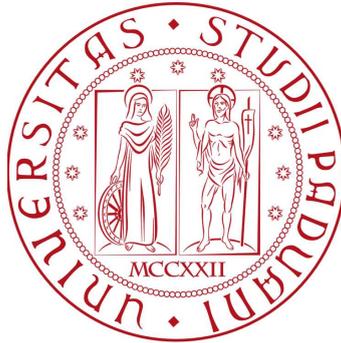


Università degli Studi di Padova



Dipartimento di Neuroscienze DNS  
Corso di Laurea in Logopedia

## **TESI DI LAUREA**

REVISIONE SISTEMATICA:  
LA RIABILITAZIONE COMUNICATIVO-LINGUISTICA NELLE PERSONE CHE  
VIVONO CON MALATTIA DI ALZHEIMER, MILD COGNITIVE IMPAIRMENT  
E DEMENZA VASCOLARE

RELATRICE: Prof.ssa Gollin Donata  
CORRELATORE: Dott. Simoni Marco

LAUREANDA: Badia Valeria

Anno Accademico 2023/2024



## Indice

<b>INTRODUZIONE</b> .....	<b>4</b>
<b>1. INQUADRAMENTO TEORICO: IL DISTURBO NEUROCOGNITIVO</b> .....	<b>6</b>
1.1 Disturbo Neurocognitivo Lieve	
1.2 Disturbo Neurocognitivo Maggiore	
1.2.1 <i>Alzheimer's Disease</i> (AD)	
1.2.2 <i>Vascular Dementia</i> (VD)	
<b>2. CARATTERISTICHE DEL LINGUAGGIO E DELLA COMUNICAZIONE NELLA PERSONA CON DISTURBO NEUROCOGNITIVO</b> .....	<b>10</b>
2.1 Profilo linguistico e comunicativo: <i>Mild Cognitive Impairment</i> (MCI)	
2.2 Profilo linguistico e comunicativo: <i>Alzheimer's Disease</i> (AD)	
2.3 Profilo linguistico e comunicativo: <i>Vascular Dementia</i> (VD)	
2.4 L'importanza di una riabilitazione precoce	
2.5 Obiettivo del presente studio	
<b>3. MATERIALI E METODI</b> .....	<b>17</b>
3.1 Criteri utilizzati nella revisione	
3.1.1 Tipologie di partecipanti	
3.1.2 Tipologie di intervento	
3.1.3 Tipologie di studi-gruppo di controllo	
3.1.4 Tipologie di <i>outcome</i>	
3.2 Metodi di ricerca per l'identificazione degli studi	
3.3 Raccolta e analisi dei dati	
3.4 Diagramma di flusso dello studio	
3.5 Analisi della qualità degli articoli inclusi	
3.6 Misure dell'effetto del trattamento	
3.7 Sintesi dei dati	
3.7.1 Analisi dei sottogruppi	
<b>4. STUDIO- RISULTATI: INTERVENTI RIABILITATIVI</b> .....	<b>28</b>
4.1 Studi inclusi: <i>Mild Cognitive Impairment</i> (MCI), <i>Alzheimer's disease</i> (AD), <i>Vascular Dementia</i> (VD)	
4.1.1 Caratteristiche dei partecipanti	
4.1.2 Durata e numero delle sedute	
4.1.3 Tipologia di intervento	
4.1.4 Risultati	
4.2 Studi inclusi: <i>Mild Cognitive Impairment</i> (MCI)	
4.2.1 Caratteristiche dei partecipanti	
4.2.2 Durata e numero delle sedute	

4.2.3	Tipologia di intervento	
4.2.4	Risultati	
4.3	Studi inclusi: <i>Alzheimer's disease</i> (AD)	
4.3.1	Caratteristiche dei partecipanti	
4.3.2	Durata e numero delle sedute	
4.3.3	Tipologia di intervento	
4.3.4	Risultati	
4.4	Studi inclusi: <i>Vascular Dementia</i> (VD)	
4.4.1	Caratteristiche dei partecipanti	
4.4.2	Durata e numero delle sedute	
4.4.3	Tipologia di intervento	
4.4.4	Risultati	
<b>5.</b>	<b>DISCUSSIONE E CONCLUSIONI</b>	<b>60</b>
5.1	Discussione	
5.2	Conclusione	
	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>69</b>

## INTRODUZIONE

Il Rapporto Mondiale Alzheimer 2015 fornisce un aggiornamento sui dati riguardanti la prevalenza, l'incidenza e i costi del Disturbo Neurocognitivo (DNC) a livello globale. Inoltre, offre stime sull'aumento di questi numeri nel futuro, evidenziando chiaramente che il Disturbo Neurocognitivo Maggiore, incluso *Alzheimer's Disease* (AD) e altre forme, rappresenta una delle principali sfide per la salute pubblica e l'assistenza sociale, sia attualmente che nei prossimi anni (Prince, M. et al., Alzheimer's Disease International, 2015).

Secondo le stime del Rapporto Mondiale Alzheimer 2015, 46,8 milioni di persone nel mondo vivono con un Disturbo Neurocognitivo Maggiore e si prevede che questo numero aumenterà a 74,7 milioni entro il 2030 e a 131,5 milioni entro il 2050 (Prince, M. et al., Alzheimer's Disease International, 2015).

Il Disturbo Neurocognitivo Maggiore interessa circa il 5-7% delle persone oltre i 65 anni; la sua incidenza cresce con l'età e si prevede che raddoppierà nei prossimi vent'anni a causa del crescente invecchiamento della popolazione (Sosa-Ortiz et al., 2012).

Il DNC può essere considerato una malattia complessa poiché colpisce la persona in tutte le sue dimensioni: personali, cognitive, psicologiche, fisiche e relazionali. Inoltre, coinvolge anche la famiglia, che spesso si trova a dover affrontare la situazione in modo impotente e impreparato lungo tutto il percorso della malattia. Questa complessità richiede un approccio terapeutico e di supporto altrettanto articolato, che può essere realizzato solo attraverso una presa in carico globale. È fondamentale prestare attenzione alla storia clinica e personale del paziente, alla prescrizione di trattamenti farmacologici e non, alla gestione delle comorbidità e alla formazione e supporto dei familiari (Padovani A. et al., 2018).

Negli ultimi anni, l'approccio non farmacologico ha acquisito maggiore importanza, poiché permette di ottenere risultati significativi nel miglioramento delle capacità cognitive e della qualità di vita, oltre a garantire un buon rapporto costo-efficacia. Inoltre, l'efficacia limitata delle attuali terapie farmacologiche e i recenti progressi nella comprensione della plasticità del sistema nervoso centrale umano sono tra le principali motivazioni che alimentano l'interesse per la riabilitazione (Cooper C. et al., 2013; Cespón J. et al., 2018).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha inserito l'accesso a servizi di riabilitazione come una delle raccomandazioni principali nel piano d'azione globale per affrontare il Disturbo Neurocognitivo Maggiore. I servizi di riabilitazione sono generalmente considerati un mezzo efficace per ottimizzare l'autonomia e la partecipazione nella gestione del Disturbo Neurocognitivo Maggiore. Ogni programma di riabilitazione è adattato alle esigenze individuali, poiché ogni persona presenta esperienze, preferenze, motivazioni, risorse e necessità uniche (Clare L., 2017; Ravn M.B. et al., 2019).

Dal punto di vista logopedico, le difficoltà comunicativo linguistiche si manifestano precocemente e tendono a peggiorare con il progredire della malattia. Secondo uno studio di Lanzi A.M. et al., del 2021, il logopedista gioca un ruolo fondamentale nel fornire supporto e riabilitazione cognitivo-comunicativa a persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI) e Disturbi Neurocognitivi Maggiori, soprattutto nelle fasi iniziali. Tuttavia, nello studio sottolineano anche la crescente necessità di ulteriori ricerche per dimostrare l'efficacia degli interventi logopedici e supportare gli stessi logopedisti nella presa in carico. E' utile tenere presente che i disturbi legati alla comunicazione e del linguaggio sono molteplici, complessi ed eterogenei; pertanto anche la ricerca in questo settore, risulta ampia, articolata e difficoltosa.

L'obiettivo dell'intervento logopedico è supportare i pazienti nella gestione della loro condizione, migliorare le abilità funzionali e la qualità della vita, adattando la riabilitazione alle esigenze specifiche di ciascun individuo, tenendo conto dello stadio di malattia e delle preferenze individuali (Lanzi A.M. et al., 2021). Tuttora però, non ci sono ancora indicazioni chiare sul ruolo del logopedista nelle Linee Guida (National Guideline, 2024), il che rende necessario condurre ulteriori ricerche.

Date le incoraggianti prove di ricerca a sostegno dell'utilizzo di interventi non farmacologici, l'obiettivo di questa revisione sistematica è quindi quello di analizzare gli attuali studi riguardanti gli interventi riabilitativi comunicativo linguistici in persone con *Mild Cognitive Impairment* (MCI), con *Alzheimer's Disease* (AD) e *Vascular Dementia* (VD), per fornire una panoramica sulle presenti prove e carenze in questo ambito.

## Capitolo 1

### INQUADRAMENTO TEORICO: IL DISTURBO NEUROCOGNITIVO

Secondo il DSM-5 (American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), 2013), la classificazione dei Disturbi Neurocognitivi varia in base al grado di interferenza con la capacità di svolgere autonomamente le attività quotidiane, sia di base che strumentali. Si distinguono così due livelli di compromissione:

- 1) Disturbo Neurocognitivo Lieve, che corrisponde al più noto *Mild Cognitive Impairment* (MCI)
- 2) Disturbo Neurocognitivo Maggiore, che ha sostituito il termine "demenza".

#### 1.1 Disturbo Neurocognitivo Lieve

Per diagnosticare un Disturbo Neurocognitivo Lieve, è necessario soddisfare alcuni criteri specifici. In primo luogo, deve esserci evidenza di un modesto declino cognitivo rispetto a un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi, come l'attenzione complessa, le funzioni esecutive, l'apprendimento e la memoria, il linguaggio, la funzione percettivo-motoria o la cognizione sociale. Questo declino deve essere basato su:

- la preoccupazione da parte dell'individuo, di un informatore attendibile o del clinico riguardo a un lieve deterioramento delle funzioni cognitive;
- una modesta compromissione della *performance* cognitiva, idealmente documentata attraverso test neuropsicologici standardizzati o, in assenza di questi, tramite un'altra valutazione clinica quantitativa.

In secondo luogo, è importante notare che i deficit cognitivi non devono interferire con l'indipendenza nelle attività quotidiane; in altre parole, attività strumentali complesse, come ad esempio pagare le bollette o gestire i farmaci, devono rimanere conservate.

Inoltre, i deficit cognitivi non devono manifestarsi esclusivamente nel contesto di un delirium, e non devono essere meglio spiegati da un altro disturbo mentale, come il disturbo depressivo maggiore o la schizofrenia. Questi criteri sono fondamentali per garantire una diagnosi accurata e distinguere il Disturbo Cognitivo Lieve da altre condizioni (American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), 2013); Bradfield N.I., 2023).

*Mild Cognitive Impairment* (MCI), in italiano deterioramento cognitivo lieve, è una condizione clinica tra un normale invecchiamento fisiologico e quadri patologici di Disturbo Neurocognitivo Maggiore. Negli ultimi anni, l'MCI è diventato un concetto diagnostico cruciale per diversi motivi: innanzitutto, un'alta percentuale di soggetti con MCI evolve verso il Disturbo Neurocognitivo Maggiore (Janoutová J. et al., 2015); in secondo luogo, le sue caratteristiche possono aiutare a prevedere quali pazienti svilupperanno un Disturbo Neurocognitivo Maggiore e di quale tipo.

Mentre i criteri per il *Mild Cognitive Impairment* (MCI) di Petersen RC et al. (1995) e della NIA-AA (Albert M.S. et al., 2011) si concentrano principalmente sulle *Alzheimer's Disease* (AD), la classificazione proposta da Winblad B. et al. (2004) considera una maggiore varietà di casi. Essa identifica quattro fenotipi cognitivi basati su due fattori, ciascuno con due livelli. Il primo fattore riguarda la presenza o l'assenza di disturbi della memoria, mentre il secondo si riferisce alla compromissione di uno o più domini cognitivi. Da questi criteri emergono quattro sottotipi:

- 1) Amnesico a dominio singolo
- 2) Non amnesico a dominio singolo
- 3) Amnesico a domini multipli
- 4) Non amnesico a domini multipli

Questo modello è utile perché fornisce informazioni prognostiche: le persone con MCI amnesico e MCI non amnesico a più domini (Bermejo-Pareja F et al., 2016; Summers MJ e Saunders NL, 2012) hanno maggiori probabilità di sviluppare *Alzheimer's Disease* (AD).

La prevalenza di persone con MCI aumenta con l'aumentare dell'età; Sachdev P.S. et al. (2015) hanno condotto uno studio effettuando analisi trasversali di 11 studi longitudinali dai quali emerge una percentuale di persone con MCI del 4.5% nella fascia d'età tra i 60 e i 69 anni, 5.8 % nella fascia d'età tra i 70 e i 79 anni e 7.1% nella fascia d'età tra gli 80 e gli 89 anni.

## **1.2 Disturbo Neurocognitivo Maggiore**

I criteri diagnostici per il Disturbo Neurocognitivo Maggiore prevedono diversi elementi fondamentali. In primo luogo, deve esserci evidenza di un significativo declino cognitivo rispetto a un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi, come l'attenzione complessa, le funzioni esecutive, l'apprendimento e la memoria, il

linguaggio, la funzione percettivo-motoria o la cognizione sociale. Questo declino deve essere supportato da:

- preoccupazione da parte dell'individuo, di un informatore attendibile o del clinico riguardo a un significativo deterioramento delle funzioni cognitive;
- una significativa compromissione della *performance* cognitiva, preferibilmente documentata tramite test neuropsicologici standardizzati o, in assenza di questi, da un'altra valutazione clinica quantitativa.

In secondo luogo, i deficit cognitivi devono interferire con l'indipendenza nelle attività quotidiane; ad esempio, l'individuo deve necessitare di assistenza per compiti complessi, come pagare le bollette o gestire i farmaci.

Inoltre, i deficit cognitivi non devono manifestarsi esclusivamente nel contesto di un delirium. Infine, è importante che tali deficit non siano meglio spiegati da un altro disturbo mentale, come il disturbo depressivo maggiore o la schizofrenia. Questi criteri mirano a garantire una diagnosi accurata e completa del Disturbo Neurocognitivo Maggiore (American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), 2013).

Il termine "Disturbo Neurocognitivo Maggiore" si riferisce ad una categoria generale che include diverse tipologie di demenza, tra cui *Alzheimer's Disease*, la Malattia con Corpi di Lewy, la *Vascular Dementia*, la Demenza Frontotemporale con Afasia Primaria Progressiva, e altre varianti (Sachdev P.S. et al., 2014).

### **1.2.1 *Alzheimer's Disease (AD)***

L'*Alzheimer's Disease* è la forma più comune di Disturbo Neurocognitivo Maggiore, e rappresenta una percentuale stimata tra il 60% e l'80% dei casi (Cummings L. 2020). Essa è caratterizzata da un deterioramento progressivo che inizia in modo insidioso, senza manifestare un quadro neurologico specifico. Nei primi stadi di malattia, i pazienti mostrano deficit nell'apprendimento e nella memoria episodica, accompagnati da un crescente disorientamento spazio-temporale.

Inoltre, è comune osservare pause nella produzione linguistica (anomie) durante le conversazioni, una riduzione nella capacità di esprimere giudizi e difficoltà nel *problem solving* (Verma M. e Howard R.J., 2012). Queste problematiche si riflettono anche nelle abilità necessarie per le attività quotidiane, rendendo sempre più difficile la gestione della vita di tutti i giorni. Infine, si possono verificare cambiamenti nella personalità, che contribuiscono ulteriormente al quadro complessivo della malattia.

Con l'evolversi delle *Alzheimer's Disease* le persone possono sviluppare diversi disturbi cognitivi e comportamentali. Inizialmente, si possono manifestare condizioni come amnesia, afasia, agnosia e aprassia. Inoltre, i pazienti possono mostrare apatia, che successivamente può essere sostituita da irrequietezza, comportamenti di *wandering*, agitazione e alterazioni del tono dell'umore (Lyketsos C.G. et al., 2011).

Nel corso della malattia, inoltre, emergono in seguito ulteriori complicazioni, tra cui incontinenza e deficit motori. Questi sintomi spesso esitano in una crescente deprivazione sociale, cognitiva ed emotiva, isolando ulteriormente la persona e compromettendone la qualità della vita.

### **1.2.2 Vascular Dementia (VD)**

La *Vascular Dementia* è la seconda forma di Disturbo Neurocognitivo Maggiore per diffusione, dopo *Alzheimer's Disease*. *Vascular Dementia* è un termine generale che comprende una qualsiasi delle seguenti demenze correlate alla patologia vascolare: demenza vascolare corticale, demenza ischemica sottocorticale, *strategic-infarct dementia*, demenza da ipoperfusione, demenza emorragica e demenze derivanti da arteriopatie specifiche (Harbison J. et al., 2016).

I pazienti con VD mostrano un declino cognitivo legato a patologie cerebrovascolari, che possono essere ischemiche o emorragiche. La posizione, le dimensioni e il numero delle lesioni contribuiscono alla grande varietà dei sintomi iniziali, che tendono a essere meno "specifici" rispetto a quelli delle forme neurodegenerative.

Gli infarti cerebrali possono presentarsi infatti sia singolarmente che in associazione a livello corticale e sottocorticale. Grandi infarti cerebrali provocano spesso disturbi cognitivi maggiori, associandosi a deficit sensitivi, motori o di linguaggio. Multiple lesioni sottocorticali circoscritte danno luogo in genere ad iniziali disfunzioni esecutive ed attentive che spesso evolvono negli anni a Disturbo Neurocognitivo Maggiore in caso di nuovi eventi cerebrovascolari (Padovani A. et al., 2018).

Comprendere queste caratteristiche è essenziale per una diagnosi accurata e per l'implementazione di strategie di intervento appropriate, nonostante ad oggi non esistano terapie specifiche per la *Vascular Dementia*.

## Capitolo 2

### CARATTERISTICHE DEL LINGUAGGIO E DELLA COMUNICAZIONE NELLA PERSONA CON DISTURBO NEUROCOGNITIVO

I Disturbi Neurocognitivi comportano un cambiamento nella qualità di vita dei soggetti che ne sono affetti. Il mutamento degli aspetti comunicativo-linguistici è senza dubbio uno dei fattori contribuenti a questo cambiamento.

I disturbi della comunicazione e del linguaggio, anche se con modalità differenti, si manifestano in tutte e tre le forme descritte fin dalle fasi iniziali.

Essi presentano delle caratteristiche comunicativo-linguistiche differenti in relazione ad una serie di parametri; si fa riferimento all'eziologia, alla posizione e all'estensione della neuropatologia, allo stadio della malattia e come queste nel tempo evolvono in ciascuno dei DNC.

#### **2.1 Profilo linguistico e comunicativo: *Mild Cognitive Impairment* (MCI)**

Per quanto riguarda il profilo linguistico ci sono prove che sostengono una compromissione di vari livelli linguistici nel *Mild Cognitive Impairment* (MCI).

Nello specifico per ogni livello linguistico si possono osservare queste caratteristiche:

##### **Livello fonetico-fonologico**

Il livello fonetico-fonologico è generalmente preservato. Dal punto di vista articolatorio, non si riscontrano difficoltà nella produzione motoria del linguaggio o nello specifico nelle prove di diadococinesi (Johnson et al., 2014).

##### **Livello lessicale e semantico**

Spesso, nelle prime fasi della malattia i primi a risultare deficitari sono gli aspetti lessicali e semantici. La difficoltà nel recupero delle parole è un sintomo cognitivo comune ed è la caratteristica più spesso associata alla perdita di memoria soggettiva (Clarnette R.M. et al., 2001).

In produzione si verificano molte pause prima delle parole di contenuto, come sostantivi e verbi. Spesso per colmare l'anomia, le persone utilizzano circonlocuzioni, parafasie semantiche e un lessico non specifico. Inoltre nella prova di descrizione di figura si rilevano frequenti difficoltà nell'uso corretto delle preposizioni e dei ruoli tematici, come l'omissione sistematica del ruolo dell'agente (Cummings L. 2020).

##### **Livello morfo-sintattico**

Pochi studi hanno analizzato la morfologia nel MCI. La letteratura non indica particolari compromissioni a livello morfo-sintattico. Tuttavia, in alcuni casi sono stati rilevati errori relativi alla morfologia del plurale (come l'uso del plurale *-s* in inglese) o ai morfemi legati all'aspetto (come *-ing* in inglese). Si sono osservati anche errori sintattici, tra cui la ripianificazione di una costruzione sintattica; la tendenza è quella di rinunciare alla produzione della costruzione sintattica interrompendo l'enunciato. Altri errori sintattici nei quali i soggetti con MCI possono incorrere sono: l'omissione degli articoli, del verbo principale, difficoltà nella concordanza tra soggetto e verbo, e l'uso scorretto delle forme pronominali (Cummings L. 2020).

### **Pragmatica**

Nella prova di descrizione di figura si possono identificare rilevanti deficit linguistici legati alle abilità pragmatiche e discorsive. Si osservano per esempio difficoltà nella referenzialità; omissioni di alcune informazioni principali, ripetizioni, inversioni; meno frequenti invece sono l'utilizzo di informazioni sbagliate. Raramente gli eventi vengono presentati tenendo conto della causalità, temporalità o altre relazioni e molto spesso, le persone con MCI, sono in difficoltà nell'inferire gli stati psicologici degli eventuali soggetti descritti (Cummings L. 2020).

