

# Correlatos de incidencia del ocaso en estados anímicos, agitación y conducta agresiva en ancianos: Síndrome de Sundowning

Ángel Moreno Toledo<sup>1</sup>

*“El crepúsculo es un fracaso diario de la naturaleza “  
(Enrique Jardiel Poncela)*

*Alcmeon*, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica, Año 16, Vol. 14, N° 1, septiembre de 2007, págs. 72 a 80.

## Resumen

Se describe la sucesión del ocaso en su manifestación en la conducta del anciano con demencia. En primer lugar aportaré una clarificación conceptual del fenómeno, una estimación epidemiológica y una relación sintomática. Posteriormente abordaré la naturaleza particular del reloj biológico, la influencia del desorden circadiano y su consecuencia aversiva conductual, fisiológica y psicológica en esta población.

## Palabras clave

Sundowning, ritmos circadianos, agitación vespertina, núcleo supraquiasmático, reloj biológico.

## Abstract

The succession of the decline in its manifestation in the behaviour of the old one with dementia is described. In the first place I will contribute a conceptual clarification of the phe-

nomenon, an estimation epidemiologist and a symptomatic relation. Later I will approach the influence of the circadian disorder and its conductual, physiological and psychological negative consequence in this population.

## Key words

Sundowning, circadian rhythm, vespertine agitation, suprachiasmatic nucleus, biological clock.

## Introducción

El desvanecimiento de la luz diurna da paso al atezamiento de la tarde, la confusión, el agotamiento, la agitación y la conducta indeseable florece citada por dicho advenimiento.

La particularidad de la Enfermedad de Alzheimer (EA) cursa con una alteración a nivel hipotalámico donde alberga el marcapasos biológico—El Núcleo Supraquiasmático (NSQ)—la central reguladora del ritmo circadiano.

El desajuste circadiano contempla un acervo de desórdenes conductuales que condicionados por una asimetría del ciclo vigilia-sueño, hace posible la agitación vespertina o agitación nocturnal, conocida como Síndrome de Sundowning.

<sup>1</sup> Psicólogo de la Residencia de ancianos de Archidona (Málaga) España. Correspondencia: C/ Fresca s/n Archidona, Málaga, España. C.P. 29300 Tel/Fax. 952716698

La sincronización del comportamiento psicológico y fisiológico y los ritmos hormonales con respecto al ciclo noche- día ideal, posibilita que la naturaleza complete un ciclo, en caso de desajuste relacionado con patología degenerativa demencial, desprovee al cuerpo de su reloj biológico que guía su curso en ciclos de reposo / actividad y sueño / vigilia. El reloj biológico interno orquesta el cuerpo humano que dirige a varios ritmos internos que se establecen de paso cada hora, a diario, al transcurso mensual, estacional o incluso anual.

### Sundowning o Síndrome Vespertino

#### Delimitación conceptual

Constituye uno de los fenómenos más comunes que ocurren en la medicina geriátrica. Aunque no existe en la literatura ninguna definición consensuada de “Sundowning” o “Síndrome del ocaso” podemos denominarlo como un episodio adverso psicológico-conductual, presentado por algunos enfermos con demencia Alzheimer que se vuelven particularmente inquietos, agresivos, agitados por la tarde y al anochecer.

De igual modo se ha definido como el aspecto o la exacerbación de los síntomas de la

confusión asociados a la última hora de la tarde o al atardecer o como un cúmulo de problemas del comportamiento, emocionales y cognoscitivos asociados a demencia que demuestran una variación diurna regular que ocurre con mayor frecuencia posible en la tarde.

