



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Infermieristica

**IL TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO DEL
PAZIENTE AFFETTO DA MALATTIA DI ALZHEIMER:
TERAPIE COMPORTAMENTALI A CONFRONTO**

Relatore: Chiar.ma

Dott.ssa Tiziana Traini

Tesi di Laurea di:

Matteo Pierabella

Correlatore: Chiar.mo

Dott. Stefano Marcelli

A.A. 2019/2020

*“Alla mia famiglia e alla mia tenacia,
che mi hanno permesso di arrivare fino a qui”*

INDICE

Introduzione	1
CAPITOLO 1	2
CONCETTI TEORICI	2
1.1 Le demenze	2
1.2 La malattia di Alzheimer	5
1.3 Eziopatogenesi.....	6
1.4 La sintomatologia clinica in corso di malattia di Alzheimer	13
1.5 Strumenti di valutazione	15
1.6 Epidemiologia, fattori di rischio, genetica e neuropatologia	17
CAPITOLO 2	19
METODI DI CURA	19
2.1 La terapia farmacologica	19
2.2 La terapia non farmacologica	22
2.2.1 <i>L'approccio cognitivo</i>	23
2.2.2 <i>L'approccio multi-strategico</i>	25
CAPITOLO 3	31
LA TERAPIA COMPORTAMENTALE: REVISIONE DELLA LETTERATURA	31
3.1 L'approccio comportamentale.....	31
3.2 Materiali e metodi.....	31
3.3 Risultati.....	33
CONCLUSIONI	53
BIBLIOGRAFIA	54
RINGRAZIAMENTI	75

Introduzione

La malattia di Alzheimer rappresenta la più comune causa di demenza al mondo, con una prevalenza in continua crescita, in parte strettamente correlata all'incremento dell'aspettativa di vita della popolazione, trattandosi di una condizione riferibile soprattutto agli individui in età avanzata.

Il processo neurodegenerativo alla base della patologia è caratterizzato classicamente da due aspetti principali: la deposizione di placche di sostanza β -amiloide e la formazione di aggregati neurofibrillari di proteina tau. La diagnosi è formulata sulla base della presentazione clinica del paziente, da analizzare contestualmente a specifici criteri di riferimento, accompagnata da una serie di indagini collaterali quali il ritrovamento di determinati biomarkers suggestivi della malattia. Il trattamento è attualmente orientato al miglioramento dei sintomi clinici osservati nel paziente, sebbene l'intento di diversi studi sia quello di ridurre il deposito delle componenti neurotossiche all'interno del sistema nervoso centrale, in modo tale da impedire l'inesorabile progredire della condizione.

Non disponendo attualmente di una terapia risolutiva per il trattamento di questa demenza, l'approccio che mostra i migliori risultati è quello che associa alla terapia farmacologica un intervento psicosociale. Quest'ultimo può essere basato su tre tipologie di approccio: cognitivo, multistrategico e comportamentale.

Nel presente elaborato si è proceduto ad un'analisi accurata dei tradizionali metodi di cura della malattia di Alzheimer, nonché di quelli in corso di definizione sperimentale, con particolare riferimento alle principali tecniche comportamentali impiegabili, rappresentate rispettivamente da: musicoterapia, terapia multisensoriale, terapia della bambola e *pet therapy*. Queste tipologie di intervento sono state analizzate prima separatamente e poi confrontate tra loro, con l'obiettivo di valutare quella dotata di maggiori benefici relativamente al miglioramento della qualità della vita del paziente, del suo stato depressivo e ansioso e della sua funzione cognitiva.

I risultati dell'indagine hanno mostrato come la musicoterapia rappresenti, tra quelle considerate, la tecnica più efficace e completa, nonché quella maggiormente rappresentata in letteratura, nonostante siano necessari più studi in grado di supportare tale osservazione, in ragione della notevole diversità esistente tra le ricerche analizzate.

CAPITOLO 1

CONCETTI TEORICI

1.1 Le demenze

Le demenze possono essere genericamente definite come disordini cronicoprogressivi del sistema nervoso centrale, caratterizzati da un significativo declino delle funzioni cognitive e in grado di determinare una serie di importanti e spesso invalidanti interferenze in ambiti diversi della vita del soggetto colpito, quali quello domestico, occupazionale e sociale (*Seth A. Gale et al., 2018*). Più che una specifica patologia quindi, la demenza in quanto tale dovrebbe essere considerata alla stregua di una vera e propria sindrome acquisita, alla cui base si riconoscono solitamente eziologie multiple (*Seth A. Gale et al., 2018*). Prestandosi bene a più interpretazioni di pari validità, inoltre, non esistono attualmente definizioni unanimemente accettate del termine demenza, ma sempre più spesso ci si riferisce ad essa come ad una compromissione stabile delle funzioni cerebrali superiori acquisite, implicante l'incapacità, da parte del soggetto colpito, di rispondere alle proprie esigenze quotidiane (*Treccani, 2010*). La concettualizzazione della sindrome demenziale si basa sulla suddivisione delle patologie implicate in due grandi categorie: quella delle cosiddette malattie "neurodegenerative", originariamente note come irreversibili, e quella delle malattie "non neurodegenerative", precedentemente definite potenzialmente reversibili (*Schneider JA et al., 2007*). Alla prima categoria appartengono il morbo di Alzheimer, la demenza con corpi di Lewy, la demenza vascolare, la degenerazione del lobo fronto-temporale e la malattia di Parkinson (*Seth A. Gale et al., 2018*). Alla seconda, invece, possono essere ascritte condizioni diverse, quali ad esempio deficienze vitaminiche (si pensi alla vitamina B12), patologie endocrine come l'ipotiroidismo, l'abuso cronico di alcol, la disfunzione cognitiva legata all'impiego di chemioterapici, alcune malattie infettive (HIV), la presenza di masse tumorali intracraniche (ematomi subdurali) e il concretizzarsi di eventi traumatici o disordini psichiatrici (depressione profonda, ansia) (*Seth A. Gale et al., 2018*).

Sebbene ogni singola condizione elencata sia caratterizzata da un proprio meccanismo patogenetico di base, è comunque possibile rintracciare alcuni tratti

eziologici comuni che sembrerebbero manifestarsi in corrispondenza di specifiche fasi delle patologie stesse. Tra questi, di notevole interesse risulta essere il danno neurovascolare (*Limor Raz et al., 2015*). La relazione intercorrente tra la disfunzione vascolare e l'esordio della demenza è stata già ampiamente dimostrata da diversi studi condotti nel corso delle ultime decadi. In particolare, durante il diciannovesimo secolo, i patologi hanno messo in evidenza come restringimenti a carico dei piccoli vasi sanguigni cerebrali siano associati all'ipoperfusione, considerata a sua volta un evento predisponente alla genesi del danno cerebrale (*Limor Raz et al., 2015*). Questa condizione è ormai nota da tempo come demenza arteriosclerotica e implica sostanzialmente l'indurimento delle arterie (*Hershey LA et al., 1986; Loeb C., 1995*). Nonostante l'interesse nei confronti di tale fenomeno sia andato crescendo notevolmente col tempo, la sua eziologia è rimasta a lungo non chiarita, per poi subire una svolta decisiva con l'avvento di tecnologie quali la tomografia computerizzata non invasiva e la risonanza magnetica (*Limor Raz et al., 2015*). Ciò ha permesso la scoperta di un vasto spettro di modificazioni ischemiche e rilievi anomali in anziani apparentemente sani dal punto di vista cognitivo, con conseguenti perplessità sia da parte di ricercatori che di clinici (*Pantoni L. et al., 1997*). I cambiamenti relativi alla perfusione cerebrale costituiscono infatti reperti assai comuni negli anziani affetti da demenza (*Villeneuve S. et al., 2014*) e sembra proprio che il rimodellamento vascolare, insieme a modificazioni patologiche di micro e macro-vascularizzazione, sia alla base della perdita di integrità dei vasi sanguigni locali (*Limor Raz et al., 2015*), condizione predisponente una vera e propria malattia vascolare associata a ridotta irrorazione e responsabile del danno strutturale e funzionale a carico del distretto cerebrale (*Honjo K. et al., 2012*).

Una categorizzazione adeguata della demenza richiede necessariamente l'utilizzo di più classificazioni, ognuna delle quali incentrata su un particolare aspetto della sindrome. Vengono qui di seguito riportate quelle più significative.

1. Età di esordio della condizione: demenze senili o presenili.
2. Sede della lesione: in base a tale parametro è possibile distinguere demenze corticali, quali quella di Alzheimer, la demenza con corpi di Lewy e quella fronto-temporale, da demenze sottocorticali, tra le quali si annoverano le demenze vascolari e quelle con disturbi del movimento (Corea di Huntington,

morbo di Parkinson, paralisi sovranucleare progressiva e degenerazione cortico-basale).

3. **Eziologia:** è possibile differenziare demenze cosiddette primarie o primitive, causate da alterazioni che riconoscono la propria origine all'interno del sistema nervoso centrale (morbo di Alzheimer e demenza fronto-temporale) da demenze definite secondarie, in quanto conseguenti ad altre condizioni eziologiche di varia natura, tra le quali figurano quelle neurologiche, metaboliche, endocrine, infettive, tossiche o legate al fisiologico processo di invecchiamento (demenze vascolari, da malattie degenerative, carenziali, neoplastiche e così via).
4. **Reversibilità:** le demenze irreversibili, più frequenti, sono associate ad una neurodegenerazione progressiva e non rispondente alla terapia medica, trattandosi di condizioni refrattarie ad una effettiva regressione sintomatologica; in questo caso non è infatti attuabile un'inversione del processo morboso a causa dell'impossibilità di rimuovere l'evento scatenante sottostante. Per contro, una piccola parte delle sindromi da demenza risulta essere potenzialmente reversibile, ovvero può associarsi ad una guarigione vera e propria o, perlomeno, ad una remissione dei sintomi.

L'incidenza della demenza all'interno della popolazione è in costante incremento, tanto da rappresentare al giorno d'oggi una delle maggiori problematiche di sanità pubblica degli ultimi anni (*Limor Raz et al., 2015*). In particolare, secondo quanto messo in evidenza dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, sono circa 35,6 milioni gli individui attualmente affetti da una forma di demenza, e tale numero sembrerebbe destinato a triplicare entro il 2050 (*Wortmann M., 2012*). Con ben 7,7 milioni di nuovi casi di demenza registrati annualmente, le spese mediche relative a tale problematica sono giunte a superare quelle del cancro e delle patologie cardiache considerate nel loro complesso (*Hurd MD, 2013*). Inoltre, le demenze risultano più difficili da diagnosticare a causa della loro poliedricità e multifattorialità, nonché in base alla variabilità dei loro sintomi e al numero di patologie degenerative che se ne riconoscono alla base (*Nelson PT, 2011*). Le principali forme di demenza vengono qui di seguito elencate:

- Morbo di Alzheimer

- Demenza vascolare
- Demenza con corpi di Lewy
- Demenza pugilistica
- Demenza fronto-temporale
- Malattia di Huntington
- Degenerazione corticobasale
- Malattia di Creutzfeldt-Jakob
- Sindrome di Gerstmann-Straussler-Scheinker

La maggior parte dei dementi mondiali (il 50-70%) è affetta da morbo di Alzheimer (la forma di demenza in assoluto più comune nell'essere umano), il 25% da demenza vascolare, il 15% dalla demenza con corpi di Lewy e la percentuale restante dalle altre forme di demenza conosciute. In Italia i malati di demenza costituiscono una percentuale compresa tra l'1 il 5 % delle persone sopra i 65 anni di età e il 30 % degli individui ultraottantenni.

1.2 La malattia di Alzheimer

La malattia di Alzheimer (Alzheimer's Disease: AD) rappresenta la più comune forma di demenza e si manifesta solitamente in concomitanza con un danneggiamento cognitivo vascolare (VCI) (*Hyman BT et al., 2012*). Si tratta a tutti gli effetti di una patologia neurodegenerativa progressiva ed irreversibile interessante alcune aree cerebrali implicate nel controllo di funzioni come la memoria, il pensiero e la parola. L'esordio della malattia è spesso subdolo e sottovalutato. Con il suo progredire, però, l'individuo ha difficoltà a svolgere le normali funzioni quotidiane, dimentica facilmente (in particolare eventi recenti e nomi di persone), sviluppa difficoltà di linguaggio, tende a perdersi e può anche mostrare disturbi comportamentali.

Secondo il manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM) l'incidenza del morbo di Alzheimer sembrerebbe incrementare progressivamente in

proporzione all'età del soggetto (*DSM, 2014*), ragion per cui quest'ultima dovrebbe essere considerata a tutti gli effetti come un fattore di prevalenza (*Picanco LC et al., 2018*). Epidemiologicamente parlando, tale condizione colpisce circa il 5% degli individui oltre i 65 anni di età e, approssimativamente, il 20% di quelli oltre gli 80 anni. Ciò vuol dire che il tasso di prevalenza raddoppia ogni 5 anni (*Inouye K. et al., 2010*). A tal proposito, il World Alzheimer Report ha messo in evidenza come in Europa e nelle Americhe, la più alta incidenza di tale demenza sia riscontrabile tra gli individui di età compresa tra gli 80 e gli 89 anni, a differenza di ciò che accade in Asia, dove si registrano incidenze variabili tra i 75 e gli 84 anni e in Africa, i cui valori si attestano invece tra i 65 e i 74 anni d'età (*Picanco LC et al., 2018*). Ogni anno, negli Stati Uniti, si assiste ad un incremento della prevalenza del morbo di Alzheimer tra i militari veterani che hanno riportato traumi cranici o che hanno sofferto di disturbi post-traumatici da stress a seguito di importanti lesioni associate al servizio militare (*Weiner MW et al., 2013*). Come noto infatti, i soggetti che hanno riportato traumi cranici da moderati a gravi possiedono un rischio da due a quattro volte più alto di sviluppare la demenza di Alzheimer in età senile (*Plassmann BL et al., 2000*).

Sebbene si tratti ormai di una condizione conosciuta da più di cent'anni, non è ancora stato compreso dettagliatamente quale sia il meccanismo patogenetico alla sua base e non esistono attualmente terapie in grado di indurre una guarigione naturale del soggetto colpito. Ciò nonostante, sono ormai noti una serie di marcatori macroscopici e microscopici correlati a tale tipo di demenza capaci di aiutare i ricercatori nella caratterizzazione dello stato morboso, nella comprensione effettiva della sua patogenesi e nello sviluppo di possibili strategie di intervento (*Liu J. et al., 2015*). Nel prossimo paragrafo verranno prese più specificamente in considerazione tutte le teorie più recenti circa l'effettiva eziopatogenesi del morbo in questione.

1.3 Eziopatogenesi

Il morbo di Alzheimer rappresenta una delle sindromi neurodegenerative più significative dell'ultimo secolo, configurandosi come un disordine progressivo cronico dalle peculiari caratteristiche patologiche. Dal punto di vista strettamente eziologico, la malattia di Alzheimer si associa ad una importante variazione dell'omeostasi del sistema

nervoso centrale (SNC) dovuta a diversi tipi di alterazioni, tra cui si annoverano in particolare la carenza del segnale normalmente mediato dal neurotrasmettitore acetilcolina, la deposizione di placche costituite da sostanza amiloide, la citotossicità del glutammato e l'aggregazione intracellulare di proteina tau all'interno dei grovigli neurofibrillari (*Gouras G.K. et al., 2010*). Ciò nonostante, l'intero meccanismo patogenetico alla base di questa condizione risulta ancora parzialmente sconosciuto.

L'ipotesi della β -amiloide (*Haas C. et al., 1993; Glenner GG et al., 1984; Selkoe DJ et al., 2016*) considera l'accumulo di questa sostanza all'interno delle placche senili (*Bloom GS, 2014*) come la principale responsabile della malattia di Alzheimer, unitamente alla deposizione intracellulare di proteina tau, probabilmente correlata alla perdita di memoria alla base del declino cognitivo osservato nel paziente (*Cheng Guo-Fang et al., 2017*). Il peptide accumulato deriva dalla scissione proteolitica di una glicoproteina maggiore denominata proteina precursore dell'amiloide (APP). In particolare, si tratta di una glicoproteina di membrana di tipo 1 implicata in una serie di importanti attività biologiche, compresi lo sviluppo neuronale, la segnalazione, il trasporto intracellulare e altri aspetti relativi all'omeostasi neuronale (*Cheng Guo-Fang et al., 2017*). I depositi della sostanza si realizzano principalmente nella regione dell'ippocampo, della neocorteccia e nella cerebrovascolatura (CAA) (*Viswanathan A. et al., 2011*). I monomeri di amiloide β possono aggregarsi in diversi tipi di oligomeri, i quali possono dare quindi origine a fibrille regolari. I peptidi in questione condividono sia un motivo strutturale comune che il percorso di aggregazione, fornendo così un importante quadro concettuale di comprensione del meccanismo patogenetico e dei fattori specifici di malattia (*Cheng Guo-Fang et al., 2017*). L'APP è una proteina integrale di membrana fisiologicamente espressa in molti tessuti, tra cui figurano soprattutto le sinapsi neuronali, e risulta costituita da un singolo dominio transmembrana, una grande estremità extracellulare N-terminale glicosilata e una corta estremità C-terminale citoplasmatica (*Cheng Guo-Fang et al., 2017*). Inoltre, insieme alle proteine correlate alle APP (APLPs) APLP1 e APLP2, rappresenta il membro di una delle più grandi famiglie di geni tipici dell'uomo (*Coulson EJ et al., 2000*). È prodotta in diverse isoforme che possono avere dimensioni variabili tra 695 e 770 amminoacidi. La forma più abbondante nel cervello è la APP695, prodotta principalmente dai neuroni e distinta dalle isoforme di maggiore lunghezza in quanto manca di un inibitore di proteasi di tipo Kunitz nel suo ectodominio

(Guerreiro RJ et al., 2012). L'APP umana può essere sintetizzata attraverso due vie alternative: amiloidogena e non-amiloidogena. Nella prima, l'APP viene scissa da una α -secretasi mentre nella seconda da una β -secretasi, generando in tal modo frammenti terminali α - o β -C legati alla membrana (CTF). In particolare, la scissione di APP operata dall' α -secretasi rilascia sAPP α dalla superficie cellulare e un frammento amminoacidico di APP C-terminale di 83 unità (C83). La produzione di sAPP α aumenta in risposta all'attività elettrica e all'attivazione dei recettori muscarinici dell'acetilcolina, suggerendo come una maggiore stimolazione neuronale incrementi la scissione operata dalla α -secretasi (Haass C. et al., 1995). L'ulteriore lavorazione della proteina comporta il clivaggio intramembrana di α - e β -CTF da parte della γ -secretasi, a seguito del quale vengono liberati i peptidi P3 (3 kDa) e amiloide β (A β , 4 kDa) rispettivamente (Kahle PJ et al., 2003; Iwatsubo T., 2004). La sintesi amiloidogena di APP quindi, comporta scissioni sequenziali delle estremità N-terminale e C-terminale dell'A β operate da β - e γ -secretasi (Joshi G. et al., 2015). Il frammento amminoacidico C99 dell'APP, ottenuto dall'attività della β -secretasi, può essere internalizzato e ulteriormente elaborato dalle γ -secretasi in corrispondenza di più siti, producendo a sua volta frammenti di 43,45,46,48, 49 e 51 amminoacidi, successivamente convertiti nelle principali forme definitive di A β , ovvero A β 40 e A β 42, all'interno di compartimenti endocitici (Olsson F. et al., 2014; Takami M. et al., 2009). Il clivaggio di C99 inoltre, libera un dominio intracellulare APP (AICD) che può traslocare nel nucleo per regolare l'espressione genica favorendo anche l'induzione di geni apoptotici (Cheng Guo-Fang et al., 2017). L'enzima di scissione del sito β - delle APP è abbondante nei neuroni, elemento questo che potrebbe tradursi in una vera e propria accelerazione della via di elaborazione amiloidogena dell'APP cerebrale, con conseguente compromissione della sopravvivenza neuronale. Questo particolare processo di clivaggio risulta quindi fondamentale per la definizione dei principali obiettivi terapeutici da attuare nel trattamento del morbo di Alzheimer (Carroll CM. Et al., 2016). I monomeri di A β si aggregano per formare oligomeri, protofibrille o fibrille amiloidi: queste ultime sono certamente quelle dotate di maggiori dimensioni e data la loro insolubilità, possono ulteriormente assemblarsi per formare vere e proprie placche amiloidi. I primi modelli di struttura dell' A β hanno mostrato come essa si ripieghi prevalentemente a formare un' α -elica con alcune conversioni in β -foglietto ripiegato che possono verificarsi durante le prime fasi di formazione della sostanza amiloide nel

paziente affetto da malattia di Alzheimer (*Talafous J. et al., 1994*). L'estremità idrofobica C-terminale dell'A β sembrerebbe in tal senso fondamentale per innescare la trasformazione in β -foglietto, giocando così un ruolo chiave nella determinazione dello stato di aggregazione proteica tipica del morbo (*Mirza Z. et al., 2014*). Le prime proposte patogenetiche sostenevano la cosiddetta "ipotesi della cascata amiloide", la quale riteneva che fosse l'aggregazione A β in placche a condurre alla neurotossicità e alla demenza (*Hensley K. et al., 1994*), probabilmente attraverso una serie di effetti citopatici comuni anche ad altri tipi di amiloidosi. Tuttavia, nonostante il peptide A β possa dar luogo rapidamente alla formazione delle caratteristiche placche, studi successivi hanno dimostrato come non vi sia correlazione diretta tra le placche stesse e la perdita di sinapsi e neuroni riscontrata nel cervello dei pazienti affetti dalla malattia (*Cheng Guo-Fang et al., 2017*). Una volta generate, le placche di A β costituiscono dei grovigli neurofibrillari che si rinvergono soprattutto a livello del lobo temporale medio, determinando come conseguenza principale un'angiopatia amiloide accompagnata da danno ossidativo, infiammazione, perdita della sostanza bianca e danno cerebrale (*Charidimou, A. et al., 2017; Galasko, D. et al., 2010*). Inoltre, la teoria dell'invecchiamento causato dallo stress ossidativo e dalla produzione di radicali liberi suggerisce che i danni ossidazione-correlati rappresentano un fattore decisivo nel contesto neurodegenerativo del morbo di Alzheimer precoce e tale osservazione risulta in linea con gli altri studi a sostegno di tale idea (*Tobore, T.O., 2019*).