### **Aspetti comunicativi**

Gli aspetti comunicativi non sono stati indagati tanto quanto quelli linguistici. Ci sono però evidenze che dimostrano la presenza di un disturbo del linguaggio recettivo: nella comprensione di frasi, nel ricordare e riconoscere le informazioni più rilevanti e i dettagli dei testi narrativi.

Nonostante l'abilità di scrittura di parole sia conservata, si rilevano difficoltà nel linguaggio scritto poiché questo richiede la complessa integrazione di molteplici funzioni cognitive.

Sulla comprensione e l'uso di gesti invece, ci sono risultati variabili (Cummings L. 2020).

## **2.2 Profilo linguistico e comunicativo: Alzheimer's disease (AD)**

Gli adulti con AD presentano un profilo comunicativo e linguistico complesso e variabile. Possono manifestare disturbi del linguaggio sia afasici che non afasici, oltre a disturbi motori del linguaggio come disartria e aprassia del linguaggio, e aprassia orofacciale. Queste caratteristiche sono strettamente correlate alla gravità del Disturbo Neurocognitivo Maggiore.

La gravità del Disturbo Neurocognitivo negli adulti con AD è significativamente associata alla severità dell'aprassia orofacciale e dell'aprassia del linguaggio (Cera et al. 2013).

I diversi sottosistemi linguistici si deteriorano nelle varie fasi della progressione dell'*Alzheimer's Disease*. Gli aspetti semantici e pragmatici del linguaggio sono i primi a essere compromessi, mentre solo con l'avanzare della malattia si riscontrano delle compromissioni negli aspetti strutturali (come fonologia e sintassi). In una revisione degli studi sul deterioramento del linguaggio nell'*Alzheimer's Disease*, Emery V.O. (2000) ha riportato una relazione negativa tra la sequenza nello sviluppo del linguaggio e il suo declino. In particolare, le forme linguistiche apprese per ultime e più complesse sono le prime a deteriorarsi nell' AD (Cummings L. 2020).

Nello specifico per ogni livello linguistico si possono osservare queste caratteristiche:

#### **Livello fonetico-fonologico**

Le abilità fonetiche e fonologiche restano intatte fino a fasi avanzate dell'*Alzheimer's Disease* (Emery V.O. et al., 2000). Diversamente da quanto riportato in altri studi, (Croot K. et al., 2000) hanno osservato in un loro studio errori fonologici in conversazione, prove di fluenza verbale o nella produzione di serie automatiche (ad esempio, il conteggio). In conversazione, la percentuale di errori fonologici varia dal 19,1% al 73%; punteggi simili si verificano anche nelle altre prove linguistiche. Questi dati possono essere spiegati da presentazioni atipiche dell'*Alzheimer's Disease*. Infatti, il 19% dei casi di Afasia Primaria Progressiva è attribuito all'*Alzheimer's Disease* (Spinelli E.G. et al., 2017; Cummings L. 2020).

#### **Livello lessicale-semantico**

I deficit di tipo lessicale sono tra i più comuni e si manifestano con anomie, circonlocuzioni non sempre efficaci, latenze con pause piene e vuote, e parafasie semantiche (Cummings L. 2020). Inoltre, nella descrizione di immagine si evidenziano maggiori difficoltà nell'utilizzo di lessico specifico, sostituito con termini più generici. Questo, di conseguenza, riduce il contenuto informativo della descrizione di immagine. Dal punto di vista semantico, si osserva un deterioramento in diversi aspetti, come le relazioni referenziali parte/tutto, la funzione degli oggetti e i rapporti iperonimi/iponimi (Caputi et al., 2016). Il deterioramento è più marcato nella rete semantica verbale che in quella visuo percettiva. Queste difficoltà semantiche possono essere spiegate dal deterioramento della memoria semantica, che influenzano sia la produzione che la comprensione (Cummings L. 2020).

### **Livello morfo-sintattico**

È stato verificato che la morfologia e la sintassi rimangono generalmente intatte nell'*Alzheimer's Disease*, almeno fino ad uno stadio avanzato della malattia (Kempler D. et al.(1987,1993). Nella descrizione di figura, sono stati esaminati gli aspetti morfologici e sintattici, rilevando che le produzioni verbali orali presentavano strutture morfologiche e sintattiche simili tra partecipanti sani e quelli affetti da AD (Kavè G. et al., 2003). Tuttavia, ulteriori studi hanno evidenziato deficit morfologici e sintattici in persone con AD parlanti lingua italiana, in compiti di flessione dei verbi irregolari all'imperfetto e al participio passato (Walenski M. et al., 2009). Altri studi, nonostante una sintassi corretta, hanno rilevato frasi semplificate nella struttura e nel numero di parole.

### **Pragmatica**

La letteratura sostiene che ci sono marcati deficit nella pragmatica. La comprensione del linguaggio non-letterale e figurato è intaccata sin dalle primissime fasi della malattia. La comprensione di metafore, sarcasmo, proverbi e modi di dire nel tempo viene persa. Gli studi hanno rilevato una tendenza dei pazienti con l'Alzheimer a interpretare le informazioni in modo letterale e hanno evidenziato una correlazione tra la comprensione e le funzioni esecutive (Kempler D. et al., 1988; Papagno C. et al.,2003; Rassiga C. et al.,2009). Nel linguaggio espressivo si osservano difficoltà relative all'utilizzo di forme pronominali: non forniscono il referente relativo a questi termini. Inoltre, è comune rilevare nel discorso ripetizioni e omissioni di informazioni, ma anche produzioni di informazioni irrilevanti e non corrette (Drummond et al., 2015; Fraser K.C.et al., 2016).

### **Aspetti comunicativi**

Oltre alle difficoltà linguistiche, si possono riscontrare anche disturbi della comunicazione; possono essere presenti disturbi del linguaggio motorio come disartria e aprassia del linguaggio.

### **2.3 Profilo linguistico e comunicativo: *Vascular Dementia* (VD)**

I soggetti con VD presentano difficoltà di linguaggio e comunicazione. Dalla letteratura emerge un profilo linguistico simile a quello osservato nell'*Alzheimer's Disease*.

Inoltre, si possono identificare disturbi di tipo disartrico caratterizzati da un eloquio rallentato, alterazione del ritmo della parola, alterazione della voce (intensità, tono,

durata) e deficit della voce di proiezione (pause lunghe, silenzi inappropriati) (Staekenborg S.S. et al., 2008).

Nello specifico per ogni livello linguistico si possono osservare queste caratteristiche:

### **Livello fonetico-fonologico**

Il livello fonetico fonologico è stato studiato approfonditamente. Dalle prove di fluenza fonemica si osservano difficoltà nel funzionamento verbale e nel controllo esecutivo. Herbert et al. (2014) hanno riscontrato una compromissione della fluenza fonemica e semantica in pazienti con malattia dei piccoli vasi cerebrali, con occasionali parafasie fonologiche perseverazioni. Questo suggerisce un'alterazione delle conoscenze relative alla forma fonologica delle parole (Tombaugh et al., 1999, Cummings L. 2020).

### **Livello lessicale-semantico**

Nella letteratura si evidenziano anomalie e difficoltà nel recupero del lessico. A sostegno di questo si associa un'alterazione della memoria semantica, ma in misura significativamente meno grave rispetto a quanto osservato nelle persone affette da AD (Laine et al., 1997). Nella descrizione di immagine si osservano difficoltà nel recupero delle parole: molto spesso davanti a parole contenute come nomi e verbi si riscontrano pause e micro-pause. Invece, in produzione, parole specifiche possono essere sostituite con parole più generiche e passe-partout.

### **Livello morfo-sintattico**

La morfologia nelle persone con *Vascular Dementia* è stata poco studiata, ma le evidenze suggeriscono che quest'area rimane pressoché intaccata (Pittsburgh study). Al contrario, la sintassi risulta deficitaria sia nella comprensione che nella produzione, con omissioni di preposizioni, pronomi, verbi principali e articoli (Goodglass et al., 2001). Questa tipologia di errori, inoltre, riduce la fluenza della comunicazione.

### **Pragmatica**

Sono stati condotti pochi studi sugli aspetti pragmatici nei soggetti con VD. Da questi però si evincono abilità di *turn taking* in conversazione nella norma e abilità legate all'utilizzo e la comprensione dell'umorismo conservate. Altri invece sottolineano la violazione delle massime conversazionali (qualità, quantità e modo). Laine et al., (1998), nel loro studio sulla coerenza e informatività del discorso hanno mostrato come queste, anche se in forma più lieve, siano ridotte; molto spesso omettono o ripetono le informazioni

### **Aspetti comunicativi**

Sono stati condotti alcuni studi sugli aspetti comunicativi, incluso l'utilizzo della gestualità, la scrittura e la perdita d'udito.

In uno studio di Ozkan et al. (2013), il 16,7% dei pazienti con una VD subcorticale presentavano un'aprassia degli arti, con implicazioni quindi nella gestualità. Inoltre, si possono riscontrare anche casi di alessia e agrafia, che comportando una graduale difficoltà nella lettura (Chan et al., 2008).

#### **2.4 L'importanza di una riabilitazione precoce**

I diversi quadri linguistici presentati, evidenziano le sfide comunicative che la persona con DNC si trova a dover affrontare. Molte difficoltà sono legate alla decodifica dell'input e in output alla ricerca di una risorsa linguistica (parole o struttura).

Il linguaggio e la comunicazione cambiano con il progredire della malattia e con questo anche l'impatto sulla qualità di vita risulta maggiormente rilevante (Olazarán J. et al., 2010).

Ciò che si osserva dalle caratteristiche comunicativo-linguistiche di ciascun DNC analizzato, è la presenza di compromissioni già nelle fasi più lievi della malattia:

- Nel *Mild Cognitive Impairment* (MCI) il linguaggio inizialmente è caratterizzato da anomie, lessico generico, pause piene e circonlocuzioni. Vengono violate le massime conversazionali, ma le persone posseggono una buona capacità di autocorrezione (Mueller K.D. et al., 2018).
- Nei pazienti con *Alzheimer's Disease* tipicamente la compromissione del linguaggio nelle prime fasi esordisce con una difficoltà nel recupero del lessico (anomie), un incremento delle forme pronominalizzate, che comportano un impoverimento del contenuto informativo. Molte informazioni vengono omesse, ripetute oppure possono essere imprecise. Vengono violate le massime conversazionali, ma non sempre autocorrette (Taler V. e Philips N.A. 2008).
- Mentre nei soggetti con una *Vascular Dementia* sono significative nelle prime fasi le difficoltà di carattere articolatorio (Ozkan S. et al., 2013), la presenza di anomie e alterazioni dell'accesso al lessico (nonostante le *performance* siano migliori rispetto all'Alzheimer) e sintassi deficitaria sia in produzione che in comprensione (Laine M. et al., 1997).

Quanto descritto, evidenzia come un intervento riabilitativo precoce debba essere garantito per poter far fronte alle iniziali difficoltà comunicative e linguistiche.

Mantenere le abilità comunicative e linguistiche è fondamentale per una persona che vive con DNC. Una buona comunicazione consente, infatti, una maggiore possibilità di adattamento, attraverso l'uso di strategie che aiutano la persona a gestire meglio la propria condizione (Bourgeois e Hickey 2007). Questo contribuisce a preservare la qualità della vita, facilitando la comunicazione con gli altri, la partecipazione alle interazioni quotidiane, che risulteranno più efficaci e significative. È importante ricordare che gli aspetti comunicativi e cognitivi sono intrinsecamente legati: migliorare le abilità comunicative può avere un impatto positivo sulle capacità cognitive complessive, contribuendo a un migliore benessere generale (Young et al., 2011).

### **2.5 Obiettivo del presente studio**

Questo studio, quindi, ha l'obiettivo di analizzare, mediante una revisione sistematica, lo stato dell'arte in merito ai trattamenti non farmacologici logopedici utilizzati nella riabilitazione della persona con difficoltà comunicativo-linguistiche dovute a MCI, a *Alzheimer's Disease* e *Vascular Dementia*.

Attraverso questa revisione sistematica, intendiamo pertanto raccogliere e valutare le evidenze disponibili, analizzando l'efficacia degli interventi attualmente presenti in letteratura e delle strategie più promettenti. In sintesi, questo studio mira a fornire un quadro dettagliato degli attuali interventi riabilitativi logopedici al fine di contribuire alla formulazione di indicazioni per migliorare l'assistenza ai pazienti che vivono con MCI, *Alzheimer's Disease* (AD) e *Vascular Dementia* (VD).

## Capitolo 3

### MATERIALI E METODI

#### 3.1 Criteri utilizzati nella revisione

Di seguito sono descritti i criteri utilizzati nelle quattro diverse fasi di analisi di questa revisione sistematica: identificazione, *screening*, ammissibilità, e poi inclusione.

Di seguito vengono forniti i metodi di ricerca nei database, seguiti da una panoramica delle procedure di estrazione e analisi dei dati utilizzati e da una breve riflessione sulle procedure implementate a seguito delle limitazioni di tale argomento.

Per lo studio è stato utilizzato il modello PICO (*Participant, Intervention, Control, Outcome*) (Eriksen MB e Frandsen TF, 2018) per formulare la domanda, sviluppato in quattro diverse fasi:

fase 1: identificazione

fase 2: *screening*

fase 3: ammissibilità

fase 4: inclusione

Queste fasi sono state utilizzate prendendo come riferimento il diagramma di flusso del *PRISMA Statement* (Prisma Statement, 2020).

L'idea iniziale dello studio era quella di condurre una revisione sistematica focalizzata sul cambiamento degli aspetti pragmatici in una popolazione di persone che vivono con *Alzheimer's Disease* (AD), *Mild Cognitive Impairment* (MCI) e *Vascular Dementia* (VD). Tuttavia, dopo una prima ricerca la scarsità dei dati disponibili non consentiva di poter procedere con l'analisi; nella letteratura attuale i dati disponibili sono ancora troppo pochi. Pertanto, sono state effettuate ulteriori ricerche tenendo conto di un argomento più ampio: il trattamento degli aspetti comunicativo-linguistici in persone che vivono con *Alzheimer's Disease* (AD), *Mild Cognitive Impairment* (MCI) e *Vascular Dementia* (VD).

##### fase 1: Identificazione

La fase di identificazione si riferisce ai criteri di selezione degli elementi significativi per lo studio in corso. I vincoli relativi a ciascun componente PICO sono stati applicati come descritto di seguito.

#### 3.1.1 Tipologie di partecipanti

- Partecipanti con diagnosi di Disturbo Neurocognitivo Maggiore di tipo Alzheimer (AD): sono stati inclusi partecipanti con AD tipico ed esclusi quelli con esordio atipico o logopenico
- Partecipanti con *Vascular Dementia* (VD)
- Partecipanti con *Mild Cognitive Impairment* (MCI).

Per tutte e tre le categorie di partecipanti, sono stati inclusi tutti gli stadi di gravità del Disturbo Neurocognitivo. La gravità è stata indicata su una scala standardizzata, come il *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (Tombaugh & McIntyre, 1992) o il *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (Kopecek M., et al., 2017). Non sono state applicate restrizioni specifiche riguardanti età, sesso o istruzione.

### **3.1.2 Tipologie di intervento**

L'attenzione si è concentrata sull'intervento non farmacologico e nello specifico sull'intervento riabilitativo logopedico delle abilità comunicativo-linguistiche per le tre categorie di partecipanti sopra citate. Sono stati esclusi gli interventi non farmacologici, non di natura logopedica. Sono state invece incluse le pubblicazioni che contenevano un approccio cognitivo di carattere più generale, ma con un riscontro a livello comunicativo linguistico. Non è stata posta alcuna restrizione sul numero di sedute di trattamento, sulla durata dell'intervento, sul mantenimento o sulla tipologia dell'intervento riabilitativo logopedico.

### **3.1.3 Tipologie di studi – gruppo di controllo**

Sono stati inclusi sia studi con controllo che senza controllo.

### **3.1.4 Tipologie di *outcome***

Non sono state applicate restrizioni sulle misure di risultato, sono stati inclusi gli studi che hanno misurato il cambiamento, significativo o meno, nelle abilità comunicativo linguistiche

#### fase 2: *Screening*

Durante questa fase è stato utilizzato il programma *Covidence* (<https://www.covidence.org/>) per screenare gli articoli seguendo i criteri identificati mediante il sistema PICO. Il lavoro è stato portato avanti da due logopedisti e una studentessa di logopedia. Gli articoli duplicati sono stati rimossi ed è stata effettuata una selezione confrontando le scelte di ciascun componente del gruppo di lavoro. Le

opzioni possibili erano: “no”, quando lo studio non corrispondeva ai criteri prestabiliti, “sì” quando lo studio era adeguato agli scopi della ricerca e “forse” quando era necessaria un'analisi più approfondita per poter compiere la selezione. La scelta avveniva per maggioranza, quindi erano sufficienti i 2/3 dei voti per selezionare uno studio.

#### fase 3: Ammissibilità

Lo studio veniva incluso se selezionato con l'opzione “sì” e “forse”. In questa fase un solo revisore selezionava gli articoli da includere definitivamente, seguendo alcune strategie: se due revisori avevano scelto entrambi “sì” e se le opzioni erano “sì” e “forse” lo studio veniva incluso. Nel caso in cui le opzioni selezionate erano “no” e “forse”, il revisore leggeva l'*abstract* o l'intero articolo e prendeva la decisione finale. In questa fase, ulteriori studi duplicati sono stati rimossi.

#### fase 4: Inclusione

Infine, gli articoli sono stati inclusi ed estratti. Tre articoli non sono stati recuperati, nonostante molteplici tentativi, a causa di varie difficoltà di acquisizione.

### **3.2 Metodi di ricerca per l'identificazione degli studi**

Le parole selezionate per la ricerca hanno seguito i parametri PICO significativi: P considerando "*Alzheimer Disease*", "*MCI*" e "*Vascular Dementia*" e I "*pragmatics rehabilitation*" "*pragmatics speech therapy*", "*language rehabilitation*", "*language speech therapy*" e "*language non pharmacological*". Queste stringhe sono state poi combinate per avere la stessa tipologia di interventi per ogni popolazione, in questo modo:

- "*Alzheimer Disease pragmatics rehabilitation*"
- "*Alzheimer Disease pragmatics speech therapy*"
- "*Alzheimer Disease language rehabilitation*"
- "*Alzheimer Disease language speech therapy*"
- "*Alzheimer Disease language non pharmacological*"
- "*MCI pragmatics rehabilitation*"
- "*MCI pragmatics speech therapy*"
- "*MCI language rehabilitation*"
- "*MCI language speech therapy*"
- "*MCI language non pharmacological*"
- "*Vascular Dementia pragmatics rehabilitation*"

- “*Vascular Dementia pragmatics speech therapy*”
- “*Vascular Dementia language rehabilitation*”
- “*Vascular Dementia language speech therapy*”
- “*Vascular Dementia language non pharmacological*”

Non è stata posta alcuna restrizione sulle date di pubblicazione dei vari studi. Gli articoli rinvenuti hanno una data di pubblicazione che va dagli anni '90 ad oggi.

Per la ricerca è stata utilizzata la piattaforma *Pubmed*.

### **3.3 Raccolta e analisi dei dati**

I risultati ottenuti dopo la ricerca su *Pubmed* sono stati poi importati in *Covidence*, con titolo e *abstract*. *Covidence* è uno strumento progettato per semplificare la gestione di revisioni sistematiche (Veritas Health Innovation n.d.).

Tre revisori hanno contribuito allo *screening* degli articoli, senza restrizioni. Ciascun partecipante ha letto il titolo e l'*abstract* per includere o escludere l'articolo dallo studio, scegliendo tra tre opzioni: “no”, “sì” e “forse”. Il lavoro è stato distribuito equamente in questa fase di *screening*, anche se per ogni articolo solo due revisori hanno scelto se includerlo o meno. Un autore della recensione ha risolto eventuali disaccordi, decidendo se includere o escludere definitivamente gli articoli. Sono stati esclusi gli articoli non pertinenti, o ulteriori articoli doppi; sono stati inclusi quelli che soddisfacevano i criteri PICO.

Dopo una seconda lettura completa degli articoli, ulteriori studi sono stati esclusi per questa revisione. Gli articoli inizialmente identificati sono stati 1298, per arrivare all'estrazione e all'analisi di 46 studi che rispondono pienamente agli scopi di questa revisione.

Il processo di selezione è stato tracciato in modo sufficientemente dettagliato per completare un diagramma di flusso PRISMA (vedi fig. 1).

Questa fase della revisione è stata intrapresa nel marzo 2024.