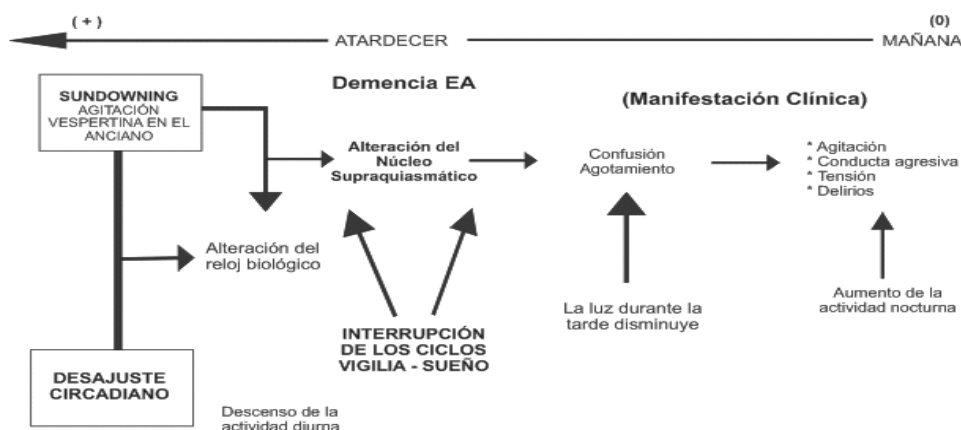
Se considera el Sundowning como periodos de agitación y confusión extremos durante la última hora de la tarde o las horas tempranas de la tarde, conduciendo a irritabilidad.

Varios términos se han empleado para describir similares observaciones, “Síndrome de Sundowning”, “Síndrome del ocaso”, “Síndrome vespertino” o “Delirium nocturnal”. La razón de esta confusión terminológica es la carencia de una definición clara y exacta para el fenómeno junto con fuentes indefinidas de etiología.

Sundowning es mas bien un término descriptivo que una diagnosis psiquiátrica, como dictamina el Manual diagnóstico de desórdenes mentales en su cuarta edición revisada (DSM-IV-TR).

Las referencias al fenómeno en estudios clínicos discrepan significativamente sobre cada uno de los aspectos del síndrome y existe una laguna importante en la investigación.

Deviene cierta incertidumbre acerca de su definición, la naturaleza, la etiología y la gerencia del síndrome.



### **Signos y síntomas: Características clínicas**

Bajo este síndrome se agrupan una serie de manifestaciones a nivel clínico, el paciente experimenta un cambio en el comportamiento a nivel motor, agitación, la actividad motora incluye comportamientos tales como tirar / coger objetos y manosear sus ropas.

A nivel expresivo, los pacientes pueden exhibir un monólogo reservado, discusiones animadas, gritos, maldiciones, vociferaciones y musitaciones. De este modo solicitan constantemente la atención del cuidador, repiten manierismos y quejas.

La confusión y desorientación que padece conduce al sujeto a un estado de miedo y ansiedad que manifiesta como irritabilidad e ira y momentos de apatía y depresión.

Se describe así mismo como prodrómico un estado de cefalea y desórdenes perceptivos.

Son frecuentes las llamadas conductas deambulatorias y un aumento de la actividad nocturna, desencadenando insomnio durante la noche que posteriormente condiciona un estado de somnolencia diurna.

Otras manifestaciones clínicas asociadas al fenómeno son pensamiento paranoico,

griterío, gemido y vagar (Prinz y Rakind, 1978, Gallagher-Thompson, Brooks y otros, 1992).

### **Etiología y Epidemiología**

La investigación ha considerado varios factores que ha intentado explicar la génesis de éste síndrome. La disfunción del ritmo circadiano se perfila como el desencadenante biológico que precipita la ocurrencia de las manifestaciones de Sundowning, hay evidencia de que la EA daña e interrumpe las zonas del cerebro que controlan los ritmos circadianos regulados por el núcleo supraquiasmático (NSQ). Johnson y otros (1988) apuntan que los ritmos son endógenos pero necesitan sincronizarse a los ciclos externos de luz - oscuridad, para que tengan una función adaptativa en los organismos.

La información fótica externa es transmitida a través del tracto retinohipotalámico (TRH), un haz de fibras que va desde la retina hasta el NSQ. Siguiendo a Swaab y Fliers (1985) evidencian que el volumen del núcleo supraquiasmático se encuentra reducido entre las edades de 80 y 100 años. Estos cambios se pronuncian aun más en pacientes con demencia tipo Alzheimer. Por lo tanto el deterioro de NSQ manifestado en pacientes con EA es el factor determinante en la interrupción de los ritmos circadianos.

