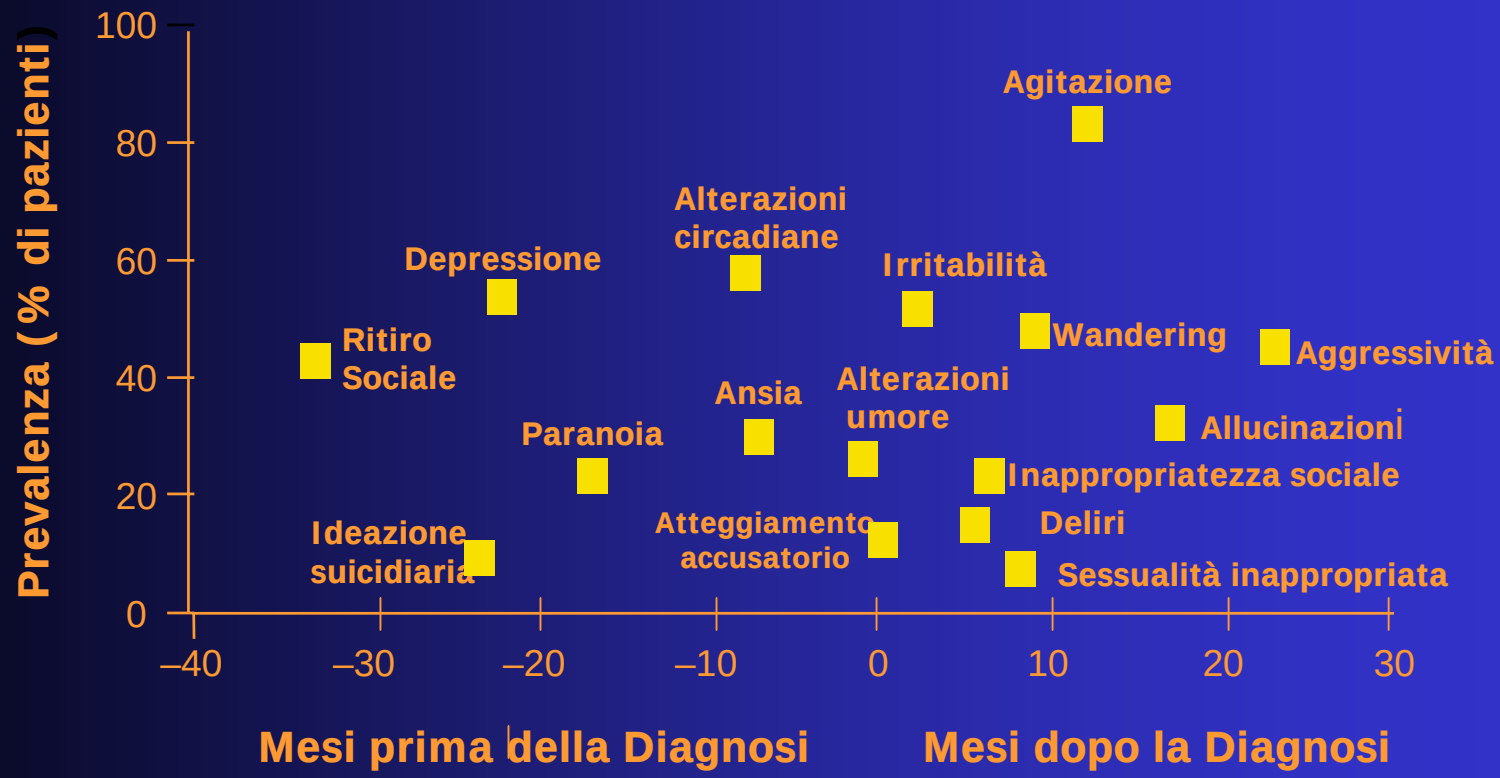
- Le demenze come proteinopatie: alterazioni del metabolismo cerebrale di alcune proteine determinano fenotipi differenti
- Vulnerabilità selettiva di alcuni gruppi neuronali e circuiti cerebrali

- Proteina θ
  - demenze frontotemporali
- α-sinucleina
  - malattia di Parkinson
  - malattia a corpi di Lewy
- β-amiloide
  - malattia di Alzheimer


Genetica e ambiente
Alterazione metabolismo proteico
Vulnerabilità neuronale selettiva
Disfunzione circuiti neuronali
FENOTIPO CLINICO
Colinergica
Serotoninergica
Noradenergica
Dopaminergica
FRONTO SOTTOCORTICALI
ASSOCIATIVI
IPPOCAMPALI
LIMBICI