### **3.4 Diagramma di flusso dello studio**

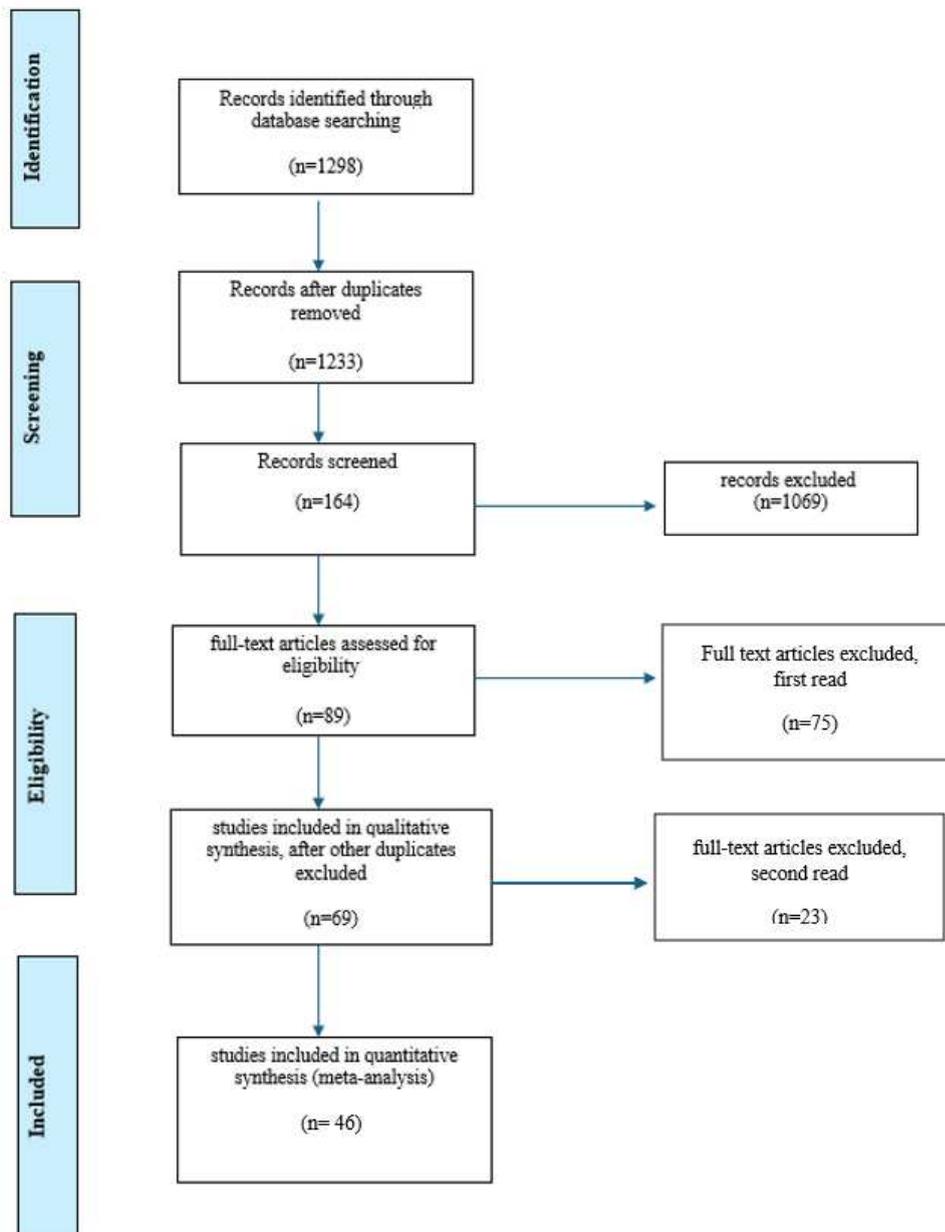


Figura 1: diagramma di flusso PRISMA

### 3.5 Analisi della qualità degli articoli inclusi

La qualità metodologica degli articoli è stata valutata attraverso la lista di controllo modificata di Downs and Black (Downs and Black *check list*): la lista fornisce un profilo di ciascun articolo, evidenziando particolari punti di forza e debolezza metodologici. La checklist è stata studiata per analizzare sia studi randomizzati sia non randomizzati e fornisce un punteggio totale generale sulla qualità dello studio e un profilo di punteggi singoli per la qualità di “reporting”, validità interna (distorsioni - “*bias*”- e fattori di confondimento -“*confounding*”-), validità esterna e potere statistico (“*power*”). La scala

originale fornisce un punteggio totale su 32 punti, con una domanda nella sezione di “reporting” a cui sono assegnabili da zero a due punti e la domanda sulla potenza statistica a cui sono attribuibili un massimo di cinque punti. Diversi studi hanno spesso impiegato una versione modificata semplificando quest’ultima domanda e assegnando un solo punto se uno studio aveva una potenza sufficiente per rilevare un effetto clinicamente importante, dove il valore di probabilità che una differenza sia dovuta al caso è < 5%. Per l’analisi degli articoli inclusi nella revisione è stata impiegata questa versione modificata, che ha quindi un punteggio massimo di 28 punti. Ad ogni articolo è stato assegnato un livello di qualità:

- eccellente (24-28 punti)
- buono (19-23 punti)
- discreto (14-18 punti)
- scarso (<14 punti)

	<b>Articoli a popolazione mista</b>	<i>Reporting</i> (max: 11)	<i>External validity</i> (max: 3)	<i>Internal validity – bias</i> (max: 7)	<i>Internal validity – confounding</i> (max: 6)	<i>Power</i> (max: 1)	Punteggio totale (max: 28) e livello di qualità
1	Olthof-Nefkens MWLJ et al., (2023)	9	3	5	4	0	21 buono
2	Carbone E et al., (2021)	9	3	6	6	1	25 eccellente
3	Gupta A et al., (2021)	9	1	3	1	0	14 discreto
4	May AA et al., (2019)	10	2	6	2	0	20 buono
5	Cespón J et al., (2018)	9	2	5	3	0	19 buono
6	Dethlefs N et al., (2017)	8	3	5	5	0	20 buono
7	Kindell J et al., (2017)	10	2	6	5	1	24 eccellente

8	Capotosto E et al., (2017)	10	2	6	5	1	24 eccellente
9	La Rue A et al., (2015)	9	2	6	5	1	23 buono
10	Hopper T et al., (2013)	10	2	5	4	0	21 buono
11	Cherney LR e van Vuuren S (2012)	9	2	5	3	0	19 buono
12	Runci SJ et al., (2006)	9	2	5	5	1	22 buono

L'analisi mediante la *check list Downs and Black* ha permesso di evidenziare la qualità degli studi appartenenti al sottogruppo a popolazione mista. Dai dati emersi, nessuno studio è stato classificato come qualitativamente “scarso”, 1 studio presenta una qualità “discreta”, 8 studi presentano una qualità “buona”, infine, 3 studi presentano una qualità “eccellente”.

	<b>Articoli con popolazione MCI</b>	<i>Reporting</i> (max: 11)	<i>External validity</i> (max: 3)	<i>Internal validity – bias</i> (max: 7)	<i>Internal validity – confounding</i> (max: 6)	<i>Power</i> (max: 1)	Punteggio totale (max: 28) e livello di qualità
1	Campbell EB et al., (2023)	9	2	5	3	0	19 buono
2	Lin R et al., (2022)	11	3	7	6	1	28 eccellente
3	Nousia A et al., (2021)	10	3	7	6	1	27 eccellente
4	Manenti R et al., (2020)	10	3	7	6	1	27 eccellente
5	Poptsi E et al., (2019)	9	2	5	4	1	21 buono
6	Mendoza Laiz N et al., (2018)	9	3	5	4	1	22

							buono
7	Zhao Y e Li H (2017)	8	2	4	3	1	18 discreto
8	Li H et al., (2011)	10	2	6	5	1	24 eccellente

L'analisi mediante la *check list Downs and Black* ha permesso di evidenziare la qualità degli studi appartenenti al sottogruppo a popolazione MCI. Dai dati emersi, nessuno studio è stato classificato come qualitativamente “scarso”, 1 studio presenta una qualità “discreta”, 3 studi presentano una qualità “buona”, infine, 4 studi presentano una qualità “eccellente”.

	<b>Articoli con popolazione AD</b>	<i>Reporting</i> (max: 11)	<i>External validity</i> (max: 3)	<i>Internal validity – bias</i> (max: 7)	<i>Internal validity – confounding</i> (max: 6)	<i>Power</i> (max: 1)	Punteggio totale (max: 28) e livello di qualità
1	Parlak MM et al., (2024)	9	2	5	4	1	21 buono
2	Georgopoulou EN et al., (2023)	10	2	5	4	1	22 buono
3	Dimachi S et al., (2022)	9	2	5	4	1	21 buono
4	Lee MS e Kim BS (2021)	10	2	5	4	1	22 buono
5	Quail Z et al., (2020)	9	2	5	4	1	21 buono
6	Beales A et al., (2019)	10	2	6	5	1	24 eccellente
7	Nousia A et al., (2018)	9	2	6	5	1	23 buono
8	Morello ANDC et al., (2017)	9	2	5	5	1	22 buono

9	Flanagan KJ n et al., (2016)	9	2	5	4	1	21 buono
10	Cavallo M et al., (2016)	10	2	5	4	1	22 buono
11	Fried-Oken M et al., ( 2015)	8	2	5	3	1	19 buono
12	Fried-Oken M et al., (2015)	9	2	5	4	0	20 buono
13	Baglio F et al., (2015)	10	2	6	5	1	24 eccellente
14	Jelcic N et al., (2014)	9	2	6	5	0	22 buono
15	Lancioni GE et al., (2014)	10	3	6	5	1	25 eccellente
16	Oren S et al., (2014)	10	2	6	5	1	24 eccellente
17	Woodward M (2013)	9	2	5	4	1	21 buono
18	Noonan KA et al., (2012)	10	2	5	5	1	23 buono
19	Ramstrom I (2011)	9	2	4	3	0	18 discreto
20	Mahendra N e Arkin SM (2004)	9	2	5	4	0	20 buono
21	Mahendra N e Arkin SM (2003)	9	2	5	4	0	20 buono
22	Small JA et al., (2003)	10	2	5	4	1	22 buono
23	Ousset PJ et al., (2002)	9	2	5	4	1	21 buono
24	Mahendra N (2001)	10	2	5	4	1	22

							buono
25	Hopper T (2001)	9	2	4	4	1	20 buono

L'analisi mediante la *check list Downs and Black* ha permesso di evidenziare la qualità degli studi appartenenti al sottogruppo a popolazione AD. Dai dati emersi, nessuno studio è stato classificato come qualitativamente “scarso”, 1 studio presenta una qualità “discreta”, 20 studi presentano una qualità “buona”, infine, 4 studi presentano una qualità “eccellente”.

	<b>Articoli con popolazione VD</b>	<i>Reporting</i> (max: 11)	<i>External validity</i> (max: 3)	<i>Internal validity – bias</i> (max: 7)	<i>Internal validity – confounding</i> (max: 6)	<i>Power</i> (max: 1)	Punteggio totale (max: 28) e livello di qualità
1	Jamie F. Mayer Lilli A. Bishop and Laura L. Murray (2012)	10	2	5	5	1	23 buono

L'analisi mediante la *check list Downs and Black* ha permesso di evidenziare la qualità degli studi appartenenti al sottogruppo a popolazione VD. Dai dati emersi, lo studio presenta una qualità “buona”.

### 3.6 Misure dell'effetto del trattamento

Le misure degli effetti del trattamento non sono state considerate a livello quantitativo, poiché gli interventi erano di diversa natura e i risultati non appartenevano ad una categoria specifica. La revisione sistematica ha incluso la combinazione di dati che non avevano una scala di valutazione uguale per valutare un particolare risultato.

Per avere risultati comparabili, all'interno degli studi sono stati osservati parametri precisi. Per l'esito sono stati considerati: la popolazione, la dimensione della popolazione, l'età, il sesso, l'utilizzo di test di valutazione come il MMSE o il MoCA, il tipo di intervento, la durata, il numero delle sedute, il *setting*, gli strumenti riabilitativi, la tipologia di intervento e la presenza di un gruppo di controllo.

Questi dati sono stati utili per avere un riferimento all'interno di ciascun articolo e per poter ottenere risultati comparabili.

### **3.7 Sintesi dei dati**

La ricerca ha incluso ogni tipo di approccio comunicativo linguistico ed è stata effettuata evitando particolari restrizioni al fine di disporre di un maggior numero di dati da mettere a confronto.

#### **3.7.1 Analisi dei sottogruppi**

Per ordinare i risultati con un criterio che ne favorisse la leggibilità e l'interpretazione, sono stati individuati dei sottogruppi tra i vari trattamenti, in base alla popolazione e alla tipologia di intervento (mono/multicomponente e diretto/indiretto).

Invece, parametri specifici di intervento come durata, numero delle sedute, setting e strumenti riabilitativi sono stati considerati in modo trasversale.

Nell'organizzazione dei dati raccolti è stato deciso di suddividere il lavoro in base alla diagnosi della popolazione. Le classificazioni emerse sono le seguenti:

- diagnosi di demenza non specificata e popolazioni che includono più di un quadro tra quelli selezionati per questa revisione
- *Mild Cognitive Impairment* (MCI)
- *Alzheimer's Disease* (AD)
- *Vascular Dementia* (VD)

Per ognuna di queste popolazioni sono state analizzate le caratteristiche dei partecipanti, la durata e il numero delle sedute, la tipologia di intervento e i risultati.

## Capitolo 4

### STUDIO- RISULTATI: INTERVENTI RIABILITATIVI

#### 4.1 Studi inclusi: *Mild Cognitive Impairment (MCI)*, *Alzheimer's disease (AD)*, *Vascular Dementia (VD)*

In questo sottogruppo sono stati inseriti articoli che riportano dati in merito ad interventi logopedici rivolti a persone con diagnosi di demenza non specificata e popolazioni che includono più di un quadro tra quelli selezionati per questa revisione. Gli articoli relativi a questo sottogruppo sono in totale 12.

Lo studio meno recente è stato pubblicato nel 2006 e il più recente nel 2022. Tra questi 12 articoli selezionati, 6 sono revisioni sistematiche, 3 sono studi pilota, 1 è un caso studio, 1 è uno studio multicentrico controllato e 1 è uno studio multicentrico randomizzato controllato (vedi tabella 3).

Gli studi inclusi si differenziano fra loro per diversi aspetti: caratteristiche dei partecipanti, durata e numero delle sedute, tipologia di intervento e risultati ottenuti.

##### 4.1.1 Caratteristiche dei partecipanti

I partecipanti coinvolti non hanno una classificazione precisa tra i Disturbi Neurocognitivi, nella maggior parte dei casi viene fatto riferimento al quadro generico della demenza. Vengono riportate le caratteristiche della popolazione e in alcuni casi specificato e delineato il quadro del partecipante. In una revisione su 6 sono indicati l'età, il genere, e la numerosità media.

- Popolazione: la numerosità del campione è stata riportata in 7 articoli e varia da un minimo di 3 ad un massimo di 120 persone coinvolte; tra gli articoli in cui è riportata la numerosità della popolazione, 3 studi hanno inserito anche un gruppo di controllo.
- Età: è indicata in 6 articoli e l'età media calcolata è di 80.54 anni, con un range che va dai 40 anni agli 89 anni.
- Sesso: quando vengono inseriti i dati riguardanti il genere (7 studi), si può osservare che mediamente sono coinvolti più uomini rispetto alle donne.
- Diagnosi: in tutti gli studi è riportata la diagnosi; 8 articoli includono partecipanti con demenza specificando le diverse forme rappresentate, 2 studi si sono riferiti al termine demenza in modo generico; uno studio ha tenuto conto di pazienti con MCI

e AD e un altro studio ha fatto riferimento a partecipanti con afasia, AD e altri disturbi cognitivi e della comunicazione.

- Stadio della malattia: in 7 studi si può ricavare lo stadio della malattia; uno allo stadio lieve, 4 da lieve a moderato, uno severo e un altro include tutti gli stadi; con un range del *Mini Mental State Examination* (MMSE) che va da un minimo di 0/30 a un massimo di 25/30.

La tabella 1 riporta in sintesi i dati presi in esame da ciascun studio.

Tabella 1: caratteristiche dei partecipanti

	<b>Numerosità popolazione</b>	<b>Numero di drop out</b>	<b>Età</b>	<b>Sesso</b>	<b>Diagnosi</b>	<b>Stadio di malattia</b>	<b>Gruppo di Controllo</b>
<b>Olthof-Nefkens MWLJ et al., (2023)</b>	persone con demenza: 40 (23 AD, 3VD)	post intervento: 8  <i>follow up</i> (3 mesi): 14	persone con demenza: range 58–86	persone con demenza: 26 M, 14 F	demenza (inclusi AD e VD)	lieve-moderato	no
	<i>caregivers</i> : 44	<i>follow up</i> (6 mesi): 19  <i>follow up</i> (9 mesi): 24	<i>caregivers</i> : range 40–83	<i>caregivers</i> : 10 M, 34 F			
<b>Carbone E et al., (2021)</b>	gruppo CST-IT: 123	CST-IT: 18	gruppo CST-IT: media 82.57	gruppo CST-IT: 38M, 85F	demenza	lieve-moderata  media MMSE gruppo CST-IT: 20.17	si
	gruppo di controllo: 102	gruppo di controllo: 20	gruppo di controllo: media 84.74	gruppo di controllo: 38M, 64F		media MMSE gruppo di controllo: 19.90	
<b>Gupta A et al., (2021)</b>	-	-	-	-	demenza	-	no
<b>May AA et al., (2019)</b>	-	-	-	-	demenza (senza alcun	-	no

					sottotipo specifico) e VD		
<b>Cespón J et al., (2018)</b>	-	-	-	-	AD e MCI	-	si (nella tabella hanno scritto se presente o meno)
<b>Dethlefs N et al., (2017)</b>	persone con demenza: 10 (7 AD e 2 demenza ad esordio precoce)	-	persone con demenza: range 57-92	persone con demenza: 8 M, 2 F	demenza (AD e demenza ad esordio precoce)	corrispondente all'intervallo lieve (21-25) e moderato (11-20) del MMSE	si
	gruppo sano: 13		gruppo sano: range 81-89	gruppo sano: 9 M, 4 F			
<b>Kindell J et al., (2017)</b>	-	-	-	-	demenza (AD, VD e altri)	-	no
<b>Capotosto E et al., (2017)</b>	CST-IT: 20	Pre trattamento: 5	CST-IT: media 88.25	CST-IT: 15F, 5M	demenza (AD, VD o mista)	lieve- moderata (punteggio di almeno 14 al MMSE)	si
	gruppo di controllo: 19		gruppo di controllo: media 86.52	gruppo di controllo: 12F, 7M			
<b>La Rue A et al., (2015)</b>	persone con demenza: 64 (42 AD, 17 demenza non specificata, 4 MCI)	dopo il primo <i>follow up</i> : 35 dopo il secondo <i>follow up</i> : 27	range 40-59: 1 range 60-69: 5 range 70-79: 19 >80: 39	36F, 28M	demenza (AD e disturbi correlati ADRD)	demenza lieve  media MMSE: 22.46	no

<b>Hopper T et al., (2013)</b>	556 (in 43 studi) 532/556 AD o AD probabile	-	-	riportato per 392 partecipanti: 157 M, 235 F	demenza (AD, AD probabile, VD e altre)	riportato per 475 partecipanti 57% lieve 35% lieve-moderato 7% moderato-severo, severo	criterio di inclusione: presenza di un gruppo di controllo
<b>Cherney LR e van Vuuren S (2012)</b>	-	-	-	-	persone con afasia, AD e altri disturbi cognitivi e della comunicazione	-	no
<b>Runci SJ et al., (2006)</b>	3 (1 VD, 2 AD)	-	70, 79, 80	2 M, 1 F	demenza (VD, AD probabile)	MMSE 12/30 0/30 0/30	no

#### 4.1.2 Durata e numero delle sedute

Nei lavori analizzati, la durata del trattamento e il numero delle sedute si presentano eterogenei e, conseguentemente, gli interventi riabilitativi sono somministrati con frequenza e intensità variabili. Le informazioni raccolte per ogni studio si possono estrarre dalla Tabella 2. Nella tabella non è stato riportato il dato quando questo non era presente nello studio o quando lo studio era una revisione (è stata indicata però la presenza dei dati quando questi erano riportati per singolo studio nella revisione).

In 2 revisioni si possono ricavare i dati all'interno di tabelle riassuntive presentate all'interno di ciascuno studio. In una è stata indicata la durata e il numero delle sedute, nelle restanti revisioni invece questi dati non sono stati riportati.

Nei restanti studi la frequenza della somministrazione dell'intervento varia da una volta ogni 2 settimane per 12 settimane a 6 giorni alla settimana per 6 settimane. La durata dell'intervento di due studi è simile: 2 volte a settimana effettuati con intensità differente, uno per 45 minuti e per 7 settimane e l'altro 3 volte giorno per 20 minuti nel corso di 4 settimane.

Il *follow up* è stato tenuto in considerazione in 3 studi.

Tabella 2: durata e numero delle sedute

	<b>Durata e organizzazione della seduta</b>	<b>Numero e frequenza delle sedute</b>	<b>Follow up</b>
<b>Olthof-Nefkens MWLJ et al., (2023)</b>	Programma Com- mens: 60 minuti	Il numero è stato personalizzato: -5-6 sedute (16 partecipanti) -2-3 sedute (8 partecipanti) -4 sedute (3 partecipanti) -7 sedute (5 partecipanti) 1 volta ogni 2 settimane	Dopo 3, 6 e 9 mesi
<b>Carbone E et al., (2021)</b>	Gruppo CST-IT 45 minuti a seduta: -10 minuti introduzione -25 minuti attività di stimolazione cognitiva -10 minuti conclusione	Gruppo CST-IT 20 sedute : -6 individuali -14 di gruppo 2 volte a settimana	Dopo 3 mesi
	Gruppo di controllo -non definiti i minuti delle attività educative promosse dalle case di riposo coinvolte nello studio	Gruppo di controllo 20 sedute : -6 individuali -14 di gruppo 2 volte a settimana	
<b>Gupta A et al., (2021)</b>	-	-	
<b>May AA et al., (2019)</b>	-	-	
<b>Cespón J et al., (2018)</b>	Inserita per ogni studio all'interno di tabelle	Inserita per ogni studio all'interno di tabelle	-
<b>Dethlefs N et al., (2017)</b>	Stimolazione cognitiva con WoZ Gruppo sano: circa 20 minuti	-	-
	Stimolazione cognitiva con WoZ Gruppo con demenza: circa 20 minuti		
<b>Kindell J et al., (2017)</b>	-	-	-
<b>Capotosto E et al., (2017)</b>	Gruppo CST-IT 45 minuti a seduta:	Gruppo CST-IT 14 sedute	-

	-10 minuti introduzione -25 minuti attività di stimolazione cognitiva -10 minuti conclusione	2 volte a settimana	
	Gruppo di controllo -non definiti i minuti delle attività educative effettuate	Gruppo di controllo 14 sedute 2 volte a settimana	
<b>La Rue A et al., (2015)</b>	90 minuti a seduta: -esercizio fisico -stimolazione linguistica  60 minuti attività di volontariato o uscite sociali	2 volte a settimana: -esercizio fisico e stimolazione linguistica - uscite sociali o attività di volontariato  il numero delle sedute non è stato definito	Dopo 11 mesi e dopo 20 mesi
<b>Hopper T et al., (2013)</b>	Inserita per ogni studio all'interno di tabelle	Inserita per ogni studio all'interno di tabelle	-
<b>Cherney LR e van Vuuren S (2012)</b>	Nello specifico per il sistema Web-ORLA: 30 minuti o 45 minuti	108 sedute 3 volte al giorno per 6 giorni alla settimana o 72 sedute 2 volte al giorno per 6 giorni alla settimana	-
<b>Runci SJ et al., (2006)</b>	20 minuti a seduta	48 sedute 3 volte al giorno per 2 volte a settimana	-

#### 4.1.3 Tipologia di intervento

Dalla raccolta dati emergono due grandi tipologie di intervento: interventi cognitivi e interventi focalizzati sulla conversazione.