Tau, una fosfoproteina, rappresenta la principale proteina associata ai microtubuli (MAP) di una cellula neuronale matura, insieme ad altre due MAPs, la MAP1 e la MAP2 (*Gakiye EZ et al., 2020*). Tali proteine interagiscono con la tubulina e promuovono il suo assemblaggio in microtubuli, stabilizzandone inoltre la rete. Il livello di fosforilazione di Tau regola finemente il suo assemblaggio, promuovendo l'attività e il trasporto di vescicole ai terminali assonici. La proteina Tau iperfosforilata (HPT) è insolubile, non possiede affinità per i microtubuli e si lega ad altre HPTs per formare strutture elicoidali filamentose (*Shahpasand, K. et al., 2012*). I grovigli neurofibrillari (NFT) sono inclusioni filamentose ampiamente presenti nella regione fronto-temporale cerebrale dei pazienti con AD (Alzheimer disease), tanto che, il loro numero, costituisce un indicatore patologico significativo di intensità del morbo (*Gakiye EZ et al., 2020*). La componente principale di tali grovigli è data proprio dall'HPT (*Iqbal, K. ET AL., 2010*). Diversi sono

gli enzimi responsabili della fosforilazione sito-specifica, del fissaggio e del distacco dei residui fosforilati della proteina Tau e da essi dipende anche la gravità della neurotossicità e dei deficit cognitivi dovuti alla presenza di NFT (*Gulisano, W. Et al., 2018; Santa-Maria, I. et al., 2012*). Sono state identificate più di 30 mutazioni di Tau in corrispondenza del cromosoma 17, tutte apparentemente coinvolte nell'iperfosforilazione che precede la demenza e lo sviluppo del parkinsonismo (*Dolan, P.J. e al., 2010*).

L'apolipoproteina E costituisce il principale carrier di colesterolo all'interno del sistema nervoso centrale e svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi di tale steroidi, influenzando notevolmente sulla stabilità sinaptica (*Gakiye EZ et al., 2020*). Esistono tre principali isoforme di Apolipoproteina E (ApoE): ApoE2, ApoE3 e ApoE4. Nel cervello, l'ApoE4 viene prodotta prevalentemente dagli astrociti e da altri tipi di microglia così come dai neuroni in risposta a particolari lesioni citotossiche (*Verghese, P.B. et al., 2011*). Trattandosi del principale componente delle lipoproteine ad alta densità (HDL), l'ApoE media il trasferimento di colesterolo e fosfolipidi tra le cellule e agisce quale ligando nel contesto dell'endocitosi mediata dal recettore HDL-simile (*Lane-Donovan, C. et al., 2017*). Gli effetti delle varie isoforme di ApoE sul metabolismo di A β sono state oggetto di numerosi studi e dai dati più recenti emerge come essa possa influire sulla patogenesi dell'AD attraverso una serie di meccanismi sia dipendenti che indipendenti dall'A β (*Huynh, T.P. et al., 2017*). Inoltre, pare che ApoE abbia un'influenza diretta sulla neuroinfiammazione, sul metabolismo cerebrale, sull'integrità vascolare locale e sulla plasticità sinaptica in maniera del tutto indipendente dall'A β (*Janota, C. et al., 2016*). Le isoforme di ApoE, lo stato lipidico e i livelli di espressione sono mantenuti e regolati dalla formazione di eterodimeri mediata dai recettori dell'acido retinoico (RXR) insieme ai recettori LXR del fegato e ai recettori attivati da proliferatori perossisomiali (PPAR) (*Liu, C.C. et al., 2013; Zhao, J. et al., 2014*). Dopo la lipidazione, mediante il trasportatore ABCA1, anche noto come proteina di regolazione dell'efflusso del colesterolo (CERP), viene secreta l'ApoE la quale trasporta i lipidi attraverso il fluido interstiziale alle altre cellule. Il recettore delle LDL e la proteina 1 correlata al recettore delle LDL rappresentano il principale sito di legame metabolico per la ApoE, la quale risulta capace di formare colonie di aggregazione con l'A β , localizzandosi, in corso di angiopatia amiloidea cerebrale (CAA), nella stessa sede delle placche di quest'ultima (*Gakiye EZ et al., 2020*). Questa interazione con l'ApoE è in grado di influenzare il

processo di fibrillazione dell'A β . La rimozione della sostanza amiloide potrebbe essere mediata dall'ApoE secondo diverse vie, come ad esempio il trasporto recettore-mediato attraverso la barriera ematoencefalica (BBB), la degradazione enzimatica e l'endocitosi di A β ad opera delle cellule gliali (Tai, L.M. et al., 2016). Attualmente si ritiene che l'ApoE si leghi al recettore innescante espresso sulle cellule mieloidi 2 (TREM2) e alle lipoproteine contenenti ApoE, risultando così in un'interazione in grado di modulare diversi aspetti dell'AD (Carmona, S. et al., 2018).

La disfunzione bioenergetica cellulare rappresenta un reperto comune in corso di demenze neurodegenerative e i recenti sforzi nella ricerca, mirati al miglioramento della funzione mitocondriale, offrono una strategia di trattamento alternativa (Gakiye EZ et al., 2020). Le disfunzioni osservate a carico dei mitocondri sono infatti responsabili del rilascio dei radicali liberi dell'ossigeno (ROS) alla base dell'intero fenomeno dello stress ossidativo, con conseguente invecchiamento cerebrale in corso di AD (Grimm, A. et al., 2017). Inoltre, l'A β è un grande generatore ROS e di specie reattive dell'azoto (RNS) all'interno del sistema nervoso (Elfawy, H.A. et al., 2018). I prodotti della glicazione avanzata mediano gli effetti ossidativi dell'A β sui neuroni, sulle cellule cerebrovascolari e su quelle microgliali. Inoltre, il perossido di idrogeno mitocondriale si disperde all'interno del citoplasma dove partecipa alla formazione del radicale idrossile (Cai, Z. et al., 2014). La microglia attivata rappresenta la principale fonte di radicali NO altamente dispersibili (Yuste, J.E. et al., 2015). L'aumento del livello dei metalli divalenti liberi come Fe, Cu e Zn, determina, assieme all'Al, una serie di danni mitocondriali alla base della neurodegenerazione progressiva. Ciò risulta possibile in modi assai diversi: si pensi ad esempio all'incremento della permeabilità della membrana mitocondriale al Ca²⁺, evento in grado di alterare il trasporto di glucosio incidendo negativamente sul bilancio energetico (Gakiye EZ et al., 2020). Questi ioni sembrerebbero poi capaci di promuovere la fosforilazione della proteina Tau e la sua conseguente aggregazione.

Evidenze recenti indicano che la patogenesi del morbo di Alzheimer non si limita esclusivamente alle cellule nervose, ma interagisce fortemente con quelle immunitarie presenti localmente. Proteine aggregate e mal ripiegate si legano a recettori specifici sulla microglia e sull'astroglia, innescando una risposta immunitaria innata che contribuisce alla progressione e alla severità dell'AD. La microglia attiva e gli astrociti reattivi sono infatti ampiamente rappresentati all'interno delle placche fibrillari localizzate nel cervello

dei pazienti (Ozben, T. et al., 2019). È ben noto ormai come la degradazione dell'A β sia di pertinenza della microglia fagocitaria attivata, la quale tuttavia, rilascia regolarmente nel sito della lesione anche una cascata di chemochine e citochine proinfiammatorie, come l'IL1, l'IL6 e il TNF- α (Bhaskar, K. et al., 2014; Doens, D. et al., 2014). L'attivazione gliale, l'infiammazione acuta e l'accumulo indesiderato di A β in placche e grovigli, innesca alla fine l'opsnizzazione e l'attacco autolitico mediato dalle proteine del sistema del complemento, come la C1q e la C5b-9 (Henstridge, C.M. et al., 2019). Ciò nonostante, i reagenti di fase acuta rilasciati dall'astroglia stimolata, come ad esempio la α 2-macroglobulina, l' α -anti-chimotripsina e la proteina C reattiva, sembrerebbero influenzare positivamente la patogenesi in corso di AD. Per questa ragione, i ruoli apparentemente conflittuali della microglia deputata all'eliminazione di A β e i suoi mediatori pro-infiammatori rappresentano di fatto una grande sfida per il trattamento dell'AD (Gakiye EZ et al., 2020).

I sistemi monoaminergici comprendono i circuiti noradrenergico (NA), dopaminergico (DA), serotoninergico (5-HT) e istaminergico (HA) che iniziano a differenziarsi durante la tarda embriogenesi. L'enzima monoaminoossidasi (MOA) si trova sulla membrana esterna dei mitocondri ed è responsabile del metabolismo dei neurotrasmettitori monoaminergici e delle ammine biogene nel sistema nervoso centrale (SNC) (Gakiye EZ et al., 2020). L'enzima MAO possiede due diverse isoforme, di cui MAO-A implicata nella sintesi del 5-idrossitriptofano (HT) e MAO-B, che richiede benzilammina o 2-fenilettilammina (PEA) in qualità di substrato. Entrambe le isoforme sono espresse a titolo elevato nel cervello allo scopo di mantenere bassi i livelli di monoammina nel citosol (Patil, P.O. et al., 2013). La MAO partecipa ai processi neurodegenerativi incrementando la produzione di perossido di idrogeno e favorendo quindi lo stress ossidativo, con conseguente aumento del turnover cerebrale dei neurotrasmettitori monoaminici (Gandhi, S. et al., 2012). L'attivazione dei sistemi monoaminergici aumenta l'espressione di β - e γ -secretasi e migliora la formazione di A β a partire dal precursore nonché la generazione del groviglio neurofibrillare (Cai, Z. et al., 2014).

Il sistema colinergico cerebrale utilizza acetilcolina (ACh) in qualità di neurotrasmettitore ed è implicato nella regolazione dell'attenzione e nell'elaborazione cognitiva. Uno dei segni principali del morbo di Alzheimer è una perdita della funzione

del sistema colinergico encefalico basale che si traduce in deficit cognitivo e perdita della memoria (Ando, K. et al., 2014; Godyń, J. et al., 2016).

La β -secretasi, generalmente nota come enzima di scissione delle proteine precursori dell'amiloide β (BACE1), inizia la produzione di $A\beta$ e, in particolare, ne rappresenta l'enzima limitante. Il 50% circa dell'inibizione di BACE1 risulta in una riduzione di quasi il 20% di $A\beta$ cerebrale, il che potrebbe essere sufficiente per proteggere un individuo dallo sviluppo di AD (Ben Halima, S. et al., 2016; Yan, R. et al., 2014).

1.4 La sintomatologia clinica in corso di malattia di Alzheimer

È possibile riscontrare grande eterogeneità nelle sindromi di Alzheimer, soprattutto per ciò che concerne lo sviluppo, la progressione dei sintomi e il declino clinico (Alireza Atri, 2019). I criteri per l'AD del National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) riconoscono quali presentazioni non anamnestiche di tale morbo le disfunzioni esecutive, di linguaggio e quelle visuo-spaziali (McKhann GM. Et al., 2011).

Il decadimento cognitivo lieve è una condizione clinica caratterizzata da una sfumata difficoltà in uno o più domini cognitivi (quali, ad esempio, memoria, attenzione o linguaggio), oggettivata attraverso i test neuropsicologici, tale però da non compromette le normali e quotidiane attività di una persona. Spesso ci si riferisce a questo status con l'acronimo inglese MCI, che significa *Mild Cognitive Impairment* (IRCCS). L'MCI è un fenomeno tutt'altro che unitario e generalmente si riferisce a uno stato di transizione tra il normale invecchiamento e la demenza lieve. Il declino cognitivo lieve può essere classificato in relazione alla funzione cognitiva deficitaria all'esordio dello stesso:

- MCI amnesico: quando la persona lamenta un deficit di memoria isolato.
- MCI non amnesico: quando la persona presenta un deficit isolato in una dominio cognitivo diverso dalla memoria, quale attenzione, linguaggio o funzioni esecutive.
- MCI multidominio: quando la persona presenta deficit in più di una funzione cognitiva.

Individui con demenza da AD molto lieve o lieve manifestano variabili ma significativi cambiamenti e/o alterazioni in molteplici domini cognitivi, funzionali e comportamentali (Alireza Atri, 2019). I modelli di cambiamento possono sovrapporsi ma non fanno parte dei normali processi di invecchiamento cognitivo, come dimostra l'effetto dell'AD sulle reti neuronali (Chhatwal JP. Et al., 2018). Nel corso del normale invecchiamento infatti, gli individui solitamente mantengono personalità e interessi di lunga data, inclusi i loro livelli di iniziativa, la motivazione, la socievolezza, l'empatia e il comportamento. Alcuni dei primi sintomi di AD si manifestano anni prima di ricevere una diagnosi clinica di demenza, compresi i cambiamenti di umore, l'ansia e il sonno. In particolare, l'ansia crescente, sintomi depressivi, apatia e ritiro risultano altamente prevalenti nelle fasi precliniche o iniziali dell'AD (Farlow MR. et al., 2007; Jost BC et al., 1995; Jost BC et al., 1996). La progressione verso sintomi tipici della fase avanzata di malattia, come ad esempio la compromissione del giudizio, il disorientamento, la confusione, cambiamenti comportamentali come aggressività e agitazione e alterazioni neuropsichiatriche come le allucinazioni, può passare inosservata fino al momento della diagnosi. In tal senso, il riconoscimento dei dieci segni di allarme precoce (Alzheimer's-Association, 2013) qui di seguito riportati è alla base di una valutazione appropriata e di un successivo intervento terapeutico.

1. Perdita della memoria: si manifesta soprattutto a carico delle informazioni acquisite di recente e si caratterizza per la dimenticanza di date importanti o appuntamenti e per la formulazione di domande le cui risposte sono state fornite poco prima.
2. Problem solving: i pazienti manifestano difficoltà importanti nello sviluppo di piani o nel loro adempimento, nel ragionare con i numeri e nell'intraprendere, concentrarsi o completare progetti.
3. Completamento di compiti familiari: si concretizza soprattutto con le difficoltà ad utilizzare apparecchi e dispositivi, a guidare verso un luogo conosciuto, a ricordare le regole del gioco preferito o a gestire un budget.
4. Memoria di un tempo o di un luogo: si caratterizza per la dimenticanza di un posto familiare, di un indirizzo conosciuto o del percorso effettuato per giungervi, di una data, del giorno della settimana o del mese dell'anno e si accompagna a

notevoli difficoltà nella cognizione degli eventi futuri o nella corretta consequenzialità di quelli passati.

5. Comprensione di immagini e relazioni spaziali: coinvolge difficoltà di lettura, di determinazione di colori o contrasti, di valutazione della distanza, di riconoscimento di oggetti familiari.
6. Comunicazione: si osservano difficoltà a seguire una discussione, utilizzo di più parole per sostituire un termine, utilizzo di parole imprecise o sbagliate e dimenticanza del loro significato.
7. Abilità di ripercorrere i propri passi: si caratterizza per la perdita frequente di oggetti personali e l'incapacità di cercarli ripercorrendo la propria traiettoria.
8. Giudizi ed interazioni interpersonali: riguarda soprattutto l'esporsi a più rischi e l'essere meno predisposti all'igiene personale.
9. Lavoro in attività sociali: fa riferimento alla difficoltà di stabilire relazioni sociali a causa della percezione del cambiamento del proprio comportamento e alla riluttanza a praticare sport che prima rappresentavano un hobby.
10. Umore e personalità: l'individuo può presentarsi ansioso, depresso, meno motivato, può andare incontro a reazioni eccessive in riferimento a situazioni che non lo richiederebbero e diventare impulsivo.

1.5 Strumenti di valutazione

Gli strumenti per la valutazione del paziente demente possono avere finalità diverse e sono fondamentali in qualsiasi setting clinico. Naturalmente in pazienti con livelli di gravità di malattia differenti e in condizioni diverse, non è possibile utilizzare gli stessi strumenti. Anche gli operatori che sono coinvolti nel processo di valutazione quindi, varieranno in relazione ai setting e alle finalità. L'utilizzo degli strumenti di valutazione richiede una preparazione specifica degli operatori:

1. Valutazione delle funzioni cognitive: Il MMSE (Mini-Mental State Examination) rappresenta uno strumento per valutare la funzione cognitiva e le sue modificazioni nel tempo e può essere applicato anche in forme gravi di deterioramento. È costituito da diversi punti che valutano la memoria, il linguaggio, l'orientamento spazio-temporale, l'attenzione, il calcolo e la prassia.

Il punteggio finale è compreso tra un minimo di 0 (massimo deficit cognitivo) e un massimo di 30 (assenza di deficit). Un punteggio uguale o inferiore a 18 indica una severa compromissione delle funzioni cognitive; un punteggio compreso tra 18 e 23 indica una compromissione da moderata a lieve, un punteggio uguale a 26 è considerato borderline. La MODA (Milan Overall Assesment) rappresenta uno strumento valido ed utilizzato sia per lo screening che per il follow-up. È importante sapere che i test di screening non permettono da soli di effettuare la diagnosi di demenza, ma possono comunque quantificare il livello di deficit cognitivo del paziente.

2. Valutazione dello stato funzionale: consiste in una valutazione dell'autonomia dell'assistito nello svolgimento delle attività di vita quotidiana (BADL- Basic Activies of Daily Living); le prestazioni di un soggetto nelle BADL possono essere valutate attraverso delle scale: indice di BARTHEL (o Barthel index), che fornisce un punteggio indicativo sulle capacità da parte dell'assistito di alimentarsi, vestirsi, gestire l'igiene personale, lavarsi, utilizzare i servizi igienici, spostarsi dalla sedia a letto e viceversa, deambulare in piano, salire e scendere le scale, controllare la defecazione e la minzione; il punteggio che viene assegnato per ogni attività può essere 15,10,5, o 0; il massimo punteggio è 100 e viene assegnato solo quando l'assistito esegue l'attività in modo indipendente; la scala di KATZ che valuta l'attività di base dell'autonomia o dipendenza funzionale del paziente nel: fare il bagno, vestirsi, toilette, spostarsi, continenza urinaria e fecale, alimentarsi; scala delle IADL (Instrumental Activies of Daily Living), che valuta le capacità di svolgere attività considerate fondamentali per il mantenimento dell'indipendenza dell'assistito. La scala prevede per ogni attività due sole possibili risposte: "indipendente" (1) e "dipendente" (0). La valutazione dell'assistito viene effettuata in una situazione controllata o ricavando informazioni dal familiare o dal soggetto; scala di TINETTI (Tinetti balance and Gait Scale), che rappresenta uno strumento valido ed utile per valutare l'indice predittivo di caduta. La scala viene utilizzata per classificare i soggetti da sottoporre a maggiore sorveglianza ed anche per definire l'efficacia o gli effetti collaterali di terapie e programmi di riabilitazione.

3. Valutazione dei sintomi non cognitivi. Alterazioni dell'umore, sintomi psicotici, sintomi neurovegetativi come le alterazioni del ritmo sonno-veglia e i disturbi dell'appetito, disturbi di personalità e dell'attività psicomotoria: la valutazione risulta essere un momento importante sia durante la fase diagnostica che per la pianificazione e verifica degli interventi terapeutici e riabilitativi, che per la programmazione dell'utilizzo dei servizi. Lo strumento più utilizzato, applicabile in qualsiasi setting e per ogni livello di gravità dell'assistito è l'NPU (UCLA Neuropsychiatric Inventory), il quale analizzando 12 items va a valutare anche il distress psicologico dei familiari. Viene utilizzato anche la GSD (Geriatric Depression Scale) una delle scale più diffuse per la valutazione dei sintomi depressivi dell'anziano, applicabile anche nel paziente demente di grado lieve-moderato.
4. Valutazione dei caregivers: nella valutazione del paziente demente o in qualsiasi setting, risulta essere uno degli elementi indispensabili: viene utilizzata la scala CBI (Caregiver burden Inventory) che va ad analizzare il carico assistenziale nei vari domini (emotivo, fisico, sociale, evolutivo).
5. U.V.A. (Unità valutativa Alzheimer): si tratta di centri specializzati per la diagnosi e la malattia di Alzheimer predisposti dal Ministero della Sanità e collocati nel territorio, al fine di garantire l'accesso a tutti i pazienti interessati. Questi hanno il compito di effettuare la diagnosi di Alzheimer, attraverso il coordinamento di competenze neurologiche, psichiatriche, internistiche e geriatriche e di garantire una continuità delle cure per il paziente, collaborando con il medico di medicina generale, le strutture territoriali e i servizi di assistenza domiciliare. E'anche possibile che al paziente siano prescritti ausili e presidi. La diagnosi avviene rispettando delle linee guida e tenendo conto dell'anamnesi patologica e comportamentale.

1.6 Epidemiologia, fattori di rischio, genetica e neuropatologia

La genetica e le cause dell'AD risultano piuttosto complesse e ancora largamente non chiarite. Il rischio genetico di sviluppare la malattia di Alzheimer è stato stimato intorno al 70% (*Alireza Atri, 2019*). L'AD autosomica dominante familiare è piuttosto rara (1%), si manifesta solitamente come malattia precoce ed è causata da mutazioni a

carico della presenilina 1, della proteina precursore dell'amiloide o della presenilina 2 (*Deschainre Y. et al., 2009; Loy CT et al., 2014*). Nella forma più comune di AD invece, ovvero quella tardiva, molte variazioni genetiche contribuiscono ad aumentare o diminuire il rischio (*Bertram L. et al., 2007*). Il principale gene di rischio o di suscettibilità nell'AD sporadica coinvolge l'ApoE. Gli alleli dell'ApoE4 sono associati ad una deposizione accelerata di A β , ad un inizio precoce e ad un più alto rischio di sviluppare i sintomi di malattia (*Loy CT et al., 2014; Corder EH et al., 1993*).

I fattori di rischio per lo sviluppo dell'AD possono essere distinti in due grandi categorie:

- Modificabili: rientrano in questa categoria i rischi vascolari come il diabete (tipico della tarda età), l'ipertensione, la dislipidemia, la sindrome metabolica e l'obesità (osservate soprattutto nella mezza età), la ridotta attività fisica, l'ipoperfusione cerebrale e i disordini cerebrovascolari, la depressione, severi traumi cerebrali, la perdita di udito e la ridotta riserva cognitiva (intesa come la capacità del cervello di mantenere la funzione cognitiva in presenza di un danno neurologico o di una malattia) (*Livingston G. et al., 2017*).
- Non modificabili: appartengono a questa categoria aspetti come l'età, il genere (maggiore predisposizione femminile) (*Hebert LE et al., 2013; Seshadri S. et al., 1997*), la storia familiare, la razza (individui africani, americani e spagnoli possiedono maggiore probabilità di sviluppare la malattia a causa di una combinazione di fattori genetici e socioeconomici) (*Alzheimer's-Association, 2013*), la sindrome di down, gli alleli dell'ApoE4 (gli individui che portano uno o entrambi gli alleli ApoE4 del gene dell'ApoE possiedono maggiore predisposizione all'AD rispetto agli omozigoti che portano gli alleli ApoE3) e l'amiloidosi cerebrale (biomarkr positivo del processo patologico dell'AD).

Come si evince da quanto detto, l'aumento della speranza di vita fa sì che si registri un incremento della popolazione anziana, la più suscettibile allo sviluppo della patologia in questione. L'età, tra tutti, rappresenterebbe quindi un fattore decisivo e determinante nel contesto dell'incidenza futura dell'AD.

