

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea in Neuroscienze e Riabilitazione Neuropsicologica

TESI DI LAUREA

**Predittori affettivi e comportamentali dell'outcome della stimolazione cognitiva in
pazienti con demenza**

***Relatrice:* Prof.ssa Elisa Di Rosa**

***Correlatrice:* Dott.ssa Francesca Brea**

***Laureanda:* Nicole Zilio**

***Matricola:* 2050599**

Anno accademico 2022/2023

INDICE:

CAPITOLO 1: LA DEMENZA	1
1. Introduzione	1
1.1 Mild cognitive impairment (MCI)	4
1.1.1 Sottotipi e sintomatologia nel Mild Cognitive Impairment	5
1.1.2. Evidenze di <i>neuroimaging</i> e neuropatologia nell'MCI.....	6
1.2 La malattia di Alzheimer	8
1.2.1 Processi fisiopatologici dell'Alzheimer	9
1.2.2 Sintomatologia nella forma tipica e atipica	11
1.3 La demenza fronto-temporale (FTD)	12
1.3.1 Varianti e sintomatologia della demenza fronto-temporale	13
1.3.2 Processi fisiopatologici ed evidenze di <i>neuroimaging</i> nella FTD.....	15
1.4 La demenza vascolare (DV)	16
1.4.1 Varianti e sintomatologia della demenza vascolare	17
1.4.2 Evidenze di <i>neuroimaging</i> nella DV e sovrapposizione con l'AD	19
1.5 I sintomi affettivi e comportamentali nelle demenze	20
CAPITOLO 2: STRUMENTI DI INTERVENTO E GESTIONE DEL PAZIENTE CON DEMENZA	25
2. Interventi farmacologici nella demenza	25
2.1.1 Inibitori dell'acetilcolinesterasi.....	25
2.1.2 Memantina.....	26
2.1.3 Altri trattamenti farmacologici per la demenza.....	27
2.2 Interventi psicosociali nella demenza	29
2.2.1 Interventi di medicina complementare e alternativa (CAM)	30
2.2.2 Interventi psicologici-psicoterapici	31
2.2.3 Altre tipologie d'intervento	32
2.3 Interventi psicosociali multistrategici: la stimolazione cognitiva	34

2.3.1 Evidenze di efficacia della stimolazione cognitiva	38
2.3.2 Predittori dell'efficacia della stimolazione	41
2.3.3 Predittori affettivi e comportamentali	45
<i>CAPITOLO 3: STIMOLAZIONE COGNITIVA E PREDITTORI DI EFFICACIA</i>	49
3.1 Scopo dello studio	49
3.2 Metodo	50
3.2.1 Partecipanti.....	50
3.2.2 Caratteristiche del campione	50
3.3 Procedura	51
3.3.1 Strumenti di valutazione	51
3.3.2 Procedura: Misure di outcome e predittori.....	55
3.3.2 Il protocollo di stimolazione cognitiva: il Metodo Rindola	57
3.4 Analisi dei dati	63
3.5 Risultati	64
3.5.1 Caratteristiche del campione	64
3.5.2 Correlazioni alla baseline	66
3.5.3 Correlazioni tra baseline e post-stimolazione	67
3.5.4 Test di Wilcoxon	67
3.5.5 Analisi di regressione lineare multipla.....	70
3.5.6 Suddivisione in gruppi per età, scolarità e diagnosi.....	71
<i>CAPITOLO 4: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI</i>	75
4.1 Discussione	75
4.2 Limiti dello studio e prospettive future	79
4.3 Conclusioni	80
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	83
<i>RINGRAZIAMENTI</i>	91

CAPITOLO 1: LA DEMENZA

1. INTRODUZIONE

La demenza è una sindrome clinica cronica e progressiva caratterizzata da una compromissione delle funzioni del sistema nervoso centrale, ovvero da un declino in molteplici domini cognitivi che, nella maggior parte dei casi, si associa a disturbi nella sfera emotiva, comportamentale e della personalità (De Beni e Borella, 2015). Una delle caratteristiche fondamentali della demenza è quella che Spinnler (1985) definiva “incompetenza cognitiva ecologica”, ovvero una compromissione cognitiva che impatta ed interferisce con le attività della vita quotidiana.

Nella recente classificazione del DSM-5, i criteri per la diagnosi di “**Disturbo Neurocognitivo Maggiore**” (termine utilizzato in sostituzione di “demenza”) non presuppongono più necessariamente la presenza di un deficit di memoria, che costituiva un criterio diagnostico fino alla precedente classificazione (DSM-IV-TR), ma fanno riferimento alla presenza di deficit in almeno due domini cognitivi tra i seguenti: memoria, attenzione, funzioni percettivo-motorie, linguaggio, funzioni esecutive e cognizione sociale. Il quadro clinico e il profilo neuropsicologico dei pazienti, infatti, sono ampiamente eterogenei e variabili sia in base all’eziologia della demenza, ma anche all’interno della stessa categoria diagnostica (ad es. demenza di tipo Alzheimer) e dipendentemente allo stadio di malattia. Secondo il DSM-5, inoltre, la diagnosi di demenza può essere posta se i deficit cognitivi e/o comportamentali:

- interferiscono con le attività lavorative o di vita quotidiana;
- rappresentano un declino rispetto al livello di funzionamento precedente; e
- non sono meglio spiegati da delirium o disturbi psichiatrici.

Il termine “demenza” può essere considerato un “termine ombrello”, in quanto include al suo interno molteplici categorie diagnostiche specifiche che possono essere classificate e differenziate in base all’eziologia del deterioramento mentale. Si distinguono, infatti, le demenze degenerative (idiopatiche o primarie) e le demenze non degenerative (da cause note o secondarie). Le prime si caratterizzano per essere irreversibili e ad oggi incurabili, sebbene possano trarre beneficio da interventi psicosociali. Le principali forme di demenza degenerativa sono: la demenza di tipo Alzheimer (AD), le demenze fronto-temporali (FTD), ma anche la demenza a corpi di Lewy (DLB) e i disturbi del movimento con demenza (Parkinson, Paralisi Sopranucleare Progressiva ecc.). Tra le demenze non degenerative, invece, rientrano quelle forme di deterioramento mentale secondarie a cause note e in alcuni casi reversibili e sensibili ad interventi terapeutici. Appartengono a questa categoria: la demenza vascolare (VD), che è la forma più comune, la demenza da idrocefalo normoteso, i tumori, la pseudodemenza ed altre forme di demenza secondarie a specifiche malattie.

Data la molteplicità di categorie diagnostiche entro cui viene classificato il deterioramento mentale, risulta evidente come sia fondamentale il processo di diagnosi differenziale, per definire con precisione l’eziologia sottostante e attribuire il corretto inquadramento nosografico, così da impostare l’intervento e la presa in carico del paziente.

La valutazione per la diagnosi di demenza è approfondita, multidimensionale e a più stadi (Guaita e Trabucchi, 2016) e prevede, innanzitutto, una prima fase di screening per identificare la presenza di un declino cognitivo che rispetti i criteri per la diagnosi di demenza. Con questo obiettivo è fondamentale un’accurata indagine anamnestica, per indagare, ad esempio, abitudini di vita, sintomatologia d’esordio, patologie o farmaci

assunti, familiarità per demenze e altri aspetti della storia clinica che possono contribuire a delineare la diagnosi. Sempre in questa fase iniziale è, inoltre, importante una valutazione dello stato mentale, funzionale e comportamentale e un esame generale e neurologico. È possibile, infatti, individuare la presenza di deficit cognitivi e/o comportamentali e formulare un'ipotesi diagnostica già tramite un'anamnesi accurata (sintomi lamentati dal paziente o riferiti dal familiare). In particolare, i deficit devono essere tali da interferire con la vita del paziente determinando conseguenze funzionali (nelle attività di vita quotidiana). Successivamente il processo diagnostico prevede una valutazione clinica e strumentale approfondita per quantificare i deficit e confermare la diagnosi, per l'inquadramento diagnostico differenziale e per escludere altre cause alla base del quadro dementigeno. A questo scopo vengono utilizzati test neuropsicologici, esami di laboratorio ed esami di neuroimmagine (Tomografia Assiale Computerizzata, TAC; Risonanza Magnetica per Immagini, RMI; Tomografia ad Emissione di Positroni, PET). Questi ultimi, in particolare, permettono di individuare i biomarcatori (*biomarker*), ovvero "parametri fisiologici, biochimici o anatomici misurabili in vivo in grado di riflettere specifiche caratteristiche legate al processo fisiopatologico che determina la malattia" (Guaita e Trabucchi, 2016). In tabella 1 vengono riportati i criteri per la diagnosi di demenza secondo il DSM-5.

Tabella 1.0 – Criteri diagnostici per la diagnosi di Disturbo Neurocognitivo Maggiore

Criteri diagnostici per la diagnosi di Disturbo Neurocognitivo Maggiore:

- A. Evidenza di un significativo declino cognitivo rispetto ad un precedente livello di performance in uno o più domini cognitivi (attenzione complessa, funzioni esecutive, apprendimento e memoria, linguaggio, abilità percettivo-motorie, o cognizione sociale) basata su:
 - 1. Preoccupazione dell'individuo, di un informatore esperto o del clinico che vi sia stato un significativo declino nel funzionamento cognitivo; e
 - 2. Una compromissione sostanziale nella performance cognitiva, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in assenza di essi, da un'altra valutazione clinica quantitativa.
- B. I deficit cognitivi interferiscono con l'indipendenza nelle attività di vita quotidiana (ad es. almeno richiedenti assistenza con le attività strumentali complesse della vita quotidiana come pagare le bollette o gestire i farmaci).
- C. I deficit cognitivi non si manifestano esclusivamente nel corso di un delirium.
- D. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (ad es. disturbo depressivo maggiore, schizofrenia ecc).

Come abbiamo descritto in precedenza, la classificazione del deterioramento mentale richiede una valutazione approfondita, multidimensionale e a più stadi per una corretta diagnosi differenziale. Non solo, ma, ad aumentare la complessità dell'inquadramento, vi è un'ulteriore differenziazione tra il Disturbo Neurocognitivo Maggiore e il Disturbo Neurocognitivo Minore, detto anche *Mild Cognitive Impairment (MCI)*.

1.1 MILD COGNITIVE IMPAIRMENT (MCI)

Nel 1988 viene coniato il termine *Mild Cognitive Impairment (MCI)* da Petersen e colleghi (1997), per indicare una forma di deterioramento cognitivo lieve con deficit

cognitivi più marcati rispetto all'invecchiamento sano, ma non tali da soddisfare i criteri per una diagnosi di demenza. L'MCI, quindi, si distingue dal Disturbo Neurocognitivo Maggiore, poiché è caratterizzato da deficit rilevabili ai test neuropsicologici in una o più funzioni cognitive, che non interferiscono, però, con il funzionamento nelle attività lavorative o di vita quotidiana (De Beni e Borella, 2015). Questa condizione può costituire una fase paucisintomatica e preclinica di transizione per poi progredire in una demenza vera e propria, ma può anche rimanere stabile per anni e non presentare peggioramenti nel quadro clinico o addirittura, in casi più rari, regredire alla normalità (Guaita e Trabucchi, 2016). Nella maggior parte dei casi, tuttavia, la diagnosi di MCI definisce un gruppo di pazienti con un rischio 3-4 volte più elevato di sviluppare demenza (soprattutto la malattia di Alzheimer) nonché un maggior rischio di mortalità. Si rende quindi evidente l'importanza dell'individuazione precoce per avere una finestra d'intervento in cui è ancora possibile ritardare la progressione del decadimento verso la demenza (Anderson, 2019).

1.1.1 Sottotipi e sintomatologia nel Mild Cognitive Impairment

L'MCI può manifestarsi con profili neuropsicologici eterogenei che vanno a definire diversi sottotipi. Il declino cognitivo può riguardare, infatti, un'unica funzione cognitiva, si parla in questo caso di **MCI singolo dominio**, oppure molteplici funzioni cognitive, definito **MCI multidominio** (De Beni e Borella, 2015). L'MCI singolo dominio può, a sua volta, presentarsi in due forme distinte: l'**MCI amnesico**, che si caratterizza per un deficit selettivo a carico della memoria e, molto spesso, aumenta la probabilità di Alzheimer (AD) preludendone lo sviluppo. A sviluppare AD, infatti, sono il 10-15% dei pazienti con MCI, contro l'1-2 % della popolazione sana (Guaita e Trabucchi, 2016). L'altra forma è l'**MCI non amnesico**, nel quale il deficit selettivo non riguarda la

memoria, ma altre funzioni cognitive selettivamente colpite, come le funzioni esecutive o le abilità visuo-spaziali. Questa forma di MCI ha una maggiore probabilità di evolvere in forme di demenza non Alzheimer, come la demenza fronto-temporale o la demenza a corpi di Lewi. Per quanto riguarda l'MCI multidominio, invece, vi può essere più probabilmente un'evoluzione verso la demenza vascolare, tuttavia esso può essere anche l'esito di un normale invecchiamento (De Beni e Borella, 2015). Oltre ai deficit cognitivi, l'MCI molto spesso si associa a sintomi emotivo-comportamentali, in particolare ansia, ostilità, morale basso e depressione. Quest'ultima, nello specifico, si manifesta con un tasso di prevalenza doppio nei pazienti MCI rispetto ai soggetti sani, soprattutto nell'MCI amnesico in cui il deficit di memoria e le conseguenti difficoltà nelle attività strumentali potrebbero essere responsabili della deflessione nel tono dell'umore (Anderson, 2019). Molto spesso, inoltre, i pazienti con MCI, soprattutto se consapevoli delle proprie difficoltà, ricorrono a strategie di evitamento, ad esempio delle situazioni sociali e ciò determina isolamento e ridotta qualità di vita (Anderson, 2019).

1.1.2. Evidenze di *neuroimaging* e neuropatologia nell'MCI

I processi neuropatologici che caratterizzano l'MCI sono, per la maggior parte, condivisi con le altre forme di demenza, ma con un livello di severità meno marcato (Anderson, 2019). La risonanza magnetica (RMI) evidenzia, infatti, atrofia del lobo temporale mediale (soprattutto corteccia entorinale e ippocampo) e della corteccia cingolata posteriore, a cui si associa, inoltre, un ipometabolismo di queste stesse aree alla PET. L'atrofia delle cortecce rinali e dell'ippocampo è cruciale soprattutto nell'MCI amnesico. Possono essere, inoltre, presenti i marcatori neurobiologici tipici dell'Alzheimer (AD): le placche amiloidee, dovute all'accumulo e al deposito di peptidi beta-amiloidi (A β) neurotossici, e gli ammassi neurofibrillari, ovvero inclusioni cellulari dovute ad

un'alterata sintesi della proteina tau. Per quanto riguarda le prime, hanno una minore concentrazione nel liquido cerebrospinale (CSF) che segnala una maggior concentrazione cerebrale; i depositi di proteina tau e tau iperfosforilata, invece, hanno una maggiore concentrazione nel CSF che predice la progressione in demenza di Alzheimer (Anderson, 2019). In comune con l'AD, vi è anche il fattore di rischio costituito dall'allele $\epsilon 4$ del gene dell'alipoproteina (APOE- $\epsilon 4$) ma, quello che differenzia l'MCI dall'AD, sono le diverse regioni corticali in cui il gene in questione è espresso. Nell'MCI vi è una maggiore espressione (*upregulation*) del gene nella corteccia entorinale e nell'ippocampo che costituisce un'iperattivazione paradossale di queste aree con cui il cervello cerca di compensare la neuropatologia. Tuttavia, nonostante l'iperattivazione, la funzionalità cognitiva è ridotta (Anderson, 2019). Tra i dati di *neuroimaging* utili alla diagnosi precoce di MCI, è bene menzionare due ulteriori evidenze che possono essere riscontrate e che sono state studiate solo recentemente ma appaiono promettenti: un'alterata sincronizzazione del segnale cerebrale registrato tramite magnetoencefalografia (MEG) o risonanza magnetica funzionale (fMRI); una maggiore potenza delle basse frequenze (onde delta e theta) e minore potenza delle alte frequenze (onde alfa e beta) che emerge dall'EEG. Quest'ultima, in particolare, viene interpretata come una riduzione dell'attività neurale responsabile dei processi cognitivi complessi (come la memoria di lavoro), a favore di pattern di scarica coinvolti nei processi cognitivi più di base, come l'orientamento attentivo (Anderson, 2019).

In seguito, verranno approfondite alcune fra le più comuni forme di demenza, di origine neurodegenerativa e non.

1.2 LA MALATTIA DI ALZHEIMER

La **malattia di Alzheimer (AD)** è la forma più diffusa di demenza, responsabile del 60-90% di tutti i casi di decadimento cognitivo (Knopman et al.,2021), ed è caratterizzata da un esordio insidioso dei sintomi, con deficit lievi e di difficile identificazione in fase iniziale, e un progressivo peggioramento del quadro cognitivo in linea con il progredire della neurodegenerazione (Guaita e Trabucchi, 2016). Nell'Alzheimer la diagnosi che viene posta è di "AD probabile", in quanto la diagnosi certa può essere fatta solo *post-mortem*, tramite l'esecuzione dell'esame autoptico. In seguito alla diagnosi, la morte è stimata in un periodo compreso tra i 3 e i 15 anni (Làdavas e Berti, 2020). I domini cognitivi più frequentemente compromessi sono: la memoria, il linguaggio, le abilità visuo-spaziali e le funzioni esecutive (Knopman et al.,2021). Per quanto riguarda il dominio mnesico, i deficit emergono inizialmente a livello della memoria episodica anterograda, con difficoltà nel ricordo dei fatti di vita quotidiana (*on-going memory*), della memoria autobiografica e della memoria prospettica. Si possono manifestare, inoltre, alterazioni della memoria semantica (con frequenti disturbi di denominazione e anomie) e, negli stadi più avanzati, della memoria episodica retrograda, compromettendo anche i ricordi del passato (Làdavas e Berti, 2020). Anche il dominio linguistico, per il coinvolgimento strutturale e metabolico dell'emisfero sinistro nella neuropatologia dell'AD, risulta frequentemente compromesso. In particolare si riscontrano anomalie, frasi *cliché* e un progressivo impoverimento e deterioramento lessicale e semantico, sia in produzione che in comprensione. I deficit linguistici emergono, inoltre, anche nel linguaggio scritto, ovvero la scrittura e, in misura minore, la lettura (Làdavas e Berti, 2020). La neurodegenerazione, inoltre, può coinvolgere anche l'emisfero destro,

comportando deficit nelle abilità visuo-spaziali, come disorientamento topografico, prosopagnosia e alterata esplorazione dello spazio.

1.2.1 Processi fisiopatologici dell'Alzheimer

I processi fisiopatologici coinvolti nella malattia di Alzheimer hanno a che fare con un alterato metabolismo delle proteine e con il conseguente accumulo di aggregati neurotossici che determinano disfunzionamento sinaptico e morte neuronale (De Beni e Borella, 2015). Si possono identificare, in particolare, due meccanismi fisiopatologici già menzionati in precedenza: la formazione di **placche amiloidi o senili** e degli **aggregati o ammassi neurofibrillari**. Le prime sono dovute ad una sovrapproduzione e deposito di peptidi beta-amiloidi ($A\beta$) neurotossici, a causa di un processamento enzimatico anomalo della proteina precursore della beta-amiloide (β -APP). Il deposito di $A\beta$ si ha inizialmente nell'*isocortex* e, solo successivamente, a livello sottocorticale (Làdavas e Berti, 2020). I *biomarker* che evidenziano i depositi di $A\beta$ sono:

- La riduzione di $A\beta_{1-42}$ nel liquor
- La PET cerebrale positiva per $A\beta$

Gli aggregati o ammassi neurofibrillari, invece, sono delle inclusioni intracellulari dovute ad una sintesi anomala della proteina tau che si presenta, di conseguenza, in forma iperfosforilata. La tauopatia (Figura 1.2) è fondamentale per attivare la neurotossicità della $A\beta$ e quindi la neurodegenerazione. (De Beni e Borella, 2015). I *biomarker* che segnalano la neurodegenerazione sono, infatti:

- L'aumento di proteina tau e p-tau (tau fosforilata) nel liquor
- L'atrofia ippocampale e temporo-mediale (evidente con la RMI, Figura 1.0)
- L'ipometabolismo temporo-parietale (evidente con la PET, Figura 1.2)

In particolare, tramite l'utilizzo della risonanza magnetica (RMI) è stato possibile identificare, nell'80-90% dei pazienti, atrofia precoce nell'ippocampo e nella corteccia entorinale e, più raramente, anche a livello del cingolo posteriore (Làdavas e Berti, 2020).

Figura 1.0 Volume corticale nel cervello di un soggetto sano (A-C) confrontato con l'atrofia corticale e l'espansione ventricolare in un paziente con Alzheimer severo (D-F) (Koran, 2019).