- |   |
|---|
| <p><b>* FACTORES AMBIENTALES :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Advenimiento de la oscuridad .</li> <li>- Ruido nivelar .</li> <li>- Cambios en el medio .</li> </ul> <p><b>* FACTORES MÉDICOS :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo .</li> <li>- Polifarmacia .</li> <li>- Confusión .</li> <li>- Agotamiento físico y mental .</li> <li>- Alteraciones del sueño .</li> <li>- Incontinencia urinaria .</li> <li>- Déficit vitamínico B-12 .</li> <li>- Desnutrición .</li> </ul> |
|---|

**Tabla 1 . Factores determinantes del Fenómeno de Sundowning .**

El NSQ es el principal marcapasos circadiano del cuerpo, su alteración o desregulación influencia la temperatura del cuerpo, al ritmo cardíaco y la secreción hormonal. Todas estas alteraciones se traducen en sueño disturbado, agitación y en el conjunto de manifestaciones adversas del Sundowning.

La Melatonina (N- acetil- 5 - metoxitriptamina ) es considerada una neurohormona con función relevante en la fisiología circadiana. Es significativa su variabilidad a largo del ciclo de 24 hrs. y su respuesta precisa a cambios en la iluminación ambiental.

Como argumentan Liu y Zhou (1999), la melatonina es un regulador hormonal del ritmo circadiano segregada por la glándula pineal, y se encuentra disminuida en niveles de fluidos cerebrospinales de pacientes con EA.

Bliwise y otros (1993) han recalcado el papel de la fragmentación del sueño en la severidad del Sundowning. La edad avanzada, las enfermedades mentales y físicas, las reacciones de ajuste y de pérdida (duelo) y la polifarmacia son factores que deterioran la calidad del sueño.

Otros factores importantes son la luz y el ruido de la noche, exposición lumínica baja durante el día y tiempo excesivo en la cama.

El aumento de la edad posibilita la fragmentación del sueño, disminuye el sueño profundo y causa susceptibilidad a despertares durante la noche.

Las reacciones de ajuste al entorno institucional puede causar un empeoramiento temporal del sueño. Junto con la relevancia anímica de las reacciones de pérdida que pueden causar modificaciones en la arquitectura del sueño, bajar la eficacia de éste e interrumpir su continuación durante la noche. Así también los niveles de iluminación del día son importantes porque proporcionan señales adaptati-

vas sobre el día- noche que mantienen regulado el ciclo sueño / vigilia.

Estos déficit son mediados como consecuencia de debilitaciones visuales edad- dependientes y por complicaciones como neuropatía óptica.

Los estresores psicosociales y los cambios ambientales (Cameron, 1941), también se consideran relacionados con la aparición de la sintomatología. Los factores tales como cambio de cuidadores, modificaciones en el hogar / institución, interrupciones durante la noche, ruido nivelar se asocian a Sundowning. Según Evans (1988) el factor desencadenante ambiental más importante radica en la llegada del ocaso y la decoloración lumínica que supone. La baja iluminación, el agotamiento físico y mental y la confusión y desorientación que causa precipitan las manifestaciones. Como destacan los investigadores Lovell, Ancoli-Israël y Gevirtz (1995) muchos pacientes mayores institucionalizados reciben muy poca exposición ligera sobre una base diaria.

Los estados médicos desfavorables (dolor, incontinencia urinaria, apnea del sueño, infecciones, desordenes perceptivos y auditivos) pueden contribuir a la agitación del paciente y el trastorno depresivo y la psicosis severa también se han asociado al síndrome vespertino.

La fatiga crónica que sigue a un ciclo disturbado del sueño puede contribuir notablemente a la confusión del paciente (Kral, 1975).

Estados de polifarmacia acrecientan las manifestaciones adversas en estos pacientes, el uso concurrente de medicaciones múltiples para las diversas dolencias médicas subyacentes conducen a efectos colaterales que condicionan la precipitación de las manifestaciones.

El síndrome de Sundowning no es un fenómeno infrecuente, pero la controversia para establecer su predominio se ha visto dificultada por las varias definiciones y métodos utili-

zados en su clarificación. Los informes se han extendido entre 2,4 % y el 25 %, Martin y otros (2000) consideran que en pacientes con EA o demencia, la amplitud de casos se sitúa entre 2,4% a 66 %. Chronobiology internacional (2000) estima que puede ocurrir en un 10-25 % de pacientes institucionalizados. Siguiendo las conclusiones de Evans (1981) en un estudio en la clínica de reposo halló aproximadamente 1 en 8 (12,4 %) de sus pacientes exhibió una cierta forma de cambio marcado en su estado cognoscitivo en la puesta de sol.