CAPITOLO 2

METODI DI CURA

2.1 La terapia farmacologica

Attualmente, solo due classi di agenti farmacologici risultano effettivamente disponibili per il trattamento medico della condizione neurodegenerativa che affligge il paziente affetto da malattia di Alzheimer (*Weller J. et al., 2018*). In particolare, gli inibitori della colinesterasi come donepezil, rivastigmina e galantamina costituiscono la terapia raccomandata nel caso di soggetti affetti da forme lievi, moderate o gravi di AD, così come nel caso di demenza derivante da altri stati morbosi quali ad esempio la malattia di Parkinson (*Howard R. et al., 2012*). La memantina, un agonista della dopamina, è un farmaco che agisce sul sistema glutamatergico, la cui attività si basa su un antagonismo non competitivo nei confronti del recettore N-metil-D-aspartato e il cui impiego è stato autorizzato in pazienti affetti da AD moderata o grave che mostrano difficoltà dell'attenzione e della vigilanza (*Grossberg GT et al., 2013*).

Una terapia alternativa per il trattamento della condizione in questione vede come protagonista l'utilizzo di una sostanza nutraceutica nota come uperzina A, la quale avrebbe mostrato diversi benefici relativi al miglioramento della funzione mnestica dei soggetti trattati e alla facilitazione dello svolgimento di alcune attività della vita quotidiana (*Xing SH et al., 2014*). Tuttavia, nonostante tale farmaco risulti effettivamente approvato per l'uso al di fuori degli Stati Uniti, non esiste attualmente alcuna sua regolamentazione da parte della Food and Drug Administration e potrebbero porsi diversi inconvenienti circa eventuali fluttuazioni di potenza e purezza (*Weller J. et al., 2018*). Come noto, inoltre, anche la carenza di vitamina D è ormai annoverata tra i fattori indipendenti di rischio per lo sviluppo di demenza di origine variabile, e questa è la ragione per cui un suo supplemento dietetico viene fortemente raccomandato in tutti i pazienti nei quali il deficit viene diagnosticato (*Littlejohns TJ et al., 2014*).

Sebbene molti studi retrospettivi osservazionali mettano in evidenza l'importante ruolo dell'infiammazione nello sviluppo di AD mostrando come il rischio di malattia venga ridotto grazie all'assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei, un'indagine più approfondita non ha rilevato alcuna differenza statisticamente

significativa nelle prestazioni cognitive dei pazienti sottoposti a tale tipo di trattamento (Gupta PP et al., 2015). Negli ultimi anni, gli integratori a base di acidi grassi del tipo omega 3, come ad esempio l'olio di pesce, hanno destato notevole interesse in ragione dei benefici cardiovascolari loro riconosciuti, tanto che, due recenti studi in doppio cieco, hanno dimostrato un miglioramento della funzione mnemonica e del pensiero di pazienti con MCI che li avevano integrati nella dieta, nonostante l'attendibilità dello studio risenta di una probabile scarsa rappresentatività del campione di partenza (Lee LK et al., 2013; Bo Y et al., 2017).

Negli ultimi anni, la comprensione della complessità esistente alla base dell'AD, la diversità di tale patologia, nonché la dinamica interattiva alla base delle sue diverse componenti (Mizuno S. et al., 2012) è stata in grado di stimolare e indirizzare la ricerca verso l'integrazione di una nuova modalità di trattamento, basata sulla cosiddetta terapia di combinazione (Schmitt B. et al., 2004; Fessel WJ, 2017). Quest'ultima ha mostrato già un'incredibile successo in corso di altre condizioni particolari, quali ad esempio il cancro e l'immunodeficienza umana e sembrerebbe essere molto più efficace rispetto al ricorso a singoli trattamenti consecutivi (Tomaszewski S. et al., 2016). La terapia di combinazione può essere classificata come farmacodinamica o farmacocinetica. Il primo tipo è stato allestito con l'obiettivo di esplicitare una serie di effetti positivi sui meccanismi biologico-patogenetici della malattia, mentre il secondo riguarda principalmente l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione del farmaco (Toews ML et al., 2005). La combinazione farmacodinamica per il trattamento della condizione di AD può includere sia agenti sintomatici, ovvero farmaci in grado di ridurre i sintomi comportamentali e cognitivi della malattia senza però alterare in alcun modo le cause biologiche che la sottendono, sia terapie cosiddette modificanti (DMTs), capaci cioè di influire sulla complessa sequenzialità di eventi che portano all'apoptosi delle cellule nervose (Cummings J. et al., 2017). Tra i principali agenti sintomatici utilizzati si annoverano antagonisti dei recettori della serotonina 5-HT, inibitori dell'isoforma B delle monoamino ossidasi (MAO-B), anticonvulsivanti, agonisti per i recettori di melatonina e serotonina e modulatori della neurotrasmissione di glutammato (Cummings L.J. et al., 2018). Nel secondo gruppo di terapie vengono invece inclusi agenti in grado di interferire con la cascata amiloide, con l'aggregazione di proteina tau o, ancora, con altri aspetti prettamente eziologici della condizione in esame (Cummings L.J. et al., 2018).

Secondo l'ipotesi della cascata amiloide, le placche tossiche costituirebbero la prima manifestazione della malattia di AD come si evince dalla dimostrazione della presenza di A β già 20 anni prima della comparsa dei sintomi clinici (*Bateman RJ. Et al., 2012*). Nel 2013 i ricercatori hanno inoltre compreso come questa placca amiloide anormale sia in grado di indurre la fosforilazione della proteina tau in maniera molto simile ad una malattia infettiva, ovvero attraverso un trasporto microtubulare verso i neuroni vicini che vengono così indotti all'apoptosi (*Pooler AM et al., 2013*). Tale evidenza è risultata fondamentale per la messa a punto di specifiche classi di farmaci quali ad esempio gli anticorpi monoclonali da impiegare nel contesto dell'immunoterapia passiva (*Weller J. et al., 2018*). Questo tipo di trattamento consiste nell'iniezione di uno specifico anticorpo che riconosce come target l'A β anormale, facilitandone così la rimozione dal sistema nervoso centrale. A tal proposito, due esempi di anticorpi monoclonali sono stati sperimentati in pazienti con AD da alcuni ricercatori nel 2014 (*Salloway S. et al., 2014; Doody RS et al., 2014*).

Nessuna terapia medica si è dimostrata efficace nel miglioramento dei punteggi cognitivi dei pazienti affetti da malattia di Alzheimer moderata o grave, inducendo così i ricercatori a concludere che questi trattamenti risultano benefici solo quando somministrati nel corso delle prime fasi di manifestazione della demenza (*Weller J. et al., 2018*). Ciò nonostante, un nuovo studio riguardante gli effetti di questa classe di farmaci in pazienti con sindromi caratterizzate da sintomatologia scarsa o assente ma con comprovata presenza di sostanza amiloide, non ha mostrato differenze statisticamente significative tra le funzioni cognitive dei gruppi di studio rispetto a quelle di controllo (*Honig LS et al., 2018*). Un altro approccio utilizzabile per la rimozione di A β dal sistema nervoso centrale è quello basato sull'inibizione degli enzimi che catalizzano le reazioni che conducono alla produzione di questa sostanza a partire dal precursore APP (*Weller J. et al., 2018*). Attualmente inoltre, risultano in corso di sviluppo molteplici farmaci diretti nei confronti degli enzimi BACE1, considerati essenziali per la produzione di A β (*Vassar R. et al., 2014*). Nel 2014 i ricercatori hanno infatti mostrato come la terapia di combinazione di un anticorpo monoclonale e un inibitore BACE1 sia stata in grado di ridurre significativamente la quantità di A β prodotta in un campione di topi (*Jacobsen H. et al., 2014*). Nonostante non esistano ancora evidenze che testimonino il successo di tale

approccio nell'uomo, molti esperti ritengono che esso abbia ottime probabilità di rivelarsi un punto di svolta nel contesto della terapia dell'AD (*Perry D. et al., 2015*).

Dal momento che la proteina tau sembra essere la causa diretta della sintomatologia mostrata dai pazienti affetti da malattia di Alzheimer, esistono numerosi sforzi di ricerca mirati allo sviluppo di farmaci che possano ridurre le concentrazioni grazie a diversi meccanismi (*Pedersen JT et al., 2015*). Molti vaccini diretti nei confronti di questa proteina si sono dimostrati sicuri ed efficaci in diversi modelli animali (*Rosenmann H., 2013*) tanto che, in un recente studio, un farmaco anti-tau ha manifestato un buon profilo di sicurezza, stimolando inoltre una risposta immunitaria positiva in pazienti umani (*Novak P. et al., 2017*).

Il fallimento di alcuni trial clinici basati su terapie mirate alla riduzione della concentrazione di A β ha condotto all'ipotesi secondo la quale anche se la proteina è implicata nell'insorgenza di AD, la progressione dei sintomi clinici risulterebbe dovuta più alla disfunzione neuronale globale che ad un accumulo di questa (*Canter RG et al., 2016*). In tal senso, l'oscillazione gamma, un'onda cerebrale caratterizzata da un ritmo ad alta frequenza, sembra essere associata alla comunicazione interneuronale in quasi tutte le reti cerebrali (*Buzsáki G. et al., 2012*) e parrebbe aiutare nella distinzione tra ricordi veri e falsi (*Sederberg PB et al., 2007*). Recentemente, i ricercatori della Massachusetts Institute of Technology hanno trovato che l'induzione delle oscillazioni a frequenza gamma determina una ridotta deposizione di A β e migliora le funzioni cognitive di un modello murino con AD (*Iaccarino HF et al., 2016*). Questo esperimento è stato condotto utilizzando uno stimolatore fotonico non invasivo a 40 Hz con lo scopo di intrappolare la frequenza desiderata all'interno della corteccia del topo. Tale metodo risulta di fatto in corso di valutazione anche nella specie umana, dove si impiegano sia stimolazioni uditive che visive (*Weller J. et al., 2018*).

2.2 La terapia non farmacologica

Non disponendo attualmente di una terapia risolutiva per il trattamento delle demenze, l'approccio che mostra i migliori risultati è quello che associa alla terapia farmacologica un intervento psicosociale. Quest'ultimo si configura come un trattamento non farmacologico che, pur non comportando gli effetti collaterali tipici dei farmaci,

dovrebbe essere proposto in maniera appropriata alla fase di malattia dell'individuo (Govoni S. et al., 2020). La limitata efficacia delle terapie farmacologiche e la plasticità del cervello umano costituiscono le ragioni più importanti alla base del crescente interesse nei confronti di questi tipi di interventi, i quali non dovrebbero aspirare ad un totale recupero delle varie abilità compromesse, quanto ad un mantenimento della funzione che rallenti o contrasti l'impatto della patologia (Lucchi E., 2014). Lo scopo è infatti quello di incentivare la capacità del soggetto di mantenere il ruolo e l'autonomia massima possibile all'interno del proprio ambiente, agevolandone l'adattamento migliore (Lucchi E., 2014). Difatti, sottoporre il paziente ad attività frustranti, perché non calibrate sul bilancio risorse/ deficit individuali presenti, potrebbe comportare un esacerbarsi delle difficoltà cognitive e affettivo-comportamentali; offrendo, invece, al paziente un commisurato intervento psicosociale, è possibile migliorare significativamente la qualità di vita della diade paziente-caregiver (Govoni S. et al., 2020). Verrano ora qui di seguito riportati e analizzati l'approccio cognitivo e quello multistrategico, due dei tre trattamenti non farmacologici attualmente disponibili per la terapia del paziente affetto da AD, mentre nel terzo capitolo si provvederà ad una revisione della letteratura circa l'approccio comportamentale.

2.2.1 L'approccio cognitivo

La terapia di stimolazione cognitiva (CST) si configura come un trattamento psicologico particolarmente indicato nei pazienti affetti da AD lieve o moderata. Essa offre un approccio individuale capace di garantire un ambiente di apprendimento ottimale che consenta al paziente di mantenersi mentalmente stimolato ed impegnato (Rai H. et al., 2018). Gli interventi ad orientamento cognitivo (stimolazione/training/riabilitazione cognitiva), sebbene con differenti specificità, coinvolgono le abilità cognitive del soggetto attraverso prove cosiddette carta e matita o computerizzate e/o attività di natura ecologica, con scopo compensativo e/o riabilitativo. Possono essere proposti secondo due modalità, individuale o di piccolo gruppo, a seconda che si intenda massimizzare la stimolazione cognitiva del singolo paziente o si intenda agire anche sugli aspetti di socializzazione (Govoni S. et al., 2020). La loro efficacia si basa sul concetto di riserva cognitiva (Stern Y., 2009) ovvero la capacità del sistema nervoso di affrontare attivamente un processo patologico attraverso la riorganizzazione dei network cerebrali, che consente

un adattamento e una compensazione alla compromissione dovuta alla malattia. Questa tipologia di interventi gode di robuste evidenze, con effetti a livello di cognizione, stato funzionale, tono dell'umore e qualità di vita dei pazienti (Guaita A., 2016). Il più celebre metodo d'intervento, la Cognitive Stimulation Therapy, tecnica evidence-based formulata nel contesto anglosassone da Spector et al. (Spector A. et al., 2003), sembrerebbe avere un'efficacia paragonabile a quella degli inibitori della colinesterasi nel rallentare l'evoluzione dei sintomi (Izzicupo F. et al., 2009). Il primo lavoro di riferimento in merito alla terapia di stimolazione cognitiva è stato pubblicato da un team di ricercatori francesi che poneva l'accento sulla capacità di rigenerazione del cervello, un aspetto facilmente evidenziabile in corso di alcune alterazioni patologiche come l'ictus (Breuil V. et al., 1994). A partire da tali evidenze, si è proceduto poi allo sviluppo di un vero e proprio programma cognitivo che avesse lo scopo di applicare strategie di riabilitazione simili a quelle osservate in altre condizioni alteranti le facoltà cognitive, ai pazienti affetti da demenza, con particolare attenzione per i casi di AD.

Attualmente, l'obiettivo principale del trattamento è quello di migliorare le capacità preservate del soggetto, come ad esempio la memoria implicita e l'uso delle immagini mentali, che vengono impiegate per favorire la codifica, il consolidamento e il recupero delle informazioni (Spector A. et al., 2008). Le attività incluse nella CST prevedono delle sessioni di 45 minuti inerenti una serie di tematiche generali, quali ad esempio giochi fisici, suoni, infanzia, alimentazione, attualità, facce/scene, associazioni di parole, creatività, categorizzazione di oggetti, orientamento, utilizzo del denaro, giochi con i numeri e con le parole e quiz di gruppo (Spector A. et al., 2008). La CST è stata disegnata per stimolare le persone in modo del tutto naturale ed implicito, riducendo l'ansia che normalmente si accompagna al mettersi in gioco. Si pensi ad esempio alla sessione "facce/scene", nel corso della quale ai partecipanti viene mostrata una selezione di volti provenienti dal passato, cui segue una discussione su cosa tali figure abbiano in comune o meno, su chi sia più attraente o carismatico o su una serie di altri aspetti caratteristici: questa modalità consente di richiamare continuamente nomi senza però che le persone vengano interpellate direttamente (Spector A. et al., 2008). Le sessioni implicano inoltre una stimolazione multisensoriale che si concretizza attraverso l'associazione di suoni comuni alle rispettive immagini, il tutto nel contesto di attività

assolutamente flessibili e adatte alle specifiche necessità e/o abilità mostrate da un gruppo (Spector A. et al., 2008).

Il programma CST si è dimostrato efficace e conveniente (Spector A. et al., 2003; Knapp M. et al., 2006) ed in grado di migliorare la qualità della vita del paziente (Leach L. et al., 2004). Inoltre, sembra che i guadagni cognitivi acquisiti durante le sessioni strutturate possano essere mantenuti grazie al ricorso ad un programma apposito (Orrell M. et al., 2014). Gli effetti maggiormente significativi della CST si osservano relativamente all'orientamento e alla funzione linguistica (Spector A. et al., 2006; Spector A. et al., 2014) e risultati come questi contribuiscono notevolmente ad aumentare la consapevolezza riguardo la necessità di svolgere attività di tale tipo nel contesto delle case di cura e soprattutto con pazienti con menomazioni cognitive e comportamenti difficili (Morley JE et al., 2014; Beerens HC et al., 2014; Morley JE., 2013; Zwijsen SA et al., 2014; Morley JE, 2014). Ciò risulta particolarmente importante anche a seguito dell'evidenza di un maggiore declino cognitivo tra i pazienti istituzionalizzati rispetto a quelli che vivono nella loro casa (González-Colaço Harmand M. et al., 2014).

2.2.2 L'approccio multi-strategico

L'approccio multistrategico include interventi aspecifici o globali che non agiscono specificatamente sui meccanismi cognitivi, ma utilizzano risorse sia interne sia esterne al paziente (Carbone G., 2016). Un esempio di intervento di tale tipo è dato dalla cosiddetta *Reality Orientation Therapy* (ROT), originariamente definita quale tecnica di miglioramento della qualità della vita senile, nonostante le sue prime applicazioni risalgano a tutti gli effetti alla riabilitazione dei veterani di guerra gravemente disturbati (Spector A. et al., 2000). La ROT opera attraverso la presentazione di una serie di informazioni di orientamento correlate al tempo, al luogo o alla persona, elementi che si pensa siano in grado di fornire al paziente una migliore comprensione del proprio contesto ambientale, incrementandone conseguentemente il senso di controllo e l'autostima (Spector et al., 2000). Fin dal suo primo utilizzo, essa è stata considerata un'importante punto di svolta nel contesto dei trattamenti non farmacologici dell'AD, grazie alla maggiore considerazione degli aspetti psicologici del paziente che le è propria, una visione ben lontana da quella classica di semplice "problema medico" che fino ad allora

aveva caratterizzato tale condizione. La terapia di orientamento alla realtà risulta quindi finalizzata a ri-orientare il paziente rispetto a sè, alla propria storia e all'ambiente circostante.

Su un piano prettamente teorico, essa fonda il proprio approccio soprattutto sulle teorie cognitive, le quali si pongono l'obiettivo di modificare comportamenti mal-adattativi e di migliorare il livello di autostima del paziente facendolo sentire ancora partecipe di relazioni sociali significative, riducendone la tendenza all'isolamento (*Weiten et al., 1990*). Tramite ripetitive stimolazioni verbali, visive, scritte e musicali, modulate rispetto alle esigenze personali, le informazioni di base possedute dal soggetto circa le coordinate spazio-temporali e la propria storia personale, vengono concretamente rinforzate. In particolare, gli obiettivi prefissati possono essere raggiunti attraverso due differenti modalità: informale e formale (ROT in classe) (*Holden and Woods, 1988; Woods and Holden, 1981*). La prima prevede l'instaurarsi di un processo di stimolazione continua che implica la partecipazione tanto degli operatori sanitari quanto dei familiari, i quali forniscono ripetutamente informazioni al paziente durante un periodo di contatto di 24 ore. La seconda invece, si configura quale intervento complementare alla modalità precedente e consiste in sedute giornaliere della durata di 45 minuti ciascuna, condotte nel contesto di gruppi formati da 4-6 persone omogenei per grado di deterioramento, durante le quali un operatore impiega una metodologia di stimolazione standardizzata, finalizzata a riorientare il paziente rispetto alla propria vita personale, all'ambiente ed allo spazio (*McMahon, 1988; Spector et al., 2001*).

È bene sottolineare come la ROT sia stata accettata di buon grado dagli operatori sanitari, e ciò dipende non solo da alcune sue peculiari caratteristiche, come ad esempio la semplicità di esecuzione, il costo ridotto e l'impiego di personale non necessariamente specializzato, ma anche dal fatto che tale tecnica offre, ad operatori e familiari del paziente, la possibilità di trascorrere del tempo produttivo nel contesto di una condizione patologica considerata prognosticamente infausta. Una precedente meta-analisi comprendente sei studi condotti nell'anno 2000 ha confermato come la ROT migliori sostanzialmente sia le funzioni cognitive che i problemi comportamentali del soggetto colpito da demenza (*Spector A. et al., 2000*). Ciò nonostante, quattro degli studi implicati nella suddetta analisi, non si configurano come ricerche controllate randomizzate (RCTs), il che ne limita incredibilmente la validità dei risultati, rendendo così dubbia e ancora

aperta al dibattito l'efficacia della ROT (*Chiu HY et al., 2018*). Inoltre, lavori più recenti hanno adottato la terapia di orientamento alla realtà contestualmente ad altre tecniche di intervento non farmacologico, allo scopo di migliorare aspetti cognitivi, comportamentali e sintomi depressivi delle popolazioni anziane affette da demenza (*Akanuma et al., 2011; Spector et al., 2003; Tadaka e Kanagawa, 2004*). Queste sono le ragioni per cui il singolo contributo della ROT nel trattamento della condizione di AD risulta ancora poco chiaro. A tal proposito, nel 2018, un gruppo di ricercatori cinesi ha condotto un'ulteriore meta-analisi, comprendendo questa volta un numero di *trial* clinici pari ad 11, cinque dei quali relativi all'effetto della ROT sulle funzioni cognitive e sei riguardanti il miglioramento del comportamento e i sintomi depressivi dei soggetti considerati (*Chiu HY et al., 2018*). Il risultato dell'analisi ha indicato un effettivo miglioramento degli aspetti presi in esame, dovuto molto probabilmente alla stimolazione attiva dei pazienti e ai benefici derivanti dall'interazione di gruppo (*Chiu HY et al., 2018*). La ROT infatti è stata messa in pratica all'interno di diverse classi, formate ciascuna da veri e propri gruppi di partecipazione dotati di lavagne, calendari, orologi e ambientazioni particolari allestite con lo scopo di favorire l'interazione crescente tra i soggetti e il personale. Questi elementi contribuiscono notevolmente al miglioramento delle capacità comunicative e al mantenimento delle attività sociali alla base della cognizione del paziente (*Woodrow, 1998; Spector et al., 2001*). Tuttavia, nonostante la meta-analisi abbia confermato l'effettiva utilità della terapia di orientamento alla realtà nel contesto della riabilitazione del malato di Alzheimer, i risultati riportati non hanno mostrato effetti significativi tali da giustificare un utilizzo esclusivo di tale tecnica a discapito dell'integrazione con gli altri tipi di intervento attualmente disponibili (*Chiu HY et al., 2018*). Ciò sembrerebbe essere dovuto non solo al ridotto numero di studi a riguardo, ma anche al tipo di realtà posta in essere durante l'esecuzione della terapia. L'ipotesi alla base della ROT infatti, prevede l'utilizzo di una singola realtà, ma la definizione di quest'ultima risulta estremamente dipendente dal tipo di materiale fornito (*Woodrow, 1998*). Ciò significa che, l'imposizione di una determinata realtà rispetto ad un'altra, non sempre si accompagna a sentimenti positivi, potendo invece costituire motivo di stress e conseguente manifestazione di aggressività ed umore depressivo (*Baines et al., 1987*). Studi precedenti hanno in tal senso messo in evidenza come la ROT possa essere anche causa di ostilità e rabbia, in maniera totalmente controproducente rispetto agli obiettivi prefissati (*Morton*

e Bleathman, 1988; Zanetti et al., 1995). Per tali ragioni, i fornitori del servizio sanitario dovrebbero comprendere la realtà dei soggetti che ricevono l'intervento, piuttosto che imporre direttamente una realtà oggettiva e ciò dovrebbe realizzarsi congiuntamente ad una appropriata e precedente valutazione della capacità percettiva della realtà dei pazienti coinvolti nel processo terapeutico (Chiu HY et al., 2018).

