



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Infermieristica

**CANTANDO CONTRO IL TEMPO:
L'uso della musicoterapia nella
gestione dell'Alzheimer**

Relatore: Chiar.mo

Bacaloni Simona

Tesi di laurea di:

Pandolfi Gioia

Correlatore: Chiar.mo

Carpano Sabrina

A.A.2023/2024

Se solo si potesse,

quando si sente che la vecchiaia sta arrivando,
sprangere la porta e rispondere: “Non sono in casa”
e rifiutarsi di accoglierla!

(Da un antico brindisi cinese)

Sommario

Abstract

1.INTRODUZIONE	1
1.1Epidemiologia	3
1.2Prevalenza	4
1.3Incidenza	7
1.4 Mortalità.....	9
1.5 Prevenzione	13
1.2.1 IL MORBO DI ALZHEIMER.....	14
1.2.1.1 Quadro generale	14
1.2.1.2 Fisiopatologia.....	15
1.2.1.3Diagnosi.....	19
1.2.1.4 Fasi dell'alzheimer	20
1.2.1.5 Fattori di rischio della malattia di Alzheimer	22
1.2.1.6 Terapie farmacologiche.....	25
1.3.1APPROCCI NON FARMACOLOGICI.....	27
1.3.1.1 Categorie di interventi non farmacologici.....	29
2.OBIETTIVO	35
3.MATERIALI E METODI	35
4.RISULTATI.....	36
4.1 Musicoterapia.....	36
4.2Conservazione della memoria per la musica in AD.....	38
4.3Effetti terapeutici della musicoterapia per pazienti affetti da AD	39
4.4Potenziali meccanismi cerebrali alla base dei possibili effetti nell'AD.....	40
4.5 Studio di Almuth.....	42
5.CONCLUSIONI	45

Abstract

INTRODUZIONE

L'Alzheimer rappresenta una sfida crescente nella società moderna, con milioni di individui colpiti da questa malattia neurodegenerativa ogni anno. Questa ricerca esplora l'efficacia della musicoterapia nel gestire i sintomi dell'Alzheimer, concentrandosi sull'effetto della musica sul benessere cognitivo, emotivo e comportamentale dei pazienti.

OBIETTIVO

L'obiettivo di questa tesi è valutare l'efficacia della musicoterapia nel migliorare la qualità della vita e ridurre i sintomi comportamentali nei pazienti affetti da Alzheimer.

MATERIALI E METODI

E' stata condotta una revisione di letteratura: attraverso la consultazione delle banche dati di Medline con motore di ricerca Pubmed e Google Scholar aggiunti a testi con approccio al metodo Montessoriano in soggetti affetti da demenza come "Vivere con l'Alzheimer".

RISULTATI

La musicoterapia può favorire il recupero di ricordi, migliorare il benessere emotivo e ridurre i sintomi comportamentali legati alla malattia. I pazienti, attraverso l'ascolto o la partecipazione attiva, riescono a trovare sollievo da stati di ansia, depressione e agitazione, migliorando la qualità della vita.

CONCLUSIONI

La musicoterapia migliora il benessere dei pazienti con Alzheimer, riducendo ansia e sintomi comportamentali, e rafforzando i legami sociali.

KEYWORDS

music therapy, dementia, Alzheimer's.

1.INTRODUZIONE

L'invecchiamento della popolazione mondiale è un processo senza precedenti nella storia dell'umanità e una fonte di complessità per l'erogazione di assistenza sanitaria e sociale dal punto di vista della salute pubblica (Organizzazione Mondiale della Sanità,2015). L'aumento della longevità e della sopravvivenza ha portato ad un aumento della prevalenza di malattie croniche e ad una compressione della morbilità negli anziani. La demenza è una sindrome clinica comune a partire dai 65 anni, caratterizzata da una persistente compromissione delle funzioni mentali superiori che provoca un'alterazione della capacità dell'individuo di svolgere le attività della vita quotidiana in persone che non soffrono di alterazioni del livello di coscienza. Nel 2015 c'erano circa 47 milioni di persone affette da demenza nel mondo e, secondo le proiezioni demografiche, se l'attuale prevalenza della demenza rimane costante, entro il 2050 ci saranno circa 130 milioni di persone (Prince M. et al ,2015). Il costo economico della demenza per la società è molto alto; secondo una stima di Alzheimer's Disease International, nel 2010 il costo globale della malattia ammontava a 604.000 milioni di dollari e nel 2015 a 818.000 milioni, con un aumento quinquennale del 35% (Wino A. et al,2017).

Sebbene la demenza sia un'entità sindromica, esistono diversi sottotipi di demenza che differiscono per eziologia, presentazione, decorso clinico e disturbi associati. Il morbo di Alzheimer (AD), la demenza vascolare e le forme miste di AD con componente di coinvolgimento cerebrovascolare rappresentano i sottotipi più comuni. Altre forme di demenza, causate da danni cerebrali o dal consumo di sostanze tossiche, tra le altre, sono molto meno frequenti. Ad esempio, secondo i dati del Registro delle Demenze di Girona (Garre-Olmo J. et al,2009), che nel periodo 2007-2016 ha registrato 7.357 casi di demenza diagnosticati nei sette ospedali pubblici della regione sanitaria di Girona, l'AD, la demenza vascolare e la demenza mista (AD neurodegenerativa più la presenza di componente cerebrovascolare) hanno rappresentato il 76% di tutti i casi, mentre altri sottotipi di demenze neurodegenerative, come la demenza a corpi di Lewy e la demenza frontotemporale, non hanno raggiunto frequenze relative superiori al 5%. Inoltre, i

sottotipi di demenza causati da eziologie multiple, così come altre forme rare di demenza, avevano frequenze ancora più basse (ReDeGi,2016).

La demenza si divide in due categorie principali: 1) neurodegenerativa (precedentemente nota come irreversibile); 2) non neurodegenerativa (potenzialmente reversibili) (Fig. 1). Questa euristica è utile, anche se è limitata dalla sua semplicità. I pazienti con demenza possono avere, e spesso hanno, una serie di disturbi neurodegenerativi e non neurodegenerativi, che portano tutti a compromissione (J. Schneider. Et al,2007). Le malattie che deteriorano la funzione cognitiva senza alterare il funzionamento quotidiano, sia che venga diagnosticato precocemente o tardivamente, sono definite come "Lieve disturbo neurocognitivo" (secondo il DSM-V) e "Lieve deterioramento cognitivo".

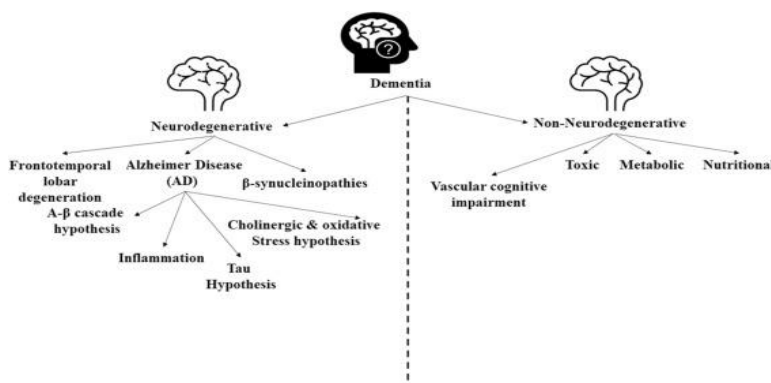


Figura 1. Vari bersagli terapeutici nella gestione della demenza.

La neuro degenerazione è considerata la causa primaria di demenza nelle persone adulte. Le demenze degenerative prevalenti tra la popolazione anziana includono il morbo di Alzheimer, la demenza a corpi di Lewy e vascolare, la degenerazione lobare frontotemporale e il morbo di Parkinson.

D'altra parte, carenze vitaminiche, tiroide ipoattiva (nota anche come ipotiroidismo), abuso cronico di alcol, disfunzione cognitiva con la chemioterapia, idrocefalo a pressione normale, infezioni virali come il virus dell'immunodeficienza umana, ematomi subdurali, tumore al cervello, lesioni cerebrali traumatiche (TBI) e infermità psichiatriche come l'ansia e la depressione perspicace sono responsabili del decadimento cognitivo lieve non neurodegenerativo.

1.1 Epidemiologia

Le informazioni sull'epidemiologia della demenza provengono da una varietà di fonti, tra cui studi epidemiologici basati sulla popolazione, cartelle cliniche ospedaliere e database di cartelle cliniche elettroniche o amministrative. Ognuna di queste fonti di informazione ha i suoi vantaggi e svantaggi. Da un lato, gli studi di coorte costituiti da campioni rappresentativi della popolazione sono stati quelli che hanno permesso di caratterizzare la prevalenza, l'incidenza, la mortalità e i fattori di rischio della demenza. Tuttavia, i risultati di questi studi sono soggetti a limitazioni geografiche e temporali della loro attuazione. D'altra parte, i dati epidemiologici provenienti dai sistemi informativi clinici degli operatori sanitari hanno lo svantaggio di incorporare sovrastime o sottostime a seconda delle pratiche diagnostiche specifico per ogni area.

Gli studi basati sulla popolazione sono iniziati negli anni '80 con l'obiettivo di fornire informazioni per lo sviluppo di politiche sanitarie e sociali tenendo conto dei cambiamenti demografici. In Europa, diversi studi basati sulla popolazione condotti in diversi paesi nell'ambito del consorzio EURODEM (European Studies of Dementia) hanno fornito dati comparabili sulla prevalenza e l'incidenza dei principali sottotipi di demenza e hanno favorito lo sviluppo della ricerca sui fattori di rischio della demenza (Hofman A. et al,1991). Negli Stati Uniti, sebbene a partire dagli anni '60 varie coorti di popolazione focalizzate sul processo di invecchiamento includessero misure della funzione cognitiva, la diagnosi di demenza faceva raramente parte delle variabili di esito. Durante gli anni '90, gli studi sulla demenza basati sulla popolazione sono diventati gradualmente più diffusi e studi specificamente progettati per quantificare l'epidemiologia della demenza sono stati condotti negli Stati Uniti, nei paesi dell'Europa orientale, in Australia, Canada, Giappone, Cina e Taiwan. Nel 2000 è stato costituito il 10/66 Dementia Research Group, un gruppo di ricercatori con un interesse per l'epidemiologia della demenza coordinato dall'Istituto di Psichiatria del King's College di Londra, che ha condotto studi epidemiologici armonizzati in America Latina, India, Cina, Nigeria e Sud Africa (Principe M.2000). Parallelamente allo sviluppo di studi

basati sulla popolazione, l'informatizzazione delle cartelle cliniche elettroniche negli ultimi decenni ha facilitato la possibilità di condurre studi epidemiologici con questi dati. Un esempio paradigmatico di questo approccio all'epidemiologia della demenza viene dagli studi basati sul Rochester Epidemiological Project (Edland SD. Et al,2002) o, più recentemente, sui database delle strutture di assistenza primaria e specialistica in diversi paesi europei (Perera G. et al,2018).

1.2 Prevalenza

Secondo una meta-analisi di 157 studi epidemiologici condotti tra il 1980 e il 2009 nel mondo, la prevalenza della demenza è, a seconda dell'area geografica, compresa tra il 5-8% per le persone di età superiore ai 60 anni, mostra un modello di crescita esponenziale con l'età, raddoppiando all'incirca ogni cinque anni, e una predominanza del sesso femminile (Principe M. et al, 2013) (Fig.2)

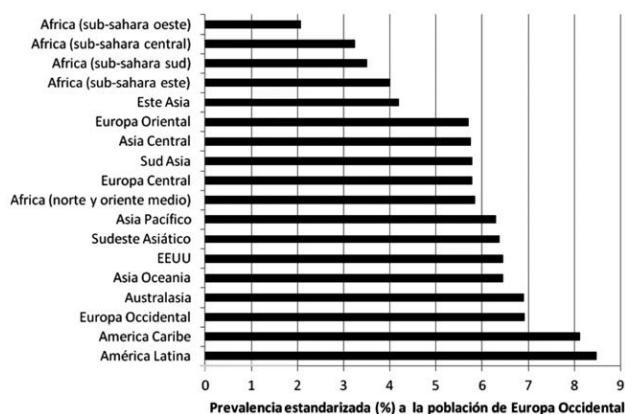


Figura 2. Stima della prevalenza della demenza nelle persone di età superiore ai 60 anni.

Un'altra meta-analisi mostra risultati simili, con una prevalenza puntuale del 4,8% e una prevalenza periodica del 6,9% nella popolazione comunitaria di età pari o superiore a 60 anni. Questo studio ha anche analizzato le cause dell'eterogeneità tra gli studi, con l'età, i criteri diagnostici e l'ambito geografico come fonti principali, mentre il sesso o la data di pubblicazione non erano variabili che hanno contribuito all'eterogeneità nella stima della prevalenza della demenza. (Fiest KM et al,2016).

In Spagna, recenti studi di popolazione porta a porta indicano prevalenze che vanno dal 9,4% (Gascón-Bayarri J et al,2017)all'8,5% (Tola-Arribas MA et al,2013)nelle persone di età superiore ai 70 anni e tra il 5,5% (Gavrila D. et al,2009)e il 5,8% (De Pedro-Cuesta J et al,2009)in quelle di età superiore ai 65 anni. In America Latina, un recente studio collaborativo basato su studi basati sulla popolazione condotti in aree urbane in sei paesi (Brasile, Cile, Cuba, Perù, Uruguay e Venezuela) tra il 1997 e il 2007 indica una prevalenza globale di demenza del 7,1% nelle persone di età superiore ai 65 anni.

Un altro studio, basato sul protocollo 10/66 Dementia Research Group, ha ottenuto stime della prevalenza della demenza nella popolazione di età pari o superiore a 65 anni in diversi paesi dell'America Latina più omogenei, con valori che vanno dal 6,2% al 7,3% per un'area urbana del Venezuela e un'area rurale del Messico, rispettivamente, e tra il 9,8% e il 12,6% per le aree urbane della Repubblica Dominicana e di Cuba (Rodriguez JLL et al,2008).

Per quanto riguarda la prevalenza della demenza, oltre all'importanza di disporre di dati accurati su frequenze specifiche per fascia di età e sesso, c'è attualmente un grande interesse nel poter determinare il decorso della prevalenza della demenza nel tempo man mano che nuove coorti di popolazione vengono incorporate negli strati di età a rischio per questa malattia. Uno studio recente ha analizzato i cambiamenti nella prevalenza della demenza da nove studi basati sulla popolazione condotti in Svezia, Francia, Spagna, Stati Uniti, Regno Unito e Giappone che hanno utilizzato una metodologia simile nel tempo e mostrano prevalenze stabili o leggermente in calo nel tempo (Wu YT et al,2017). In particolare, in Svezia, le prevalenze ottenute nello studio di Stoccolma per gli anni 1987 e 2001 sono state del 17,5% e del 17,9%, mentre quelle ottenute nello studio di Nordansting per gli anni 1995 e 2001 sono state del 21,8% e del 17,4%. In Spagna, non sono stati rilevati cambiamenti statisticamente significativi nella prevalenza complessiva della demenza dai dati del progetto ZARADEMP (5,2% nel 1988 e 3,9% nel 1994), sebbene vi sia stata una leggera diminuzione negli uomini (5,2% contro 2,3%) (Lobo A. et al,2007). Nel Regno Unito, i dati del Cognitive Function and Ageing Study tra il 1994 e il 2008 mostrano prevalenze dell'8,3% e del 6,3%. I dati per gli Stati Uniti dell'Health and Retraining Study tra il 2000 e il 2012 indicano una diminuzione del 25% della prevalenza della demenza, dall'11,6% all'8,8% nelle persone

di età superiore ai 65 anni (Langa KM et al,2017). In Giappone, cinque studi di prevalenza basati sulla popolazione condotti tra il 1985 e il 2012 hanno rilevato che a un aumento del 4,5% della prevalenza della demenza nelle persone di età superiore ai 64 anni, dal 6,8% all'11,3% (Ohara T. et al,2017).

Sebbene questi dati suggeriscano una stabilità o una leggera diminuzione della prevalenza, non devono essere dimenticati i potenziali bias informativi prodotti dalle procedure diagnostiche utilizzate. Così, secondo il Bordeaux Farmer Study (Grasset L. et al,2016), e secondo la diagnosi clinica di demenza, tra il 1998 e il 2007 è stato osservato un aumento della prevalenza, passando dal 5,7% al 12%. Tuttavia, se la diagnosi è stabilita da un algoritmo, le prevalenze ottenute sono rispettivamente del 23,8% e del 14,8%. Allo stesso modo, una meta-analisi di studi condotti in Cina tra il 1990 e il 2010 suggerisce un aumento della prevalenza della demenza, che è passata dall'1,8% e dal 42,1% per i gruppi di età 65-69 e 95-99, rispettivamente, a valori del 2,6% e del 60,5% dopo 20 anni (Chan KY. et al,2013). Tuttavia, un'altra meta-analisi di studi condotti in Cina mostra un'attenuazione dell'aumento della prevalenza che non raggiunge la significatività statistica quando i dati vengono aggiustati per le variazioni nei metodi diagnostici, suggerendo che l'incorporazione di criteri diagnostici per la demenza più inclusivi sarebbe responsabile dell'apparente aumento della prevalenza (Wu YT. et al,2015).

