

Projet de thèse INRIA- CHU de Nice :

Année Universitaire : 2014/2015

Sujet de thèse de doctorat: Utilisation de la reconnaissance automatique d'activité dans l'évaluation et la prise en charge spécifique des troubles de nature émotionnelle chez les patients atteints de la Maladie d'Alzheimer.

Spécialité : Informatique / Médecine

Directeur de thèse : Dr David Renaud

Etablissement: CMRR Nice.

Doctorante: Auriane Gros

Description du sujet de thèse

Rationnel :

Pour la première fois dans l'histoire de l'humanité il est estimé qu'en 2050 le nombre de personnes âgées sera plus important que celui des enfants. Aussi le sujet âgé présente dans plus de la moitié des cas une déficience qui a des retentissements sur sa vie quotidienne et sur son besoin de soin. Ce vieillissement de la population s'associe à une augmentation des personnes atteintes de la Maladie d'Alzheimer ce qui augmente encore le coût des soins au sein de cette population. Néanmoins des solutions demeurent possibles pour ralentir le déclin cognitif et comportemental et retarder ainsi l'institutionnalisation. Plusieurs approches pharmacologiques et non pharmacologiques peuvent être mises en place. Mais pour que ces traitements répondent de manière adaptée une connaissance parfaite et individuelle du patient à travers ses troubles quotidiens s'impose. Cette connaissance précise est un des objectifs du projet SafEE et est possible grâce à un travail collaboratif entre l'équipe du CMRR du C.H.U de Nice et l'équipe INRIA STAR. Cette thèse s'inscrit autour de ce projet et vise à mettre en évidence l'apport du système de reconnaissance automatique développé par l'équipe STARS de l'INRIA pour l'évaluation et la prise en charge des troubles de nature émotionnel dans la maladie d'Alzheimer.

Au cours de l'évolution de la démence de type Alzheimer, des troubles émotionnels sont très fréquents voire, pour certains, précurseurs. L'apathie et l'agitation font partie des symptômes qui ont la prévalence la plus importante et pourtant ne semblent pas apparaître au même moment ni être liés à la même atteinte cérébrale. De par cette distinction la prise en charge se doit donc d'être elle aussi spécifique et diversifiée selon le trouble détecté et son moment d'apparition.

Apathie :

L'apathie, définie comme un trouble de la motivation (1), est un des symptômes comportementaux les plus fréquents au cours de la maladie d'Alzheimer, avec une prévalence proche de 60% (2). Elle est associée à une augmentation du risque de conversion des troubles cognitifs légers (MCI) vers une maladie d'Alzheimer (3) et entraîne une institutionnalisation plus précoce des patients au stade démentiel, un risque accru de parkinsonisme (4), un déclin fonctionnel avec perte d'autonomie plus rapide (5), une augmentation de la prescription de médicaments psychotropes (6). Nous comprenons ainsi l'importance de pouvoir repérer et agir sur ce symptôme.

Moyens d'évaluations :

Au niveau de son évaluation, en pratique quotidienne elle est réalisée à l'aide d'échelles neuropsychiatriques. Elles se présentent habituellement sous la forme de questionnaires, tel que l'Inventaire Apathie (7), basé sur les informations recueillies auprès du patient et de son accompagnant, ainsi que sur l'impression clinique de l'évaluateur.