Nell'ambito degli interventi psicoterapici-riabilitativi, utilizzabili sia nel paziente anziano con depressione dell'umore, sia nel paziente con deficit cognitivi, uno spazio a sé occupa la cosiddetta terapia di reminiscenza, nella quale gli eventi remoti rappresentano lo spunto per stimolare le risorse mnestiche residue e per recuperare esperienze emotivamente piacevoli (Gagnon, 1996). La letteratura impiega numerosi termini per descrivere il concetto di reminiscenza: *life review*, *oral history*, *autobiography*, *family folklore* e *family stories*, termini che, seppur apparentemente diversi, possono essere considerati sinonimi in funzione del comune obiettivo terapeutico che li caratterizza.

La terapia di reminiscenza (RT) trova il proprio supporto teorico all'interno della più ampia teoria psicodinamica (Kovach, 1990; Boylin et al, 1976; Santrock, 1992), basandosi essenzialmente su quella che viene a tutti gli effetti considerata una naturale tendenza dell'anziano: la rievocazione del passato, in merito al quale il ricordo e la nostalgia possono rappresentare una fonte di soddisfazione ed idealizzazione. L'obiettivo terapeutico consisterebbe quindi nel favorire questo processo spontaneo e renderlo più consapevole e deliberato. Contrariamente a quanto ritenuto in precedenza (la reminiscenza era infatti considerata patologica per le sue valenze negative), l'RT è oggi vista come uno strumento centrale per la risoluzione dei conflitti del passato, per il mantenimento di un ruolo sociale e per il miglioramento dell'autostima. Pertanto, essa sembrerebbe una tecnica più che mai indicata per aiutare l'anziano a superare conflitti irrisolti, gestire le precedenti perdite, riconoscere ed apprezzare le proprie risorse interiori e trovare dei significati nelle precedenti esperienze che siano perfettamente adattabili al presente (Havighurst and Glasser, 1992; Lashley, 1993). Inoltre, pur potendo svolgersi in modo informale e spontaneo durante gli incontri giornalieri, la terapia di reminiscenza risulta perfettamente contestualizzabile nell'ambito di un'attività strutturata, individuale o di gruppo, tanto da essere stata impiegata con successo in clubs, organizzazioni di anziani, hospices ed in case di riposo. In merito all'efficacia della tecnica, nel 2018, un gruppo di ricercatori inglesi ha condotto una meta-analisi comprendente 16 *trial* clinici, per un totale

di 1749 pazienti affetti da demenza inclusi nello studio (Woods B. et al., 2018). Dai risultati della ricerca è emerso come gli interventi basati sull'applicazione dell'RT siano piuttosto incoerenti, manifestando un'incredibile variabilità per ciò che concerne impostazioni e modalità. La terapia di reminiscenza sembra infatti avere degli effetti positivi relativamente alla qualità della vita, alla cognizione, alla comunicazione e allo stato d'animo, soprattutto in riferimento agli studi condotti nelle case di cura, le quali mostrano il più ampio range di benefici registrato (Woods B. et al., 2018). Tuttavia, l'ampia gamma di interventi rende alquanto difficile un confronto sensato, considerando anche che i protocolli di trattamento adottati non vengono sempre descritti in modo dettagliato, rendendone difficile l'interpretazione. Di qui, l'esigenza di condurre ulteriori *trial* clinici che possano permettere un'analisi più approfondita della validità della tecnica in questione.

Una valida alternativa alla ROT e all'RT, adatta soprattutto a quei pazienti che presentano una compromissione cognitiva moderata o severa, è costituita dalla terapia di "validazione", proposta da Feil nel 1967: in questo caso il terapeuta, tramite l'ascolto, cerca di conoscere e comprendere la visione della realtà del paziente, al fine di creare contatti emotivi significativi. Diversamente da quanto visto in precedenza quindi, il principale obiettivo terapeutico non consisterebbe semplicemente nel ricondurre il paziente nella realtà attuale, ma al contrario, nell'immedesimarsi, in modo empatico, nel suo "mondo", con lo scopo di per capirne dinamiche, comportamenti, sentimenti ed emozioni (Feil, 1967; Dietch et al, 1989; Day, 1997; Toseland et al.,1997). La *Validation therapy* (VT) appare così influenzata dalle teorie psicodinamiche (Goudie and Stokes, 1989) ma, nello stesso tempo, adotta un approccio "umanistico", basato cioè sull'assunto che il modo in cui il soggetto vede ed interpreta la realtà circostante (ottica individuale) sia di fatto più importante della realtà oggettiva (Weiten et al., 1990). Malgrado non si disponga di studi ben condotti che abbiano valutato in modo rigoroso l'efficacia della VT, essa sembrerebbe essere di aiuto nel miglioramento della relazione interpersonale tra il terapeuta e il demente grave. Tramite la verbalizzazione dei propri sentimenti e delle proprie emozioni, condivise con i compagni di gruppo, il paziente può infatti recuperare l'autostima accanto alla percezione di essere accettato come soggetto capace di espletare relazioni significative.

La terapia occupazionale (TO) si basa su due concetti fondamentali: l'essere impegnati costituisce un bisogno primario dell'essere umano e un'attività svolta in maniera mirata permette di ottenere degli effetti terapeutici anche nel contesto di condizioni particolarmente invalidanti quali l'AD. La terapia occupazionale si applica a persone di tutte le età le cui capacità di azione sono andate perdute o sono diminuite, con l'obiettivo di potenziarne autonomia e indipendenza, produttività, tempo libero e ricreazione del contesto di vita (*Ministero del lavoro e della previdenza sociale, 2010*). In terapia occupazionale, "azione" è il concetto utilizzato per esprimere tutto ciò che un individuo fa, vorrebbe fare e ciò che ci si aspetta da lui. Esso riveste un importante significato in termini sia personali che socio-culturali: essere in grado di provvedere a ciò di cui si necessita nella quotidianità è infatti essenziale per la salute e per la qualità della vita. Pertanto, lo scopo principale della terapia occupazionale consiste nel miglioramento della capacità di azione individuale: in tal senso, per testare quali abilità il soggetto abbia perso o mantenuto, vengono spesso utilizzate come punto di riferimento le azioni quotidiane, le quali sono analizzate e impiegate in maniera mirata come strumento diagnostico e di intervento (*Ministero del lavoro e della previdenza sociale, 2010*). In merito all'efficacia della TO nel trattamento della malattia di Alzheimer, nel 2018, un gruppo di ricercatori francesi, ha condotto uno studio relativo alla valutazione del punto di vista di pazienti sottoposti a 3 mesi di riabilitazione cognitiva ad opera di un *team* specializzato, formato rispettivamente da un terapeuta occupazionale e da un'assistente infermiere gerontologico (*Corvol A. et al., 2018*). Dai risultati emersi, si è evinto come i pazienti apprezzassero la "componente umana" e favorissero tutti quegli interventi atti al miglioramento della qualità della vita rispetto a quelli volti al semplice mantenimento delle capacità funzionali. Queste osservazioni risulterebbero inoltre in linea con quanto messo in evidenza da uno studio dell'anno precedente circa l'effettiva utilità di questo approccio nella terapia della demenza, anche se risulterebbero ancora poco chiare le modalità e le frequenze ideali per la massimizzazione degli obiettivi prefissati (*Smallfield S. et al., 2017*).

CAPITOLO 3

LA TERAPIA COMPORTAMENTALE: REVISIONE DELLA LETTERATURA

3.1 L'approccio comportamentale

La terapia comportamentale si prefigge l'obiettivo di rafforzare comportamenti positivi e contrastare o limitare le reazioni ed i comportamenti negativi e mal-adattativi (*Eisdorfer et al., 1981*). Questo tipo di approccio prevede l'identificazione degli antecedenti di un comportamento o di un disturbo comportamentale e la loro successiva modifica, al fine di ottenere una reazione positiva o un comportamento corretto. Tale modalità di intervento può essere applicata anche nel paziente affetto da una forma severa di AD (*Teri and Gallagher-Tompson, 1991*) e, malgrado si disponga di pochi studi controllati che ne dimostrino l'efficacia, essa risulterebbe ampiamente impiegata nella terapia non farmacologica della demenza (*American Psychiatric Association Practice Guideline, 1997*). L'approccio comportamentale-sensoriale include interventi quali la musicoterapia, l'aromaterapia, la fototerapia, la terapia della bambola e la *pet therapy*, ovvero interventi che sfruttano diverse modalità sensoriali come mezzo per veicolare informazioni non verbali, la cui comprensione è conservata anche nelle fasi più avanzate di malattia, con beneficio soprattutto a livello di umore e di contenimento dei disturbi comportamentali (*Govoni S. et al., 2020*).

3.2 Scopo ed oggetto della ricerca

Allo scopo di chiarire l'effettiva utilità delle diverse tecniche comportamentali di intervento oggi disponibili e valutare quale sia quella in grado di esplicitare i maggiori benefici sul paziente, favorendone un deciso miglioramento della qualità della vita, si è proceduto, nel presente elaborato, ad una revisione della letteratura in merito mediante l'applicazione del modello P.I.C.O. (Problem/Intervention/Comparison/Outcome).

3.3 Materiali e metodi

In questo lavoro di tesi inizialmente è stata effettuata una ricerca volta ad individuare il problema oggetto della revisione attraverso dei quesiti di *background*:

- Quali sono le principali caratteristiche del morbo di Alzheimer?
- Quali sono i trattamenti previsti?
- Qual è il ruolo della terapia non farmacologica nella cura dell'AD?
- Quali sono le principali alterazioni del comportamento del paziente con AD?
- Quali sono i principali trattamenti inclusi nell'approccio di tipo comportamentale?

Successivamente è stato formulato il quesito di *foreground* tramite il modello P.I.C.O.:

Paziente/popolazione	Pazienti affetti da malattia di Alzheimer
Intervento	Le principali terapie comportamentali utilizzate nel trattamento della malattia di Alzheimer presenti in letteratura (musicoterapia, interventi di stimolazione sensoriale, terapia della bambola, <i>pet therapy</i>)
Comparazione	Nessuna terapia comportamentale
Outcome	Valutazione del tipo di terapia comportamentale tra quelle analizzate in grado di apportare i maggiori benefici in termini di miglioramento della qualità della vita, alterazioni del comportamento, stato depressivo, ansia e funzione cognitiva

Il materiale è stato reperito attraverso una ricerca bibliografica in diverse banche dati.

Quelle consultate vengono qui di seguito riportate:

- Medline (Pubmed)
- Cochrane library
- PsyINFO
- Nice guideline
- Scopus

Sono stati presi in considerazione gli articoli dal 2000 al 2020 in lingua inglese ed italiana.

Le parole chiave per la ricerca in Medline sono state definite attraverso i termini MESH combinati con l'operatore booleano "AND":

- ("Alzheimer disease"[Mesh]) AND "music therapy"[Mesh]

- (“Alzheimer disease”[Mesh]) AND “multisensorial therapy”[Mesh]
- (“Alzheimer disease”[Mesh]) AND “doll therapy”[Mesh]
- (“Alzheimer disease”[Mesh]) AND “pet therapy”[Mesh]

I termini utilizzati per la ricerca nelle altre banche dati e nei siti sono: “*non pharmacological treatments of AD*”, “*music therapy in AD treatment*”, “*multisensorial therapy in AD treatment*”, “*doll therapy in AD treatment*”, “*pet therapy in AD treatment*”.

3.4 Risultati

La ricerca ha prodotto i seguenti risultati:

- N° articoli totali: 257
- N° articoli scartati e motivazione: 120 perché non pertinenti, 87 perché doppi
- N° articoli utilizzati: 50

L’analisi dei risultati è stata condotta come segue:

- Fase I: si è proceduto ad una iniziale valutazione separata di tutte le tipologie di terapia comportamentale prese in considerazione, ovvero musicoterapia, terapia multisensoriale, terapia della bambola e *pet therapy*. A tal proposito sono stati analizzati tutti gli effetti della loro applicazione sulla qualità della vita del paziente, sulla sua funzione cognitiva, sul suo stato depressivo e sulle sue manifestazioni di ansia.
- Fase II: le terapie prese in considerazione sono state tra loro confrontate in relazione agli aspetti sopra riportati allo scopo di valutare quella dotata di maggiore efficacia e, da tale analisi, la musicoterapia è risultata quella migliore.

La musicoterapia consiste nel semplice impiego della musica e/o degli elementi che le sono fisiologicamente propri (melodia, ritmo, armonia e suono) da parte di terapisti musicali qualificati (Lyu J. et al., 2018). I soggetti coinvolti possono in questo caso sia ascoltarla che partecipare concretamente all’attività di canto o di utilizzo di uno strumento (Raglio A. et al., 2012; McDermott O. et al., 2013). Alcuni ricercatori hanno messo in evidenza come musicisti anziani mostrino un maggior lavoro uditivo e mnestico rispetto ai non musicisti, suggerendo come la formazione musicale possa contribuire a mitigare l’impatto del declino cognitivo correlato all’età (Parbery-Clark A. et al., 2011).

Ascoltando la musica, i pazienti con AD hanno manifestato un miglioramento della fluidità verbale categoriale (*Thompson RG et al., 2005*), della memoria autobiografica (*Irish M. et al., 2006*) e di quella relativa al testo (*Simmons-Stern NR et al., 2010*). Inoltre, pare che la musica sia riuscita a facilitare le prestazioni dei soggetti coinvolti durante vari tipi di compiti cognitivi anche di natura non prettamente linguistica (*Schellenberg EG et al., 2005*). I risultati di questi studi sottolineano quindi come una terapia del genere possa contribuire efficacemente al mantenimento della funzione cognitiva dei pazienti affetti da demenza, garantendone un miglioramento delle capacità sociali, emotive e perfino neuromotorie (*Chanda ML et al., 2013*) e permettendo al contempo il controllo dei sintomi comportamentali e psicologici tipici di questa condizione (*McDermott O. et al., 2013; Ueda T. et al., 2013*). Uno studio recente, prendendo in considerazione 298 soggetti suddivisi in tre diversi gruppi in funzione del grado di AD mostrato, ha evidenziato come la musicoterapia sia in grado di incrementare la memoria e l'abilità di linguaggio, riducendo al contempo lo stress dei *caregivers* e incidendo positivamente sul benessere mentale dei pazienti (*Lyu J. et al., 2018*). Questi risultati sono coerenti con quanto già messo in luce da altri studi simili circa le molteplici potenzialità della musicoterapia: riduzione di ansia (*Guetin S. et al., 2009*) e manifestazioni cliniche relative a disordini emotivi e psicologici (*Sakamoto M. et al., 2013*) e miglioramento dell'interazione sociale e del rilassamento (*Lin Y. et al., 2011*). Per ciò che concerne il miglioramento della qualità della vita, sebbene gli studi presi in considerazione abbiano suggerito un effetto positivo al termine del trattamento, questo non è risultato durevole a distanza di sei mesi dall'intervento. D'altra parte, non è stato registrato alcun miglioramento dello stato depressivo a breve termine a fronte di quanto osservato nel lungo periodo. Questo risultato mette in evidenza come gli effetti dovuti alla musicoterapia non siano immediati e suggerisce la necessità della progettazione di interventi progressivi e continui allo scopo di ottenere risultati di successo (*Leubner D. et al., 2017*). Xu et al. non hanno osservato effetti benefici dovuti all'utilizzo della musicoterapia né riguardo allo stato depressivo, né in riferimento alla qualità della vita ma gli studi effettuati non sono stati estesi al lungo periodo (*Xu et al., 2017*). Dyer et al., invece, hanno messo in evidenza un miglioramento dei sintomi comportamentali e psicologici del paziente affetto da demenza sottoposto alla terapia in questione, manifestando tuttavia il bisogno di ulteriori ricerche in merito (*Dyer et al., 2018; Lyketsos CG et al., 2000*). Van der Steen et al. hanno infine comparato

l'effetto benefico dovuto alla musicoterapia alle cure abituali e ad altre attività messe in atto per contrastare la depressione e per favorire il benessere emotivo non riportando tuttavia grandi evidenze di efficacia a riguardo (*van der Steen JT et al., 2018*). La mancanza di metodi standardizzati per la selezione degli stimoli musicali è una caratteristica comune degli studi presi in considerazione nel presente elaborato. Inoltre, l'assenza di un adeguato controllo dell'intervento relativamente ai livelli di eccitazione, attenzione, cambiamenti dello stato d'animo e qualità emotive dei partecipanti potrebbero giustificare la grande variabilità osservata (*Chanda ML et al., 2013*).

Gli interventi di stimolazione sensoriale includono l'utilizzo di fonti luminose, aromaterapia, massaggi e camere di Snoezelen. La cosiddetta bright light therapy (LT) viene considerata a tutti gli effetti un esempio di stimolazione visiva basata sulla manipolazione di luminosità, colore e frequenza d'esposizione quotidiana (*Carson B. et al., 2019*). Diversi sono gli studi che hanno messo in evidenza un miglioramento clinico dei pazienti esposti ad una luce particolarmente brillante, alla luce mattutina e a quella di colore blu senza che questi si accompagnassero ad effetti collaterali (*Skjerve, Bjorvatn, & Holsten, 2004; Sloane et al., 2007; Vanhoof, Aarts, Rense, & Schoutens, 2009*) ma le evidenze in grado di supportare realmente l'utilizzo di tale tipo di terapia risultano ancora piuttosto scarse (*Carson B. et al., 2019*). L'aromaterapia viene invece classificata come un intervento stimolatorio di tipo olfattivo la cui metodologia principale si basa sull'impiego di diffusori ambientali e sull'inalazione diretta di oli essenziali (*Carson B. et al., 2019*). Gli studi relativi all'efficacia di tale metodo hanno incluso l'utilizzo di fragranze assai variabili, come lavanda, limone, timo e rosmarino. I tempi di esposizione dei pazienti, nonché la durata complessiva delle indagini hanno rappresentato un altro punto critico di analisi: l'estrema diversità degli esperimenti non ha infatti reso possibile una standardizzazione dei risultati. Questi ultimi non sono quindi in alcun modo generalizzabili e non riportano evidenze conclusive o tendenze prevalenti che possano fungere da spunto per la comprensione della reale efficacia della stimolazione (*Forrester et al., 2014; Fung, Tsang, & Chung, 2012; Jimbo, Kimura, Taniguchi, Inoue, & Urakami, 2009; Nguyen & Paton, 2008; Snow, Hovanec, & Brandt, 2004; Yoshiyama, Arita, & Suzuki, 2015*). I massaggi rientrano in quella che viene definita stimolazione tattile, una tipologia di intervento in grado di migliorare il sonno, l'agitazione e il benessere mentale a breve termine ma incapace di incidere significativamente su rabbia e sintomi depressivi

del paziente affetto da demenza (*Carson B. et al., 2019*). Non mostrando tuttavia alcun tipo di effetto collaterale, i massaggi sono fortemente raccomandati nel contesto del trattamento non farmacologico dei casi di AD (*Harris et al., 2012; Moyle et al., 2012*). Infine, le camere di Snoezelen vengono considerate un tipo di stimolazione multisensoriale basata sul coinvolgimento contemporaneo di stimoli visivi, uditivi, olfattivi e tattili (*Ball & Haight, 2005*). Queste stanze sono studiate e progettate in maniera tale da combinare tra loro gli stimoli sensoriali precedentemente analizzati, allo scopo di ottenere un effetto complessivo più significativo, dovuto alla somma dei singoli benefici che li caratterizzano. Tuttavia, nonostante gli ottimi presupposti, i risultati emersi dagli studi effettuati in merito non hanno evidenziato miglioramenti significativi, pur non segnalando alcun effetto collaterale (*Chung & Lai, 2009; Letts et al., 2011; Maseda et al., 2014*).

La terapia della bambola (DT) è un altro trattamento non farmacologico incluso nell'approccio ai disturbi comportamentali della persona affetta da demenza. I segni e i sintomi clinici sui quali si desidera intervenire grazie all'applicazione di questa tecnica includono agitazione, irritabilità, ansia, aggressività, wandering, depressione e apatia (*Cilesi, 2008*). Gli studi sulla terapia della bambola come cura per l'AD si ispirano alla cosiddetta teoria dell'attaccamento, formulata negli anni '60 dallo psicologo John Bowlby. L'idea centrale del pensiero di Bowlby può essere così sintetizzata: i primi legami affettivi con la figura di accudimento influenzano i futuri meccanismi di adattamento all'ambiente dell'individuo e contemporaneamente ne plasmano le funzioni relazionali ed emotive. Ad ogni modo, l'attaccamento non risponde unicamente ad esigenze di carattere biologico ma corrisponde anche a quel bisogno insito nella natura umana di stringere relazioni con gli altri e che si protrae per tutta la vita (*Blandino, 2009*). Questa teoria può essere una valida spiegazione dell'efficacia della terapia della bambola, nella misura in cui l'oggetto può andare incontro ai bisogni di attaccamento dell'anziano, risvegliando emozioni sperimentate in passato (*Pezzati et al., 2014*). Per quanto riguarda l'aspetto metodologico, esistono diverse tecniche attraverso cui la terapia della bambola può essere applicata. La terapia può innanzitutto essere effettuata in 11 sessioni di durata prestabilita (*Cilesi, 2010*) oppure al bisogno, vale a dire nei momenti di maggiore irrequietezza (*Fondazione I.P.S. Cardinal Giorgio Gusmini, 2008*). È altresì possibile creare uno spazio dedicato all'interno della struttura residenziale, una nursery, in cui gli

ospiti possano scegliere la propria bambola e svolgere attività di accudimento (Cilesi, 2010). Esistono diverse evidenze in letteratura in grado di supportare un effetto positivo della *doll therapy* nel trattamento della condizione di AD, anche se esse tendono ad essere spesso piuttosto soggettive e aneddotiche (Gibson S. et al., 2005; Lash M., 2005; Moore D., 2001; Verity J., 2006). In Inghilterra sono stati condotti una serie di studi controllati basati sull'impiego della scala di Likert per la misurazione dei livelli di attività, agitazione e felicità dei pazienti sottoposti alla *doll therapy*. In uno di essi, sono stati forniti trenta giocattoli (15 bambole e 15 orsacchiotti) ad una casa di cura per malati di AD e non solo è emersa una chiara preferenza (93% dei casi) dei soggetti coinvolti per la bambola, ma la maggioranza di essi ha mostrato un atteggiamento meno ansioso, più rilassato, interattivo e contento (James IA et al., 2006). Risultati molto simili sono stati registrati in un altro studio condotto su 66 residenti di una casa di cura del Newcastle, i quali, a seguito di una terapia durata 3 mesi, hanno manifestato un incremento dei “comportamenti positivi” (Ellingford J. et al., 2007). Sono inoltre disponibili molte altre evidenze in grado di testimoniare l'efficacia della DT nel trattamento della condizione di demenza (Pezzati R., et al., 2014; Tamura T. et al., 2001; Nakajima K. et al., 2001) ma le evidenze a riguardo risentono notevolmente della scarsità degli studi in merito.