### **Cambio biológicos: Análisis del trastorno circadiano**

La alteración hipotalámica (en NSQ) daña la sintonía circadiana, causando un trastorno de la sucesión de ciclos vigilia- sueño. El reloj biológico interno se altera, el paciente reclina durante la mayor parte del día teniendo su mayor actividad durante la noche.

El término circadian deriva del latín circa que significa “sobre” o “aproximadamente” y la terminación -dian, “día”. El vocablo “circadiano” fue acuñado por Franz Halberg científico de la Universidad de Minnesota.

Los ritmos circadianos son variaciones que ocurren en un periodo de aproximadamente 24 horas. Su estudio data del S. XIX, sin embargo las observaciones significativas comenzaron en la década de los sesenta. Un pionero temprano fue Curt Paul Richter, profesor de psicobiología en la escuela de Johns Hopkins.

Se han hecho hallazgos trascendentes sobre la dinámica circadiana también desde la cronobiología, la disciplina médica que estudia los ritmos circadianos. Ha revelado desde entonces que los cambios en los ritmos biológicos se pueden medir en su fuerza física, capacidad aerobia, temperatura del cuerpo, la

presión arterial, vigilancia mental, producción y secreción de NTs y hormonas y muchas otras funciones del cuerpo.

Un desorden circadiano produce en el cuerpo hormonas, productos químicos y NTs en las cantidades incorrectas y en la época inadecuada del día. Dichos ritmos estimulan la sincronización y la producción de hormonas y productos químicos incontables que afectan al sueño y al humor.

Estos ritmos incluyen las cuatro estaciones y las veinticuatro rotaciones horarias. Su funcionamiento correcto supone el equilibrio circadiano en la especie. Sin embargo cuando existe una anomalía, la cantidad y calidad y la sincronización hormonal y de secreción de NTs, se perturba propiciando lo que se conoce como desorden del ritmo circadiano (CRD).

### **Núcleo Supraquiasmático y eventualidad funcional**

El reloj biológico en los mamíferos se encuentra localizado en una región del cerebro, el hipotálamo, en el núcleo supraquiasmático (NSQ). Este núcleo tiene dos componentes: una región central y una corteza (Moore y Leak, 2001). El medio por el cual recibe información lumínica deriva a través de un grupo de fibras nerviosas que parten de la retina y realizan contactos sinápticos tanto en el NSQ como en otras estructuras del hipotálamo y del cerebro. Este tipo de fibras se denomina tracto retinohipotalámico (TRH) (Johnson et al 1988, Dai et al 1988).

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>* Regulador de la temperatura corporal .</li> <li>* Coordina los ritmos hormonales .</li> <li>* Control de los ritmos circadianos .</li> </ul> |
|---|

**Tabla 2 .** Propiedades del Núcleo Supraquiasmático

El NSQ controla los ritmos circadianos, se constituye de un racimo de 10.000 neuronas y se asienta dentro de la región del hipotálamo, localizado entre el quiasma óptico.

El hipotálamo esta constituido por células neuroendocrinas y representa el nexo entre el SNC (NTs) y el sistema endocrino (hormonas).

Las señales del NSQ viajan a varias regiones del cerebro, incluyendo la glándula pineal, que responde a las señales causadas por la luz cambiando de la producción de melatonina de la hormona.

La melatonina es la hormona que se secreta desde la glándula pineal durante la oscuridad y se inhibe ante la luz. La función de la melatonina es regular el NSQ.

El mantenimiento de la temperatura corporal depende del balance entre la producción y pérdida de calor, este control es regulado por el complejo hipotalámico. Una alteración a este nivel, como produce la EA, destruye los núcleos implicados en el proceso y por lo tanto la capacidad de generar cualquier ritmo circadiano abierto.