Per quanto riguarda gli interventi cognitivi, la recente revisione di Gupta et al. (2021) si basa sulla distinzione fra: stimolazione cognitiva, *training* cognitivo e riabilitazione cognitiva. Tali interventi sono stati analizzati anche nella revisione di Hopper T. et al. 2013.

La stimolazione cognitiva si avvale di un approccio meno specifico, per andare a stimolare tutti i domini cognitivi e recentemente è stato studiato l'effetto di tale trattamento a lungo termine (Carbone E. et al., 2021, Capotosto E. et al., 2017). Vengono proposte modalità da remoto centrate sulla stimolazione cognitiva al computer, mediante un'interfaccia dal linguaggio naturale; nello studio di Dethlefs N. et al. (2017) questo tipo di intervento è erogato tramite il programma "Wizard-of-Oz (WoZ)", che propone un sistema di interazione stimolante e naturale; lo scopo è quello

di valutare l'accettabilità generale della stimolazione cognitiva erogata mediante computer nei soggetti con demenza e analizzare il loro atteggiamento nei confronti di questo tipo di software.

Il *training* cognitivo si concentra su una particolare funzione cognitiva da migliorare o mantenere, tramite attività strutturate ripetute, individuali o di gruppo (Gupta A. et al. 2021).

Un altro tipo di intervento cognitivo proposto è la riabilitazione cognitiva; intervento, sempre individuale in quanto centrato sulla persona che affronta le difficoltà cognitive nello svolgimento di attività quotidiane. Tale trattamento può includere adattamenti ambientali, strategie compensative, supporti per la memoria e l'apprendimento procedurale delle abilità. Nella letteratura si possono anche rilevare tecniche e strategie per la memoria e la comunicazione da utilizzare nelle attività quotidiane, attraverso il supporto di sistemi di comunicazione aumentativa alternativa (CAA) elettronici e non (May A.A. et al., 2019). Una tipologia di riabilitazione studiata è quella telematica, come si può leggere nello studio di Cherney L.R. e van Vuuren S. (2012), i quali hanno sviluppato un sistema di teleriabilitazione personalizzato chiamato "Web-ORLA" seguito da un terapeuta virtuale.

Tra gli studi inclusi in questa revisione sono stati rilevati anche interventi multimodali. Cespón J. et al. (2018), per esempio, fanno riferimento ad interventi cognitivi combinati con esercizi fisici e stimolazione cerebrale non invasiva, mentre La Rue A. et al., (2015) nel loro studio pilota menzionano un programma chiamato *Language-Enriched Exercise Plus Socialization* (LEEPS), che include il linguaggio, l'attività fisica e la socializzazione.

Un'altra tipologia di intervento citata negli studi presi in esame è l'interazione tramite un'efficace comunicazione. Si fa principalmente riferimento alla comunicazione tra persone con Disturbo Neurocognitivo Maggiore e i loro *caregiver*, e la riabilitazione è volta a migliorare le capacità di comunicazione e ad affrontare al meglio le difficoltà d'interazione che derivano dal DNC (Olthof-Nefkens M.W.L.J. et al., 2023, Runci S.J. et al., 2006). Nella revisione di Kindell J. et al. (2017), vengono invece esaminati in maniera più completa gli studi sulla conversazione nell'*Alzheimer's Disease*, nella *Vascular Dementia* e altre demenze, raggruppandoli in: "primi studi influenti sulla comunicazione nella demenza", "lavoro basato sulla teoria del posizionamento", "approcci sociali e linguistici nella conversazione", "narrazione collaborativa nella

demenza”, “linguaggio stereotipato”, “studi specifici che utilizzano l'analisi della conversazione” e la “conversazione come obiettivo per la terapia individualizzata”.

#### 4.1.4 Risultati

Negli ultimi anni, un numero crescente di studi ha fornito evidenze di miglioramenti a livello cognitivo e comunicativo-linguistico, successivi all'applicazione di interventi non farmacologici. La stimolazione cognitiva nello specifico produce benefici a livello sociale e cognitivo generale nella demenza da lieve a moderata (Gupta A. et al., 2021). Nello studio di Carbone E. et al., (2021) dopo l'intervento di stimolazione cognitiva CST-IT (programma adattato in italiano) sono stati riscontrati benefici sia a breve che a lungo termine (dopo 3 mesi dall'intervento). La *performance* nel test MMSE del gruppo sottoposto a CST-IT è rimasta stabile, mentre quella del gruppo di controllo ha mostrato un declino. Nel test *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale* (ADAS-Cog) (Kueper J.K. et al., 2018), il gruppo CST-IT, in particolare i partecipanti con punteggi MMSE di base più elevati (MMSE >23), ha evidenziato un miglioramento, mentre il gruppo di controllo attivo non ha mostrato alcun progresso. Anche nello studio di Capotosto E. et al., (2017) i risultati ottenuti a breve termine vengono confermati; il gruppo sottoposto al trattamento CST-IT ha mantenuto il proprio funzionamento cognitivo generale e ha mostrato un miglioramento delle abilità linguistiche, a differenza del gruppo di controllo attivo; mentre, nel punteggio MMSE, il gruppo di trattamento ha conservato il livello di prestazione, e il gruppo di controllo ha registrato un peggioramento.

Invece, dai risultati ottenuti nello studio di Dethlefs N. et al. (2017), uno strumento valido per offrire una stimolazione cognitiva basata sul computer e interagire in maniera ecologica attraverso il linguaggio naturale parlato, è il programma “Wizard-of-Oz (WoZ)”; questo offre un metodo alternativo e valido senza aumentare il carico sugli operatori. La maggior parte dei partecipanti ha confermato che il programma è stato di loro gradimento e che lo utilizzerebbero anche nel futuro.

Il *training* cognitivo ha evidenziato risultati rilevanti in partecipanti con MCI, ma non nei partecipanti con Disturbo Neurocognitivo Maggiore di entità moderata e grave; gli effetti sulla cognizione globale e sulla fluenza semantica verbale sono dubbi. La riabilitazione cognitiva, invece, è efficace nel potenziare la capacità delle persone con demenza (in uno stadio iniziale) di gestire in modo più autonomo le attività quotidiane (Gupta A. et al., 2021). Tra le tecniche e le strategie proposte ci sono anche i sistemi di

comunicazione aumentativa alternativa (CAA) elettronici e non, e la maggior parte degli studi che ha riportato risultati significativi in termini di quantità e qualità del contenuto della conversazione (come l'aumento dell'aderenza al tema, la diminuzione di enunciati ambigui, incomprensibili e ripetitivi) ha utilizzato sistemi non elettronici, come strumenti di supporto per la memoria e la comunicazione (May A.A. et al., 2019). Risultati positivi per quanto riguarda tecniche di intervento cognitivo (come *training* cognitivo e riabilitazione cognitiva) si sono osservati anche nella revisione sistematica di Hopper T. et al. (2013), che hanno individuato tra le tecniche più comuni: l'apprendimento senza errori, gli *spaced-retrieval training*, i *vanishing cues* o le istruzioni verbali/*cueing*.

Dai risultati emersi in letteratura, gli interventi multimodali sembrano portare ad un maggior beneficio sulla cognitività rispetto alla presentazione del singolo intervento. Cespón J. et al. (2018) nel loro studio hanno recentemente dimostrato come un intervento multimodale (che combina l'intervento cognitivo, all'esercizio fisico e alla stimolazione cerebrale non invasiva) porta un miglioramento significativo rispetto all'applicazione separata di questi; avvalorato anche dagli studi di Bentwich et al. (2011), Cotelli et al. (2014), Park et al. (2014), Rabey et al. (2013) citati nell'articolo. Risultati positivi sono stati riscontrati anche dopo il programma *Language-Enriched Exercise Plus Socialization* (LEEPS) (La Rue A. et al., 2015).

Gli studi sulla conversazione dimostrano invece l'importanza dell'interazione nella conversazione; Kindell J. et al. (2017) nella revisione effettuata sottolineano il valore dell'interazione per migliorare le connessioni sociali. Gli interventi che coinvolgono la comunicazione potenzialmente aiutano le persone con la demenza e i loro *caregiver* ad adattarsi e vivere al meglio in questa condizione. La ricerca futura però, sottolineano nello studio, dovrà approfondire ulteriormente le interazioni tra le persone con la demenza e i loro *caregiver*, per poter personalizzare al massimo i consigli da seguire.

Un programma volto ad aumentare la compliance tra le persone con Disturbo Neurocognitivo Maggiore e i loro *caregiver* attraverso la comunicazione è il "Com-mens", dal quale però non si sono osservati cambiamenti nel tempo. Nelle interviste però, i partecipanti hanno riferito un impatto positivo sull'umore, un aumento delle capacità comunicative e un migliore approccio alla diagnosi (Olthof-Nefkens MWLJ, et al., 2023). I dati sintetizzati sulla tipologia di intervento e sui risultati sono presenti nella tabella 3 tra gli allegati.

## 4.2 Studi inclusi: *Mild Cognitive Impairment* (MCI)

Gli studi raggruppati tengono conto di una popolazione con *Mild Cognitive Impairment* (MCI); in totale sono stati selezionati 8 studi e questi sono stati inclusi seguendo i criteri PICO sopra riportati. Tra gli 8 articoli inclusi è stato considerato anche uno studio che, pur non citando il logopedista, menziona un intervento realizzato da un istruttore accreditato e due membri del personale ausiliario.

Lo studio meno recente è stato pubblicato nel 2011 e il più recente nel 2023. Tra questi 8 articoli selezionati, 3 sono studi sperimentali, 2 sono studi randomizzati e controllati, 1 è uno studio randomizzato, controllato in un caso studio, 1 è una revisione e 1 è una metanalisi (vedi tabella 6). Gli studi inclusi variano per molti aspetti come: le caratteristiche dei partecipanti, la durata e il numero delle sedute, la tipologia di intervento e i risultati.

### 4.2.1 Caratteristiche dei partecipanti

Tutte le caratteristiche dei partecipanti sono riportate in 3 articoli su 8. Dagli articoli inclusi si possono però estrarre i seguenti dati:

- Popolazione: il numero di persone selezionate è indicato in 6 studi e varia da un minimo di 32 a un massimo di 135; in 4 studi è stato incluso un gruppo di controllo.
- Età: riportata in 7 articoli; uno studio ha suddiviso i partecipanti in due gruppi in base all'età per verificare l'effetto dell'intervento proposto su due fasce d'età: 61-69 anni e 70-81 anni. Nei restanti studi l'età media dei partecipanti calcolata è di 70.1 anni, con un range che va dai 50 agli 80 anni.
- Sesso: dato emerso in 5 studi; da questi studi si evince nel complesso un maggior numero di femmine rispetto ai maschi.
- Diagnosi: i partecipanti inclusi hanno ricevuto tutti una diagnosi di *Mild Cognitive Impairment* (MCI), 4 studi hanno incluso una popolazione MCI di cui non è stata indicata la tipologia, 2 studi hanno specificato che hanno inclusi tutti i sottotipi (amnesico, non amnesico, a dominio singolo e multi-dominio) e 2 studi si sono focalizzati sul MCI amnesico.
- Stadio della malattia: in 4 degli articoli selezionati è riportato il punteggio del *Mini Mental State Evaluation* (MMSE) con un range che va da 18/30 a 30/30.

I dati specifici per ogni articolo sono riportati nella tabella 4.

Tabella 4: caratteristiche dei partecipanti

	<b>Numerosità popolazione</b>	<b>Drop out</b>	<b>Età</b>	<b>Sesso</b>	<b>Diagnosi</b>	<b>Stadio di malattia</b>	<b>Gruppo di controllo</b>
<b>Campbell EB et al., (2023)</b>	gruppo esercizi a terra + CT: 36	gruppo esercizi a terra + CT: 8	range 54–86	gruppo esercizi a terra + CT: 35M, 1F	MCI amnesico	-	no
	gruppo esercizi in acqua + CT: 31	gruppo esercizi in acqua + CT: 8		gruppo esercizi in acqua + CT: 27 M, 4 F			
<b>Lin R et al., (2022)</b>	gruppo CrEAS: 45	48 settimane post intervento (causa COVID-19): 39	media 70.93 ± 6.91	84 F, 51 M	MCI	MoCA: media 22.40 ± 2.73  MMSE: media 26.86 ± 2.16	si
	gruppo di controllo attivo: 45						
	gruppo di controllo in lista d'attesa: 45						
<b>Nousia A et al., (2021)</b>	<i>training group</i> : 25	-	<i>training group</i> : 71.20 (±5.07)	<i>training group</i> : 6M, 19F	MCI: tutti i sottotipi	<i>training group</i> : media MoCa 21.80 (±1.38)	si
	gruppo di controllo: 21		gruppo di controllo: 71.90 (±6.24)	gruppo di controllo: 5M, 16F		gruppo di controllo: media MoCa 21.86 (±1.85)	
<b>Manenti R et al., (2020)</b>	VRRS faccia a faccia seguita da VRRS a domicilio: 18	30% delle sedute di teleriabilitazione: 12	sopra i 65 anni età media: 76.5	-	MCI: tutti i sottotipi	MMSE range 24-30	si

	VRRS faccia a faccia seguito da una stimolazione cognitiva non strutturata a domicilio: 14	30% delle sedute di stimolazione cognitiva non strutturata a casa: 7					
	trattamento cognitivo faccia a faccia: 17	30% delle sedute: 9					
<b>Poptsi E et al., (2019)</b>	gruppo attivo di controllo: 20	gruppo attivo di controllo: 5	media gruppo attivo di controllo: 65.73	gruppo attivo di controllo: 4M, 11F	MCI amnesico	MMSE gruppo attivo di controllo: 27.20	si
	gruppo di controllo: 20	gruppo di controllo: 6	media gruppo di controllo: 68.14	gruppo di controllo: 4M, 10F		MMSE gruppo di controllo: 26.07	
	gruppo al computer: 20	gruppo al computer: 6	media gruppo al computer: 67.86	gruppo al computer: 5M, 9F		MMSE gruppo al computer: 28.07	
	gruppo carta/matita: 20	gruppo carta/matita: 2	media gruppo carta/matita: 70.14	gruppo carta/matita: 4M, 14F		MMSE gruppo carta/matita: 27.89	
	gruppo orale: 20	gruppo orale: 10	media gruppo orale: 71.80	gruppo orale: 5M, 5F		MMSE gruppo orale: 26.90	
<b>Mendoza Laiz N et al., (2018)</b>	gruppo 1: 22	-	gruppo 1: range 61–69	14M, 18F	MCI	MMSE range 18–23	no
	gruppo 2: 10		gruppo 2: range 70–81				
<b>Zhao Y e</b>	-	-	-	-	MCI	-	non indicato

Li H (2017)							
Li H et al., (2011)	-	-	media 72,7	-	MCI	-	no

#### 4.2.2 Durata e numero delle sedute

La durata dell'intervento riabilitativo e il numero delle sedute per ciascuno studio sono stati inseriti nella tabella 5. Si può osservare come il numero delle sedute varia da un minimo di 10 a un massimo di 48, così come varia l'intensità del trattamento. Inoltre, il *follow up* è stato effettuato in 4 studi.

Nella tabella non è stato riportato il dato quando questo non era presente nello studio o quando lo studio era una revisione (è stata indicata però la presenza dei dati quando questi erano riportati per singolo studio nella revisione).

Tabella 5: durata e numero delle sedute

	Durata e organizzazione della seduta	Numero e frequenza delle sedute	Follow up
Campbell EB et al., (2023)	- 45 minuti di esercizi di aerobica e di resistenza  Dopo il completamento del programma di esercizi: - 120 minuti di <i>training</i> cognitivo	Esercizi di aerobica e di resistenza: 3 sedute a settimana per 6 mesi.  A seguire, 10 sedute di <i>training</i> cognitivo distribuite in 4 settimane	-
	- 45 minuti di esercizio fisico in acqua  Dopo il completamento del programma di esercizi: - 120 minuti di <i>training</i> cognitivo	Esercizio fisico in acqua: 3 sedute a settimana per 6 mesi.  A seguire, 10 sedute di <i>training</i> cognitivo distribuite in 4 settimane	
Lin R et al., (2022)	Gruppo di controllo 90 min a seduta: -15 minuti di riscaldamento con giochi interattivi -75 minuti di puzzle	Gruppo di controllo 24 sedute settimanali	Follow up a 24 settimane e 48 settimane
	Gruppo CrEAS 90 min a seduta:	Gruppo CrEAS 24 sedute settimanali	Follow up a 24 settimane e 48

	-60 minuti <i>art-making</i> -30 minuti <i>storytelling</i>		settimane
<b>Nousia A et al., (2021)</b>	30-60 minuti a seduta	30 sedute 2 volte a settimana	-
<b>Manenti R et al., (2020)</b>	Gruppo 1 (VRRS faccia a faccia seguita da VRRS a domicilio): 60 minuti a seduta	Gruppo 1: virtual reality rehabilitation system (VRRS) 12 sedute in 4 settimane, teleriabilitazione 36 sedute 3 volte a settimana	Dopo 4 e 7 mesi
	Gruppo 2 (VRRS faccia a faccia seguito da una stimolazione cognitiva non strutturata a domicilio): 60 minuti a seduta	Gruppo 2: virtual reality rehabilitation system (VRRS) 12 sedute in 4 settimane, stimolazioni cognitive non strutturate a casa 36 sedute 3 volte a settimana	
	Gruppo 3 (trattamento cognitivo faccia a faccia): 60 minuti a seduta	Gruppo 3: trattamento cognitivo faccia a faccia 12 sedute	
<b>Poptsi E et al., (2019)</b>	<i>Training</i> cognitivo: 60 minuti a seduta	48 sedute 2 volte a settimana nell'arco di 6 mesi	Dopo 6 mesi
<b>Mendoza Laiz N et al., (2018)</b>	-60 minuti di neurofeedback 1 volta a settimana  -20 minuti di allenamento della memoria di lavoro 1 volta a settimana	10 sedute: -5 sedute di neurofeedback -5 sedute di allenamento della memoria di lavoro  2 volte a settimana per 5 settimane	-
<b>Zhao Y e Li H (2017)</b>	-	-	-
<b>Li H et al., (2011)</b>	Inserita per ogni studio all'interno di tabelle	Inserita per ogni studio all'interno di tabelle	-

#### 4.2.3 Tipologia di intervento

Gli studi emersi in questa revisione, per una popolazione con MCI, fanno riferimento ad interventi cognitivi, presentati singolarmente o combinati con altri interventi, somministrati da remoto o in presenza.

Campbell E.B. et al., (2023) hanno analizzato l'effetto dell'esercizio (in acqua o a terra) combinato con il training cognitivo, anche Lin R. et al. (2022), nel loro studio

randomizzato controllato, hanno citato il programma “CrEAS” che fa riferimento a stimolazioni cognitive e strategie di allenamento, mediante l’arte e lo *storytelling*.

In merito a interventi cognitivi erogati singolarmente (Li H. et al., 2011), recentemente alcuni studi si sono concentrati sul trattamento effettuato al computer e mediante programmi specifici: tramite la realtà virtuale “VRRS”, il software “RehaCom”, “Brain Computer Interface (BCI)” e la piattaforma “NeuroUp” (Manenti R. et al. 2020, Nousia A. et al. 2021, Mendoza Laiz N. et al. 2018).

Altre ricerche si sono focalizzate sulla modalità di somministrazione degli interventi ed è stata osservata l’efficacia di programmi cognitivi-linguistici applicati mediante procedure diverse: tramite computer, carta/matita e oralmente (Poptsi E. et al., 2019). Zhao Y. e Li H. 2017 evidenziano però la mancanza di ulteriori studi sull’efficacia delle tecniche di riabilitazione cognitiva per affrontare problemi cognitivi e comunicativo-linguistici specifici in pazienti con deterioramento cognitivo lieve.