Une des limites de ce type d'échelles est le caractère subjectif de l'évaluation fournie. Ainsi, il a été montré que pour un même symptôme, l'intensité de la symptomatologie pouvait varier suivant la personne interrogée, le patient, son accompagnant ou bien le clinicien réalisant la consultation, notamment lorsque le patient n'a pas conscience de ses troubles (8). Le recours à des techniques d'évaluation plus objectives paraît alors être une alternative nécessaire, cependant celles-ci restent actuellement peu développées. Parmi ces techniques plus objectives on retrouve l'utilisation de l'actigraphie. Ainsi il a été démontré qu'une évaluation indirecte de l'apathie pouvait être réalisée par mesure actigraphique (9). Dans cette étude une corrélation significative entre l'apathie et, à la fois, la diminution de l'activité motrice moyenne et l'augmentation du nombre de phases diurnes d'inactivité avait été retrouvée. De même, dans la maladie d'Alzheimer, il a été montré que les patients avec apathie avaient une activité motrice, mesurée à l'aide d'un actigraphe, significativement moins importante que les sujets sans apathie (10). Cependant, la technique d'enregistrement actigraphique ne permet pas de détecter le type d'activité motrice réalisée, notamment le fait qu'une activité soit ou non orientée vers un but, comme définie dans les critères actuels d'apathie. L'utilisation d'un enregistrement audio-vidéo permettrait d'identifier les activités motrices qui sont orientées vers un but, de celles qui ne le sont pas.

Structures cérébrales impliquées :

L'apathie demeure, depuis les travaux de Marin en 1990, un symptôme difficile à caractériser et à individualiser. Il se dégage de plus en plus une distinction entre l'apathie primaire qui

serait en rapport avec un dysfonctionnement des régions cérébrales dont l'activité est nécessaire à l'élaboration des comportements intentionnels et une apathie secondaire, liée à des perturbations psychoaffectives et des mécanismes de défense psychologique (11). Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer nous nous intéressons plus particulièrement à l'apathie de type primaire. Aussi, étant donné que l'apathie est le premier trouble émotionnel apparaissant dans la maladie d'Alzheimer il semble à mettre en lien avec les premières structures touchées. Dans la Maladie d'Alzheimer, la dégénérescence neurofibrillaire débute dans la région temporale (12) tandis que les plaques séniles se forment dans l'ensemble du cortex cérébral mais en touchant de manière nettement plus sévère l'amygdale (13). L'atrophie de l'amygdale est précoce et parallèle à celle de l'hippocampe (14). Plus que les modifications structurales en elles même, au niveau des répercussions fonctionnelles, il a été mis en évidence une baisse du métabolisme dans le cortex temporo-pariétal des malades (15). Cet hypométabolisme serait prédictible de la conversion des patients MCI (Mild Cognitive Impairment) en maladie d'Alzheimer lorsqu'il se trouve en région temporale interne et qu'il n'est pas retrouvé en région frontale. Les modifications neurobiologiques se traduisent quant à elles au niveau amygdalien par une diminution significative des taux d'acétylcholinestérase alors qu'ils sont préservés dans le noyau basal de Meynert (16). Pour conclure le système limbique au niveau amygdalien semble être, et cela à différents niveaux, le premier siège des modifications observées dans la Maladie d'Alzheimer.

Solutions proposées :

La connaissance de l'atteinte cérébrale sous-tendant l'apathie présentée par les malades atteints de la maladie d'Alzheimer nous permet de réfléchir à des possibilités de prise en charge spécifiquement adaptées à cette atteinte. Aussi il a été démontré que, par ses afférences massives et directes avec l'entrée olfactive, l'amygdale était une structure clef impliquée dans la réponse émotionnelle à une odeur (17). Ce sont ainsi les stimuli olfactifs qui se révéleraient les plus efficaces pour provoquer une réponse de l'amygdale (18). En dissociant la dimension hédonique en ses deux polarités, il fut également observé en IRMf que c'est l'intensité hédonique des odeurs qui est le facteur déterminant de l'activation de l'amygdale. Aussi, si l'amygdale est activée de façon "automatique" par les odeurs fortement émotionnelles, la tâche consciente de jugement hédonique activerait spécifiquement le cortex orbitofrontal (et particulièrement l'hémisphère gauche). Il est en revanche à souligner que selon Anderson et son équipe (19), le signal BOLD dans l'amygdale est fonction de l'intensité psychophysique mais pas de la valence hédonique des odeurs. Cependant dans cette étude les odorants utilisés avaient une gamme d'intensité émotionnelle réduite. Ainsi Royet et al. la

même année et en utilisant des odeurs à plus forte intensité hédonique ont mis en évidence que l'intensité émotionnelle constituerait le facteur décisif d'activation de l'amygdale. Ce constat est cohérent avec l'idée développée par Zald et Pardo (20) selon laquelle l'activation de l'amygdale pour des stimuli surtout négatifs pourrait s'expliquer par le niveau d'éveil émotionnel (arousal) que ces stimuli induisent.