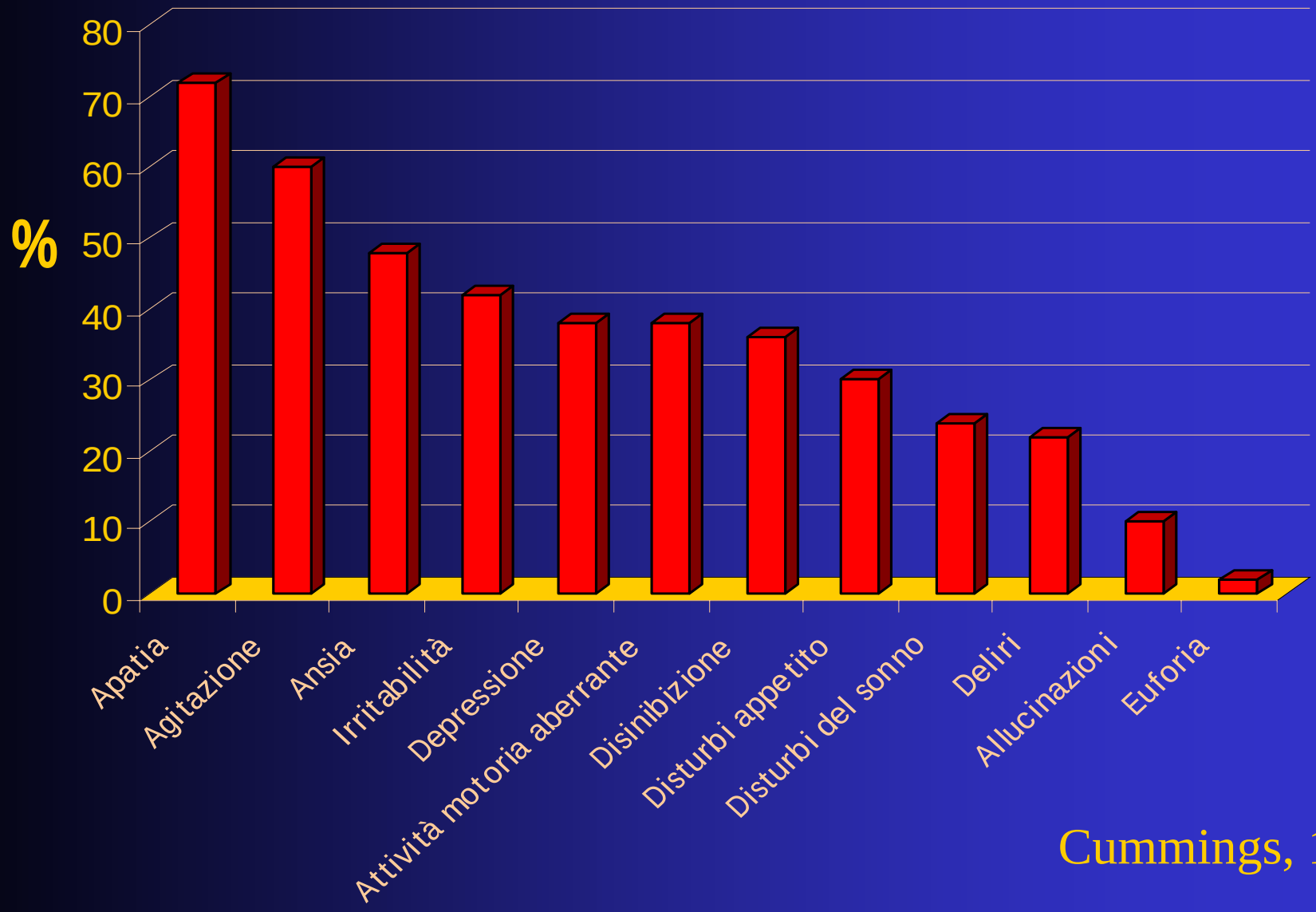
DEMENZA FRONTOTEMPORALE	MORBO DI PARKINSON DEMENZA A CORPIDI LEWY	MALATTIA DI ALZHEIMER
Circuiti fronto-sottocrticali	**Via dopaminergica circuito limbico**	**Ippocampo e aree associative**
Disfunzione esecutiva	Rallentamento deficit di richiamo	Amnesia afasia
DISINIBIZIONE APATIA	**DEPRESSIONE ALLUCINAZIONI**	**DEPRESSIONE PSICOSI APATIA**

Disturbi comportamentali nella progressione della malattia di Alzheimer



Jost BC, Grossberg GT. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44:1078-1081.

Frequenza di disturbi comportamentali in un campione di 50 pazienti con malattia di Alzheimer (NPI)



Cummings, 1998

NEUROPSYCHIATRIC INVENTORY (NPI) PER APATIA/INDIFFERENZA

Il paziente è meno spontaneo o attivo del solito?	no	0
	si	1
Il paziente è meno disponibile ad iniziare conversazioni?	no	0
	si	1
Il paziente si comporta meno affettuosamente o mostra perdita delle emozioni rispetto al solito?	no	0
	si	1
Il paziente contribuisce meno alle faccende di casa?	no	0
	si	1
Il paziente sembra meno interessato alle attività ed ai progetti degli altri?	no	0
	si	1
Il paziente ha perso interesse verso gli amici ed i parenti?	no	0
	si	1
Il paziente è meno entusiasta dei suoi interessi?	no	0
	si	1
Il paziente mostra altri segni di noncuranza nel fare cose nuove?	no	0
	si	1

Cummings JL, 1997

Condizioni cliniche e psicologiche che possono generare apatia

- Schizofrenia
- Trauma lobo frontale
- Infarto emisferico frontoparietale destro
- Infarto giro del cingolo o area motoria supplementare
- Astinenza da amfetamine o cocaina
- Deficit dopaminergico, acinesia da neurolettici
- Deficit “ambientale”, perdita di incentivi, perdita di ruolo, istituzionalizzazione
- Perdita di capacità percettiva sensoriale (vista, udito)
- Ipertiroidismo

Apatia ed invecchiamento

- La correlazione fra apatia ed invecchiamento non è risultata positiva in una coorte di soggetti anziani sani (Lampe, 2001)
- In uno studio condotto su pazienti alzheimeriani, l'età rientrava come variabile indipendente in un modello che prediceva la comparsa di apatia (Starkstein, 2000)
- In seguito ad ictus cerebri, i soggetti con apatia risultano più anziani (Starkstein, 1993)

Prevalenza dell'apatia nella demenza

- Utilizzando MEDLINE (dementia, apathy, motivation, initiation, abulia, amotivation) sono stati reperiti i seguenti dati di prevalenza:
- In 6 studi (Benoit, 1999; Aharon-Peretz, 200; Kaufer, 1998; Craig, 1996; Litvan, 1996 e Levy, 1998) che hanno utilizzato l'NPI la prevalenza di apatia è risultata del 65% (55-81%)
- Altre scale di valutazione (Apathy Evaluation Scale, Apathy Scale e Blessed dementia Scale) riportano una prevalenza totale del 58% (37-86%)

Van Reekum, 2005

Miscellanea

- TBI: 61% (14% negli studi condotti su bambini)
- 12,5% in caso di lesioni fronto-mediali
- 62,5% in caso di lesioni fronto-laterali
- 71% in caso di lesioni ventro-mediali bilaterali e solo 21% in lesioni bilaterali ma non mediali
- 40% in caso di lesioni ai gangli della base (uno studio su CBD riporta il 40%!)
- In caso di stroke, l'apatia sembra più frequente in caso di lesioni dx (32%) rispetto a sx (22%)
- 22% in studi su LBD