In relazione ai sottotipi di demenza, e in particolare per l'AD, una meta-analisi di otto studi europei basati sulla popolazione mostra una prevalenza del 5,1%, più frequente nelle donne (7,1% vs. 3,3%), e un aumento esponenziale con l'età (0,97% per 65-74 anni, 7,7% per 75-84 anni e 22,5% per ≥ 85 anni)]. Un'altra meta-analisi di 20 studi in diverse parti del mondo mostra una prevalenza puntuale e un periodo di AE rispettivamente del 4% e del 3% (Fiest KM. et al,2016). La demenza vascolare è il secondo sottotipo di demenza più comune dopo l'AD e in Europa, secondo i risultati del consorzio EUREDEM, la sua prevalenza si attesta all'1,4% nelle persone di età superiore ai 64 anni (Lobo A. et al,2000). In Spagna, sulla base della rianalisi degli studi epidemiologici effettuati tra il 1985 e il 2008, la prevalenza della demenza vascolare varia dall'1,2% nello studio El Prat e ZARADEMP al 5,1% nello studio di Girona (De Pedro-Cuesta J. et al,2009). I risultati dello studio DEMINVALL su un campione misto

di popolazione urbana-rurale (2009) indicano una prevalenza di demenza vascolare dello 0,4% senza differenze in base al sesso (Tola-Arribas MA. et al,2013). In America Latina, le stime della prevalenza della demenza vascolare sono dello 0,9% per uno studio in Brasile (Sczufca M. et al,2008), dell'1,9% a Cuba (Llibre JJ. et al,1999) e del 2,1% in Venezuela (Molero AE. et al,2007). Studi asiatici mostrano frequenze simili, che vanno dallo 0,6% in Sri Lanka al 2,1% (De Silva HA. et al,2003) in Corea del Sud (Je Cho M. et al,2003). Gli studi epidemiologici basati sulla popolazione su altri sottotipi di demenza meno comuni, come la demenza a corpi di Lewy o la demenza frontotemporale, sono scarsi e la qualità metodologica è più eterogenea. Una recente revisione sistematica stima che la prevalenza della demenza a corpi di Lewy sia compresa tra lo 0,02 % e il 33,3 % (Hogan DB. et al,2016), e un'altra stima la prevalenza della demenza frontotemporale tra lo 0,01% e il 4,61% (Hogan DB. et al,2016).

1.3 Incidenza

Per indagare se l'incidenza della demenza è cambiata negli ultimi 2 decenni è stato utilizzato lo studio di Rotterdam, un ampio studio di coorte basato sulla popolazione dei Paesi Bassi. Sono stati confrontati i tassi di incidenza specifici per età di demenza e mortalità in una coorte di persone anziane che ha iniziato nel 1990 e una coorte che ha iniziato nel 2000 (Hofman A. et al,2011). Inoltre sono stati confrontati i volumi cerebrali e la presenza di malattia dei piccoli vasi cerebrali tra i partecipanti di entrambe le sottocoorti che sono stati sottoposti a risonanza magnetica cerebrale 5 anni dopo l'ingresso nello studio (Hofman A. et al,2011).

Lo studio di Rotterdam è iniziato nel 1990 ed è stato condotto su tutti gli abitanti di età pari o superiore a 55 anni di Ommoord, un distretto di Rotterdam, nei Paesi Bassi. Lo studio è stato esteso nel 2000 con una nuova sottocoorte di persone che avevano raggiunto i 55 anni di età.(Hofman A. et al,2011)

I partecipanti sono stati sottoposti a screening per la demenza e alle visite di follow-up utilizzando un protocollo in 3 fasi(Ott A. et al,1998). Due brevi test cognitivi :Mini-Mental State Examination [MMSE](Folstein MF et al,1975) e Schema dello Stato Mentale Geriatrico [GMS](Copeland JR. et al,1976) che sono stati utilizzati per lo

screening di tutti i soggetti. I positivi allo screening (punteggio MMSE <26 o livello organico GMS >0) sono stati sottoposti all'esame Cambridge per i disturbi mentali degli anziani (Roth M. et al, 1976). I soggetti sospettati di demenza sono stati, se necessario, esaminati da un neuropsicologo (Ott A. et al, 1998).

La diagnosi di demenza è stata fatta in conformità con i criteri accettati a livello internazionale (*DSM-III-R*) da un gruppo di neurologo, neuropsicologo e medico ricercatore. (Associazione Psichiatrica Americana, 1987)

L'imaging cerebrale è stato eseguito nell'ambito del Rotterdam Scan Study. Nel 1995-1996, un sottogruppo casuale della sottocoorte del 1990 è stato invitato a sottoporsi a imaging cerebrale su uno scanner MRI da 1,5 T (Ikram MA. et al, 2008). Dal 2005 in poi, l'imaging MRI su uno scanner MRI da 1,5 T viene eseguito di routine come parte degli esami di base dello studio di Rotterdam (Ikram MA. et al, 2011). I dettagli del protocollo di imaging, dell'elaborazione delle immagini per la valutazione dell'atrofia cerebrale e della presenza di lesioni della sostanza bianca (WML) e della valutazione degli infarti lacunari e corticali.

I risultati riportando tassi di incidenza più bassi di demenza nella sottocoorte del 2000 rispetto alla sottocoorte del 1990, anche se non significativi. L'evidenza di una tendenza al calo dell'incidenza della demenza è stata ulteriormente supportata dall'osservazione che i partecipanti della sottocoorte del 2000 avevano in media meno atrofia cerebrale e meno malattia dei piccoli vasi cerebrali alla risonanza magnetica. Tali risultati sono in linea con un recente rapporto sulle tendenze nell'incidenza e nella prevalenza della demenza negli Stati Uniti, dove è stato osservato un calo dell'incidenza della demenza a Rochester tra il 1985 e il 1994. La variazione dei tassi di incidenza della demenza tra il 1985 e il 1994 è stata un calo del 3% all'anno, o un calo del 30% in 10 anni (Rocca WA. et al, 2011).

Ci sono diverse possibili spiegazioni che spiegano la diminuzione dell'incidenza della demenza. In primo luogo, la sotto coorte del 2000 era più istruita e l'istruzione superiore è stata associata a un esordio più tardivo della demenza (Brayne C. et al, 2010). Tuttavia, il livello di istruzione potrebbe non riflettere adeguatamente le capacità cognitive di una persona, quando si confrontano 2 diverse coorti di nascita. La coorte più anziana aveva

probabilmente meno possibilità di continuare gli studi dopo la scuola primaria, indipendentemente dalle loro capacità intellettive.

Una seconda spiegazione, proposta per la diminuzione dell'incidenza dell'ictus, è l'implementazione di trattamenti preventivi e la riduzione dei fattori di rischio vascolare a livello di popolazione. Nel nostro studio, tuttavia, a parte il fumo corrente, i fattori di rischio vascolare erano più prevalenti nella sottocoorte del 2000 rispetto alla sottocoorte del 1990. Questo, tuttavia, è stato accompagnato da un forte aumento dell'uso di farmaci antitrombotici e ipolipemizzanti. L'uso di statine è stato associato a un minor rischio di demenza nella nostra coorte (Haag MD. et al,2019).

L'ipotesi che il trattamento dei fattori vascolari possa ridurre il rischio di demenza è diventata più popolare negli ultimi anni. Tuttavia, una meta-analisi ha suggerito una riduzione del rischio del 13% con il trattamento antipertensivo (Peters R. et al,2008).

Infine, un calo dell'incidenza dell'ictus stesso potrebbe anche attribuire una diminuzione dell'incidenza della demenza, perché l'ictus è associato a un rischio più elevato di demenza indipendente da altri fattori di rischio vascolare (Leys D. et al,2005).

1.4 Mortalità

I tassi di mortalità e sopravvivenza globali e specifici sono indicatori epidemiologici altamente rilevanti dal punto di vista della salute pubblica per monitorare lo stato di salute delle popolazioni e descrivere le conseguenze negative delle malattie nel tempo, e contribuire alla pianificazione delle risorse sanitarie. Secondo i risultati del *Global Burden Disease Study*, l'AD e altre demenze sono un gruppo di malattie che nel periodo 1990-2013 hanno scalato un numero maggiore di posizioni tra le 50 principali cause di mortalità (Christopher P. et al,2015). Per i paesi dell'Europa occidentale, del Nord America e dei paesi sviluppati dell'Asia e del Pacifico, le demenze appaiono tra le prime 15 cause di anni persi (Gao S. et al,2016). La determinazione del rischio di sopravvivenza e mortalità dopo la diagnosi di demenza è una questione importante, sia per i medici che per i pazienti e le loro famiglie, e per i funzionari sanitari, poiché l'uso delle risorse disponibili dipenderà dall'aspettativa di vita dei pazienti e avere stime accurate ci consente di determinare la durata del consumo di risorse (Clay TH. et

al,2005). Attualmente non c'è dubbio che la demenza aumenti il rischio di mortalità e abbiamo informazioni solide sulla demenza in generale e sulla sua gravità. Tuttavia, la sopravvivenza dopo la diagnosi è molto variabile, oscillando in media tra 1,1 e 8,5 anni, e non disponiamo di strumenti clinici che contribuiscano a fare stime accurate per ogni singolo caso. La presenza di importanti interazioni con altre variabili, come il sesso, l'età, la comorbilità concomitante del paziente, la gravità della demenza alla diagnosi o il sottotipo di demenza, contribuiscono alla debolezza delle previsioni cliniche (Brodaty H. et al ,2012). Tuttavia, gli studi che hanno esaminato la sopravvivenza in relazione alla demenza concordano sul fatto che si tratta di una patologia che aumenta il rischio di mortalità rispetto agli individui sani (Guehne U. et al,2005). I primi studi condotti negli anni '80 si basavano su campioni di pazienti provenienti da cliniche o pazienti istituzionalizzati e presentavano un evidente bias di selezione, ma nell'ultimo decennio studi epidemiologici basati sulla popolazione hanno permesso di quantificare il contributo della demenza alla mortalità. Il rischio di mortalità attribuibile alla popolazione, cioè la percentuale di decessi nella popolazione generale di età superiore ai 64 anni che verrebbero evitati se la demenza fosse eliminata, è superiore al 10%. Il rischio attribuibile alla popolazione è un parametro valido per determinare il vero impatto di una malattia sulla popolazione nel suo complesso (Agüero-Torres H. et al,1999). Uno dei primi studi, condotto in Svezia e pubblicato nel 1999, ha determinato che il 14% di tutti i decessi erano attribuibili alla demenza in un campione comunitario di persone di età superiore ai 76 anni dopo aver controllato l'effetto delle variabili sociodemografiche e della comorbilità (Northridge ME. ,1995). Un altro studio con caratteristiche simili, anch'esso condotto in Svezia, ha ottenuto un rischio attribuibile a livello di popolazione del 16% e del 15% per l'AD e la demenza vascolare, rispettivamente, per gli uomini e del 29% e del 20%, rispettivamente, per le donne (Aevarsson O. et al,1998). Lo studio condotto dal nostro gruppo nella provincia di Girona su un campione di pazienti di età superiore ai 74 anni avevano un rischio attribuibile alla popolazione dell'11,3% (Llinàs-Regla J.et al,2008). I risultati dello studio NEDICES mostrano che l'11,3% di tutti i decessi di una coorte di 5.278 partecipanti seguiti per 13 anni erano attribuibili alla demenza (Villarejo A.et al,2011).

Non ci sono molti studi che hanno confrontato il rischio di mortalità tra diversi sottotipi di demenza e la maggior parte di essi ha confrontato solo due o tre sottotipi di demenza

al massimo. Solo due studi su campioni clinici (Xie J. et al,2008) e uno studio basato sulla popolazione hanno confrontato un gruppo più ampio di sottotipi diagnostici (Matsui Y. et al,2009). Sono stati recentemente pubblicati i risultati di uno studio basato sul registro svedese della demenza, che ha effettuato il più ampio confronto della mortalità associata a otto diversi sottotipi di demenza su un campione di 15.209 casi registrati tra il 2007 e il 2012 (Garcia-Ptacek S. et al,2014). Secondo i dati ottenuti, le demenze frontotemporali e le demenze a corpi di Lewy erano i sottotipi con il più alto rischio di mortalità. Oltre al sottotipo di demenza, ci sono altri fattori demografici e clinici che sono stati associati a un aumento del rischio di mortalità nei pazienti con demenza. Tra i fattori demografici, l'età avanzata e il sesso maschile diminuiscono la sopravvivenza e, tra i fattori clinici, anche l'aumento della gravità della demenza e della comorbilità, nonché le scarse prestazioni cognitive, aumentano il rischio di mortalità. Alcuni autori hanno proposto che l'associazione di queste variabili con il rischio di mortalità potrebbe essere diversa a seconda del sottotipo di demenza. Anche il trattamento con farmaci antipsicotici, da un lato, e il trattamento con anticolinesterasici, dall'altro, sono stati collegati alla mortalità e alla sopravvivenza nei pazienti con demenza. Per quanto riguarda il primo gruppo di farmaci, negli ultimi anni c'è stato un crescente interesse e preoccupazione per la loro sicurezza. Nel 2004, l'Agenzia spagnola per i medicinali ha pubblicato due avvisi che avvertono del rischio di morte correlata all'ictus nei pazienti con demenza, e nel 2005, la Food and Drug Administration degli Stati Uniti ha anche pubblicato una nota che avverte del rischio di ictus nei pazienti anziani e nei pazienti con demenza trattati con questi farmaci. Ci sono risultati divergenti negli studi che hanno analizzato l'effetto di diversi farmaci antipsicotici atipici sull'aumento della mortalità. Una meta-analisi di sei studi clinici non ha mostrato alcun aumento della mortalità nel gruppo di pazienti con demenza che erano stati trattati con risperidone rispetto al gruppo di controllo trattato con placebo (Haupt M. et al,2006). D'altra parte, un'altra meta-analisi ha mostrato un aumento della mortalità da olanzapina rispetto al placebo, sebbene non sembri essere superiore a quello degli antipsicotici convenzionali o del risperidone (Haupt M. et al,2006).

Nonostante il potenziale rischio di mortalità, gli antipsicotici atipici continuano ad essere raccomandati come strategia terapeutica quando esiste un rischio identificabile di autolesionismo o eteroaggressività, quando il disagio in famiglia è significativo o

quando altre alternative terapeutiche hanno fallito. Al momento, non ci sono dati conclusivi sul fatto che l'aumento del rischio di mortalità sia simile per tutti gli antipsicotici atipici e se tutti condividano gli stessi meccanismi fisiopatologici.

Per quanto riguarda il secondo gruppo di farmaci, l'anticolinesterasi, l'interesse risiede nel loro effetto positivo sulla sopravvivenza dei pazienti con demenza.

Le anticolinesterasi sono utilizzate per il trattamento sintomatico dell'AD e hanno dimostrato di ridurre l'istituzionalizzazione e il carico del caregiver e possono ridurre la mortalità nei pazienti istituzionalizzati (Gasper MC. et al,2005). Il numero di studi su questo tema è limitato e i lavori sono metodologicamente eterogenei. Un altro studio ha rilevato un ritardo nell'istituzionalizzazione dei pazienti in strutture di lunga degenza, ma non ha rilevato alcun effetto sull'aspettativa di vita dei pazienti (Lopez OL. et al, 2002). Recentemente, tuttavia, due studi hanno dimostrato una riduzione del rischio di mortalità. I risultati ottenuti dal registro svedese della demenza hanno dimostrato che i pazienti trattati con anticolinesterasi avevano un minor rischio di mortalità, nonché una minore incidenza di infarto del miocardio (Nordström P. et al ,2013). Un altro studio retrospettivo condotto in Giappone ha mostrato che l'aspettativa di vita per i pazienti con AD trattati con donepezil era di 7,9 anni, mentre quella dei pazienti non trattati era di 5,3 anni, e queste differenze sono state controllate per età, sesso e uso di farmaci antipsicotici (Meguro K. et al,2014).

In sintesi, da un punto di vista epidemiologico, le informazioni disponibili sulla sopravvivenza e sulla mortalità associate alla demenza e ai diversi sottotipi sono limitate. Da un punto di vista clinico, l'effetto di diverse variabili, come l'età o la comorbilità, sulla prognosi di vita è incerto. Dal punto di vista della salute pubblica, le conseguenze dei trattamenti farmacologici sulla sopravvivenza e sulla mortalità dei pazienti sono contraddittorie o inconcludenti.

Ci sono cinque opzioni di trattamento per trattare i sintomi cognitivi dell'AD negli Stati Uniti, la più recente delle quali (memantina) è stata approvata più di un decennio fa (Cummings JL. et al,2014). Quattro dei cinque trattamenti standard di cura sono autorizzati anche nell'Unione Europea; questi includono tre inibitori della colinesterasi

(donepezil, galantamina e rivastigmina) e un antagonista del recettore N-metil-D-aspartato (memantina). Nel 2014, una quinta opzione di trattamento consistente in una combinazione a dose fissa con donepezil e memantina è stata approvata per il trattamento di pazienti con demenza da moderata a grave che sono in terapia stabile con donepezil (Namzaric,2016). La maggior parte degli agenti terapeutici in fase di sviluppo negli ultimi 15 anni ha fallito; L'AD è tra le aree terapeutiche meno servite per i trattamenti farmacologici. Quasi tutti gli studi condotti fino ad oggi sono stati studi in monoterapia che hanno confrontato un agente attivo con placebo con o senza un agente standard di base, come gli inibitori della colinesterasi o la memantina.

A causa della limitata efficacia dell'attuale terapia farmacologica e con la consapevolezza che la cura delle persone con AD e demenza richiede il coinvolgimento di un gran numero di professionisti (ad esempio, psicologi, terapisti occupazionali, ecc.) e caregiver per offrire una gestione completa e individualizzata, la ricerca si è concentrata sul trattamento non farmacologico (NPT). L'NPT può migliorare la funzione, l'indipendenza e la qualità della vita (QoL) in accordo con la classificazione internazionale del funzionamento, della disabilità e della salute (ICF) (oms,2001), è non invasivo, sicuro e ha pochi effetti collaterali (Poulos CJ. et al,2017). L'NPT comprende un'ampia gamma di interventi per migliorare i sintomi dei pazienti, ridurre lo stress degli operatori sanitari e migliorare l'ambiente. Il TNP si basa su diverse metodologie, che vanno da approcci più semplici (ad esempio, interventi ambientali) ad approcci complessi (ad esempio, realtà virtuale, domotica) (McDermott O. et al,2018). Questi interventi non hanno lo scopo di influenzare i meccanismi fisiopatologici sottostanti ma di mantenere la funzione e la partecipazione il più a lungo possibile, man mano che la malattia progredisce, riducendo così la disabilità e migliorando la qualità della vita del paziente e del caregiver.