### Medidas paliativas

Muchas han sido las opciones de gerencia del síndrome, los pacientes con EA tienen a menudo problemas del comportamiento en la última parte de la tarde. Pueden mostrarse exigentes, suspicaces, trastornados o desorientados, ver u oír cosas que no están allí y creer cosas que no son ciertas, así como establecer el paso o vagar alrededor de las estancias mientras los demás duermen. Los expertos consideran que la confusión vespertina o Sundowning puede contrarrestarse mediante una serie de medidas a varios niveles de actuación, me-

dante un abordaje en consecuencia a factores: A) Ambientales, B) De planificación, C) Farmacológicas, D) Médicas y E) Nutricionales.

A) Ambientales: La iluminación creciente puede asistir perceptiblemente al paciente en la reorientación. Los pacientes con Sundowning junto con otros pacientes desorientados experimentan déficit severo de la MCP y pueden por lo tanto beneficiarse de un ambiente estructurado y constante. Reducir el nivel de ruido del lugar (radios, televisiones) y confrontar con música relajante. Es considerable la exposición a las luces brillantes durante el día ya que puede inducir cambios de los marcamos circadianos y aumentar la amplitud del ritmo circadiano y normalizar el sueño disturbado, reduciendo substancialmente la frecuencia del desorden comportamental (Evans, 1987).

Cerciorarse de que las habitaciones están iluminadas adecuadamente, inclusión de luces de la noche en los pasillos y proporcionar exposición a la luz (sea natural o artificial) a partir de las 6 AM a 9 AM especialmente. Se considera crucial para fijar su reloj interno.

B) De planificación: La restricción del sueño durante el día puede mejorar el sueño nocturno, proporcionar técnicas de higiene del sueño, la supervisión del paciente en la noche y el control de estímulos como parte de la política institucional. Programar las citas, los viajes, los baños o duchas en los momentos más activos del paciente.

Mantener a la persona ocupada mediante actividades simples, repetitivas, que no supongan mucho esfuerzo, ya que las personas con demencia se cansan más fácilmente, incluso con muy pocas demandas en su capacidad de pensamiento. Programar días más activos y evitar que el paciente duerma durante el día.



- \* Mantener actividad durante el día .
- \* Impedir siestas diurnas .
- \* Control dietético .
- \* Aminorar ruidos externos .
- \* Mantener iluminadas las instalaciones .
- \* Consultar al médico acerca de cualquier problema físico / médico o fisiológico desencadenante .
- \* Abstinencia de farmacología incidente .
- \* Evitar consumo de bebidas con cafeína .

Tabla 3 . Medidas paliativas del Fenómeno de Sundowning .

En entornos extraños, no familiares, como el institucional (residencias, hospitales) traer los objetos familiares del paciente tales como fotografías o pertenencias y tratar de establecer en lo sucesivo mínimos cambios en las instalaciones. El abastecimiento de un área de aislamiento completa para el paciente puede permitir que él procese la información lejos de vicisitudes y de distracciones.

El establecimiento de un horario de actividades suaves en frecuente contacto con el personal, hablando con los pacientes, acompañándolos en un paseo al aire libre reduce significativamente la aparición de la agitación y conducta agresiva durante la tarde.

La determinación del ambiente del paciente para la continuidad del cuidado incluyendo los tiempos en los que recibe la comida, los medicamentos, las visitas en definitiva, contribuye adecuadamente a la orientación.

Recurrir a la actividad física diaria aumenta el apetito, la fuerza muscular, la flexibilidad común y densidad del hueso y disminuye la tensión nerviosa (Miziniak, 1994).

C) Farmacológicas: El tratamiento farmacológico se ha centrado en corregir las deficiencias en la regulación del ritmo circadiano. La terapia convencional ha utilizado hipnóticos y benzodiacepinas para controlar la agitación y los problemas conductuales asociados a Sundowning como señalan Cardinali, Brusco y cols., (2002), pero los efectos secunda-

rios adversos de benzodiacepinas y otros hipnóticos, las convierte en una opción inviable en pacientes ancianos que tienen a menudo comorbilidades (Maixner y Mellow, 1999).