#### **4.2.4 Risultati**

Gli interventi cognitivi hanno largamente dimostrato dei benefici a livello delle funzioni cognitive (Li H. et al., 2011). Studi più recenti hanno consigliato l’introduzione di interventi combinati. I partecipanti coinvolti in attività che comprendono esercizi fisici (sia in acqua che a terra) e *training* cognitivi hanno ottenuto risultati significativi a livello dell’apprendimento e della memoria. Nello specifico si sono osservati maggiori benefici nelle persone che hanno effettuato solo esercizi in acqua e *training* cognitivo, rispetto a chi ha effettuato esercizi di aerobica e di resistenza. Coloro che hanno effettuato esercizi in acqua e *training* cognitivo hanno ottenuto, in più, un miglioramento nelle funzioni esecutive, nel linguaggio, nella velocità di elaborazione e nelle abilità visuospatiali (Campbell E.B. et al., 2023). Anche lo studio di Lin R. et al., 2022 ha dimostrato che un programma composto da stimolazione cognitiva associata a diverse strategie di allenamento svolto per 24 settimane con una frequenza di una volta a settimana con sedute di 90 minuti, di cui 60 di creazione artistica e 30 di narrazione, sotto la guida di un istruttore accreditato e di due membri del personale ausiliario, può portare a dei benefici. Il programma “CrEAS”, infatti, ha evidenziato un impatto positivo sulle funzioni cognitive, sul benessere psicologico e sulla qualità della vita in individui con MCI nel post-intervento ed al follow-up di 24 settimane, rispetto al gruppo di controllo attivo. Mentre al follow-up di 48 settimane, solamente il punteggio del test di apprendimento verbale uditivo a richiamo immediato è risultato

significativamente migliorato rispetto al gruppo di controllo attivo. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per validare i risultati ottenuti e per delineare in modo più completo il valore clinico e i benefici dell'intervento.

Alcuni studi si sono soffermati sulla modalità da utilizzare negli interventi cognitivo-linguistici in persone con MCI. Nello studio di Poptsi E. et al. (2019), dati 5 gruppi coinvolti nello studio (3 classificati in gruppi sperimentali e 2 in gruppi di controllo), ciò che si evince sono prestazioni migliori nelle abilità di fluenza verbale nei gruppi sperimentali rispetto a quelli di controllo. Per quanto riguarda la modalità di trattamento (gruppo orale, gruppo al computer e gruppo carta/matita) lo studio non è riuscito a fornire una forte evidenza su quale modalità sia la più efficace. Si possono però ricavare i seguenti risultati facendo riferimento, in un caso ai dati emersi in relazione alle abilità linguistiche, e in un altro caso alle abilità cognitive. A livello linguistico il gruppo che ha effettuato la riabilitazione oralmente ha mostrato stabilità linguistica; come anche l'intervento somministrato tramite computer, ma con un leggero peggioramento nella ripetizione verbale; mentre l'intervento effettuato con "carta e matita" ha mostrato miglioramenti nelle abilità direttamente allenate, come la ripetizione verbale e la *phonemic correlation*. A sostegno dell'efficacia di un intervento al computer Manenti R. et al. (2020) hanno mostrato nel loro studio miglioramenti nella memoria, nel linguaggio e nelle abilità visuo-costruttive dopo il trattamento tramite un nuovo sistema di riabilitazione cognitiva che prevede l'utilizzo della realtà virtuale faccia a faccia (VRRS). Un altro software utilizzato, che ha portato risultati rilevanti, è il programma di formazione cognitiva multidominio basato su computer (RehaCom); questo ha avuto un impatto significativo sulla *delayed memory*, sul riconoscimento delle parole, sulla denominazione, sulla fluenza semantica, sull'attenzione, sulla velocità di elaborazione e sulle funzioni esecutive (Nousia A. et al., 2021). Inoltre, nello studio di Mendoza Laiz N. et al. (2018) sono stati osservati miglioramenti in diversi aspetti neuropsicologici dopo il *training* cognitivo effettuato mediante l'interfaccia "BCI" al computer e la piattaforma "NeuroUp". Il gruppo con un range d'età che va dai 61 ai 69 anni ha ottenuto, dopo il trattamento, miglioramenti nei punteggi della batteria neuropsicologica "Luria-DNA" (Rueda-Revè L et al., 2017) nel riconoscimento delle immagini, nella percezione visiva, nella memoria immediata, nell'orientamento spaziale, nel linguaggio ricettivo, nel discorso espressivo e nei concetti, mentre il gruppo con un range d'età che va dai 70 agli 81 anni ha ottenuto solo miglioramenti

significativi nel riconoscimento delle immagini e nei concetti. I dati sintetizzati sulla tipologia di intervento e sui risultati sono presenti nella tabella 6 tra gli allegati.

#### **4.3 Studi inclusi: *Alzheimer's disease* (AD)**

La popolazione di seguito raggruppata ha una diagnosi di Alzheimer o probabile Alzheimer nella maggior parte degli studi secondo i criteri della NINCDS-ADRDA (McKhann G. et al., 1984, 2011).

Gli articoli totali inclusi tenendo conto delle caratteristiche PICO sono 25. Inoltre, Tra i 25 articoli è stato incluso anche uno studio nel quale l'intervento è svolto da psicologi e terapisti della riabilitazione, specializzati nella riabilitazione cognitiva, nonostante non abbiano precisato che il terapeuta sia un logopedista.

I 25 articoli selezionati sono stati pubblicati tra il 2001 e il 2024. Tra gli studi, si individuano 5 revisioni della letteratura, 1 metanalisi e 1 revisione sistematica e metanalisi, 4 studi randomizzati controllati, 4 studi sperimentali, 3 studi pilota, 3 casi studio, 2 indagini preliminari, 1 studio qualitativo e 1 studio multicentrico sperimentale (vedi tabella 9).

Rispetto alle caratteristiche dei partecipanti, vengono considerate: la gravità, la numerosità, l'età e il genere; vengono inoltre considerati: la durata e il numero delle sedute, la tipologia di intervento, i risultati.

##### **4.3.1 Caratteristiche dei partecipanti**

Dalla raccolta dati emerge che in 9 articoli su 25 non vengono riportate tutte le caratteristiche dei partecipanti scelte per questa revisione. Si possono però individuare i seguenti dati:

- Popolazione: la numerosità dei partecipanti è riportata in 19 studi e varia da un minimo di un partecipante a un massimo di 165 partecipanti; 9 studi hanno previsto un gruppo di controllo.
- Età: in 8 studi non è stata indicata l'età dei partecipanti, nei restanti 17 il range va dai 50 ai 90 anni.
- Sesso: quando segnalato (17 studi su 25 selezionati), nella media sono state coinvolte più partecipanti femmine che maschi.
- Diagnosi: 4 studi hanno coinvolto persone con una diagnosi di Alzheimer probabile, 4 studi con una diagnosi di Alzheimer precoce e il restante con una diagnosi di Alzheimer.

- Stadio della malattia: solo in 4 studi non è stato riportato lo stadio della malattia; mentre dei restanti è indicato lo stadio della malattia che va da lieve a severa o specificato il punteggio del *Mini Mental State Examination* (MMSE) che va da un minimo di 3,43 a un massimo di 29 punti. 4 studi hanno tenuto conto di tutti i livelli di gravità della malattia (fase lieve, moderata e severa.), 3 studi di una fase lieve, 9 di una fase lieve-moderata, uno studio di una fase moderata, 2 di una fase moderata-severa e 2 di una fase severa.

Per avere un quadro più specifico per ogni articolo, sono stati riportati tutti i dati nella tabella 7.

Tabella 7: caratteristiche dei partecipanti

	<b>Numerosità popolazione</b>	<b>Drop out</b>	<b>Età</b>	<b>Sesso</b>	<b>Diagnosi</b>	<b>Stadio della malattia</b>	<b>Gruppi di controllo</b>
<b>Parlak MM et al., (2024)</b>	gruppo di studio: 16	-	media gruppo di studio: 75.00	gruppo di studio: 7M, 9F	AD	gruppo di studio: -6 con gravità lieve -6 con gravità moderata -4 con gravità severa	si
	gruppo di controllo: 16		media gruppo di controllo: 74.63	gruppo di controllo: 6M, 10F		gruppo di controllo: -6 con gravità lieve -6 con gravità moderata -4 con gravità severa	
<b>Georgopolou EN et al.,(2023)</b>	gruppo C-BCT: 12	pre trattamento: 22	media gruppo C-BCT: 75.20	gruppo C-BCT: 3M, 7F	AD precoce	media MoCa gruppo C-BCT: 17.00	si
	gruppo P-PCT: 11	post trattamento: 3	media gruppo P-PCT: 75.00	gruppo P-PCT: 3M, 7F		media MoCa gruppo P-PCT: 16.30	
<b>Dimachis et al., (2022)</b>	165	-	>60	-	AD	lieve-moderato	si
<b>Lee MS e</b>	gruppo AD	-	media gruppo	gruppo AD	demenza	media MMSE gruppo AD	si

<b>Kim BS (2021)</b>	lieve: 21		AD lieve: 75.43	lieve: 10M, 11F	AD	lieve: 18.90	
	gruppo AD moderato: 18		media gruppo AD moderato: 76.89	gruppo AD moderato: 7M, 11F		media MMSE gruppo AD moderato: 13.50	
	gruppo di controllo: 18		media gruppo di controllo: 76.94	gruppo di controllo: 9M, 9F		media MMSE gruppo di controllo: 25.33	
<b>Quail Z et al., (2020)</b>	1	-	70	F	AD	grado severo media MMSE: 11	no
<b>Beales A et al., (2019)</b>	2	-	media 86, 60	1M, 1F	AD	-	no
<b>Nousia A et al., (2018)</b>	gruppo <i>MCT program</i> : 25	-	gruppo <i>MCT program</i> : 76.24	gruppo <i>MCT program</i> : 9M, 16F	AD precoce	media MoCA gruppo <i>MCT program</i> : 16.76	si
	gruppo di controllo: 25		gruppo di controllo: 76.32	gruppo di controllo: 5M, 20F		media MoCa gruppo di controllo : 16.00	
<b>Morello ANDC et al., (2017)</b>	-	-	-	-	AD	- 50% della popolazione coinvolta allo stadio lieve -36.84% da lieve a moderato -5% moderato -5% da moderato a severo -5% severo	no
<b>Flanagan KJ n et al., (2016)</b>	2	-	65, 74	2M	AD	MMSE 15, 18	no
<b>Cavallo M et al.,</b>	<i>experimental group</i> :	<i>experimental group</i> dopo	media <i>experimental</i>	<i>experimental group</i> :	AD precoce	media MMSE <i>experimental group</i> :	si

<b>(2016)</b>	40	il <i>follow up</i> : 2	<i>group</i> : 76.50	13M, 27F		22.65	
	gruppo di controllo: 40	gruppo di controllo dopo il <i>follow up</i> : 2	media gruppo di controllo: 76.33	gruppo di controllo: 16M, 24F		media MMSE gruppo di controllo: 23.05	
<b>Fried-Ok en M et al.,( 2015)</b>	82	-	media 78 range: 55-94	28M, 54F	probabile AD	lieve-moderato	no
<b>Fried-Ok en M et al., (2015)</b>	-	-	-	-	AD e probabile AD	non specificato	no
<b>Baglio F et al., (2015)</b>	gruppo tMST: 28	8	media gruppo tMST: 75.61	gruppo tMST: 13M, 15F	AD	lieve- moderato media MMSE gruppo tMST 21.54	si
	gruppo ntMST: 24		range 65-85 media gruppo ntMST: 76.50	gruppo ntMST: 10M, 14F		lieve- moderato media MMSE gruppo ntMST 22.04	
<b>Jelcic N et al., (2014)</b>	gruppo teleriabilitazione LSS: 7	-	gruppo teleriabilitazione LSS: 86	gruppo teleriabilitazione LSS: 2M , 5F	AD precoce	media MMSE gruppo teleriabilitazione LSS: 23.7	si
	gruppo intervento diretto LSS: 10		gruppo intervento diretto LSS: 82.7	gruppo intervento diretto LSS: 3M, 7F		media MMSE gruppo intervento diretto LSS: 24.9	
	gruppo <i>unstructured</i>		gruppo <i>unstructured</i>	gruppo <i>unstructured</i>		media MMSE gruppo <i>unstructured</i>	

	<i>cognitive treatment UCS</i> controllo: 10		<i>cognitive treatment UCS</i> controllo: 82.3	<i>cognitive treatment UCS</i> controllo: 1M, 9F		<i>cognitive treatment UCS</i> controllo: 24.8	
<b>Lancioni GE et al., (2014)</b>	8	post trattamento 1	range 77-89 media 83	7 F, 1 M	AD	moderato MMSE range 10-17 media 13	no
<b>Oren S et al., (2014)</b>	-	-	-	-	AD	lieve, lieve- moderato e severo	si
<b>Woodward M (2013)</b>	-	-	-	-	AD	-	no
<b>Noonan KA et al., (2012)</b>	8	-	-	-	AD	grave anomia media Boston Naming Test: 25,25 MMSE media: 17,87 range 9-26	no
<b>Ramstrom I (2011)</b>	5	-	range 54-69 media: 64	-	AD	lieve- moderato MMSE range 22-24	no
<b>Mahendra Ne Arkin SM (2004)</b>	24	-	range 54-88 media: 78.8	8 M, 16 F	AD	lieve-moderato MMSE range 15-29 media: 23.4	no
<b>Mahendra Ne Arkin SM (2003)</b>	24	dopo 4 anni: 20	range 54-86  4 rimasti: range 59-86	1 M, 3 F	AD	lieve- moderato MMSE range 15-29  4 rimasti: range 17-29	no
<b>Small JA et al., (2003)</b>	18	-	media: 72 range 59-87	8 M, 10 F	possibile o probabile AD	da lieve a basso moderato MMSE media 20.3 range 12-27	no

<b>Ousset PJ et al., (2002)</b>	gruppo LT: 8	-	media gruppo LT: 67.7	gruppo LT: 5 M, 3 F	AD probabile	media MMSE gruppo LT: 21.2	si
	gruppo occupazionale: 8		media gruppo occupazionale: 73.8	gruppo occupazionale: e: 3 M, 5 F		test di denominazione gruppo LT: 84.6	
<b>Mahendra N (2001)</b>	-	-	-	-	AD	-	no
<b>Hopper T (2001)</b>	-	-	-	-	AD e <i>caregiver</i>	-	no

#### 4.3.2 Durata e numero delle sedute

Data la variabilità degli interventi riabilitativi proposti, anche la durata e il numero delle sedute risultano diversificati ed eterogenei tra loro. Nella tabella sottostante si possono individuare i dati per ciascun trattamento (tabella 8). Non è stato riportato il dato quando questo non era presente nello studio o quando lo studio era una revisione (è stata indicata però la presenza dei dati quando questi erano riportati per singolo studio nella revisione).

Tabella 8: durata e numero delle sedute

	<b>Durata e organizzazione della seduta</b>	<b>Numero e frequenza delle sedute</b>	<b>Follow up</b>
<b>Parlak MM et al., (2024)</b>	Reminiscenza: 30 minuti (2 volte a settimana) e Utilizzo dell'applicazione: 60 minuti (3 volte a settimana)	5 volte a settimana per 7 settimane	-

<b>Georgopoulou EN et al., (2023)</b>	Gruppo C-BCT: 60 minuti a seduta	30 sedute circa 2 volte a settimana per 15 settimane	-
	Gruppo P-PCT: 60 minuti a seduta	30 sedute circa 2 volte a settimana per 15 settimane	
<b>Dimachi S et al., (2022)</b>	45 minuti a seduta	16 sedute di <i>training</i> 1 volta a settimana in ambulatorio	Dopo 3 mesi
	45 minuti a seduta in ambulatorio e 45 minuti a seduta a casa	16 sedute di <i>training</i> 1 volta a settimana in ambulatorio e 1 volta a casa	
	45 minuti a seduta in ambulatorio e 45 minuti a seduta a casa	16 sedute di <i>training</i> 1 volta a settimana in ambulatorio e 3 volte a settimana a casa	
<b>Lee MS e Kim BS (2021)</b>	Protocollo di intervento sulla memoria di lavoro 30-40 minuti a seduta	Protocollo di intervento sulla memoria di lavoro 18 sedute 2-3 volte a settimana	Dopo 3 mesi
<b>Quail Z et al., (2020)</b>	- 30 minuti a seduta <i>Validation Therapy</i> -20 minuti a seduta <i>Music therapy</i> - 40 minuti a seduta <i>Art therapy</i> -30 minuti a seduta <i>Reminiscence therapy</i> -20 minuti a seduta <i>Talking therapy</i> -10 minuti a seduta <i>Reality orientation</i> -20 minuti a seduta <i>Cognitive training</i> -30 minuti a seduta <i>Smell therapy</i> -30 minuti a seduta <i>Food therapy</i> -30 minuti a seduta <i>Sensory stimulation</i> -30 minuti a seduta <i>Garden Therapy</i> -20 minuti a seduta <i>Physiotherapy</i>	-43 sedute <i>Validation Therapy</i> -46 sedute <i>Music therapy</i> - 35 sedute <i>Art therapy</i> -66 sedute <i>Reminiscence therapy</i> -51 sedute <i>Talking therapy</i> -49 sedute <i>Reality orientation</i> -122 sedute <i>Cognitive training</i> -9 sedute <i>Smell therapy</i> -27 sedute <i>Food therapy</i> -14 sedute <i>Sensory stimulation</i> -13 sedute <i>Garden Therapy</i> -5 sedute <i>Physiotherapy</i>  nell'arco di 4 anni (dal 2016 al 2019)	-
<b>Beales A et al., (2019)</b>	10-20 minuti di intervista registrata	-	-
<b>Nousia A et al., (2018)</b>	60 minuti a seduta di <i>training</i> cognitivo multi-dominio:	30 sedute 2 volte a settimana per 15 settimane	-

	-30 minuti <i>training</i> al computer -30 minuti di esercizi linguistici con carta/matita		
<b>Morello ANDC et al., (2017)</b>	Inserita per ogni studio all'interno di tabelle	Inserita per ogni studio all'interno di tabelle	Presente tra i risultati
<b>Flanagan KJ n et al., (2016)</b>	90 minuti a seduta: -40 minuti denominazione -pausa ogni 10 minuti	10 sedute per 3-4 settimane	Dopo 6 settimane dal trattamento
<b>Cavallo M et al., (2016)</b>	30 minuti a seduta	36 sedute 3 volte a settimana per 12 settimane consecutive	Dopo 6 mesi
<b>Fried-Oken M et al., (2015)</b>	-	-	-
<b>Fried-Oken M et al., (2015)</b>	-	-	-
<b>Baglio F et al., (2015)</b>	150 minuti a seduta: -45 minuti <i>Reality Orientation</i> ed esercizi cognitivi -30 minuti attività fisica -30 minuti attività occupazionali della vita quotidiana -45 minuti attività ricreativa	30 sedute 3 volte alla settimana per 10 settimane	Dopo 22 settimane dal trattamento
<b>Jelic N et al., (2014)</b>	60 minuti a seduta	2 volte a settimana per 3 mesi	-
<b>Lancioni GE et al., (2014)</b>	5 minuti a seduta	102-129 sedute 3-4 volte al giorno	-
<b>Oren S et al., (2014)</b>	Inserita per ogni studio all'interno di tabelle	Inserita per ogni studio all'interno di tabelle	-
<b>Woodward M (2013)</b>	-	-	-
<b>Noonan KA et</b>	40-60 minuti a seduta	10 sedute	-

<b>al., (2012)</b>		2 volte a settimana per 5 settimane	
<b>Ramstrom I (2011)</b>	<i>Training</i> di stimolazione e attivazione (SAT) 30-60 minuti a seduta	2 volte a settimana durante 12 mesi	-
<b>Mahendra N e Arkin SM (2004)</b>	90-150 minuti a seduta: -esercizio fisico -esercizi di stimolazione del linguaggio e 90-120 minuti a seduta: <i>-Partner volunteer work</i> -attività ricreativa o culturale -camminata veloce	Circa 10 sedute per semestre 1 volta a settimana per 10 settimane a semestre di esercizi fisici e linguistici  Circa 10 sedute per semestre 1 volta a settimana per 10 settimane a semestre di attività comunitaria  Nell'arco di 5 anni	-
<b>Mahendra N e Arkin SM (2003)</b>	120-150 minuti a seduta: -esercizio fisico -esercizi di stimolazione del linguaggio e 90-120 minuti a seduta: -attività comunitaria	Circa 10 sedute per semestre 1 volta a settimana per 10 settimane a semestre di esercizi fisici e linguistici  Circa 10 sedute per semestre 1 volta a settimana per 10 settimane a semestre di attività comunitaria  Nell'arco di 4 anni	-
<b>Small JA et al., (2003)</b>	-	-	-
<b>Ousset PJ et al., (2002)</b>	Gruppo <i>Lexical therapy (LT)</i> 45 minuti a seduta -terapia lessicale	16 sedute 1 volta a settimana (2 settimane di pausa dopo 8 sedute)	-
	Programma occupazionale 45 minuti a seduta -disegno, ceramica e conversazione	16 sedute 1 volta a settimana (2 settimane di pausa dopo 8 sedute)	
<b>Mahendra N (2001)</b>	-	-	-
<b>Hopper T (2001)</b>	-	-	-

### 4.3.3 Tipologia di intervento

Nella presente letteratura sono stati individuati trattamenti cognitivi e linguistici e strategie comunicative da mettere in atto con persone che vivono con l'Alzheimer. Ciò che si osserva maggiormente sono attività proposte al computer, programmi e software da utilizzare in alternativa alla somministrazione tramite carta/matita.