L'aromathérapie, en sélectionnant des odorants détenant une intensité émotionnelle importante, paraît ainsi une solution non médicamenteuse de choix dans le traitement de l'apathie chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Agitation :

L'agitation se définit comme un comportement verbal et moteur excessif et inapproprié. Elle fait partie des symptômes comportementaux et psychologiques fréquents dans la Maladie d'Alzheimer et est liée à une institutionnalisation précoce. Aussi une récente étude effectuée dans quatre centres mémoire aux Etats Unis et en Europe a mis en évidence le lien étroit entre le niveau d'agitation et celui de dépendance du patient atteint de la maladie d'Alzheimer. Ils ont montré qu'au fil du temps l'agitation/l'agressivité était le symptôme comportemental le plus lié à la baisse d'autonomie et à la décision de placement en foyer (21).

Moyens d'évaluations :

L'actigraphie est une technique simple d'enregistrement de l'activité locomotrice à l'aide d'un dispositif, de la taille d'une montre, fixé habituellement au poignet par un simple bracelet. Le principe consiste à mesurer la fréquence et les variations d'amplitude lors des mouvements grâce à un capteur piézo-électrique placé dans le dispositif d'actigraphie. Cette méthode permet de distinguer différents niveaux d'activité motrice (22). Ainsi l'actigraphie a déjà prouvé son intérêt dans l'évaluation de l'agitation chez le patient dément (23) et permettrait une mesure objective de cette dernière.

Structures cérébrales impliquées :

Actuellement il est reconnu que l'agitation dans la maladie d'Alzheimer est en lien avec un dysfonctionnement au niveau frontal (24). Aussi il est à noter que pourtant, pendant longtemps, les troubles du comportement ont été jugés comme similaires lors d'une atteinte du système limbique que ce soit au niveau frontal ou amygdalien (25), et que seules des différences significatives dans des tâches de discrimination d'odeurs avaient été retrouvées (26). Cela peut s'expliquer par le fait que, à l'inverse de l'amygdale, l'activation du cortex orbitofrontal semble spécifique aux stimuli dits agréables lors de tâches de jugements hédoniques (27). De plus ses connexions sont telles qu'il aurait un rôle important dans la

régulation de l'activité amygdalienne (28). D'autres auteurs ont ainsi mis l'accent sur le rôle du cortex orbitofrontal dans la mémoire émotionnelle et dans la sélection des réponses comportementales en fonction de leurs conséquences émotionnelles possibles (29). En résumé, si l'amygdale est activée de façon "automatique", et notamment pour les odeurs fortement émotionnelles, la tâche consciente de jugement hédonique activerait spécifiquement le cortex orbitofrontal. Les données neuroanatomiques (30) électrophysiologiques (31) et psychophysiologiques (32) plaident ainsi en faveur de l'existence de deux sous-systèmes neuronaux distincts. Le cortex orbitofrontal étant davantage impliqué dans le traitement émotionnel explicite et l'amygdale étant activée principalement implicitement et en réponse à des stimuli à forte connotation émotionnelle.

Solutions proposées :

Au niveau des solutions thérapeutiques l'aromathérapie est encore une réponse non médicamenteuse de choix. Seulement elle semble dépendante de l'odorant utilisé. Ainsi l'aromathérapie via la mélisse n'a pas fait ses preuves comme le démontre une étude où il n'y avait pas de différence au niveau du degré d'agitation entre le groupe placebo et le groupe disposant d'aromathérapie (33). Les dernières études disponibles ont mis en évidence des résultats contradictoires (34,35) vis-à-vis de l'effet de la lavande qui demeure néanmoins l'odorant le plus pertinent pour la prise en charge des troubles à type d'agitation.