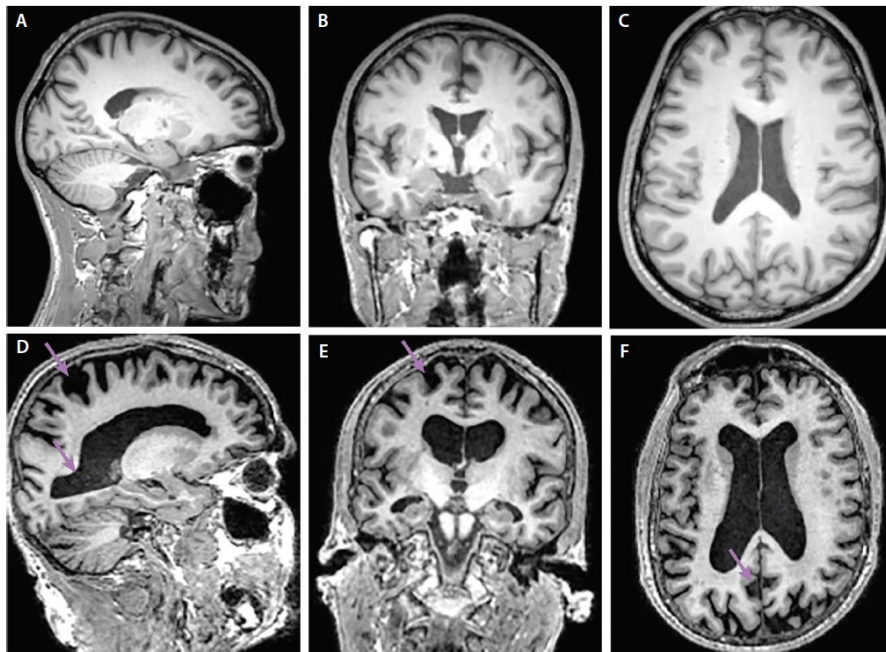
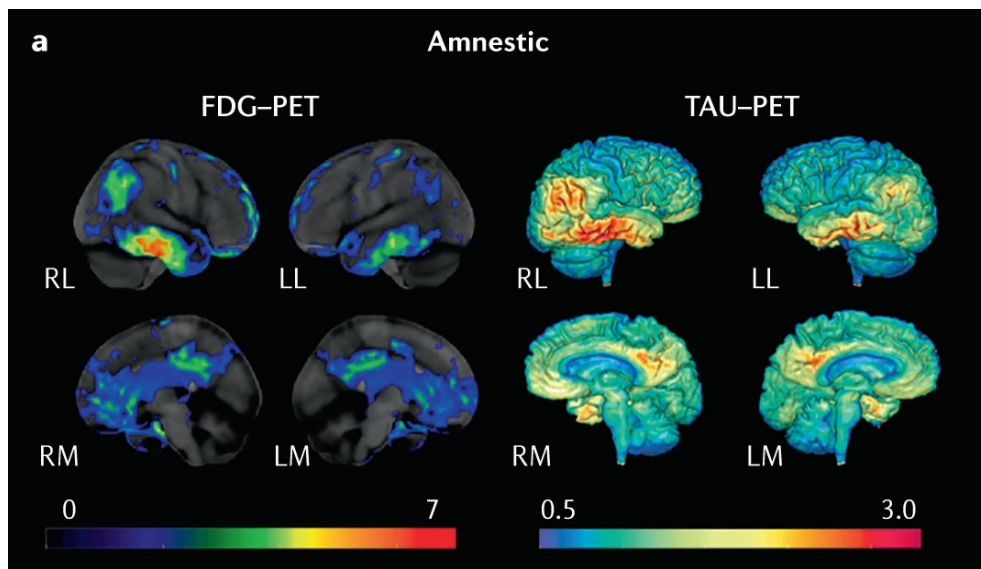


Figura 1.2 Ipometabolismo temporo-parietale (FDG-PET) e tauopatia (TAU-PET) nella demenza di Alzheimer con sintomatologia amnesica (Knopman et al., 2021).



1.2.2 Sintomatologia nella forma tipica e atipica

Nella malattia di Alzheimer la sintomatologia neuropsicologica d'esordio differenzia una **forma tipica**, più frequente e con presentazione amnesica, e una **forma atipica**, meno frequente e con presentazione non amnesica. La presentazione tipica dell'Alzheimer ha, solitamente, un'insorgenza in età avanzata (>70 anni) e la progressione dei deficit segue la diffusione della tautopatia (Knopman et al.,2021) che coinvolge inizialmente il lobo temporale mediale (corteccia entorinale e ippocampo) determinando, all'esordio, difficoltà cognitive prevalentemente a carico della memoria. Sempre in fase iniziale, tuttavia, si possono riscontrare fragilità a livello linguistico (es. anomie), nel ragionamento astratto e nelle prassie (es. copia di figure complesse). Con il progredire della tautopatia a livello della corteccia temporale laterale, parietale e, infine, frontale, emergono difficoltà cognitive sempre più marcate che coinvolgono molteplici funzioni cognitive. In particolare, può verificarsi un peggioramento del linguaggio, dell'orientamento e delle abilità visuo-spaziali, dell'astrazione e del problem solving fino al raggiungimento, nello stadio terminale, della cosiddetta fase afasico-alogico-aprassica (De Beni e Borella, 2015). Ai deficit cognitivi, inoltre, si associano spesso deficit neuropsichiatrici e comportamentali, soprattutto nello stadio moderato e avanzato della patologia. In particolare, tra i disturbi più frequenti vi è senza dubbio la depressione, che è presente nel 30-50% dei pazienti anche in fase precoce (De Beni e Borella, 2015). Nello stadio moderato, oltre alla depressione, spesso è presente ansia e ritiro sociale, mentre nello stadio avanzato i disturbi più frequenti sono deliri, allucinazioni, discontrollo emotivo e comportamenti aggressivi (Knopman et al.,2021). A questo periodo, con prevalente sintomatologia neuropsicologica e neuropsichiatrica, fa seguito una fase caratterizzata da sintomi neurologici (paralisi, paresi ecc.) e, infine, un periodo

internistico in cui prevalgono le complicanze mediche (Làdavas e Berti, 2020). Per quanto riguarda la manifestazione atipica (non-amnesica) dell'AD, invece, essa ha comunemente un'insorgenza in età giovanile e si caratterizza per un'eterogeneità di deficit cognitivi non-amnesici all'esordio. Si possono identificare almeno tre varianti: la variante corticale posteriore, la variante logopenica dell'afasia progressiva primaria e la variante comportamentale/disesecutiva. In quest'ultima, ad esempio, si evidenziano deficit iniziali a carico delle funzioni esecutive (*multi-tasking, decision-making ecc.*) con risparmio della memoria; mentre nella variante posteriore (o visiva) vi sono prevalenti difficoltà nelle abilità visuo-spaziali. Le forme amnesica e non-amnesica dell'AD sono accomunate dai depositi di beta-amiloide (A β) in tutto il cervello, mentre si differenziano per la distribuzione specifica della tauopatia (Knopman et al.,2021).

Dopo aver delineato la sintomatologia che caratterizza tipicamente la malattia di Alzheimer, è, tuttavia, importante sottolineare come l'AD, com'è noto da tempo, sia caratterizzata da una lunga fase asintomatica, ovvero in cui i sintomi non sono clinicamente evidenti ma la neuropatologia è già in atto. I depositi di A β , ad esempio, sono presenti già 10-20 anni prima dell'emergere della sintomatologia (Knopman et al.,2021). Risulta, quindi, evidente l'importanza di individuare precocemente i *biomarker* della patologia anche in pazienti apparentemente sani. L'individuazione dei biomarker, inoltre, costituisce un ulteriore supporto alla diagnosi ed è fondamentale nella diagnosi differenziale tra AD e altre forme di demenza.

1.3 LA DEMENZA FRONTO-TEMPORALE (FTD)

La **demenza fronto-temporale (FTD)** è una demenza neurodegenerativa che insorge tipicamente in età presenile (<65 anni) ed è, infatti, la forma più comune di demenza al di sotto dei 60 anni (Greaves e Rohrer, 2019). Il termine demenza fronto-temporale

ingloba un gruppo eterogeneo di diverse patologie e manifestazioni cliniche accomunate da un'atrofia delle regioni frontali e/o temporali che si estende in misura diversa nei due emisferi cerebrali, con un maggior coinvolgimento, solitamente, dell'emisfero destro (Làdavas e Berti, 2020). L'atrofia cerebrale può, inoltre, in alcuni casi, estendersi ai gangli della base e ai lobi parietali.

1.3.1 Varianti e sintomatologia della demenza fronto-temporale

Nella demenza fronto-temporale si possono identificare 3 varianti principali: la **variante comportamentale (bvFTD)** e le due **varianti linguistiche (Afasia Primaria Progressiva, PPA)**. La forma più comune di FTD, che rappresenta il 70% delle manifestazioni cliniche, è la variante comportamentale (Ravdin e Katzen, 2013). Come suggerito dal nome stesso, questa variante si caratterizza per alterazioni comportamentali e di personalità che emergono precocemente e anticipano la comparsa dei deficit cognitivi. Fra i sintomi comportamentali più frequenti vi sono: l'apatia o la disinibizione comportamentale, ma anche una ridotta capacità di giudizio, perdita di empatia e della capacità di cogliere lo stato mentale altrui (teoria della mente). Possono emergere, inoltre, irritabilità, aggressività, comportamenti stereotipati, perserverativi o compulsivi (come iperoralità o ipersessualità) (De Beni e Borella, 2015). La sintomatologia comportamentale è spiegata dall'atrofia a livello dei lobi frontali, anche se la manifestazione clinica può essere confusa con un disturbo psichiatrico. L'apatia, ad esempio, può essere erroneamente attribuita ad una depressione; i comportamenti ripetitivi e compulsivi al disturbo ossessivo-compulsivo (DOC); i deliri o le allucinazioni alla schizofrenia. Oltre ai disturbi comportamentali, man mano che l'atrofia si estende a livello frontale, emergono anche deficit cognitivi principalmente a carico delle funzioni esecutive, con risparmio di memoria e abilità visuo-spaziali. Per quanto riguarda le

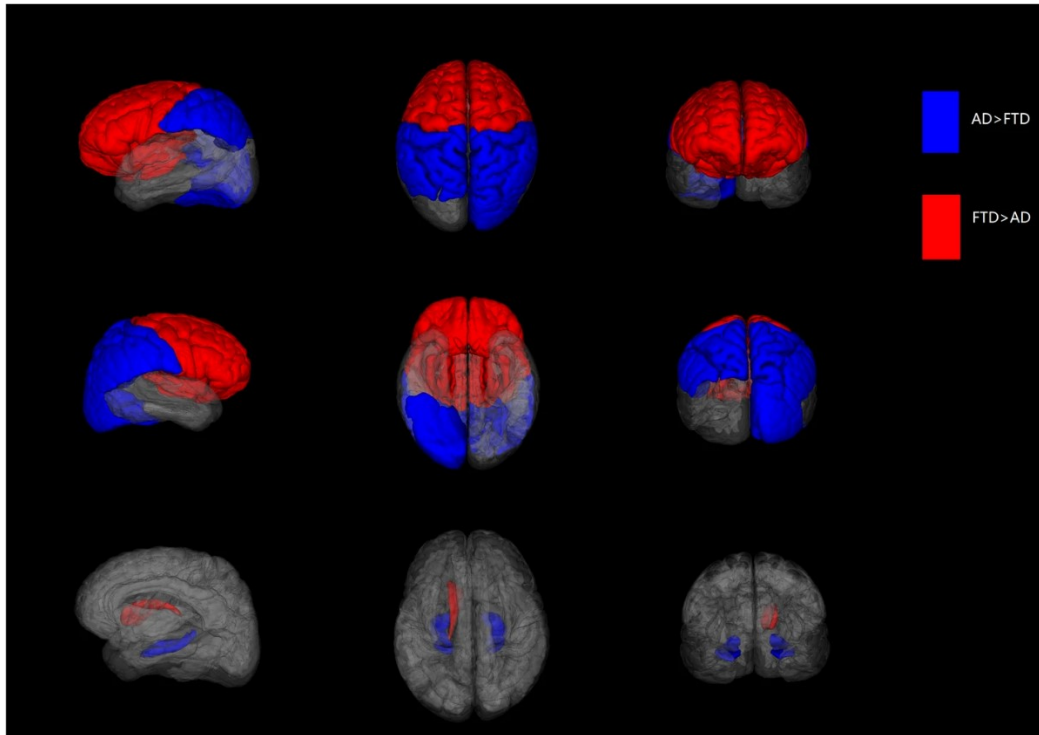
varianti linguistiche, ovvero le due forme di afasia primaria progressiva (PPA), esse sono dovute all'atrofia a livello del lobo temporale che determina una compromissione della capacità linguistiche, sintomo principale della patologia almeno per i primi due anni. (Bang, Spina e Miller, 2015). Si possono identificare una variante semantica (svPPA) e una variante non-fluente/agrammatica (naPPA). La prima è dovuta al coinvolgimento del lobo temporale anteriore e dell'amigdala nella neurodegenerazione che determina sia una perdita della conoscenza semantica (afasia semantica), identificabile nella difficoltà di reperimento delle parole, nelle anomalie e nella difficoltà di comprensione delle parole, sia agnosia associativa, ovvero la difficoltà nel riconoscimento degli oggetti e persone (Bang, Spina e Miller, 2015). La variante non fluente, invece, si caratterizza per difficoltà di produzione linguistica, con errori fonologici di inserzione, delezione, trasposizione, e la perdita o l'uso scorretto della grammatica e della sintassi, che rendono difficile la comprensione di frasi con costruzione sintattica complessa. La scrittura, rispetto alla produzione orale, risulta essere meno intaccata (Bang, Spina e Miller, 2015). Oltre a queste due varianti, derivanti dalla demenza fronto-temporale sottostante, l'afasia primaria progressiva può essere causata anche dalla malattia di Alzheimer (forma atipica). In questo caso si parla di variante logopenica ed essendo legata all'AD sono presenti anche deficit visuo-spaziali e/o di memoria episodica o visiva.

Con l'avanzare della neurodegenerazione, nella demenza fronto-temporale possono emergere anche disturbi a carico dei motoneuroni (come spasticità, atrofia muscolare e debolezza) e deficit motori, come il parkinsonismo. Questi sono evidenti soprattutto nella variante comportamentale (bvFTD) e solo in misura minore nelle due varianti dell'afasia primaria progressiva (Bang, Spina e Miller, 2015).

1.3.2 Processi fisiopatologici ed evidenze di *neuroimaging* nella FTD

La neurodegenerazione della FTD è causata da un alterato metabolismo proteico. Le proteine coinvolte nel processo fisiopatologico sono: la **proteina tau**, il cui metabolismo anomalo (tautopatia) è responsabile del 36-50% dei casi di degenerazione fronto-temporale, e la **proteina TDP-43**, implicata nel 50% dei casi (Bang, Spina e Miller, 2015). L'alterazione metabolica è, nel 30-40% dei casi, di origine genetica. In particolare, la maggior parte delle forme genetiche, ha alla base mutazioni in due loci del cromosoma 17: il gene che codifica per la proteina tau (*microtubule-associated protein tau*, MAPT) e il gene che codifica per la progranulina (*growth factor progranulin*, PGRN). Queste mutazioni determinano un accumulo anomalo di proteine e conseguente atrofia nei lobi frontali, nei lobi temporali anteriori, nella corteccia cingolata anteriore e nella corteccia insulare evidenziabili tramite RMI (Figura 1.3). Nelle stesse aree, inoltre, vi è ipometabolismo visibile tramite PET. Altre evidenze di *neuroimaging* utili alla diagnosi differenziale di FTD rispetto, ad esempio, all'AD sono: la negatività per i depositi di β -amiloide, tramite l'utilizzo di traccianti nella PET (*Pittsburg Compound B*, PIB); livelli normali di β -amiloide e di tau nel liquor; una ridotta connettività funzionale nel *salience network* (SN) associata ad un'aumento della stessa nel *default mode network* (DMN). Quest'ultimo pattern, in particolare, risulta invertito nella malattia di Alzheimer (Bang, Spina e Miller, 2015).

Figura 1.3 Atrofia cerebrale nell'FTD rispetto all'AD. In blu le aree cerebrali caratterizzate da atrofia cerebrale nei pazienti con AD; in rosso le aree cerebrali caratterizzate da atrofia cerebrale nei pazienti con FTD (Yu et al., 2021).

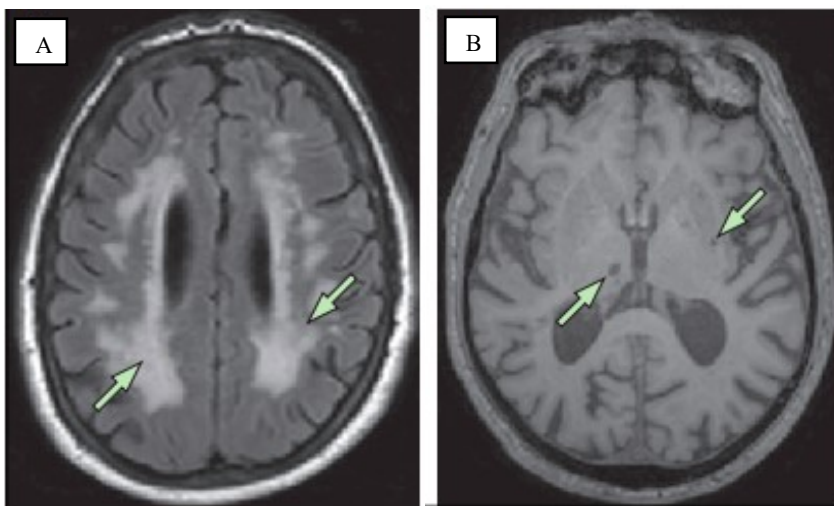


1.4 LA DEMENZA VASCOLARE (DV)

La **demenza vascolare (DV)** è una demenza non degenerativa ed è la forma più comune dopo la malattia di Alzheimer rappresentando, infatti, il 15% di tutti i casi di demenza (O'Brien, Thomas, 2015). La compromissione cognitiva e funzionale (demenza) deriva dalle patologie cerebrovascolari sottostanti, in particolare da lesioni ischemiche e/o emorragiche corticali e/o sottocorticali. Queste lesioni cerebrali possono essere estremamente eterogenee per substrato neurale coinvolto ed estensione, determinando, di conseguenza, un'ampia variabilità nella sintomatologia neurologica e neuropsicologica. Il profilo clinico risulta essere, infatti, meno specifico rispetto a quello delle demenze neurodegenerative. Grande variabilità si ha anche per quanto riguarda il tipo di esordio,

improvviso o insidioso, e il decorso, che può essere statico, progressivo o remittente (De Beni e Borella, 2015). Per porre diagnosi di probabile DV, i criteri stabiliti nel 1993 (Roman et al.,1993) richiedono: la presenza di una compromissione cognitiva e funzionale tale da rientrare nella diagnosi di demenza; la presenza di disturbi cerebrovascolari, ovvero di sintomi focali (durante l'esame neurologico) che trovano riscontro in lesioni cerebrali vascolari (evidenti con le tecniche di *neuroimaging*, Figura 1.4); nonché la necessità che vi sia una correlazione temporale fra i due fattori, ovvero che l'insorgenza della demenza sia temporalmente spiegabile dal disturbo cerebrovascolare (insorgenza della demenza entro tre mesi dall'ictus) (De Beni e Borella, 2015).

Figura 1.4 Esempi di lesioni cerebrovascolari tipiche nella demenza vascolare: lesioni estese della sostanza bianca sottocorticale (A); infarti lacunari multipli (B) (O'Brien, Thomas, 2015).



1.4.1 Varianti e sintomatologia della demenza vascolare

Come detto in precedenza, la sintomatologia della demenza vascolare è estremamente variabile, dipendentemente dalla sede ed estensione lesionale. I deficit iniziali, tuttavia, sono spesso a carico di attenzione e funzioni esecutive (fluenza verbale, inibizione e

flessibilità cognitiva), infatti, sebbene un tempo la visione maggiormente condivisa fosse quella di una demenza secondaria a grandi e molteplici infarti corticali (demenza multi-infartuale), ad oggi sappiamo che sono le lesioni sottocorticali della sostanza bianca ad essere responsabili della maggior parte dei casi di demenza vascolare. Come evidenziato da O'Brien e Thomas (2015), infatti, le lesioni della sostanza bianca sono forti predittori della compromissione cognitiva e funzionale nei tre anni successivi alla loro identificazione. I frequenti deficit a carico di attenzione e funzioni esecutive potrebbero, perciò, essere spiegati dalla compromissione dei circuiti sottocorticali fronto-striatali. Possono essere, inoltre, presenti altri deficit, ad esempio a carico della memoria episodica (apprendimento e rievocazione con risparmio del riconoscimento) o deficit focali motori e/o sensitivi (sintomi piramidali ed extrapiramidali, disartria, disfagia ecc.) in associazione a sintomi non-cognitivi. Per quanto riguarda quest'ultimi, vi è ampia sovrapposizione tra la sintomatologia neuropsichiatrica dell'AD e della DV. Nello specifico, nella DV, vi è frequentemente depressione e apatia, mentre è rara la presenza di deliri e allucinazioni.

Si possono distinguere due sottotipi principali di demenza vascolare che si differenziano in base al tipo di lesione (Guaita e Trabucchi, 2016):

- La **demenza vascolare sottocorticale**: si caratterizza per lesioni estese nella sostanza bianca periventricolare, in aree di confine o lacune nei gangli della base che determinano un esordio insidioso del decadimento cognitivo (con risparmio della memoria), parkinsonismo e depressione.
- La **demenza vascolare ischemica/corticale**: si caratterizza per infarti corticali multipli o singoli in aree strategiche. L'esordio dei sintomi è improvviso, acuto e

spesso con progressione “a gradini”. I sintomi sono generalmente focali e caratterizzati da una compromissione irregolare delle varie funzioni cognitive.