Apatia e stato funzionale

- L'apatia si associa a ridotte prestazioni funzionali
- Il punteggio all'Apathy Evaluation Scale correla con le IADL perse in corso di AD (Thomas, 2001)
- In pazienti AD con apatia, indipendentemente dalla presenza di depressione e dal livello di decadimento cognitivo, le BADL risultano maggiormente compromesse (Boyle, 2003)
- I livelli di apatia (NPI) correlano con maggiore stress dei caregivers (Kaufer, 1998)
- L'apatia risulta il sintomo maggiormente riferito dai caregivers (Lyketsos, 2000)

Apatia e outcomes

- In soggetti con AD e apatia è stata riportata una più veloce progressione del livello di declino cognitivo rispetto a pazienti senza apatia (Doody, 1995)
- L'apatia è risultata più comune in quei soggetti che non mostravano risposta clinica al donepezil (Mega, 1999)
- In uno studio longitudinale condotto su pazienti affetti da malattia di Alzheimer, l'apatia è risultata persistere e peggiorare durante i 33 mesi di follow-up (Petry, 1989)

Apathy Evaluation Scale (Starkstein, 1996)

	PER NULLA	RARAMENTE	QUALCHE VOLTA	SPESSO
Siete interessati ad apprendere cose nuove?	3	2	1	0
C'è qualcosa che vi interessa particolarmente?	3	2	1	0
Siete preoccupati della vostra condizione?	3	2	1	0
Date sempre il massimo nel fare le cose?	3	2	1	0
Siete sempre alla ricerca di qualcosa da fare?	3	2	1	0
Avete progetti e obiettivi per il futuro?	3	2	1	0
Vi sentite motivati?	3	2	1	0
Avete l'energia per le attività quotidiane?	3	2	1	0
Avete bisogno che qualcuno vi indichi cosa fare?	0	1	2	3
Vi sentite indifferenti nei confronti delle cose?	0	1	2	3
Siete sempre senza preoccupazioni?	0	1	2	3
Vi serve un incitamento per fare le cose?	0	1	2	3
Vi sentite né felici né tristi, giusto a metà strada?	0	1	2	3
Vi considerate apatico?	0	1	2	3

Diagnostic Criteria for Apathy[a]

Lack of motivation relative to the patient's previous level of functioning or the standards of his or her age and culture, as indicated either by subjective account or observation by others.

Presence, with lack of motivation, of at least one symptom belonging to each of the following three domains:

- Diminished goal-directed behavior
  - Lack of effort.
  - Dependency on others to structure activity.
- Diminished goal-directed cognition
  - Lack of interest in learning new things or in new experiences.
  - Lack of concern about one's personal problems.
- Diminished concomitants of goal-directed behavior
  - Unchanging affect.
  - Lack of emotional responsivity to positive or negative events.

The symptoms cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.

The symptoms are not due to a diminished level of consciousness or the direct physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication).

[a] Adapted from Marin, 1991

APATIA: definizione

- Questa definizione è stata criticata data la difficoltà nel definire ed accertare la mancanza di motivazione; Strauss (2000) ha proposto la seguente definizione: ASSENZA DI RISPOSTA A VARI STIMOLI DOVUTA A MANCANZA DI INIZIATIVA (affettiva, comportamentale o cognitiva).
- Alla sua espressione clinica concorrono aspetti cognitivi e non cognitivi
- Le alterazioni comportamentali (isolamento sociale, scarsa partecipazione affettiva all'ambiente) rappresentano aspetti clinici nettamente distinti da quelli affettivi che caratterizzano i disturbi dell'umore.

- APATIA COGNITIVA → riduzione o mancanza di motivazione associata primariamente ad un decadimento delle abilità cognitive
- APATIA MOTORIA → da prevalenti disturbi motori
- APATIA SENSORIALE → da alterazione cortico-sensoriale (anosognosia)

- Nell'AD, l'ampia variabilità delle alterazioni morfo-funzionali, il grado d'interessamento del lobo frontale e dell'emisfero di destra determinano una diversa espressione d'intensità e dei tempi di esordio dell'apatia

Circuito motivazionale dell'apatia

Apatia e demenza

- La correlazione fra livelli di apatia e declino cognitivo è stata a lungo controversa, anche perché l'utilizzo del MMSE non esplora in maniera sensibile le abilità frontali
- In soggetti con AD e apatia è stata osservata una ridotta performance in test specifici (Stroop test, Wisconsin Card Sorting Test, Boston Naming Test, fluenza verbale)
- L'apatia è associata a ridotta consapevolezza dei deficit cognitivi in soggetti dementi

Article

Syndromic Validity of Apathy in Alzheimer's Disease

Sergio E. Starkstein, M.D., Ph.D.

Gustavo Petracca, M.D.

Erán Chemerinski, M.D.

Janus Kremer, M.D.

Objective: The study examined the usefulness and clinical correlates of specific diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease. Whereas apathy is a frequent behavioral change in patients with Alzheimer's disease, the lack of standardized diagnostic criteria may explain the wide discrepancies in estimates of the frequency and demographic and clinical correlates of apathy.

Method: A consecutive series of 319 patients who met the criteria for probable Alzheimer's disease established by the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, 117 patients who met the DSM-IV criteria for depression without dementia, and 36 healthy individuals were assessed with a structured psychiatric interview. On the basis of modified Marin's criteria for apathy, they were classified into groups with or without apathy.

Results: Apathy was diagnosed in 37% of the 319 Alzheimer's disease patients, compared to none of the healthy comparison subjects. In 24% of the Alzheimer's disease sample, apathy coexisted with either dysthymic disorder or major depressive disorder, whereas 13% had apathy without depression. Apathy was diagnosed in 32% of the depressed nondemented patients, mostly in those with major depressive disorder. Apathy in Alzheimer's disease was significantly associated with severe impairments in activities of daily living and cognitive functions, older age, and poor awareness of behavioral and cognitive changes.