Las medicaciones antipsicóticas son probablemente las drogas mas ampliamente utilizadas en estos casos. Los antipsicóticos atípicos son eficaces en el tratamientos de psicosis y agitación en demencia, como observaron Katz, Jeste y Mintzer (1999) la risperidona particularmente, en una dosis baja se ha estudiado y parece ayudar a minimizar síntomas del comportamiento en demencia.

Los resultados aportan que tiapride es mas eficaz para tratar la agresividad, la agitación y el vagar.

Los antipsicóticos típicos también han sido investigados pero han demostrado mejora mínima, como destacan Maixner, Mellow y Tandon (1999) el perfil del neuroléptico atípico se tolera mejor en pacientes ancianos que los típicos. Los ISRS se han sugerido para ser útiles en el manejo de las complicaciones del comportamiento de la demencia, así como tener un perfil mejor de efectos secundarios que los ADs Triciclitos.

De acuerdo con la sugerencia de que el disturbio del ritmo circadiano guarda relación con la base del acaecimiento del síndrome del oca-so, la melatonina fue utilizada para el tratamiento de los desórdenes del sueño y del síndrome de Sundowning en pacientes con demencia (Andrade, Srihari, Reddy y Chandra-mma, 2001).

D) Médicas: Las dificultades para conciliar el sueño o el mantenimiento de la agitación y conducta perturbadora, pueden estar condicionados en la base de dolencias físicas, o problemas médicos irresueltos en el paciente. Incontinencia urinaria y fecal, alteraciones sensoriales, inmovilismo, labilidad emocional, ansiedad, dolor y deshidratación entre otros. Un

tratamiento médico adecuado y una supervisión médica ocasional junto al seguimiento farmacológico (dosis/adherencia/consecuencia) supondrá un abordaje eficaz en identificación y tratamiento de cualquier factor fisiológico y orgánico circunstancial a las manifestaciones adversas.

E) Nutricionales: Estados de desnutrición y de inadecuada atención a necesidades fisiológicas, de cuidado y alimentación precipitan situaciones de agitación. La revisión dietética, restricción de dulces y de consumición de caféina, conveniente hidratación y aporte proteico siguiente son de vital importancia. Convertir las comidas en un hábito, crear una rutina, adecuándose todos los días a una misma hora y lugar.

Revisar ciertos problemas con la dentadura o de la pobre guarnición, a los problemas de deglución y a la pérdida de apetito. Importante es del mismo modo comer alimentos bien equilibrados en una dieta rica en vitaminas y minerales y proporcionar una cena temprana o un bocado por la tarde (McDaniel, Hunt, Hackes y Rope, 2001).

Las pastas de trigo integral, la harina de avena, los panecillos, las tortas de arroz, la tostada o el cereal seco de fibra sin leche constituyen una buena opción. Todos estos alimentos son ricos en carbohidratos.

Los alimentos que son ricos en vitamina B6, también tienen un efecto calmante. Los ricos en esta vitamina son los plátanos, las patatas dulces o patatas y los cereales integrales.

Cerciorarse de que la persona puede masticar y tragar fácilmente, evitar las bebidas altas en caféina tales como café, té, soda o limitarlos a las horas de la mañana y así reducir la agitación y el nerviosismo. Las vitaminas y minerales, E, B12, tiamina y cinc son importantes en la función neurológica y cognoscitiva en los pacientes con EA. Las recomenda-

ciones con respecto a suplementos y a dietas especiales deben venir avaladas de dietéticos y médicos registrados (Ryan, Kline, Hamrick y Edwards, 1995).

## Consideraciones finales

La mayoría de los comportamientos derivados de Sundowning comienzan lentamente y gradualmente a medida que el paciente pierde la función cognoscitiva. Es crucial determinar las causas potenciales de Sundowning y corregir cada problema con una intervención a cada uno de los niveles referidos.

El desfase circadiano opera afectando al reloj interno, las propiedades del ambiente lumínico y la dinámica institucional junto a problemas orgánicos y psicológicos de los pacientes con EA, actúan concibiendo la conducta problemática o Sundowning. Estudios mantienen que casi el 30% de pacientes con EA, tiene evidencia de confusión nocturna.

Una comprensión mayor de las relaciones complejas que conducen al comportamiento de Sundowning, debe conducir a terapias más eficaces en el futuro, a disminuir la morbosidad de esta condición, a aliviar la carga del cuidador y a evitar institucionalizaciones anticipadas.