1.5 Prevenzione

Attualmente, si presume che solo le misure preventive abbiano un effetto sulla riduzione della prevalenza. Sono state proposte numerose misure di promozione della salute per ridurre il rischio di demenza (Livingston G. et al,2020). In linea con la riduzione del rischio individuale di malattie cardiovascolari, l'enfasi è posta sul possibile effetto

dell'attività fisica, sulla prevenzione dei traumi cranici, sulla cessazione del fumo, su una dieta sana, sull'assunzione moderata di alcol, sul controllo del peso e della pressione sanguigna, sulla buona regolazione del diabete mellito e sui dispositivi di assistenza per la perdita dell'udito. Inoltre, sappiamo che l'istruzione aumenta la riserva cognitiva e quindi protegge dal declino cognitivo (Livingston G. et al,2017).

1.2.1 IL MORBO DI ALZHEIMER

1.2.1.1 Quadro generale

La malattia di Alzheimer è considerata la più grande demenza neurodegenerativa, che colpisce principalmente la popolazione anziana (5-6% di quelli di età pari o superiore a 65 anni e fino al 30% di quelli di età pari o superiore a 85 anni) (L. Hebert. Et al,2010). Si stima che quasi il 5% di tutti i casi di malattia di Alzheimer abbia un esordio precoce, cioè in individui di età inferiore ai 65 anni (M. Mendez. 2017).

La malattia inizia spesso con una progressiva perdita di memoria; tuttavia, in rari casi, prevalgono sintomi comportamentali, visuospatiali o linguistici. Dopo l'inizio dei sintomi, il periodo medio di sopravvivenza per la malattia di Alzheimer è di 10-12 anni. I modelli recenti di malattia di Alzheimer contengono un periodo "preclinico" caratterizzato dalla progressiva deposizione di proteina beta-amiloide (A β), placche amiloidi (chiamate anche placche neuritiche o placche amiloidi) e grovigli neurofibrillari (NFT) che inizia 20 anni con la manifestarsi dei sintomi (Dubois et al,2016). I pazienti possono dimostrare una leggera dimenticanza o occasionalmente ripetere storie all'inizio, così come rabbia, apatia o umore depresso. La malattia di Alzheimer prodromica, nota anche come decadimento cognitivo lieve, è una fase in cui i soggetti (individui con malattia) o i membri della famiglia rilevano i sintomi prima dell'insorgenza di qualsiasi compromissione funzionale (Langa, D.et al,2014). Man mano che la malattia progredisce, le scansioni MRI del cervello possono rivelare l'atrofia del lobo temporale mediale, che colpisce le aree ippocampali con i tessuti circostanti. Inoltre, la scansione con fluorodesossiglucosio-PET indica un ridotto consumo di glucosio cerebrale nel cervello (temporo-parietale bilaterale) e una tomografia a emissione di positroni amiloide (PET) dimostra la deposizione di placca in

varie aree. La diagnosi patologica della malattia di Alzheimer viene effettuata misurando le quantità di due proteine: la proteina tau fosforilata e le proteine beta amiloidi. Nella fase preclinica, i marcatori biologici del liquido cerebrospinale mostrano concentrazioni più elevate e ridotte di queste due proteine (B. Olsson et al, 2016).

1.2.1.2 Fisiopatologia

La fisiopatologia completa della malattia di Alzheimer non è ancora chiara a causa della complessità del cervello umano, della scarsità di modelli animali appropriati e di altri strumenti di ricerca. Sono state presentate molteplici teorie relative alle proteine (amiloidi-beta e Tau), all'infiammazione e al danno neuronale colinergico come causa del morbo di Alzheimer, con conseguente molto lavoro che è stato dedicato allo sviluppo di farmaci anti-AD basati su questi concetti. Sono state ipotizzate 4 ipotesi:

1) Ipotesi della cascata dell'amiloidi-beta ($A\beta$)

Secondo questa ipotesi, l'accumulo di amiloide β proteina/peptide (componente chiave delle placche) nel parenchima cerebrale è considerato la gestione della patologia di Alzheimer. Questo accumulo porta anche a grovigli neurofibrillari intraneuronali (NFT), danni vascolari, perdita di cellule e demenza. Di conseguenza, i peptidi amiloidi sono stati a lungo considerati un possibile obiettivo per il morbo di Alzheimer, che è stato oggetto di sviluppo di nuovi trattamenti negli ultimi due decenni (J. Cummings. Et al, 2016). La procedura più diretta della terapia anti- $A\beta$ (Fig.3) è utile per limitare la produzione di $A\beta$ attraverso la secretasi. Si è visto, però, che la maggior parte dei malati con AD sporadico non ha un eccesso di proteina precursore dell'amiloidi. Inoltre, le isoforme di $A\beta$ possono avere una funzione cruciale nella regolazione del rilascio di neurotrasmettitori nelle sinapsi dell'ippocampo (E. Abramov. et al, 2009). Di conseguenza, limitare la produzione di $A\beta$ può presentare una serie di difficoltà.

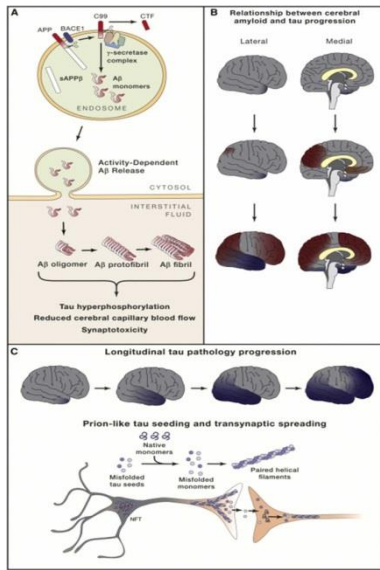


Figura 3.

Ruoli dell'amiloide-beta (A) Produzione di A β da APP (B) Aggregazione di tau nel cervello (C) Diffusione di tau nel cervello.

2) Ipotesi Tau

La tau è anche osservata nei grovigli neuro fibrillari, che sono considerati il simbolo intracellulare dell'AD. La tau, una proteina associata ai microtubuli, funziona come una proteina di supporto nota anche come regolatore cruciale nei neuroni (in particolare negli assoni). L'accumulo di Tau porta alla neuro degenerazione compromettendo gli assoni dei neuroni in situazioni anomale (Fig.4). Con la delusione di più farmaci mirati all'A β per l'AD, i ricercatori stanno ora prestando maggiore attenzione alle possibilità terapeutiche del targeting della tau, soprattutto quando gli studi sui biomarcatori suggeriscono che la patologia della tau è più direttamente collegata alla progressione del disturbo (M. Brier. Et al,2016).

Le opzioni per colpire la tau consistono nell'inibizione dell'accumulo di tau (attraverso vaccini tau), nella stabilizzazione dei microtubuli e nella regolazione delle fosfatasi e chinasi tau. La maggior parte di queste iniziative, tuttavia, non ha avuto successo negli studi medici. Ad esempio, TRx0237, un bloccante dell'accumulo di tau, è stato rilevato senza successo negli studi di fase III (S. Gauthier et al,2016). I vaccini attivi mirati alla tau (ACI35 e AADvac-1) e i vaccini inattivi mirati alla tau come (RG6100 e ABBv-8E12) sono attualmente in fase di studio in studi clinici di fase I e II (P. Novak et

al,2017). Nelle persone affette da malattia di Alzheimer (AD) da lieve a moderata, l'immunoglobulina per via endovenosa (IVIG) è l'unica vaccinazione passiva valutata negli studi clinici di fase III, che non riesce a soddisfare gli obiettivi finali chiave (C. Li et al,2017). Altri metodi mirati alla tau per l'AD, come la stabilizzazione dei microtubuli e la manipolazione delle chinasi e della fosfatasi, sono stati studiati solo di recente nella ricerca preclinica. La carenza di marcatori biologici robusti e affidabili per l'analisi e il monitoraggio della risposta; Inoltre, il restringimento della barriera emato-encefalica rende difficile la terapia mirata alla tau in generale.

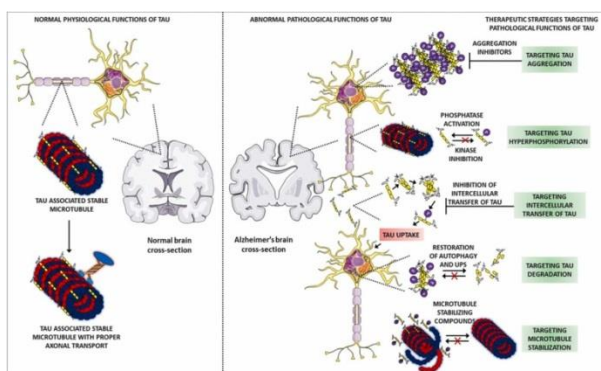


Figura 4. Confronto delle funzioni patologiche normali e anomale delle proteine Tau.

3)Ipotesi dell'infiammazione

I segni distintivi della malattia di Alzheimer sono la gliosi reattiva e la neuro infiammazione. Le indagini genomiche e trascrittomie emergenti (W. Song. Et al,2016) hanno rafforzato l'idea che i percorsi correlati alla microglia siano cruciali per il rischio e la patogenesi dell'AD. Secondo i dati di montaggio, la microglia svolge un ruolo chiave nella perdita sinaptica precoce, che si sta evolvendo come partecipante chiave in numerosi disturbi di neurodegenerazione come l'AD, secondo i dati di montaggio (Fig.5). Oltre a questo, TREM2 e il sistema del complemento rappresentano anche la potatura sinaptica precoce (S. Hong et al;2016). L'apprendimento e la memoria sono entrambi guidati dalla plasticità sinaptica dipendente dall'attività e a lungo termine, che influisce sulla memoria a lungo termine (T. Bliss et al;2014). La microglia e gli astrociti reattivi formeranno quindi un anello attorno alle placche amiloidi, secernendo una serie di citochine pro-infiammatorie. Si ritiene che questi eventi siano un fattore importante nell'insorgenza della malattia di Alzheimer. Negli studi clinici, i FANS non hanno dimostrato benefici adeguati a causa della complessa connessione tra l'immunità

nativa e la patogenesi dell'AD e, a seconda della situazione, la risposta del sistema immunitario può essere dannosa o benefica (J. Chen et al;2017).

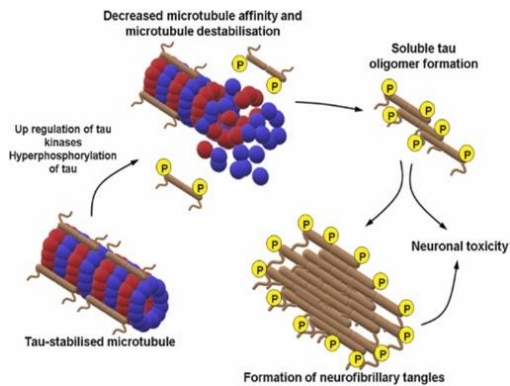


Figura 4. Formazione di grovigli neurofibrillari nel cervello.

4)Ipotesi colinergica e ipotesi dello stress ossidativo

Il neurotrasmettitore acetilcolina (ACh), rilasciato dai neuroni colinergici, svolge un ruolo cruciale in un'ampia gamma di funzioni fisiologiche come l'attenzione, la risposta allo stress, il processo di apprendimento, la memoria, la regolazione del ciclo del sonno e le risposte sensoriali (A. Fine et al,1997). Si pensava che la morte o l'interruzione dei neuroni colinergici fosse un'alterazione patogena cruciale legata alla compromissione dei processi cognitivi nell'AD (Fig. 5).Di conseguenza, la teoria colinergica è stata inizialmente studiata nella gestione della malattia di Alzheimer con inibitori della colinesterasi. La tacrina, un inibitore dell'acetilcolinesterasi o colinesterasi, è stato il principale farmaco anti-AD negli studi clinici (W. Summers et al,1986) ma questo è stato interrotto dal mercato nel 2012 a causa di effetti avversi significativi (epatotossicità). Nonostante il fatto che la prevenzione della colinesterasi sia un farmaco di sollievo indicativo con pochi benefici, è ora la terapia terapeutica più comunemente accessibile, fornendo speranza alle vittime ansiose dell'Alzheimer.

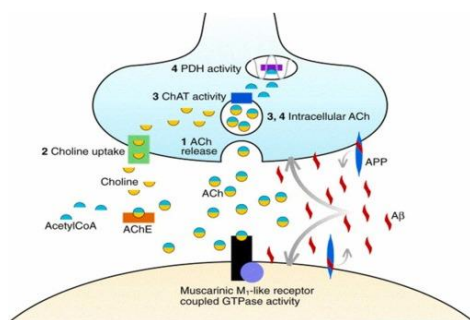


Figura 5. : Ipotesi colinergica.

1.2.1.3 Diagnosi

La maggior parte delle persone con sintomi cognitivi deve essere valutata dal servizio sanitario comunale (Direzione norvegese della sanità,2021). La valutazione di base della demenza inizia con il medico di famiglia o la casa di cura, spesso in collaborazione con un team interdisciplinare istituito dalla maggior parte dei comuni norvegesi. In casi particolari, la valutazione deve essere effettuata presso il servizio sanitario specialistico. Questo vale per i più giovani, le persone con altri background culturali o disabilità intellettive, nonché per i sintomi difficili e atipici. Può essere opportuno rivolgersi ai reparti di psichiatria neurologica, geriatrica e della terza età. La diagnosi di demenza si basa su una combinazione di informazioni anamnestiche (anche da parte dell'intervistato), presentazione dei sintomi, test cognitivi, esame somatico ed esami strutturali e funzionali del cervello.

Esami del liquido cerebrospinale

I livelli di amiloide solubile, tau fosforilata e tau totale possono essere misurati nel liquido cerebrospinale e utilizzati a scopo diagnostico. Esiste una relazione inversa tra l'amiloide del liquido cerebrospinale e le placche di amiloide nel cervello. I livelli di amiloide solubile sono più bassi nelle persone con malattia di Alzheimer ma diminuiscono anche leggermente con l'aumentare dell'età (Jansen WJ. et al,2015). Le persone con demenza a corpi di Lewy, demenza vascolare e demenza frontotemporale possono anche avere livelli di amiloide leggermente più bassi (Schoonenboom NS. et al ,2012). La tau totale è un marcatore aspecifico di danno neuronale e aumenta in molte condizioni. Quando si interpretano le risposte dei marcatori di demenza, non si dovrebbero enfatizzare i singoli risultati, ma vederli nel contesto. Almeno due marcatori su tre dovrebbero essere patologici quando viene fatta una diagnosi di malattia di Alzheimer (Blennow K. et al ,2015).

I marcatori di demenza possono essere utilizzati come strumento diagnostico, ma non per la classificazione dello stadio clinico o come misura prognostica.

Rilievi d'immagine

I cambiamenti cerebrali iniziano nella maggior parte delle persone nella corteccia entorinale. Nei casi classici, la risonanza magnetica per immagini (MRI) del cervello (eventualmente tomografia computerizzata (TC) in caso di controindicazione alla risonanza magnetica) può rivelare un'atrofia dell'ippocampo nei lobi temporali mediali, graduata da 0 (nessuna atrofia) a 4 (atrofia pronunciata) (Scheltens P. et al,1992).

La tomografia a emissione di positroni con desossiglucosio marcato con fluoro-18 (FDG PET) che misura l'attività metabolica nel cervello può essere utilizzata, soprattutto quando i risultati della risonanza magnetica sono meno pronunciati e la diagnosi è incerta. Nella malattia di Alzheimer, la riduzione del metabolismo è tipicamente osservata temporoparieticamente.

La PET amiloide con flutemetamolo può essere presa in considerazione quando la puntura lombare non è consigliabile. Questo studio rileva i depositi di amiloide nella corteccia. È importante essere consapevoli del fatto che la deposizione di amiloide è comune con l'avanzare dell'età e il risultato deve quindi essere visto nel contesto della clinica e dell'età del paziente.

La ricerca è in corso anche su altri marcatori nel liquido cerebrospinale (Palmqvist S. et al,2019). I test diagnostici basati sul sangue aumenterebbero la disponibilità e ridurrebbero i costi. Attualmente non esistono marcatori ematici con una buona validità, ma sono in fase di sviluppo metodi per misurare l'amiloide e la tau fosforilata nel siero (Cullen NC. et al,2002).

1.2.1.4 Fasi dell'alzheimer

Di solito, riconosciamo tre stadi della malattia di Alzheimer: stadio lieve (precoce), stadio moderato e severo. Nella fase lieve, gli individui con AD hanno difficoltà con i ricordi episodici recenti, mentre le difficoltà con i ricordi del lontano passato sono minime o nulle. Un sintomo precoce comune nell'AD, il disturbo del linguaggio, è generalmente lieve. Il lento declino delle abilità visuospatiali si verifica in modo simile nelle fasi iniziali della demenza, la disfunzione esecutiva inizia nelle fasi di predemenza. Queste menomazioni peggiorano nel corso della malattia. La memoria di

lavoro e semantica viene mantenuta fino a una fase successiva del processo patologico. Nella fase iniziale dell'AD una persona può vivere in modo autonomo, può ancora lavorare ed essere attiva nella società. Le persone vicine alla persona colpita notano crescenti problemi nel linguaggio e nella memoria, difficoltà a smarrire o perdere oggetti, pianificare o organizzare (Alzheimer's Association,2017). Nella fase lieve dell'AD si possono riscontrare sintomi neuropsichiatrici come ansia, apatia, irritabilità e sintomi depressivi. L'anosognosia si manifesta spesso precocemente e porta un'altra complicazione nella cura quotidiana. L'esame neurologico è per lo più normale in questa fase.