In uno studio randomizzato controllato recente, è stata proposta un'applicazione che include un approccio olistico focalizzato sull'intervento cognitivo-comunicativo per disturbi sia cognitivi che comunicativi in tutte le fasi dell'*Alzheimer's Disease* (lieve, moderata e severa) (Parlak M.M. et al. 2024). Altri studi si sono concentrati sull'attività da proporre al computer come:

- terapia della reminiscenza per favorire il coinvolgimento verbale su una serie di esperienze di vita/argomenti precedentemente selezionati, interagendo con una voce sul computer preselezionata (Lancioni G.E. et al. 2014);
- *training* cognitivo che coinvolge la memoria, le funzioni esecutive, la velocità di elaborazione, le abilità visuo spaziali utilizzando il software *Happyneuron Professional* (Dimachki S. et al. 2022);
- *training* cognitivo strutturato al computer seguito da un neuropsicologo ed effettuato sul software Brainer1, appositamente progettato da un gruppo di esperti costituito da neuropsicologi, neurologi e logopedisti (Cavallo M. et al., 2016);
- *training* cognitivo multi-dominio (MCT) mediante il software RehaCom (disponibile in commercio), con formazione cognitiva in diversi domini con enfasi sulla memoria episodica e *delayed memory*, sull'attenzione, sulla velocità di elaborazione e sulle funzioni esecutive (Nousia A. et al. 2018);
- programma di stimolazione e attivazione (SAT) che comprende il *training* cognitivo (sulla memoria, sul linguaggio -selezionando esercizi dal programma Lexia- e sull'orientamento), il *training* sociale (conversazione e interazione sociale) e l'allenamento fisico (funzione motoria e rilassamento) e nello specifico nel *training* cognitivo (Ramstrom I., 2011).

In uno studio preliminare recente, (Georgopoulou E.N. et al., 2023) hanno messo a confronto il *training* cognitivo al computer e quello completato tramite carta/matita

Si possono osservare anche interventi più specificamente linguistici, che si focalizzano sul linguaggio e sulla comunicazione. Morello A.N.D.C. et al., (2017) nella loro revisione sistematica hanno individuato interventi che coinvolgono più abilità cognitive (incluso il linguaggio), attività linguistiche integrate con attività fisiche, terapie

lessicali-semantiche, attività comunicative strumentali da utilizzare quotidianamente, *training* comunicativo dei *caregiver*, interventi basati esclusivamente sull'interazione conversazionale e utilizzo di *memory card* durante la conversazione. In particolare, vengono promosse attività linguistiche come terapie lessicali (Ousset P.J. et al., 2002), stimolazioni lessicali-semantiche mediante la tele-riabilitazione (Jelcic N. et al., 2014), interventi di recupero lessicale coinvolgendo persone con diagnosi di Alzheimer e i loro familiari (Beales A. et al., 2019) o *training* sulle caratteristiche semantiche (*Semantic Feature*) per il trattamento dell'anomia (Flanagan K.J. et al., 2016).

In un'altra revisione invece, si discute sulla necessità di avere un trattamento efficace a livello linguistico-comunicativo, ipotizzando l'utilizzo di tecniche di stimolazione cognitivo-linguistica (Woodward, 2013). Recentemente uno studio si è concentrato sull'*outcome* a livello linguistico, avvalendosi di un intervento cognitivo basato sulla memoria di lavoro (Lee M.S. e Kim B.S., 2021).

Per quanto riguarda l'aspetto comunicativo in letteratura si possono riscontrare strategie interne ed esterne (come CAA) per la comunicazione (Fried-Oken M. et al., 2015, Rozanne Wilson et al., 2013, Small J.A. et al., 2003, Hopper J. 2001) e argomenti e parole da utilizzare in una conversazione (Fried-Oken M. et al., 2015). Un'altra categoria indagata è l'apprendimento con o senza errori per il riapprendimento del nome degli oggetti (Noonan K.A. et al., 2012).

Oren S. et al. (2014), nella loro revisione hanno indagato gli effetti dello *Spaced Retrieval Training* (SRT) sulla memoria semantica nelle persone con *Alzheimer's Disease* (AD) o disturbo correlato.

Vengono inoltre proposti interventi multimodali non farmacologici che fanno riferimento a programmi di assistenza sociale multicomponente (Quail Z. et al., 2020), terapia di gruppo con stimolazione multidimensionale che coinvolge i *caregiver* (Baglio F. et al., 2015) e attività che comprendono esercizi fisici, interventi linguistici e sociali, effettuate da studenti volontari, che per la parte cognitivo-linguistica sono supervisionati da logopedisti, secondo il programma: Elder Rehab (Mahendra N. e Arkin S.M., 2004; Mahendra N. e Arkin S.M., 2003).

#### **4.3.4 Risultati**

Dall'analisi effettuata su pazienti con diagnosi di Alzheimer emerge un particolare focus su interventi proposti al computer. I risultati portano allo sviluppo di nuovi programmi e software che prevedono in alcuni casi un'interfaccia che utilizza una voce

naturale. Uno studio randomizzato controllato riporta lo sviluppo di un software da utilizzare a casa, mirato sugli aspetti cognitivi-linguistici il quale, ha portato a dei miglioramenti nelle abilità cognitivo-linguistiche anche in partecipanti con Alzheimer severo; dopo 7 settimane, il punteggio totale del MMSE è aumentato da  $15,38 \pm 5,80$  a  $19,56 \pm 5,76$  nel gruppo di studio e diminuito da  $16,13 \pm 5,65$  a  $15,19 \pm 5,46$  nel gruppo di controllo; nello specifico il gruppo di studio in fase lieve ha mostrato un aumento statisticamente significativo nell'orientamento, nell'attenzione e nel punteggio del MMSE, i partecipanti al gruppo di studio in fase moderata hanno ottenuto punteggi statisticamente significativi sull'orientamento, il linguaggio e al MMSE totale e anche nel gruppo di studio in fase grave di malattia (Parlak M.M. et al., 2024). A sostegno dei programmi assistiti da computer anche nello studio di Lancioni G.E. et al., (2014) i risultati indicano che una strategia di intervento in linea con i principi di base della terapia della reminiscenza, implementata attraverso un semplice programma al computer è stata vantaggiosa per sette degli otto pazienti coinvolti nello studio su persone con AD moderata. Anche nello studio multicentrico sperimentale di Dimachki S. et al. (2022) sono stati testati gli effetti del *training* cognitivo al computer in persone con AD in una fase da lieve a moderata, tramite il programma *Happyneuron Pro*; i risultati hanno fornito indicazioni positive circa l'utilità di questo tipo di programma di allenamento.

Inoltre, si sono osservati miglioramenti nella comunicazione verbale, nella denominazione, nella fluenza semantica e nell'attenzione/velocità di elaborazione anche dopo il *training* multi-dominio cognitivo al computer (MCT) (Nousia A. et al., 2018).

Nello studio pilota di Ramstrom I. (2011) ogni partecipante coinvolto ha ottenuto dei miglioramenti dopo un programma di stimolazione-attivazione mediante l'utilizzo di un computer per un anno: un paziente ha ottenuto notevoli miglioramenti nel linguaggio spontaneo, soprattutto nel comporre narrazioni scritte, un altro paziente ha migliorato la sua capacità di interpretare testi sintatticamente complessi e la capacità di ricordare il testo, mentre un altro ancora ha preservato il profilo linguistico.

Nel confronto fra un intervento di *training* cognitivo al computer e uno effettuato tramite carta/matita, i risultati dimostrano che diverse attività di *training* cognitivo hanno un impatto differente sugli aspetti cognitivi e linguistici nelle fasi lievi in pazienti AD. Nel trattamento attuato tramite mezzi informatici, si sono osservati miglioramenti significativi sulla *delayed memory*, nella memoria di lavoro e in quella a breve termine e sulle abilità linguistiche; nel trattamento con "carta e matita", si sono dimostrati

significativi miglioramenti sulla cognitività globale, sulla *delayed memory*, sull'attenzione, sul linguaggio, sulle abilità visuospatiali, sulle funzioni esecutive e sulle abilità funzionali (Georgopoulou E.F. et al., 2023).

Nella letteratura si possono riscontrare anche numerose ricerche sugli interventi linguistici. Nelle ultime revisioni sugli interventi linguistici non farmacologici gli studi hanno mostrato maggiori livelli di prove con gli interventi lessicali-semantiche e quelli con linguaggio integrato alle attività fisiche. Mancano ulteriori indagini su alcuni tipi di intervento che hanno dato risultati positivi come gli approcci che utilizzano schede per la memoria durante la conversazione, la formazione di *caregiver* sulla comunicazione e formazione sugli strumenti comunicativi (Morello A.N.D.C. et al., 2017, Woodward M., 2013). Come già riportato (Abrahams & Camp, 1993; Camp, 1989), nello studio di Ousset P.J. et al., (2002) sottolineano l'importanza di una terapia specifica per il linguaggio e in particolare per le difficoltà nel recupero lessicale (anomie). Per il trattamento dell'anomia è stato proposto anche il trattamento delle caratteristiche semantiche (*semantic feature*) il cui apprendimento di parole specifiche è stato mantenuto anche 6 settimane dopo il trattamento (Flanagan K.J. et al., 2016).

Considerando specifici domini cognitivi, anche dopo il trattamento lessicale semantico LSS-terapiabilitativo le abilità linguistiche sono risultate significativamente migliorate (Jelicic N. et al., 2014). In un altro studio, allo stesso modo, si sono ottenuti miglioramenti sulla produzione linguistica; un totale di 39 pazienti con AD, 21 con AD lieve e 18 con AD moderato, e 18 controlli normali sono stati sottoposti a 18 sedute di intervento sulla memoria di lavoro e i partecipanti con AD lieve hanno ottenuto un punteggio più alto rispetto al gruppo con AD di grado moderato (Lee M.S. e Kim B.S., 2021).

Tra le strategie comunicative efficaci che riducono le interruzioni nella comunicazione, utilizzate dai *caregiver* nei confronti di pazienti con AD moderata, sono state individuate queste: uso di una proposizione alla volta; uso delle domande a risposta chiusa; uso della ripetizione parafrasata; uso di due proposizioni; e uso della verifica alle domande e commenti incoraggianti (Rozanne Wilson et al., 2013, Small J.A. et al., 2003, Hopper T. 2001). Inoltre, in uno studio sono stati identificati 60 argomenti di conversazione e raggruppati in 9 temi comuni preferiti da persone che vivono con Alzheimer e questi sono: Hobby, Famiglia, Viaggi, lavoro, casa/luoghi in cui ho vissuto, sport/fitness, religione, animali e guerra mondiale (Fried-Oken M. et al., 2015).

Sono citati nello studio di Fried-Oken M. et al., (2015), Fried-Oken e colleghi (2012) che hanno dimostrato che le persone con AD moderato potrebbero migliorare la conversazione verbale su argomenti personali e contestualmente rilevanti avvalendosi di supporti comunicativi come CAA, purché gli individui siano sufficientemente formati su come utilizzarli; inoltre, possono trarre beneficio da input multimodali (ad esempio scrivere parole chiave, visualizzare testi o oggetti) durante le fasi iniziali e intermedie della malattia per supportare la comunicazione ricettiva (Ho, Weiss, Garrett e Lloyd, 2005; Lasker et al., 1997). Per quanto riguarda l'apprendimento con e senza errori, non ci sono prove di un vantaggio selettivo di un apprendimento rispetto all'altro, ma entrambe le tecniche si sono rivelate ugualmente efficaci.

Dai dati raccolti in questa revisione, alcuni gruppi di ricerca hanno deciso di proporre protocolli multidimensionali di trattamento per le persone con diagnosi di Alzheimer, basati sull'ipotesi che questo tipo di approccio sia il più adatto per migliorare la loro condizione in diversi ambiti patologici. Nell'articolo di Baglio F. et al., (2015) viene descritto uno studio singolo cieco randomizzato mirato a chiarire l'efficacia di un programma di stimolazione multidimensionale (MST) in pazienti ambulatoriali affetti da AD nella fase lieve-moderata della malattia, includendo anche la risonanza magnetica funzionale (fMRI) come misura di esito per osservare l'efficacia del trattamento. Dai risultati emerge un miglioramento nei domini del linguaggio e della memoria nelle sottoscale del ADAS-Cog nel gruppo tMST, confermato dal fMRI che ha mostrato un significativo aumento delle attivazioni correlato all'intervento nella corteccia temporale superiore bilaterale (BA 22/41), nel talamo e nella corteccia insulare anteriore.

Anche uno studio pilota, che coinvolge studenti e volontari seguiti da professionisti nel programma "Elder Rehab", fornisce prove preliminari dell'efficacia di un intervento che comprende più attività (esercizio fisico, allenamento della memoria e stimolazione del linguaggio) (Mahendra N. e Arkin S.M., 2003; Mahendra N. e Arkin S.M., 2004); così come un programma di assistenza sociale multicomponente per il Disturbo Neurocognitivo Maggiore basato sulla comunità descritto in un caso clinico ha consentito a un paziente socialmente isolato con AD di ridurre il suo isolamento sociale, migliorare il tono dell'umore e prevenire il declino cognitivo (Quail Z. et al., 2020).

Da una revisione sistematica svolta sul *Spaced Retrieval training* (SRT) i risultati indicano che questa è una tecnica efficace di allenamento della memoria semantica per le persone con AD e, di conseguenza, vengono suggerite raccomandazioni per

implementare la SRT in contesti pratici; inoltre suggeriscono una ricerca continua in questo ambito per affrontare le limitazioni e le lacune nell'attuale letteratura, inclusa la variabilità nei protocolli SRT, gli effetti della gravità del Disturbo Neurocognitivo Maggiore sui risultati dell'apprendimento, gli effetti di mantenimento, la generalizzazione e il ruolo dell'apprendimento esplicito e implicito nella SRT (Oren S. et al., 2014). I dati sintetizzati sulla tipologia di intervento e sui risultati sono presenti nella tabella 9 tra gli allegati.

#### **4.4 Studi inclusi: *Vascular Dementia* (VD)**

Solo uno studio si è concentrato esclusivamente sulla VD, pubblicato nel 2011; ed è stato incluso in questa revisione perché coerente con i criteri PICO.

##### **4.4.1 Caratteristiche dei partecipanti**

Nello studio è stato incluso un solo partecipante, con una storia di 10 anni di infarti ischemici multipli di piccoli vasi e una familiarità per CADASIL, con diagnosi genetica confermata di arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia, meglio nota come CADASIL. Quando è stato svolto lo studio il partecipante aveva 58 anni.

##### **4.4.2 Durata e numero delle sedute**

Il partecipante dello studio ha ricevuto un trattamento cognitivo con sedute della durata di 90 minuti, due volte a settimana, e ha svolto ulteriori 60 minuti di pratica giornaliera a domicilio richiesti, per un periodo di 10 settimane.

##### **4.4.3 Tipologia di intervento**

Lo studio ha utilizzato una versione modificata dell'”*Attention Process Training- II*” (APT-II; Sohlberg, Johnson, Paule, Raskin e Mateer, 2006) con un individuo con CADASIL in fase iniziale. Il modello di trattamento del programma segue il paradigma della stimolazione o del *training* cognitivo strutturato, simile a quanto osservato nella letteratura sul *training* cognitivo MCI (ad esempio, Jean et al., 2010).

APT-II prende di mira i processi cognitivi che sono vulnerabili anche nelle prime fasi del declino cognitivo associato a CADASIL.

##### **4.4.4 Risultati**

Poiché il partecipante trovava le sedute di test molto stressanti, nello studio hanno preso in considerazione come misure di risultato solo quei test in cui aveva mostrato difficoltà (ovvero i test con prestazioni inferiori alla norma) durante la valutazione pre-trattamento. Il partecipante ha mostrato un'adeguata progressione nel protocollo, evidenziando miglioramenti significativi nei test che misuravano capacità di attenzione e un notevole aumento della fiducia nelle proprie capacità cognitive. È importante notare che questi progressi sono stati mantenuti anche a 8 mesi dal trattamento (Jamie F. Mayer et al., 2012).

## Capitolo 5

### DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

#### 5.1 Discussione

Questa revisione sistematica ha messo in evidenza diversi tipi di interventi non farmacologici in persone con *Mild Cognitive Impairment (MCI)*, con *Alzheimer's disease (AD)* e *Vascular Dementia (VD)*. In totale sono stati inclusi 46 articoli, divisi poi in questo studio in base alla popolazione: partecipanti con diagnosi di demenza non specificata e partecipanti che includono più di un quadro tra quelli selezionati per questa revisione, partecipanti con *Mild Cognitive Impairment (MCI)*, partecipanti con *Alzheimer's Disease (AD)* e partecipanti con *Vascular Dementia (VD)*. Tale classificazione fa emergere una ridotta specificità dei trattamenti mettendo in luce studi che propongono un trattamento generico per persone con diagnosi di Disturbo Neurocognitivo Maggiore e Lieve.

Dai risultati degli studi raccolti in questa revisione, per i partecipanti con diagnosi di demenza non meglio specificata, vengono proposti interventi non farmacologici incentrati sugli aspetti comunicativi, interventi cognitivi e interventi multimodali.

Gli interventi non farmacologici incentrati sulla comunicazione rappresentano una ricca fonte di informazioni per la ricerca e la pratica, poiché mettono in luce, sia le sfide che le risorse delle persone con Disturbo Neurocognitivo Maggiore nell'interazione quotidiana. Un riscontro positivo da parte dei partecipanti è stato osservato con un recente programma, Com-mens, che ha lo scopo di aumentare la comprensione dei problemi di comunicazione in persone con demenza lieve-moderata (Olthof-Nefkens M.W.L.J. et al., 2023). Anche l'analisi della conversazione può avere implicazioni terapeutiche, non solo per migliorare la conversazione, ma anche per sostenere il benessere, l'identità e le relazioni; con un'attenzione non solo verso lo scambio di informazioni, ma anche sui diversi aspetti dell'interazione sociale. È importante quindi, considerare come il supporto dell'interlocutore possa influenzare le capacità di conversazione delle persone con demenza e il potenziale che ciò ha per lo sviluppo di interventi riabilitativi (Kindell J. et al., 2017; Beales A. et al., 2019). Runci S.J. et al., (2006) hanno altresì osservato che l'utilità dell'interazione verbale per le persone con demenza grave che presentano *destructive verbalizations* possa essere limitata. In ogni caso, emerge l'importanza di supportare le interazioni tra le persone con demenza e i loro partner comunicativi. La comunicazione aumentativa alternativa (CAA) è un campo scientifico di ricerca e pratica clinica che mira a mantenere la qualità della vita,

la partecipazione e l'impegno delle persone con Disturbo Neurocognitivo Maggiore utilizzando una varietà di strategie, tecniche e dispositivi di compensazione (American Speech–Language–Hearing Association (ASHA) 2019). May A.A. et al., (2019) nella loro revisione hanno sintetizzato le strategie e le tecniche di comunicazione aumentativa e alternativa per persone con Disturbo Neurocognitivo Maggiore, evidenziando le tendenze e le lacune delle attuali conoscenze.

Dalla letteratura emerge l'importanza dell'adattamento dei supporti alla comunicazione (compresi gli approcci *high-tech*, *low-tech* e *no-tech*), sia alle esigenze e alle capacità specifiche di ogni persona, sia alla progressione della malattia. Mancano però ulteriori ricerche sull'uso di strategie di CAA per sostenere le interazioni di persone che presentano diversi quadri clinici di Disturbo Neurocognitivo Maggiore (Fried-Oken M. et al., 2015; May A.A. et al., 2019).

In particolare, studi rivolti a persone con AD propongono l'utilizzo di dispositivi e app, come tablet con software di comunicazione aumentativa e alternativa, progettati per supportare la comunicazione, sostenendo al contempo il benessere emotivo e sociale anche per persone con malattia nella fase lieve-moderata (Fried-Oken M. et al., 2015). Inoltre, suggeriscono supporto mediante formazione e strategie per aiutare i *caregiver* a migliorare la comunicazione con la persona malata, creando un ambiente favorevole al dialogo, in particolare eliminando le distrazioni, utilizzando frasi semplici e domande con risposta binaria (si/no) (Small J.A. et al., 2003). La revisione di (Fried-Oken M. et al., 2015) ha inoltre messo in evidenza l'importanza del coinvolgimento diretto della persona che vive con *Alzheimer's Disease* nelle scelte degli argomenti e delle parole da utilizzare durante la conversazione, in modo da poter personalizzare al meglio il trattamento. I temi selezionati dai pazienti offrono una guida per la pianificazione del trattamento e per lo sviluppo della scheda di comunicazione. Gli argomenti scelti comprendono, ad esempio: hobby, famiglia, viaggi, lavoro, casa/luoghi in cui le persone hanno vissuto, sport/fitness, religione, animali e guerra.

Studi futuri che considerano la partecipazione sociale e le esigenze comunicative della persona, potrebbero essere utili per definire obiettivi che portino a risultati funzionali nella comunicazione (May A.A. et al., 2019).

Un'altra tipologia di intervento che emerge dall'analisi degli studi inclusi in questa revisione, è l'intervento cognitivo che viene suddiviso in tre tipologie: la stimolazione cognitiva, il *training* cognitivo e la riabilitazione cognitiva (Gupta A. et al., 2021; Li H. et al., 2011). Per la stimolazione cognitiva sono state testate numerose attività, tra cui la

terapia della reminiscenza e l'orientamento alla realtà, somministrate sia individualmente che in gruppo; i risultati riportano benefici sia per quanto riguarda aspetti legati alla socialità, sia per quanto riguarda la cognitività globale. La stimolazione cognitiva presenta le evidenze più solide tra le varie forme di intervento cognitivo (Gupta A. et al., 2021). A sostegno anche Carbone E. et al., (2021) e Capotosto E. et al., (2017) hanno osservato dei benefici sia a breve che a lungo termine (dopo 3 mesi dal trattamento) in persone con demenza lieve-moderata dopo un programma adattato in italiano di stimolazione cognitiva rispettivamente di 20 e 14 sedute, 2 volte a settimana per 45 minuti.