Conclusions: This study provides partial validation of specific clinical criteria for apathy in Alzheimer's disease.

(Am J Psychiatry 2001; 158:872–877)

Apatia e funzioni esecutive

- Le funzioni esecutive presuppongono abilità cognitive complesse, flessibilità mentale, capacità ad agire in modo finalizzato e persistenza. Pazienti con deficit esecutivo presentano difficoltà nell'organizzare e portare a termine attività strumentali
- Benché la sindrome disesecutiva frontale correli anche con deficit nelle BADL, la magnitudo risulta minore rispetto alle IADL in quanto la necessità di un sistema esecutivo intatto è meno rilevante per comportamenti che risultano routinari (alimentarsi, cura di sé, etc)

Sindrome depressiva e disfunzione esecutive

- Sindrome caratterizzata da rallentamento psicomotorio, ridotto interesse nelle attività, deficit nelle IADL, limitato insight e scarsi segni vegetativi
- Pazienti con depressione e disfunzione esecutiva presentano spesso scarsa risposta al trattamento farmacologico e richiedono accurato follow-up
- La prominente disfunzione del circuito fronto-striatale potrebbe costituire un target farmacologico (dopamina, acetilcolina, oppioidi)

Depressione e malattia di Alzheimer

- Nel 1952 Madden coniò il termine *pseudodemenza* per descrivere un quadro clinico simile a quello della demenza primaria ma in realtà secondario a vari disturbi psichiatrici e solitamente reversibile, che poteva accompagnarsi alla depressione.
- Altri Autori hanno considerato la depressione come un disturbo in comorbidità, come parte integrante del quadro clinico o come complicanza della demenza
- La depressione con sintomi cognitivi reversibili potrebbe costituire un prodromo per la demenza

Depressione come espressione del processo dementigeno

- La depressione apparirebbe come una costellazione di sintomi, espressione dello stesso danno biologico che sottende la demenza
- In quest'ottica si giustifica la depressione come *prodromo* della demenza, che può precedere anche di molti anni l'esordio del deficit cognitivo (depressione come demenza subclincica)
- L'eterogeneità degli studi clinici (setting, criteri classificatori, disegno degli studi) non permette di chiarire i reali rapporti causali fra depressione e sviluppo del declino cognitivo

Diagnosi di depressione e rischio di AD: studi caso controllo

Autore	Casi-controllo	OR	95% IC
Agbayewa MO, 1986	188/80	2,77	0,61-12,54
Jorm AF et al, 1991	743/818	1,82	1,16-2,86
Speck CE et al, 1995	294/300	1,80	0,9-3,5
Steffens DC et al, 1997	81/61	2,08	1,22-3,52
Wetherell JL, 1999	36/455	1,94	0,98-3,84

Depressione come espressione del processo dementigeno

- Numerose evidenze epidemiologiche suggeriscono che la depressione agisca come *fattore di rischio* per la demenza

- FATTORI DI RISCHIO:

  - un disturbo vascolare preesistente aumenta il rischio per demenza vascolare

  - l'allele ε del gene ApoE non sembra costituire un fattore di rischio per depressione

Association Analysis of Apolipoprotein E Genotype and Risk of Depressive Symptoms in Alzheimer's Disease

David Craig Dominic J. Hart Stephen P. McIlroy A. Peter Passmore

Department of Geriatric Medicine, Queen's University of Belfast, Belfast, Northern Ireland

Genotype/ alleles	Last month				Entire course			
	depression/ dysphoria absent		depression/ dysphoria present		depression/ dysphoria absent		depression/ dysphoria present	
	n	%	n	%	n	%	n	%
2,2	1	0.5	4	2.2	1	0.5	4	1.8
2,3	9	4.1	4	2.2	9	4.9	5	2.3
2,4	4	1.8	8	4.4	4	2.2	8	3.6
3,3	85	38.0	75	41.4	68	37.0	96	43.6
3,4	93	42.7	67	37.0	80	43.5	80	36.4
4,4	26	12.0	23	12.7	22	12.0	27	12.3
	$\chi^2 = 6.72$, d.f. = 5, p = 0.242				$\chi^2 = 6.41$, d.f. = 5, p = 0.268			
2	272	62.4	221	57.0	15	4.1	21	4.8
3	149	34.2	121	31.2	225	61.1	277	63.0
4	15	3.4	20	5.2	128	34.8	142	32.3
	$\chi^2 = 5.41$, d.f. = 2, p = 0.066				$\chi^2 = 0.70$, d.f. = 2, p = 0.704			

Dement Geriatr Cogn Disord 2005;19:154–157

Depressione come reazione alla compromissione cognitiva

- La depressione potrebbe essere legata alla consapevolezza delle difficoltà cognitive ingravescenti, specialmente nelle fasi iniziali di malattia
- Esiste una stretta correlazione fra lamentele di tipo cognitivo e sintomatologia depressiva