Nous avons vu l'importance des troubles émotionnels tels que l'apathie et l'agitation au niveau de leur prévalence et de leurs conséquences. Aussi nous avons également montré l'importance de les distinguer du fait de la différence de l'atteinte cérébrale qui en est la source et donc des solutions médicamenteuses adaptées à chacun qui doivent être mises en place. De par les connexions étroites entre le traitement émotionnel et le traitement olfactif l'aromathérapie semble une solution non médicamenteuse pertinente. En effet les odorants ont la capacité de stimuler deux structures clefs dans les troubles émotionnels, l'amygdale d'une part et le cortex orbitofrontal d'une autre. En revanche de plus en plus d'études soulignent la nécessité d'apporter des preuves plus objectives de l'intérêt de l'aromathérapie et les mécanismes de ses effets. Les nouvelles technologies sont pour cela un allié de choix dans le sens où elles permettraient d'objectiver un changement de comportement suite à la mise en place d'un stimulus olfactif précis à un moment donné.

Le projet Safée s'inscrit parfaitement dans cette nécessité d'évaluer et de prouver l'intérêt de l'aromathérapie dans la prise en charge des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. En effet celui-ci a pour objectif d'associer les nouvelles technologies à l'aromathérapie afin de

spécifier et d'adapter ses effets plus justement. Toutes les huiles essentielles n'ont pas les mêmes propriétés et toutes ne répondent pas aux mêmes symptômes. Ce projet a donc pour objectif une utilisation intelligente de l'odeur en adaptant celle-ci aux symptômes mais également au patient en tant que tel.

Le risque d'une utilisation mal adaptée est d'obtenir un effet inverse de celui désiré comme une recherche l'avait notamment mis en évidence en montrant une augmentation de l'agitation chez des patients (36). Les nouvelles technologies auront un objectif double pour l'aromathérapie. Tout d'abord celui d'identifier le type de troubles des patients et les moments, les heures de la journée, où ils apparaissent. Mais aussi les capteurs RGBD permettront un contrôle de l'effet de l'aromathérapie plus objectif en visualisant, que ce soit durant la nuit ou le jour, les changements comportementaux apportés par les différents odorants qu'ils soient reconnus pour leurs vertus stimulantes ou apaisantes.

La reconnaissance automatique d'activité développée par l'équipe STARS peut permettre de mettre en évidence ces changements comportementaux et donc les effets de l'aromathérapie sur les troubles émotionnels dans la maladie d'Alzheimer.

L'équipe STARS a participé à de nombreux projets européens et nationaux basés sur la reconnaissance et la compréhension de comportements dans des domaines aussi divers que celui de la sécurité, de la santé ou encore du quotidien. La reconnaissance automatique d'activité est ainsi faite dans un souci de compréhension fine et complexe des différents comportements humains dans le but d'appliquer des stratégies en réaction. STARS appuie ses thèmes de recherche sur la connaissance du raisonnement, des intentions et de l'état du sujet via l'interprétation de données de différents capteurs. La combinaison de ses capteurs et leur paramétrisation précise permettent une interprétation pertinente des scènes observées. Ainsi, à travers des modèles prédéfinis par l'utilisateur ou appris par l'analyse vidéo de certains événements ces systèmes intelligents permettent une compréhension du comportement en cours. L'intérêt de ce système intelligent est qu'il permet d'analyser l'activité quotidienne et de l'étiqueter avec des mots. Il ne se limite pas aux comportements diurnes mais également à ceux nocturnes lorsque les proches sont moins vigilants et donc les patients davantage à risque. Ainsi des graphiques statistiques sont construits et peuvent permettre aux cliniciens d'identifier certains troubles et de mettre en place une stratégie de prise en charge. Ces graphiques sont capables de montrer, entre autres choses, la description spatio-temporelle des activités. Ils sont interactifs et permettent une analyse en temps réel. Les capteurs sont multiples et permettent de recueillir un grand nombre d'informations. Par exemple la détection automatique des visages et de leur orientation permet une interprétation sur l'état

attentionnel du sujet mais aussi sur la qualité de ses interactions. Les différents capteurs collectent ainsi différentes données internes et externes à l'individu, sur son propre état ou sur celui de ses interactions avec autrui ce qui permet un système de surveillance personnalisé et complet.