Il *training* cognitivo ha mostrato risultati promettenti in adulti anziani e persone con demenza lieve, mentre in persone con demenza moderata e severa produce effetti ancora da definire sulla cognizione globale e sulla fluenza semantica verbale (Gupta A. et al., 2021); nello specifico in persone con MCI i benefici a livello cognitivo si possono correlare con l'età (al di sotto dei 70 anni) e conseguentemente alla neuroplasticità. Nello studio di Mendoza Laiz N. et al., (2018) sono stati messi a confronto due gruppi, uno con un range d'età tra i 61 e i 69 anni e l'altro tra i 70 e gli 81 anni, il primo gruppo ha ottenuto miglioramenti significativi nel riconoscimento di immagini, nella percezione visiva, nella *immediate memory*, nell'orientamento spaziale, nel linguaggio ricettivo, nel linguaggio espressivo e nei concetti. Il secondo gruppo ha invece ottenuto miglioramenti significativi solo nel riconoscimento di immagini e nei concetti. Nousia A. et al., (2021) hanno analizzato i benefici di un *training* cognitivo multi-dominio al computer in persone con MCI e hanno osservato un miglioramento nelle prestazioni della *delayed memory*, nel riconoscimento di parole, nel *Boston Naming Test* (BNT) (Messinis L et al., 2013), nella fluenza semantica (SF) (Tombaugh TN et al., 1999), nel *Trail Making Test-A* (TMT-A) e *Trail Making Test-B* (TMT-B) (Vlahou, C.H e Kosmidis, M.H 2002); i risultati ottenuti sono promettenti per il futuro sviluppo di metodi di allenamento volti a rallentare il declino cognitivo nelle persone con MCI. A differenza di altri studi, Poptsi E. et al., (2019) hanno proposto un *training* cognitivo focalizzato sul linguaggio di persone con MCI amnesico; al termine delle sedute di *training*, il gruppo che ha effettuato il trattamento tramite carta e matita e oralmente ha mostrato prestazioni migliori rispetto al gruppo di controllo attivo e al gruppo di controllo nelle abilità di fluenza verbale. Per quanto riguarda il confronto tra la modalità al computer, carta/matita e orale, in questo studio non è stato possibile fornire una forte

evidenza riguardo a quale fra le diverse modalità di allenamento linguistico fosse la più efficace.

Tra gli studi inclusi in questa revisione sono stati indagati anche i *training* cognitivi per persone con AD in una fase lieve-moderata e la maggior parte di questi si è concentrata sulla modalità da remoto. I risultati dello studio sperimentale di Nousia A. et al., (2018) hanno riportato notevoli miglioramenti nella *delayed memory*, nelle abilità visuo-spaziali, nelle funzioni esecutive e nella memoria di lavoro dopo un intervento di *training* cognitivo multidominio. Il *training* cognitivo multidominio (MCT) offre un approccio computerizzato, personalizzato e di facile utilizzo per i pazienti con AD, che si concentra contemporaneamente su diversi domini; mancano però i dati del follow-up, che renderebbero lo studio più robusto e accurato.

Risultati simili sono emersi anche nello studio di Cavallo M. et al., (2016); dopo un intervento cognitivo strutturato computerizzato i punteggi dei test neuropsicologici come il *digit span forward*, il *digit span-backward* (Wechsler, D. 1987), il test di ripetizione di parole a due sillabe (Spinnler, H., & Tognoni, G. 1987), il *RBMT-story immediate*, il *RBMT-story delayed* (Wilson BA et al., 1985), il *Token test* (De Renzi, E., & Vignolo, L. A. 1962) e il *Brixton test* (Burgess, P., & Shallice, T. 1997), sono risultati significativamente migliori nei pazienti del gruppo sperimentale rispetto ai pazienti del gruppo di controllo. Inoltre, tali esiti sono stati mantenuti anche al follow-up dopo 6 mesi dal trattamento.

In un confronto tra un *training* cognitivo erogato al computer e uno tramite carta e matita (Georgopoulou E.N. et al., 2023) , è emerso che entrambe le modalità hanno effetti positivi su diversi domini cognitivi e linguistici in pazienti con AD. Quando il *training* è stato applicato con mezzi informatici, si sono osservati miglioramenti significativi sulla *delayed memory*, sulla memoria di lavoro e a breve termine e sulle abilità linguistiche; mentre per il *training* effettuato mediante carta e matita i risultati hanno dimostrato miglioramenti significativi della cognitività globale, della *delayed memory*, dell'attenzione, del linguaggio, delle abilità visuo-spaziali, delle funzioni esecutive e delle abilità funzionali.

Un altro intervento cognitivo emerso da questa revisione è la riabilitazione cognitiva; intervento orientato al paziente che affronta l'effetto della compromissione cognitiva sulle attività quotidiane, facilitando la capacità dell'individuo di svolgere le azioni desiderate mediante modifiche ambientali, strategie di compensazione, aiuti alla memoria e l'apprendimento procedurale delle abilità (Gupta et al., 2021). Per quanto

riguarda, invece, la teleriabilitazione, recenti studi hanno dimostrato miglioramenti clinici generalmente uguali a quelli indotti dai programmi di riabilitazione tradizionali faccia a faccia in persone con DNC (Cherney L.R. e van Vuuren S. 2012; Jelcic N. et al., 2014; Manenti R. et al., 2020). Emerge, tuttavia, negli studi analizzati una notevole variabilità rispetto alla frequenza e all'intensità delle sedute di trattamento: il numero delle sedute varia da un minimo di 24 per 2 volte a settimana a un massimo di 108 sedute 6 volte alla settimana, 3 volte al giorno.

In generale anche i risultati dello studio di Hopper T. et al., (2013) suggeriscono che gli interventi cognitivi come l'apprendimento senza errori, *spaced-retrieval training*, *vanishing cues* o le istruzioni verbali/*cueing* potrebbero essere un metodo potenzialmente efficiente per migliorare i deficit cognitivi-comunicativi nelle persone con *Alzheimer's Disease* o demenze correlate (Noonan K.A. et al., 2012; Oren S. et al., 2014).

In termini di efficacia, gli interventi focalizzati su aspetti lessicali e semantici e quelli che hanno combinato attività linguistiche con esercizi fisici hanno dimostrato un impatto positivo sulle abilità linguistiche delle persone con AD (Morello ANDCR et al., 2017). Nello studio di Ousset P.J. et al., (2002) è stato osservato però che in seguito ad un trattamento lessicale svolto nel corso di 16 sedute ed effettuato 1 volta a settimana per 45 minuti, il miglioramento è stato significativo solo per gli item inclusi nel protocollo di terapia linguistica, non vi è stata una generalizzazione significativa negli item non trattati. Nell'indagine preliminare condotta da (Flanagan K.J. et al., 2016) viene posta l'attenzione sul trattamento delle caratteristiche semantiche (*Semantic Feature*) per le difficoltà nel recupero lessicale, entrambi i partecipanti con Alzheimer hanno mostrato miglioramenti nella denominazione dopo il trattamento, uno di essi ha mantenuto gli effetti anche al follow-up dopo 6 settimane dal trattamento. Nello studio si osserva inoltre che la categoria semantica degli elementi trattati ha influenzato i risultati post-trattamento. I risultati sono coerenti con gli studi che hanno dimostrato i benefici dell'intervento diretto sulle abilità cognitive (Mahendra N. 2001), però il numero limitato dei partecipanti coinvolti rende lo studio poco significativo. Non è possibile formulare conclusioni definitive sulla durata degli effetti dell'intervento a causa della scarsità di studi che hanno effettuato follow-up. In generale, questo dato sottolinea la necessità di svolgere ulteriori ricerche che approfondiscano il mantenimento degli effetti post-intervento attraverso follow-up.

Tra gli interventi non farmacologici rivolti a persone con *Alzheimer's Disease* nella letteratura sono stati studiati i programmi multicomponentiali. Tra i trattamenti concomitanti più accreditati ci sono gli interventi cognitivi e l'attività fisica, in genere applicati con successo per migliorare le prestazioni cognitive e determinare modifiche funzionali e strutturali nel cervello. Tuttavia, rimangono poco chiari i parametri ottimali e il potenziale di questi strumenti nel favorire miglioramenti cognitivi e cambiamenti neurofisiologici a lungo termine (Cespón J. et al., 2018). Studi simili sono osservabili anche per persone con MCI; Campbell E.B. et al., (2023) hanno confrontato gli effetti di un trattamento composto da esercizio combinato di aerobica e resistenza e *training* cognitivo e attività in acqua, combinato con *training* cognitivo. I risultati dello studio mettono in evidenza che i partecipanti ad entrambi gli interventi combinati ottengono un miglioramento significativo nell'apprendimento e nella memoria ed i partecipanti che hanno effettuato attività in acqua ottengono risultati significativi anche nelle funzioni esecutive, nella velocità di elaborazione, nel linguaggio e nelle capacità visuospatiali.

Altre ricerche si sono concentrate sugli interventi composti da attività multimodali come il programma *Language-Enriched Exercise Plus Socialization* (LEEPS), riadattamento del programma *Elder Rehab* (Mahendra N. e Arkin S.M. 2003; Mahendra N. e Arkin S.M. 2004), pensato per persone con AD e disordini associati. Il protocollo LEEPS prevede sedute 1 o 2 volte a settimana che includono esercizio fisico e stimolazione del linguaggio intervallate da uscite sociali o di volontariato, condotte da un volontario addestrato (La Rue A. et al., 2015). Questi programmi, oltre ad essere costituiti da attività semplici e facili da imparare per i volontari, promuovono l'interazione sociale, sono coinvolgenti e piacevoli per i partecipanti. Lo studio pilota di La Rue A. et al., (2015) mette in evidenza che i partecipanti sono rimasti stabili per quanto riguarda la funzione cognitiva, l'umore e la forma fisica durante il follow-up dopo 11 mesi. Per entrambi i programmi, è fondamentale considerare che la natura multimodale dell'intervento, sebbene possa rappresentare un vantaggio in termini di impatto complessivo, complica la valutazione di quali elementi specifici dell'intervento possano avere effetti più significativi rispetto ad altri.

Un nuovo programma di assistenza sociale multicomponente è stato proposto recentemente anche da Quail Z. et al., (2020), che ha coinvolto una persona con *Alzheimer's Disease* di grado severo e ha ottenuto una maggiore partecipazione sociale nella comunità e conseguentemente il punteggio del MMSE è rimasto invariato.

Invece, per quanto riguarda persone con MCI, il programma *Creative Expressive Arts-based Storytelling* (CrEAS), che integra attività espressive verbali e non verbali, ha migliorato i risultati neuropsicologici e la qualità di vita delle persone coinvolte nello studio (Lin R. et al., 2022). Ulteriori studi multicentrici sono necessari per confermare i risultati attuali e comprendere i benefici clinici dell'intervento.

Anche l'approccio non farmacologico proposto da Baglio F. et al., (2015), il *Multidimensional Stimulation group Therapy* (MST) per persone con AD con severità da lieve a moderata, ha dimostrato di avere un impatto positivo sulle funzioni comportamentali e cognitive, rafforzando la motivazione dei pazienti e promuovendo l'uso delle funzioni residue, in accordo con l'affermazione "use it or lose it", ottenendo un miglioramento nelle sottoscale del linguaggio e della memoria dell' *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive* e un aumento delle attivazioni fMRI nelle aree cerebrali temporali, nella corteccia insulare destra e nel talamo. Ma tra questi studi multimodali, solo lo studio pilota di Ramstrom I. (2011) si è concentrato sul valutare unicamente lo sviluppo linguistico in persone con AD lieve e moderata, in seguito ad un programma di stimolazione, attivazione e allenamento (*Stimulation Activation Training programme*) composto da *training* cognitivo, *training* sociale (conversazione e interazione sociale) e *training* fisico, ottenendo benefici a livello comunicativo e linguistico dopo l'intervento. Manca però un gruppo di controllo per confrontare tali risultati.

### **Limiti**

Dalla raccolta dati effettuata per questa revisione, sono emerse alcune carenze metodologiche e mancanze dovute alla limitata quantità di studi focalizzati su interventi riabilitativi comunicativo-linguistici condotti da logopedisti. Le limitazioni metodologiche più frequenti includono:

- dimensioni esigue dei campioni
- mancanza di un gruppo di controllo per il confronto
- mancanza del numero e della durata del trattamento
- assenza di valutazione dello stadio della malattia
- assenza di un *follow up*

Il fatto di non includere un gruppo di controllo o di confronto non permette di concludere che la stabilità o il miglioramento dei risultati nel tempo siano attribuibili

all'intervento. Mentre l'assenza di un *follow up* non permette di verificare se i benefici a breve termine vengano mantenuti anche a lungo termine.

Inoltre, non è sempre specificato il terapeuta coinvolto nel trattamento non farmacologico; si fa riferimento ad un *rehabilitation therapist* o non è proprio citato e questo rende meno specifico l'intervento.

## 5.2 Conclusioni e raccomandazioni per la ricerca futura

In conclusione, questa revisione sistematica ha evidenziato la varietà e l'importanza degli interventi non farmacologici nella riabilitazione linguistica per persone con *Mild Cognitive Impairment (MCI)*, *Alzheimer's Disease (AD)* e *Vascular Dementia (VD)*. Da questa ricerca emergono infatti i seguenti interventi riabilitativi:

- gli interventi comunicativi: come il programma Com-mens (Olthof-Nefkens MWLJ, et al., 2023), focalizzati sull'aumento della comprensione dei problemi comunicativi nelle persone con demenza e l'analisi della conversazione (Kindell J. et al., 2017), riconosciuta per il suo potenziale terapeutico nel migliorare le interazioni e sostenere il benessere della persona;
- la comunicazione aumentativa e alternativa (CAA): approccio che propone di mantenere la qualità della vita della persona attraverso tecniche e dispositivi. Si sottolinea l'importanza di adattare gli strumenti alle esigenze specifiche del paziente, anche in base alla progressione della malattia (May A.A. et al., 2019; Fried-Oken M. et al., 2015; Rozanne Wilson et al., 2013; Small J.A. et al., 2003; Hopper J. 2001);
- il supporto ai *caregiver*: formazione e strategie sono suggerite per migliorare la comunicazione tra *caregiver* e pazienti (Fried-Oken M. et al., 2015; Small J.A. et al., 2003);
- gli interventi linguistici: gli studi dimostrano che i *training* linguistici focalizzati su aspetti lessicali e semantici sono efficaci (Beales A. et al., 2019; Morello A.N.D.C. et al., 2017; Jelcic N. et al., 2014; Ousset P.J. et al., 2002) . Programmi specifici come il trattamento delle caratteristiche semantiche (*Semantic Feature*) mostrano risultati positivi nella denominazione (Flanagan K.J. et al., 2016);
- gli interventi multimodali: attività che combinano esercizio fisico e stimolazione linguistica hanno mostrato benefici cognitivi e miglioramenti nelle funzioni sociali e comunicative (Cespón J. et al., 2018; La Rue A. et al., 2015; Ramstrom I. 2011; Mahendra N. e Arkin S.M. 2004; Mahendra N. e Arkin S.M. 2003).

Questa revisione sistematica ha evidenziato l'importanza e la varietà degli interventi logopedici non farmacologici disponibili per la riabilitazione comunicativo-linguistica nelle persone con DNC. Ciò che si è osservato è che la personalizzazione degli interventi, adattandoli alle esigenze specifiche dei pazienti e alle diverse fasi della malattia, è cruciale per massimizzare l'impatto positivo globale della persona coinvolta. Risulta, però, ridotto il numero di studi che prendono in esame trattamenti comunicativo-linguistici specifici, rispetto a quelli rivolti alla cognitività in generale.

Alla luce di quanto visto, ulteriori miglioramenti nella qualità della ricerca, tra cui l'inclusione di un maggior numero di partecipanti nello studio, l'inclusione di un gruppo di controllo, una chiara segnalazione del numero e della durata delle sedute, contribuirebbero a sviluppare una ricerca metodologicamente più solida.

Ad oggi emergono ancora studi che coinvolgono una popolazione generica con un DNC o definiti con il termine demenza. Approfondire il trattamento nelle diverse sottocategorie dei DNC includendo la logopedista come figura riabilitativa, potrebbe essere efficace per sviluppare interventi più mirati e specifici. La crescente eterogeneità dei pazienti con DNC richiede un approccio personalizzato alla riabilitazione comunicativo-linguistica. La ricerca futura dovrebbe concentrarsi sull'identificazione di fattori individuali, come lo stadio di malattia, le esigenze specifiche e le preferenze del paziente, per sviluppare interventi su misura che massimizzino i benefici.

Nella seguente revisione nonostante siano stati identificati approcci incoraggianti, come quelli incentrati sulla comunicazione, gli interventi cognitivi e linguistici e i programmi multimodali, si può osservare come la ricerca sia ancora scientificamente povera. Risulta necessario quindi, approfondire tale argomento e condurre ulteriori ricerche tenendo in considerazione nello specifico le varie sottocategorie dei DNC, la figura del logopedista e le necessità della singola persona, in base alle risorse e alle difficoltà.

## BIBLIOGRAFIA

- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH (2011), “*The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*”, *Alzheimers Dementia*, Vol 7(3), pag 270-279
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®) (2013), American Psychiatric Publishing
- American Speech–Language–Hearing Association (ASHA) (2019) , “*Augmentative and Alternative Communication (AAC)*”

Disponibile on-line all'indirizzo:

<https://www.asha.org/public/speech/disorders/aac/mcommunication/>

- Baglio F, Griffanti L, Saibene FL, Ricci C, Alberoni M, Critelli R, Villanelli F, Fioravanti R, Mantovani F, D'amico A, Cabinio M, Preti MG, Nemni R, Farina E (2015), “*Multistimulation group therapy in Alzheimer's disease promotes changes in brain functioning*”, *Neurorehabil Neural Repair*, Vol 29(1), pag 13-24
- Beales A, Bates K, Cartwright J, Whitworth A (2019), “*Lost for words: Perspectives and experiences of people with primary progressive aphasia and Alzheimer's disease and their families of participation in a lexical retrieval intervention*”, *International journal of speech-language pathology*, Vol 21(5), pag 483-492
- Bentwich J, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Shorer R, Peretz R, Khaigrekht M, Marton RG, Rabey JM (2011), “*Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study*”, *Journal of neural transmission*, Vol 118(3), pag 463-71
- Bermejo-Pareja F, Contador I, Trincado R, Lora D, Sánchez-Ferro Á, Mitchell AJ, Boycheva E, Herrero A, Hernández-Gallego J, Llamas S, Villarejo Galende A, Benito-León J (2016), “*Prognostic Significance of Mild Cognitive Impairment Subtypes for Dementia and Mortality: Data from the NEDICES Cohort*” *J Alzheimers Disease*, Vol 50(3), pag 719-731
- Bradfield NI (2023) “*Mild Cognitive Impairment: Diagnosis and Subtypes*”, *Clinical EEG and neuroscience*, Vol 54(1), pag 4-11
- Bourgeois, M. S. And Hickey, E. M. (2007) , “*Augmentative Communication Strategies for Adults with Acute and Chronic Medical Conditions*”, *Dementia*. In D. Beukleman, K. L. Garrett and K. M. Yorkston (eds), Baltimore, MD: Paul. H. Brookes, pag 243–286
- Burgess, P., & Shallice, T. (1997), “*The Hayling and Brixton Tests. Test manual*”, Bury St. Edmunds, UK: Thames Valley Test Company
- Campbell EB, Delgadillo M, Lazzeroni LC, Louras PN, Myers J, Yesavage J, Fairchild JK (2023) “*Cognitive Improvement Following Physical Exercise and Cognitive Training Intervention for Older Adults With MCI*”, *The journals of*

gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences, Vol 78(3), pag 554-560

- 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*”, International journal of geriatric psychiatry, Vol 32(3), pag 331-340
- Caputi N., Di Giacomo D., Aloisio F. and Passafiume D. (2016), “*Deterioration of semantic associative relationship in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease*”, Applied Neuropsychology: Adult, Vol 23 (3), pag 186-195
- Carbone E, Gardini S, Pastore M, Piras F, Vincenzi M, Borella E (2021), “*Cognitive Stimulation Therapy for Older Adults With Mild-to-Moderate Dementia in Italy: Effects on Cognitive Functioning, and on Emotional and Neuropsychiatric Symptoms*”, The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences, Vol 76(9), pag 1700-1710
- Cavallo M, Hunter EM, van der Hiele K, Angilletta C (2016) “*Computerized Structured Cognitive Training in Patients Affected by Early-Stage Alzheimer’s Disease is Feasible and Effective: A Randomized Controlled Study*” Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists, Vol 31(8), pag 868-876
- Cera M.L., Ortiz K.Z. Bertolucci P.H.F. and Minett T.S.C. (2013), “*Speech and orofacial apraxias in Alzheimer’s disease*”, International Psychogeriatrics, Vol 25 (10), pag 1679-1685
- Cespón J, Miniussi C, Pellicciari MC (2018), “*Interventional programmes to improve cognition during healthy and pathological ageing: Cortical modulations and evidence for brain plasticity*”, Ageing Research Reviews, Vol 43, pag 81-98
- Chan M, Lim W.S. and Sahadevan S. (2008), “*Stage-independent and stage-specific phenotypic differences between vascular dementia and Alzheimer’s disease*”, Dementia and Geriatric Cognitive disorders, Vol 26 (6), pag 513-21
- Cherney LR, van Vuuren S (2012), “*Telerehabilitation, virtual therapists, and acquired neurologic speech and language disorders*”, Seminars in speech and language, Vol 33(3), pag 243-57
- Clare L (2017) “*Rehabilitation for people living with dementia: A practical framework of positive support*”, PLoS medicine, Vol. 14,3 e1002245
- Clarnette R.M., Almeida O.P., Forstl H, Paton A. and Martins R.N. (2001), “*Clinical Characteristics of individuals with subjective memory loss in Western Australia: Results from a cross-sectional survey*”, International journal of geriatric psychiatry, Vol 16(2), pag 168–174
- Cooper C, Li R, Lyketsos C, Livingston G (2013), “*Treatment for mild cognitive impairment: systematic review*”, The British journal of psychiatry: the journal of mental science, Vol 203(3), pag 255–264
- Cotelli M, Manenti R, Petesi M, Brambilla M, Cosseddu M, Zanetti O, Miniussi C, Padovani A, Borroni B (2014), “*Treatment of primary progressive aphasias by transcranial direct current stimulation combined with language training*”, Journal of Alzheimer's disease : JAD, Vol 39(4), pag 799–808