Così come gli altri metodi appena trattati, anche la *pet therapy* (AAT) è stata proposta quale valido strumento non farmacologico per la cura del paziente affetto da demenza (Yakimicki ML et al., 2018). In particolare, alcuni ricercatori hanno recentemente messo in evidenza come l'AAT possa efficacemente essere adattata alla terapia di orientamento alla realtà grazie all'applicazione di uno specifico protocollo che preveda l'intervento di un operatore zootecnico veterinario e di un cane in veste di “co-terapista” (Menna LF et al., 2016). I risultati indicano un effettivo miglioramento dei sintomi depressivi ed una riduzione del deterioramento cognitivo anche di pazienti che non mostrano progressi nel contesto del trattamento farmacologico (Menna et al., 2019). Altri studi esplorano poi come l'interazione mediata dal cane influisca direttamente sulla variazione dei livelli di cortisolo dei soggetti coinvolti (Berry A. et al., 2012). Poiché il cortisolo non rappresenta unicamente un importante indicatore dello stress ma anche un biomarker di neurodegenerazione (Batista P. et al., 2016), alcuni ricercatori si sono focalizzati sulla valutazione di come l'AAT, nell'ambito della ROT, possa modificare la concentrazione salivare di cortisolo nei pazienti affetti da AD (Menna et al., 2019). I

risultati emersi hanno mostrato un'effettiva riduzione dei livelli di cortisolo dei soggetti sottoposti alla terapia, avvalorando l'ipotesi secondo la quale la *pet-therapy* potrebbe all'atto pratico, ridurre la risposta ormonale allo stress del malato di Alzheimer (Menna *et al.*, 2019). Tuttavia, esistono diversi limiti nella generalizzazione dei risultati di questi studi a causa dell'estrema variabilità degli approcci metodologici utilizzati e della durata degli interventi, nonché delle ridotte dimensioni dei campioni selezionati, tutti elementi capaci di inficiare la standardizzazione dei risultati.

AUTORI/ANNO	STRUTTURA DELLO STUDIO	TIPO DI INTERVENTO	OUTCOME
<i>Särkämö et al.</i> (2014)	Studio RCT. Persone con demenza lieve o moderata, senza compromissione psichiatrica grave. N=89 Gruppo di canto: N= 27 Gruppo di ascolto: N= 29 Gruppo di controllo:N= 28	Musicoterapia. Attivo: cantare. Passivo: ascoltare la musica. Durata: 90 minuti una volta a settimana per 10 settimane.	Effetti principali Miglioramento dell'umore, dell'orientamento e della memoria. Lieve effetto sull'attenzione, sulla funzione esecutiva e sulla cognizione generale.
<i>Särkämö et al.</i> (2016)	Studio RCT. Persone con demenza lieve o moderata. N= 89	Musicoterapia. Attivo: cantare. Passivo: ascoltare la musica. Durata: 90 minuti una volta a settimana per 10 settimane.	Effetti principali: Benefici sulle alterazioni comportamentali causate dalla depressione (gruppo di ascolto). Benefici sui segni clinici di depressione (gruppo di canto).
<i>Doi et al.</i> (2017)	Studio RCT. Anziani con danno cognitivo lieve. N= 201 Gruppo di danza: N= 67 Gruppo degli strumenti: N= 67 Gruppo di controllo: N=67	Musicoterapia. Interattivo, basato su due diversi programmi di attività durante il tempo libero: danza e strumenti musicali. Durata: 60 minuti per settimana per 40 settimane.	Effetti principali: Miglioramento della memoria e della funzione cognitiva generale.
<i>Han et al.</i> (2017)	Studio RCT. Anziani con danno cognitivo lieve o con lieve demenza. N= 64 Gruppo con musica: N=32 Gruppo di controllo: N= 32	Musicoterapia. Terapia di miglioramento cognitivo multimodale. Durata: due trattamenti di 8 settimane separati da un periodo di 4 settimane, per un totale di 20 settimane.	Effetti principali: Miglioramento della cognizione, del comportamento e della qualità della vita.
<i>Ceccato et al.</i> (2012)	Studio RCT. Anziani con demenza da lieve a moderata. N= 51 Gruppo di ascolto: N= 27	Musicoterapia. Esercizio di ascolto per l'attenzione e la memoria. Durata: due sessioni	Effetti principali: Miglioramento delle condizioni generali del paziente.

	Gruppo di controllo: N= 23	settimanali di 45 minuti per 12 settimane.	
<i>Lyu et al.</i> (2018)	Studio RCT. Persone con demenza lieve, moderata o grave. N= 192 Gruppo con la musica: N= 97 Gruppo di controllo: N= 95	Musicoterapia. Canto praticato in gruppi. Durata: 30-40 minuti per sessione, due volte al giorno, per 12 settimane.	Effetti principali: Miglioramento della funzione cognitiva e del benessere mentale.
<i>Chu et al.</i> (2014)	Studio RCT. Persone con demenza lieve, moderata o grave. N= 100 Gruppo con la musica: N= 49 Gruppo di controllo: N= 51	Musicoterapia. Suono di uno strumento musicale, canto e ascolto della musica. Durata: 12 sessioni di musicoterapia di gruppo (due sessioni da 30 minuti per settimana, per 6 settimane).	Effetti principali: Riduzione della depressione e ritardo nel deterioramento delle funzioni cognitive, soprattutto del richiamo a breve termine.
<i>Guétin et al.</i> (2009)	Studio RCT. Persone con demenza da lieve a moderata. N= 30 Gruppo di ascolto: N= 15 Gruppo di controllo: N= 15	Musicoterapia. Ascolto della musica. Durata: una sessione a settimana per 16 settimane. Analisi dell'ansia e della depressione.	Effetti principali: Apparentemente nessuna differenza statisticamente significativa tra gruppo sperimentale e controllo.
<i>Raglio et al.</i> (2008)	Studio RCT. Adulti con demenza moderata o grave. N= 59	Musicoterapia. Ascolto della musica. Durata: un totale di 30 sessioni per più di 16 settimane. Analisi dei sintomi comportamentali e psicologici di demenza.	Effetti principali: Riduzione statisticamente significativa dei sintomi comportamentali e psichiatrici di demenza come delusione, agitazione, ansia, apatia, irritabilità, attività motoria aberrante e disturbi del sonno.
	Studio RCT. Adulti con demenza.	Musicoterapia. Review sistematica di 8 articoli pubblicati tra il	Effetti principali: Riduzione dell'agitazione a

<i>Sung et al.</i> (2005)		1993 e il 2005. Interventi basati sulla musica preferita e variabili per tempo e durata a seconda dello studio. Analisi dell'agitazione.	seguito del trattamento ma la generalizzabilità dei risultati è limitata.
<i>Vink et al.</i> (2013)	Studio RCT. Adulti con demenza. N= 337	Musicoterapia. Review sistematica di 10 articoli. Interventi variabili nel tempo e nella durata a seconda dello studio. Analisi del comportamento, della socializzazione, della cognizione e della funzione emozionale.	Effetti principali: Nessuna conclusione possibile a causa della ridotta qualità degli studi considerati.
<i>Vaccaro et al.</i> (2020)	Studio RCT singolo cieco. Donne adulte con demenza da moderata a grave residenti in 22 case di cura in Svizzera. N= 141	Doll therapy. Introduzione della doll therapy nel gruppo sperimentale nell'arco di 30 giorni.	Effetti principali: Riduzione dei sintomi psicologici e comportamentali di demenza.
<i>Alander et al.</i> (2015)	Studio Grounded Theory. Persone residenti in una casa di cura. N= 16 Persone con demenza: 11	Doll therapy. Studio condotto in due fasi: un gruppo focus di 5 partecipanti e poi 11 interviste individuali. Durata: interviste comprese tra 20 e 55 minuti.	Effetti principali: Le bambole sono sembrate capaci di trasmettere una sensazione di orgoglio, di controllo e di legame, stimando il paziente ad avere uno scopo, tenendolo occupato e contrastando solitudine, noia e isolamento.
<i>Bisiani et al.,</i> (2013)	Studio di un caso singolo. Una donna con demenza in stadio moderatamente avanzato. N= 1	Doll therapy. Ricerca sia qualitativa che quantitativa per valutare il benessere.	Effetti principali: Notevole riduzione di ansia, panico, tremori, iperventilazione, miglioramento dell'interazione sociale, aumento dell'autostima.

<p><i>Cohen-Mansfield et al.</i> (2010)</p>	<p>Studio di coorte.</p> <p>Anziani con demenza residenti in una casa di riposo. N= 193 Maschi: 42 Femmine: 151</p>	<p>Doll therapy.</p> <p>Analisi dell'impatto di differenti attributi di stimoli sociali attraverso l'impiego del metodo CPME.</p>	<p>Effetti principali:</p> <p>Elevato coinvolgimento dei partecipanti, grande attenzione, maggiore attitudine positiva agli stimoli sociali.</p>
<p><i>Ellingford et al.</i> (2007)</p>	<p>Audit retrospettivo.</p> <p>Persone con demenza residenti in una casa di cura. N= 66 Utilizzatori di bambola: 34 Non utilizzatori di bambola: 32</p>	<p>Doll therapy.</p> <p>Audit di tre variabili chiave: comportamento positivo e negativo dei residenti registrato dallo staff nelle comunicazioni quotidiane, incidenza del comportamento aggressivo e uso di antipsicotici nell'arco di sei mesi (3 precedenti e 3 successivi alla doll therapy).</p>	<p>Effetti principali:</p> <p>Miglioramento significativo di tutte le misure comportamentali. Incremento dei comportamenti positivi e riduzione di quelli negativi e dell'incidenza dell'aggressività. Nessun cambiamento significativo nell'uso di antipsicotici.</p>
<p><i>Green et al.</i> (2011)</p>	<p>Studio di coorte.</p> <p>Pazienti ammessi ad un'unità psicogeriatrica. N= 115 Maschi: 43 Femmine: 72</p>	<p>Doll therapy.</p> <p>Analisi delle osservazioni dello staff circa i comportamenti dei pazienti e l'utilizzo di aloperidolo. Durata: 3 mesi.</p>	<p>Effetti principali:</p> <p>Minore necessità di ricorrere all'alooperidolo nei pazienti utilizzatori di bambole.</p>
<p><i>Braden et al.</i> (2014)</p>	<p>Studio RCT.</p> <p>Adulti con demenza residenti in una struttura di cura. N= 16</p>	<p>Doll therapy</p> <p>Protocollo di doll therapy per l'analisi dell'impatto delle bambole sulle sei aree del comportamento dei residenti e misurazione delle reazioni degli stessi.</p>	<p>Effetti principali:</p> <p>Aumento del livello di felicità, attività, interazione sociale e riduzione del livello di ansia.</p>
<p><i>James et al.</i> (2006)</p>	<p>Studio di coorte.</p> <p>Anziani con demenza residenti in una casa di cura psichiatrica. N= 33</p>	<p>Doll therapy.</p> <p>Introduzione di bambole ed orsetti come parte di un intervento non farmacologico e analisi del suo impatto. Durata: 12 settimane.</p>	<p>Effetti principali:</p> <p>Incremento del benessere generale dei residenti utilizzatori delle bambole. Maggiore attività, interazione e felicità.</p>

<i>Shin et al.</i> (2014)	<p>Studio pretest-posttest</p> <p>Adulti con demenza residenti in una casa di riposo in Corea. N= 51</p>	<p>Doll therapy.</p> <p>Introduzione di bambole e registrazione della reazione dei partecipanti tramite test sottoposti allo staff. Misure effettuate a una settimana, un mese e 3 mesi dopo il trattamento.</p>	<p>Effetti principali:</p> <p>Miglioramento dell'aggressività, del comportamento ossessivo, dell'umore e dell'interazione.</p>
<i>Pezzati et al.</i> (2014)	<p>Studio RCT.</p> <p>Anziani con demenza residenti in una casa di riposo italiana specializzata per la cura della malattia di Alzheimer. N= 10 Maschi: 1 Femmine: 9</p>	<p>Doll therapy.</p> <p>Cinque residenti sono stati sottoposti alla terapia della bambola e cinque sono stati utilizzati come gruppo di controllo e non sottoposti al trattamento. Durata: 24 mesi.</p>	<p>Effetti principali:</p> <p>Incremento del comportamento di esplorazione e dell'abilità di interazione ambientale dei residenti con demenza avanzata utilizzatori delle bambole.</p>
<i>Balzotti et al.</i> (2019)	<p>Studio RCT.</p> <p>Anziani con demenza residenti in una struttura di cura in Italia. N= 30</p>	<p>Doll therapy.</p> <p>Applicazione di due interventi: GVT (<i>gesture-verbal treatment</i>) in un gruppo e doll therapy in un altro. Durata: una sessione da un'ora di GVT due volte a settimana per 12 settimane e una sessione di un'ora al giorno di doll therapy per 12 settimane.</p>	<p>Effetti principali:</p> <p>Miglioramento di agitazione, irritabilità, apatia, depressione e delusioni nel gruppo di utilizzo della doll therapy.</p>
<i>Alessi et al.</i> (2005)	<p>Studio RCT.</p> <p>Anziani con demenza residenti in una casa di cura. N= 118</p>	<p>Bright light therapy.</p> <p>Utilizzo della luce solare ad un'intensità maggiore di 10000 lux per almeno 30 minuti.</p>	<p>Effetti principali:</p> <p>Riduzione significativa del sonno giornaliero e della durata dei risvegli notturni. Incremento della partecipazione ad eventi sociali.</p>
<i>Figueiro et al.</i>	<p>Studio crossover controllato.</p> <p>Anziani con demenza residenti in una casa di cura. N= 4</p>	<p>Bright light therapy.</p> <p>Utilizzo di una luce rossa (640-nm) per 10 giorni e di una luce blu (470-nm)</p>	<p>Effetti principali:</p> <p>Aumento dell'efficienza del sonno notturno a seguito</p>

(2005)		per 10 giorni all'intensità di 30 lux per 2 ore.	dell'esposizione alla luce blu rispetto a quella rossa.
<i>Dowling et al.</i> (2005)	Studio RCT. Adulti con demenza residenti in una casa di cura. N= 46	Bright light therapy. Utilizzo della luce (> 2500 lux) per un'ora tra le 9.30 e le 10.30 del mattino.	Effetti principali: Nessun cambiamento nell'efficienza del sonno, nella durata e nel numero di risvegli tra il gruppo sperimentale e quello di controllo.
<i>Skjerve et al.</i> (2004)	Studio RCT. Adulti con demenza.	Bright light therapy. Metanalisi di studi RCT comprendenti 21 articoli pubblicati tra il 1980 e il 2003. Utilizzo di light therapy variabile nel tempo e nella durata a seconda dello studio. Durata: indicativamente 2 ore al mattino per 2-3 settimane.	Effetti principali: Evidenza moderata di miglioramento del sonno e dell'attività circadiana, ma nessuna conclusione circa l'effetto della luce sui sintomi psicologici e comportamentali.
<i>Van Hoof et al.</i> (2009)	Studio RCT. Adulti con demenza e con disturbi del sonno. N= 42	Bright light therapy. Analisi dell'effetto della luce (blu, 6500 K e gialla 2700 K) sul comportamento e sul ritmo circadiano. Durata: trattamento nelle ore mattutine per 4 mesi.	Effetti principali: La luce blu è stata associata ad una riduzione del comportamento di irrequietezza ma non sono state registrate altre differenze significative.
<i>Sloane et al.</i> (2007)	Studio crossover. Adulti con demenza residenti in due unità ospedaliere geriatriche. N= 66	Bright light therapy. Utilizzo di tre differenti modalità di luce: mattutina, serale, giornata completa. Analisi degli effetti sul sonno e sull'attività quotidiana. Durata: luce mattutina e serale 2,5-3 ore al giorno, luce giornata completa 8,4 ore al giorno.	Effetti principali: La luce mattutina ha migliorato il sonno ma è stato l'unico intervento con risultati significativi seppur modesti.
	Studio RCT.	Aromaterapia.	Effetti principali:

<i>Forrester et al.</i> (2014)	Adulti con demenza. N= 428	Review sistematica su 7 articoli. Tempo e durata del trattamento variabile a seconda dello studio. Durata: circa 1 ora di sessione, 3 volte alla settimana per un mese. Analisi dell'agitazione e dei sintomi comportamentali.	Non sono possibili conclusioni a causa della qualità degli articoli considerati.
<i>Fung et al.</i> (2012)	Studio RCT. Adulti con demenza. N= 405	Aromaterapia Review sistematica su 11 articoli pubblicati tra il 1995 e il 2011. Interventi di aromaterapia olfattoria e gustativa variabile per tempo e durata a seconda dello studio. Analisi dei sintomi psicologici e comportamentali di demenza.	Effetti principali: Miglioramento di sintomi comportamentali e psicologici, con presenza tuttavia di occasionali effetti avversi presenti soprattutto con la somministrazione orale dell'olio.
<i>Nguyen et al.</i> (2008)	Studio RCT. Adulti con demenza.	Aromaterapia. Review sistematica su 11 articoli. Trattamento variabile per tempo e durata a seconda dello studio. Analisi dei sintomi di demenza psicologici e comportamentali.	Effetti principali: Studi non generalizzabili al fine di trarre conclusioni. Risultati sia positivi che negativi a seguito dell'applicazione del trattamento.
<i>Yoshiyama et al.</i> (2015)	Studio crossover randomizzato. Adulti con demenza in una struttura residenziale in Giappone. N= 14	Aromaterapia. Massaggi alle mani con olio caratterizzato da una miscela di foglie di <i>Citrus aurantium</i> , <i>Cymbopogon martini</i> , <i>Picea mariana</i> , <i>Lavandola angustifolia</i> , <i>Rosa damascena</i> , <i>Citrus paradisi</i> e <i>M. officinalis</i> . Analisi dei sintomi comportamentali e psicologici di demenza e attività nelle performance quotidiane. Durata: 3 volte a settimana per 4 settimane.	Effetti principali: Nessun cambiamento statisticamente significativo documentato ma nessun effetto avverso.
	Studio pretest-posttest	Aromaterapia.	Effetti principali:

<i>Jimbo et al.</i> (2009)	Adulti con demenza ed elevata aspettativa di vita residenti in Giappone. N= 28	Interventi di più di 28 giorni: 0,4 mL di olio di limone e 0,8 mL di olio di rosmarino al mattino dalle 9.00 alle 11.00 e poi 0,8 mL di olio di lavanda e 0,4 mL di olio di arancia la sera dalle 19.30 alle 21.00. Analisi dell'orientamento.	Tutti i partecipanti hanno mostrato un miglioramento a seguito dell'aromaterapia e non sono stati documentati effetti avversi.
<i>Snow et al.</i> (2004)	Studio senza soggetto. Adulti con demenza e agitazione documentata. N= 7	Aromaterapia. Trattamento con olio di lavanda, timo e semi d'uva posto in un piccolo sacchetto vicino alla clavicola ogni 3 ore. Analisi dell'agitazione. Durata: 2 settimane per ogni fragranza.	Effetti principali: Nessun effetto osservato, indipendentemente dal tipo di olio impiegato.
<i>Hansen et al.</i> (2008)	Studio RCT. Adulti con demenza. N= 110	Massaggi. Review sistematica su 2 studi. Intervento tattile e massaggio variabile nel tempo e nella durata tra i due studi. Analisi dell'ansia, del comportamento di agitazione e della depressione.	Effetti principali: Benefici a breve termine a seguito dei massaggi e nessun effetto avverso osservato.
<i>Harris et al.</i> (2012)	Studio RCT. Adulti con demenza. N= 40	Massaggi. Massaggio lento posteriore per 3 minuti prima di dormire. Analisi della durata del sonno notturno.	Effetti principali: Incremento della durata del sonno notturno.
<i>Moyle et al.</i> (2012)	Studio RCT. Adulti con demenza. N= 52	Massaggi. Review sistematica di diversi studi. Durata e tempo dell'intervento variabile a seconda dello studio. Analisi del comportamento di agitazione.	Effetti principali: I risultati suggeriscono che i massaggi possono ridurre i comportamenti di agitazione ma sono necessari ulteriori studi a riguardo.
	Studio RCT.	Massaggi.	Effetti principali:

<i>Wu et al.</i> (2017)	Adulti con demenza. N= 526	Review sistematica e meta-analisi di 11 studi. Interventi tattili e massaggi di tempo e durata variabile in base allo studio. Analisi dei sintomi comportamentali e psicologici.	Riduzione statisticamente significativa del comportamento di aggressione fisica e verbale ma non di ansia, tristezza e rabbia.
<i>Chung et al.</i> (2009)	Studio RCT. Adulti con demenza. N= 175	Camere di Snoezelen. Review sistematica di 2 studi. Programmi multisensoriali variabili per tempo e durata tra i due studi. Analisi del comportamento, dell'interazione e dell'umore.	Effetti principali: Le camere di Snoezelen sono state associate a riduzione dell'agitazione nel breve periodo ma non hanno generalmente migliorato il comportamento, l'interazione e l'umore.
<i>Letts et al.</i> (2011)	Studio RCT. Adulti con demenza. N= 648	Camere di Snoezelen. Review sistematica di 31 articoli. Interventi basati sulla sensorialità: ottica, barriere visive, ambientale e programmi di ritrovamento della strada variabili per tempo e durata a seconda dello studio. Analisi delle abilità percettive relative alle performance occupazionali.	Effetti principali: Evidenze modeste per gli stimoli uditivi e la terapia di gruppo. Impossibilità di trarre conclusioni.
<i>Maseda et al.</i> (2014)	Studio RCT longitudinale. Adulti con demenza privi di disordini sensoriali in grado di influire negativamente sulla stimolazione. N= 20	Camere di Snoezelen. Stimolazione multisensoriale di 2 sessioni a settimana per 16 settimane. Analisi di umore, comportamento e parametri biomedici (markers).	Effetti principali: Nessuna differenza statisticamente significativa tra gruppo sperimentale e di controllo.
<i>Tanaka et al.</i> (2014)	Studio crossover. Adulti con demenza in grado di nutrirsi autonomamente ma non di riconoscere il pasto (colazione, pranzo, cena). N= 20	Stimoli uditivi e visivi. Interventi ambientali comprendenti l'utilizzo di tovaglie, vasi di fiori e musica di sottofondo. Analisi del riconoscimento del pasto.	Effetti principali: Miglioramento del riconoscimento del pranzo a seguito della stimolazione audio-visiva rispetto alla sola stimolazione visiva.