L'ensemble de ces informations une fois interprétées deviennent des symptômes pour le clinicien. L'équipe du CMRR de Nice est spécialisée dans l'analyse des troubles du comportement et est capable de donner du sens aux activités repérées pour pouvoir agir en conséquence. Il deviendra ainsi possible de reconnaître des moments d'apathie ou d'agitation. Le CMRR par les recherches cliniques qu'il effectue à la fois sur les troubles du comportement et leur traitement et le développement d'instrument d'évaluation et de prévention fait figure d'expert dans l'analyse des comportements des patients et la réponse adaptée à apporter. Cette thèse a deux objectifs principaux. Dans un premier temps celui d'observer si les données recueillies par la reconnaissance automatique d'activités permettent d'identifier et de différencier les troubles émotionnels amygdaliens tel que l'apathie de ceux correspondant à un dysfonctionnement frontal comme l'agitation. Et dans un deuxième temps d'observer si l'intégration de stimuli émotionnels de nature olfactive permet un changement des comportements détectés. Cela permettra ainsi de mieux comprendre et évaluer les troubles émotionnels dans la maladie d'Alzheimer ainsi que leurs moments d'apparition mais aussi de proposer une mesure objective d'évaluation des solutions thérapeutiques mises en place.

Objectifs :

- Définir et évaluer des critères permettant de repérer des signes d'apathie versus des signes d'agitation en analysant les comportements des patients dans leur quotidien et en améliorant la reconnaissance automatique d'activités pour ces symptômes précisément.
- Mettre en place des solutions non médicamenteuse axées sur l'aromathérapie pour cibler les symptômes détectés et agir sur ceux-ci aux moments où ils apparaissent.
- Permettre une analyse objective de l'aromathérapie via les capteurs RGBD en analysant la différence de comportement sans et avec stimuli émotionnels de nature olfactive.
- Gérer et exploiter le projet global et en promouvoir sa diffusion.

Hypothèses :

- L'utilisation de la reconnaissance automatique d'activités permet de différencier les symptômes de nature amygdalienne (apathie) de ceux de nature frontale (agitation).
- L'aromathérapie, par son action sur les structures cérébrales touchées permet une amélioration des symptômes détectés.

- L'utilisation de la reconnaissance automatique d'activités permet de fournir une mesure objective de l'efficacité de l'aromathérapie par une comparaison avant et après stimulation olfactive.

Calendrier :

Ce travail de thèse s'étendra sur 3 ans à compter de septembre 2014 et devra se répartir en 3 étapes principales :

- Durant la première année :

- ✓ Revue de la littérature concernant les données disponibles sur l'évaluation et la mesure des troubles comportementaux par le biais de systèmes de reconnaissance d'activité.
- ✓ Analyse des données (vidéos et audios), identification et interprétation d'éléments cliniques.
- ✓ Identification des marqueurs différenciés d'apathie et d'agitation et mise en place des mesures quantitatives permettant de l'évaluer.
- ✓ Mise en place de réponses thérapeutiques axées sur l'aromathérapie en réponse aux troubles observés.
- ✓ Rédaction d'articles, diffusion des résultats obtenus et des progrès effectués durant la première année.