## Bibliografía

- Andrade, C., Srihari BS, Reddy KP, Chandramma L. Melatonin in medically ill patients with insomnia: A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:41-45.
- Bliwise, D.L.: Sleep in normal aging and dementia. *Sleep* 1993; 16:40-81
- Bliwise, D.L., Lee, K.A.: Development of an agitated behavior rating scale for discrete temporal observations. *J Nurs Meas* 1993; 1:115-124
- Cameron, D.E. (1941). Studies in senile nocturnal delirium. *Psychiatr Q.* 15: 47-53.



- Cardinali, D.P., Brusco, L.I., Liberczuk, C., Furio, A.M. The use of melatonin in Alzheimer's disease. *Neuroendocrinol Lett* 2002;23(suppl 1):20-23.
- Dai, J., Van der Vliet, J., Swaab, D.F., Buijs, R.M. (1998). Human retinohypothalamic tract as revealed by in vitro postmortem tracing. *Journal of Comparative Neurology*. 397: 357-370.
- Evans, L.K.: Sundown syndrome in institutionalized elderly. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35:101-108
- Gallagher-Thompson, D., Brooks, J.O. III, Bliwise, D., Leader, J., Yesavage, J.A.: The relations among caregiver stress, "sundowning" symptoms, and cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:807-810
- Johnson, R., Morin, L.P., Moore, R.Y. (1988). Retinohypothalamic projections in the hamster and rat demonstrated using cholera toxin. *Brain Research*. 462: 301-312.
- Katz, I.R., Jeste, D.V., Mintzer, J.E., et al. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: A randomized, double-blind trial. *Risperidone Study Group. J Clin Psychiatry* 1999;60:107-115.
- Kral, V.A. (1975). Confusional States / Descriptions and Management. In modern perspectives in the Psychiatry of old age, J.G. Howells, (ed.). New York: Brunner & Magee.
- Lovell, B.B., Ancoli-Israel, S., Gevirtz, R. Effect of bright light treatment on agitated behavior in institutionalized elderly subjects. *Psychiatry Res* 1995;57:7-12.
- Liu, R.Y., Zhou, J.N., Van Heerikhuize, J., Hofman, M.A., Swaab, D.F.: Decreased melatonin levels in post-mortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E-e4/4 genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:323-327
- Maixner, S.M., Mellow, A.M., Tandon, R. The efficacy, safety, and tolerability of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (suppl 8):29-41.
- Martin, J., Marler, M., Shochat, T., Ancoli-Israel, S. Circadian rhythms of agitation in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *Chronobiol Int* 2000;17(3):405-418.
- McDaniel, J.H., Hunt, A., Hackes, B., Rope, J.F. (2001). Impact of dining room environment on nutritional intake of Alzheimer's residents: a case study. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*, 16 (5), 297-302.
- Moore, R.Y., Leak, R.K. (2001). Suprachiasmatic nucleus. En: Takahashi JS, Turek FW, Moore RY (eds).. *Circadian Clocks*. Kuwer / Plenum Publishers. New York. 141-179 pp.
- Miniziniak, H. (1994) Persons with Alzheimer's: Effects of nutrition and exercise. *Journal of Gerontological Nursing*. 20 (10), 27-32.
- Prinz, P., Rakind, M. (1978). Aging and sleep disorders, Williams, R., Karacan, I. (eds.) *Sleep Disorders: Diagnosis and Treatment*. New York: Wiley and Sons.
- Ryan, C., Kline, M., Hamrick, D., Edwards K. (1995). Caregivers and the nutritional needs of the patient with Alzheimer's disease: A pilot study. *American Journal of Alzheimer's Disease*, 10 (6), 40-44
- Swaab, D.F., Fliers, E., Partiman, T.S. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Res* 1985;342:37-44.
- Vitiello, M.V., Bliwise, D.L., Prinz, P.N. Sleep in Alzheimer's disease and the sundown syndrome. *Neurology* 1992;42(7 suppl 6):83-93.
- Volicer L, Harper DG, Manning BC, et al. Sundowning and circadian rhythms in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2001; 158(5)