<i>Olsen et al.</i> (2016)	<p>Studio RCT.</p> <p>Adulti con demenza. N= 58</p>	<p>Pet therapy.</p> <p>Attività con animali per 2 sessioni di 30 minuti per settimana, per 12 settimane. Analisi di depressione, agitazione e qualità della vita.</p>	<p>Effetti principali:</p> <p>Miglioramento statisticamente significativo della depressione e della qualità della vita, ma nessun impatto sull'agitazione.</p>
<i>Thodberg et al.</i> (2016)	<p>Studio RCT.</p> <p>Adulti con e senza demenza che hanno ricevuto un totale di 12 visite. N= 100</p>	<p>Pet therapy.</p> <p>Interventi con animali nel corso di 2 sessioni a settimana per 6 settimane: persone con un cane, persone con una foca robotica e persone con un peluche morbido di gatto). Analisi dell'interazione.</p>	<p>Effetti principali:</p> <p>Maggior contatto fisico, visivo e comunicazione verbale nei partecipanti a contatto con il cane e la foca robotica. Maggiore interazione con il cane da parte dei partecipanti con più compromissione cognitiva.</p>
<i>Menna et al.</i> (2016)	<p>Studio di controllo omogeneo.</p> <p>Adulti con demenza residenti in un centro per il trattamento della malattia di Alzheimer. N= 50</p>	<p>Pet therapy.</p> <p>Interventi con animali nel contesto della terapia di orientamento alla realtà nell'arco di 6 mesi. Analisi della depressione e della funzione cognitiva.</p>	<p>Effetti principali:</p> <p>Differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Miglioramento della depressione e della funzione cognitiva.</p>
<i>Edwards et al.</i> (2002)	<p>Studio di misure ripetute.</p> <p>Adulti con demenza che hanno precedentemente manifestato deficit nutritivi. N= 62.</p>	<p>Pet therapy.</p> <p>Intervento con animali per 2 settimane e rilievo delle misure fino a 6 settimane. Analisi della nutrizione.</p>	<p>Effetti principali:</p> <p>Aumento significativo del peso dei partecipanti con riduzione della necessità di supplemento nutrizionale a seguito del trattamento.</p>
<i>Haigh et al.</i> (2016)	<p>Studio RCT.</p> <p>Adulti con demenza coinvolti in studi sulle strategie sensoriali.</p>	<p>Stimoli multi-sensoriali.</p> <p>Review sistematica di 9 articoli. Diversi interventi sensoriali variabili per tempo e durata a seconda dello studio. Analisi del benessere.</p>	<p>Effetti principali:</p> <p>Miglioramento del benessere a seguito del trattamento. La stimolazione sensoriale basata sull'ambiente è più in accordo con la teoria della</p>

		processazione sensoriale e con le teorie di scienza occupazionale.
<i>Kim et al.</i> (2012)	Studio RCT. Adulti con demenza. N= 751	Stimoli multi-sensoriali. Review sistematica di 9 articoli. Interventi sensoriali, modifiche ambientali, attività funzionali. Analisi del comportamento e della depressione.
		Effetti principali: Efficace miglioramento del comportamento a seguito del trattamento.
<i>Padilla</i> (2011)	Studio RCT. Adulti con demenza. N= 436	Stimoli multi-sensoriali. Review sistematica di 33 articoli. Interventi sensoriali basati sull'ambiente: musica, aromaterapia, camere di Snoezelen, bright light variabili nel tempo e nella durata a seconda dello studio. Analisi del comportamento e delle performance occupazionali.
		Effetti principali: Effetti moderati a breve termine di musica, aromaterapia e camere di Snoezelen. La luce sembrerebbe regolare il sonno ma sono necessari più studi a riguardo.
<i>Baker et al.</i> (2003)	Studio non RCT. Adulti con demenza residenti in Inghilterra, Olanda e Svezia. N= 136	Stimoli multi-sensoriali. Interventi multi-sensoriali in 2 sessioni di 30 minuti a settimana per 4 settimane. Analisi di comportamento ed umore.
		Effetti principali: Nessun miglioramento statisticamente significativo nel gruppo sperimentale rispetto a quello di controllo.

DISCUSSIONE

L'Acronimo BPSD (Behavioural and psychological symptom of dementia) descrive l'eterogeneo gruppo di sintomi e segni relativi alla percezione alterata, al contenuto dei pensieri, allo stato d'animo e al comportamento tipico del paziente affetto da demenza (*International Psychogeriatric Association, 2010*). Le manifestazioni legate alla BPSD possono avere gravi conseguenze poiché risultano associate ad un peggioramento della cognizione e ad una progressione verso stadi più avanzati della demenza (*Canevelli M. et al., 2013*). Il trattamento di questi pazienti può essere molto impegnativo per i medici e le squadre di assistenza e dovrebbe prevedere come pilastro della terapia un approccio di tipo psicosociale-comportamentale i cui piani di trattamento siano il più possibile individualizzati e basati su una comprensione multiforme della situazione del paziente, sull'esperienza clinica e su conoscenze specialistiche (*Tible OP et al., 2017*). La maggior parte delle raccomandazioni degli esperti e delle linee guida considerano la terapia non farmacologica come l'approccio di prima linea (*Savaskan E. et al., 2014*). Infatti, nonostante l'evidenza scientifica riferibile alle cure non farmacologiche sia piuttosto scarsa, la loro efficacia risulta supportata da una lunga esperienza clinica. A causa della loro natura piuttosto eterogenea inoltre, i progetti di studio in merito variano ampiamente e spesso mettono in discussione la relativa generalizzazione dei risultati. Attualmente quindi, rimane ancora poco chiaro il ruolo benefico di tecniche di questo tipo, trattandosi di terapie il cui principio attivo comune è rappresentato da un elemento non specifico: l'interazione umana positiva.

Tra le numerose modalità di intervento non farmacologico oggi disponibili per il trattamento del paziente affetto da demenza, un approccio di grande interesse ma poco indagato è quello comportamentale. Nel presente elaborato si è proceduto quindi ad una revisione della letteratura a riguardo con l'obiettivo di fare chiarezza circa la metodica dotata di maggiore beneficio in termini di qualità della vita, alterazioni comportamentali, stato depressivo, ansia e funzione cognitiva. Dal confronto tra i tipi di intervento considerati (musicoterapia, doll therapy, terapia multisensoriale e *pet therapy*) è emersa un'estrema variabilità di risultati, indicativa di una profonda diversità degli studi in oggetto, soprattutto in relazione ai tempi e ai metodi impiegati. Di qui l'impossibilità, spesso, di una generalizzazione degli effetti osservati (*Sung et al., 2005; Vink et al., 2013*;). Ciò nonostante, la musicoterapia è risultata essere la tecnica di elezione fra quelle

proposte, sia perchè dotata della miglior rappresentatività in letteratura, sia perchè caratterizzata da un più elevato spettro di benefici riscontrati, a fronte dell'assenza di effetti avversi correlati al suo utilizzo. La musicoterapia sembrerebbe infatti influenzare positivamente la funzione cognitiva del paziente affetto da demenza, soprattutto relativamente al miglioramento dell'orientamento (*Sarkamo et al., 2014*) e della memoria (*Sarkamo et al., 2014; Doi et al., 2017*) e, in misura più lieve, dell'attenzione (*Sarkamo et al., 2014*), della funzione esecutiva (*Sarkamo et al., 2014;*), della cognizione generale (*Sarkamo et al. 2014; Doi et al., 2017; Han et al., 2017; Lyu et al., 2018*) e del suo relativo deterioramento (*Chu et al., 2014*). Numerosi sono i benefici riscontrati nei confronti delle alterazioni del comportamento (*Sarkamo et al., 2016; Han et al., 2017; Raglio et al., 2008*) e della qualità della vita (*Han et al., 2017; Ceccato et al., 2012*), esplicitati in modo particolare sullo stato depressivo (*Sarkamo et al., 2016; Chu et al., 2014*). Solo in uno studio tra quelli considerati non sono stati registrati cambiamenti statisticamente significativi tra gruppo sperimentale e di controllo (*Guètin et al., 2009*). In quanto a numerosità di studi considerati, la doll therapy affianca senz'altro la musicoterapia (11 studi riportati per ciascuna delle due) ma gli effetti da essa esplicitati sembrerebbero per lo più far capo all'aspetto "sociale" del comportamento del paziente affetto da demenza, come dimostra l'incrementata interazione tra i partecipanti (*Bisiani et al., 2013; Braden et al., 2014; James et al., 2006; Shin et al., 2015; Pezzati et al., 2014*), l'attitudine positiva agli stimoli sociali (*Cohen-Mansfield et al., 2010*), la riduzione dei sentimenti di solitudine, noia e isolamento (*Alander et al., 2015*) e la maggiore attività e felicità dei soggetti coinvolti (*Braden et al., 2014; James et al., 2006*). Inoltre, gli interventi basati sull'applicazione di questa metodica sono risultati assai variabili, nonostante sia stato messo in evidenza il miglioramento di alcune alterazioni comportamentali (*Vaccaro et al., 2020; Bisiani et al., 2013; Ellingford et al., 2007;*), soprattutto per quanto concerne agitazione ed irritabilità (*Balzotti et al., 2019*), aggressività e umore (*Shin et al., 2015*). In un unico studio infine, è stata dimostrata la minore necessità di ricorrere all'impiego dell'aloiperidolo nei pazienti utilizzatori di bambole (*Green et al., 2011*).

Gli interventi di stimolazione multisensoriale considerati nel presente elaborato sono stati i seguenti: Bright light therapy (6 studi), aromaterapia (6 studi), stimolazione tattile o massaggio (4 studi), Camere di Snoezelen e stimoli sensoriali simultanei (8 studi). L'effetto dovuto all'impiego della luce è stato misurato quasi esclusivamente nel contesto

della valutazione della qualità complessiva del sonno, nei confronti del quale si è registrato un miglioramento relativo della durata (Alessi et al., 2005; Figueiro et al., 2005; Skjerve et al., 2004; Sloane et al., 2007) nonché una minore percentuale di risvegli notturni (Alessi et al., 2005). Inoltre, la luce blu è stata quella più spesso associata ai benefici osservati (Figueiro et al., 2005; van Hoof et al., 2009), soprattutto per quanto concerne la riduzione dell'irrequietezza (van Hoof et al., 2009). In due diversi esperimenti invece, non sono stati osservati effetti statisticamente rilevanti sulle alterazioni comportamentali del paziente (Dowling et al., 2005; Skjerve et al., 2004). Tra tutti gli studi riguardanti l'utilizzo dell'aromaterapia, due hanno portato a risultati inconcludenti (Forrester et al., 2014; Nguyen et al., 2008), due non hanno rilevato effetti statisticamente significativi (Yoshiyama et al., 2015; Snow et al., 2004), uno ha messo in evidenza una riduzione dei sintomi comportamentali dei soggetti coinvolti ma in alcuni casi associata ad effetti avversi dovuti alla somministrazione orale dell'olio (Fung et al., 2012) e un altro studio ha mostrato un miglioramento dell'orientamento dei partecipanti a seguito del trattamento (Jimbo et al., 2009). Anche i massaggi sono risultati efficaci nel favorire il sonno (Harris et al., 2012) e nel ridurre l'agitazione (Moyle et al., 2012; Hansen et al., 2008) e l'aggressività fisica e verbale (Wu et al., 2017). L'utilizzo delle Camere di Snoezelen e degli stimoli sensoriali simultanei ha condotto ad una serie di risultati di difficile interpretazione, a causa dell'impossibilità di standardizzare il metodo e, spesso, anche l'oggetto della valutazione, trattandosi, nella maggior parte dei casi, di associazioni di stimoli diversi impiegati al fine di rilevare i cambiamenti nel comportamento del paziente più disparati. In particolare, non è stato possibile trarre conclusioni in uno studio su 8 (Letts et al., 2011) mentre non sono state rilevate differenze significative tra i gruppi in altri due (Maseda et al., 2014; Baker et al., 2003). Haight et al. hanno messo in evidenza un maggior benessere dei partecipanti sottoposti al trattamento mentre Kim et al. e Padilla hanno rilevato in essi un miglioramento del comportamento.

La *pet therapy* infine, è stata associata soprattutto ad un incremento dell'interazione sociale dei pazienti (Thodberg et al., 2016) e della loro funzione cognitiva (Menna et al., 2016) nonché ad una riduzione della depressione (Menna et al., 2016; Olsen et al., 2016) e ad una migliore nutrizione degli stessi (Edwards et al., 2002), ma sono necessari più studi a conferma di queste osservazioni.

CONCLUSIONI

Nonostante tutte le terapie comportamentali prese in considerazione nel presente elaborato abbiano mostrato efficacia variabile nel trattamento della condizione del paziente affetto da malattia di Alzheimer relativamente al miglioramento della qualità della vita, dello stato depressivo, dell'ansia e della funzione cognitiva, nella maggior parte dei casi i risultati delle indagini non sono stati standardizzabili, in ragione di molteplici fattori, tra cui la diversità anche notevole dei metodi applicati, dei tempi di intervento e del campione, talvolta eccessivamente ridotto e dalla difficile generalizzabilità. In questo contesto, la musicoterapia è apparsa essere la metodica in grado di apportare più benefici agli aspetti sopra menzionati a motivo di una sua maggiore rappresentatività in letteratura e di un suo più completo spettro di azione. D'altro canto, a parità di studi considerati, la doll therapy risulterebbe essere quella maggiormente in grado di favorire l'interazione sociale del paziente affetto da demenza, coerentemente con quanto ci si aspetterebbe dalla teoria dell'attaccamento, il fondamento scientifico su cui poggia l'intera metodica.

In ogni caso, in questa sede sono state trattate sicuramente le terapie comportamentali più comuni, ma molte altre tecniche sono disponibili per un approccio di questo tipo nel paziente affetto da demenza. Questa è la ragione per cui ulteriori studi in merito potranno garantire una maggiore affidabilità dei risultati consentendo di mettere a punto protocolli il più possibile aderenti alle esigenze del paziente, dei familiari e del *caregiver*.

BIBLIOGRAFIA

AKANUMA, K., ET AL., 2011 - Improved social interaction and increased anterior cingulate metabolism after group reminiscence with reality orientation approach for vascular dementia. In: *Psychiatry Res.* 192 (3), pp. 183–187.

ALANDER H., PRESCOTT T. AND JAMES IA – Older adults' views and experiences of doll therapy in residential care homes. In: *Dementia 2015, Vol. 14(5): pp. 574-588.*

ALESSI CA, MARTIN JL, WEBBER AP, CYNTHIA KIM E, JOSEPHSON KR. - Randomized, controlled trial of a nonpharmacological intervention to improve abnormal sleep/wake patterns in nursing home residents. In: *J Am Geriatr Soc.* 2005, vol. 53: pp. 803–810.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2013 - Alzheimer's disease facts and figures. In: *Alzheimers Dement* 2013; Vol. 9(2): pp. 208–45.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. In: *American Journal of Psychiatry* 1997; 154 Suppl(5): pp. 1–39.

ANDO K., LABORDE Q., LAZAR A., GODEFROY D., YOUSSEF I., AMAR M., POOLER A., POTIER M.C., DELATOUR B., DUYSKAERTS C. - Inside Alzheimer brain with CLARITY: senile plaques, neurofibrillary tangles and axons in 3-D. In: *Acta Neuropathol.*, 2014, 128(3), pp. 457-459.

ATRI ALIREZA – The Alzheimer's disease clinical spectrum. In: *Med Clin N Am* 103 (2019), pp. 263–293.

BAINES S, SAXBY P, EHLERT K. - Reality Orientation and Reminiscence Therapy: A Controlled Cross-over Study of Elderly Confused People. In: *British Journal of Psychiatry* 1987; Vol. 151: pp. 222–31.

BAKER R., HOLLOWAY J., HOLTKAMP C. C. M., LARSSON A., HARTMAN L. C., PEARCE R., OWENS M. - Effects of multi-sensory stimulation for people with dementia. In: *Journal of Advanced Nursing* 2003, Vol. 43(5): pp. 465–477.

BALL J., & HAIGHT B. K. - Complementary and alternative therapies. Creating multisensory environment for dementia: The goals of a SNOEZELEN room. 2005. In: *Journal of Gerontological Nursing*, Vol. 31(10), pp. 4–10.

BALZOTTI A., FILOGRASSO M. ALTAMURA C., FAIRFIELD B., BELLOMO A., DADDATO F., VACCA R.A. E ALTAMURA M. - Comparison of the efficacy of gesture-verbal treatment and doll therapy

for managing neuropsychiatric symptoms in older patients with dementia. In: *International journal of Geriatrics Psychiatry* 2018, Vol. 34(9): pp. 1308-1315.

BATEMAN RJ, XIONG C, BENZINGER TL, ET AL. - Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. In: *N Engl J Med.*2012; Vol. 367(9): pp. 795–804.

BATISTA P, PEREIRA A. - Biomarkers in neurodegenerative diseases: cortisol. In: *J Mol Biomark Diagn* 2016; Vol. 7:2.

BEERENS HC, SUTCLIFFE C, RENOM-GUITERAS A, ET AL. - Quality of life and quality of care for people with dementia receiving long term institutional care or professional home care: The European RightTimePlaceCare study. In: *J Am Med Dir Assoc* 2014; Vol. 15: p. 54e6.

BEN HALIMA S., MISHRA S., RAJA K.M.P., WILLEM M., BAICI A., SIMONS K., BRÜSTLE O., KOCH P., HAASS C., CAFLISCH A., RAJENDRAN L. - Specific inhibition of β -secretase processing of the Alzheimer disease amyloid precursor protein. In: *Cell Rep.*, 2016, Vol. 14(9), pp. 2127-2141.

BERRY A, BORGI M, TERRANOVA L, CHIAROTTI F, ALLEVA E, CIRULLI F. - Developing effective animal-assisted intervention programs involving visiting dogs for institutionalized geriatric patients: a pilot study. In: *Psychogeriatrics* 2012; Vol. 12: pp. 143–150.

BERTRAM L, MCQUEEN MB, MULLIN K, ET AL. - Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. In: *Nat Genet* 2007; Vol. 39(1): pp. 17–23.

BHASKAR K., MAPHIS N., XU G., VARVEL N.H., KOKIKO-COCHRAN O.N., WEICK J.P., STAUGAITIS S.M., CARDONA A., RANSOHOFF R.M., HERRUP K., LAMB B.T. - Microglial derived tumor necrosis factor- α drives Alzheimer's disease-related neuronal cell cycle events. In: *Neurobiol. Dis.*, 2014, Vol. 62, pp. 273-285.

BISIANI L. AND ANGUS J. – Doll therapy: A therapeutic means to meet past attachment needs and diminish behaviours of concern in a person living with dementia- a case study approach. In: *Dementia* 2013, Vol. 12(4): pp. 447-462.

BLANDINO, G. - Psicologia come funzione della mente. In: *Paradigmi psicodinamici per le professioni di aiuto* 2009. Torino: UTET Università.

BLOOM GS - Amyloid-beta and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. In: *JAMA Neurol* 2014; Vol. 71: pp. 505–8.

BO Y, ZHANG X, WANG Y, ET AL. - The n-3 Polyunsaturated Fatty Acids : Supplementation Improved the Cognitive Function in the Chinese Elderly with Mild Cognitive Impairment: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. In: *Nutrients.*2017; Vol. 9(1).

BOYLIN W., GORDON S., NEHRKE M. - Reminiscing and ego integrity in institutionalized elderly. In: *The Gerontologist*, 1976. Vol. 16: pp. 118-124.

BRADEN BA, GASPAR PM. - Implementation of a baby doll therapy protocol for people with dementia: Innovative practice. In: *Dementia*. 2015, Vol. 14(5): pp. 696-706.

BREUIL V, DE ROTROU J, FORETTE F, TORTRAT D, GANANSIA-GANEM A, FRAMBOURD A, ET AL. - Cognitive Stimulation of patients with Dementia: Preliminary Results. In: *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1994; Vol. 9(3): pp. 211–17.

BRYCE CARSONE SMITH & MARIANA D'AMICO - Sensory-Based Interventions for Adults with Dementia and Alzheimer's Disease: A Scoping Review, Occupational Therapy In: *Health Care*, 2019.

BUZSÁKI G, WANG XJ - Mechanisms of gamma oscillations. In: *Annu Rev Neurosci*. 2012; Vol. 35: pp. 203-25.

CAI Z., HUSSAIN M.D., YAN L.J. - Microglia, neuroinflammation and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. In: *Int. J. Neurosci.*, 2014, Vol. 124(5), pp. 307-321.

CANEVELLI M., LUCCHINI F., QUARATA F., BRUNO G. E CESARI M. – Nutrition and dementia: Evidence for preventive approaches? In: *Nutrients*, 2016, Vol. 8: p. 144.

CANTER RG, PENNEY J, TSAI LH - The road to restoring neural circuits for the treatment of Alzheimer's disease. In: *Nature* 2016; Vol. 539(7628): pp. 187–96.

CARBONE G. - Interventi riabilitativi mono strategici (diretti e indiretti) e multi strategici (indiretti) nella malattia di Alzheimer. *Solidarietà Internazionale Universo Argento* 2016, pp. 91-107.

CARMONA S., ZAHS K., WU E., DAKIN K., BRAS J., GUERREIRO R. - The role of TREM2 in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. In: *Lancet Neurol.*, 2018, Vol. 17(8), pp. 721-730.

CARROLL CM, LI YM. - Physiological and pathological roles of the gammasecretase complex. In: *Brain Res Bull* 2016; Vol. 126: pp. 199–206.

CECCATO E, VIGATO G, BONETTO C, BEVILACQUA A, PIZZIOLO P, CROCIANI S, ET AL. - STAM protocol in dementia: A multicenter, single-blind, randomized, and controlled trial. In: *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* (2012) Vol. 27: pp. 301–10.

- CHANDA ML, LEVITIN DJ - The neurochemistry of music. In: *Trends Cogn Sci 2013 Vol. 17*, pp. 179-193.
- CHARIDIMOU A., BOULOUIS G., GUROL M.E., AYATA C., BACSKAI B.J., FROSCHE M.P., VISWANATHAN A., GREENBERG, S.M. - Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. In: *Brain*, 2017, Vol. 140(7), pp. 1829-1850.
- CHENG ST. - Dementia caregiver burden: a research update and critical analysis. In: *Curr Psychiatry Rep.* 2017; Vol. 19(9): p. 64.
- CHHATWAL JP, SCHULTZ AP, JOHNSON KA, ET AL. - Preferential degradation of cognitive networks differentiates Alzheimer's disease from ageing. In: *Brain* 2018; Vol. 141(5): pp. 1486–500.
- CHIU HY, CHEN PY, CHEN YT, HUANG HC - Reality orientation therapy benefits cognition in older people with dementia: A meta-analysis. In: *International Journal of Nursing Studies* 86 (2018): pp. 20–28.
- CHU H, YANG CY, LIN Y, OU KL, LEE TY, O'BRIEN AP, ET AL. - The impact of group music therapy on depression and cognition in elderly persons with dementia: a randomized controlled study. In: *Biol Res Nurs.* (2014) Vol. 16: pp. 209–17.
- CHUNG, J. C. C., & LAI C. K. Y. - Snoezelen for dementia (Review). 2009. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Vol. 4: pp. 1–43.
- CILESI, I. - Modello terapeutico. Parlando di “interactive space sensory care”. In: *Assistenza anziani*, 2010. pp. 31-34.
- CILESI, I. - Demenza e disturbi. Comportamento, percorsi e trattamenti. In: *Assistenza anziani*, 2008. pp. 65-67.
- COHEN-MANSFIELD J., THEIN K., DAKHEEL-ALI M., REGIER NG AND MARX MS – The value of social attributes of stimuli for promoting engagement in persons with dementia. In: *The journal of nervous and mental disease* 2010, Vol. 198(8): pp. 586.
- CORDER EH, SAUNDERS AM, STRITTMATTER WJ, ET AL. - Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. In: *Science* 1993; Vol. 261(5123): pp. 921–3.
- CORVOL A., NETTER A., CAMPEON A., SOMME D. - Implementation of an Occupational Therapy Program for Alzheimer's Disease Patients in France: Patients' and Caregivers' Perspectives. In: *Journal of Alzheimer's Disease* Vol. 62 (2018): pp. 157–164.