- Durant la deuxième année :

- ✓ Essais au domicile des patients et évaluation de l'efficacité de la plateforme d'évaluation des symptômes recherchés (agitation et apathie).
- ✓ Mise en place au domicile des patients des réponses non médicamenteuses axées sur l'utilisation de l'aromathérapie en regard des événements détectés.
- ✓ Comparaison des données obtenues par le biais de la plateforme d'évaluation des comportements observés avant et après intégration des stimuli olfactifs.
- ✓ Publication d'articles et diffusion des progrès réalisés durant la seconde année.

- Durant la troisième année :

- ✓ Analyse de l'ensemble des résultats obtenus et de l'apport des systèmes mis en place sur l'évaluation des symptômes et de l'efficacité de l'aromathérapie sur ces derniers par des mesures objectives.
- ✓ Rédaction d'articles, diffusion des progrès réalisés durant les trois années et promotion des différents apports de la mise en place de ce système.

Références bibliographiques

1. Marin, R. S. (1990). "Differential diagnosis and classification of apathy." *Am J Psychiatry* **147**(1): 22-30.
2. Robert, P. H., Verhey F. R., et al. (2005). "Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium." *Eur Psychiatry* **20**(7): 490-496.
3. Robert, P., Berr C., et al. (2006). "Apathy in patients with mild cognitive impairment and the risk of developing dementia of Alzheimer's disease: a one year follow up study". *Clinical Neurology and Neurosurgery* **108**: 733 - 736.
4. Starkstein, S. E., Merello M., et al. (2009). "Apathy predicts more severe parkinsonism in Alzheimer's disease." *Am J Geriatr Psychiatry* **17**(4): 291-298.
5. Lechowski, L., Benoit M., et al. (2009). "Persistent apathy in Alzheimer's disease as an independent factor of rapid functional decline: the REAL longitudinal cohort study." *Int J Geriatr Psychiatry* **24**(4): 341-346.
6. Benoit, M., Andrieu S., et al. (2008). "Apathy and depression in Alzheimer's disease are associated with functional deficit and psychotropic prescription." *Int J Geriatr Psychiatry* **23**(4): 409-414.
7. Robert, P. (1998). "L'Inventaire Neuropsychiatrique : validation de la version française d'un instrument destiné à évaluer les troubles du comportement chez les sujets déments." *L'année Gériatologique* **5**: 63-87.
8. Robert, P. H., Clairet S., et al. (2002). "The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment." *Int J Geriatr Psychiatry* **17**(12): 1099-1105.
9. Muller, U., Czymmek J., et al. (2006). "Reduced daytime activity in patients with acquired brain damage and apathy: a study with ambulatory actigraphy." *Brain Inj* **20**(2): 157-160.
10. David, R., Rivet A., et al. (2009). "Ambulatory Actigraphy correlates with apathy in Mild Alzheimer's disease." *Dementia*.
11. Derouesné C. (2004). «Le concept d'apathie : intérêt et limites » *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*. **2** (1) : 19-28.
12. Delacourte A., David J.P., Sergeant N., Buee L., Wattez A., Vermersch P. (1999) "The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease." *Neurology* **52**, 1158-1165.
13. Gomez-Isla T., Price J.L., McKeel D.W., Morris J.C., Growdon J.H., Hyman B.T. (1996) "Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease." *J Neurosci* **16**, 4491-4500.
14. Petrella J.R., Coleman R.E., Doraiswamy P.M. (2003) "Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: a look to the future." *Radiology* **226**, 315–336.