1.4.2 Evidenze di *neuroimaging* nella DV e sovrapposizione con l’AD

Come già ampiamente discusso, vi è un’estrema variabilità nella sintomatologia della demenza vascolare e, perciò, non è possibile identificare un’alterazione neuropsicologica specifica che definisca in maniera inequivocabile la presenza di questa forma di demenza. Risulta evidente, quindi, come sia necessario ricercare supporto alla diagnosi integrando il profilo cognitivo con i risultati che emergono dalle tecniche di *neuroimaging* (in particolare la risonanza magnetica). In presenza di DV, infatti, la RMI evidenzia **lesioni vascolari sottocorticali e *capping* a livello periventricolare (*periventricular capping*)** (Katzen, Heather; Ravdin, Lisa, 2013). Per quanto riguarda i biomarcatori della demenza vascolare, invece, essi sono molto meno conosciuti rispetto, ad esempio, a quelli dell’AD, ma, data la frequente presenza di demenza mista (di tipo Alzheimer e vascolare), si è ipotizzato che la DV e l’AD condividano alcuni meccanismi neuropatogenetici. Questa ipotesi è supportata dal fatto che, sebbene le patologie cerebrovascolari siano molto frequenti nelle persone over 75 (con evidenze di lesioni vascolari alla RMI nel 70% degli over 70) (Katzen, Heather; Ravdin, Lisa, 2013), la prevalenza di demenza vascolare pura è ridotta al 10% dei casi di demenza, in gran parte in seguito a infarti molto estesi. Per sviluppare una demenza in assenza di neurodegenerazione, infatti, è necessario che vi siano un gran numero di patologie cerebrovascolari, mentre sappiamo che, all’aumentare dell’età, aumenta la probabilità di sviluppare molteplici e varie patologie cerebrali, non solo di origine vascolare e che, di conseguenza, negli over 80, si parla molto più frequentemente di demenza mista (DM), in cui il decadimento è spiegato solo in parte dalla patologia vascolare che non ne costituisce, però, la causa principale.

1.5 I SINTOMI AFFETTIVI E COMPORTAMENTALI NELLE DEMENZE

Nelle demenze, il decadimento cognitivo è spesso accompagnato dalla presenza di sintomi neuropsichiatrici (così definiti nella terminologia statunitense), chiamati attualmente “sintomi comportamentali e psicologici della demenza” (**BPSD**, *Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia*). I BPSD sono un gruppo eterogeneo di sintomi affettivi e comportamentali che, sebbene non rientrino tra i criteri per la diagnosi, colpiscono il 90% dei pazienti affetti da demenza di qualsiasi eziologia andando a peggiorare il quadro clinico. Si associano, infatti, a distress del caregiver e del paziente, scarsa qualità di vita, maggiore durata dell’ospedalizzazione e aumento della mortalità a 3 anni (Cerejeira, Lagarto & Mukaetova-Ladinska, 2012). Per i suddetti motivi, l’identificazione precoce della sintomatologia è fondamentale. I BPSD vengono identificati a partire dalle informazioni ricavate dall’intervista con uno o più membri della famiglia (*caregiver*) che entrano quotidianamente in contatto con il paziente nei suoi contesti di vita. Vi sono, inoltre, degli strumenti validati per la quantificazione dei BPSD, tra cui uno dei più estesi e utilizzati è il *Neuropsychiatric Inventory* (NPI), ovvero un’intervista semi-strutturata per valutare frequenza, gravità e carico (*burden*) di 12 sintomi affettivi e comportamentali che possono riguardare il vissuto emotivo, la percezione, il pensiero e il comportamento motorio. La sintomatologia si manifesta con un’ampia variabilità tra i vari sottotipi di demenza, ma anche all’interno del singolo paziente. Per quanto riguarda le varie forme di demenza, ad esempio, è stato dimostrato come il profilo neuropsichiatrico nella demenza vascolare, rispetto alla malattia di Alzheimer, si caratterizza per una minore gravità dei sintomi motori, ma una maggiore prevalenza e gravità dei sintomi emotivi (depressione e ansia) (Cerejeira, Lagarto & Mukaetova-Ladinska, 2012). Ulteriori evidenze, inoltre, identificano la mancanza di

consapevolezza del dolore come una caratteristica comportamentale che è presente, in maniera pressochè univoca, nella demenza fronto-temporale andando a definirla in maniera specifica e differenziale (Bathgate et al., 2001).

I BPSD, nella maggior parte dei casi, co-occorrono simultaneamente. Il 50% dei pazienti, infatti, si caratterizza per una co-presenza di almeno 4 sintomi neuropsichiatrici. In particolare, i sintomi più frequenti, nonché clinicamente più rilevanti, sono quelli che riguardano l'esperienza emotiva (Cerejeira, Lagarto & Mukaetova-Ladinska, 2012):

- Depressione: si manifesta principalmente con perdita di interesse per le attività (anedonia), ansia e sintomi somatici, poiché la demenza va a mascherare la tipica deflessione del tono dell'umore;
- Ansia: esperienza di tensione, preoccupazione e paura spesso associata alla sintomatologia depressiva;
- Apatia: disturbo della motivazione con incidenza particolarmente elevata (presente nel 64% dei pazienti in un periodo di 2 anni) (Van der Linde et al., 2016) caratterizzato, anch'esso, da anedonia, ma anche da una riduzione di comportamenti e attività pianificati e orientati ad uno scopo.

Molto comuni sono anche (Cerejeira, Lagarto & Mukaetova-Ladinska, 2012):

- Irritabilità: maggiore tendenza a reagire agli stimoli considerati ostili a cui, molto spesso, si associano depressione e euforia;
- Sintomi di iperattività motoria (*motor hyperactivation*), in particolare l'agitazione: termine usato in maniera interscambiabile con "comportamento motorio aberrante" per indicare "attività verbale, vocale e motoria inappropriata" (Cerejeira, Lagarto & Mukaetova-Ladinska, 2012) che include tutta una serie di

comportamenti come il *wandering* e i comportamenti ripetitivi e afinalistici. In particolare si possono identificare diversi sottotipi di agitazione: comportamenti non-aggressivi fisici o verbali; comportamenti di aggressività fisica o verbale.

Altri BPSD che si possono riscontrare meno frequentemente sono (Cerejeira, Lagarto & Mukaetova-Ladinska, 2012):

- Euforia: sintomo emotivo caratterizzato da un tono dell'umore esageratamente elevato che si estende in un range che va dall'ipomania alla mania;
- Sintomi psicotici: allucinazioni e deliri. Le prime hanno una bassa incidenza, ad eccezione della demenza a Corpi di Lewy in cui le allucinazioni visive sono molto frequenti. I deliri, invece, più comuni delle allucinazioni, hanno contenuti tipici di: abbandono, sospettosità, identificazione errata (*misidentification*), nonché, quando associati a depressione, colpa, inutilità, persecuzione e riferimento;
- Disturbi del sonno: insonnia, ipersonnia, inversione del ciclo sonno-veglia, sonno frammentato ecc;
- Disinibizione: include comportamenti socialmente inappropriati che non rispettano le norme sociali e culturali (es. incapacità di frenare le pulsioni sessuali).

In alcuni casi vi possono essere, infine, cambiamenti nel comportamento alimentare, sia quantitativi (anoressia o iperfagia), sia qualitativi, come lo sviluppo di una preferenza per specifici cibi (es. dolci, nella FTD) (Cerejeira, Lagarto & Mukaetova-Ladinska, 2012).

Alcuni studi hanno riscontrato una correlazione tra l'incidenza dei BPSD e il grado di compromissione cognitiva, tale per cui il declino cognitivo peggiora la sintomatologia neuropsichiatrica aumentando la frequenza dei BPSD (Van der Linde et al., 2016). Vi sono, inoltre, evidenze di questa associazione, nei pazienti con demenza, anche in

direzione opposta (Van der Linde et al., 2016): i sintomi psicotici, l'iperattività motoria e la depressione, infatti, predicono un più rapido deterioramento cognitivo. Questa associazione fra quadro cognitivo e quadro affettivo e comportamentale, tuttavia, non è ancora chiara poiché non trova conferma in tutti gli studi. Considerando il profilo affettivo e comportamentale che caratterizza i pazienti, è stato possibile raggruppare i vari sintomi in "cluster" sintomatologici omogenei che vanno a delineare delle vere e proprie sotto-sindromi (Cerejeira, Lagarto & Mukaetova-Ladinska, 2012). In particolare, i "cluster" più frequenti sono tre: il "cluster" psicotico, che si contraddistingue per la presenza di deliri e allucinazioni; il "cluster" affettivo, con sintomi di depressione, ansia e apatia che si evidenzia maggiormente nelle donne; il "cluster" aggressività-agitazione, generalmente più frequente nei maschi e caratterizzato da sintomi di iperattività motoria e frontali. I suddetti "cluster", tuttavia, sono ancora oggetto di dibattito e non è stato ancora stabilito un modello definitivo. Vi è, infatti, grande variabilità tra pazienti diversi nel profilo sintomatologico specifico di ogni sotto-sindrome e, inoltre, i vari "cluster" possono presentarsi simultaneamente (Cerejeira, Lagarto & Mukaetova-Ladinska, 2012). Si rende, quindi, evidente la necessità di adottare un approccio personalizzato sul singolo paziente.

I sintomi affettivi e comportamentali possono emergere in qualsiasi momento durante il corso della malattia e possono essere cronici o episodici. Alcuni studi hanno cercato di identificare le fasi in cui questi sono maggiormente presenti. Nello specifico, secondo alcuni autori, vi è un incremento dei sintomi neuropsichiatrici all'aumentare della severità della demenza, mentre altre evidenze sottolineano un andamento non-lineare con maggiore prevalenza dei sintomi negli stadi moderati-intermedi di malattia e una successiva stabilità o addirittura declino degli stessi negli stadi finali (Van der Linde et al., 2016). Si riscontra, infatti, una maggiore prevalenza di sintomi affettivi e

comportamentali in quegli studi che includono pazienti con demenza moderata o moderatamente severa. Per quanto riguarda l'andamento (cronico o episodico), come evidenziato da Van der Linde e colleghi (2016), vi sono differenze dipendentemente dal sintomo considerato. I sintomi che hanno la maggiore persistenza nel tempo sono: l'apatia e i sintomi di iperattività motoria. Tra i sintomi motori, in particolare, l'agitazione mostra la persistenza più elevata (76% dei pazienti in un periodo di 2 anni), mentre è minore la persistenza dei sintomi di irritabilità-aggressività, la cui manifestazione più duratura è data dall'aggressività verbale. Vi sono poi dei sintomi che non si protraggono a lungo durante il corso della malattia, ma sono caratterizzati da un andamento più episodico, come: l'euforia, con bassa persistenza nel tempo; i problemi di sonno, che possono avere un andamento fluttuante; ansia e depressione, con persistenza da bassa a moderata e i sintomi psicotici, soprattutto le allucinazioni (con una persistenza minore del 30%) rispetto ai deliri (persistenti nel 65% dei pazienti a 12 mesi).

CAPITOLO 2: STRUMENTI DI INTERVENTO E GESTIONE DEL PAZIENTE CON DEMENZA

2. INTERVENTI FARMACOLOGICI NELLA DEMENZA

La demenza, come già precedentemente evidenziato, è una sindrome cronica caratterizzata da un progressivo declino cognitivo e funzionale irreversibile e ad oggi incurabile. Vi sono, tuttavia, degli interventi farmacologici che, seppure non curativi e non efficaci in tutti i pazienti, come emerge dalle linee guida del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del 2001, sono risultati efficaci per migliorare la sintomatologia cognitiva e le abilità funzionali.

2.1.1 Inibitori dell'acetilcolinesterasi

Uno dei farmaci più utilizzati per il trattamento della demenza lieve o moderata sono gli **inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChE-I)**. Questi, infatti, agiscono rallentando l'azione dell'acetilcolinesterasi e, di conseguenza, aumentando i livelli cerebrali di acetilcolina che ha un ruolo fondamentale per il funzionamento cognitivo, in particolare per memoria e attenzione (Overshott & Burns, 2005). Vi sono principalmente 3 tipi di AChE-I attualmente in uso: il **donepezil**, la **galantamina** e la **rivastigmina**. Essi sono pressochè interscambiabili in termini di efficacia, tuttavia sembra che galantamina e rivastigmina abbiano una maggiore efficacia anche per le fasi avanzate della demenza, ma che la rivastigmina, in particolare, sia associata a maggiori effetti collaterali, principalmente gastrointestinali e transitori (nausea, vomito, diarrea) (Overshott & Burns, 2005). Gli AChE-I costituiscono il principale trattamento farmacologico per l'Alzheimer da lieve a moderato. Le review di Cochrane (2000, 2003) e diverse altre metanalisi, infatti, hanno evidenziato un effetto benefico e un miglioramento nelle abilità cognitive (scale cognitive) e nelle abilità funzionali (scale di funzionamento globale) dei pazienti tramite

l'utilizzo di tutti e tre gli AchE-I, nonostante spesso la dimensione dell'effetto sia ridotta e non vi sia un beneficio a lungo termine (Overshott & Burns, 2005). Benefici simili si sono riscontrati anche in altre forme di demenza caratterizzate da deficit colinergici, come la Demenza a Corpi di Lewy e la Demenza Vascolare, mentre il loro utilizzo è sconsigliato nei casi di Demenza Fronto-Temporale, poiché le evidenze dimostrano che in questa forma di demenza gli AchE-I peggiorano i sintomi comportamentali (in particolare aumentano aggressività, agitazione, disinibizione e compulsioni) e non migliorano il funzionamento cognitivo. È bene, tuttavia, segnalare che vi sono anche alcuni studi che hanno trovato un effetto positivo legato all'uso di AchE-I nella FTD (Kaye, Petrovic-Poljak, Verhoeff & Freedman, 2010). Infine, tutti e tre gli AchE-I si sono rivelati utili ed efficaci per il trattamento di alcuni BPSD come l'apatia e i sintomi psicotici (in particolare nella Demenza a Corpi di Lewy) (Overshott & Burns, 2005).

2.1.2 Memantina

Un altro farmaco comunemente utilizzato per il trattamento della demenza, nonché l'unico approvato nell'UK per il trattamento dell'AD da moderato a severo (Overshott & Burns, 2005), è la **memantina**. Essa è considerata un neuroprotettore in quanto agisce come antagonista dei recettori NMDA del glutammato, andando a prevenirne l'iperattivazione patologica associata a neurotossicità (Tisher & Salardini, 2019). La memantina viene usata nella demenza grave, ovvero quando gli AchE-I non producono più alcun beneficio, ma può essere usata anche nelle forme più lievi laddove gli AchE-I esacerbino eccessive controindicazioni, poiché essa è normalmente più tollerata (Overshott & Burns, 2005). Una recente review (McShane et al., 2019) ha riportato evidenze di efficacia nella Demenza di Alzheimer, soprattutto in fase moderata-severa, e nella Demenza Vascolare da lieve a moderata, mentre l'efficacia è minima in altre forme

di demenza, come la Demenza a Corpi di Lewy. Nello specifico, vi è un beneficio, seppur piccolo, nell' AD moderato-severo, ma non in quello lieve, a livello di valutazione clinica globale, di funzionamento cognitivo, di abilità nelle attività di vita quotidiana, di comportamento e tono dell'umore. Per quanto riguarda, invece, la DV lieve-moderata, gli effetti positivi si hanno solo a livello di funzionamento cognitivo, comportamento e tono dell'umore (McShane et al., 2019). Alcuni autori (Kaye, Petrovic-Poljak, Verhoeff e Freedman, 2010) hanno sottolineato, inoltre, come non siano chiari gli effetti nel caso di FTD: alcuni studi hanno riportato un miglioramento globale della sintomatologia comportamentale (valutata tramite NPI), tuttavia in altri emerge un peggioramento sia a livello cognitivo che comportamentale.

2.1.3 Altri trattamenti farmacologici per la demenza

In aggiunta ai trattamenti più diffusi, precedentemente descritti, vi sono anche ulteriori farmaci che possono essere utilizzati per migliorare la sintomatologia cognitiva e comportamentale:

- **Antipsicotici:** in particolare gli antipsicotici atipici, come il risperidone, l'olanzapina, la quetiapina e l'aripiprazolo, efficaci per migliorare la sintomatologia psicotica, l'agitazione e l'aggressività (in particolare nel trattamento della FTD ma non solo) e, in alcuni casi, anche come stabilizzatori del declino cognitivo (Kaye, Petrovic-Poljak, Verhoeff & Freedman, 2010). Gli antipsicotici, tuttavia, spesso non sono raccomandati, se non in casi gravi (ad esempio se i sintomi psicotici costituiscono un pericolo per il paziente o altri) poiché si associano a maggiore mortalità, maggior rischio di eventi cerebrovascolari e sintomi extrapiramidali (Tisher & Salardini, 2019).

- **Antidepressivi:** principalmente sertralina, fluvoxamina, fluoxetina e paroxetina, ovvero la classe di antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI). Si sono rivelati efficaci nella FTD per ridurre la disinibizione, le stereotipie e i comportamenti sessuali inappropriati (miglioramenti nel punteggio all’NPI) in assenza di effetti a livello cognitivo (Tisher & Salardini, 2019). Vengono, inoltre, utilizzati per il trattamento della depressione associata a demenza solo in caso di sintomi severi (Overshott & Burns, 2005), anche se, in alcuni casi, essa si è rivelata essere farmaco-resistente (Tisher & Salardini, 2019).
- **Metilfenidato:** utilizzato nello specifico per la FTD in quanto aumenta il metabolismo nella corteccia orbitofrontale e va ad agire sui sistemi dopaminergici e noradrenergici alterati in questo tipo di demenza, determinando, di conseguenza, una riduzione dei comportamenti rischiosi e compulsivi e un miglioramento dell’umore (Kaye, Petrovic-Poljak, Verhoeff & Freedman, 2010).

Oltre ai trattamenti farmacologici indirizzati al miglioramento della sintomatologia, numerosi sono stati gli studi che hanno ricercato interventi che potessero rallentare il progredire della neuropatologia. Ad oggi, per nessuno dei trattamenti validati vi sono evidenze certe, ma alcuni interventi vengono comunque raccomandati in quanto “non costosi, non dannosi e pratici” (Tisher & Salardini, 2019). Fra questi vi sono: la dieta (ad es. quella mediterranea) e l’esercizio fisico regolare; l’utilizzo dei supplementi (*supplements*) come l’omega-3, il Ginkgo biloba, l’huperzina, la vitamina B12 e la vitamina E (efficace nel mantenere lo stato funzionale); la modificazione o la riduzione dei fattori di rischio, come l’ipertensione (Tisher & Salardini, 2019; Overshott & Burns, 2005).

2.2 INTERVENTI PSICOSOCIALI NELLA DEMENZA

Recentemente si sono sviluppati e diffusi tutta una serie di interventi non-farmacologici, detti anche psicosociali, ovvero, come sostenuto da De Beni e Borella (2015) “qualsiasi intervento condotto con il paziente o con il caregiver, non chimico, mirato e replicabile ... potenzialmente in grado di fornire qualche beneficio dimostrabile o clinicamente rilevante”. La loro diffusione è legata al tentativo di superare la limitata efficacia, soprattutto a lungo termine, degli interventi farmacologici che, infatti, come ampiamente discusso in precedenza, non risultano essere né curativi né in grado di rallentare significativamente il declino (Berg-Weber & Stuart, 2017). Gli interventi psicosociali sono un’ampia gamma di interventi “non invasivi, sicuri e con pochi effetti collaterali” (ICF, 2001) che si basano su diversi approcci e metodi. Essi non vanno ad agire sui processi patofisiologici alla base della demenza, ma hanno l’obiettivo di (Zucchella et al., 2018):

- ridurre l’impatto della sintomatologia cognitiva ed affettiva e comportamentale, migliorando o mantenendo il funzionamento cognitivo (agendo sulle potenzialità residue) e gestendo i BPSD;
- migliorare la qualità di vita del paziente, aumentando la partecipazione e il coinvolgimento sociale e mantenendo il più possibile le abilità funzionali;
- migliorare la qualità di vita e ridurre lo stress del caregiver;
- rendere l’ambiente più adatto a rispondere alle esigenze specifiche del paziente.

Tutti gli interventi psicosociali devono essere, inoltre, modulati sulle caratteristiche individuali (biologiche, psicologiche e sociali) del paziente, secondo un approccio bio-psico-sociale (De Beni & Borella, 2015).