COULSON EJ, PALIGA K, BEYREUTHER K, MASTERS CL - What the evolution of the amyloid protein precursor supergene family tells us about its function. In: *Neurochem Int* 2000; Vol. 36: pp. 175–84.

CUMMINGS J.L., TONG G., BALLARD C. – Treatment combinations for Alzheimer’s disease: current and future pharmacotherapy options. In: *Journal of Alzheimer’s Disease*, 2018.

CUMMINGS. J, FOX N - Defining disease modifying therapy for Alzheimer’s disease. In: *J Prev Alzheimers Dis* 4, 2017. pp. 109-115.

DAY C.R. - Validation Therapy. A review of the literature. In: *J.Gerontol.Nurs.* 1997.

DESCHARENTRE Y, RICHARD F, FAU-LEYS D, ET AL. - Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer’s disease. In: *Neurology* 2009; Vol. 73(9): pp. 674–80.

DIETCH J.T., HEWETT L.J., JONES S. - Adverse effects of Reality Orientation. In: *J.Am.Geriatr.Soc.* 1989. Vol. 37: pp. 974-976.

DOENS D., FERNÁNDEZ P.L. - Microglia receptors and their implications in the response to amyloid β for Alzheimer’s disease pathogenesis. In: *J. Neuroinflammation*, 2014, Vol. 11(1): p. 48.

DOI T, VERGHESE J, MAKIZAKO H, TSUTSUMIMOTO K, HOTTA R, NAKAKUBO S, ET AL. - Effects of cognitive leisure activity on cognition in mild cognitive impairment: results of a randomized controlled trial. In: *J Am Med Dir Assoc.* (2017) Vol. 18: pp. 686–91.

DOLAN P.J., JOHNSON G.V. - The role of tau kinases in Alzheimer’s disease. In: *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 2010, Vol. 13(5): pp. 595-603.

DOODY RS, THOMAS RG, FARLOW M, ET AL. - Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer’s disease. In: *N Engl J Med.* 2014; Vol. 370(4): pp. 311–21.

DOWLING GA, HUBBARD EM, MASTICK J, LUXENBERG JS, BURR RL, VAN SOMEREN EJW. - Effect of morning bright light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with severe Alzheimer’s disease. In: *Int Psychogeriatr.* 2005, vol. 17: pp. 221–236.

DYER SM, HARRISON SL, LAVER K, WHITEHEAD C, CROTTY M. - An overview of systematic reviews of pharmacological and non-pharmacological interventions for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. In: *Int Psychogeriatrics*, 2018, Vol. 30: pp. 295–309.

EDWARDS N. E. AND BECK A. M. - Animal-assisted therapy and nutrition in Alzheimer's disease. In: *Western Journal of Nursing Research* 2002, Vol. 24(6): pp. 697–712.

EISDORFER C., COHEN D., PRESTON C. - Behavioral and psychological therapies for the older patient with cognitive impairment. In: *In. Cohen G. and Miller N. (Eds.) Clinical Aspects of Alzheimer's disease and senile dementia. 1981. New York, Raven Press, pp.209-226.*

ELFAWY H.A., DAS B. - Crosstalkbetween mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and age-related neurodegenerative disease: etiologies and therapeutic strategies. In: *Life Sci., 2018.*

ELLINGFORD J., JAMES I., & MACKENZIE L. - Using dolls to alter behaviour in patients with dementia. In: *Nursing Times* 2007, Vol. 103(5), pp. 36-37.

FARLOW MR, CUMMINGS JL - Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease. In: *Am J Med* 2007; Vol. 120(5): pp. 388–97.

FEIL N.W. - Group therapy in a home for the aged. In: *Gerontologist* 1967. Vol. 7: pp. 192-195.

FESSEL WJ - Concordance of several subcellular interactions initiates Alzheimer's dementia: their reversal requires combination treatment. In: *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2017, Vol. 32, pp. 166-181.

FIGUEIRO MG, REA MS. - LEDs: Improving the sleep quality of older adults. In: *Proceedings of the CIE Midterm Meeting and International Lighting Congress; Leon, Spain. 2005.*

FONDAZIONE I.P.S. Cardinal Gusmini. Stare bene con una bambola. 2008, *Rivista Tena.*

FORRESTER L. T., MAAYAN N., ORRELL M., SPECTOR A. E., BUCHAN L. D., & SOARES-WEISER K. - Aromatherapy for dementia. 2014. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2.

FUNG J. K., TSANG H., & CHUNG R. - A systematic review of the use of aromatherapy in treatment of behavioral problems in dementia. 2012. In: *Geriatrics & Gerontology International*, Vol. 12(3): pp. 372–382.

GAGNON D.L. - A review of Reality Orientation, Validation Therapy, and Reminiscence Therapy with the Alzheimer's client. In: *Physical and Occupational Therapy in Geriatrics* 1996, Vol. 14: pp. 61-77.

GAKIYE EZ, AMINI J., SANADGOL N., VAEZI G., PARIVAR K. - Recent Updates in the Alzheimer's Disease Etiopathology and Possible Treatment Approaches: A Narrative Review of Current Clinical Trials. In: *Current Molecular Pharmacology*, 2020, Vol. 13, pp. 273-294.

GALASKO D., MONTINE T.J. - Biomarkers of oxidative damage and inflammation in Alzheimer's disease. In: *Biomarkers Med.*, 2010, Vol. 4(1), pp. 27-36.

GANDHI S., ABRAMOV A.Y. - Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. In: *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2012.

GIBSON S. - A personal experience of successful doll therapy. In: *The Journal of Dementia Care*. 2005; Vol. 13: p. 22.

GLENNER GG, WONG CW - Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein (reprinted from Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol 120, Pg 885-890, 1984). In: *Biochem Biophys Res Commun* 2012; Vol. 425: pp. 534-9.

GODYŃ J., JOŃCZYK J., PANEK D., MALAWSKA B. - Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. In: *Pharmacol. Rep.*, 2016, Vol. 68(1), pp. 127-138.

GONZÁLEZ-COLAÇO HARMAND M, MEILLON C, RULLIER L, ET AL. - Cognitive decline after entering a nursing home: A 22-year follow-up study of institutionalized and noninstitutionalized elderly people. In: *J Am Med Dir Assoc* 2014; Vol. 15: pp. 504 e 508.

GOURAS G.K., TAMPELLINI D., TAKAHASHI R.H., CAPETILLO-ZARATE E. - Intraneuronal β -amyloid accumulation and synapse pathology in Alzheimer's disease. In: *Acta Neuropathol.*, 2010, Vol. 119(5), pp. 523-541.

GREEN L., MATOS P., MURILLO I., NEUSHOTZ L., POPEO D., ALOYSI A., SAMUEL J., CRAIG E., PORTER C., FITZPATRICK JJ. - Use of dolls as a therapeutic intervention: Relationship to previous negative behaviours and pro re na ta (PRN) haldol use among geropsychiatric in patients. In: *Archives of psychiatric nursing* 2011, Vol. 25(5): pp. 388-9.

GRIMM A., ECKERT A. - Brain aging and neurodegeneration: from a mitochondrial point of view. In: *J. Neurochem.*, 2017, Vol. 143(4), pp. 418-431.

GROSSBERG GT, MANES F, ALLEGRI RF, ET AL. - The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. In: *CNS Drugs*. 2013; Vol. 27(6): pp. 469-78.

GOUDIE F., STOKES G. - Understanding confusion. In: *Nursing Times* 1989. Vol. 85: pp. 35-37.

GOVONI S., DEL SIGNORE F., ROSI A., CAPPA S. F., ALLEGRI A. – Demenze: trattamento farmacologico e non farmacologico e gestione dello stress del caregiver. In: *Rivista SIMG 2020*; Vol. 27(5): pp. 50-56.

GUAITA A, TRABUCCHI M. - Le demenze. La cura e le cure. *Maggioli Editore 2016*.

GUERREIRO RJ, GUSTAFSON DR, HARDY J. - The genetic architecture of Alzheimer's disease: beyond APP, PSENs and APOE. In: *Neurobiol Aging 2012*; Vol. 33: pp. 437–56.

GUETIN S., PORTET F., POMMEI C., MESSAOUDI M., DJABELKIR L., & OLSEN A. L. - Effect of music therapy on anxiety and depression in patients with Alzheimer's type dementia: Randomised, controlled study. 2009. In: *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, Vol. 28, pp. 36–46.

GULISANO W., MAUGERI D., BALTRONS M.A., FA M., AMATO A., PALMERI A., D'ADAMIO L., GRASSI C., DEVANAND D.P., HONIG L.S., PUZZO D., ARANCIO O. - Role of Amyloid- β and Tau Proteins in Alzheimer's Disease: Confuting the Amyloid Cascade. In: *J. Alzheimers Dis.*, 2018, Vol. 64(s1), pp. S611-S631.

GUPTA PP, PANDEY RD, JHA D, ET AL. - Role of traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs in Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. In: *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2015; Vol. 30(2): pp. 178–82.

HAASS C, LEMERE CA, CAPELL A, CITRON M, SEUBERT P, SCHENK D, ET AL. - The Swedish mutation causes early-onset Alzheimer's disease by beta-secretase cleavage within the secretory pathway. In: *Nat Med 1995*; Vol. 1: pp. 1291–6.

HAASS C, SELKOE DJ - Cellular processing of beta-amyloid precursor protein and the genesis of amyloid beta-peptide. In: *Cell 1993*; 75: pp. 1039–42.

HAIGH J. AND MYTTON C. - Sensory interventions to support the wellbeing of people with dementia: A critical review. In: *British Journal of Occupational Therapy 2016*, Vol. 79(2): pp. 120–126.

HAN JW, LEE H, HONG JW, KIM K, KIM T, BYUN HJ, ET AL. - Multimodal cognitive enhancement therapy for patients with mild cognitive impairment and mild dementia: a multi-center, randomized, controlled, double-blind, crossover trial. In: *J Alzheimer's Dis.* (2017) Vol. 55: pp. 787–96.

HANSEN N. V., JORGENSEN T. AND ORTENBLAD L. - Massage and touch for dementia. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews 2008*, Vol. 4: pp. 1–20.

HARRIS M., RICHARDS K. C., & GRANDO V. T. - The effects of slow-stroke back massage on minutes of nighttime sleep in persons with dementia and sleep disturbances in the nursing home. 2012. In: *Journal of Holistic Nursing*, Vol. 30(4), pp. 255–263.

HAVIGHURST R., GLASSER R. - An exploratory study of reminiscence. In: *J.Gerontol.* 1992. Vol. 27: pp. 245-253.

HEBERT L.E., WEUVE J., SCHERR P.A., EVANS D.A.- Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. In: *Neurology*, 2013, Vol. 80(19), pp. 1778-1783.

HENSLEY K, CARNEY JM, MATTSON MP, AKSENOVA M, HARRIS M, WU JF, ET AL. - A model for beta-Amyloid aggregation and neurotoxicity based on free-radical generation by the peptide–relevance to Alzheimerdisease. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; Vol. 91: pp. 3270–4.

HENSTRIDGE, C.M.; HYMAN, B.T.; SPIRES-JONES, T.L. - Beyond the neuron-cellular interactions early inAlzheimer disease pathogenesis. In: *Nat. Rev. Neurosci.*, 2019, Vol. 20(2), pp. 94-108.

HERSHEY LA, MODIC MT, JAFFE DF AND GREENOUGH PG. - Natural history of the vascular dementias: a prospective study of seven cases. In: *Can J Neurol Sci* 1986; Vol. 13: pp. 559–565.

HOLDEN U.P., WOODS R.T - Reality Orientation, Psychological approaches to the 'confused elderly' . 2nd ed. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1988.

HONIG LS, VELLAS B, WOODWARD M, ET AL. - Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer’s Disease. In: *N Engl J Med.*2018; 378(4): 321–30.

HONJO K, BLACK SE AND VERHOEFF NP. - Alzheimer’s disease, cerebrovascular disease, and the b-amyloid cascade. In: *Can J Neurol Sci* 2012; Vol. 39: pp. 712–728.

HOWARD R, MCSHANE R, LINDESAY J, ET AL. - Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer’s disease. In: *N Engl J Med.*2012; Vol. 366(10): pp. 893–903.

HURD MD, MARTORELL P, DELAVANDE A, MULLEN KJ AND LANGA KM. - Monetary costs of dementia in the United States. In: *N Engl J Med* 2013; Vol. 368: pp. 1326–1334.

HUYNH T.P., DAVIS A.A., ULRICH J.D. - Apolipoprotein E and Alzheimer Disease: The influence of apoE on amyloid- β and other amyloidogenic proteins. In: *J. Lipid Res.*, 2017.

HYMAN BT, PHELPS CH, BEACH TG, BIGIO EH, CAIRNS NJ, CARRILLO MC, ET AL. - National Institute on AgingAlzheimer’s Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer’s disease. In: *Alzheimers Dement* 2012; Vol. 8: pp. 1–13.

- IACCARINO HF, SINGER AC, MARTORELL AJ, ET AL. - Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. In: *Nature*.2016; Vol. 540(7632): pp. 230–5.
- INOUE SK, VAN DYCK CH, ALESSI CA, BALKIN S, SIEGAL AP, HORWITZ RI. - Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. In: *Ann Intern Med*. 1990; Vol. 113(12): pp. 941–8.
- INTERNATIONAL PSYCHOGERIATRIC ASSOCIATION, 2010.
- IRISH M, CUNNINGHAM CJ, WALSH JB, COAKLEY D, LAWLOR BA, ROBERTSON IH, COEN RF - Investigating the enhancing effect of music on autobiographical memory in mild Alzheimer's disease. In: *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006, Vol. 22: pp. 108-120.
- IQBAL K., LIU F., GONG C.X., GRUNDKE-IQBAL I. - Tau in Alzheimer disease and related tauopathies. In: *Curr. Alzheimer Res.*, 2010, Vol. 7(8), pp. 656-664.
- IWATSUBO T. - The gamma-secretase complex: machinery for intramembrane proteolysis. In: *Curr Opin Neurobiol* 2004; Vol. 14: pp. 379–83.
- IZZICUPO F, CHATTAT R, VANACORE N. - Alzheimer: conoscere la malattia per saperla affrontare. Roma: *Il Pensiero Scientifico Editore* 2009.
- JACOBSEN H, OZMEN L, CARUSO A, ET AL. - Combined treatment with a BACE inhibitor and anti-A β antibody gantenerumab enhances amyloid reduction in APPLondon mice. In: *J Neurosci*.2014; Vol. 34(35): pp. 11621–30.
- JAMES IA, MACKENZIE L, MUKAETOVA-LADINSKA E. - Doll use in care homes for people with 194 dementia. In: *International journal of geriatric psychiatry*. 2006, Vol 21(11): pp. 1093-8.
- JANOTA, C., LEMERE C.A.; BRITO M.A. - Dissecting the contribution of vascular alterations and aging to Alzheimer's disease. In: *Mol. Neurobiol.*, 2016, Vol. 53(6), pp. 3793-3811.
- JIMBO D., KIMURA Y., TANIGUCHI M., INOUE M., & URAKAMI K. - Effect of aromatherapy on patients with Alzheimer's disease. 2009. In: *Psychogeriatrics*, Vol. 9(4), pp. 173–179.
- JOSHI G, WANG Y. - Golgi defects enhance APP amyloidogenic processing in Alzheimer's disease. In: *BioEssays* 2015; Vol. 37: pp. 240–7.
- JOST BC, GROSSBERG GT. - The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. In: *J Am Geriatr Soc* 1996; Vol. 44(9): pp. 1078–81.
- KAHLE PJ, DE STROOPER B. - Attack on amyloid. In: *EMBO Rep* 2003; Vol. 4: pp. 747–51.

KIM S., YOO E., JUNG M., PARK S. AND PARK J. - A systematic review of the effects of occupational therapy for persons with dementia: A meta-analysis of randomized controlled trials. In: *NeuroRehabilitation* 2012, Vol. 31(2): pp. 107–115.

KNAPP M, THORGRIMSEN L, PATEL A, ET AL. - Cognitive stimulation therapy for people with dementia: Cost effectiveness analysis. In: *Br J Psychiatry* 2006; Vol. 188: pp. 574 e 580.

KOVACH C. - Promise and problems in reminiscence research. In: *J.Gerontol.Nursing* 1990, Vol. 16: pp. 10-14.

LANE-DONOVAN C., HERZ J. - ApoE, ApoE receptors, and the synapse in Alzheimer's disease. Trends Endocrinol. In: *Metab.*, 2017, Vol. 28(4), pp. 273-284.

LASH M. - My darling bear. In: *Journal of Gerontological Nursing*. 2005; Vol. 31(8): pp. 54-6.

LASHLEY M.E. - The painful side of reminiscence. In: *Geriatric Nursing* 1993. Vol. 14: pp. 138-141.

LEACH L. - Cognitive stimulation therapy improves cognition and quality of life in older people with dementia. In: *Evid Based Ment Health* 2004; Vol. 7: p. 19.

LEE LK, SHAHAR S, CHIN AV, ET AL. - Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Psychopharmacology (Berl)*. 2013; Vol. 225(3): pp. 605–12.

LETTIS L., MINEZES J., EDWARDS M., BERENYI J., MOROS K., O'NEILL C., & O'TOOLE C. - Effectiveness of interventions designed to modify and maintain perceptual abilities in people with Alzheimer's disease and related dementias. 2011. In: *American Journal of Occupational Therapy*, 65(5), 505–513.

LEUBNER D, HINTERBERGER T. - Reviewing the effectiveness of music interventions in treating depression. In: *Front Psychol*. 2017, Vol. 8: p. 1109.

LIMOR RAZ, KNOEFEL J., BHASKAR K. - The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. In: *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2016, Vol. 36(1): pp. 172–186.

LIN F. R., METTER E. J., O'BRIEN R. J., RESNICK S. M., ZONDERMAN A. B., & FERRUCCI L. - Hearing loss and incident dementia. 2011. In: *Archives Neurology*, Vol. 68(2), pp. 214–220.

LITTLEJOHNS TJ, HENLEY WE, LANG IA, ET AL. - Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. In: *Neurology*.2014; Vol. 83(10): pp. 920–8.

- LIU S, LIU S, CAI W, CHE H, PUJOL S, ET AL. - Multimodal neuroimaging feature learning for multiclass diagnosis of Alzheimer's disease. In: *IEEE Trans Biomed Eng.* 2015; Vol. 62: pp. 1132–1140.
- LIU C.C., KANEKIYO T., XU H., BU G. - Apolipoprotein E and Alzheimer disease: Risk, mechanisms and therapy. In: *Nat. Rev. Neurol.* 2013, Vol. 9, pp. 106–118.
- LIVINGSTON G, SOMMERLAD A, ORGETA V, ET AL.- Dementia prevention, intervention, and care. In: *Lancet* 2017; Vol. 390(10113): pp. 2673–734.
- LOEB C. - The history of vascular dementia. In: *J Hist Neurosci* 1995; Vol. 4: pp. 121–126.
- LOY CT, SCHOFIELD PR, TURNER AM, ET AL. - Genetics of dementia. In: *Lancet* 2014, Vol. 383(9919): pp. 828–40.
- LUCCHI E. – Approcci non farmacologici alle demenze: scienza e aneddotica. 2014.
- LYKETSOS CG, STEINBERG M, TSCHANZ JAT, NORTON MC, STEFFENS DC, BREITNER JCS. - Mental and behavioral disturbances in dementia: Findings from the cache county study on memory in aging. In: *Am J Psychiatry.* 2000, Vol. 157: pp. 708–14.
- LYU J, ZHANG J, MU H, LI W, CHAMP M, XIONG Q, ET AL. - The effects of music therapy on cognition, psychiatric symptoms, and activities of daily living in patients with Alzheimer's disease. In: *J Alzheimers Dis.* (2018) Vol. 64: pp. 1347–58.
- MANUALE DIAGNOSTICO E STATISTICO DEI DISTURBI MENTALI, 2014.
- MASEDA, A., SANCHEZ, A., MARANTE, M. P., GONZALEZ-ABRALDES, I., DE LABRA, C., & MILIANCALENTI, J. C. - Multisensory stimulation on mood, behavior, and biomedical parameters in peoples with dementia: Is it more effective than conventional one-to-one stimulation? 2014. In: *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, Vol. 29(7), pp. 637–647.
- MIZUNO S, IJIMA R, OGISHIMA S, KIKUCHI M, MATSUOKA Y, GHOSH S, MIYAMOTO T, MIYASHITA A, KUWANO R, TANAKA H - AlzPathway: a comprehensive map of signaling pathways of Alzheimer's disease. 2012. In: *BMC Syst Bio* 6, p. 52.
- MCDERMOTT O, CRELLIN N, RIDDER HM, ORRELL M - Music therapy in dementia: A narrative synthesis systematic review. In: *Int J Geriatr Psychiatry* 2013, Vol 28: pp. 781-794.
- MCKHANN GM, KNOPMAN DS, CHERTKOW H, ET AL. - The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging Alzheimer's

Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. In: *Alzheimers Dement* 2011; Vol. 7(3): pp. 263–9.

MCMAHON, R. - The '24-hour reality orientation' type of approach to the confused elderly: a minimum standard for care. In: *J. Adv. Nurs.* 1988, Vol. 13 (6), pp. 693–700.

MENNA LF, SANTANIELLO A., GERARDI F., SANSONE M., DI MAGGIO A., DI PALMA A., PERRUOLO G., D'ESPOSITO V., FORMISANO P. - Efficacy of animal-assisted therapy adapted to reality orientation therapy: measurement of salivary cortisol. In: *Psychogeriatrics* 2019.

MENNA LF, SANTANIELLO A, GERARDI F, DI MAGGIO A, MILAN G. - Evaluation of the efficacy of animal-assisted therapy based on the reality orientation therapy protocol in Alzheimer's disease patients: a pilot study. In: *Psychogeriatrics* 2016; Vol. 16: pp. 240–246.

MINISTERO DEL LAVORO E DELLA PREVIDENZA SOCIALE, 2010.

MIRZA Z, PILLAI VG, KAMAL MA. - Protein interactions between the C-terminus of Abeta-peptide and phospholipase A2—a structure biology based approach to identify novel Alzheimer's therapeutics. In: *CNS Neurol Disorders Drug Targets* 2014; Vol. 13: pp. 1224–31.

MOORE D. - It's like a gold medal and it's mine dolls in dementia care. In: *Journal of Dementia Care.* 2001; Vol. 9(6): pp. 20-1.

MORLEY JE, BCH, DULCE M. – Cognitive stimulation therapy. In: *JAMDA* 15 (2014): pp. 689 e 691.

MORLEY JE. - Behavioral management in the person with dementia. In: *J Nutr Health Aging* 2013; Vol. 17: pp. 35 e 38.

MORTON, I., BLEATHMAN, C. - Reality orientation. Does it matter whether it's Tuesday or Friday? Nurs. In: *Times* 1988. Vol. 84 (6), pp. 25–27.