Lo stadio moderato dell'Alzheimer è di solito il periodo più lungo del disturbo e può durare per anni. I pazienti hanno problemi con la memoria episodica, ma possono ancora ricordare dettagli essenziali della loro vita. Tutti gli aspetti delle funzioni cognitive sono influenzati. Le persone con AD spesso hanno bisogno di più cure. Altre persone possono notare sintomi come la dimenticanza degli eventi o della propria storia privata, dell'umore e dei cambiamenti comportamentali, soprattutto in situazioni difficili (ad es. ansia massiccia, sospettosità e deliri, comportamento compulsivo e ripetitivo, vagabondaggio) (M.A. Moscoso et al,2017). I pazienti non riescono a ricordare il proprio indirizzo o numero di telefono e spesso si sbagliano sulla situazione e sulla data. I custodi devono aiutarli nelle attività quotidiane e personali come la scelta di un abbigliamento adeguato, il bagno o la preparazione dei pasti. In questa fase possono manifestarsi una varietà di sintomi neuropsichiatrici e cambiamenti nei modelli di sonno.

Nella malattia di Alzheimer grave (in fase avanzata) i pazienti hanno comunemente bisogno di un ampio aiuto per le loro attività quotidiane e la cura personale. Tutte le abilità precedenti continuano a peggiorare. Gli individui perdono la capacità di gestire il proprio ambiente e il movimento, compresa la capacità di camminare e sedersi. I pazienti di solito diventano muti, incontinenti e costretti a letto. Durante questo periodo di malattia insorgono molteplici complicazioni come l'immobilità, la trombosi venosa profonda, la malnutrizione, il rischio di aspirazione del pasto e le infezioni, che spesso si trasformano nella causa diretta della morte. I riflessi patologici si trovano anche nella fase grave della malattia, come i riflessi di radice, di suzione e di prensione. (L.G. Apostolova,2016).

1.2.1.5 Fattori di rischio della malattia di Alzheimer

Il fattore di rischio più importante nella malattia di Alzheimer è l'invecchiamento. Gli individui più giovani raramente hanno questa malattia e la maggior parte dei casi di AD ha un esordio tardivo che inizia dopo i 65 anni di età (Guerreiro R. et al,2015). L'invecchiamento è un processo complesso e irreversibile che avviene attraverso più organi e sistemi cellulari con una riduzione del volume e del peso del cervello, una perdita di sinapsi e l'allargamento dei ventricoli in aree specifiche accompagnato da deposizione di SP e NFT. Inoltre, durante l'invecchiamento potrebbero emergere diverse condizioni come l'ipometabolismo del glucosio, la disomeostasi del colesterolo, la disfunzione dei mitocondri, la depressione e il declino cognitivo. Questi cambiamenti compaiono anche nel normale invecchiamento, il che rende difficile distinguere i casi all'inizio dell'AD (Riedel BC. Et al,2016). L'AD può essere suddiviso in base all'età di insorgenza in AD ad esordio precoce (EOAD), la forma rara con circa l'1-6% dei casi, in cui la maggior parte di essi sono AD familiari caratterizzati dall'aver più di un membro in più di una generazione con AD e varia da 30-60 o 65 anni. Il secondo tipo è l'AD ad insorgenza tardiva (LOAD), che è più comune con un'età di insorgenza superiore ai 65 anni. Entrambi i tipi possono verificarsi in persone che hanno una famiglia con una storia positiva di AD e famiglie con una malattia a insorgenza tardiva (Bekris L.M. et al,2010).Ci sono altri sei importanti fattori di rischio:

Il primo fattore di rischio sono i fattori genetici che sono stati scoperti nel corso degli anni e che svolgono un ruolo importante nello sviluppo dell'AD. Il 70% dei casi di AD era correlato a fattori genetici: la maggior parte dei casi di EOAD sono ereditati in modo autosomico dominante e mutazioni nei geni dominanti come la proteina precursore dell'amiloide (APP) sono associate all'AD (Van Cauwenberghe C. et al,2016).

Il secondo fattore di rischio è l'inquinamento atmosferico che oltre ad essere causa di malattie respiratorie e cardiovascolari ha una forte associazione con l'AD. Sei inquinanti atmosferici sono stati definiti dagli standard nazionali di qualità dell'aria ambiente (NAAQS) negli Stati Uniti come una minaccia per la salute umana, tra cui l'ozono (O₃),

ossidi di azoto (NO_x), monossido di carbonio (CO), particolato (PM), anidride solforosa (SO_2) e piombo. Studi su animali e modelli cellulari hanno dimostrato che un'esposizione ad alti livelli di inquinamento atmosferico può provocare un danno alla mucosa olfattiva e al bulbo, oltre che alla regione della corteccia frontale, simile a quello osservato nell'AD. Negli individui esposti agli inquinanti atmosferici, esiste un legame tra stress ossidativo, neuroinfiammazione e neurodegenerazione, con la presenza di placche iperfosforilate di tau e $\text{A}\beta$ nella corteccia frontale. L'inquinamento atmosferico può causare un aumento dell' $\text{A}\beta$ formazione, accumulo e compromissione della funzione cognitiva (Moulton P.V. et al, 2012).

Il terzo fattore di rischio è la dieta alimentare che svolge un ruolo molto importante nell'insorgenza dell'AD. Diversi integratori alimentari come antiossidanti, vitamine, polifenoli e pesce sono stati segnalati per ridurre il rischio di AD, mentre gli acidi grassi saturi e l'apporto calorico elevato sono stati associati ad un aumento del rischio di AD. La lavorazione degli alimenti provoca la degradazione dei micronutrienti sensibili al calore (ad esempio, vitamina C e folati), la perdita di grandi quantità di acqua e la formazione di prodotti secondari tossici (prodotti finali di glicazione avanzata, AGE). L'effetto tossico degli AGE è indicato come la loro capacità di indurre stress ossidativo e infiammazione modificando la struttura e la funzione dei recettori della superficie cellulare e delle proteine del corpo. Diversi studi hanno dimostrato che livelli sierici elevati di AGE sono associati al declino cognitivo e alla progressione dell'AD. Il recettore AGE (RAGE) si trova in diversi punti all'interno del corpo, tra cui microglia e astrociti, ed è stato stabilito per essere sovraespresso nel cervello dei pazienti con AD e fungere da trasportatore e recettore di superficie cellulare per $\text{A}\beta$ (Abate G. et al, 2017). La carenza di nutrienti come folati, vitamina B12 e vitamina D può causare una diminuzione della funzione cognitiva, oltre al fatto che i pazienti con AD soffrono di problemi associati all'alimentazione e alla deglutizione, che possono aumentare il rischio di malnutrizione (Koyama A. et al, 2016).

Il quarto fattore di rischio sono i metalli che si trovano in natura e nei sistemi biologici e possono essere suddivisi in biometalli che hanno una funzione fisiologica negli organismi viventi (ad esempio, rame, zinco e ferro) e metalli tossicologici che non

possiedono alcuna funzione biologica (ad esempio, alluminio e piombo) (Adlard P.A. et al,2006). L'alluminio è utilizzato in modo significativo in settori come alimenti trasformati, cosmetici, preparati medici, medicinali e altri. Nel corpo, l'alluminio è legato alla transferrina plasmatica e alle molecole di citrato che possono mediare il trasferimento dell'alluminio al cervello. Gli studi hanno dimostrato che l'Al si accumula nelle aree della corteccia, dell'ippocampo e del cervelletto, dove interagisce con le proteine e provoca l'aggregazione e la fosforilazione di proteine tau, caratteristica dell'AD. Il piombo compete con il sito di legame dei biometalli come il calcio e può attraversare rapidamente la barriera emato-encefalica (BBB), dove può modificare la differenziazione neurale e la sinaptogenesi e causare gravi danni. Gli studi hanno rivelato che un'esposizione acuta al piombo era associata all'AD e causava un aumento dell'espressione della β -secretasi e dell'accumulo di $A\beta$ (Huat T.J. et al,2019).

Il quinto fattore di rischio sono le malattie cardiovascolari, come l'ictus che è associato ad un aumento del rischio di demenza a causa di una perdita di tessuto neurale, che migliora l'effetto degenerativo e influenza la patologia amiloide e tau. La fibrillazione atriale provoca anche embolie che portano a ictus e a una diminuzione della memoria e delle funzioni cognitive. Inoltre, l'insufficienza cardiaca influisce sulla funzione di pompaggio del cuore e provoca un insufficiente afflusso di sangue al corpo e un'ipoperfusione del cervello che porta all'ipossia e al danno neurale. L'ipertensione è associata all'ispessimento delle pareti dei vasi e al restringimento del lume che riducono il flusso sanguigno cerebrale e, nei casi cronici, può causare edema cerebrale, che partecipano tutti come fattori di rischio per AD (Antos C.Y. et al,2017).

Il sesto fattore di rischio è l'obesità termine usato per indicare l'eccesso di grasso corporeo negli individui a causa del consumo di più calorie di quelle bruciate e può essere calcolato utilizzando l'indice di massa corporea (BMI). L'aumento del grasso corporeo è associato a una diminuzione dell'afflusso di sangue al cervello che promuove l'ischemia cerebrale, la perdita di memoria e la demenza vascolare. L'obesità, una dieta malsana e altri fattori possono causare una ridotta tolleranza al glucosio (IGT) o diabete, caratterizzato da iperglicemia che colpisce i tessuti periferici e i vasi sanguigni. L'iperglicemia cronica può indurre deterioramento cognitivo a causa dell'aumento

dell'accumulo di amiloide-beta, dello stress ossidativo, della disfunzione mitocondriale e della neuroinfiammazione. L'obesità è caratterizzata dall'aumento delle secrezioni di citochine pro-infiammatorie dal tessuto adiposo, che stimolano i macrofagi e i linfociti e alla fine portano a un'infiammazione locale e sistemica. Questa infiammazione favorisce l'insulino-resistenza, l'iperinsulinemia e, di conseguenza, l'iperglicemia. L'obesità è un noto fattore di rischio per il diabete di tipo 2, le malattie cardiovascolari e il cancro, che sono identificati come fattori di rischio per la demenza e l'AD. L'infiammazione cerebrale provoca un aumento della microglia e provoca una ridotta plasticità sinaptica e una compromissione della neurogenesi. La microglia può influenzare il substrato 1 del recettore dell'insulina (IRS-1) e bloccare la segnalazione intracellulare dell'insulina, che ha un ruolo importante nella salute neurale. Pertanto, l'alterazione dell'azione dell'insulina può provocare l'accumulo di A β e ridurre la degradazione della proteina tau associata all'AD [91,92].

1.2.1.6 Terapie farmacologiche

Gran parte della ricerca nell'AD nell'ultimo decennio è stata diretta verso una terapia modificante la malattia che altererà il decorso della malattia piuttosto che agire solo sui sintomi, tuttavia la mancanza di farmaci efficaci modificanti la malattia derivanti da questi studi riflette le sfide coinvolte nello sviluppo di un agente terapeutico con il potenziale di modificare il decorso di una malattia complessa come l'AD(Salomone S.et al;2012).Sono 2 i principi attivi per lo più utilizzati:

- Inibitori della colinesterasi: quello di prima generazione è la tacrina ma il suo uso è limitato a causa degli effetti collaterali epatotossici(Equipaggio FC;1994).Seguirono il donepezil, la rivastigmina e la galantamina. L'efficacia appare simile tra questi diversi agenti, quindi la scelta dovrebbe essere basata sul costo, sulla tolleranza individuale del paziente e sull'esperienza del medico. Donepezil viene prescritto a una dose iniziale di 5 mg la sera, aumentata a 10 mg dopo un mese, se appropriato(Istituto nazionale per l'eccellenza sanitaria e assistenziale ;2011). La risposta è misurata da una valutazione di migliore memoria, funzione o comportamento da parte del paziente o del caregiver: non

ha senso cercare di misurare il cambiamento con brevi programmi di stato mentale come il mini esame dello stato mentale, poiché questi non sono progettati per rilevare cambiamenti clinicamente rilevanti. Se non c'è risposta dopo tre mesi di trattamento, è ragionevole prendere in considerazione l'interruzione del farmaco in quella fase, anche se le opinioni al riguardo possono differire. Gli effetti collaterali comuni sono gastrointestinali, affaticamento e crampi muscolari e tutti i pazienti devono sottoporsi a un elettrocardiogramma prima di iniziare un inibitore della colinesterasi a causa del rischio di sindrome sinusale malata e altre anomalie della conduzione. Si deve prestare attenzione se si considera l'inizio di un inibitore della colinesterasi in una persona con una storia di ulcera peptica o duodenale. Un piccolo numero di pazienti può mostrare un peggioramento acuto della cognizione o agitazione all'inizio; In tal caso, il medicinale deve essere interrotto immediatamente. Gli effetti medi sulla cognizione e sulla funzione sono generalmente modesti e i tassi di risposta sono variabili, con circa un terzo dei pazienti che non mostra alcun beneficio e una percentuale minore (circa un quinto) che mostra un beneficio maggiore. Si prevede che circa un terzo dei pazienti potrebbe non tollerare un inibitore della colinesterasi a causa degli effetti collaterali (Birks JS.et al,2003).

- Memantina: blocca in modo non competitivo il recettore NMDA (Robinson DM.et al;2006) e quindi, può essere neuroprotettivo prevenendo la perdita di neuroni, oltre a migliorare i sintomi aiutando a ripristinare la funzione dei neuroni danneggiati. Viene inizialmente prescritta alla dose di 5 mg al giorno, aumentando settimanalmente di 5 mg fino a una dose massima di 20 mg(Istituto nazionale per l'eccellenza sanitaria e assistenziale ;2011). È generalmente ben tollerato, con meno effetti collaterali rispetto agli inibitori della colinesterasi, anche se possono verificarsi vertigini, mal di testa, sonnolenza, stitichezza e ipertensione.È stato dimostrato che la memantina ha benefici modesti nell'AD da moderato a grave, con poche prove a sostegno del suo uso nell'AD più lieve(Areosa SA. Et al,2003). Inoltre, l'aggiunta di memantina alla monoterapia

con donepezil può essere utile in quelli con AD in fase intermedia o che si stanno deteriorando cognitivamente(Atri A. et al,2013).

1.3.1 APPROCCI NON FARMACOLOGICI

Gli approcci non farmacologici comprendono una serie di interventi volti a ridurre i BPSD(Behaviour and Psychological Symproms of Dementia) che sono un insieme eterogeneo di reazioni psicologiche e psicopatologiche costituite da sintomi psichiatrici e disturbi comportamentali, comuni a tutti i tipi di demenza, specie alla malattia di Alzheimer, con una frequenza del 30-90%: la variabilità dipende dai diversi setting e dalle metodologie di rilevazione.

Spesso essi costituiscono causa di sofferenza e disagio sia per i malati stessi che per i loro caregivers e rappresentano la causa più frequente di ricovero in istituzione incidendo negativamente sulla qualità di vita. La loro rilevanza clinica è tale da anticipare la totale disabilità del malato: tutti gli studi concordano nel considerare la comparsa dei BPSD come la causa più frequente dell'accelerazione e della progressione della malattia verso la totale disabilità.

Inoltre, dal punto di vista sociale i BPSD aumentano notevolmente i costi di gestione del paziente dal punto di vista economico, ma anche emotivo e psico-logico.

Spesso sono proprio i diversi tipi di disturbi comportamentali e la sequenza con cui si manifestano ad aiutare il medico nella diagnosi del tipo di demenza.

Nella storia naturale della demenza di Alzheimer, i BPSD presentano una diversa frequenza nei diversi stadi della malattia: depressione, ansia e disturbi della personalità possono addirittura precedere l'esordio e comunque, sono più frequenti nel primo stadio della malattia.

Altri disturbi, quali per esempio agitazione, deliri ed allucinazioni, prevalgono invece in una fase più avanzata. Nella demenza a corpi di Lewy e nelle demenze fronto-temporali il suddetto ordine è spesso invertito. Nella demenza vascolare viene riportata una minore gravità dei BPSD.

I meccanismi patogenetici sono probabilmente polifattoriali, cioè di tipo biologico (dipendenti dalla sede in cui sono maggiormente localizzate le lesioni tipiche della malattia, da fattori genetici, dalla contemporanea presenza di altre malattie, dai neurotrasmettitori coinvolti), psichico (parrebbe importante la personalità premorbosa), interpersonale (lo stress del caregiver incide molto sull'insorgenza dei BPSD) e ambientali (un ambiente troppo rumoroso, poco illuminato o troppo illuminato, un cambiamento di residenza, possono scatenare dei BPSD).

In realtà, è importantissimo che sin dall'insorgenza dei BPSD si cerchi di individuare le potenziali cause somatiche ed ambientali scatenanti.

Negli ultimi anni la letteratura in campo di trattamento farmacologico dei BPSD è stata molto corposa, tuttavia la reale utilità dei farmaci nel trattamento dei BPSD è ancora oggetto di discussione, perché gli studi effettuati sottostimano l'importanza dei rapporti interpersonali (relazioni sociali, approcci assistenziali), delle caratteristiche del caregiver, del counselling, dei fattori ambientali, svalutando il reale disagio per il paziente con demenza.

Altri studi molto interessanti evidenziano il fatto che la gravità dei sintomi comportamentali dipenda maggiormente da variabili legate a chi assiste il paziente, più che a caratteristiche dell'assistito (Sink, Yaffe et al. JAGS, 2006).

Eppure i possibili interventi non farmacologici per i BPSD sono molto numerosi ed anche l'utilizzo di peculiari modalità assistenziali, quali per esempio il GentleCare o il Dementia Care Mapping, riduce notevolmente l'insorgenza dei BPSD (Moyra Jones, 1990, Ton Kitwood, 1992).

Sulla scorta dei molteplici studi sull'argomento sembrerebbe chiaro che l'approccio farmaceutico convenzionale con cui vengono trattate alcune tipologie di pazienti, risulta essere sterile in quanto scinde l'unità corpo-mente dell'individuo e non considera il lato psicologico del soggetto. Il paziente affetto da determinate patologie va trattato non solo dal medico, ma anche da figure che creino un collegamento tra l'ambiente esterno e il soggetto stesso, tenendo conto delle sue sensazioni e dei suoi stati d'animo e gli permettano di esprimersi nel miglior modo possibile e di affrontare al meglio il disagio psicologico derivante dalla malattia

Scopo delle terapie non farmacologiche non è la cura ma è quello di migliorare la qualità della vita delle persone, di sviluppare le loro qualità e risorse. A questo proposito è bene ricordare che: è riabilitazione qualunque intervento o costellazione di interventi che tendono a diminuire gli svantaggi sociali di un handicap fisico o psichico, e insieme a diminuire le barriere edificate dalla società nei confronti di tale handicap (Saraceno, 1986).