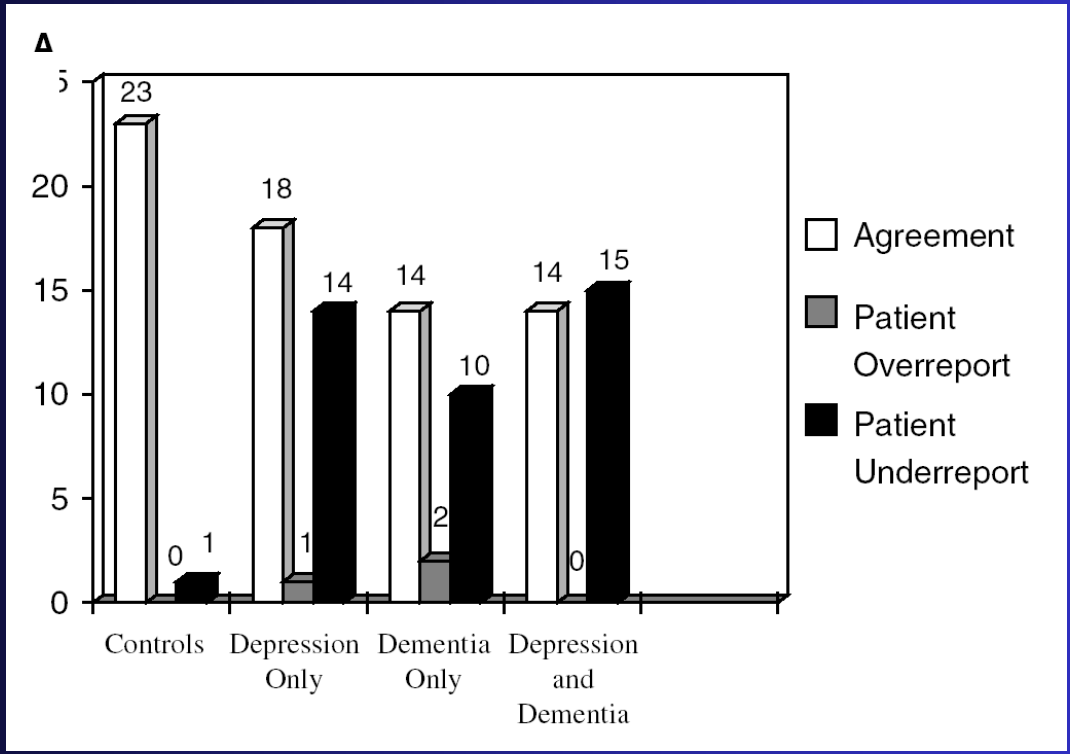
Accuracy of Self-Reported Depression in Persons with Dementia

A. Lynn Snow, PhD,[*†‡§] *Mark E. Kunik, MD,*[*†§‖] *Victor A. Molinari, PhD,*[¶] *Claudia A. Orengo, MD,*[†§‖] *Rachelle Doody, MD,*[#**] *David P. Graham, MD,*[†§] *and Margaret P. Norris, PhD*[††]

- La presenza di demenza, di per se', non pregiudica l'accuratezza della espressione soggettiva di sintomi depressivi
- La sintomatologia depressiva, il deficit cognitivo e il grado di consapevolezza dei deficit mnesici spiegano significativamente la varianza della GDS fra punteggio riportato dal paziente e quello individuato dal clinico
- Pazienti con scarso insight riportano meno sintomi depressivi
- La valutazione neuropsicologica accurata delle funzioni esecutive dovrebbe permettere di comprendere meglio il ruolo del deficit cognitivo sulla percezione della depressione

JAGS, MARCH 2005-VOL. 53, NO. 3

Distribution of self-reported depression accuracy:



L'accuratezza nel riportare sintomi depressivi varia nei gruppi di soggetti in studio. La sovrastima dei sintomi depressivi è bassa in tutti i gruppi, mentre la sottostima è inferiore all'accordo nei pazienti depressi e dementi. Nei pazienti in cui le due condizioni coesistono, l'accordo eguaglia la sottostima.

Depressione come comorbidità

- La depressione risulta chiaramente distinguibile dal punto di vista patogenetico
- Il DSM IV contiene criteri per la diagnosi di depressione maggiore in corso di demenza primaria
- Le modificazioni neurochimiche che si accompagnano ai quadri di depressione nel contesto di una demenza dovrebbero essere qualitativamente diverse da quelle associate alla demenza

Criteri diagnostici per la depressione nella demenza di Alzheimer proposti dal National Institute of Mental Health

Tre o più dei seguenti sintomi sono presenti durante un periodo di due settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al precedente funzionamento: almeno uno dei sintomi è costituito da 1) umore depresso o 2) riduzione dei sentimenti di piacere. (Nota: non includere sintomi chiaramente dovuti a una condizione medica generale oltre alla demenza , o che risultano sintomi della demenza non correlati all'umore)

1) Umore depresso clinicamente significativo (depressione, tristezza, perdita di speranza, scoraggiamento, facilità al pianto)
2) Riduzione dei sentimento positivi o di piacere per i contatti sociali
3) Isolamento o ritiro sociale
4) Disturbi dell'appetito
5) Disturbi del sonno
6) Alterazioni psicomotorie
7) Irritabilità
8) Faticabilità o mancanza di energia
9) Sentimenti di autosvalutazione, colpa eccessivi o inappropriati
10) Ricorrenti pensieri di morte, ideazione suicidaria con un piano o un tentativo

Sono soddisfatti i criteri del DSV IV per demenza di Alzheimer

I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento

I sintomi non si presentano esclusivamente nel corso di delirium

I sintomi non sono dovuti all'effetto di sostanze

I sintomi non sono meglio giustificati da altri sintomi psichiatrici

Malattia di Alzheimer e depressione

Characteristics of Depressed and Nondepressed Patients With Alzheimer's Disease, Depressed Patients Without Dementia, and a Healthy Comparison Group