2.2.1 Interventi di medicina complementare e alternativa (CAM)

Una prima tipologia di interventi psicosociali, che stanno trovando sempre maggior diffusione, sono gli **interventi di medicina complementare e alternativa (CAM)**, orientati alla stimolazione multisensoriale con effetti positivi a livello cognitivo ed emotivo-comportamentale (Zucchella et al., 2018). Un primo esempio è l'**arteterapia**, che sfrutta l'arte e l'espressione creativa come strumento terapeutico. Vi sono, infatti, evidenze che la capacità di apprezzare l'estetica e le arti visive è una delle abilità che si mantengono stabili nonostante il decadimento cognitivo, al pari della creatività (Zucchella et al., 2018), consentendo, così, al paziente di comunicare ed entrare in relazione con gli altri tramite modalità alternative, nonché di avere uno "spazio di autodeterminazione" (De Beni e Borella, 2015) in cui esprimersi liberamente. Effetti positivi dell'arteterapia si sono riscontrati a livello comportamentale, con una riduzione dei BPSD e un maggior coinvolgimento sociale, ed emotivo-affettivo, migliorando benessere, tono dell'umore e autostima (Zucchella et al., 2018). Sempre nell'ambito artistico, un altro intervento di CAM è la **musicoterapia** che, diversamente dall'arteterapia, si basa sull'uso del suono e della musica come forma di comunicazione alternativa (non verbale) con effetti terapeutici. Sappiamo, infatti, che la musica attiva molteplici aree cerebrali, in particolare quelle implicate nel processamento emotivo (limbiche e paralimbiche) e che questa responsività alla musica rimane intaccata anche negli stadi più avanzati della malattia. La musicoterapia può essere realizzata individualmente o in gruppo, con sessioni di un'ora durante le quali si svolgono attività musicali come il canto, l'improvvisazione, l'ascolto e l'utilizzo degli strumenti musicali (Zucchella et al., 2018). Questo tipo di intervento ha dimostrato effetti positivi a livello delle funzioni cognitive e motorie, nel ridurre i BPSD e nel promuovere l'interazione con

gli altri e l'espressione delle emozioni. Tuttavia non vi sono ancora evidenze chiare e certe rispetto agli effetti della musicoterapia, ambito che necessita di ulteriori studi. Ulteriori interventi di medicina complementare e alternativa, che stimolano le abilità senso-motorie residue nella demenza moderata-grave, con l'obiettivo di ridurre i disturbi comportamentali (agitazione, ansia e depressione) e migliorare il benessere sono (Zucchella et al., 2018; De Beni e Borella, 2015):

- **Massaggi e interventi touch** → tramite la produzione di ossitocina, determinano una serie di modificazioni fisiologiche, ovvero riducono la pressione sanguigna, la frequenza cardiaca e la frequenza respiratoria e aumentano la temperatura corporea. Oltre alle modificazioni fisiologiche producono, inoltre, un miglioramento del tono dell'umore;
- **Aromaterapia** → sfrutta gli oli essenziali e le proprietà curative delle piante per migliorare la gestione del dolore e promuovere il rilassamento e il sonno;
- **“Snoezelen”** → il termine, di derivazione olandese, significa “rilassare ed esplorare”. Consiste, infatti, nella creazione di un ambiente *ad hoc* che, tramite l'introduzione di effetti uditivi, visivi, tattili ecc, va ad avere un effetto stimolante sui cinque sensi e, contemporaneamente, calmante e rilassante;
- **Terapia della bambola (Doll Therapy)** → va a riattivare le esperienze di accudimento e di *maternage* tramite l'affidamento al paziente di una bambola di cui prendersi cura in specifici momenti della giornata. È fondamentale, inoltre, che la bambola abbia delle caratteristiche specifiche di peso, dimensione ecc.

2.2.2 Interventi psicologici-psicoterapici

Un aspetto fondamentale nella gestione della demenza è che richiede una presa in carico anche psicologica del paziente, poiché, come già evidenziato in precedenza, spesso il

decadimento cognitivo si accompagna alla presenza di disturbi emotivi, soprattutto depressione e ansia. Tra gli interventi non-farmacologici, quindi, è bene fare riferimento anche agli **interventi psicologici-psicoterapici**. Sebbene le evidenze di efficacia siano ancora limitate e necessitino di ulteriori conferme, Zucchella e colleghi (2018) hanno sostenuto che i suddetti interventi “uniti alla presa in carico tipica, possono ridurre i sintomi di depressione e ansia nella demenza ... e migliorare il benessere del paziente”. Questo è vero soprattutto per i pazienti che si trovano in uno stadio iniziale della malattia in cui la compromissione cognitiva non è ancora tale da impedire la fattibilità della terapia. In particolare, l’approccio psicologico più indicato, da attuare subito dopo la diagnosi di demenza, è la **terapia di gruppo breve**, anche se studi successivi dovranno individuare quali sono gli approcci psicoterapici più indicati nei pazienti con demenza, tra quelli raccomandati dal World Health Organization per il trattamento di depressione e ansia negli adulti (CBT, terapia psicodinamica, terapia interpersonale ecc) (Zucchella et al., 2018). Una particolare tecnica che viene ripresa dalla terapia cognitivo-comportamentale, ad esempio, è la **tecnica ABC**, utilizzata nell’ambito della demenza con l’obiettivo di ridurre gli aspetti comportamentali disfunzionali. La tecnica si basa sull’identificazione degli antecedenti (A) e delle conseguenze (C) di ogni comportamento problema, così da mettere in luce come intervenire sulla base di ciò che innesca il comportamento (De Beni e Borella, 2015).

2.2.3 Altre tipologie d’intervento

Una modalità alternativa, che rientra negli approcci non-farmacologici, ha come focus d’intervento non tanto il funzionamento cognitivo, emotivo e comportamentale del paziente, quanto l’ambiente fisico e sociale in cui egli è immerso. Questi **approcci orientati all’ambiente** mirano ad adattarlo alle specifiche necessità del paziente tramite

la rimozione dei fattori di stress o degli ostacoli ambientali, supportando le capacità residue e introducendo strategie compensative per i deficit funzionali, in maniera da garantire una migliore qualità di vita (De Beni e Borella, 2015). Alcuni esempi di questa riorganizzazione ambientale sono: l'utilizzo di colori diversi per distinguere i vari elementi della stanza e di segnali (es. frecce) per orientarsi nello spazio; migliorare l'illuminazione degli ambienti ad esempio utilizzando superfici non riflettenti; disporre gli arredi in modo funzionale ed introdurre ascensori o montacarichi.

Diverse reviews (Zucchella et al., 2018; McDermott et al., 2019) riportano, inoltre, l'importanza di interventi orientati ad incrementare il coinvolgimento dei pazienti nello svolgimento di **attività fisica regolare**. L'esercizio fisico regolare, infatti, principalmente sottoforma di attività aerobica o di training per migliorare l'equilibrio, la resistenza e la flessibilità, ha dimostrato effetti benefici a livello cerebrale: aumenta l'afflusso di sangue ed ossigeno al cervello, ma anche “promuove la neurogenesi, la sinaptogenesi e la plasticità neurale” riducendo, così, il rischio di sviluppare una demenza o quantomeno rallentando il declino (Zucchella et al., 2018). Il dato più supportato, in relazione agli effetti dell'esercizio fisico, riguarda miglioramenti nelle autonomie e nelle attività quotidiane (ADL), nella salute fisica e nel funzionamento cognitivo, mentre vi sono risultati contrastanti, nei diversi studi, per quanto riguarda i benefici a livello dei disturbi affettivi e comportamentali (Zucchella et al., 2018; McDermott et al., 2019).

Recentemente, infine, con lo sviluppo e la diffusione sempre maggiore delle tecnologie, alcuni studi hanno indagato le potenzialità dell'utilizzo della **realtà virtuale (VR)** e dei **videogame** per il trattamento della demenza (Zucchella et al., 2018). È possibile, infatti, realizzare al computer degli ambienti virtuali che ricreano in modo naturalistico ed

interattivo-immersivo gli ambienti reali con cui il paziente interagisce quotidianamente offrendogli, in questo modo, un'occasione per allenarsi nello svolgimento di attività e compiti quotidiani (motori e cognitivi) in un ambiente controllato e privo di rischi. Tramite la realtà virtuale, inoltre, è possibile sviluppare interventi basati sul gioco, ovvero videogame adattati all'uso nella demenza (*serious games*). In questo modo, tramite dei training, sono emersi miglioramenti promettenti della performance fisica (postura, equilibrio ecc) e cognitiva (memoria, attenzione ecc) (Zucchella et al., 2018).

2.3 INTERVENTI PSICOSOCIALI MULTISTRATEGICI: LA STIMOLAZIONE COGNITIVA

Oltre alle modalità d'intervento finora discusse, la tipologia di interventi psicosociali più diffusi e ampiamente utilizzati nell'ambito delle demenze sono gli **interventi multistrategici o aspecifici** (Mazzucchi, 2020), così definiti poiché non si focalizzano in maniera selettiva su uno degli aspetti intaccati dal decadimento cognitivo, ma vanno ad agire in maniera olistica sul funzionamento del paziente. Sono, infatti, orientati a stimolare e potenziare le abilità cognitive e funzionali preservate, ma anche a migliorare il vissuto emotivo e la sintomatologia comportamentale del paziente con ricadute positive in termini di qualità di vita e benessere. Si parla, in questo senso, non tanto di interventi di riabilitazione, quanto di **stimolazione cognitiva**, ovvero che, tramite il coinvolgimento del paziente in attività stimolanti, va ad agire su più abilità cognitive contemporaneamente o, più genericamente, sull'attività mentale nel complesso. La stimolazione cognitiva è considerata uno degli interventi non-farmacologici più efficaci nella demenza (Aguirre et al., 2012). Fra i più noti interventi di stimolazione cognitiva multistrategica vi sono: la terapia di orientamento alla realtà, la terapia della reminescenza, la terapia della validazione e la *Cognitive Stimulation Therapy*. La **terapia di orientamento alla realtà**

(Reality-Orientation Therapy, ROT), sviluppato da Folsom negli anni '60, viene utilizzata nei pazienti con demenza lieve-moderata per contrastare il disorientamento spazio-temporale tramite stimolazioni multimodali (visive, verbali, musicali) ripetute con l'obiettivo di riorientare il paziente alla realtà attuale nello spazio, nel tempo e rispetto alla sua storia personale e ridurre i comportamenti disfunzionali (Mazzucchi, 2020). Le stimolazioni continue consistono nel presentare al paziente, durante il corso della giornata, tutta una serie di informazioni e indicatori sfruttando le diverse modalità sensoriali, come ad esempio calendari, per favorire l'orientamento temporale, ma anche segnali, frecce e colori diversi per muoversi nello spazio. Oltre a questa modalità di stimolazione informale svolta principalmente dai *caregiver* (definita, per l'appunto, ROT informale), vi è anche una modalità più standardizzata (ROT formale) che consiste in una sessione quotidiana di gruppo, della durata di 45 minuti, durante la quale vengono svolte specifiche attività di stimolazione e riorientamento, tramite l'uso di giochi, tavole di orientamento, calendari, immagini ecc.

Un altro intervento multistrategico molto diffuso è la **terapia della reminescenza (Reminiscence Therapy, RT)** che consiste nel favorire la rievocazione di ricordi e momenti emotivamente piacevoli della vita del paziente con un duplice obiettivo: da un lato quello di stimolare le risorse mnesiche residue, così da rendere il processo di recupero più consapevole e volontario, dall'altro quello di migliorare il vissuto emotivo del paziente e ridurre il senso di isolamento (De Beni e Borella, 2015). La rievocazione viene facilitata tramite l'utilizzo di indizi (*cue*) concreti, come ad esempio oggetti familiari, fotografie e video. Anche questo intervento può essere sia individuale che di gruppo e può essere proposto in modalità informale, durante il corso della giornata, o in modalità formale con attività strutturate.

Vi è, poi, la **terapia della validazione** (*Validation Therapy*), un intervento multistrategico destinato a pazienti con demenza in fase avanzata, per i quali, data la grave compromissione cognitiva, i tentativi di riorientamento alla realtà presente vengono controindicati per evitare di incrementare ulteriormente ansia, confusione e agitazione (De Beni e Borella, 2015). In questi casi, l'intervento, che può essere individuale o di gruppo (sessioni quotidiane di 30/60 minuti), consiste nell'adottare un atteggiamento empatico e convalidante verso le convinzioni del paziente, accettando e supportando la realtà, i sentimenti e i bisogni che il paziente vive e ci riporta al fine di promuovere la comunicazione e la vicinanza emotiva nella relazione con il paziente. Il ruolo del *caregiver* e/o del clinico in questo senso è quello di facilitatore, con effetti positivi nel ridurre stress, ansia e disturbi comportamentali e aumentando, inoltre, il benessere percepito (Berg-Weber & Stuart, 2017).

Piu recentemente, Spector e collaboratori (2003) hanno sviluppato un programma strutturato di stimolazione cognitiva di gruppo, chiamato **Cognitive Stimulation Therapy** (CST), a partire dagli interventi multistrategici finora discussi, incorporando, quindi, al suo interno aspetti caratteristici della ROT, della terapia di validazione e della terapia della reminescenza (Aguirre et al., 2012). Alcuni degli elementi che vengono ripresi sono: l'utilizzo di indicatori per favorire l'orientamento spazio-temporale (es. lavagna); l'uso della reminescenza come ausilio al presente fornendo *cue* per facilitare il recupero; il non focalizzarsi sui fatti, quanto più sulle opinioni e convinzioni del paziente. La CST è stata standardizzata all'interno del manuale di riferimento (Spector et al., 2006) in 14 sessioni di gruppo (5-6 persone con 2 facilitatori), ognuna della durata di 45 minuti con cadenza bisettimanale. Il manuale descrive, inoltre, nel dettaglio il protocollo e le specifiche attività da svolgersi in ogni sessione. La CST adotta un approccio centrato sulla persona,

mettendo al centro i bisogni specifici del singolo paziente nelle attività proposte (De Beni e Borella, 2015) che si focalizzano sulla stimolazione multisensoriale e sull'apprendimento implicito (Gibbor, Yates, Volkmer & Spector, 2020). La CST risulta essere l'unico intervento psicosociale raccomandato dalle linee guida del NICE nel Regno Unito.

Oltre alla stimolazione cognitiva, un'altra modalità d'intervento orientato alla cognizione è il **training cognitivo** che agisce, però, in maniera focalizzata su una specifica funzione cognitiva (ad es. linguaggio, memoria, attenzione) tramite l'esecuzione ripetuta di una serie di esercizi standard (anche computerizzati) che vanno a potenziare o mantenere l'area cognitiva target dell'intervento (Mazzucchi, 2020). Vi sono, tuttavia, scarse evidenze di efficacia del suddetto approccio, con miglioramenti che sono, per la maggior parte, compito-specifici e non si estendono al funzionamento globale della vita di tutti i giorni (Zucchella et al., 2018).

Infine, rientra tra gli interventi multistrategici anche la **Terapia Occupazionale** che “si basa sull'introduzione di attività e occupazioni diverse (arti, mestieri, attività domestiche e ludiche) con l'obiettivo di recuperare e potenziare le abilità cognitive e funzionali residue e favorire la socializzazione” (Mazzucchi, 2020). Un aspetto fondamentale della terapia occupazionale è che il programma terapeutico dev'essere impostato in maniera individualizzata a partire dagli ambiti di interesse del paziente, proponendo attività verso cui il paziente è motivato e che è potenzialmente in grado di svolgere. Il modello di riferimento è quello bio-psico-sociale (Zucchella et al., 2018) che è alla base della combinazione di diverse strategie e tecniche usate nella terapia occupazionale. In questo intervento, infatti, le attività proposte vengono semplificate fornendo *cue* brevi e chiari

che guidano il paziente nel completamento del compito; vengono introdotte modificazioni ambientali per fronteggiare gli specifici bisogni del paziente, tramite l'uso di ausili (strumenti/materiali) adattivi e strategie compensative; vi è un coinvolgimento di coloro che hanno quotidianamente a che fare con il paziente tramite sessioni di psicoeducazione ai *caregiver*; vengono fornite strategie per la risoluzione di problemi che il paziente si può trovare ad affrontare nella vita quotidiana (*problem-solving*). Sebbene sia un ambito di ricerca ancora aperto, vi sono già evidenze di efficacia della Terapia Occupazionale nel ridurre i BPSD, migliorare la partecipazione sociale, la performance fisica e la qualità di vita dei pazienti con demenza (Zucchella et al., 2018).

2.3.1 Evidenze di efficacia della stimolazione cognitiva

Come riportato precedentemente, la stimolazione cognitiva è l'unico intervento psicosociale raccomandato dalle linee guida del NICE. Vi sono, infatti, numerosi studi che ne hanno dimostrato l'efficacia. Innanzitutto è bene sottolineare come, nell'ambito delle demenze, un intervento si considera efficace non solo quando produce un miglioramento delle abilità cognitive, sociali e della sintomatologia affettiva e comportamentale, ma anche quando garantisce una stabilità e un mantenimento della performance. Il fatto che non vi sia un peggioramento, come ci si aspetterebbe per la natura degenerativa della patologia, indica, infatti, che l'intervento ha avuto effetto (Lobbia et al., 2018). Vi sono, innanzitutto, studi (Onder et al., 2005) che hanno dimostrato nello specifico l'efficacia della terapia di orientamento alla realtà (ROT). La ROT permette di migliorare le abilità cognitive, in particolare l'orientamento spaziotemporale e la memoria autobiografica, e il comportamento dei pazienti, soprattutto se usata in combinazione ad altri interventi sia di tipo psicosociale che farmacologici. È noto, ad esempio, che potenzia l'effetto degli AchE-I. Oltre alla ROT, sono stati indagati

altri interventi di stimolazione cognitiva per valutarne i possibili effetti benefici. Nella review di McDermott e colleghi (2018) e in quella più recente di Woods e collaboratori (2023) la stimolazione cognitiva, in particolare quella di gruppo, seppur svolta con differenti programmi e protocolli di stimolazione, si è dimostrata essere efficace nel migliorare il funzionamento cognitivo generale, le abilità sociali, il benessere e la qualità di vita grazie al coinvolgimento in un ambiente arricchito di apprendimento con il contributo anche della componente sociale data dal gruppo. A livello della sintomatologia affettiva e comportamentale e del funzionamento quotidiano, McDermott e colleghi (2018) non hanno riscontrato miglioramenti significativi, mentre la review più recente di Woods e collaboratori (2023) evidenzia lievi miglioramenti anche a livello di umore e comportamento, nonché nelle abilità di base e strumentali della vita quotidiana. In linea con tali evidenze, vi è anche lo studio di Mapelli, Di Rosa, Nocita e Sava (2013) che ha dimostrato l'efficacia di un intervento di stimolazione cognitiva non solo a livello cognitivo, ma anche a livello dei sintomi comportamentali, con una riduzione significativa degli stessi in seguito alla stimolazione. Il suddetto studio evidenzia, inoltre, miglioramenti dominio specifici nelle abilità di memoria, astrazione, pianificazione e visuo-spaziali. Vi sono, poi, alcuni studi che hanno indagato i benefici dello specifico protocollo di stimolazione sviluppato da Spector, la CST. In particolare, Capotosto e colleghi (2017) hanno evidenziato un miglioramento, in seguito alla CST, nel funzionamento cognitivo globale dei pazienti, che emerge dal punteggio alla subscale cognitiva dell'*Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-cog), ma anche dalla stabilità della performance al *Mini-Mental State Examination* (MMSE) durante i 2 mesi d'intervento. Tali evidenze sono, inoltre, confermate nella review di Lobbia e collaboratori (2018) che riporta effetti positivi a livello delle abilità cognitive in 9 dei 12

studi considerati. Entrambi gli studi riportano, inoltre, benefici anche a livello del dominio cognitivo specifico del linguaggio, in particolare nella comprensione e produzione linguistica. Questo risultato sarebbe spiegato, secondo quanto ipotizzato da Hall e colleghi (2013), dalle caratteristiche delle attività proposte nella CST che sono in gran parte focalizzate sul rafforzare le abilità comunicative. Evidenze significative di un miglioramento dominio-specifico riguardano selettivamente il dominio linguistico, mentre non si riscontrano o comunque vengono riportate, in alcuni rari studi, solo deboli evidenze di efficacia per altri domini cognitivi, come la memoria a breve termine, l'orientamento e le abilità prassiche (Lobbia et al., 2018; Capotosto et al., 2017). Oltre agli effetti riportati a livello cognitivo, la review di Lobbia e colleghi (2018) riporta, con un livello di evidenza moderato, effetti benefici della CST nel produrre un miglioramento della qualità di vita dei pazienti, in linea con le evidenze precedenti (Capotosto et al., 2017) e con i risultati emersi per altri protocolli di stimolazione cognitiva (McDermott et al., 2018). Per quanto riguarda il ruolo della CST nel migliorare la sintomatologia affettiva e comportamentale, invece, non sono emersi effetti rilevanti. Si può affermare, infatti, che la CST non produce effetti significativi nel comportamento (se non in alcuni rari studi) e nel ridurre i sintomi ansiosi, mentre non è possibile trarre conclusioni certe se vi sia un miglioramento della sintomatologia depressiva, poiché gli studi riportano risultati contrastanti (Lobbia et al., 2018). Tali risultati, specifici per la CST, non sono in linea con quanto emerso per altri protocolli di stimolazione cognitiva, per i quali vi è, al contrario, un miglioramento anche a livello dei sintomi comportamentali (Mapelli et al., 2013). Infine, anche relativamente alle attività strumentali, non è emerso un impatto della CST nel produrre miglioramenti nelle abilità di vita quotidiana. Si può, quindi, concludere che i benefici della CST emergono soprattutto nel funzionamento cognitivo e sociale,

senza, tuttavia, trasferire tali benefici a livello del funzionamento quotidiano (Capotosto et al., 2017). Tali evidenze, relative allo specifico protocollo di stimolazione della CST, sono per la maggior parte in linea con quanto riscontrato considerando diversi programmi di stimolazione cognitiva non necessariamente standardizzati nella versione di Spector e collaboratori (2003). Fa eccezione il lieve miglioramento riportato da Woods e colleghi (2023) anche a livello delle abilità funzionali e dell'umore e il miglioramento della sintomatologia comportamentale riportato da Mapelli e colleghi (2013). Si potrebbe ipotizzare, perciò, che tali evidenze di efficacia siano generalizzabili ai diversi programmi che rispettano i principi della stimolazione cognitiva anche se non seguono il protocollo standardizzato della CST che risulterebbe essere, quindi, solo uno dei modi in cui è possibile strutturare una stimolazione cognitiva efficace.