1.3.1.1 Categorie di interventi non farmacologici

Negli ultimi anni, c'è stato un crescente interesse per gli interventi non farmacologici per le persone con AD, a partire dalla crescente evidenza del ruolo delle caratteristiche individuali (ad esempio l'età e il livello di istruzione), gli stimoli ambientali (ad esempio l'impegno in attività familiari, professionali e ricreative), i fattori dello stile di vita (ad esempio l'esercizio fisico e la dieta equilibrata), la competenza e l'esperienza come agenti protettivi contro lo sviluppo della demenza (C. Bastin. Et al,2014). Inoltre, gli studi sulla plasticità del sistema nervoso centrale sulle connessioni cerebrali che cambiano con la riabilitazione (H. Hampel,2010)e la teoria della riserva cognitiva, ritenuti la quantità di danno cerebrale che può essere sostenuta prima di raggiungere una soglia di espressione clinica (L. Abbronzatura et al,2014)hanno indotto i ricercatori a concentrare la loro attenzione su interventi non farmacologici diversi dal trattamento farmacologico.

Gli interventi non farmacologici sono tecniche di prevenzione terziaria che non si escludono a vicenda ma sono complementari. Sottolineiamo che la gestione dell'AD nell'assistenza sanitaria può beneficiare di interventi non farmacologici che dovrebbero essere scelti in ogni caso specifico sulla base delle esigenze individuali, delle condizioni mediche, della resilienza e della compliance del paziente al trattamento, dei servizi sanitari e sociali disponibili e delle risorse professionali, dell'impegno e del supporto per la cura del caregiver. Sono inoltre necessarie linee guida di consenso per i terapeuti per determinare quando un particolare tipo di intervento non farmacologico non è più utile per i pazienti in relazione alla gravità del deterioramento cognitivo, della compromissione funzionale e dei sintomi comportamentali e psicologici. La scelta del miglior intervento non farmacologico deve partire da una valutazione

multidimensionale atta a evidenziare i punti di forza e di debolezza funzionali, comportamentali e neuropsicologici, al fine di aiutare i pazienti a prendere in carico la propria salute e alleviare lo stress del caregiver. Secondo le raccomandazioni del Ware Invitational Summit (A.S. Khachaturian et al,2012) assicurarsi che le persone con AD e i caregiver siano coinvolti nella loro cura e nel relativo processo decisionale, è ora riconosciuto come una componente fondamentale nello sviluppo di un sistema sanitario di alta qualità.

Gli interventi non farmacologici possono essere suddivisi in quattro categorie:

- Tecniche olistiche: orientamento alla realtà, terapia stimolazione cognitiva e terapia della reminiscenza.
- Psicoterapia breve: terapia psicodinamica
- Metodi cognitivi : es. recupero dilazionato
- Strategie alternative :Musicoterapia(MT)e Terapia della luce intensa.

Orientamento alla realtà

Descritta per la prima volta nel 1966 da Taulbee e Folsom (L.R. Taulbee et al,1996) la terapia RO è uno degli interventi psicosociali più popolari nella gestione della demenza, in particolare per l'AD (O. Zanetti et al,2002). È stato concepito per individui con stato confusionale, anche se la sua vera origine era legata alla riabilitazione dei veterani di guerra disturbati. Specifiche procedure RO possono aiutare i pazienti ad aumentare le loro capacità cognitive residue e a mantenere l'interazione sociale (G. Onder et al,2005). L'osmosi inversa si basa sulla stimolazione neurosensoriale e il suo obiettivo principale è quello di riorientare temporalmente e spazialmente i pazienti. Può essere fatto in due modi complementari. Un RO informale che va avanti per tutto il tempo in cui il personale di cura trasmette al paziente continue informazioni di base su *chi* e *dove* si trova e che ore sono. Un RO formale o di classe, in cui i pazienti si incontrano ogni giorno in un'aula per sessioni di 30-40 minuti in cui svolgono compiti specifici, come la prova di informazioni spaziali e temporali e la discussione di eventi

sociali attuali o episodi delle loro storie personali con materiale di supporto, come una lavagna o giornali.

Terapia di stimolazione cognitiva

Derivato dall'osmosi inversa, il CST è un trattamento basato sull'evidenza per i pazienti da lievi a moderatamente dementi (Spector a. et al,2001). Il primo lavoro scientifico che ha influenzato la creazione di CST è stato portato avanti da Breuil e colleghi (V. Breuil. et al,1994). Partendo dal potenziale di rigenerazione del cervello a seguito di un ictus, hanno applicato una tecnica di riabilitazione simile alle persone con AD. Questo tipo di intervento ha tentato di migliorare le capacità cognitive residue e le abilità funzionali, nonché di preservare la memoria implicita e ha utilizzato l'immaginazione visiva, l'associazione di parole e i compiti di categorizzazione come trattamento principale. Il programma è durato 5 settimane e ha portato a un significativo miglioramento cognitivo per i pazienti con AD. Il secondo studio influente è stato condotto da Spector (Un. Spector et al;2003) che ha istituito un programma specifico basato su precedenti risultati di revisioni RO e altri interventi non farmacologici, per identificare quelle specifiche caratteristiche riabilitative che sembravano essere efficaci. Un trattamento pilota iniziale (Spector a. et al,2001) è stato trasformato in un programma di 14 sessioni (Un. Spector et al;2003) tra cui: giochi fisici, suoni, infanzia, cibo, attualità, scene, associazione di parole, essere creativi, categorizzare oggetti, orientamento, usare il denaro, giochi numerici, giochi di parole e quiz a squadre. Ogni sessione di gruppo dura circa 45 minuti e inizia con un'attività di riscaldamento e una canzone, la scelta del nome del gruppo.

Reminiscenza

La Reminiscence Therapy (RT) si è sviluppata dalla teoria dello sviluppo psicosociale di Erikson(E.H. Erikson,1959) e si basa sulla legge di Ribot (T. Ribot;1882)che mostra che la memoria recente ha maggiori probabilità di essere persa rispetto a quella più remota. La RT è stata ampiamente utilizzata nelle case di cura e residenziali per la gestione della demenza (in particolare dell'AD) e delle lesioni cerebrali sin dagli anni

'80. La RT può essere eseguita in sessioni individuali e di gruppo e può essere suddivisa in due tipi: una guidata dal richiamo gratuito di un individuo e una che utilizza una procedura di revisione della vita. Il primo prevede in genere incontri di gruppo almeno una volta alla settimana, in cui i pazienti sono incoraggiati a parlare di esperienze, attività ed eventi passati. Quest'ultimo permette ai pazienti di essere attivi nella ricerca di ricordi autobiografici e nella ricostruzione della loro storia di vita. La revisione della vita di solito implica la costruzione di un libro di vita con materiali personali (ad esempio fotografie, musica, immagini, ecc.) che possono servire come aiuto protesico per la memoria. Tre studi molto recenti hanno adottato programmi strutturati di RT molto diversi. Il primo studio ha utilizzato il modello di reminiscenza trasformativa SolCos (P. Van Bogaert et al,2013) che consisteva in tre fasi:

- un'intervista standardizzata ai partecipanti sulla consapevolezza delle loro caratteristiche specifiche e del contesto in cui vivono (es. famiglia, comunità e vita domestica);
- uno stimolo alla reminiscenza da parte di oggetti specifici che possono evocare ricordi e la loro registrazione da parte di documenti audio, video o scritti;
- un focus sul ruolo del facilitatore come agente mutevole nel processo di reminiscenza.

Terapia psicodinamica

La Terapia Psicodinamica comprende la Teoria Classica Psicoanalitica e la Teoria Analitica dell'Io, la Psicologia dello Sviluppo dell'Io, la Teoria delle Relazioni Oggettuali e la Psicologia del Sé. Come è noto, l'AD è globalmente correlato a una debolezza dell'Io, a una diminuita padronanza della realtà, a un bisogno di rassicurazione e a una stretta dipendenza dalle altre persone. Man mano che la neurodegenerazione progredisce, i pazienti con AD diventano più stressati e di solito mostrano un umore depresso o ansia e si sentono ostili, isolati e soli (S. Tanaka et al,2015). L'approccio psicodinamico può concentrarsi sul senso di identità, recuperando esperienze passate che possono evocare sensazioni di piacere e realizzazione. Gli

interventi sono solitamente programmati in sessioni individuali o di gruppo 2/3 volte a settimana e mirano a incorporare il processo della malattia, sostituendo strategie di coping inadeguate e riducendo il disagio emotivo (P. Szwabo et al,1992). Un tipo speciale di psicoterapia psicodinamica, noto come "modello conversazionale", è stato utilizzato per trattare la depressione, la somatizzazione e l'autolesionismo e per identificare i conflitti interpersonali che possono provocare disagio psichico (E. Guthrie et al,2001). L'adozione di tale tecnica è stata applicata ai pazienti con AD da Burns (F. Marino-Francesco et al,2005) a casa del partecipante e si è concentrata sulla narrazione autobiografica, esplorando e risolvendo i conflitti passati e sul miglioramento delle relazioni sociali e interpersonali, ma senza mostrare risultati significativi.

Recupero dilazionato

La tecnica Space Retrieval (SR), descritta per la prima volta da Launder e Bjork nel 1978 (T.K. Landauer et al,1978), è stata adottata come metodo cognitivo per l'associazione di nomi con volti, o nomi con oggetti in AD (A.B. Stevens et al,1990). I pazienti sono addestrati a ricordare le informazioni a intervalli di tempo progressivamente più lunghi. Data la grave compromissione della memoria episodica nell'AD, gli interventi incentrati sull'apprendimento di informazioni pratiche, come oggetti domestici comuni o nomi di caregiver, rappresentano una sfida importante per la riabilitazione grazie alla sua utilità ecologica. Studiando gli effetti di 24 sessioni di SRT su 13 pazienti con AD molto lieve e 6 lievi hanno dimostrato che i periodi di ritenzione sono aumentati significativamente fino a 24 minuti in entrambi i gruppi(K.E. Ciliegia et al,2009). Hanno anche confermato gli effetti di mantenimento della SR su 6 pazienti con AD in un'associazione faccia-nome che ricorda il compito in un intervallo di 6 mesi con sessioni di richiamo dal test iniziale (K.S. Hawley et al,2008). Solo modeste evidenze di SR sono state mostrate in uno studio che riportava i risultati di 4 pazienti con AD in un compito nome-faccia-occupazione per un periodo di 2 settimane (K.E. Ciliegia et al,2010).

Musicoterapia

La MT è una disciplina recente basata sull'evidenza che l'uso del suono apporta molteplici benefici, come la socializzazione, la comunicazione, la coordinazione e l'espressione. Questa strategia alternativa aiuta il recupero dei ricordi evocando eventi autobiografici insieme a un senso di dignità personale e consapevolezza di sé e stimola le abilità comunicative che risultano compromesse nell'AD, portando le persone all'isolamento a causa della loro progressiva incapacità di parlare. Le sessioni musicali di solito consistono nell'ascolto di canzoni di stili diversi in modo passivo o partecipativo. La MT è stata adottata con successo per ridurre i sintomi neuropsichiatrici nelle persone con AD (M. Satoh et al,2015),in particolare ansia e depressione (S. Guétin et al;2009), ma è stato dimostrato che non riduce la portata, la frequenza e la gravità del comportamento agitato dopo un intervento di MT di gruppo per 42 settimane (A.J. Libro mastro et al,2007).

Terapia della luce intensa

La progressione neuroanatomica dell'AD provoca anche danni al nucleo soprachiasmatico, che è coinvolto nel controllo del ritmo circadiano. La terapia della luce intensa è stata ampiamente applicata ai pazienti dementi, in quanto può ridurre la deregolazione del ritmo circadiano e la probabilità di disturbi notturni e "sindrome del tramonto" (cioè confusione o agitazione nel tardo pomeriggio o nella prima serata) (D. Forbes et al,2014). La luce intensa è costituita da un insieme di lampadine fluorescenti installate in una scatola; I pazienti devono sedersi vicino alla scatola luminosa, con gli occhi aperti, ma non devono guardare direttamente la luce. Uno studio clinico randomizzato (G.A. Dowling et al,2007) ha testato gli effetti dell'esposizione alla luce intensa mattutina o pomeridiana (> 2500 lux nella direzione dello sguardo) rispetto alla normale luce interna (150-200 lux) sui sintomi neuropsichiatrici dei residenti AD delle case di cura per 10 settimane e ha riscontrato cambiamenti significativi in quattro domini (cioè agitazione/aggressività, depressione/disforia, comportamento motorio aberrante e disturbi dell'appetito/alimentazione) anche se l'entità del cambiamento sono risultati minimi e potrebbero non rappresentare risultati significativi. Tuttavia, il gruppo di intervento esposto alla luce del mattino ha mostrato punteggi ridotti sui comportamenti motori aberranti dell'Inventario Neuropsichiatrico-Casa di Cura

2. OBIETTIVO

Investigare come la musicoterapia possa rappresentare un intervento terapeutico innovativo e complementare nel trattamento della malattia di Alzheimer, focalizzandosi sugli effetti positivi a livello cognitivo, emozionale e relazionale. Lo studio mira a comprendere come l'uso della musica possa stimolare la memoria autobiografica, ridurre l'ansia e l'agitazione, migliorare la comunicazione e favorire il benessere globale del paziente, attraverso un'analisi approfondita di casi clinici e ricerche scientifiche esistenti.

Questa ricerca si propone anche di esplorare come la personalizzazione degli interventi musicali in base ai gusti e alle esperienze pregresse del paziente possa amplificare i benefici della terapia, offrendo una prospettiva più umana e integrata nel trattamento delle demenze.

3. MATERIALI E METODI

E' stata condotta una revisione narrativa delle letteratura attraverso la ricerca di articoli scientifici sulle banche dati Medline con motore di ricerca PubMed accreditate e successivamente esaminati per mezzo di una loro lettura critica. Consultazione di testi riferiti all'impiego del metodo Montessori in soggetti affetti da demenza come "Vivere con l'Alzheimer". Per perfezionare la ricerca sono stati intrapresi contatti telefonici con la Dott.ssa Garulli educatrice montessoriana, formatrice di educatori e insegnanti, promotrice di Montessori per l'Alzheimer.

Il quesito di ricerca è: "La musicoterapia facilita il richiamo di ricordi episodici, migliora i legami sociali e favorisce alla riduzione dell'ansia e della depressione ?". Successivamente è stata costruita la stringa di ricerca tramite il metodo PICO(tabella n.1).

P (Popolazione)	Pazienti con Alzheimer in fase iniziale o moderata
I (Intervento)	Musicoterapia
C (Confronto)	Nessun intervento di musicoterapia
O (Risultati)	Riaffiorare ricordi episodici, miglioramento dei rapporti sociali, riduzione dell'ansia e della depressione .

Le parole utilizzate sono state: music therapy, dementia, Alzheimer's. unite dagli operatori booleani AND e OR.

Sono stati inclusi gli articoli dall'anno 2007 fino ad oggi.

Sono stati esclusi gli articoli non inerenti al quesito di ricerca.

4. RISULTATI

4.1 Musicoterapia

La musica è onnipresente in tutte le culture del mondo ed è stata considerata parte integrante della natura umana (Merkur B. 1999). La musica è stata utilizzata come dispositivo mnemonico (cioè utilizzando la musica come memoria o aiuto all'apprendimento) per trasferire storie e informazioni nel tempo attraverso l'uso del canto (Dunlap J. C.2010). Molti episodi significativi della vita delle persone sono accompagnati dalla musica. In questi casi, il cervello può immagazzinare ricordi ed emozioni durante un evento con musica(Janata P.2009).Successivamente, il recupero di questi ricordi e sentimenti può essere innescato dalla musica ad essi associata(Juslin P. N.2008).Questo effetto può essere utile per aiutare le persone con perdita di memoria

autobiografica (episodica). Nei pazienti con AD, la musica può essere utilizzata come spunto efficace per richiamare ricordi autobiografici e suscitare forti emozioni, spesso offrendo un modo significativo per connettersi con se stessi e con i propri cari. Mentre ascoltano passivamente la musica, i pazienti possono richiamare i ricordi della loro vita in modo più dettagliato (El Haj M. et al, 2012) anche se la musica non è correlata all'evento (Cuddy L. et al, 2017).

La memoria autobiografica è la memoria a lungo termine per le esperienze di vita in cui il "sé è l'oggetto della conoscenza" (Baddeley A. 1992); è per lo più di natura episodica. La memoria autobiografica episodica si riferisce ai ricordi riguardanti i contesti spaziali e temporali (Tulving E. 1993). Un'altra componente della memoria autobiografica è l'emozione: i ricordi emotivi sono più facili da ricordare rispetto ai ricordi senza una componente emotiva (Talarico J. M. et al 2004).

È interessante notare che, sebbene i pazienti con AD abbiano difficoltà a ricordare contenuti autobiograficamente salienti, hanno una capacità apparentemente intatta di riconoscere melodie familiari e, anche nella fase avanzata, diversi pazienti con AD possono cantare insieme alla musica (Cuddy L. L. et al, 2005). Inoltre, è stato suggerito che i ricordi autobiografici evocati dalla musica (MEAM) siano conservati in AD. I MEAM sono evocati utilizzando un segnale musicale e possono trasmettere informazioni spontanee sul proprio passato. I MEAM possono essere piuttosto vividi, altamente dettagliati e ricordati involontariamente (Cuddy L. L. et al, 2015) e possono innescare reazioni emotive immediate.