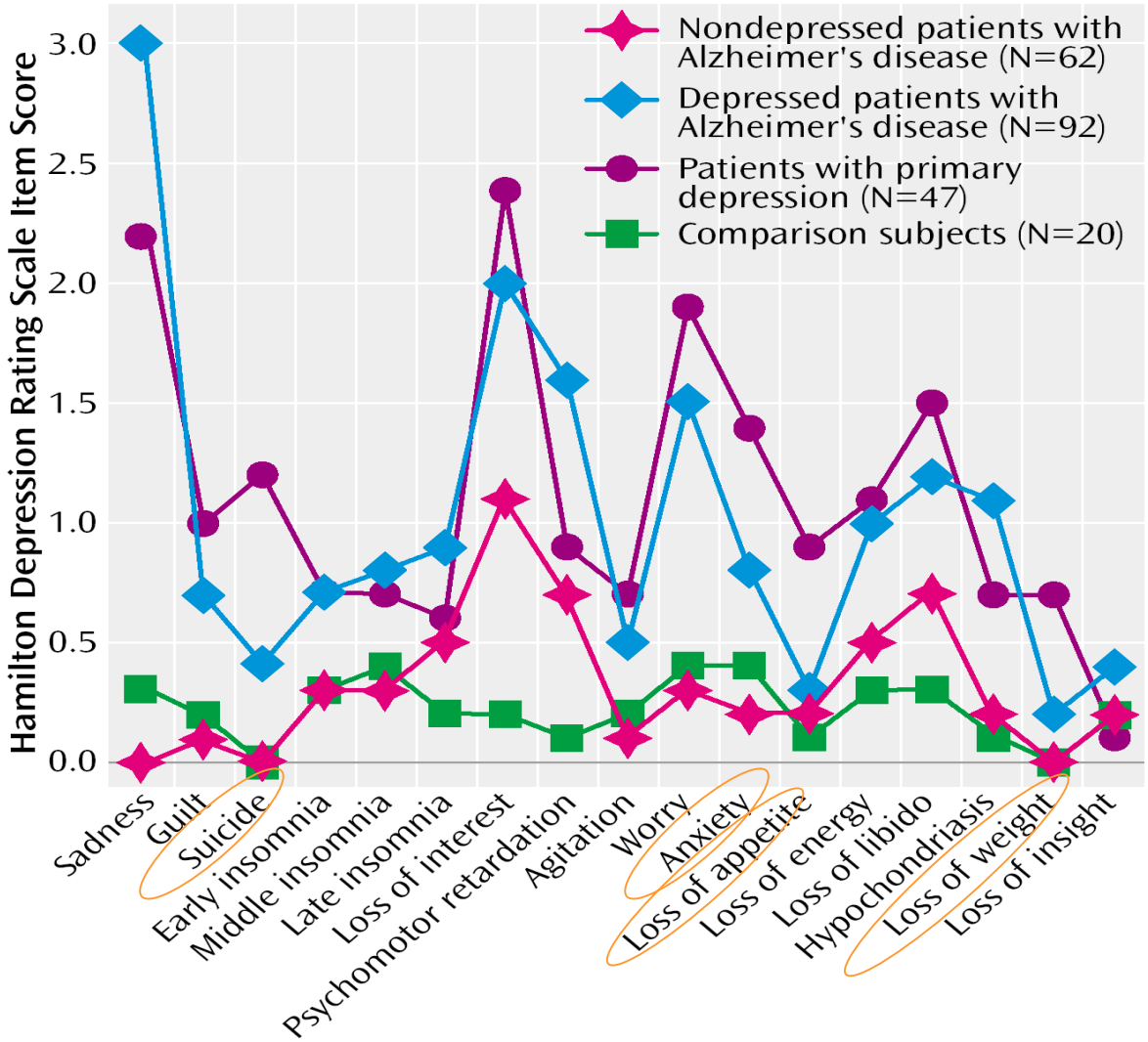
Characteristic	Nondepressed Patients With Alzheimer's Disease (N=62)		Depressed Patients With Alzheimer's Disease (N=92)		Patients With Primary Depression (N=47)		Healthy Comparison Subjects (N=20)	
	N	%	*N*	%	*N*	%	*N*	%
Female	39	63	53	58	38	81	14	70
Major depression	4	6	56	61	39	83		
Minor depression	16	26	32	35	8	17		
	Mean	*SD*	*Mean*	*SD*	*Mean*	*SD*	*Mean*	*SD*
Age (years)	72.0	7.5	72.7	7.6	68.0	4.9	72.1	6.2
Education (years)	13.2	8.1	12.6	7.0	11.1	5.1	12.4	7.1
Mini-Mental State score	19.0	6.6	19.0	6.9	26.1	4.6	27.9	2.0
Hamilton Depression Rating Scale score								
From caregivers	6.2	4.5	18.1	7.3				
From patients	4.1	4.6	10.5	7.4	20.2	7.1	2.4	2.6
Hamilton Anxiety Rating Scale score	4.0	4.5	8.9	7.3				
Apathy Scale score	19.3	9.2	23.8	8.7				
Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor score	3.6	4.8	10.0	9.7				
Time since first depressive episode (years)			7.6	9.7	8.7	9.4		

Alexopoulos, 2002

Malattia di Alzheimer e depressione

- Nella malattia di Alzheimer, la depressione non rappresenta una manifestazione aspecifica. Pazienti dementi con depressione possono essere identificati da elevati livelli di punteggio della scala di Hamilton
- Il profilo dei disturbi depressivi è sovrapponibile a quello di pazienti non dementi con depressione
- La demenza, per sé, non produce sintomi depressivi in assenza di umore depresso
- La consapevolezza dei sintomi depressivi da parte dei pazienti è spesso ridotta

FIGURE 1. Hamilton Depression Scale Item Scores of Depressed and Nondepressed Patients With Alzheimer's Disease, Depressed Patients Without Dementia, and a Healthy Comparison Group[a]



Chemerinski, 2001

APATIA E DEPRESSIONE

SINTOMI DELL'APATIA	SINTOMI COMUNI	SINTOMI DELLA DEPRESSIONE
Risposta emotiva offuscata	Riduzione interessi	Disforia
Indifferenza	Lentezza psicomotoria	Ideazioni suicidiarie
Scarso coinvolgimento	Astenia	Sensi di colpa
Scarsa intraprendenza	Ipersonnia	Eccessiva criticità
Incostanza	Anosognosia	Pessimismo
		Mancanza di speranza

Demographic and Clinical Characteristics of Consecutive Patients With Probable Alzheimer's Disease in a Dementia Clinic Who Did and Did Not Meet Criteria for Apathy and Depression[a]