15. Herholz K. (2003) "PET studies in dementia". *Ann Nucl Med* **17**, 79-89.
16. Geula C., Greenberg B.D., Mesulam M.M. (1994) "Cholinesterase activity in the plaques, tangles and angiopathy of Alzheimer's disease does not emanate from amyloid." *Brain Res* **644**, 327-330.
17. Swanson L.W., Petrovich G.D. (1998) "What is the amygdala ?" *TINS* **21**, 323-331.
18. Royet J.P., Plailly J., Delon-Martin C., Kareken D.A., Segebarth C. (2003) "Functional anatomy of the emotional response to odors." *Journal of Experimental Psychology* **85**, 150-152.
19. Anderson A.K., Christoff K., Stappen I., Panitz D., Ghahremani D.G., Glover G., Gabrieli J.D., Sobel N. (2003) "Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction." *Nat. Neurosci.* **6**, 196-202.
20. Zald D.H., Pardo J.V., (1997) "Emotion, olfaction, and the human amygdala: Amygdala activation during aversive olfactory stimulation." *Proc. Natl. Acad. Sci.* **94**, 4119-4124.
21. Zahodne LB, Ornstein K., et al. (2013) "Longitudinal Relationships Between Alzheimer Disease Progression and Psychosis, Depressed Mood, and Agitation/Aggression." *Am J Geriatr Psychiatry.* (13)00201-7.
22. Todder, D., S. Caliskan, et al. (2007). "Longitudinal changes of day-time and night-time gross motor activity in clinical responders and non-responders of major depression." *World J Biol Psychiatry*: 1-9.
23. Nagels, G., Engelborghs S., et al. (2006). "Actigraphic measurement of agitated behaviour in dementia." *Int J Geriatr Psychiatry* **21**(4): 388-393.
24. Senanarong V, Cummings JL, Fairbanks L, Mega M, Masterman DM, O'Connor SM, Strickland TL.(2004) « Agitation in Alzheimer's disease is a manifestation of frontal lobe dysfunction. » *Dement Geriatr Cogn Disord.***17**(1-2):14-20.
25. Gallagher M., Schoenbaum G. (1999) Functions of the amygdala and related forebrain areas in attention and cognition. *Ann N Y Acad Sci.* **877**, 397-411.
26. Schoenbaum G. (2000) Rapid changes in functional connectivity in orbitofrontal cortex and basolateral amygdala during learning and reversal. *J. Neurosci.* **20**, 5179-5189.
27. Royet J.P., Hudry J., Zald D.H., Godinot D., Gregoire M.C., Lavenne F., Costes N., Holley A. (2001) Functional neuroanatomy of different olfactory judgments. *Neuroimage* **13**, 506-519.
28. Godefroy G. (2004) Syndromes frontaux et dysexécutifs. *Rev Neurol* **160**, 899-909.
29. Elliott R., Friston K. J., Dolan R. J. (2000) Dissociable neural responses in human reward systems. *Journal of Neuroscience* **20**, 6159-6165.

30. Fulbright R.K., Skudlarski P., Lacadie C.M., Warrenburg S., Bowers A.A., Gore J.C., Wexler B.E. (1998) Functional MR Imaging of Regional Brain Responses to Pleasant and Unpleasant Odors. *American Journal of Neuroradiology* **19**, 1721-1726.
31. Kline J.P., Blackhart G.C., Woodward K.M., Williams S.R., Schwartz E.R. (2000) Anterior electroencephalographic asymmetry changes in elderly women in response to a pleasant and unpleasant odor. *Biological Psychology* **52**, 241-250.
32. Miltner W., Matjak M., Braun C., Diekmann H., Brody S. (1994). Emotional qualities of odors and their influence on the startle reflex in humans. *Psychophysiology* **31**, 107-110.
33. Burns A., Perry E, Holmes C., et al. (2011). "A double-blind placebo-controlled randomized trial of *Melissa officinalis* oil and donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease." *Dement Geriatr Cogn Disord.***31**(2):158-64.
34. Lin WP., Chan W. et al. (2007). Efficacy of aromatherapy (*Lavandula angustifolia*) as an intervention for agitated behaviours in Chinese older persons with dementia: a cross-over randomized trial." *Int J Geriatr Psychiatry* **22**: 405–410.
36. Fu CY., Moyle W. et al. (2013) "A randomised controlled trial of the use of aromatherapy and hand massage to reduce disruptive behaviour in people with dementia". *BMC Complement Altern Med.***13**: 165.
37. Perry R., Terry R., et al. (2012) "Is lavender an anxiolytic drug? A systematic review of randomised clinical trials" *Phytomedicine* **19**: 825– 835.