El Haj ha studiato i MEAM in adulti sani e pazienti con probabile AD confrontando una condizione musicale autoselezionata con una condizione silenziosa. Ha scoperto che i ricordi evocati durante la condizione musicale sono stati recuperati più velocemente, erano più specifici, carichi di emozioni e avevano un impatto maggiore sull'umore. La musica autoselezionata è stata anche collegata a una maggiore frequenza dell'uso di parole emotive durante il ricordo (El Haj M. et al, 2012). Cuddy (Cuddy, L. et al, 2015) ha utilizzato brani musicali familiari per stimolare i MEAM in giovani sani, anziani e pazienti con AD da lieve a moderata. La musica strumentale familiare ha evocato ricordi episodici in tutti i partecipanti, compresi i pazienti con AD. I pazienti

più anziani hanno anche riportato sentimenti positivi verso i ricordi rispetto ai partecipanti più giovani, segnalando un "effetto positività" (Schlagman S. et al,2006) verso le informazioni ricordate. Questi risultati riflettono anche come i MEAM possano rafforzare la conoscenza di sé ed essere utilizzati come risorsa per migliorare il funzionamento sociale e comunicativo nell'AD e per dimostrare come la musica possa essere utilizzata come mezzo per la stimolazione cognitiva.

In particolare, anche l'esposizione a musica sconosciuta può migliorare il richiamo della memoria episodica nei pazienti con AD. Ad esempio, ai pazienti con AD lieve è stato chiesto di eventi significativi della vita in due diverse occasioni, con e senza la "Primavera" di Vivaldi dalle Quattro Stagioni in sottofondo (Irlandese M.et al,2006). Nella condizione musicale, i pazienti con AD hanno mostrato miglioramenti significativi nel richiamo della memoria autobiografica (come valutato con l'intervista sulla memoria autobiografica), nonché riduzioni significative dell'ansia di tratto (come misurato sullo State-Trait Anxiety Inventory). Risultati simili sono stati riportati da altri gruppi, riferendo che gli effetti sono più forti quando la musica di sottofondo è auto-selezionata dal paziente. Tali risultati sono importanti perché, migliorando il richiamo dei ricordi autobiografici, la musica può aiutare a ripristinare un senso di identità nei pazienti con demenza.

La capacità della musica, in particolare della musica familiare, di evocare ricordi è combinata dalla sua capacità di evocare emozioni. Una meta-analisi di studi di neuroimaging funzionale sulla musica e l'emozione ha indicato cambiamenti di attività nella formazione dell'ippocampo anteriore (Hsieh S.et al,2012).Infatti l'ippocampo anteriore è coinvolto nelle emozioni evocate dalla musica, oltre al suo ruolo ben consolidato nella memoria autobiografica. Vedremo che l'ippocampo non è l'unica struttura cerebrale in cui le emozioni evocate dalla musica e le funzioni della memoria sono localizzate.

4.2 Conservazione della memoria per la musica in AD

Si è pensato che la memoria musicale (cioè la memoria per la musica) sia in parte indipendente da altri sistemi di memoria. Casi di studio hanno rivelato che i pazienti con

AD hanno una parziale conservazione della memoria musicale, anche durante un rapido declino cognitivo (Vanstone A. D. et al, 2012). I programmi musicali individualizzati sono sempre più utilizzati per i pazienti con demenza AD: l'uso di musica personalizzata o preferita ha portato a miglioramenti nella depressione, nell'ansia, nell'agitazione e nei BPSD, ma i meccanismi cerebrali per questi benefici non sono ben compresi.

Jacobsen J.H. et al, nel 2015 hanno riportato che la codifica neurale della musica nota da tempo (rispetto alla musica conosciuta o sconosciuta di recente) coinvolge la corteccia cingolata anteriore caudale (ACC) e l'area motoria pre-supplementare ventrale (pre-SMA) negli adulti sani. In particolare, entrambe le regioni hanno anche dimostrato di essere tra le ultime regioni del cervello a degenerare nell'AD, mostrando poca o nessuna atrofia corticale o ipometabolismo significativo (Frisoni G. B. et al, 2007). Inoltre, sia l'ACC pre-SMA che l'ACC caudale svolgono un ruolo nelle emozioni evocate dalla musica. Questi risultati suggeriscono che la memoria musicale e le emozioni evocate dalla musica sono anche localizzate nell'ACC pre-SMA e caudale, e queste regioni che sono le ultime a degenerare nell'AD potrebbero spiegare perché la memoria musicale è sorprendentemente ben conservata nei pazienti con AD.

4.3 Effetti terapeutici della musicoterapia per pazienti affetti da AD

La natura accessibile e versatile della musica la rende ideale per l'uso in popolazioni di pazienti. La musicoterapia (MT) è tipicamente implementata da un musicoterapeuta qualificato che segue anche un protocollo basato su standard professionali in MT (Waldon E. G. 2016). MT può coinvolgere metodi attivi (ad esempio, suonare uno strumento, cantare, battere le mani e ballare) o ricettivi (ad esempio, ascoltare la musica).

Un esempio di studio che ha utilizzato la MT per i pazienti con AD è uno studio controllato randomizzato condotto su 298 pazienti con AD lieve, moderata e grave utilizzando il canto rispetto alle cure abituali. Hanno valutato gli effetti della MT sulla funzione cognitiva e sul benessere e i partecipanti sono stati randomizzati in tre gruppi (canto, lettura lirica e controllo) che hanno ricevuto diversi interventi nel corso di 3

mesi. I pazienti sono stati testati al basale, dopo 3 mesi e dopo 6 mesi. La MT attiva è risultata più efficace per migliorare la fluency verbale e alleviare i sintomi psichiatrici, così come il disagio del caregiver, rispetto al gruppo di lettura lirica. Hanno scoperto che la MT attiva (canto) era efficace per migliorare la memoria, in particolare sul richiamo immediato e ritardato nel test di apprendimento verbale uditivo, e le abilità linguistiche nei pazienti con AD lieve. Questi effetti, tuttavia, non sono stati mantenuti 3 mesi dopo il completamento dello studio. I risultati suggeriscono che la MT può essere utile per l'allenamento della parola e del linguaggio nei pazienti ed è in grado di essere efficace per il controllo dei sintomi psichiatrici e comportamentali nei pazienti con AD grave. Inoltre gli interventi musicali di gruppo possono aiutare a migliorare l'interazione sociale tra le persone con demenza, promuovendo il rilassamento e diminuendo l'agitazione generale.

Sebbene questo studio abbia dimostrato gli effetti promettenti della MT, ci sono relativamente pochi studi che hanno studiato esclusivamente i pazienti con AD (Gómez-Gallego M. et al,2021) e per quanto ne sappiamo, non sono disponibili meta-analisi sugli effetti della MT nell'AD. Una meta-analisi di Fusar-Poli L. et al,2018 sugli effetti della MT nei pazienti con demenza in generale, comprese le demenze diverse dall'AD, ha riportato un piccolo effetto della MT attiva sulla cognizione globale (ma questo effetto non era presente quando sono stati combinati sia gli studi attivi che quelli ricettivi). Allo stesso modo, una meta-analisi su pazienti con demenza in generale ha riportato che la MT probabilmente riduce i sintomi depressivi. Tuttavia, entrambe le meta-analisi hanno anche rilevato che la qualità scientifica complessiva degli studi era bassa, che c'era una grande variabilità tra gli studi e la necessità di studi randomizzati controllati di alta qualità con campioni sufficientemente ampi. Va notato, tuttavia, che alcuni studi sugli effetti dell'AD in particolare (non la demenza in generale) supportano la conclusione che la MT ha effetti benefici sulla funzione cognitiva, sui sintomi comportamentali della demenza e sull'umore nei pazienti con AD (Gómez-Gallego M. et al,2021).

4.4 Potenziali meccanismi cerebrali alla base dei possibili effetti nell'AD

Tre sono i meccanismi neurali alla base degli effetti positivi degli interventi musicali sulla cognizione e sull'umore nei pazienti con AD.

Il primo meccanismo è la stimolazione della neurogenesi (cioè la generazione di nuovi neuroni) e della neuroplasticità (ad esempio, cambiamenti strutturali nel cervello, tra cui la formazione di nuove sinapsi, la germinazione assonale e la mielinizzazione delle fibre nervose). La neurogenesi e la neuroplasticità si verificano per tutta la durata della vita (Buell S. J. et al, 1969); particolare, il giro dentato della formazione ippocampale genera neuroni che migrano principalmente nell'ippocampo (Warner-Schmidt J. L. et al, 2006). Una meta-analisi ha dimostrato che le emozioni evocate dalla musica possono attivare la formazione dell'ippocampo anteriore, ed è allettante ipotizzare che tale attivazione possa anche stimolare la neurogenesi (Koelsch S. 2020). Nei pazienti con AD, tale neurogenesi evocata dalla musica può portare a una decelerazione dell'atrofia nella formazione dell'ippocampo anteriore e, forse, a un'inversione della perdita di volume dell'ippocampo. Il supporto dell'integrità dell'ippocampo (attraverso la musica che stimola la neurogenesi) avrebbe effetti benefici sia sulle funzioni della memoria che sull'umore. In particolare, come riportato sopra, assumiamo che l'ippocampo anteriore svolga un ruolo particolare per il legame sociale e le emozioni legate all'attaccamento (Strange B. A. et al, 2014). La musica è particolarmente potente nell'impegno di funzioni sociali, come la comunicazione, il coordinamento dei movimenti, la cooperazione e la coesione sociale (Koelsch S. 2013). È stato suggerito che questa funzione della musica sia evolutivamente adattiva. Pertanto, le esperienze musicali condivise, che sono tipiche della MT attiva, possono essere efficaci nell'attivare la formazione dell'ippocampo anteriore.

Un secondo possibile meccanismo alla base degli effetti benefici della musica nei pazienti con AD è la stimolazione del rilascio di dopamina. Oltre all'attivazione dell'ippocampo, è stato dimostrato che la musica ha una forte capacità di attivare la rete di ricompensa del cervello (Salimpoor V. N. et al, 2011). Tra le altre strutture, questa rete comprende la via di ricompensa dopaminergica mesolimbica, cioè i neuroni dopaminergici nel mesencefalo che si proiettano nello striato ventrale, compreso il nucleo accumbens. In particolare, è stato dimostrato che il piacere evocato dalla musica aumenta la disponibilità di dopamina nello striato ventrale e la somministrazione di risperidone (un antagonista della dopamina) porta a una diminuzione dell'esperienza edonistica della musica. Inoltre, i sistemi dopaminergici oltre al sistema di ricompensa

sono coinvolti nella regolazione delle funzioni motorie. È importante sottolineare che le perdite di dopamina legate all'età sono associate a deficit cognitivi e la dopamina è esaurita nelle persone con AD (Bäckman L. et al, 2006). Quindi, un'altra ipotesi interessante è che la stimolazione del rilascio di dopamina con la produzione musicale possa prevenire il declino cognitivo legato all'età. A corroborare questa ipotesi, c'è uno studio che stima l'età del cervello dei partecipanti, scoprendo che l'età cerebrale stimata dei musicisti professionisti, e in particolare dei musicisti dilettanti, era più giovane della loro età cronologica. Questi effetti ringiovanenti sul cervello potrebbero essere stati, in parte, dovuti al rilascio di dopamina durante la produzione musicale. Questa nozione è coerente con la scoperta che la pratica musicale per tutta la vita è stata associata a un ridotto rischio di demenza e MCI (Verghese J. et al, 2003).

Un terzo possibile meccanismo è associato ai processi infiammatori. Le emozioni evocate dalla musica possono ridurre lo stress e dare origine a cambiamenti fisiologici attraverso l'attivazione del sistema nervoso autonomo (Nater U. M. et al, 2006). Inoltre, la musica può influenzare la risposta neuroendocrina allo stress e modulare l'attività del sistema immunitario (ad esempio, modulare il rilascio di citochine). Questo è rilevante perché la presenza di una risposta immunitaria sostenuta nel cervello è emersa come una patologia centrale nell'AD (Koelsch S. et al, 2016). Pertanto, gli effetti positivi della musica sull'attività del sistema immunitario potrebbero anche mitigare la neurodegenerazione nell'AD.

4.5 Studio di Almuth

Lo studio almuth (Alzheimer's and Music Therapy Study) indaga gli effetti terapeutici della musica in pazienti con AD o a rischio di AD. Tale studio affronta i limiti di due terapie integrate cioè attività fisica (PA) e la MT, in particolare lezioni di canto con musicoterapisti, oltre a un gruppo di controllo passivo (nessun intervento).

Lo studio include pazienti con AD da lieve a moderata ed esclude i partecipanti con altre forme di demenza (ad esempio, demenza frontotemporale, a corpi di Lewy, vascolare e mista). Lo studio stato condotto per una durata di 12 mesi. Vengono offerte sessioni di terapia settimanali, per un totale di 40 sessioni all'anno. L'intervento musicale consiste in lezioni settimanali di canto, una sessione di gruppo del coro due

volte al mese e una pratica quotidiana. L'intervento PA include sessioni settimanali di PA che vengono eseguite in un contesto di gruppo con pratica quotidiana. Le sessioni sono personalizzate in base al livello di attività del partecipante. Lo studio include test neuropsicologici e acquisizioni di risonanza magnetica (MRI) con valutazioni ripetute al basale e dopo 12 mesi. La scansione MRI comporta l'acquisizione di imaging pesato in T1, imaging del tensore di diffusione (DTI) e fMRI (uno con e uno senza ascolto di musica, controbilanciati tra i partecipanti).

Le valutazioni neuropsicologiche (Tabella 2) sono state intraprese indagando le capacità motorie, il funzionamento esecutivo, la velocità di elaborazione, l'inibizione, la memoria e l'attenzione, la depressione, le attività della vita quotidiana, le prestazioni fisiche, il precedente background musicale e le abilità percettive misurate dal profilo delle abilità di percezione musicale (Koelsch S.et al,2016). I punteggi dell'invecchiamento cerebrale sono determinati utilizzando la stima del divario di età cerebrale (BrainAGE) (Altenmüller E.et al,2013) un algoritmo di apprendimento automatico, che determina i tassi di accelerazione o decelerazione dell'invecchiamento cerebrale. Lo scopo dello studio è determinare se la terapia attiva può rallentare l'invecchiamento cerebrale riducendo il divario tra l'invecchiamento cerebrale biologico (cronologico) e stimato nel corso di un anno e se è possibile ottenere miglioramenti nei sintomi depressivi.

Tabella 2.

DOMINIO	TEST UTILIZZATI
Brainage	Stima del divario di età cerebrale mediante scansioni MRI strutturali pesate in T1
Sintomi depressivi	Scala della depressione geriatrica (GDS)
Stato cognitivo	Il Mini-Mental State Examination (MMSE)
Memoria episodica	il test di promemoria selettivo gratuito e cued (FCSRT)
Memoria verbale	Il Consorzio per l'istituzione di un registro per il test di memoria dell'elenco di parole

	della malattia di Alzheimer (CERAD)
Declino auto-percepito	Il questionario sul declino cognitivo soggettivo (SCD-Q)
Funzioni esecutive	Il test di interferenza delle parole a colori (CWIT) del Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS)
Indipendenza	Attività strumentali della vita quotidiana(I-ADL)
Percezione della musica	La mini-versione del Profilo di percezione delle competenze musicali(Mini-PROMS)
Capacità fisica	Test del cammino dei 6 min, test della forza di presa, la batteria di prestazioni fisiche corte (SPPB), la versione breve dell'International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)
Funzione senso motoria	Test della mischiatura delle dita (FTT)
Integrità dei tratti di fibre	Imaging del tensore di diffusione (DTI)
Modalità predefinita di rete	Risonanza magnetica funzionale in stato di riposo (fMRI)
Qualità della vita dei caregiver	Inventario della depressione di Beck (BDI-II), la scala degli oneri per i caregiver familiari

Inizialmente, lo studio ALMUTH è stato condotto esclusivamente su pazienti con AD da lieve a moderata; tuttavia, una valutazione di fattibilità e uno studio pilota randomizzato dello studio ALMUTH hanno rilevato che la stretta inclusione dei pazienti con AD non era fattibile (Matziorinis A. M. et al, 2022). Pertanto, sono state incluse forme più lievi di compromissione della memoria, vale a dire individui con MCI (decadimento cognitivo lieve), declino cognitivo soggettivo (SCD) e SCD sottosoglia (Flo B. K. et al, 2022). Il protocollo ALMUTH aggiornato attinge alla fase di AD preclinica più lunga offrendo formazione su vari stadi di compromissione della memoria e cerca di scoprire se i miglioramenti dell'umore, delle attività della vita

quotidiana, della cognizione e della plasticità cerebrale misurati dai metodi di neuroimaging (ad esempio, trattografia delle fibre, morfometria basata sui voxel, connettività funzionale dello stato di riposo, connettività strutturale DTI e BrainAGE) possono riflettere i cambiamenti nel cervello dovuti a un evento musicale o fisico intervento.

In conclusione, nonostante i gravi problemi di memoria, i pazienti con AD possono ricordare la musica e la musica può facilitare il richiamo di ricordi episodici, anche se la musica non è correlata agli eventi ricordati. Questo può aiutare i pazienti con AD a preservare il loro senso di identità personale. Inoltre, la musica è stata utilizzata come mezzo terapeutico per stimolare il legame sociale nelle persone con AD. Di conseguenza, è stato suggerito che la MT migliori l'umore, riduca la depressione e l'ansia, migliori il ricordo autobiografico e la fluidità verbale, migliori la funzione cognitiva e gestisca i BPSD nei pazienti con AD, ma c'è ancora una scarsità di prove empiriche di alta qualità. Tuttavia, la MT è una terapia aggiuntiva sicura e promettente per alleviare la BPSD. I potenziali effetti benefici degli interventi musicali sulla degenerazione cerebrale sono attualmente oggetto di studio

5.CONCLUSIONI

La musicoterapia si è dimostrata un approccio terapeutico efficace e complementare nella gestione della malattia di Alzheimer. La musica, grazie alla sua capacità di stimolare aree del cervello non compromesse dalle lesioni neurodegenerative, può favorire il recupero di ricordi, migliorare il benessere emotivo e ridurre i sintomi comportamentali legati alla malattia. I pazienti, attraverso l'ascolto o la partecipazione attiva, riescono a trovare sollievo da stati di ansia, depressione e agitazione, migliorando la qualità della vita.