Characteristic	Patients With Neither Apathy nor Depression (N=133)		Patients With Apathy and Without Depression (N=42)		Patients With Depression and Without Apathy (N=69)		Patients With Both Apathy and Depression (N=75)	
	N	%	*N*	%	*N*	%	*N*	%
Female gender	81	60.9	19	45.2	51	73.9	44	58.7
Major depression	—		—		42	60.9	44	58.7
Minor depression	—		—		27	39.1	31	41.3
Medications received								
Neuroleptics	9	6.8	6	14.3	4	5.8	7	9.3
Antidepressants	11	8.3	3	7.1	13	18.8	12	16.0
Anxiolytics	29	21.8	8	19.0	18	26.1	17	22.7
	Mean	*SD*	*Mean*	*SD*	*Mean*	*SD*	*Mean*	*SD*
Age (years)	71.8	7.6	72.1	7.4	71.0	8.7	72.5	7.8
Education (years)	12.7	6.8	11.5	7.1	10.8	6.5	12.1	12.0
Apathy Scale score								
Caregiver rating	13.8	6.9	29.0	5.0	18.0	7.4	29.2	4.1
Patient rating	11.5	8.2	15.0	5.5	16.8	8.8	19.9	10.7
Hamilton depression scale score[b]	5.6	4.3	6.6	5.3	13.7	6.5	16.6	7.2
Mini-Mental State score[c]	20.1	6.4	18.2	7.0	19.8	6.1	18.3	6.9
Difference between caregivers' and patients' Anosognosia Questionnaire—Dementia scores[d]	13.4	18.9	24.2	19.1	11.4	20.6	14.0	18.8
Functional Independence Measure score[e]	65.2	6.8	59.1	17.1	61.3	12.0	59.6	10.9
Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor score[f]	4.5	7.7	3.0	3.9	8.0	9.5	10.9	10.2

Starkstein SE et al, 2001

On the overlap between apathy and depression in dementia

S E Starkstein, L Ingram, M L Garau, R Mizrahi

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;**76**:1070–1074. doi: 10.1136/jnnp.2004.052795

See end of article for authors' affiliations

Correspondence to: Dr Sergio E Starkstein, Fremantle Hospital, Education Building T-7, Fremantle WA 6959, Australia; ses@cyllene.uwa.edu.au

Received 26 August 2004
Revised version received 17 October 2004
Accepted 17 November 2004

Background: Whereas apathy is increasingly recognised as a frequent abnormal behaviour in dementia, its overlap with depression remains poorly understood.
Aims: To assess the psychometric characteristics of a structured interview for apathy, and to examine the overlap between apathy and depression in dementia.
Methods: A total of 150 patients with Alzheimer's disease (AD) underwent a comprehensive psychiatric and cognitive assessment.
Results: Twelve per cent of the sample met criteria for both apathy and depression, 7% met criteria for apathy only, and 31% met criteria for depression only. Apathy (but not depression) was significantly associated with more severe cognitive deficits. Apathy and anxiety scores accounted for 65% of the variance of depression scores in dementia, and the diagnosis of apathy had a minor impact on the rating of severity of depression.
Conclusions: The Structured Interview for Apathy demonstrated adequate psychometric characteristics. Using a novel structured interview for apathy in AD we demonstrated that whereas the construct of depression primarily consists of symptom clusters of apathy and anxiety, apathy is a behavioural dimension independent of depression.

L'apatia e non la depressione risulta associata ad un deficit cognitivo maggiore

On the overlap between apathy and depression in dementia

S E Starkstein, L Ingram, M L Garau, R Mizrahi

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;**76**:1070–1074. doi: 10.1136/jnnp.2004.052795

Table 1 Demographic and clinical characteristics of consecutive patients with probable AD who did and did not meet criteria for apathy and depression*

	Patients with neither apathy nor depression (n = 74)	Patients with apathy and without depression (n = 11)	Patients with depression and without apathy (n = 47)	Patients with both apathy and depression (n = 18)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Female gender	44 (59)	5 (45)	33 (70)	12 (67)
Major depression†			17 (36)	13 (72)
Minor depression			30 (64)	5 (28)
Medications received				
Neuroleptics	3 (4)	2 (18)	6 (13)	5 (28)
Antidepressants	5 (7)	2 (18)	6 (13)	6 (33)
Anxiolytics	8 (11)	1 (9)	14 (30)	9 (50)
	Mean (SD)	**Mean (SD)**	**Mean (SD)**	**Mean (SD)**
Age (years)	69.2 (10.2)	71.8 (13.8)	71.8 (10.0)	71.6 (8.2)
Apathy Scale score				
Caregiver rating‡	12.1 (7.2)	20.3 (10.5)	22.2 (6.2)	30.2 (4.2)
Patient rating§	5.8 (7.0)	17.7 (9.6)	16.1 (9.4)	27.9 (7.4)
Hamilton Depression Scale¶	5.5 (4.5)	7.6 (3.9)	18.0 (9.2)	22.6 (8.2)
Hamilton Anxiety Scale**	5.7 (4.4)	5.7 (4.3)	14.0 (7.6)	19.2 (11.4)
MMSE score††	24.2 (5.7)	20.6 (5.3)	23.5 (4.5)	19.0 (2.8)

*Apathy was diagnosed using the Structured Interview for Apathy and Diagnostic Clinical Criteria for Apathy. Diagnoses of depression were made with the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID).
Significant difference between groups: †$\chi^2 = 13.8$, df = 2, $p<0.01$; ‡$F = 22.5$, df = 3,146, $p<0.0001$; §$F = 22.1$, df = 3,146, $p<0.0001$; ¶$F = 40.2$, df = 3,146, $p<0.0001$; **$F = 13.2$, df = 3,142, $p<0.0001$; ††$F = 4.35$, df = 3,143, $p<0.01$.
MMSE, Mini-Mental State Examination.

Structured Clinical Interview for the Diagnosis of Apathy

Criterion A. Lack of motivation relative to the patient's previous level of functioning or the standards of his or her age and culture as indicated either by subjective or observation
"Did you notice a lack of or diminished motivation to perform the activities of daily living?

Criterion B. Presence, of at least 3 symptoms of the following B criteria:

B1. Lack of effort or energy to perform everyday activities (i.e. grooming, work, social life).
Did you notice lack of or putting less effort into your everyday activities? If an extra effort is needed do you refrain from doing things?
Are you less helpful in household chores?

B2. Dependency on prompts from others to carry out everyday activities
"Do you feel that in order to carry out your daily activities you need that someone indicates or organises your activities? Do you need a "push" to start doing your daily activities?"