2.3.2 Predittori dell'efficacia della stimolazione

Insieme alle numerose evidenze relative all'efficacia degli interventi di stimolazione cognitiva nelle demenze, in particolare del protocollo CST, sono state indagate anche le variabili che potessero fungere da predittori dell'efficacia stessa. Nello specifico, si è cercato di individuare i fattori che potessero avere un ruolo nell'influenzare l'outcome della stimolazione, come ad esempio caratteristiche del profilo individuale del paziente. La ricerca sui predittori di efficacia è, in generale, un ambito di recente interesse e ancora tutto da approfondire. Vi sono, tuttavia, alcuni aspetti che sono stati più frequentemente indagati come predittori, anche se le diverse evidenze risultano in alcuni casi contrastanti. I principali sono: età, genere, livello di istruzione o riserva cognitiva e livello cognitivo alla baseline. Per quanto riguarda il ruolo dell'**età**, gli studi di Aguirre e colleghi (2013) e Carbone, Piras, Pastore e Borella (2022) hanno messo in luce che a trarre maggior beneficio dall'intervento di stimolazione sono i pazienti più anziani (in particolare quelli

con età maggiore di 80 anni). Essi, infatti, mostrano un miglioramento maggiore rispetto ai pazienti più giovani, sia a livello delle abilità cognitive valutate tramite MMSE e ADAS-cog (Aguirre et al., 2013), sia a livello di tono dell'umore e abilità funzionali (Carbone et al., 2022). Come evidenziato da Carbone e colleghi (2022), infatti, nei pazienti più anziani vi è un maggior mantenimento delle autonomie di vita quotidiana rispetto ai più giovani. Una possibile spiegazione di ciò potrebbe essere legata al fatto che, con l'avanzare dell'età, si assiste ad un progressivo ritiro sociale con conseguente riduzione del coinvolgimento in attività stimolanti sul piano cognitivo e sociale. Alla luce di ciò, l'ambiente arricchito della stimolazione cognitiva, avrebbe un ruolo di attivazione importante con effetti compensativi (Carbone et al., 2022). Kalbe e Folkerts (2018), tuttavia, sostengono che il ruolo dell'età non sia ancora chiarito in modo definitivo, poiché alcuni studi non hanno trovato un ruolo predittivo del fattore età. Sempre all'interno delle variabili sociodemografiche, vi sono numerose evidenze che hanno identificato il **genere** come predittore di responsività al trattamento. Il genere femminile, infatti, correla fortemente con un maggior miglioramento in seguito alla stimolazione cognitiva sia a livello cognitivo (Aguirre et al., 2013), sia nella qualità di vita (Woods et al., 2006). Kalbe e Folkerts (2018) riportano, inoltre, un maggiore beneficio nelle donne anche con diagnosi di MCI, soprattutto a livello della prestazione mnemonica. Per spiegare tali dati, si è parlato in letteratura di una "plasticità genere-specifica" o di una specifica attitudine, più attiva e motivata, che caratterizza la donna (Kalbe e Folkerts, 2018). Un'altra variabile che è stata oggetto di studio è il **livello d'istruzione** del paziente, considerato uno degli indicatori della riserva cognitiva, definita come "la quantità di apprendimenti, abilità e conoscenze acquisite durante tutto l'arco della vita" (Iannizzi, Bergamaschi, Mondini e Mapelli, 2015). È noto, infatti, in letteratura che una più alta riserva cognitiva corrisponde

ad una maggiore plasticità cerebrale, ovvero la capacità del cervello di riorganizzarsi strutturalmente e funzionalmente (Iannizzi et al., 2015). Di conseguenza, oltre a costituire un “fattore di resilienza alla patologia”, riducendo il rischio di sviluppare un decadimento cognitivo e ritardandone la manifestazione clinica, si è ipotizzato che una più alta riserva cognitiva si associ a maggiori risorse residue. Queste permetterebbero ai pazienti di massimizzare il beneficio della stimolazione sia tramite un impegno più attivo durante le sessioni di stimolazione (ipotesi d’ingrandimento, Lövdén et al., 2012), sia andando a utilizzare network cerebrali e strategie cognitive alternative per compensare i deficit. Nonostante Kalbe e Folkerts (2018) nella loro review abbiano sottolineato che, in numerosi studi, il livello d’istruzione non è risultato essere un predittore significativo dell’efficacia, nel recente studio di Carbone e collaboratori (2022) è emerso che un maggior livello d’istruzione massimizza il miglioramento nel funzionamento cognitivo generale e nelle abilità comunicative. Viceversa, un minor grado d’istruzione (in interazione anche con l’età) si associa all’assenza di risorse per compensare i deficit cognitivi. Ne consegue che, nei pazienti più anziani e meno istruiti, l’efficacia dell’intervento di stimolazione si manifesti prevalentemente in termini di miglioramento delle qualità di vita. Altri fattori che dovrebbero essere considerati come potenziali predittori dell’efficacia sono quelli che riguardano le specifiche caratteristiche della malattia, come severità, profilo sintomatologico, ed eziologia. Alcuni autori, in particolare, hanno analizzato il ruolo del **livello cognitivo di baseline**, riportando, tuttavia, evidenze fra loro contrastanti. Kalbe e Folkerts (2018), infatti, sostenevano che, a beneficiare di più del programma di stimolazione, fossero i pazienti che partivano da un livello cognitivo inferiore, poiché ciò faceva sì che gli esercizi e i compiti proposti risultassero sufficientemente difficili da attivare le risorse residue. Inoltre, partendo da

una condizione di compromissione più severa, vi era maggior margine di miglioramento. In direzione opposta vanno, invece, le evidenze dello studio di Carbone e collaboratori (2022), in cui si è riscontrato che è un più alto livello cognitivo alla baseline ad essere associato ad una maggiore efficacia dell'intervento a livello del funzionamento cognitivo generale, delle abilità comunicative e della qualità di vita. Alla luce di ciò, risulta evidente come siano necessari ulteriori studi per disambiguare il ruolo del livello cognitivo alla baseline.

È, infine, necessario fare riferimento ad un'altra variabile che, seppur analizzata in pochi studi, si è ipotizzato potesse avere un impatto nell'outcome della stimolazione, ovvero il **luogo di residenza** del paziente. Ad oggi, le evidenze emerse non consentono di trarre delle conclusioni certe, ma le diverse caratteristiche dei pazienti istituzionalizzati in case di cura rispetto ai pazienti residenti in casa fanno supporre che le condizioni di vita giochino un ruolo sulla responsività. Alcuni studi, che hanno indagato l'efficacia della terapia della reminescenza, infatti, hanno trovato un maggior beneficio a livello della sintomatologia depressiva (Huang et al., 2015), del profilo neuropsichiatrico e comportamentale (Aguirre et al., 2013), delle abilità cognitive e della qualità di vita (Woods et al., 2018) nei pazienti istituzionalizzati rispetto ai residenti in casa. Coloro che vivono in casa di cura, infatti, sono in media più anziani e si caratterizzano per un quadro clinico più compromesso, sia a livello cognitivo-comportamentale-funzionale, sia rispetto alle comorbilità con altre patologie e all'assunzione dei farmaci (Kalbe e Folkerts, 2018). Di conseguenza, anche in linea con quanto riportato in precedenza, trarrebbero maggior vantaggio dall'ambiente arricchito della stimolazione cognitiva. Alcuni aspetti, tuttavia, rimangono ancora da approfondire: per quanto riguarda la qualità di vita, ad esempio, Aguirre e colleghi (2013) riportavano benefici maggiori nei pazienti residenti in casa,

mentre in una recente Cochrane review di Woods e collaboratori (2018) si sostiene che, una maggiore qualità di vita in seguito alla stimolazione, caratterizzi soprattutto i pazienti istituzionalizzati, mentre invece l'essere residenti a casa predice una maggiore efficacia dell'intervento relativamente alle abilità comunicative.

2.3.3 Predittori affettivi e comportamentali

Abbiamo visto come, tra i possibili predittori di una maggiore responsività alla stimolazione cognitiva, uno dei fattori da considerare è quello relativo alle caratteristiche della malattia. Lo specifico quadro clinico del paziente, infatti, può associarsi a differenze nell'outcome ottenuto in seguito alla stimolazione. In particolare, l'ipotesi è che, non solo il profilo sintomatologico cognitivo, ma anche il grado di compromissione del profilo neuropsichiatrico, ovvero a livello della **sintomatologia affettiva e comportamentale**, possa fungere da variabile predittiva. Per quanto riguarda la sintomatologia emotiva, diversi studi si sono focalizzati sul ruolo del livello di **depressione alla baseline**, considerato come possibile moderatore dell'outcome cognitivo e funzionale in seguito a stimolazione cognitiva. Middelstädt, Folkerts, Blawath e Kalbe (2016) infatti, sottolineano che la presenza di depressione, nei pazienti con demenza, rende difficile il coinvolgimento attivo dei pazienti e il processamento dei contenuti dell'intervento a causa di una riduzione della motivazione al compito, dell'alerta, della concentrazione e dell'autostima. Ci si aspetta, perciò, che ne consegua una ridotta efficacia dell'intervento stesso. Già Woods e colleghi (2006) avevano sostenuto che, bassi livelli di depressione consentivano di massimizzare i benefici della stimolazione in termini di qualità di vita. A conferma di ciò, anche Middelstädt e collaboratori (2016), trovano un modello d'interazione a 3 vie in cui i maggior benefici nella qualità di vita dei pazienti si hanno in coloro che partono da una peggior qualità di vita ma che presentano anche pochi sintomi

depressivi. Nello stesso studio, inoltre, si mette in evidenza come la depressione possa essere considerata un moderatore non solo del miglioramento a livello di qualità di vita ma anche dell'outcome cognitivo. Analizzando, infatti, i punteggi ottenuti all'ADAS-cog in seguito al protocollo di stimolazione emerge un miglioramento significativo delle abilità cognitive nei pazienti con: basso livello cognitivo e pochi sintomi depressivi alla baseline. Tali evidenze sono confermate anche da Kalbe e Folkerts (2018): come già riportato, una maggior compromissione cognitiva alla baseline predice una maggiore responsività all'intervento, ma questa associazione è valida solo in coloro che non presentano (o presentano solo lievemente) sintomatologia depressiva. Ciò significa che, tra i pazienti che in partenza hanno un livello cognitivo più basso, migliorano di più solo coloro che non manifestano depressione. Il ruolo moderatore della depressione nell'influenzare l'efficacia dell'intervento è sostenuto anche da Carbone e colleghi (2022). Nello specifico, secondo gli autori, vi sarebbe un'interazione tra il livello d'istruzione e la depressione tale per cui, fra coloro che hanno un grado d'istruzione maggiore, i benefici maggiori a livello di funzionamento cognitivo generale e abilità comunicative si riscontravano nei pazienti con minori sintomi depressivi. Queste evidenze sono a sostegno della relazione stretta tra cognizione e depressione e, di conseguenza, dell'importanza di trattare la sintomatologia depressiva sviluppando interventi mirati.

Relativamente al profilo sintomatologico comportamentale e neuropsichiatrico, oltre alla depressione, si è indagato anche il ruolo di altri disturbi comportamentali, misurati tramite l'NPI, come possibili predittori. In linea con quanto emerso per la sintomatologia depressiva anche la presenza di altri disturbi affettivi e comportamentali alla baseline si associa ad un minore beneficio dato dall'intervento. In particolare, Carbone e colleghi

(2022) sostengono come un maggiore punteggio NPI alla baseline predica un outcome peggiore a livello di tono dell'umore, con maggiori sintomi depressivi anche post stimolazione, a livello delle abilità nelle attività di vita quotidiana (autonomie) e anche nella qualità di vita. Un profilo neuropsichiatrico più compromesso, quindi, potrebbe essere considerato un fattore di rischio nel ridurre l'efficacia dell'intervento di stimolazione. All'interno di questo filone di ricerca, risulta rilevante lo studio di Binetti e collaboratori (2013) che, tra i vari sintomi misurati dall'NPI, ha identificato più specificatamente quelli associati a una minore risposta clinica, ovvero **deliri, euforia e comportamenti motori aberranti**. Egli afferma, infatti, che bassi punteggi nelle scale che valutano deliri, euforia e comportamenti motori aberranti predicono un outcome migliore.

CAPITOLO 3: STIMOLAZIONE COGNITIVA E PREDITTORI DI EFFICACIA

3.1 SCOPO DELLO STUDIO

Lo studio condotto ai fini di questa tesi si basa sulle evidenze precedentemente descritte, che hanno indagato il ruolo del profilo sintomatologico affettivo e comportamentale come possibile predittore della responsività all'intervento di stimolazione cognitiva. In particolare, riassumendo i risultati finora emersi in quest'ambito, sappiamo che:

- La presenza di depressione alla baseline può essere considerata un moderatore dell'efficacia della stimolazione, influenzando l'outcome a livello delle abilità cognitive, delle abilità comunicative (Carbone et al., 2022) e della qualità di vita (Middelstädt et al., 2016). Infatti, tra coloro che alla baseline hanno basso livello cognitivo (Kalbe e Folkerts, 2018), peggiore qualità di vita (Middelstädt et al., 2016) e maggiore grado di istruzione (Carbone et al., 2022), traggono maggior beneficio dall'intervento di stimolazione coloro che presentano assenza o solo lieve sintomatologia depressiva (Middelstädt et al., 2016; Kalbe e Folkerts, 2018; Carbone et al., 2022).
- Un profilo neuropsichiatrico più compromesso, valutato tramite NPI, predice una minor efficacia del protocollo di stimolazione, con outcome peggiore a livello di tono dell'umore, autonomie e qualità di vita (Carbone et al., 2022).
- Deliri, euforia e comportamento motorio aberrante sono i sintomi neuropsichiatrici che più si associano a una ridotta risposta clinica all'intervento di stimolazione (Binetti et al., 2013).

A partire dalle evidenze riportate, quindi, l'obiettivo di questo studio è quello di verificare se, in linea con quanto già dimostrato da altri autori, il profilo sintomatologico, in particolare a livello affettivo e comportamentale, che i pazienti con demenza presentano

prima di intraprendere il protocollo di stimolazione cognitiva, possa essere considerato un predittore affidabile dell'outcome cognitivo e funzionale dell'intervento. L'ipotesi, quindi, è che la presenza e/o la severità di disturbi affettivi e comportamentali determinino una ridotta responsività all'intervento di stimolazione cognitiva.

3.2 METODO

3.2.1 Partecipanti

La ricerca è stata condotta analizzando i dati provenienti dalle cartelle di 34 pazienti con diagnosi di demenza, reclutati tra i pazienti passati (archivio) e attualmente in cura presso il Centro Medico Rindola di Vicenza (VI). Questi pazienti, nello specifico, svolgevano presso il Centro un protocollo di stimolazione cognitiva di gruppo e delle valutazioni neuropsicologiche periodiche. La partecipazione alla ricerca è avvenuta dopo aver ottenuto il consenso informato da parte di tutti i partecipanti. Lo studio è stato, quindi, condotto in accordo a quanto riportato nella Dichiarazione di Helsinki.

3.2.2 Caratteristiche del campione

Il campione è costituito da 34 pazienti, 14 maschi e 20 femmine, di età compresa tra i 65 e gli 86 anni ($M=78.0$, $DS=5.71$) e con scolarità media di 8 anni ($M=8.15$, $DS=4.50$). Tutti i pazienti inclusi nel campione avevano ricevuto in precedenza una diagnosi di disturbo neurocognitivo maggiore, di eziologia variabile, secondo i criteri del DSM-5, ad eccezione di un paziente che, in fase iniziale, rientrava ancora nei criteri di Mild Cognitive Impairment. Per quanto riguarda la specifica eziologia delle demenze, nel campione vi è una prevalenza di demenza fronto-temporale (14.7%), seguita dalla demenza di Alzheimer e dalla demenza mista (entrambe 11.8%) e dalla demenza vascolare (8.8%). Va tuttavia, evidenziato che il 41.2% del campione si caratterizza per una diagnosi di decadimento cognitivo non ulteriormente specificato (DC), ovvero di cui non è nota

l'eziologia specifica. Il campione considerato veniva sottoposto ad un percorso di stimolazione cognitiva di gruppo e, per la maggior parte dei pazienti (85.3%), non erano stati svolti precedentemente percorsi di stimolazione cognitiva in singolo.

3.3 PROCEDURA

Tutti i partecipanti (34) inclusi nel campione sono pazienti attuali o d'archivio del Centro Medico Rindola di Vicenza, che hanno svolto un intervento di stimolazione cognitiva di gruppo della durata media di 9 mesi, all'interno del servizio di Centro Diurno della struttura. Alcuni di questi (23), inoltre, hanno proseguito la stimolazione per un periodo prolungato di tempo, dagli 11 ai 28 mesi (M=18 mesi dalla baseline).

3.3.1 Strumenti di valutazione

Tutti i pazienti sono stati valutati tramite la somministrazione di test neuropsicologici, scale di valutazione e questionari per delinearne il quadro clinico, in particolare le abilità cognitive, le abilità funzionali e il profilo sintomatologico affettivo e comportamentale. Nello specifico, per valutare le **abilità cognitive**, sono stati somministrati:

- Il *Mini Mental State Examination* (MMSE, Folstein et al., 1975). È costituito da 11 item che indagano: orientamento spazio-temporale, memoria a breve e lungo termine, attenzione/memoria di lavoro, linguaggio e prassia costruttiva. Il punteggio grezzo è dato dalla somma dei punteggi ottenuti ai singoli item con punteggio massimo pari a 30. Tale punteggio va, poi, corretto per età e scolarità del paziente e risulta a norma quando è superiore a 24, segnalando quindi l'assenza di decadimento cognitivo. Al di sotto di questo punteggio, invece, dipendentemente dalla fascia in cui si colloca il paziente, viene attribuito un livello più o meno grave di compromissione cognitiva. È uno degli strumenti più

utilizzati per avere un primo inquadramento del grado di decadimento cognitivo dei pazienti con demenza, in quanto la somministrazione è facile e rapida (10-15 minuti) e, inoltre, essendo ampiamente accettato come strumento di diagnosi, facilita la comunicazione tra professionisti. Non è, tuttavia, indicato per “l’identificazione degli stadi precoci di demenza, per distinguere tra i vari tipi di demenza e per predire lo sviluppo della demenza a lungo termine” (Arevalo-Rodriguez et al., 2015).

- La **Frontal Assessment Battery**¹(FAB, Appollonio et al., 2005), una breve batteria costituita da 6 subtest, che indaga in maniera più specifica le abilità cognitive frontali (funzioni esecutive). La FAB, in particolare, vista la complessità delle funzioni esecutive, si pone come obiettivo quello di approfondire diversi aspetti legati alla funzionalità dei lobi frontali, in particolare le abilità di: concettualizzazione, flessibilità mentale, programmazione, sensibilità all’interferenza, controllo inibitorio e autonomia ambientale. Dalla somma dei punteggi ottenuti ai subtest si ottiene un punteggio grezzo totale, indicatore del funzionamento esecutivo globale, che viene, poi, corretto per età e scolarità nonché trasformato in punteggio equivalente. Oltre al punteggio globale, inoltre, dall’analisi dei singoli sub-test è possibile avere un quadro più dettagliato di quali abilità frontali, fra quelle indagate, risultano più compromesse.
- Il **Test dell’Orologio** (*Clock Drawing Test, CLOCK*, Mondini et al., 2011), un test frequentemente utilizzato in fase di screening per l’identificazione della demenza o dei soggetti a rischio poiché permette di indagare, in modo rapido e

¹ La Frontal Assessment Battery, tuttavia, non è stata somministrata all’intero campione ma solo a 27 pazienti.

semplice, molteplici abilità che sono coinvolte simultaneamente nel compito: abilità visuo-percettive e prassico-costruttive, abilità di rappresentazione mentale, la conoscenza spaziale e abilità esecutive di pianificazione e ragionamento. Il compito consiste nel presentare al soggetto un foglio in cui è riprodotto il quadrante di un orologio (cerchio vuoto), con la richiesta di inserire all'interno i numeri presenti nell'orologio e le lancette che segnano un orario preciso (2:45). Vengono valutati 3 elementi che andranno a costituire il punteggio totale (max 10), ovvero la correttezza dei numeri, la loro disposizione e la disposizione e diversa lunghezza delle lancette. La performance è, inoltre, analizzata qualitativamente così da focalizzare la difficoltà del paziente.

Inoltre, per indagare le **abilità funzionali**, ovvero il funzionamento del paziente nella vita di tutti i giorni, sono state somministrate due scale di valutazione dell'indipendenza in alcune attività considerate indicatori importanti del funzionamento del paziente nella quotidianità:

- L'*Activity of Daily Living* (ADL, Katz et al., 1963), che permette di definire l'autonomia del paziente in 6 attività di base della vita quotidiana. Tali attività sono: fare il bagno, vestirsi, usare la toilette, spostarsi autonomamente, continenza urinaria e fecale e alimentarsi. La scala è dicotomica, ovvero prevede due possibili risposte per ogni item: dipendente (punteggio= 0) o indipendente (punteggio=1) e il punteggio totale varia da 0 (completa dipendenza) a 6 (completa indipendenza).
- L'*Instrumental Activity of Daily Living* (IADL, Lawton e Brody, 1969), per indagare l'autonomia del paziente in attività della vita quotidiana di più alto livello (strumentali), come la capacità di utilizzare il telefono, di maneggiare il

denaro, di utilizzare mezzi di trasporto, e di gestire i farmaci. Anche questa scala è dicotomica (dipendente=0; indipendente=1), ma oltre al punteggio totale, che segnala il livello globale di autonomia nelle attività strumentali (punteggio massimo=8), è importante considerare gli item singolarmente, così da delineare le specifiche disabilità del paziente.