Inoltre, la musicoterapia non solo apporta benefici cognitivi ed emotivi, ma contribuisce anche a rafforzare i legami sociali, offrendo momenti di interazione positiva tra i pazienti e i loro caregiver. Sebbene non sia una cura per la malattia, la musicoterapia rappresenta una risorsa preziosa nel trattamento multidisciplinare dell'Alzheimer, aprendo la strada a ulteriori studi e ricerche sul suo potenziale terapeutico.

In conclusione, l'integrazione della musicoterapia nei programmi di assistenza per le persone affette da Alzheimer può rappresentare un importante passo avanti per migliorare il loro benessere globale, promuovendo una migliore gestione della malattia e offrendo nuove speranze per il futuro.

6.BIBLIOGRAFIA

Abate G., Marziano M., Rungratanawanich W., Memo M., Uberti D. Nutrizione e INVECCHIAMENTO: concentrarsi sul morbo di Alzheimer. *Ossidativo Med. Cellula. Longev.* 2017.

Adlard P.A., Bush A.I. Metalli e morbo di Alzheimer. *J. Alzheimer Dis. Jad.* 2006.

Abramov, I. Dolev, H. Fogel, G. Ciccotosto, E. Ruff, I. Slutsky
Amyloid- β as a positive endogenous regulator of release probability at hippocampal synapses
(2009).

Aevarsson O, Svanborg A, Skoog I. Tasso di sopravvivenza a sette anni dopo gli 85 anni: relazione con la malattia di Alzheimer e la demenza vascolare. *Neurol dell'arco* 1998.

Agüero-Torres H, Fratiglioni L, Guo Z, Viitanen M, Winblad B. Mortalità per demenza in età avanzata: uno studio di follow-up di 5 anni di casi di demenza incidente. *J Clin Epidemiol* 1999.

Alford S., Patel D., Perakakis N., Mantzoros CS L'obesità come fattore di rischio per il morbo di Alzheimer: pesare le prove. *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Studio Obes.* 2018.

Altenmüller, E. , & Schlaug, G. (2013). Musicoterapia neurologica: gli effetti benefici del fare musica sulla neuroriabilitazione.

Areosa SA. Sceriffo F. Memantina per la demenza. *Sistema di database Cochrane Rev.* 2003

A.J. Libro mastro, F. Fornaio
Un'indagine sugli effetti a lungo termine della musicoterapia di gruppo sui livelli di agitazione delle persone con malattia di Alzheimer *Salute dell'invecchiamento* (2007).

Bastin, E. Salmone Diagnosi neuropsicologica precoce della malattia di Alzheimer *Eur J Clin Nutr*, 68 (2014).

Bäckman, L. , Nyberg, L. , Farde, L. , Lindenberger, U. , & Li, S.-C. (2006).

Bekris L.M., Yu C.E., Bird T.D., Tsuang D.W. Genetica della malattia di Alzheimer. *J. Geriatr. Psichiatria Neurol.* 2010.

Birks JS, Harvey R. Donepezil per demenza dovuta al morbo di Alzheimer. *Sistema di database Cochrane Rev.* 2003.

Blennow K, Dubois B, Fagan AM, et al. Utilità clinica dei biomarcatori del liquido cerebrospinale nella diagnosi della malattia di Alzheimer precoce. *Demente di Alzheimer* 2015.

Bliss, G. Collingridge, R. Morris Synaptic plasticity in health and disease: introduction and overview (2014).

Brayne C, Ince PG, Keage HA, et al. Educazione, cervello e demenza: neuroprotezione o compensazione? *Cervello* 2010.

Breuil, J. De Rotrou, F. Forette, D. Tortrat, A. Ganansia-Ganem, A. Frambourt, *et al.* Stimolazione cognitiva dei pazienti con demenza: risultati preliminari *Int J Geriatr Psychiatry*, 9 (1994).

Brier, B. Gordon, K. Friedrichsen, J. McCarthy, A. Stern, J. Christensen, *et al.* Tau and A β imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease (2016).

Brody H, Seeher K, Gibson L. Tempo di demenza alla morte: una revisione sistematica della letteratura sul tempo di sopravvivenza e sugli anni di vita persi nelle persone con demenza. *Int Psychogeriatr* 2012.

Brotons M, Koger S, Pickett-Cooper P. Music and demen tias: a review of the literature. *J Music Ther* 1997.

Buell, S. J. , & Coleman, P. D. (1979). Dendritic growth in the aged human brain and failure of growth in senile dementia.

Buschert, A.L.W. Bokde, H. Hampel Intervento cognitivo nella malattia di Alzheimer *Nat Rev Neurol*, 6 (2010).

Chan KY, Wang W, Wu JJ, Liu L, Theodoratou E, Car J, Middleton L, et al. Epidemiologia della malattia di Alzheimer e di altre forme di demenza in Cina, 1990-2010: una revisione e un'analisi sistematica. *Lancetta* 2013.

Chen, Z. Sun, M. Jin, Y. Tu, S. Wang, X. Yang, *et al.* Inhibition of AGEs/RAGE/Rho/ROCK pathway suppresses non-specific neuroinflammation by regulating BV2 microglial M1/M2 polarization through the NF- κ B pathway (2017) .

Christopher P, Murray JL. Età globale, regionale e nazionale & mortalità specifica per sesso per tutte le cause e causa specifica per 240 cause di morte, 1990-2013: un'analisi sistematica per il Global Burden of Disease Study 2013. *Lancetta* 2015.

Clay TH, Yaffe K, Covinsky KE. Rischio di mortalità e spese future di Medicare per le persone con demenza. *J Am Geriatr Soc* 2005.

Copeland JR, Kelleher MJ, Kellett JM, et al. Un colloquio clinico semi-strutturato per la valutazione della diagnosi e dello stato mentale nell'anziano: il Geriatric Mental State Schedule: I: sviluppo e affidabilità. *Psychol Med* 1976.

Cuddy, L. L. , Sikka, R. , Silveira, K. , Bai, S. , & Vanstone, A. (2017). Memorie autobiografiche evocate dalla musica (MEAM) nella malattia di Alzheimer: prove di un effetto positività.

Cuddy, L. L. , Sikka, R. , & Vanstone, A. (2015). Preservation of musical memory and engagement in healthy aging and Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1337, 223–231.

Cuddy, L. L. , & Duffin, J. (2005). Music, memory, and Alzheimer's disease: Is music recognition spared in dementia, and how can it be assessed? *Medical Hypotheses*, 64, 229–235.

Cullen NC, Leuzy A, Palmqvist S, et al. Amiloide plasmatica, tau fosforilata e luce del neurofilamento per la previsione individualizzata del rischio del decadimento cognitivo lieve.

C.J. Accampamento, A.B. Stevens Recupero dilazionato: un intervento di memoria per la demenza di tipo Alzheimer *Clin Gerontol J Aging Ment Heal*, 10 (1990).

C. Hoyle, C. Maclean, T. LeVatte, H. Baker, R. Ridley
Learning impairments following injection of a selective cholinergic immunotoxin, ME20.4 IgG-saporin, into the basal nucleus of Meynert in monkeys (1997).

De Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F, et al. Prevalenza della demenza e dei principali sottotipi di demenza nelle popolazioni spagnole: una rianalisi delle indagini sulla prevalenza della demenza, 1990-2008. *BMC Neurol* 2009.

De Silva HA, Gunatilake SB, Smith AD. Prevalenza della demenza in una popolazione semi-urbana in Sri Lanka: rapporto da un'indagine regionale. *Int J Geriatr Psichiatria* 2003.

Dubois, H. Hampel, H. Feldman, P. Scheltens, P. Aisen, S. Andrieu, *et al.* Malattia di Alzheimer preclinica: definizione, storia naturale e criteri diagnostici *Alzheimer Dement.* (2016).

Dunlap, J. C. , & Lowenthal, P. R. (2010). Hot for teacher: utilizzo della musica digitale per migliorare l'esperienza degli studenti nei corsi online.

D. Forbes, D.G. Morgan, J. Bangma, S. Pavone, N. Pelletier, J. Adamson

Terapia della luce per migliorare la cognizione, le attività della vita quotidiana, il sonno, il comportamento impegnativo e i disturbi psichiatrici nella demenza Cochrane Database Syst Rev (2014).

Edland SD, Rocca WA, Petersen RC, Cha RH, Kokmen E. I tassi di incidenza della demenza e del morbo di Alzheimer non variano in base al sesso a Rochester, Minn. Arch Neurol 2002.

El Haj, M. , Fasotti, L. , & Allain, P. (2012). La natura involontaria dei ricordi autobiografici evocati dalla musica nella malattia di Alzheimer. *Coscienza e cognizione*, 21, 238–246.

El Haj, M. , Postal, V. , & Allain, P. (2012). Music enhances autobiographical memory in mild Alzheimer's disease. *Educational Gerontology*, 38, 30–41.

Erikson Identità e ciclo di vita: Articoli selezionati Psychol Issues(1959).

Equipaggio FC. Terapia tacrina per la demenza del morbo di Alzheimer. *Sono un medico di famiglia*. 1994.

Fiest KM, Jetté N, Roberts JI, Maxwell CJ, Smith EE, Black SE, et al. La prevalenza e l'incidenza della demenza: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Can J Neurol Sci* 2016.

Fiest KM, Roberts JI, Maxwell CJ, Hogan DB, Smith EE, Frolkis A, et al. La prevalenza e l'incidenza della demenza dovuta alla malattia di Alzheimer: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Can J Neurol Sci* 2016.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-stato mentale": un metodo pratico per classificare lo stato cognitivo dei pazienti per il clinico. *J Psychiatr Res* 1975.

Flo, B. K. , Matziorinis, A. M. , & Skouras, S. (2022). Uno studio controllato randomizzato per confrontare l'efficacia della musicoterapia e dell'attività fisica sulla plasticità cerebrale, sui sintomi depressivi e sul declino cognitivo, in una popolazione con e a rischio di malattia di Alzheimer.

Franke, K. , Ziegler, G. , Klöppel, S. , & Gaser, C. , Iniziativa di neuroimaging per la malattia di Alzheimer . (2010). Stima dell'età di soggetti sani da scansioni MRI pesate in T1 utilizzando metodi kernel: esplorazione dell'influenza di vari parametri.

Frisoni, G. B. , Pievani, M. , Testa, C. , Sabbatoli, F. , Bresciani, L. , Bonetti, M. , Beltramello, A. , Hayashi, K. M. , Toga, A. W. , & Thompson, P. M. (2007). The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease.

Fusar-Poli, L. , Bieleninik, L. , Brondino, N. , Chen, X.-J. , & Gold, C. (2018). The effect of music therapy on cognitive functions in patients with dementia: A systematic review and meta-analysis..

Gao S, Ogunniyi A, Hall KS, Unverzagt FW, Lane KA, Murrell JR, et al. L'incidenza della demenza è diminuita negli afroamericani, ma non negli yoruba. *Alzheimer Dement* 2016.

Garcia-Ptacek S, Farahmand B, Kåreholt I, Religa D, Cuadrado ML, Eriksdotter M. Rischio di mortalità dopo diagnosi di demenza per tipo di demenza e fattori sottostanti: una coorte di 15.209 pazienti basata sul registro svedese delle demenze. *J Alzheimers Dis* 2014.

Garre-Olmo J, Flaqué M, Gich J, Osuna T, Turbau J, Vallmajó N, et al. Un registro clinico della demenza basato sul principio della sorveglianza epidemiologica. *BMC Neurol* 2009.

Gasper MC, Ott BR, Lapane KL. La terapia con donepezil è associata a una riduzione della mortalità nei residenti delle case di cura con demenza? *Am J Geriatr Pharmacother* 2005.

Gascón-Bayarri J, Reñé R, del Barrio JL, De Pedro-Cuesta J, Ramón JM, Manubens JM, et al. Prevalenza dei sottotipi di demenza a El Prat de Llobregat, Catalogna, Spagna: lo studio PRATICON. *Neuroepidemiologia* 2007.

Gauthier, H. Feldman, L. Schneider, G. Wilcock, G. Frisoni, J. Hardlund, *et al.* Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer's disease (2016).

Gavrilu D, Antúnez C, Tormo MJ, Carles R, García-Santos JM, Parrilla G, et al. Prevalenza di demenza e deterioramento cognitivo nel sud-est della Spagna: lo studio Ariadna. *Acta Neurol Scand* 2009.

Gómez-Gallego, M. , Gómez-Gallego, J. C. , Gallego-Mellado, M. , & García-García, J. (2021). Comparative efficacy of active group music intervention versus group music listening in Alzheimer's disease.

Götz Tau-based therapies in neurodegeneration: opportunities and challenges (2017)

Grasset L, Brayne C, Joly P, Jacqmin-Gadda H, Peres K, Foubert-Samier A, et al. Tendenze nell'incidenza della demenza: evoluzione in un periodo di 10 anni in Francia. *Alzheimer Dement* 2016.

Guehne U, Riedel-Heller S, Angermeyer MC. Mortalità nella demenza. *Neuroepidemiologia* 2005.

Guerreiro R., Bras J. Il fattore età nella malattia di Alzheimer. *Genoma Med.* 2015.

Guthrie, N. Kapur, K. Mackway-Jones, C. Chew-Graham, J. Moorey, E. Mendel, *et al.*

Studio randomizzato controllato di breve intervento psicologico dopo auto-avvelenamento deliberato *BMJ*, 323 (2001).

Guthrie, F. Marino-Francesco, C. Busby, J. Morris, E. Russell, *et al.* Psicoterapia breve nella malattia di Alzheimer: studio randomizzato controllato *Br J Psichiatria*, 187 (2005).

Groussard, M. , Viader, F. , Hubert, V. , Landeau, B. , Abbas, A. , Desgranges, B. , Eustache, F. , & Platel, H. (2010). Musical and verbal semantic memory: Two distinct neural networks?

G. Onder, O. Zanetti, E. Giacobini, G.B. Frisoni, L. Bartorelli, G. Carbone, *et al.* Terapia di orientamento alla realtà combinata con inibitori della colinesterasi nella malattia di Alzheimer: studio randomizzato controllato *Br J Psichiatria*, 187 (2005).

G.A. Dowling, C.L. Graf, E.M. Hubbard, J.S. cantone di Luxenberg
Trattamento della luce per i comportamenti neuropsichiatrici nella malattia di Alzheimer
West J Nurs Res, 29 (2007).

Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B, et al. La prevalenza della demenza in Europa: uno studio collaborativo sui risultati del 1980-1990. Gruppo di ricerca sulla prevalenza EURODEM. *Int J Epidemiol* 1991.

Haupt M, Cruz-Jentoft A, Jeste D. Mortalità nei pazienti anziani affetti da demenza trattati con risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2006.

Hebert, J. Weuve, P. Scherr, D. Evans. Malattia di Alzheimer negli Stati Uniti (2010-2050) stimata utilizzando il censimento del 2010.

Hofman A, van Duijn CM, Franco OH, et al. Lo studio di Rotterdam: obiettivi 2012 e aggiornamento del progetto. *Eur J Epidemiol* 2011.

Hogan DB, Fiest KM, Roberts JI, Maxwell CJ, Dykeman J, Pringsheim T, et al. La prevalenza e l'incidenza della demenza con corpi di Lewy: una revisione sistematica. *Can J Neurol Sci* 2016.

Hogan DB, Jetté N, Fiest KM, Roberts JI, Pearson D, Smith EE, et al. La prevalenza e l'incidenza della demenza frontotemporale: una revisione sistematica. *Can J Neurol Sci* 2016.

Hong, L. Dissing-Olesen, B. Stevens. New insights on the role of microglia in synaptic pruning in health and disease (2016).

Hsieh, S. , Hornberger, M. , Piguet, O. , & Hodges, J. R. (2012). Brain correlates of musical and facial emotion recognition: Evidence from the dementias. *Neuropsychologia*, 50, 1814–1822.

Huat T.J., Camats-Perna J., Newcombe E.A., Valmas N., Kitazawa M., Medeiros R. Collegamenti di tossicità dei metalli al morbo di Alzheimer e alla neuroinfiammazione. *J. Mol. Biol.* 2019.

Istituto nazionale per l'eccellenza sanitaria e assistenziale Donepezil, galantamina, rivastigmina e memantina per il trattamento del morbo di Alzheimer. Londra: NIZZA; 2011.

Ikram MA, Vrooman HA, Vernooij MW, et al. Volumi di tessuto cerebrale nella popolazione anziana generale: lo studio di scansione di Rotterdam. *Neurobiol Invecchiamento* 2008.

Ikram MA, van der Lugt A, Niessen WJ, et al. The rotterdam scan study (2011)

Jacobsen, J.-H. , Stelzer, J. , Fritz, T. H. , Chételat, G. , La Joie, R. , & Turner, R. (2015). Perché la memoria musicale può essere preservata nella malattia di Alzheimer avanzata

Janata, p. (2009). L'architettura neurale della musica evoca memorie autobiografiche. *Corteccia cerebrale*, 19, 2579–2594.

Janata, P. , Tomic, S. T. , & Rakowski, S. K. (2007). Characterisation of music-evoked autobiographical memories. *Memory*, 15, 845–860.

Je Cho M, Kyu Kim J, Suh GH. Studio comunitario sulla demenza nella popolazione rurale coreana più anziana.

J. Cummings, P. Aisen, B. DuBois, L. Frölich, C. Jack, R. Jones, *et al.* Drug development in Alzheimer's disease. (2016).

Koger SM, Chapin K, Brotons M. Is Music Therapy an Effective Intervention for Dementia? A Meta-Analytic Review of Literature. *J Music Ther* 1999.

Koger SM, Brotons M. Music therapy for dementia symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2000.

Koelsch, S. (2013). From social contact to social cohesion—The 7 Cs.

Koelsch, S. , Boehlig, A. , Hohenadel, M. , Nitsche, I. , Bauer, K. , & Sacchi, U. (2016). L'impatto dello stress acuto su ormoni e citochine e come il loro recupero è influenzato dall'umore positivo evocato dalla musica.