B3. Lack of interest in learning new things, or in new experiences (i.e. reading news, books, watch TV).
Do you feel that you have less interest to learn new things? (i.e. reading newspapers,
books, watch TV). Do you note less interest to learn about events in your environment, such as family meetings, neighbourhood news?

B4. Lack of concern about one's personal problems.
Are you indifferent or less interested in your personal situation? Are you indifferent to your health condition, working, hobbies, or personal care?

B5. Unchanging or flat affect, lack of emotional response to positive or negative events
Do you have a flat mood, with no fluctuations? Do you feel indifferent, such as not being happy or sad about positive or negative events?

C. The symptoms of apathy cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.

D. The symptoms are not due to diminished level of consciousness or to the direct physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication).

L'APATIA E LA DEPRESSIONE NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER IN FASE LIEVE: IMPLICAZIONI SULLA QoL

A. Margiotta, A. Bianchetti, P. Scapicchio e M. Trabucchi per l'Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer's Disease; Grupppo di Studio N° 5* "Demenza, Depressione e Qualità della Vita"

- SCOPO DELLO STUDIO: valutare le caratteristiche cliniche e la qualità della vita di soggetti affetti da AD in fase lieve (definita da un punteggio al MMSE $\geq$ 18/30) che presentano il sintomo apatia.

- PAZIENTI E METODI: sono stati reclutati 130 pazienti ambulatoriali (64% di sesso femminile) affetti da AD in fase lieve, e sono stati valutati i seguenti parametri, oltre lo stato mentale: sintomatologia emotivo-affettiva (Geriatric Depression Scale a 30 items, GDS), sintomi comportamentali e psicotici (Neuropsychiatric Inventory, NPI); comorbidità (Geritric Index of Comorbidity, GIC), peso assistenziale (Caregiver Burden Inventory, CBI) e la presenza di sintomatologia depressiva nel caregiver (Beck Depression Inventory, BDI). La qualità della vita è stata valutata con la Quality of Life-AD (QoL-AD); utilizzando informazioni provenienti sia dal paziente che dal caregiver.

QUALITY OF LIFE-AD

14- QUALITY OF LIFE-AD					
Esprima un giudizio su come giudica i seguenti aspetti della sua persona e della sua vita attribuendo il seguente punteggio: **1: SCARSO 2: DISCRETO 3: BUONO 4: ECCELLENTE** (Se il paziente non riesce a rispondere coerentemente a due domande, il test va sospeso)					
Salute fisica	SCARSA	DISCRETA	BUONA	ECCELLENTE	V330
Vitalità	SCARSA	DISCRETA	BUONA	ECCELLENTE	V331
Umore	SCARSO	DISCRETO	BUONO	ECCELLENTE	V332
Situazione abitativa	SCARSA	DISCRETA	BUONA	ECCELLENTE	V333
Memoria	SCARSA	DISCRETA	BUONA	ECCELLENTE	V334
Situazione familiare	SCARSA	DISCRETA	BUONA	ECCELLENTE	V335
Situazione coniugale	SCARSA	DISCRETA	BUONA	ECCELLENTE	V336
Amici	SCARSO	DISCRETO	BUONO	ECCELLENTE	V337
Se stesso	SCARSO	DISCRETO	BUONO	ECCELLENTE	V338
Capacità di compiere lavori domestici	SCARSA	DISCRETA	BUONA	ECCELLENTE	V339
Capacità di svolgere attività divertenti	SCARSA	DISCRETA	BUONA	ECCELLENTE	V340
Situazione finanziaria	SCARSA	DISCRETA	BUONA	ECCELLENTE	V341
Vita, in generale	SCARSA	DISCRETA	BUONA	ECCELLENTE	V342
Test completato?	SI NO		1 0		V343

Prevalenza di apatia e depressione

- **La prevalenza di apatia è risultata del 73% (76 soggetti)**
- **61 pazienti (47%) presentavano una diagnosi clinica di depressione secondo i criteri del DSM IV**
- **In 44 soggetti le due condizioni coesistevano con una correlazione altamente significativa (χ^2:8,843; p:0,003)**

Caratteristiche dei 130 pazienti affetti da AD lieve (T-Test)

Variabile	Presenza di apatia n: 76	Assenza di apatia n: 54	p
Età (anni)	76,3±6,4	76,7±6,5	NS
Scolarità (anni)	6,7±3,9	6,5±3,1	NS
MMSE (Mini Mental State Examination)	21,9±3,7	22,4±3,4	NS
GDS (Geriatric Depression Scale)	10,7±6,4	8,6±5,7	NS
IADL (Funzioni perse)	3,3±2,2	1,8±2,0	0,000
BADL (Funzioni perse)	0,9±1,3	0,3±0,7	0,002
NPI (Neuropsychiatric Inventory)	23,3±19,2	8,1±11,9	0,000
GIC (Geritric Index of Comorbidity)	1,9±0,7	1,9±0,9	NS
N° farmaci	3,1±2,1	2,9±1,9	NS
CBI (Caregiver Burden Inventory)	20,4±14,9	10,7±13,4	0,000
BDI (Beck Depression Inventory)	7,8±6,5	5,7±6,2	NS
QoL-AD (Quality of Life-AD)	30,5±5,5	33,1±4,7	0,006

- **Fra i pazienti apatici, la gravità del sintomo è inversamente correlata al livello di qualità della vita (r di Pearson: -0,251 p: 0,030)**
- **La correlazione fra stato funzionale e livello di apatia, corretta per il punteggio alla GDS, risulta statisticamente significativa (r: 0,2283; p: 0,045 per BADL e r: 0,3271; p: 0,004 per IADL)**

Conclusioni

- **Il sintomo "apatia" ha un'elevata incidenza fra i pazienti affetti da malattia di Alzheimer in fase lieve e non sembra dipendere dal grado di compromissione cognitiva**

- **Nonostante l'associazione fra apatia e depressione risulti statisticamente significativa, la GDS non sembra in grado di discriminare i pazienti apatici dai non apatici**

- **L'apatia, a differenza della depressione, si associa a maggiore compromissione funzionale e determina un maggior carico assistenziale**