Infine, per avere un profilo sintomatologico più completo, si è indagata anche l'eventuale presenza di sintomi non cognitivi, ovvero i **sintomi affettivi e comportamentali**, tramite il seguente strumento:

- ***Neuropsychiatric Inventory (NPI)*** (Cumming, Mega, Gray, Rosemberg-Thompson, Carusi e Gornbei, 1994), un questionario che viene somministrato al caregiver, o comunque a coloro che vivono a stretto contatto con il paziente, per valutare la frequenza e la gravità di 12 disturbi neuropsichiatrici, nonché il grado di disagio o stress che essi provocano nel caregiver. I sintomi affettivi e comportamentali considerati sono: deliri, allucinazioni, agitazione/aggressività, depressione/disforia, ansia, esaltazione/euforia, apatia/indifferenza, disinibizione, irritabilità/labilità, comportamento motorio aberrante, sonno e disturbi dell'appetito e dell'alimentazione. Ognuno di questi sintomi è indagato da una specifica sottoscala dell'NPI costituita da una domanda iniziale di screening, per discriminare la presenza o meno del sintomo, e delle domande di approfondimento nel caso in cui il disturbo sia presente. La somma dei punteggi ottenuti alle 12 sottoscale costituisce il punteggio totale dell'NPI (NPI_{tot}) indicatore del grado di compromissione neuropsichiatrica del paziente.

3.3.2 Procedura: Misure di outcome e predittori

I pazienti, innanzitutto, venivano sottoposti ad una valutazione multidimensionale di assessment (valutazione pre) prima di iniziare il protocollo d'intervento, così da avere un livello iniziale di riferimento (*baseline*) del quadro clinico, ovvero delinearne le abilità cognitive, le abilità funzionali e il profilo sintomatologico affettivo e comportamentale alla baseline. In **fase di assessment**, perciò, venivano somministrati nello specifico:

- Il MMSE (Folstein et al., 1975), la FAB (Appollonio et al., 2005) e il Test dell'Orologio (Mondini et al., 2011) per valutare le abilità cognitive;
- ADL (Katz et al., 1963) e IADL (Lawton e Brody, 1969) per valutare le abilità funzionali;
- L'NPI (Cumming et al., 1994) per indagare l'eventuale presenza di sintomi affettivi e comportamentali.

Successivamente, in seguito al primo periodo di stimolazione cognitiva di gruppo, in media 9 mesi dopo la prima valutazione, tutti e 34 i pazienti venivano sottoposti alla prima rivalutazione multidimensionale (**valutazione post1**) per valutare l'outcome cognitivo e funzionale dell'intervento. Le misure utilizzate per valutare **l'outcome primario** dell'intervento sono:

- il MMSE (Folstein et al., 1975), come indicatore dell'outcome cognitivo, ovvero degli effetti della stimolazione a livello del funzionamento cognitivo globale;
- ADL (Katz et al., 1963) e IADL (Lawton e Brody, 1969), come indicatori dell'outcome funzionale, ovvero dei potenziali benefici per quanto riguarda l'indipendenza nella vita di tutti i giorni.

Oltre alle misure di outcome primario, anche nella valutazione post1 venivano somministrati: l’NPI (Cumming et al., 1994), per valutare l’andamento nel tempo del profilo sintomatologico affettivo e comportamentale; CLOCK (Mondini et al., 2011) e FAB (Appollonio et al., 2005), per monitorare l’andamento delle abilità frontali. Le caratteristiche socio-demografiche dei pazienti (età, sesso e scolarità) e i punteggi ottenuti alla baseline nel Test dell’orologio, nella FAB e nell’NPI, invece, sono stati analizzati come possibili **predittori** dell’outcome cognitivo e funzionale della stimolazione cognitiva. Per coloro che proseguivano la stimolazione cognitiva (23 pazienti), inoltre, vi era un’ulteriore valutazione neuropsicologica anche dopo il secondo periodo di stimolazione (**valutazione post2**; circa 18 mesi dalla baseline) in cui venivano utilizzate le stesse misure, ovvero MMSE, ADL, IADL, NPI, CLOCK e FAB. In figura 1 è rappresentata la strutturazione delle valutazioni periodiche e del protocollo d’intervento.

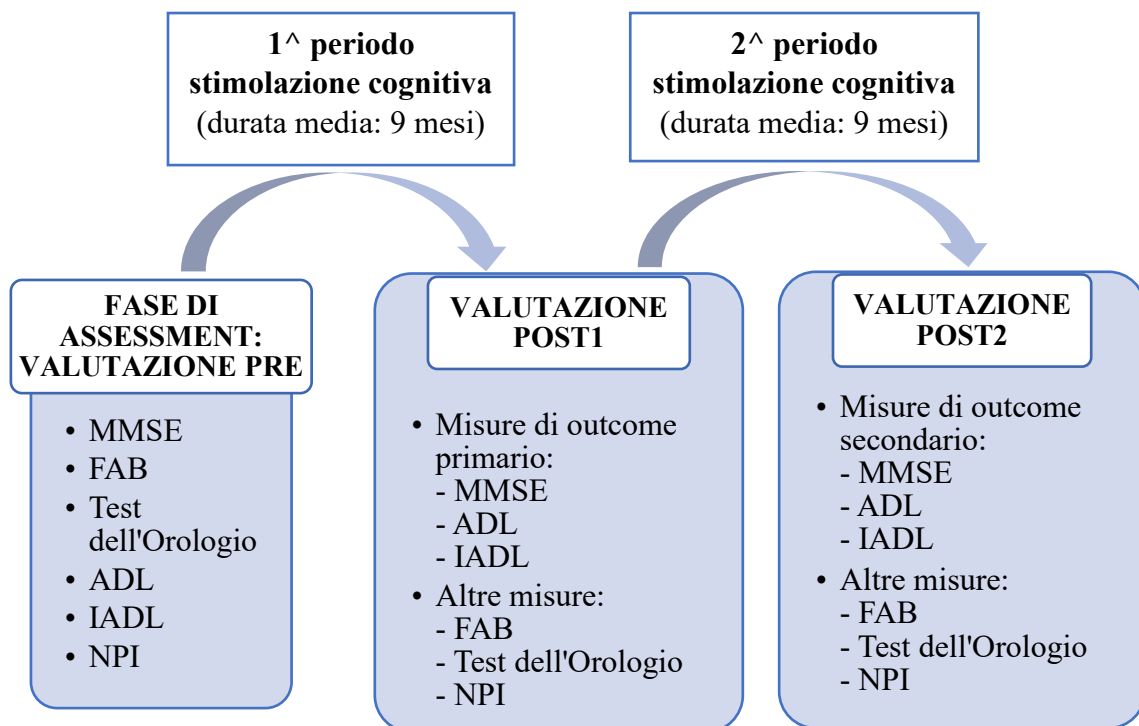


Figura 1 Strutturazione delle valutazioni periodiche e del protocollo d'intervento. Il 2^ periodo di stimolazione cognitiva e, di conseguenza, la valutazione post2 erano svolti solo da una parte del campione (23 pazienti).

3.3.2 Il protocollo di stimolazione cognitiva: il Metodo Rindola

La stimolazione cognitiva, a cui venivano sottoposti i pazienti, si basa su uno specifico protocollo di riferimento: **il Metodo Rindola**. Il Metodo Rindola prevede la presa in carico del paziente affetto da demenza lieve o moderata-lieve tramite un intervento di stimolazione cognitiva di gruppo integrato con un approccio centrato sulla persona e sui bisogni del singolo. L'intervento, infatti, si pone un duplice obiettivo: stimolare le abilità cognitive e funzionali residue, tramite le principali tecniche di stimolazione cognitiva aspecifica (ad es. reminescenza di ricordi ed esperienze passate e riorientamento spaziotemporale alla realtà presente) che vanno ad agire in maniera olistica sul funzionamento del paziente; migliorare il benessere e la qualità di vita del paziente, tramite un sostegno psicologico che favorisca la consapevolezza e l'accettazione della malattia e che promuova una maggior percezione di autoefficacia. L'intervento prevede, inoltre, la presa in carico, non solo del paziente, ma dell'intero nucleo familiare fornendo supporto

psicologico e un percorso psico-educativo ai famigliari. Quest'ultimo, in particolare, è orientato a una maggiore conoscenza e ad una migliore gestione della malattia, nonché al fornire informazioni sui servizi presenti nel territorio, così da promuovere la condivisione, il coinvolgimento e la collaborazione costante con la famiglia o i caregiver di riferimento. Il Metodo Rindola, oltre a rifarsi agli interventi di stimolazione cognitiva più diffusi, come la ROT, la RT e la CST, trae ispirazione principalmente da due programmi d'intervento sviluppati recentemente: il **Montessori-Based Dementia Programming (MBDP)** (Malone e Camp, 2007) e il **Learning for Life** (Zeisel, 2011). Il primo, sviluppato da Camp nel 2007, prevede l'adattamento e l'applicazione dei principi e delle tecniche montessoriane in pazienti affetti da malattia di Alzheimer. Questo approccio si basa sull'idea che i pazienti con demenza non siano solo caratterizzati da un declino progressivo e irreversibile ma che, al contrario, abbiano ancora potenzialità e risorse che, se adeguatamente stimolate, possono "migliorare o mantenere il livello di funzionamento e indipendenza di questi individui, migliorando la qualità di vita" (Malone e Camp, 2007). Le attività proposte nel MBDP, perciò, massimizzano le capacità e abilità residue, tramite il coinvolgimento in attività significative e in linea con gli interessi del singolo, così da consentire ai pazienti di mantenere un ruolo attivo. Queste attività, inoltre, hanno delle caratteristiche specifiche: sono *self-correcting*, ovvero strutturate in modo da capire se sono state portate a termine correttamente; utilizzano item familiari, in quanto tratti dall'ambiente di vita di tutti i giorni, così da consentire "l'accesso alla memoria a lungo termine tramite la reminiscenza e la stimolazione sensoriale" (Malone e Camp, 2007); consentono di focalizzarsi sulla procedura, tramite la dimostrazione di come va svolta l'attività, evitando la possibile confusione legata alle istruzioni verbali. Un altro assunto, inoltre, riguarda l'importanza di pensare allo scopo globale dell'attività che

dev'essere significativo. Sappiamo, infatti, che quando la persona è coinvolta positivamente in attività significative non si verificano comportamenti problematici (Malone e Camp, 2007). Il secondo approccio di riferimento, il *Learning for Life*, invece, è un programma sviluppato da Zeisel (2011) per persone affette da demenza lieve. Questo programma, sfruttando quelle abilità che si mantengono nel tempo, come la capacità di apprezzare l'arte, la comprensione musicale e l'emotività, crea un ambiente in cui il paziente può apprendere sperimentando attivamente nuove esperienze, come andare a teatro o ascoltare musica, e di cui rimane una traccia, se non a livello di ricordo esplicito, almeno a livello emotivo. Questo programma di apprendimento, infatti, permette di: supportare l'apprendimento procedurale e le funzioni mnesiche, sostenere il coinvolgimento, migliorare la consapevolezza di sé e il senso di appartenenza, creare la percezione di supporto sociale (Zeisel, 2011).

Partendo dalle suddette basi teoriche, il Metodo Rindola prevede 3 fasi:

- **Fase 1: inquadramento clinico** e rilevazione dei bisogni, tramite la valutazione neuropsicologica del paziente e il colloquio con i familiari per definire e condividere il progetto terapeutico con il paziente e la famiglia;
- **Fase 2: protocollo di stimolazione cognitiva** vero e proprio integrato con il supporto psicologico;
- **Fase 3: monitoraggio** dell'andamento del paziente attraverso periodiche valutazioni neuropsicologiche dello stesso e colloqui con i familiari, nonché riunioni d'equipe.

Focalizzandosi nello specifico sul **protocollo di stimolazione cognitiva** (fase 2), esso viene svolto all'interno del servizio di Centro Diurno del Centro Medico Rindola. È

un intervento di stimolazione cognitiva di gruppo, con sessioni giornaliere della durata di 3 ore (dalle 9.00 alle 12.00) e frequenza che varia dalle 2 alle 3 volte alla settimana, dipendentemente dalle necessità del paziente. Il gruppo di pazienti è misto (sia maschi che femmine), ma è generalmente costituito da individui con un livello di compromissione cognitiva comparabile. Ogni sessione si caratterizza per un tema o argomento specifico attorno a cui si strutturano le attività proposte. In particolare, un giorno alla settimana è dedicato all'arte con attività di osservazione e descrizione orale e/o scritta di opere famose, ma anche attività pratiche di espressione artistica utilizzando matite colorate o acquerelli. Vi è poi il tema della musica, anch'esso proposto un giorno a settimana, tramite l'ascolto di brani, la visione di video musicali storici, il completamento del testo delle canzoni e il canto. Come già precedentemente riportato, infatti, sappiamo che le abilità artistiche e musicali si mantengono nonostante il decadimento, così come la responsività all'arte e alla musica che attivano molteplici aree cerebrali andando a costituire una modalità di comunicazione e stimolazione efficace con i pazienti affetti da demenza. L'arte e la musica, inoltre, sono spesso associate a memorie connotate emotivamente che si conservano per più tempo, nonostante il decadimento, rispetto ad altre forme di memoria. Oltre all'arte e alla musica, nelle restanti sessioni settimanali vengono proposte altre tematiche per la strutturazione delle attività, ad esempio: avvenimenti storici, specifiche città e monumenti famosi, la stagione o il mese in corso, ricorrenze e festività del periodo ecc. Ciò che varia, perciò, tra le varie sessioni è il tipo di attività proposte in relazione al tema di riferimento, mentre viene mantenuta una strutturazione ricorrente. Nello specifico, l'intervento prevede, innanzitutto, un primo momento di **riorientamento spazio-temporale** tramite l'aggiornamento in modo interattivo del calendario.

Rifacendosi ai principi della ROT, infatti, i pazienti vengono guidati nel ragionamento, anche tramite l'utilizzo di cue (ad esempio l'osservazione dell'ambiente esterno e/o del vestiario), così da risalire alla data e orientarsi spaziotemporalmente alla realtà presente. Nel corso della mattinata, inoltre, più volte si riporta l'attenzione dei pazienti al calendario, così da rinforzare le informazioni. In seguito, la mattinata prevede due momenti in cui vengono proposti attività/compiti di stimolazione cognitiva (della durata di circa 1 ora ciascuno) intervallati da un **momento di pausa**, sia per evitare un eccessivo affaticamento dei pazienti, sia per creare un contesto ecologico di socializzazione fra i membri del gruppo che permetta di stimolare le abilità sociali e relazionali e ridurre l'isolamento. Nella **1^a fase dell'intervento** viene generalmente svolta un'attività ripresa dal *Montessori-Based Dementia Programming (Reading Roundtable)*, che consiste nella lettura e discussione di un testo scritto, inerente al tema della sessione. Ogni membro del gruppo, a turno, legge a voce alta un paragrafo del testo al resto del gruppo favorendo, così, la partecipazione attiva di tutti, nonché la stimolazione del linguaggio (lettura e comprensione). Successivamente vengono fornite delle domande relative al testo a cui i pazienti rispondono per iscritto. Ciò costituisce non solo un esercizio di scrittura, ma anche un esercizio di memoria per verificare se l'informazione letta è stata trattenuta. In caso contrario i pazienti vengono guidati a ricercare la risposta nel testo. I temi scelti per i brani proposti sono, nella maggior parte dei casi, in linea con gli interessi o le esperienze di vita passata dei pazienti, così da promuovere la discussione e la rievocazione di ricordi (reminiscenza). In alternativa al *Reading Roundtable*, in particolare nella giornata dedicata all'arte, questa 1^a fase consiste nell'osservazione e descrizione orale e/o scritta di opere famose così da stimolare anche le abilità visuo-

spaziali e attentive nell'esplorazione visiva dell'opera. Durante l'attività lo psicologo funge da conduttore e facilitatore per mantenere l'attenzione del paziente sul compito e favorire la comprensione riformulando quanto viene letto o utilizzando immagini proiettate sulla lavagna multimediale. Nella **2^a fase dell'intervento**, invece, vengono generalmente proposti esercizi cognitivi di diverso tipo, ad eccezione delle sessioni a tema arte o musica, in cui si svolgono attività di espressione artistica. Gli esercizi cognitivi sono orientati alla stimolazione di specifiche abilità cognitive ancora preservate e con potenzialità di miglioramento e vengono svolti in maniera interattiva alla lavagna o con schede stampate, favorendo la partecipazione attiva di tutti i membri del gruppo. Alcuni esempi di esercizi proposti sono quelli orientati alla stimolazione di:

- Linguaggio: esercizi di categorizzazione, completamento, sinonimi e contrari;
- Prassie: figure da colorare o da copiare;
- Funzioni esecutive: esercizi di fluenza verbale fonemica o semantica, esercizi di ragionamento verbale e astrazione, stime cognitive.

Infine, a conclusione di ogni sessione, vi è una **fase di stimolazione motoria** in cui i pazienti, nei limiti delle possibilità di movimento del singolo, svolgono semplici esercizi motori di stretching e mobilità articolare di tutto il corpo su istruzione verbale e imitazione del professionista.

Di seguito viene riportata la strutturazione della sessione d'intervento (Tabella 1.0).

Tabella 1.0

Strutturazione della sessione d'intervento:

- Riorientamento spazio-temporale
- 1^ fase di attività
- Momento di pausa e socializzazione
- 2^ fase di attività
- Esercizi motori

3.4 ANALISI DEI DATI

Le analisi dei dati sono state svolte al fine di esaminare le differenze tra le valutazioni svolte alla *baseline* (valutazione pre) e dopo il primo periodo di stimolazione cognitiva (valutazione post1), e al fine di valutare il ruolo delle variabili identificate come possibili predittori.

Per analizzare i dati raccolti, innanzitutto, sono state eseguite le **analisi descrittive**, così da delineare le caratteristiche del campione sia a livello socio-demografico, sia relativamente al quadro clinico. Per tutte le variabili considerate, quindi, si è calcolato: media (M), deviazione standard (DS), varianza, minimo e massimo. Sono state, poi, condotte delle **analisi correlazionali**. Poiché i dati non risultano distribuiti normalmente, è stato utilizzato il coefficiente di correlazione non parametrico Rho di Spearman. L'obiettivo è stato quello di verificare se esistano delle correlazioni significative tra i punteggi ottenuti ai vari test in fase di *baseline* (valutazione pre) e i punteggi ottenuti ai test nella valutazione post1.

Successivamente, per analizzare i dati raccolti, è stata utilizzato il **test per campioni appaiati con ranghi di Wilcoxon**, che permette di confrontare i punteggi alla *baseline* (valutazione pre) con i punteggi ottenuti nella valutazione post1, per indagare se vi sia stato un cambiamento significativo della performance cognitiva e funzionale in seguito all'intervento di stimolazione. In particolare, i test per dati appaiati con ranghi di Wilcoxon sono stati condotti sui punteggi di MMSE, ADL e IADL, considerati come outcome primario (rispettivamente cognitivo e funzionale) dell'intervento di stimolazione, ma anche sui punteggi di NPI, Test dell'Orologio e FAB. Quest'ultimi, infatti, sebbene non siano stati considerati come misure di outcome, risultano comunque utili per monitorare l'andamento delle disfunzioni esecutive e della sintomatologia emotivo-comportamentale.

Sulla base dei risultati emersi dai test di Wilcoxon sono state condotte, infine, delle **analisi di regressione lineare multipla** per indagare se il valore del Δ , ovvero la grandezza del cambiamento emerso come significativo tra fase pre e fase post1, potesse essere spiegato da una serie di predittori, scelti in base alla letteratura e alle ipotesi dello studio. Tali modelli sono stati costruiti, perciò, ponendo i Δ significativi come variabile dipendente, mentre le variabili socio-demografiche (età, sesso e scolarità) e i punteggi di *baseline* ai test (MMSE, Test dell'orologio, FAB, NPI, ADL, IADL) sono stati utilizzati come possibili predittori.

3.5 RISULTATI

3.5.1 Caratteristiche del campione

I risultati mostrano come l'82,35% dei pazienti presentino una prestazione inferiore alla norma nel MMSE, collocandosi al di sotto del cut-off di riferimento. Il campione è caratterizzato, quindi, in media, da pazienti con un decadimento cognitivo moderato-lieve

(MMSE: M= 20.6, DS= 4.55). In particolare, vi è un punteggio inferiore alla norma nella FAB per l'81,48 % dei pazienti e nel Test dell'Orologio per il 70,58% dei pazienti. In linea generale, perciò, il profilo cognitivo del campione è caratterizzato da un deficit diffuso a livello delle abilità frontali (FAB: M= 10.1, DS= 3.82; CLOCK: M= 3.25/10, DS= 3.70). Per quanto riguarda le abilità funzionali, le autonomie di base (ADL) sono pressochè mantenute (ADL: M= 4.94, DS= 1.59). Il 73,53% dei pazienti, infatti, presenta punteggi che segnalano una completa o quasi completa indipendenza nelle ADL (punteggio=5/6). Al contrario vi è una maggior compromissione sul piano delle abilità strumentali (IADL: M=2.79, DS= 2.52). La maggior parte dei pazienti (88.23%), inoltre, presenta disturbi neuropsichiatrici in almeno uno dei domini indagati tramite NPI. Nello specifico, i sintomi affettivi e comportamentali più frequenti sono: depressione (58.82%), apatia (47.05%), irritabilità (41.17%), ansia (38.23%) e agitazione (35.29%). Nella tabella 1.1 sono riassunte le caratteristiche socio-demografiche, cognitive, funzionali e neuropsichiatriche del campione analizzato alla *baseline*, ovvero prima dell'intervento di stimolazione.