Koyama A., Hashimoto M., Tanaka H., Fujise N., Matsushita M., Miyagawa Y., Hatada Y., Fukuhara R., Hasegawa N., Todani S., et al. Malnutrizione nella malattia di Alzheimer, demenza con corpi di Lewy e degenerazione lobare frontotemporale: confronto utilizzando albumina sierica, proteine totali e livello di emoglobina. *PLoS UNO*. 2016.

K.E. Ciliegia, K.S. Hawley, E.M. Jackson, E.O. Boudreaux Le sessioni di richiamo migliorano l'efficacia a lungo termine del recupero distanziato negli anziani con probabile malattia di Alzheimer *Behav Modif* (2009).

K.S. Hawley, K.E. Ciliegia, E.O. Boudreaux, E.M. Jackson Un confronto tra il recupero distanziato aggiustato e un programma di recupero esteso uniforme per l'apprendimento di un'associazione nome-volto negli anziani con probabile malattia di Alzheimer *J Clin Exp Neuropsychol*, 30 (2008).

K.E. Ciliegia, A.A. Walvoord, K.S. Hawley Il recupero dilazionato migliora la memoria per un'associazione nome-volto-occupazione negli anziani con probabile malattia di Alzheimer *J Genet Psychol*, 171 (2) (2010).

Langa, D. Levine. La diagnosi e la gestione del decadimento cognitivo lieve (2014).

Langa KM, Larson EB, Crimmins EM, Faul JD, Levine DA, Kabeto M, et al. Un confronto tra la prevalenza della demenza negli Stati Uniti nel 2000 e nel 2012. *JAMA Intern Med* 2017.

Landauer, R.A. Bjork Schemi di prova ottimali e apprendimento dei nomi *Pract Asp Mem* (1978).

Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Demenza post-ictus. *Lancetta Neurol* 2005.

Llinàs-Regla J, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J, Román GC. Mortalità dopo una diagnosi di demenza in una popolazione di età pari o superiore a 75 anni in Spagna. *Neuroepidemiologia* 2008.

Llibre JJ, Guerra MA, Pérez-Cruz H, Bayarre H, Fernández-Ramírez S, González-Rodríguez M, et al. Sindrome da demenza e fattori di rischio negli adulti di età superiore ai 60 anni residenti a L'Avana. *Rev Neurol* 1999..

Livingston G, Huntley J, Sommerlad A et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020.

Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Prevenzione, intervento e cura della demenza. *Lancetta* 2017.

Lopez OL, Becker JT, Wisniewski S, Saxton J, Kaufer DI, DeKosky ST. Il trattamento con inibitori della colinesterasi altera la storia naturale della malattia di Alzheimer. *J Neurol Neurosurg Psichiatria* 2002.

Lobo A, Saz P, Marcos G, D a JL, De-la-C mara C, Ventura T, et al. Prevalenza della demenza in una popolazione dell'Europa meridionale in due diversi periodi di tempo: il progetto ZARADEMP. *Acta Psychiatr Scand* 2007.

Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalenza della demenza e dei principali sottotipi in Europa: uno studio collaborativo di coorti basate sulla popolazione. Gruppo di ricerca sulle malattie neurologiche nell'anziano. *Neurologia* 2000.

L.G. Apostolova Alzheimer (2016).

L.R. Taulbee, J.C. Folsom Orientamento alla realt  per pazienti geriatrici *Psychiatr Serv*, 17 (5) (1996).

L.R. Taulbee, J.C. Folsom Orientamento alla realt  per pazienti geriatrici *Psychiatr Serv*, 17 (5) (1996).

Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali dell'American Psychiatric Association: DSM-III-R. Washington, DC: Associazione Psichiatrica Americana; 1987.

Matziorinis, A. M. , Flo, B. K. , Skouras, S. , Dahle, K. , Sudmann, T. T. , Oro, C. , & Koelsch, S. (2022). Uno studio pilota randomizzato di 12 mesi dello studio sull'Alzheimer e la musicoterapia: una valutazione di fattibilit  della musicoterapia e dell'attivit  fisica in pazienti con malattia di Alzheimer da lieve a moderata.

Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, et al. Incidenza e sopravvivenza della demenza in una popolazione generale di anziani giapponesi: lo studio Hisayama. *J Neurol Neurosurg Psichiatria* 2009.

McDermott O, Charlesworth G, Hogervorst E, Stoner C, Moniz-Cook E, Spector A, et al. Interventi psicosociali per le persone con demenza: una sintesi di revisioni sistematiche. *Salute dell'invecchiamento* (2018).

Mendez .Malattia di Alzheimer ad esordio precoce (2017).

Merkur, B. (1999). Coro sincrono e origini umane. Le origini della musica. Cambridge, MA: MIT Press.

Molero AE, Pino-Ramírez G, Maestre GE. Alta prevalenza di demenza in una popolazione caraibica. *Neuroepidemiologia* 2007.

Molinuevo JL, Lemming O, et al. Memantina in pazienti con malattia di Alzheimer trattati con donepezil: nuove analisi di efficacia e sicurezza per la terapia di combinazione. *Malattia di Alzheimer terante*. 2013.

Moulton P.V., Yang W. Inquinamento atmosferico, stress ossidativo e morbo di Alzheimer. *J. Ambiente. Sanità pubblica*. 2012.

McDermott O, Charlesworth G, Hogervorst E, Stoner C, Moniz-Cook E, Spector A, et al. Interventi psicosociali per le persone con demenza: una sintesi di revisioni sistematiche. *Salute dell'invecchiamento* (2018).

M.A. Moscoso, *et al.* Caregivers in Alzheimer's disease Dement Neuropsychol(2014).

M.D. Naylor, J.H. Karlawish, S.E. Arnold, A.S. Khachaturian, Z.S. Khachaturian, V.M. Y. Lee, *et al.* Promuovere la diagnosi, il trattamento e la cura della malattia di Alzheimer: raccomandazioni del Ware Invitational Summit Alzheimer's Dement, 8 (2012).

M. Satoh, T. Yuba, K. Tabei, Y. Okubo, H. Kida, H. Sakuma, *et al.*

La musicoterapia che utilizza l'allenamento del canto migliora la velocità psicomotoria nei pazienti con malattia di Alzheimer: uno studio neuropsicologico e fMRI Dement Geriatr Cogn Dis Extra, 8507 (2015).

M. Mercadal-Brotons, P. Martí Augé Manuale di Musicoterapia in Geriatria e Demenze Istituto di Edizioni Monsa, Barcellona (2008).

M. Suzuki, M. Kanamori, M. Watanabe, S. Nagasawa, E. Kojima, H. Ooshiro, *et al.*

Valutazione comportamentale ed endocrinologica della musicoterapia per pazienti anziani con demenza Nurs Health (2004).

M. Irlandese, C.J. Cunningham, J.B. Walsh, D. Coakley, B.A. Lawlor, I.H. Robertson, *et al.*

Studiare l'effetto potenziante della musica sulla memoria autobiografica nella malattia di Alzheimer lieve Dement Geriatr Cogn Disord (2006).

Nater, U. M. , Abbruzzese, E. , Krebs, M. , & Ehlert, U. (2006). Differenze di sesso nelle risposte emotive e psicofisiologiche agli stimoli musicali.

Northridge ME. Metodi di sanità pubblica – rischio attribuibile come legame tra causalità e azione di sanità pubblica. Am J Sanità pubblica 1995.

Nordström P, Religa D, Wimo A, Winblad B, Eriksdotter M. L'uso di inibitori della colinesterasi e il rischio di infarto e morte del miocardio: uno studio di coorte nazionale in soggetti con malattia di Alzheimer. Eur Cuore J 2013.

Novak, R. Schmidt, E. Kontseikova, N. Zilka, B. Kovacech, R. Skrabana, *et al.* Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease (2017).

N.R. Simmons-Stern, A.E. Budson, B.A. Alleato La musica come potenziatore della memoria nei pazienti con malattia di Alzheimer *Neuropsicologia*(2010).

Ohara T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Iwaki T, *et al.* Tendenze nella prevalenza, nell'incidenza e nel tasso di sopravvivenza della demenza in una comunità giapponese. *Neurologia* 2017.

Organizzazione Mondiale della Sanità. Relazione mondiale sull'invecchiamento e la salute (2015).

Olsson, R. Lautner, U. Andreasson, A. Öhrfelt, E. Portelius, M. Bjerke, *et al.* Biomarcatori del liquido cerebrospinale e del sangue per la diagnosi della malattia di Alzheimer(2016).

Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Stijnen T, Hofman A. Incidenza e rischio di demenza: lo studio di Rotterdam. *Am J Epidemiol* 1998.

O. Zanetti, M. Oriani, C. Geroldi, G. Binetti, G.B. Frisoni, G. Di Giovanni, *et al.* Predittori di miglioramento cognitivo dopo l'orientamento alla realtà nella malattia di Alzheimer. Età dell'invecchiamento (2002).

Palmqvist S, Insel PS, Stomrud E, *et al.* Traiettorie dei biomarcatori del liquido cerebrospinale e del plasma con aumento della deposizione di amiloide nella malattia di Alzheimer. *EMBO Mol Med* 2019.

Pegueroles J., Jimenez A., Vilaplana E., Montal V., Carmona-Iragui M., Pane A., Alcolea D., Videla L., Casajoana A., Clarimon J., *et al.* Obesità e morbo di Alzheimer, il paradosso dell'obesità esiste davvero? Uno studio di risonanza magnetica. *Oncotarget*. 2018.

Perera G, Pedersen L, Ansel D, Alexander M, Arrighi HM, Avillach P, *et al.* Prevalenza e incidenza della demenza in una federazione di banche dati europee di cartelle cliniche elettroniche: la risorsa del quadro europeo di informatica medica. *Alzheimer Dement* 2018.

Peters R, Beckett N, Forette F, *et al.* Demenza incidente e abbassamento della pressione sanguigna nella valutazione della funzione cognitiva dello studio sull'ipertensione negli anziani molto anziani (HYVET-COG): uno studio in doppio cieco, controllato con placebo. *Lancetta Neurol* 2008.

Poulos CJ, Bayer A, Beaupre L, Clare L, Poulos RG, Wang RH, et al.. Un approccio globale alla riabilitazione nella demenza. *Alzheimer Demente*. (2017).

Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prima M. World Alzheimer Report 2015 L'impatto globale della demenza: un'analisi della prevalenza, dell'incidenza, dei costi e delle tendenze (2015).

Principe M. Demenza nei paesi in via di sviluppo. Una dichiarazione di consenso del 10/66 Dementia Research Group. *Int J Geriatr Psichiatria* 2000.

Principe M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. La prevalenza globale della demenza: una revisione sistematica e una metaanalisi. *Alzheimer Dement* 2013.

P. Szwabo L'esperienza soggettiva e le psicoterapie psicodinamiche per il paziente con malattia di Alzheimer Springer Publishing Co, New York (1992).

ReDeGi. Memoria annuale. Registre de Demències de Girona (2016).

Riedel BC, Thompson PM, Brinton R.D. Età, APOE e sesso: Triade del rischio di malattia di Alzheimer. *J. Steroidi Biochem. Mol. Biol.* 2016.

Robinson DM, Keating GM. Memantina: una revisione del suo uso nel morbo di Alzheimer. *Droghe*. 2006.

Rocca WA, Petersen RC, Knopman DS, et al. Tendenze nell'incidenza e nella prevalenza del morbo di Alzheimer, della demenza e del deterioramento cognitivo negli Stati Uniti. *Alzheimer Dement* 2011.

Rodriguez JLL, Ferri CP, Acosta D, Guerra M, Huang Y, Jacob KS, et al. Prevalenza della demenza in America Latina, India e Cina: un'indagine trasversale basata sulla popolazione. *Lancetta* 2008.

Salomone S, Caraci, F, Leggio GMM, et al. Nuove strategie farmacologiche per il trattamento della malattia di Alzheimer: focus sui farmaci modificanti la malattia. *Br J Clin Pharmacol*. 2012.

Salimpoor, V. N. , Benovoy, M. , Larcher, K. , Dagher, A. , & Zatorre, R. J. (2011). Anatomically distinct dopamine release during anticipation and experience of peak emotion to music

Santos C.Y., Snyder PJ, Wu W.C., Zhang M., Echeverria A., Alber J. Relazione fisiopatologica tra malattia di Alzheimer, malattia cerebrovascolare e rischio cardiovascolare: una revisione e una sintesi. *Demenza di Alzheimer*. 2017.

SARACENO C., GLADFELTER T., ALEXIOU N.G., Noise-induced hearing loss: a preventable occupational disease, *J Fam Pract* 1986 May,

Scazufca M, Menezes PR, Vallada HP, Crepaldi AL, Pastor-Velero AM, Coutinho LM, et al. Alta prevalenza di demenza tra gli anziani provenienti da contesti socioeconomici poveri a San Paolo, Brasile. *Int Psychogeriatr* 2008.

Schlagman, S. , Schulz, J. , & Kvavilashvili, L. (2006). A content analysis of involuntary autobiographical memories: Examining the positivity effect in old age. *Memory*, 14, 161–175.

SINK K.M., COVINSKY K.E., BARNES D.E., NEWCOMER R.), YAFFE K., Caregiver characteristics are associated with neuropsychiatric symptoms of dementia, *J Am Geriatr Soc* 2006

Schoonenboom NS, Reesink FE, Verwey NA et al. Marcatori del liquido cerebrospinale per la diagnosi di demenza differenziale in un'ampia coorte di cliniche della memoria. *Neurologia* 2012.

Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. Atrofia dei lobi temporali mediali alla risonanza magnetica nella malattia di Alzheimer "probabile" e nell'invecchiamento normale: valore diagnostico e correlati neuropsicologici. *J Neurol Neurosurg Psichiatria* 1992.

Song, B. Hooli, K. Mullin, S. Jin, M. Cella, T. Ulland, *et al.* Alzheimer's disease-associated TREM2 variants exhibit either decreased or increased ligand-dependent activation (2016).

Spector a, M. Orrell, S. Davies, B. Bosco
L'orientamento alla realtà può essere riabilitato? Sviluppo e sperimentazione di un programma basato sull'evidenza di terapie basate sulla cognizione per le persone con demenza
Neuropsychol Rehabil, 11 (2001).

Stampfer M.J. Malattie cardiovascolari e morbo di Alzheimer: collegamenti comuni. *J. Tirocinante Med.* 2006.

Strange, B. A. , Witter, M. P. , Lein, E. D S. , & Moser, E. I. (2014). Functional organization of the hippocampal longitudinal axis.

Stern D. *The Interpersonal World of the Infant.* New York: Basic Books 1985.

Summers, L. Majovski, G. Marsh, K. Tachiki, A. Klin Oral Tetrahydroaminoacridine in Long-Term Treatment of Senile Dementia, Alzheimer Type (1986).

S. Tanaka, E. Ishikawa, A. Mochida, K. Kawano, M. Kobayashi
Effetti del programma di psicoeducazione di gruppo nella fase iniziale per i pazienti con depressione Terapia occupazionale internazionale, (2015).

- S. Guétin, F. Portet, M.C. Picot, C. Pommié, M. Messaoudi, L. Djabelkir, *et al.*
Effetto della musicoterapia su ansia e depressione in pazienti con demenza di tipo Alzheimer: studio randomizzato e controllato *Dement Geriatr Cogn Disord*, 28 (2009).
- S.M. Ridder, B. Stige, L.G. Qvale, C. Oro Musicoterapia individuale per l'agitazione nella demenza: uno studio esplorativo randomizzato controllato *Salute dell'invecchiamento* (2013).
- Talarico, J. M. , Labar, K. S. , & Rubin, D. C. (2004). Emotional intensity predicts autobiographical memory experience. *Memory and Cognition*, 32, 1118–1132.
- Tola-Arribas MA, Yugueros MI, Garea MJ, Ortea-Valín F, Cerón-Fernández A, Fernández-Malvido B, et al. Prevalenza di demenza e sottotipi a Valladolid, Spagna nord-occidentale: lo studio DEMINVALL. *PLoS One* 2013.
- Tulving, E. (1993). What is episodic memory? *Current Directions in Psychological Science*, 2, 67–70.
- Van Bogaert, R. Van Grinsven, D. Tolson, K. Wouters, S. Engelborghs, S. Van der Mussele
Effetti della reminiscenza individuale basata sul modello SolCos sugli anziani con demenza da lieve a moderata dovuta al morbo di Alzheimer: uno studio pilota *J Am Med Dir Assoc*, 14 (2013).
- Van Cauwenberghe C., Van Broeckhoven C., Sleegers K. Il panorama genetico della malattia di Alzheimer: implicazioni cliniche e prospettive. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med Genet.* 2016.
- Vanstone, A. D. , & Cuddy, L. L. (2010). Musical memory in Alzheimer disease. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 17, 108–128.
- Vergheze, J. , Lipton, R. B. , Katz, M. J. , Hall, C. B. , Derby, C. A. , Kuslansky, G. , Ambrose, A. F. , Sliwinski, M. , & Buschke, H. (2003).
- Villarejo A, Benito-León J, Trincado R, Posada IJ, Puertas-Martín V, Boix R, et al. Mortalità associata alla demenza a tredici anni nello studio di coorte NEDICES. *J Alzheimer Dis* 2011.
- Wainaina M.N., Chen Z., Zhong C. Fattori ambientali nello sviluppo e nella progressione della malattia di Alzheimer a insorgenza tardiva. *Neurosci. Toro* 2014.
- Warner-Schmidt, J. L. , & Duman, R. S. (2006). Hippocampal neurogenesis: Opposing effects of stress and antidepressant treatment.

Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, Fratiglioni L, Helmer C, Hendrie HC, et al. La mutevole prevalenza e incidenza della demenza nel tempo: evidenze attuali. *Nat Rev Neurol* 2017.

Wu YT, Brayne C, Matthews FE. Prevalenza della demenza in Asia orientale: una revisione sintetica delle tendenze temporali. *Int J Geriatr Psichiatria* 2015.

Xie J, Brayne C, Matthews FE. Tempi di sopravvivenza nelle persone con demenza: analisi da studio di coorte basata sulla popolazione con follow-up di 14 anni. *BMJ* 2008.