MOYLE W., MURFIELD J. E., O'DWYER S., & VAN WYK S. - The effect of massage on agitated behaviours in older people with dementia: A literature review. 2012. In: *Journal of Clinical Nursing*, Vol. 22: pp. 601–610.

NAKAJIMA K, NAKAMURA K, YONEMITSU S, OIKAWA D, ITO A, HIGASHI Y, FUJIMOTO T, NAMBU A, TAMURA T. - Animal-shaped toys as therapeutic tools for patients with severe dementia. In: *Engineering in Medicine and Biology Society, 2001. Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE 2001* (Vol. 4, pp. 3796-3798).

NELSON PT, HEAD E, SCHMITT FA, DAVIS PR, NELTNER JH, JICHA GA, ET AL. - Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. In: *Acta Neuropathol* 2011; Vol. 121: pp. 571–587.

NGUYEN Q., & PATON C. - The use of aromatherapy to treat behavioural problems in dementia. 2008. In: *International Journal of Geriatric Psychiatry*, Vol. 23(4), pp. 337–346.

NOVAK P., SCHMIDT R., KONTSEKOVA E., ZILKA N., KOVACECH B., SKRABANA R., VINCE-KAZMEROVA Z., KATINA S., FIALOVA L., PRICINA M., PARRAK V., DAL-BIANCO P., BRUNNER M., STAFFEN W., RAINER M., ONDRUS M., ROPELE S., SMISEK M., SIVAK R., WINBLAD B., NOVAK M. - Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. In: *Lancet Neurol.*, 2017, Vol. 16(2), pp. 123-134.

OLSEN C., PEDERSEN I., BERGLAND A., ENDERS-SLEGGERS M.-J., PATIL G. AND IHLEBAEK C. - Effect of animal assisted interventions on depression, agitation, and quality of life in nursing home residents suffering from cognitive impairment or dementia: A cluster randomized controlled trial. In: *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2016, Vol. 31(12): pp. 1312–1321.

OLSSON F, SCHMIDT S, ALTHOFF V, MUNTER LM, JIN S, ROSQVIST S, ET AL. - Characterization of intermediate steps in amyloid beta (A β) production under near-native conditions. In: *J Biol Chem* 2014; Vol. 289: pp. 1540–50.

ORRELL M, AGUIRRE E, SPECTOR A, ET AL. - Maintenance cognitive stimulation therapy for dementia: Single-blind, multicenter, pragmatic randomized controlled trial. In: *Br J Psychiatry* 2014; Vol. 204: pp. 454 e 461.

OZBEN T.; Ozben, S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease. In: *Clin. Biochem.*, 2019, Vol. 72: 87-89.

PADILLA R. - Effectiveness of environment-based interventions for people with Alzheimer's disease and related dementias. In: *American Journal of Occupational Therapy* 2011, Vol. 65(5): pp. 514–522.

PANTONI L AND GARCIA JH. - Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. In: *Stroke* 1997; Vol. 28: pp. 652–659.

PARBERRY-CLARK A, STRAIT DL, ANDERSON S, HITTNER E, KRAUS N - Musical experience and the aging auditory system: Implications for cognitive abilities and hearing speech in noise. In: *PLoS One* 6 2011.

PATIL P.O., BARI S.B., FIRKE S.D., DESHMUKH P.K., DONDA S.T., PATIL D.A. - A comprehensive review on synthesis and designing aspects of coumarin derivatives as monoamine oxidase inhibitors for depression and Alzheimer's disease. In: *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, Vol. 21(9): pp. 2434-2450.

PEDERSEN JT, SIGURDSSON EM - Tau immunotherapy for Alzheimer's disease. In: *Trends Mol Med.* 2015; Vol. 21(6): pp. 394–402.

PERRY D, SPERLING R, KATZ R, ET AL. - Building a roadmap for developing combination therapies for Alzheimer's disease. In: *Expert Rev Neurother.* 2015; Vol. 15(3): pp. 327–33.

PEZZATI R., MOLteni V., BANI M., SETTANTA C. DI MAGGIO, M.G. VILLA I. ET AL. - Can doll therapy preserve or promote attachment in people with cognitive, behavioral, and emotional problems? A pilot study in institutionalized patients with dementia. In: *Frontiers in psychology* 2014, Vol. 5(342), pp. 1-9.

PICANCO LC, OZELA P., DE BRITO BRITO M., PINHEIRO A., PADILHA EC., BRAGA FS., DE PAULA DA SILVIA CH., DOS SANTOS CB., ROSA J., DA SILVA HAGE-MELIM - Alzheimer's Disease: A Review from the Pathophysiology to Diagnosis, New Perspectives for Pharmacological Treatment. In: *Curr. Med. Chem.* 2018. 25(26): pp. 3141-3159.

PLASSMAN B.L., HAVLIK R.J., STEFFENS D.C., HELMS M.J. NEWMAN, T.N. DROSDICK D., PHILLIPS C., GAU B.A., WELSH-BOHMER K.A., BURKE J.R., GURALNIK J.M., BREITNER J.C. - Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. In: *Neurology*, 2000, Vol. 55(8), pp. 1158-1166.

POOLER AM, POLYDORO M, WEGMANN S, ET AL.- Propagation of tau pathology in Alzheimer's disease: identification of novel therapeutic targets. In: *Alzheimers Res Ther.* 2013; Vol. 5(5): p. 49.

RAGLIO A., GIUSEPPE B., TRAFICANTE D., GIANOTTI M., UBEZIO M. C., VILLANI D. & TRABUCCHI M. - Efficacy of music therapy in the treatment of behavioral and psychiatric symptoms of dementia. 2008. In: *Alzheimer's Disease & Associated Disorders*, Vol. 22(2), pp. 158–162.

RAI H., YATES L., ORREL M. – Cognitive stimulation therapy for dementia. In: *Clin Geriatr Med* 2018.

ROSENMAN H - Immunotherapy for targeting tau pathology in Alzheimer's disease and tauopathies. In: *Curr Alzheimer Res.* 2013; Vol. 10(3): pp. 217–28.

- SAKAMOTO M, ANDO H, TSUTOU A. - Comparing the effects of different individualized music interventions for elderly individuals with severe dementia. In: *Int Psychogeriatr* 2013; Vol. 25: pp. 775-784.
- SALLOWAY S, SPERLING R, FOX NC, ET AL. - Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. In: *N Engl J Med.*2014; Vol. 370(4): pp. 322–33.
- SANTA-MARIA I, VARGHESE M, KSIEZAK-REDING H - Paired helical filaments from Alzheimer's disease brain induce intracellular accumulation of tau in aggresomes. In: *J. Biol. Chem., 2012, jbc M111.*
- SANTROCK J. - Life-span development (4th ed.). 1992. Dubuque IA.: William C. Brown.
- SÄRKÄMÖ T, LAITINEN S, NUMMINEN A, KURKI M, JOHNSON JK, RANTANEN P. - Pattern of emotional benefits induced by regular singing and music listening in dementia. In: *J Am Geriatr Soc. (2016) Vol. 64: pp. 439–40.*
- SÄRKÄMÖ T, TERVANIEMI M, LAITINEN S, NUMMINEN A, KURKI M, JOHNSON JK, ET AL - Cognitive, emotional, and social benefits of regular musical activities in early dementia: Randomized controlled study. In: *Gerontologist. (2014) Vol. 54: pp. 634–50.*
- SAVASKAN E, BOPP-KISTLER I, BUERGE M, FISCHLIN R, GEORGESCU D, GIARDINI U, HATZINGER M, HEMMETER U, JUSTINIANO I, KRESSIG RW, MONSCH A, MOSIMANN UP, MUERI R, MUNK A, POPP J, SCHMID R, WOLLMER MA. - Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der behavioralen und psychologischen Symptome der Demenz (BPSD) [Recommendations for diagnosis and therapy of behavioral and psychological symptoms in dementia (BPSD)]. In: *Praxis (Bern 1994). 2014, Vol. 103(3): pp. 135-48.*
- SHELLENBERG EG, HALLAM S - Music listening and cognitive abilities in 10-and 11-year-olds: The blur effect. In: *Ann N Y Acad Sci* 2005. Vol. 1060: pp. 202-209.
- SCHMITT B, BERNHARDT T, MOELLER HJ, HEUSER I, FROLICH L - Combination therapy in Alzheimer's disease: a review of current evidence. In: *CNS Drugs* 2004. Vol. 18: pp. 827-844.
- SCHNEIDER JA, ARVANITAKIS Z, BANG W, ET AL. - Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. In: *Neurology* 2007; Vol. 69(24): pp. 2197–204.
- SEDERBERG PB, SCHULZE-BONHAGE A, MADSEN JR, ET AL. - Gamma oscillations distinguish true from false memories. In: *Psychol Sci.*2007; Vol. 18(11): pp. 927–32.

SELKOE DJ, HARDY J. - The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. In: *EMBO Mol Med* 2016; Vol. 8: pp. 595–608.

SESHADRI S, WOLF PA, BEISER A, ET AL. - Lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease. The impact of mortality on risk estimates in the Framingham Study. In: *Neurology* 1997, Vol. 49(6): pp. 1498–504.

SETH A. GALE, MD, DILER ACAR, MD, KIRK R. DAFFNER, MD – Dementia. In: *The American Journal of Medicine*, 2018.

SHAHPASAND K., UEMURA I., SAITO T., ASANO, T. HATA K., SHIBATA K., TOYOSHIMA Y., HASEGAWA M., HISANAGA S. - Regulation of mitochondrial transport and inter-microtubule spacing by tau phosphorylation at the sites hyperphosphorylated in Alzheimer's disease. In: *J. Neurosci.*, 2012, Vol. 32(7), pp. 2430-2441.

SHIN JH. – Doll therapy: an intervention for nursing home residents with dementia. In: *Journal of psychosocial nursing and mental health services* 2014, Vol. 53(1).

SIMMONS-STERN NR, BUDSON AE, ALLY BA – Music as a memory enhancer in patients with Alzheimer's disease. In: *Neuropsychologia* 2010. Vol. 48: pp. 3164-3167.

SKJERVE A., BJORVATN B., & HOLSTEN F. - Light therapy for behavioral and psychological symptoms of dementia. In: *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2004 Vol. 19(6), pp. 516–522.

SLOANE P. D., WILLIAMS C. S., MITCHELL C. M., PREISSER J. S., WOOD W., BARRICK A. L., ZIMMERMAN S. - High-intensity environmental light in dementia: Effect on sleep and activity. 2007. In: *Journal of the American Geriatrics Society*, Vol. 55(10), pp. 1524–1533.

SMALLFIELD S., & HECKENLAIBLE C. - Effectiveness of occupational therapy interventions to enhance occupational performance for adults with Alzheimer's disease and related major neurocognitive disorders: A systematic review. In: *American Journal of Occupational Therapy*. 2017.

SNOW A. L., HOVANEC L., & BRANDT J. - A controlled trial of aromatherapy for agitation in nursing home patients with dementia. In: *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2004 Vol. 10(3), pp. 431–437.

SPECTOR, P. E., ZHOU, Z. E., & CHE, X. X. - Nurse exposure to physical and nonphysical violence, bullying, and sexual harassment: A quantitative review. In: *International Journal of Nursing Studies* 2014, Vol. 51(1), pp. 72-84.

SPECTOR A., WOODS BOB, ORREL M. – Cognitive stimulation for the treatment of Alzheimer's disease. In: *Expert Rev. Neurotherapeutics* 2008. Vol. 8(5): pp. 751-757.

SPECTOR A, ORRELL M. - A review of the use of cognitive stimulation therapy in dementia management. In: *Br J Neurosci Nurs* 2006; Vol. 2: pp. 381 e 385.

SPECTOR A, THORGRIMSEN L, WOODS BOB, ET AL. - Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. In: *Br J Psychiatry* 2003; Vol. 183: pp. 248-54.

SPECTOR A, ORRELL M, DAVIES S, WOODS B. - Can reality orientation be rehabilitated? Development and piloting of an evidence-based programme of cognition-based therapies for people with dementia. In: *Neuropsychological Rehabilitation* 2001; Vol. 11(3-4): pp. 377–97.

SPECTOR A, ORRELL M, DAVIES S, WOODS B. - Reality orientation for dementia: A review of the evidence of effectiveness from randomized controlled trials. In: *Gerontologist* 2000; vol. 40: pp. 206 e 212.

STERN Y. - Cognitive reserve. In: *Neuropsychologia* 2009; Vol. 47: pp. 2015-28.

SUNG, H. C. AND CHANG, A. M. - Use of preferred music to decrease agitated behaviours in older people with dementia: A review of the literature. In: *Journal of Clinical Nursing*, 2005, Vol. 14(9): pp. 1133–1140.

TADAKA E, KANAGAWA K. - Randomized controlled trial of a group care program for community-dwelling elderly people with dementia. In: *Japan Journal of Nursing Science* 2004; Vol. 1(1): pp. 19–25.

TAI LM, THOMAS R., MAROTTOLI FM, KOSTER KP, KANEKIYO, MORRIS A., BU G. - The Role of APOE in Cerebrovascular Dysfunction. In: *Acta Neuropathol.* 2016. May ; Vol. 131(5): pp. 709–723.

TAKAMI M, NAGASHIMA Y, SANO Y, ISHIHARA S, MORISHIMA-KAWASHIMA M, FUNAMOTO S, ET AL. - Gamma-secretase: successive tripeptide and tetrapeptide release from the transmembrane domain of betacarboxyl terminal fragment. In: *J Neurosci* 2009; Vol. 29: pp.13042–52.

TALAFOUS J, MARCINOWSKI KJ, KLOPMAN G, ZAGORSKI MG - Solution structure of residues-1-28 of the Amyloid beta-peptide. In: *Biochemistry* 1994, Vol.33: pp. 7788–96.

TAMURA T., NAKAJIAMA K., NAMBU M., NAKAMURA K., YONEMITSU S., ITOH A., ET AL. - Baby dolls as therapeutic tools for severe dementia patients. In: *Gerontechnology Journal* 2001, Vol. 1(2), pp. 111-118.

TANAKA M. AND HOSHIYAMA M. - Effects of environmental stimulation on recognition of mealtimes in patients with dementia. In: *Physical & Occupational Therapy in Geriatrics*, 2014, Vol. 32(2): pp. 112–122.

TERI L., GALLAGHER-TOMPSON D. - Cognitive-behavioral interventions for treatment of depression in Alzheimer's disease. In: *The Gerontologist* 1991, Vol. 31: pp. 413-416.

THODBERG K., SØRENSEN L. U., VIDEBECH P. B., POULSEN P. H., HOUBAK B., DAMGAARD V., CHRISTENSEN J. W. - Behavioral responses of nursing home residents to visits from a person with a dog, a robot seal, or a toy cat. In: *Arthrozoos* 2016, Vol. 29(1): pp. 107–121.

THOMPSON RG., MOULIN CJ, HAYRE S., JONES RW - Music enhances category fluency in healthy older adults and Alzheimer's disease patients. In: *Exp Aging Res* 2005, Vol. 31: pp. 91-99.

TIBLE OP, RIESE F, SAVASKAN E, VON GUNTEN A. - Best practice in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. In: *Ther Adv Neurol Disord*. 2017, Vol. 10(8): pp. 297-309.

TOBORE, T.O. - On the central role of mitochondria dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease. In: *Neurol. Sci.*, 2019, Vol. 40(8): pp. 1527-1540.

TOEWS ML, BYLUND DB - Pharmacologic principles for combination therapy. 2005. In: *Proc. Am. Thorac Soc* 2, pp. 282-289.

TOMASZEWSKI S, GAUTHIER S, WIMO A, ROSA-NETO P - Combination therapy of anti-tau and anti-amyloid drugs for disease modification in early-stage Alzheimer's disease: socio-economic considerations modeled on treatments for tuberculosis, HIV/AIDS and breast cancer. In: *JPrev Alzheimers Dis* 2016, Vol. 3: pp. 164-17.

TOSELAND R.W., DIEHL M., FREEMAN K., MANZANARES T., NALEPPA M., MCCALLION P. - The impact of Validation Group Therapy on Nursing Home residents with dementia. In: *J.Appl.Gerontol*. 1997. Vol. 16: pp. 31-50.

TRECCANI, 2010.

UEDA T, SUZUKAMO Y, SATO M, IZUMI SI. - Effects of music therapy on behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review and meta-analysis. In: *Ageing Res Rev* 2013; Vol. 12: pp. 628–641.

VACCARO R., BALLABIO R., MOLteni V. ET AL. - Doll therapy intervention for women with dementia living in nursing homes: a randomized single-blind controlled trial protocol. In: *Trials* 2020, Vol. 21: p. 133.

- VAN DER STEEN JT, SMALING HJA, VAN DER WOUDE JC, BRUINSMA MS, SCHOLTEN RJPM, VINK AC. - Music-based therapeutic interventions for people with dementia. In: *Cochrane Database Syst Rev.* 2018, 2018: 7.
- VAN HOOF J., AARTS M. P. J., RENSE C. G., & SCHOUTENS A. M. C. - Ambient bright light in dementia: Effects on behavior and circadian rhythmicity. In: *Building and Environment* 2009, Vol. 44(1): 146–155.
- VASSAR R - BACE1 inhibitor drugs in clinical trials for Alzheimer's disease. In: *Alzheimers Res Ther.* 2014; Vol. 6(9): p. 89.
- VERGHESE P.B., CASTELLANO J.M., HOLTZMAN D.M. - Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. In: *Lancet Neurol.*, 2011, Vol. 10(3), pp. 241-252.
- VERITY J. - Dolls in dementia care: bridging the divide. In: *Journal of Dementia Care.* 2006; Vol. 14(1): p. 25.
- VILLENEUVE S, REED BR, MADISON CM, WIRTH M, MARCHANT NL, KRIGER S, ET AL. - Vascular risk and Ab interact to reduce cortical thickness in AD vulnerable brain regions. In: *Neurology* 2014; Vol. 83: pp. 40–47.
- VINK A. C., BRUINSMA M. S. AND SCHOLTEN, R. - Music therapy for people with dementia (Review). In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Vol. 9: pp. 1–49.
- VISWANATHAN A, GREENBERG SM - Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. In: *Ann Neurol* 2011; Vol. 70: pp. 871–80.
- WEINER M.W., FRIEDL K.E., PACIFICO A., CHAPMAN J.C, JAFFEE, M.S., LITTLE D.M., MANLEY G.T., MCKEE A., PETERSEN R.C., PITMAN R.K., YAFFE K., ZETTERBERG H., OBANA R., BAIN L.J., CARRILLO M.C. - Military risk factors for Alzheimer's disease. In: *Alzheimers Dement.*, 2013, Vol. 9(4), pp. 445-451.
- WEITEN W., LLOYD M., LASHLEY R. - Psychology applied to modern life: adjustment in the 90s. (3d ed.). 1990. Pacific Grove, CA: Brooks/Cole Publishing.
- WELLER J., BUDSON A. - Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. In: *F1000Research* 2018, Vol. 7(F1000 Faculty Rev): p. 1161.
- WOODROW P.- Interventions for confusion and dementia. 2: reality orientation. In: *Br. J. Nurs.* 1998. Vol. 7 (17): pp. 1018–1020.

WOODS B, AGUIRRE E, SPECTOR AE, ORRELL M. - Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. In: *Cochrane Database Syst Rev* 2012; Vol. (2).

WOODS R.T., HOLDEN U. - Reality orientation. In: *Isaacs B., ed. Recent Advances in Geriatric Medicine, vol.2, Edinburgh:Churchill-Livingstone 1981, pp.281-296.*

WORTMANN M. DEMENTIA - a global health priority - highlights from an ADI and World Health Organization report. In: *Alzheimers Res Ther* 2012; Vol. 4: p. 40.

WU J., WANG Y. AND WANG, Z. - The effectiveness of massage and touch on behavioral and psychological symptoms of dementia: A quantitative systematic review and meta-analysis. In: *Journal of Advanced Nursing* 2017, Vol. 73(10): pp. 2283–2295.

XING SH, ZHU CX, ZHANG R, ET AL.- Huperzine a in the treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis. In: *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014; 2014: 363985.

XU B, SUI Y, ZHU C, YANG X, ZHOU J, LI L, ET AL. - Music intervention on cognitive dysfunction in healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. In: *Neurol Sci.* 2017, Vol. 38: pp. 983–92.

YAKIMICKI ML, EDWARDS NE, RICHARDS E, BECK AM. - Animalassisted intervention and dementia: a systematic review. In: *Clin Nurs Res*2018; Vol. 1.

YAN R., VASSAR R. - Targeting the β secretase BACE1 for Alzheimer's disease therapy. In: *Lancet Neurol.*, 2014, Vol. 13(3), pp. 319-329.

YOSHIYAMA K., ARITA H., & SUZUKI J. - The effect of aroma hand massage therapy for people with dementia. 2015. In: *Journal of Alternative & Complementary Medicine, Vol. 21(12), pp. 759–765.*

YUSTE J.E., TARRAGON E., CAMPUZANO C.M., ROS-BERNAL F. - Implications of glial nitric oxide in neurodegenerative diseases. In: *Front.Cell. Neurosci.*, 2015, Vol. 9, p. 322.

ZANETTI O., BIANCHETTI A., TRABUCCHI M.- La rete dei servizi per il paziente demente. In: *Zanetti E., Trabucchi M.: Aspetti cruciali del nursing geriatrico. Guido Gnocchi Editore, Napoli, 1995.*

ZHAO ZB, WU L, XIONG R, WANG LL, ZHANG B, WANG C, LI H, LIANG L, CHEN SD - MicroRNA-922 promotes tau phosphorylation by downregulating ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCHL1) expression in the pathogenesis of Alzheimer's disease. In: *Neuroscience* 2014, Vol. 275: pp. 232-237.

ZWIJSEN SA, SMALBRUGGE M, EEFSTING JA, ET AL. - Coming to grips with challenging behavior: A cluster randomized controlled trial on the effects of a multidisciplinary care program for challenging behavior in dementia. In: *J Am Med Dir Assoc* 2014; Vol. 15: p. 531.

RINGRAZIAMENTI

Nel momento in cui sto scrivendo questo capitolo finale, l'Italia e il mondo intero stanno attraversando una pandemia a causa del COVID-19, che ha stravolto la vita quotidiana di ogni persona.

Ringrazio innanzitutto i mie genitori, che mi hanno dato l'opportunità di frequentare l'università, dandomi fiducia e sostenendomi nei momenti più difficili.

Ringrazio la professoressa Traini e il Direttore Marcelli per l'aiuto e i consigli per la redazione della tesi, e tutto il corpo docenti e le tutor per i preziosi insegnamenti trasmessi nel corso di questi anni, con le loro lezioni e certificazioni.

Ringrazio tutti i miei ex-compagni di corso ormai infermieri, con cui ho instaurato una grande amicizia anche al di fuori dell'università: Federico, Gabiria, Marjus, Mattia, Laura, Francesca, Kekka, Alessandro, Giacomo, Massimiliano ed Emanuele.

Ringrazio inoltre tutti i miei amici al di fuori dell'università.

Grazie a tutti voi.