Tabella 1.1 *Caratteristiche socio-demografiche, cognitive, funzionali e neuropsichiatriche del campione alla baseline: media (M), deviazione standard (DS), varianza, minimo e massimo.*

	Media \pm Dev.Standard	Minimo	Massimo
Età	78.0 \pm 5.71	65	86
Scolarità	8.15 \pm 4.50	3	18
MMSE	20.6 \pm 4.55	9	27
CLOCK	3.25 \pm 3.70	0.0	10.0

FAB	10.1 ± 3.82	0	18
NPI totale	19.1 ± 15.6	0	58
NPI deliri	0.382 ± 1.52	0	8
NPI allucinazioni	0.206 ± 1.04	0	6
NPI agitazione	2.15 ± 3.45	0	12
NPI depressione	3.97 ± 4.46	0	12
NPI ansia	2.53 ± 3.78	0	12
NPI euforia	0.853 ± 2.63	0	12
NPI apatia	3.21 ± 4.02	0	12
NPI disinibizione	0.735 ± 2.33	0	12
NPI irritabilità	2.06 ± 2.85	0	8
NPI comportamento motorio aberrante	0.882 ± 2.38	0	12
NPI sonno	1.18 ± 2.90	0	12
NPI alimentazione	0.882 ± 2.27	0	8
ADL	4.94 ± 1.59	0	6
IADL	2.79 ± 2.52	0	8

3.5.2 Correlazioni alla baseline

Per quanto riguarda le analisi correlazionali, i principali risultati emersi evidenziano la presenza di correlazioni positive significative tra i punteggi ottenuti alla baseline, nel

dettaglio tra MMSE e Test dell'Orologio ($R= 0.591, p< 0.001$), MMSE e FAB ($R= 0.791, p< 0.001$), MMSE e ADL ($R= 0.476, p= 0.004$) e MMSE e IADL ($R= 0.471, p= 0.005$). Non vi è, al contrario, una correlazione significativa tra il punteggio al MMSE e il punteggio totale all'NPI ($R= 0.136, p= 0.444$).

3.5.3 Correlazioni tra baseline e post-stimolazione

I risultati mostrano come i punteggi di *baseline* nel Test dell'Orologio (preCLOCK) e nella FAB (preFAB) correlano positivamente con il punteggio al MMSE post stimolazione (post1MMSE) (rispettivamente $R= 0.431, p= 0.011$ e $R= 0.595, p= 0.001$), per cui punteggi maggiori ai test che valutano le abilità cognitive frontali prima della stimolazione cognitiva si associano a un punteggio maggiore a livello del quadro cognitivo globale in seguito all'intervento. Vi è, infine, un'ulteriore correlazione positiva significativa tra il livello cognitivo di partenza (preMMSE) e il punteggio al Test dell'Orologio post intervento (post1CLOCK) ($R= 0.425, p= 0.012$).

3.5.4 Test di Wilcoxon

I risultati emersi segnalano un cambiamento significativo, nella direzione, però, di un peggioramento, del punteggio al MMSE e alle IADL confrontando la valutazione pre e post intervento. Il test di Wilcoxon risulta, infatti, significativo per il Δ MMSE ($W= 397, p= 0.013$) e per il Δ IADL ($W= 57.0, p= 0.035$; vedi figura 1.1).

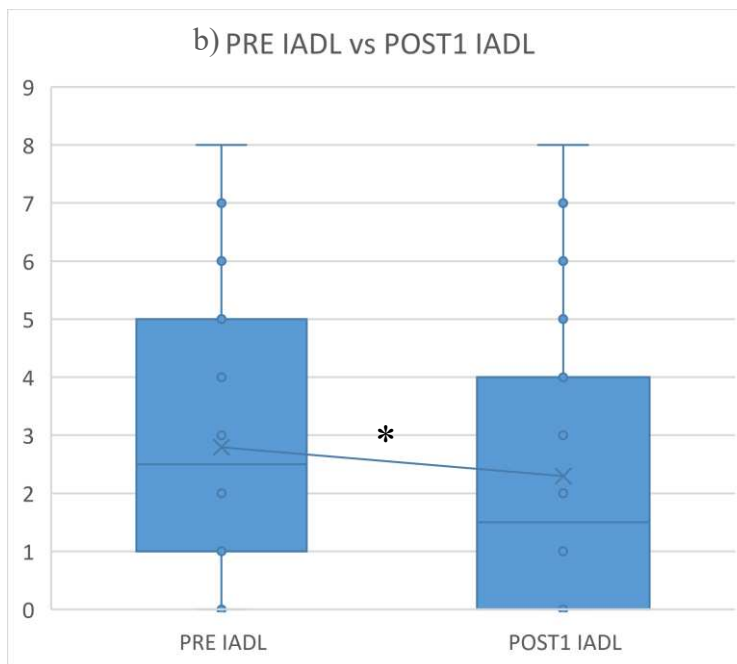
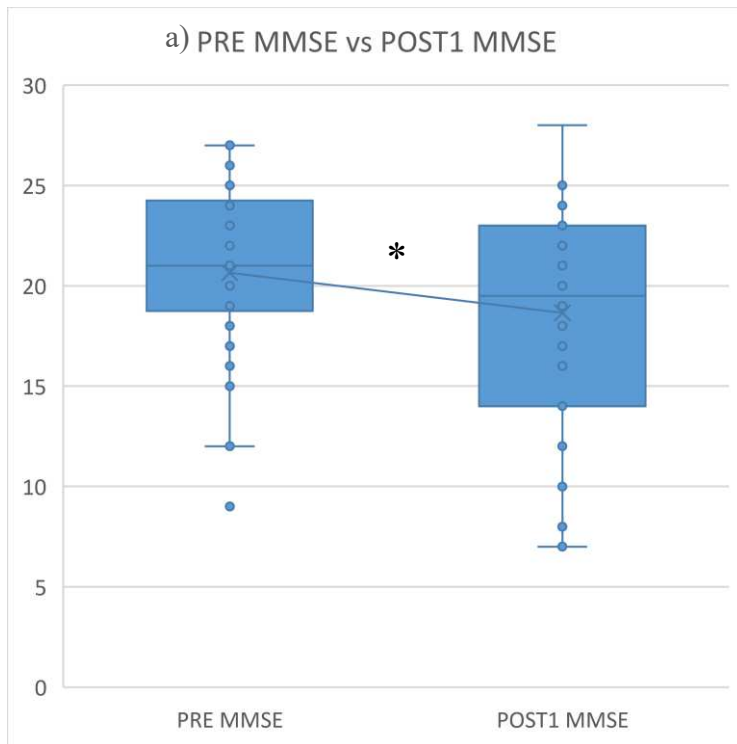


Figura 1.1 Andamento delle misure di outcome MMSE (a) e IADL(b) (pre stimolazione vs post 1). Il punteggio medio è indicato dalla 'X'. I baffi rappresentano la dispersione dei valori fino al punteggio minimo e massimo (non outliers).

Al contrario, per quanto riguarda la differenza dei punteggi nella scala ADL tra pre e post1, dal test di Wilcoxon non emergono risultati significativi ($W= 54.5, p= 0.235$) indicando, perciò, una stabilità del punteggio. Relativamente, invece, ai test di Wilcoxon condotti sui punteggi all’NPI, al Test dell’Orologio e alla FAB, tra pre e post 1, è emerso un unico risultato significativo nella direzione di un peggioramento a livello del Δ NPI ($W= 222, p= 0.042$), mentre la differenza dei punteggi tra pre e post1 nel Test dell’Orologio e nella FAB non risulta essere significativa (rispettivamente $W= 143, p= 0.602$ e $W= 143, p= 0.597$). I risultati dei test per dati appaiati con ranghi di Wilcoxon sono riportati in tabella 1.2.

Tabella 1.2 Risultati t-test con ranghi di Wilcoxon confrontando pre e post1

	Punteggio grezzo pre (M \pm DS)	Punteggio grezzo post1 (M \pm DS)	W di Wilcoxon	p-value
MMSE (pre vs post1)	20.6 \pm 4.55	18.6 \pm 5.49	W= 397	p= 0.013*
ADL (pre vs post1)	4.94 \pm 1.59	4.65 \pm 1.57	W= 54.5	p= 0.235
IADL (pre vs post1)	2.79 \pm 2.52	2.29 \pm 2.28	W= 57.0	p= 0.035*
NPI tot (pre vs post1)	19.1 \pm 15.6	16.0 \pm 16.5	W= 222	p= 0.042*
CLOCK (pre vs post1)	3.25 \pm 3.70	2.97 \pm 2.98	W= 143	p= 0.602
FAB (pre vs post1)	10.0 \pm 3.89	10.3 \pm 3.27	W= 143	p= 0.597

3.5.5 Analisi di regressione lineare multipla

Per quanto riguarda i modelli di regressione lineare, essi, come precedentemente descritto, sono stati costruiti a partire dalle significatività emerse dalle analisi con test di Wilcoxon, ovvero considerando i peggioramenti significativi del punteggio al MMSE, alla scala IADL e, infine, all'NPI. I risultati emersi dal primo modello di regressione lineare (tabella 1.3; variabile dipendente: Δ MMSE; predittori: età, sesso, scolarità e punteggi di baseline (pre) all'NPI, Test dell'Orologio, FAB, ADL e IADL) non evidenziano nessun predittore significativo fra quelli considerati, e, di conseguenza, il modello complessivo non risulta essere accurato per spiegare il cambiamento ($F= 1.27$, $p= 0.319$). Il coefficiente di determinazione, infatti, risulta essere debole ($R^2= 0.360$).

I risultati ottenuti nel secondo modello di regressione lineare (tabella 1.4; variabile dipendente: Δ IADL; covariate/fattori: età, sesso, scolarità e punteggi di baseline (pre) all'NPI, Test dell'Orologio, FAB e MMSE) mostrano, invece, che, in questo caso, il punteggio totale all'NPI predice il peggioramento nelle IADL (Δ IADL) ($t= 2.185$, $p= 0.042$), ovvero maggiore è il punteggio all'NPI in fase pre intervento (*baseline*), maggiore sarà il peggioramento del punteggio IADL in seguito alla stimolazione. L'NPI risulta essere, tuttavia, l'unico predittore del cambiamento, perciò, la bontà del modello complessivo non risulta, nemmeno in questo caso, significativa ($F= 1.80$, $p=0.146$ con $R^2 = 0.399$).

Infine, i risultati del terzo modello di regressione lineare (variabile dipendente: Δ NPI; predittori: età, sesso, scolarità e punteggi di baseline (pre) al MMSE, Test dell'Orologio, FAB, ADL, IADL) evidenziano alcuni predittori significativi del peggioramento all'NPI (tabella 1.5), nello specifico: la scolarità predice negativamente il Δ NPI ($t= -2.589$, $p= 0.019$), per cui una maggiore scolarità si associa a un minore peggioramento del punteggio

NPI post intervento; il sesso predice positivamente il Δ NPI ($t= 2.401, p= 0.027$), per cui il sesso maschile è associato ad un maggior peggioramento e, infine, il punteggio alla scala ADL, in fase pre intervento, predice negativamente il Δ NPI ($t= -2.669, p= 0.016$), ovvero maggiori punteggi alla baseline nella scala che valuta le abilità funzionali di base si associano a un minor peggioramento nell’NPI. Considerando, inoltre, il modello di regressione nella sua globalità, il coefficiente di determinazione R^2 risulta uguale a 0.542, ovvero il modello lineare predice mediamente il peggioramento all’NPI ($F= 2.66, p= 0.040$).

A partire dalle evidenze emerse, considerando il secondo modello di regressione lineare, sul ruolo del punteggio totale all’NPI come predittore del peggioramento nelle IADL, si è voluto svolgere un’ulteriore indagine per analizzare se, nel predire il Δ IADL, vi fosse un ruolo non solo del punteggio totale all’NPI, ma anche, più nello specifico, delle singole sottoscale dell’NPI, ovvero di alcuni disturbi neuropsichiatrici in particolare. È stato, perciò, costruito un modello di regressione lineare utilizzando il Δ IADL come variabile dipendente e i singoli punteggi di baseline (pre) alle sottoscale NPI come predittori. I risultati, tuttavia, mostrano che nessuna sottoscala può essere considerata un predittore significativo del peggioramento.

3.5.6 Suddivisione in gruppi per età, scolarità e diagnosi

Vista l’eterogeneità del campione analizzato, in un secondo momento, il campione globale è stato suddiviso in **gruppi per età** (<80 e ≥ 80), **scolarità** (≤ 5 e >5) e **diagnosi** (AD, FTD, demenza mista-vascolare, decadimento cognitivo non specificato), in modo da mettere in evidenza gli andamenti differenziali nei vari sottogruppi, seppur unicamente a livello descrittivo. I sottogruppi risultanti, infatti, hanno una numerosità estremamente ridotta, tale per cui i risultati sono da considerarsi con estrema cautela. In particolare, è

emerso che i pazienti più anziani (≥ 80) sembrano avere una maggiore responsività all'intervento di stimolazione cognitiva rispetto ai pazienti più giovani (< 80) a livello dell'outcome cognitivo e funzionale. Nei più anziani, infatti, confrontando pre e post1 vi è stabilità nei punteggi di MMSE, ADL e IADL. I pazienti più giovani, al contrario, mostrano un peggioramento significativo del punteggio al MMSE e alle ADL (mentre anche in questo gruppo si mantengono stabili i punteggi alle IADL), indicativo di una minor responsività all'intervento. Tali risultati appaiono in linea con le evidenze riportate dagli studi di Aguirre e colleghi (2013) e Carbone e colleghi (2022), nonché con l'idea che l'ambiente arricchito, che caratterizza l'intervento di stimolazione, abbia effetti compensativi sul progressivo ritiro sociale e ridotto coinvolgimento in attività stimolanti a cui normalmente si assiste con l'avanzare dell'età. Per quanto riguarda i due sottogruppi che si ottengono suddividendo il campione in base alla scolarità (≤ 5 e > 5) essi si differenziano unicamente a livello dell'outcome cognitivo. Vi è, infatti, un peggioramento significativo del MMSE nel gruppo con alta scolarità e, al contrario, stabilità della performance cognitiva per il gruppo con bassa scolarità. Tale andamento si contrappone alle evidenze emerse nello studio di Carbone e colleghi (2022) e all'ipotesi d'ingrandimento (Lövdén et al., 2012) (vedi cap.2, par. 2.3.2), tuttavia, può essere spiegato dalle conoscenze in merito al ruolo del livello d'istruzione nell'incrementare la riserva cognitiva fungendo, così, da "fattore di resilienza alla patologia" (Iannizzi et al., 2015). È noto, infatti, che una più alta riserva cognitiva, associandosi ad una maggiore plasticità cerebrale, permette di ritardare la manifestazione clinica dei sintomi e, di conseguenza, la diagnosi di demenza. Nei pazienti con alta scolarità, perciò, la diagnosi e l'intervento avvengono quando la patologia è già ad uno stadio avanzato e ciò significa che il peggioramento del quadro clinico sarà più rapido rispetto ai pazienti con bassa

scolarità per i quali la diagnosi avviene precocemente. Tale dato, inoltre, potrebbe essere ulteriormente spiegato dal fatto che, vista l'eterogeneità, già menzionata, del campione analizzato, l'andamento emerso potrebbe in realtà nascondere l'influenza di un'altra variabile, diversa da quella considerata, come ad esempio la diagnosi specifica. In questo senso si potrebbe ipotizzare, ad esempio, che il peggioramento cognitivo dei pazienti con alta scolarità sia dovuto piuttosto al fatto che, nel campione analizzato, la maggior parte di essi presenta un certo tipo di diagnosi. Tale ipotesi, tuttavia, non è verificabile in questo studio, in quanto per il 41,2% dei pazienti l'eziologia della demenza non è nota e, perciò, non è possibile trarre delle conclusioni certe in merito. Per quanto riguarda le abilità funzionali, invece, entrambi i sottogruppi mostrano stabilità del punteggio alle ADL e IADL. Infine, si è considerato l'andamento differenziale che emerge suddividendo il campione in 4 sottogruppi in base alla specifica diagnosi, rispettivamente di: Alzheimer (AD), demenza fronto-temporale (FTD), demenza mista-vascolare (DM-DV) e decadimento cognitivo non specificato (DC). Nello specifico, i pazienti con AD e FTD mostrano una peggiore responsività all'intervento di stimolazione rispetto ai pazienti con DM-DV e DC. Quest'ultimi, infatti, sono caratterizzati dalla stabilità della performance cognitiva, mentre, al contrario, i pazienti con AD e FTD mostrano un peggioramento significativo del punteggio al MMSE tra pre e post1. Non sono emerse, invece, differenze significative per quanto riguarda l'andamento delle abilità funzionali di base e strumentali (ADL, IADL) che si mantengono stabili in tutti e 4 i sottogruppi considerati. Come già discusso in precedenza, tali andamenti devono essere considerati in maniera puramente indicativa, poiché ogni sottogruppo con eziologia specifica (AD, FTD, DM-DV) è formato da un numero ridotto di soggetti, mentre il gruppo più consistente si caratterizza per una diagnosi generica di decadimento cognitivo di cui non è nota l'eziologia.

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

4.1 DISCUSSIONE

L'obiettivo di questo studio, come riportato in precedenza, è quello di verificare se vi sia un ruolo predittivo del profilo sintomatologico affettivo e comportamentale sull'outcome cognitivo e funzionale dell'intervento di stimolazione cognitiva in pazienti con demenza. L'ipotesi è che una maggiore compromissione del quadro neuropsichiatrico, ovvero la presenza di maggiori disturbi affettivi e comportamentali prima di intraprendere il protocollo di stimolazione cognitiva, determini una ridotta responsività all'intervento stesso.

Confrontando la performance cognitiva e funzionale alla baseline con quella ottenuta in seguito all'intervento (valutazione post1; in media 9 mesi dalla baseline) emergono, innanzitutto, alcune evidenze in merito all'efficacia dell'intervento di stimolazione cognitiva. I risultati, infatti, mettono in luce che, nonostante l'intervento, i pazienti mostrano sia un peggioramento del quadro cognitivo globale (misurato con il MMSE), sia un peggioramento delle abilità strumentali (valutate con la scala IADL) rispetto alla condizione di partenza (*baseline*). Vi è, al contrario, un risultato diverso relativamente alle abilità funzionali di base (valutate con la scala ADL) per le quali non emerge un cambiamento significativo del punteggio dopo l'intervento, e quindi che mostra stabilità nel tempo. Per quanto riguarda, inoltre, l'andamento nel tempo delle altre misure considerate, in seguito alla stimolazione emerge un peggioramento significativo della sintomatologia affettiva e comportamentale (punteggio NPI), mentre vi è stabilità nei punteggi ai test che valutano le abilità cognitive frontali (Test dell'Orologio, FAB), che sembrano beneficiare maggiormente dell'intervento. Tali dati potrebbero essere interpretati come una mancanza di efficacia dell'intervento di stimolazione cognitiva nel

contrastare il declino tipico della demenza a livello delle abilità cognitive e funzionali di alto livello (strumentali), nonché nel migliorare la sintomatologia affettiva e comportamentale, mentre l'intervento risulterebbe efficace nel mantenere il funzionamento del paziente nelle attività di vita quotidiana, preservandone l'autonomia. Questi risultati non appaiono in linea con le evidenze precedentemente riportate in merito all'efficacia degli interventi di stimolazione cognitiva nel migliorare o mantenere il funzionamento cognitivo del paziente e nel migliorare la sintomatologia affettiva (Woods et al., 2023) e comportamentale (Mapelli et al., 2013). Al contrario, il mantenimento delle autonomie di base, riportato in questo studio, è in linea con i risultati emersi nella recente review di Wood e colleghi (2023). Le evidenze attuali non permettono però di trarre conclusioni univoche in merito agli effetti della stimolazione cognitiva sulle abilità funzionali di base e strumentali, poichè in alcuni studi si riportano miglioramenti, seppure lievi, in seguito all'intervento (Woods et al., 2023), mentre in altri non si evidenziano effetti dell'intervento sull'outcome funzionale (McDermott et al., 2018; Lobbia et al., 2018; Capotosto et al., 2017). I risultati di questo studio appaiono, dunque, contrastanti fra loro e rispetto a quanto atteso. Tuttavia, è bene sottolineare che il campione analizzato presenta una numerosità ridotta ed è ampiamente eterogeneo. Ne deriva, perciò, che sia i risultati significativi sia quelli non significativi devono essere interpretati con cautela in quanto potrebbero essere spiegati non tanto dall'efficacia o non efficacia dell'intervento, quanto dalla ridotta numerosità del campione, che riduce la potenza del test, e/o da un'eccessiva variabilità dei dati.