- Croot K., Hodges J.R., Xuereb J. and Patterson K. (2000), “*Phonological and articulatory impairment in Alzheimer’s disease: A case series*”, *Brain and Language*, Vol 75 (2), pag 277-309
- Cummings L. (2020), “*Language in Dementia*”, Cambridge University Press, United Kingdom
- De Renzi, E., & Vignolo, L. A. (1962), “*The token test: a sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics*”, *Brain: a journal of neurology*, Vol 85, pag 665–678
- Dethlefs N, Milders M, Cuayáhuitl H, Al-Salkini T, Douglas L (2017), “*A natural language-based presentation of cognitive stimulation to people with dementia in assistive technology: A pilot study*”, *Informatics for health & social care*, Vol 42(4), pag 349–360
- Dimachki S, Tarpin-Bernard F, Croisile B, Chainay H (2022), “*Study design and protocol of a low to high intensity computer-based cognitive training at home in supplement to standard care in patients with AD*”, *BMJ Open*, Vol 12(6), e050993
- Drummond C., Coutinho G., Fonseca R.P. et al. (2015), “*Deficits in narrative discourse elicited by visual stimuli are already present in patients with mild cognitive impairment*”, *Frontiers in Aging Neuroscience*, Vol 7, pag 96
- Emery V.O. (2000), “*Language impairment in dementia of the Alzheimer type: A hierarchical decline?*”, *International Journal of Psychiatry in Medicine*, Vol 30 (2), pag 145-64
- Eriksen MB, Frandsen TF (2018), “*The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review*”, *Journal of the Medical Library Association : JMLA*, Vol 106(4), pag 420–431
- Flanagan KJ, Copland DA, van Hees S, Byrne GJ, Angwin AJ (2016) “*Semantic Feature Training for the Treatment of Anomia in Alzheimer Disease: A Preliminary Investigation*”, *Cognitive and behavioral neurology: official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, Vol 29(1), pag 32–43
- Fraser K.C., Meltzer J.A. and Rudzicz F. (2016), “*Linguistic features identify Alzheimer’s disease in narrative speech*”, *Journal of Alzheimer’s Disease*, Vol 49 (2), pag 407-422
- Fried-Oken M, Daniels D, Ettinger O, Mooney A, Noethe G, Rowland C (2015) “*What’s on Your Mind? Conversation Topics Chosen by People With Degenerative Cognitive-Linguistic Disorders for Communication Boards*”, *American journal of speech-language pathology*, Vol 24(2), pag 272–280
- Fried-Oken M, Mooney A, Peters B (2015), “*Supporting communication for patients with neurodegenerative disease*”, *NeuroRehabilitation*, Vol 37(1), pag 69–87
- Georgopoulou EN, Nousia A, Siokas V, Martzoukou M, Zoupa E, Messinis L, Dardiotis E, Nasios G (2023), “*Computer-Based Cognitive Training vs. Paper-and-Pencil Training for Language and Cognitive Deficits in Greek Patients with Mild Alzheimer’s Disease: A Preliminary Study*”, *Healthcare (Basel)*, Vol 11(3), pag 443

- Goodglass H., Kaplan E. and Barresi B. (2001), “*Boston Diagnostic Aphasia Examination*”
- Gupta A, Prakash NB, Sannyasi G (2021), “*Rehabilitation in Dementia*”, Indian journal of psychological medicine, Vol 43(5 Suppl), S37–S47
- Harbison, J., Kennelly, S. P. and Kenny, R.A. (2016) ‘*Dementia and cerebrovascular disease*’, Neurodegenerative Disorders: A Clinical Guide, Vol 2
- Herbert V., Brookers R.L., Markus, H.S. and Morris R.G.(2014). “*Verbal fluency in cerebral small vessel disease and Alzheimer’s disease*”, Journal of the International Neuropsychological Society, Vol 20 (4), pag 413-421
- Hopper T, Bourgeois M, Pimentel J, Qualls CD, Hickey E, Frymark T, Schooling T (2013), “*An evidence-based systematic review on cognitive interventions for individuals with dementia*”, American journal of speech-language pathology, ol 22(1), pag 126–145
- Hopper T (2001), “*Indirect interventions to facilitate communication in Alzheimer’s disease*”, Seminars in speech and language, Vol 22(4), pag 305–315
- Jamie F.Mayer , Lilli A. Bishop Laura L. Murray (2012), “*The Feasibility of a Structured Cognitive Training Protocol to Address Progressive Cognitive Decline in Individuals With Vascular Dementia*”, American Journal of Speech-Language Pathology, Vol 21 (2), pag 167-179
- Janoutová J, Šerý O, Hosák L, Janout V (2015), “*Is Mild Cognitive Impairment a Precursor of Alzheimer’s Disease? Short Review*”, Central European journal of public health, Vol 23(4), pag 365–367
- Jean L, Bergeron ME, Thivierge S, Simard M (2010), “*Cognitive intervention programs for individuals with mild cognitive impairment: systematic review of the literature*”, The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, Vol 18(4), pag 281–296
- Jelcic N, Agostini M, Meneghello F, Bussè C, Parise S, Galano A, Tonin P, Dam M, Cagnin A (2014), “*Feasibility and efficacy of cognitive telerehabilitation in early Alzheimer’s disease: a pilot study*”, Clinical interventions in aging, Vol 9, pag 1605–1611
- Johnson, M. and Lin, F. (2014), “*Communication difficulty and relevant interventions in mild cognitive impairments: Implications for neuroplasticity*”, Topics in geriatric Rehabilitation, Vol 30 (1), pag 18-34
- Kavè G. and Levy Y. (2003), “*Morphology in picture descriptions provided by persons with Alzheimer’s disease*”, Journal of Speech, Language, and Hearing Research, Vol 46 (2), pag 341-352
- Kempler D., Curtiss S. and Jackson C. (1987), “*Syntactic preservation in Alzheimer’s disease*”, Journal of Speech and Hearing Research, Vol 30 (3), 343-350
- Kempler D., Van Lancker D. and Read S. (1988) “*Proverb and idiom comprehension in Alzheimer’s disease*”, Alzheimer Disease and Associated Disorders, Vol 2 (1), pag 38-49
- Kindell J, Keady J, Sage K, Wilkinson R (2017), “*Everyday conversation in dementia: a review of the literature to inform research and practice*”, International journal of language & communication disorders, Vol 52(4), pag 392–406

- Kopecek M, Bezdicek O, Sulc Z, Lukavsky J, Stepankova H (2017), *Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination reliable change indices in healthy older adults*”, International journal of geriatric psychiatry, Vol 32(8), pag 868–875
- Kueper JK, Speechley M, Montero-Odasso M (2018), “*The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Modifications and Responsiveness in Pre-Dementia Populations. A Narrative Review*”, Journal of Alzheimer's disease : JAD, Vol 63(2), pag 423–444
- La Rue A, Felten K, Turkstra L (2015), “*Intervention of multi-modal activities for older adults with dementia translation to rural communities*”, American journal of Alzheimer's disease and other dementias, Vol 30(5), pag 468–477
- Laine M, Laakso M, Vuorinen E. and Rinne J. (1998), “*Coherence and informativeness of discourse in two dementia types*”, Journal of Neurolinguistics, Vol 11 (1-2), pag 79-87
- Laine M., Vuorinen E. and Rinne J.O. (1997), “*Picture naming deficits in vascular dementia and Alzheimer's disease*”, Journal of clinical and Experimental Neuropsychology, Vol 19 (1), pag 126-140
- Lancioni GE, Singh NN, O'Reilly MF, Sigafos J, Ferlisi G, Zullo V, Schirone S, Prisco R, Denitto F (2014) “*A computer-aided program for helping patients with moderate Alzheimer's disease engage in verbal reminiscence*”, Research in developmental disabilities, Vol 35(11), pag 3026–3033
- Lanzi AM, Ellison JM, Cohen ML (2021), “*The "Counseling+" Roles of the Speech-Language Pathologist Serving Older Adults With Mild Cognitive Impairment and Dementia From Alzheimer's Disease*”, Perspectives of the ASHA special interest groups, Vol 6(5), pag 987–1002
- Lawton, M.P.; Moss, M.; Fulcomer, M.; Kleban, M.H (2003), “*Multi-Level Assessment Instrument Manual for Full-Length MAI*”; Madlyn and Leonard Abramson Center for Jewish Life: North Wales, PA, USA,
- Lee MS, Kim BS (2021), “*Effects of working memory intervention on language production by individuals with dementia*”, Neuropsychological rehabilitation, Vol 31(10), pag 1557–1581
- Li H, Li J, Li N, Li B, Wang P, Zhou T (2011), “*Cognitive intervention for persons with mild cognitive impairment: A meta-analysis*”, Ageing research reviews, Vol 10(2), pag 285–296
- Lin R, Luo YT, Yan YJ, Huang CS, Chen LL, Chen MF, Lin MJ, Li H (2022), “*Effects of an art-based intervention in older adults with mild cognitive impairment: a randomised controlled trial*”, Age Ageing, Vol 51(7)
- Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, Cedarbaum J, Brashear R, Miller DS (2011), “*Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease*”, Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association, Vol 7(5), pag 532–539
- Mahendra N, Arkin S (2003), “*Effects of four years of exercise, language, and social interventions on Alzheimer discourse*”, Journal of communication disorders, Vol 36(5), pag 395–422

- Mahendra N, Arkin SM (2004), “*Exercise and volunteer work: contexts for AD language and memory interventions*”, *Seminars in speech and language*, Vol 25(2), pag 151–167
- Mahendra N (2001), “*Direct interventions for improving the performance of individuals with Alzheimer's disease*”, *Seminars in speech and language*, Vol 22(4), pag 291–304
- Manenti R, Gobbi E, Baglio F, Macis A, Ferrari C, Pagnoni I, Rossetto F, Di Tella S, Alemanno F, Cimino V, Binetti G, Iannaccone S, Bramanti P, Cappa SF, Cotelli M (2020), “*Effectiveness of an Innovative Cognitive Treatment and Telerehabilitation on Subjects With Mild Cognitive Impairment: A Multicenter, Randomized, Active-Controlled Study*”, *Frontiers in aging neuroscience*, 12
- May AA, Dada S, Murray J (2019), “*Review of AAC interventions in persons with dementia*”, *International journal of language & communication disorders*, Vol 54(6), pag 857–874
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Cherkow, H., Hyman, B. T., Jack, , C. R. Jr., Kawas, C. H., et al. (2011), “*The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging—Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*”, *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, Vol 7(3), pag 263-269
- Mendoza Laiz N, Del Valle Díaz S, Rioja Collado N, Gomez-Pilar J, Hornero R (2018), “*Potential benefits of a cognitive training program in mild cognitive impairment (MCI)*”, *Restorative neurology and neuroscience*, Vol 36(2), pag 207–213
- Messinis, L.; Panagea, E.; Papathanasopoulos, P.; Kastellakis, A.A (2013), “*The Assessment of Aphasia and Related Disorders: Adaptation and Validation of the Boston Diagnostic Aphasia Examination—Short Form in Greek*”, Gotsis: Patras
- Morello ANDC, Lima TM, Brandão L (2017), “*Language and communication non-pharmacological interventions in patients with Alzheimer's disease: a systematic review. Communication intervention in Alzheimer*”, *Dementia & neuropsychologia*, Vol 11(3), pag 227–241
- Mueller KD, Hermann B, Mecollari J, Turkstra LS (2018), “*Connected speech and language in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A review of picture description tasks*”, *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, Vol 40(9), pag 917–939
- Noonan KA, Pryer LR, Jones RW, Burns AS, Lambon Ralph MA. (2012), “*A direct comparison of errorless and errorful therapy for object name relearning in Alzheimer's disease*”, *Neuropsychological rehabilitation*, Vol 22(2), pag 215–234
- Nousia A, Martzoukou M, Siokas V, Aretouli E, Aloizou AM, Folia V, Peristeri E, Messinis L, Nasios G, Dardiotis E (2021), “*Beneficial effect of computer-based multidomain cognitive training in patients with mild cognitive impairment*”, *Applied neuropsychology. Adult*, Vol 28(6), pag 717–726
- Nousia A, Siokas V, Aretouli E, Messinis L, Aloizou AM, Martzoukou M, Karala M, Koumpoulis C, Nasios G, Dardiotis E (2018), “*Beneficial Effect of Multidomain Cognitive Training on the Neuropsychological Performance of Patients with Early-Stage Alzheimer's Disease*”, *Neural Plasticity*

- Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, Del Ser T, Woods B, Beck C, Auer S, Lai C, Spector A, Fazio S, Bond J, Kivipelto M, Brodaty H, Rojo JM, Collins H, Teri L, Mittelman M, Orrell M, Feldman HH, Muñiz R (2010), “*Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy*”, *Dementia and geriatric cognitive disorders*, Vol 30(2), pag 161–178
- Olthof-Nefkens MWLJ, Derksen EWC, Debets F, de Swart BJM, Nijhuis-van der Sanden MWG, Kalf JG (2023), “*Com-mens: a home-based logopaedic intervention program for communication problems between people with dementia and their caregivers - a single-group mixed-methods pilot study*”, *International journal of language & communication disorders*, Vol 58(3), pag 704–722
- Oren S, Willerton C, Small J (2014), “*Effects of spaced retrieval training on semantic memory in Alzheimer's disease: a systematic review*”, *Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR*, Vol 57(1), pag 247–270
- Ousset PJ, Viallard G, Puel M, Celsis P, Démonet JF, Cardebat D (2002), “*Lexical therapy and episodic word learning in dementia of the Alzheimer type*”, *Brain and language*, Vol 80(1), pag 14–20
- Ozkan S., Adapinar D.O., Elmaci N.T. and Arslantas D. (2013), “*Apraxia for differentiating Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia and mild cognitive impairment*”, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Vol 9, pag 947-51
- Padovani A., Borroni B., Cotelli M.S. (2018), “*Neurologia per le Professioni Sanitarie*”, Piccin, Padova
- Papagno C., Lucchelli F., Muggia S. and Rizzo S. (2003), “*Idiom comprehension in Alzheimer's disease: The role of the central executive*”, *Brain*, Vol 126 (11), pag 2419-2430
- Parlak MM, Köse A, Güç M, Munis ÖB (2024), “*Development of mobile compatible software for cognitive-communication disorder in individuals with Alzheimer's disease*”, *International journal of language & communication disorders*, Vol 59(1), pag 234–254
- Park DC, Lodi-Smith J, Drew L, Haber S, Hebrank A, Bischof GN, Aamodt W (2014), “*The impact of sustained engagement on cognitive function in older adults: the Synapse Project*”, *Psychological science*, Vol 25(1), pag 103-112
- Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid DJ, Thibodeau SN, Kokmen E, Waring SC, Kurland LT (1995), “*Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals*”, *JAMA*, Vol 273(16), pag 1274–1278
- Poptsi E, Lazarou I, Markou N, Vassiloglou M, Nikolaidou E, Diamantidou A, Siatra V, Karathanassi E, Karakostas A, Zafeiropoulou FK, Tsiatsos T, Tsolaki M (2019), “*A Comparative Single-Blind Randomized Controlled Trial With Language Training in People With Mild Cognitive Impairment*”, *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, Vol 34(3), pag 176–187
- Prince, M. et al. World Alzheimer Report 2015 “*The global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends*”, *Alzheimer's Disease International*  
Disponibile on-line all'indirizzo:  
<https://www.alzint.org/what-we-do/research/world-alzheimer-report/>

- Prisma Statement (2020)  
Disponibile on-line all'indirizzo:  
<https://www.prisma-statement.org/prisma-2020>
- Quail Z, Carter MM, Wei A, Li X (2020), "*Management of cognitive decline in Alzheimer's disease using a non-pharmacological intervention program: A case report*", *Medicine*, Vol 99 (21)
- Rabey JM, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Gonen O, Marton RG, Khaigrekht M (2013), "*Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind study*", *J Neural Transm*, Vol 120(5), pag 813-819
- Ramström I (2011), "*Linguistic development in Alzheimer's disease: 12 months language training including use of a personal computer system: a pilot study*", *Developmental neurorehabilitation*, Vol 14(3), pag 156–163
- Rassiga C., Lucchelli F., Crippa F. and Papagno C. (2009), "*Ambiguous idiom comprehension in Alzheimer's disease*", *Journal of clinical and experimental Neuropsychology*, Vol 31 (4), pag 402-411
- Ravn MB, Petersen KS, Thuesen J (2019), "*Rehabilitation for People Living with Dementia: A Scoping Review of Processes and Outcomes*", *Journal of aging research*
- Richardson, J.T (2007), "*Measures of short-term memory: A historical review*", *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, Vol 43(5), pag 635–650
- Rueda-Revè L, Contador I, Fernandez-Calvo B, Ramos F, Manga D and Villarejo A (2017), "*The Utility Of The Luria Battery For Neuropsychological diagnosis of adults*", *Psychologist Papers*, Vol 38(3), pag 195–203
- Runci SJ, Redman JR, O'Connor DW (2006), "*Language-relevant interventions for verbally disruptive behaviors in dementia*", *International psychogeriatrics*, Vol 18(1), pag 181–184
- Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste DV, Paulsen JS, Petersen RC (2014), "*Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach*", *Nature reviews. Neurology*, Vol 10(11), pag 634–642
- Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA, Crawford JD, Thalamuthu A, Andrews G, Brayne C, Matthews FE, Stephan BC, Lipton RB, Katz MJ, Ritchie K, Carrière I, Ancelin ML, Lam LC, Wong CH, Fung AW, Guaita A, Vaccaro R, Davin A, Ganguli M, Dodge H, Hughes T, Anstey KJ, Cherbuin N, Butterworth P, Ng TP, Gao Q, Reppermund S, Brodaty H, Schupf N, Manly J, Stern Y, Lobo A, Lopez-Anton R, Santabàrbara J (2015), "*Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC). The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration*", *PLoS One*, Vol 10(11)
- Small JA, Gutman G, Makela S, Hillhouse B (2003), "*Effectiveness of communication strategies used by caregivers of persons with Alzheimer's disease during activities of daily living*", *Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR*, Vol 46(2), pag 353–367
- Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ (2012), "*Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease*", *Archives of medical research*, Vol 43(8), pag 600–608

- Spinelli E.G., Mandelli M.L., Miller Z.A. et al. (2017), “*Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants*”, *Annals of Neurology*, Vol 81 (3): pag 430-43
- Spinnler, H., & Tognoni, G. (1987), “*Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici*”, *The Italian Journal of Neurological Sciences*, Vol 6 (Suppl. 8), pag 1–120
- Staekenborg SS, van der Flier WM, van Straaten EC, Lane R, Barkhof F, Scheltens P (2008), “*Neurological signs in relation to type of cerebrovascular disease in vascular dementia*”, *Stroke*, Vol 39(2), pag 317–322
- Summers MJ, Saunders NL (2012), “*Neuropsychological measures predict decline to Alzheimer's dementia from mild cognitive impairment*”, *Neuropsychology*, Vol 26(4), pag 498–508
- Taler V, Phillips NA (2008), “*Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a comparative review*”, *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, Vol 30(5), pag 501–556
- Tombaugh TN, McIntyre NJ (1992), “*The mini-mental state examination: a comprehensive review*”, *Journal of the American Geriatrics Society*, Vol 40(9), pag 922–935
- Tombaugh TN, Kozakb J. and Reesc L (1999), “*Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming*”, *Archives of Clinical Neuropsychology*, Vol 14 (2), pag 167-77
- Verma M, Howard RJ (2012), “*Semantic memory and language dysfunction in early Alzheimer's disease: a review*”, *International journal of geriatric psychiatry*, Vol 27(12), pag 1209–1217
- Vlahou, C.H.; Kosmidis, M.H (2002), “*The Greek Trail Making Test: Preliminary normative data for clinical and research use*”, *Psychology: The Journal of the Hellenic Psychological Society*, Vol 9(3), pag 336–352
- Walenski M., Sosta K., Cappa S. and Ullman M.T. (2009), “*Deficits on irregular verbal morphology in Italian-speaking Alzheimer's disease patients*”, *Neuropsychologia*, Vol 47 (5), pag 1245-1255
- Wechsler, D. (1987), “*Wechsler memory scale— revised*”, New York: The Psychological Corporation
- Wilson, B. A., Cockburn, J., & Baddeley, A. (1985), “*The Rivermead behavioural memory test manual*”, Reading: Thames Valley Test Co
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC (2004), “*Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment*”, *Journal of internal medicine*, Vol 256(3), pag 240–246
- Woodward M (2013), “*Aspects of communication in Alzheimer's disease: clinical features and treatment options*”, *International psychogeriatrics*, Vol 25(6), pag 877–885

- Young, T., Manthorpe, C., Howells, D. And Tullo, E., (2011), “*Developing a carer communication intervention to support personhood and quality of life in dementia*” Ageing and Society, Vol 31, pag 1003–1025
- Zhao Y, Li H (2017), “*Neuropsychological intervention of minimal cognitive impairment including language deficits*”, European review for medical and pharmacological sciences, Vol 21(4 Suppl), pag 58–64