Relativamente all'obiettivo primario dello studio, ovvero l'identificazione di un ruolo predittivo del profilo sintomatologico affettivo e comportamentale, vi sono poche evidenze a sostegno dell'ipotesi iniziale. Si è già messo in evidenza che, nonostante la

stimolazione cognitiva, i pazienti riportano un peggioramento a livello del quadro cognitivo (MMSE), funzionale (IADL) ed emotivo-comportamentale (NPI). Inoltre, dalle analisi di regressione lineare multipla, condotte a partire da questi dati, emergono solo pochi predittori significativi. Innanzitutto, per quanto riguarda le abilità cognitive, i risultati del modello di regressione mostrano che il peggioramento del profilo cognitivo non sembra essere predetto da nessuna delle variabili considerate, né socio-demografiche (età, sesso, scolarità), né relative al profilo sintomatologico (sintomi affettivi e comportamentali, abilità cognitive frontali e abilità funzionali). Dallo studio, perciò, non emergono predittori significativi dell'outcome cognitivo dell'intervento. In merito, invece, al profilo funzionale, i risultati evidenziano che una maggiore presenza di sintomi neuropsichiatrici, identificabile in un maggiore punteggio all'NPI, predice un maggior decremento delle abilità strumentali. Coloro che in partenza, ovvero prima dell'intervento di stimolazione (*baseline*), presentano un quadro neuropsichiatrico più compromesso, infatti, sono caratterizzati da un peggioramento più marcato delle abilità funzionali strumentali (IADL) post stimolazione. Tale risultato appare in linea con le evidenze riportate dallo studio di Carbone e colleghi (2022) e con le ipotesi iniziali secondo cui vi è un ruolo del profilo sintomatologico affettivo e comportamentale nel predire l'outcome della stimolazione, sebbene, in questo studio, diversamente da quanto riportato nello studio del 2022 (Carbone et al.), il profilo affettivo e comportamentale risulta predire unicamente l'outcome funzionale e non quello cognitivo. Studi successivi potrebbero indagare se il profilo neuropsichiatrico spieghi anche la responsività a livello di tono dell'umore e qualità di vita, aspetti non considerati in questo studio. Considerando più nello specifico quali sintomi affettivi e comportamentali, tra quelli indagati nelle singole sottoscale dell'NPI, sono maggiormente associati all'outcome, tuttavia, non sono emersi

risultati significativi. Si può concludere, quindi, che il profilo neuropsichiatrico in generale potrebbe essere in grado di spiegare la ridotta responsività all'intervento, mentre non è possibile trarre conclusioni precise rispetto agli specifici sintomi. Non sono stati confermate, perciò, le evidenze degli studi di Carbone e colleghi (2022) e di Binetti e collaboratori (2013) che riportavano un ruolo predittivo specifico di depressione, deliri, euforia e comportamento motorio aberrante. Relativamente alle variabili socio-demografiche (età, sesso e scolarità), inoltre, questo studio non è in grado di confermare quanto già noto in letteratura, non mettendo in luce un ruolo di tali variabili come predittori né dell'outcome cognitivo né dell'outcome funzionale. Infine, dalle analisi esplorative condotte in merito ai possibili predittori del peggioramento del profilo affettivo e comportamentale in seguito all'intervento di stimolazione, è emerso che a mostrare un maggior peggioramento del profilo neuropsichiatrico, nonostante l'intervento di stimolazione, sono i pazienti con bassa scolarità, maschi e con minori autonomie alla baseline (< punteggio preADL).

Per quanto riguarda i risultati ottenuti dalle analisi correlazionali, è bene far riferimento ad alcune evidenze di base emerse in merito alle correlazioni tra le variabili considerate. Prima dell'intervento di stimolazione cognitiva (fase di *baseline*), infatti, vi è un'associazione tra il livello cognitivo globale, le abilità esecutive-frontali e le abilità funzionali di base e strumentali. Ne deriva che tali aspetti del funzionamento del paziente potrebbero andare di pari passo, per cui i soggetti con un quadro cognitivo globale migliore sarebbero caratterizzati anche da migliori abilità frontali e funzionali. Al contrario, i risultati di questo studio non mettono in luce un'associazione tra il quadro clinico a livello cognitivo e a livello della sintomatologia affettiva e comportamentale, supportando l'idea che questi due aspetti del funzionamento siano separati e che, quindi,

potrebbero risultare alterati in maniera selettiva ed indipendente l'uno dall'altro. Oltre a ciò è emersa, inoltre, una correlazione tra le abilità esecutive-frontali che i pazienti presentano in fase di baseline (misurabili tramite Test dell'Orologio e FAB) e il loro livello cognitivo globale in seguito all'intervento di stimolazione, dato dal punteggio al MMSE. Questo dato potrebbe far pensare che le abilità cognitive di alto livello (esecutive) siano uno dei fattori in grado di predire l'outcome della stimolazione. In realtà ciò non trova conferma nei risultati dei modelli di regressione lineare, come già ampiamente discusso. Tale correlazione significativa, perciò, potrebbe essere spiegata, come già anticipato in precedenza, dal fatto che il campione analizzato è ampiamente eterogeneo.

4.2 LIMITI DELLO STUDIO E PROSPETTIVE FUTURE

Come già anticipato, questo studio presenta alcuni limiti che devono essere tenuti in considerazione nell'interpretazione dei risultati. Un primo limite è rappresentato dall'eterogeneità del campione (per età, scolarità, diagnosi e sintomatologia) e dalla sua ridotta dimensione. Lo studio, inoltre, include unicamente il gruppo sperimentale sottoposto all'intervento di stimolazione cognitiva, mentre non è presente un gruppo di controllo che permetta di verificare l'andamento della sintomatologia in assenza di trattamento. Oltre a ciò, un altro limite è legato al fatto che non sono state considerate alcune variabili cliniche importanti nell'ambito delle demenze, come l'età d'esordio della demenza, la durata di malattia e la comorbilità con patologie mediche o l'assunzione di farmaci. Questi aspetti, infatti, potrebbero avere un ruolo nell'influenzare l'efficacia del protocollo di stimolazione. Relativamente alle misure utilizzate, sia in fase di assessment che come misure di outcome, sebbene esse siano da considerarsi degli standard di riferimento, studi successivi potrebbero utilizzare ulteriori strumenti di indagine, per un maggior approfondimento di alcuni aspetti, in particolare: in relazione al profilo

cognitivo, integrando il MMSE con altri test in grado di quantificare più nello specifico la gravità della demenza alla baseline, nonché di cogliere gli effetti della stimolazione sulle varie abilità cognitive, ma anche considerando l'impatto dell'intervento e i predittori dell'outcome a livello di tono dell'umore e della qualità di vita del paziente. Studi successivi potrebbero, inoltre, considerare l'andamento specifico nelle diverse eziologie della demenza, ovvero indagare se i pazienti con una specifica diagnosi traggono maggiore beneficio dall'intervento o presentano predittori specifici dell'outcome di stimolazione. Tali analisi dettagliate per i diversi sottogruppi diagnostici, infatti, non sarebbero risultate affidabili in questo studio in quanto, oltre alla ridotta numerosità del campione, la maggior parte dei pazienti (41,2%) presentavano una diagnosi di decadimento cognitivo non ulteriormente specificato, ovvero di cui non è nota l'eziologia (DC). Infine, per monitorare l'andamento nel tempo dei pazienti sottoposti all'intervento di stimolazione cognitiva di gruppo, si potrebbe svolgere una valutazione di follow-up a distanza di un anno dalla conclusione dell'intervento.

4.3 CONCLUSIONI

Da quanto emerso in questo studio, si può ipotizzare che i sintomi affettivi e comportamentali presenti in pazienti con demenza abbiano un ruolo predittivo sulla responsività alla stimolazione cognitiva, in particolare a livello dell'outcome funzionale. Tali dati sono da considerarsi uno spunto interessante per studi successivi con l'obiettivo di approfondire e chiarire il ruolo della sintomatologia affettiva e comportamentale come predittore dell'efficacia dell'intervento. Oltre a ciò, lo studio condotto, evidenzia un ruolo della scolarità (bassa scolarità), del sesso (maschile) e delle minori autonomie di base (ADL) nel predire un maggior peggioramento del quadro affettivo e comportamentale. I

numerosi limiti evidenziati, però, segnalano l'importanza di considerare i risultati emersi, sia quelli significativi che quelli non significativi, con estrema cautela.

BIBLIOGRAFIA

- Aguirre, E., Hoare, Z., Streater, A., Spector, A., Woods, B., Hoe, J., & Orrell, M. (2013). Cognitive stimulation therapy (CST) for people with dementia—who benefits most. *Int J Geriatr Psychiatry*, 28(3), 284-290. <https://doi.org/10.1002/gps.3823>.
- American Psychiatric Association (2013). *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali – Quinta edizione. DSM-5*. Milano: Raffaello Cortina.
- Anderson, N. (2019). State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS Spectrums*, 24(1), 78-87. <https://doi.org/10.1017/S1092852918001347>.
- Appollonio, I., Leone, M., Isella, V., Piamarta, F., Consoli, T., Villa, M. L., Forapani, E., Russo, A., & Nichelli, P. (2005). The Frontal Assessment Battery (FAB): normative values in an Italian population sample. *Neurological Sciences*, 26, 108–116. <https://doi.org/10.1007/s10072-005-0443-4>.
- Arevalo-Rodriguez, I., Smailagic, N., Roqué i Figuls, M., Ciapponi, A., Sanchez-Perez, E., Giannakou, A., Pedraza, O. L., Bonfill Cosp, X., & Cullum, S. (2015). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010783.pub2>.
- Bang, J., Spina, S., & Miller, B. L. (2015). Frontotemporal dementia. *The Lancet*, 386(10004), 1672-1682. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00461-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00461-4).
- Bathgate, D., Snowden, J. S., Varma, A., Blackshaw, A., & Neary, D. (2001). Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurol. Scand.*, 103, 367–378. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2001.2000236.x>.
- Berg-Weger, M., & Stewart, D. B. (2017). Non-Pharmacologic Interventions for Persons with Dementia. *Mo Med*, 114(2), 116-119. PMID: 30228557.
- Binetti, G., Moretti, D. V., Scalvini, C., di Giovanni, G., Verzeletti, C., Mazzini, F., Valent, S., Ghidoni, R., & Benussi, L. (2012). Predictors of comprehensive stimulation program efficacy in patients with cognitive impairment. Clinical practice recommendations. *Int J Geriatr Psychiatry*, 28, 26–33. <https://doi.org/10.1002/gps.3785>.

- Birks, J., Grimley Evans, J., Iakovidou, V., Tsolaki, M., & E Holt, F. (2000). Rivastigmine for Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews, issue 4*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001191.pub2>.
- Birks, J., S., & Harvey, R. (2003). Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews, issue 3*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001190.pub3>
- Capotosto, E., Belacchi, C., Gardini, S., Faggian, S., Piras, F., Mantoan, V., Salvalaio, E., Pradelli, S., & Borella, E. (2017). Cognitive stimulation therapy in the Italian context: its efficacy in cognitive and non-cognitive measures in older adults with dementia. *Int. J. Geriatr. Psych.* 32, 331–340. <https://doi.org/10.1002/gps.4521>
- Carbone, E., Piras, F., Pastore, M., & Borella, E. (2022). The Role of Individual Characteristics in Predicting Short- and Long-Term Cognitive and Psychological Benefits of Cognitive Stimulation Therapy for Mild-to-Moderate Dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience, 13*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.811127>
- Cerejeira, J., Lagarto, L., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2012) Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front. Neur.* 3:73. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00073>.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology, 44*(12), 2308-14. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.12.2308>.
- De Beni, R., & Borella, E. (2015). *Psicologia dell'invecchiamento e della longevità*. Bologna: il Mulino.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res, 12*(3), 189-98. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
- Gibbor, L., Yates, L., Volkmer, A., & Spector, A. (2021). Cognitive stimulation therapy (CST) for dementia: a systematic review of qualitative research. *Aging & Mental Health, 25*(6), 980-990. <https://doi.org/10.1080/13607863.2020.1746741>

- Greaves, C. V., & Rohrer, J. D. (2019). An update on genetic frontotemporal dementia. *Journal of Neurology*, 266, 2075-2086. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09363-4>.
- Guaita, A., & Trabucchi, M. (2016). *Le demenze. La cura e le cure*. Santarcangelo di Romagna: Maggioli Editore.
- Hall, L., Orrell, M., Stott, J., & Spector, A. (2013). Cognitive stimulation therapy (CST): Neuropsychological mechanisms of change. *International Psychogeriatrics*, 25(3), 479-489. <https://doi.org/10.1017/S1041610212001822>.
- Huang, H. C., Chen, Y. T., Chen, P. Y., Huey-Lan Hu, S., Liu, F., Kuo, Y. L., & Chiu, H. Y. (2015). Reminiscence therapy improves cognitive functions and reduces depressive symptoms in elderly people with dementia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(12), 1087-1094. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.07.010>.
- Iannizzi, P., Bergamaschi, S., Mondini, S., & Mapelli, D. (2015). *Il training cognitivo per le demenze e le cerebrolesioni acquisite*. Milano: Raffaello Cortina Editore.
- Kalbe, E., & Folkerts, A-K. (2018). Cognitive Stimulation in Dementia: Time to Go into Detail. A Commentary. *Journal of Neurology & Neuromedicine*, 3(2), 14-18.
- Katz, S., Ford, A. B., Moskowitz, R. W., Jackson, B. A., Jaffe, M. W. (1963). Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA*, 185(12), 914-919. <https://doi.org/10.1001/jama.1963.03060120024016>.
- Kaye, E. D., Petrovic-Poljak, A., Verhoeff, N. P. L. G., & Freedman, M. (2010). Frontotemporal dementia and pharmacologic interventions. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 22(1), 19-29. <https://doi.org/10.1176/jnp.2010.22.1.19>.
- Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., Chételat, G., Holtzman, D. M., Hyman, B. T., Nixon, R. A., & Jones, D. T. (2021). Alzheimer disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 7, 33. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>.

- Koran, M. E. (2019). Neuroimaging and Alzheimer's Disease. *Practical Neurology*. <https://practicalneurology.com/articles/2019-nov-dec/neuroimaging-and-alzheimers-disease>.
- Làdavas, E., & Berti, A. (2020). *Neuropsicologia*. Bologna: il Mulino.
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Instrumental activities of daily living scale. *The gerontologist*. <https://doi.org/10.1037/t06803-000>.
- Lobbia, A., Carbone, E., Faggian, S., Gardini, S., Piras, F., Spector, A., & Borella, E. (2018). The Efficacy of Cognitive Stimulation Therapy (CST) for People to with Mild-to-Moderate Dementia. *European Psychologist*, 24(3), 257-277. <https://doi.org/10.1027/1016-9040/a000342>.
- Lövdén, M., Brehmer, Y., Li, S. C., & Lindenberger, U. (2012). Training-induced compensation versus magnification of individual differences in memory performance. *Front. Hum. Neurosci.* 6. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00141>.
- Loy C, & Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. (2003). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, issue 4. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001747.pub3>
- Malone, M. L., Camp, C. J. (2007). Montessori-Based Dementia Programming®: Providing tools for engagement. *Dementia*, 6(1), 150-157. <https://doi.org/10.1177/1471301207079099>.
- Mapelli, D., Di Rosa, E., Nocita, R., & Sava, D. (2013). Cognitive stimulation in patients with dementia: randomized controlled trial. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 3(1), 263-271. <https://doi.org/10.1159/000353457>.
- Mazzucchi, A. (2020). *La riabilitazione neuropsicologica. Premesse teoriche e applicazioni cliniche*. Milano: Edra S.p.A.
- McDermott, O., Charlesworth, G., Hogervorst, E., Stoner, C., Moniz-Cook, E., Spector, A., Csipke, E., & Orrell M. (2018). Psychosocial interventions for people with dementia: a synthesis of systematic reviews. *Aging & Mental Health*, 23(4), 393-403. <https://doi.org/10.1080/13607863.2017.1423031>.
- McDermott, O., Charlesworth, G., Hogervorst, E., Stoner, C., Moniz-Cook, E., Spector, A., Csipke, E., & Orrell, M. (2019). Psychosocial interventions for

- people with dementia: a synthesis of systematic reviews. *Aging & Mental Health*, 23(4), 393-403. <https://doi.org/10.1080/13607863.2017.1423031>.
- McShane, R., Westby, M. J., Roberts, E., Minakaran, N., Schneider, L., Farrimond, L. E., Maayan, N., Ware, J., & Debarros, J. (2019). Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub6>.
 - Middelstädt, J., Folkerts, A-K., Blawath, S., & Kalbe, E. (2016). Cognitive Stimulation for People with Dementia in Long-Term Care Facilities: Baseline Cognitive Level Predicts Cognitive Gains, Moderated by Depression. *Journal of Alzheimer's Disease*, 54, 253-268. <https://doi.org/10.3233/JAD-160181>.
 - Mondini, S., Mapelli, D., Vestri, A., Arcara, G., & Bisiacchi, P. S. (2011). *L'Esame neuropsicologico breve-2 (brief neuropsychological examination-2)*. Milano: Raffaello Cortina Editore.
 - National Institute for Health and Clinical Excellence. (2001). *Guidance on the use of donepezil, rivastigmine and galantamine for the treatment of Alzheimer's disease*. London: NICE.
 - O'Brien, J. T., & Thomas, A. (2015). Vascular dementia. *The Lancet*, 386(10004), 1698-1706. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00463-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00463-8).
 - Onder, G., Zanetti, O., Giacobini, E., Frisoni, G. B., Bartorelli, L., Carbone, G., Lambertucci, P., Silveri, M. C., & de Bernabei, R. (2005). Reality orientation therapy combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 187(5), 450-455. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.5.450>.
 - Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (2002). *Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute (ICF)*. Trento: Edizioni Erickson.
 - Overshott, R., & Burns, A. (2005). Treatment of dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(V), 53-59. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2005.082537>.
 - Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangelos, E. G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int. Psychogeriatr.*, 9(1), 65-9. <https://doi.org/10.1017/s1041610297004717>.

- Ravdin, L. D., & Katzen, H. L. (2013). *Handbook on the Neuropsychology of Aging and Dementia*. Cham: Springer Nature Switzerland AG. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-93497-6>.
- Román, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., Cummings, J. L., Masdeu, J. C., Garcia, J. H., Amaducci, L., Orgogozo, J. M., Brun, A., & Hofman, A. (1993). Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43(2), 250–260. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.2.250>.
- Spector, A., Thorgrimsen, L., Woods, B., Royan, L., Davies, S., Butterworth, M., & Orrell, M. (2003). Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: Randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 183(3), 248-254. <https://doi.org/10.1192/bjp.183.3.248>.
- Spector, A., Thorgrimsen, L., Woods, R. T., & Orrell, M. (2006). *Making a Difference: An Evidence-based Group Programme to Offer Cognitive Stimulation Therapy (CST) to People with Dementia*. London: Hawker Publications Ltd.
- Spinnler, H. (1985). *Il decadimento demenziale. Inquadramento neurologico e neuropsicologico*. Roma: Il Pensiero Scientifico.
- Tisher, A., & Salardini, A. (2019). A Comprehensive Update on Treatment of Dementia. *Seminars in Neurology*, 39(02), 167-178. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683408>.
- Van der Linde, R., Dening, T., Stephan, B., Prina, A., Evans, E., & Brayne, C. (2016). Longitudinal course of behavioural and psychological symptoms of dementia: Systematic review. *The British Journal of Psychiatry*, 209(5), 366-377. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.148403>.
- Woods, B., Rai, H. K., Elliott, E., Aguirre, E., Orrell, M., & Spector, A. (2023). Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, issue 1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005562.pub3>.
- Woods, B., O'Philbin, L., Farrell, E. M., Spector, A. E., & Orrell, M. (2018). Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001120.pub3>.

- Woods, B., Thorgrimsen, L., Spector, A., Royan, L., & Orrell, M. (2006) Improved quality of life and cognitive stimulation therapy in dementia. *Aging Ment Health*, 10(3), 219-226. <https://doi.org/10.1080/13607860500431652>.
- Yu, Q., Mai, Y., Ruan, Y. *et al.* (2021). An MRI-based strategy for differentiation of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Alz Res Therapy* 13(23). <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00757-5>.
- Zeisel, J. (2011). *Sono ancora qui. Come la musica, il cinema, la danza e la pittura ci aiutano a capire e comunicare con chi vive con l'Alzheimer*. Milano: Orme Editori.
- Zucchella, C., Sinforiani, E., Tamburin, S., Federico, A., Mantovani, E., Bernini, S., & Casale, R. (2018). The Multidisciplinary Approach to Alzheimer's Disease and Dementia. A Narrative Review of Non-Pharmacological Treatment. *Frontiers in Neurology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01058>.

RINGRAZIAMENTI

A conclusione di questa tesi desidero ringraziare tutte le persone che, in modi diversi, mi hanno accompagnata e sostenuta in questo percorso.

Un grazie speciale ai miei genitori e a mio fratello per aver sempre creduto in me e per avermi sostenuta con amore, vicinanza e pazienza. Vi sono grata per essere stati il mio pilastro e avermi resa felice in ogni momento.

Un grazie sincero ai miei nonni per avermi cresciuta, per essere stati la mia guida e perché la vostra presenza nella mia vita mi riempie il cuore di gioia.

Un grazie di cuore ad Alberto per avermi trasmesso la sua intraprendenza e il suo coraggio. La tua presenza e il tuo amore mi hanno dato energia, forza ed entusiasmo nell'affrontare la vita.

Infine, un grazie, non meno importante, a tutti i miei amici. Agli amici di sempre per essere stati la mia seconda famiglia e per avermi regalato risate e momenti indimenticabili, ma anche agli amici che ho incontrato lungo questo percorso universitario, per aver condiviso con me momenti di ansia e preoccupazione, ma anche momenti di gioia e serenità. Un ringraziamento speciale a Gaia, la mia sorella acquisita, per essere la mia complice e il mio porto sicuro in ogni momento.

Vi ringrazio dal profondo del mio cuore, non saprei immaginare la mia vita senza di voi.