



UNIVERSITÀ DI PARMA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOBIOLOGIA E
NEUROSCIENZE COGNITIVE**

**DEMENZA DI ALZHEIMER E DEMENZA A CORPI DI LEWY:
UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA**

Relatore:

Chiar.mo Prof. PAOLO CAFFARRA

Controrelatore:

Chiar.ma Dott.ssa GALLI PAOLA

Laureando:

FEDERICO ALBINI

ANNO ACCADEMICO 2020 – 2021

Ti guardiamo noi, della razza

di chi rimane a terra

Riassunto

Questa dissertazione scritta si propone di percorrere la letteratura corrente riguardo alle due forme di demenza ad oggi fra le più diffuse in tutto il mondo: la demenza di Alzheimer (AD) e la demenza con corpi di Lewy (LBD). Nel *Capitolo 1* viene proposta una definizione etimologica della demenza, definibile come una famiglia di patologie caratterizzate da un declino cognitivo cronico progressivo. Attraverso le classificazioni più recenti, verranno definite alcune iniziali differenze fra AD ed LBD. Attraverso l'esposizione dell'epidemiologia delle demenze nel mondo, della loro posizione sul continuum con l'invecchiamento sano, nel *Capitolo 2* si procederà a raccogliere informazioni dalla letteratura riguardo la storia e la nosografia di AD ed LBD, permettendone un inquadramento generale per quanto riguarda eziologia, decorso clinico e staging. Nel *Capitolo 3* verranno esposte le peculiarità della diversa neuropatologia sottostante a queste due forme di demenza, con particolare attenzione alla possibilità di coesistenza di patologie amiloidee all'interno di quadri sindromici riferibili alle sinucleinopatie. A partire proprio da questa evidenza clinica, nel *Capitolo 4* verranno trattati gli strumenti neuropsicologici utili in fase di screening, assessment e monitoraggio del paziente con demenza, ponendo prevalentemente il focus al potenziale discriminatorio prodromico di alcune famiglie di test (quelli a carattere visuo-spaziale) e di metodologie di analisi qualitativa del sub-test di copia di pentagoni (QSPT). L'importanza dell'attenzione al vissuto personale del paziente e della sua storia di vita, fattori ripresi costantemente all'interno di questa ricerca bibliografica, sarà il fulcro del *Capitolo 5*. Verranno inoltre trattate le tipologie di intervento, sia di carattere farmacologico che psicosociale, attuabili nei confronti dei pazienti con demenza. Nel *Capitolo 6*, verranno sistematicamente ripresi i punti cardine che hanno caratterizzato questa ricerca bibliografica.

INDICE

<i>Introduzione</i>	11
1. DEMENZA: CONOSCERE E CLASSIFICARE LA MALATTIA	13
1.1. MCI e VCI: la zona di confine fra salute e malattia	15
1.2. Nosografia delle principali forme di demenza	18
1.2.1. <i>Demenze primarie</i>	19
1.2.2. <i>Demenze secondarie</i>	25
1.3. La sottile linea fra healthy aging e demenza.....	29
1.4. Cenni epidemiologici: prevalenza e incidenza delle demenze	31
1.5. Generalità del processo diagnostico: dal sospetto al trattamento	34
2. DEMENZA DI ALZHEIMER E DEMENZA A CORPI DI LEWY	39
2.1. Introduzione alla Malattia di Alzheimer: il medico, la paziente e la malattia.....	39
2.2. Demenza di Alzheimer: definizione, epidemiologia e nosografia.....	40
2.2.1. <i>Semeiotica della malattia di Alzheimer</i>	43
2.2.2. <i>Eziologia</i>	46
2.2.3. <i>Decorso clinico e staging della malattia di Alzheimer</i>	52
2.3. Introduzione alla demenza di Lewy: una malattia con una lunga storia	57
2.4. Demenza a corpi di Lewy: definizione, epidemiologia e nosografia	58
2.4.1. <i>Semeiotica della demenza a corpi di Lewy</i>	61
2.4.2. <i>Eziologia</i>	63
2.4.3. <i>Decorso clinico e staging della demenza a corpi di Lewy</i>	67
2.5. Verso una comprensione eclettica della demenza	70
3. NEUROIMMAGINE DELLA DEMENZA DI ALZHEIMER E DELLA DEMENZA CON CORPI DI LEWY	73
3.1. Caratteristiche della neuropatologia nella demenza di Alzheimer	73
3.2. Caratteristiche della neuropatologia nella demenza con corpi di Lewy	81
3.3. Il potenziale della neuroimmagine come strumento di diagnosi differenziale.....	89
4. LA VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA DEL PAZIENTE CON DEMENZA	91
4.1. Strumenti e loro applicazione nella valutazione neuropsicologica	95
4.2. La valutazione funzionale in pazienti con AD e LBD	101
4.2.1. <i>Qualitative Scoring of the Pentagon Test (QSPT): un valido strumento di screening differenziale</i>	105
4.3. Verso il trattamento della demenza	108

5. L'ASSISTENZA DEL PAZIENTE CON DEMENZA: APPROCCI MISTI, CRITICITÀ E STATO DELL'ARTE.....	111
5.1. I modelli di intervento.....	114
5.1.1. <i>Gli interventi farmacologici nella demenza</i>.....	115
5.1.2. <i>Gli interventi psicosociali nella demenza</i>	118
5.2. L'intervento misto della demenza di Alzheimer e con corpi di Lewy	126
5.2.1. <i>I trattamenti farmacologici d'elezione</i>.....	126
5.2.2. <i>Gli approcci psicosociali: una metodologia ancora agli esordi</i>.....	132
6. CONCLUSIONI	139
6.1. La Gentlecare formula: l'approccio assistenziale protesico	145
6.1.1. <i>Le componenti del modello</i>	148
6.2. I malati di oggi ed i malati del domani	152
 BIBLIOGRAFIA	 155
SITOGRAFIA.....	203

Introduzione

Demenza è un termine ombrello, sotto al quale si situa una ampia famiglia di malattie neurodegenerative, dal decorso progressivo e dal carattere cronico, la cui natura stessa pone enormi sfide non solo di carattere scientifico, ma anche sul piano sociale. In virtù dell'essere legate al progressivo aumento dell'aspettativa di vita, che risulta essere una diretta conseguenza sia della crescita demografica sia delle innovazioni medico-sanitarie che permettono una longevità insperata fino a qualche decennio fa, la diffusione delle demenze ne fa a tutti i diritti uno dei massimi problemi su scala mondiale.

L'anzianità obbliga ogni individuo a dover far fronte ad una fisiologica riorganizzazione psicofisica: il corpo e la mente devono bilanciarsi sulla base delle nuove sfide che si presentano giorno per giorno, nate da un nuovo modo di poter interagire e vivere anche l'ambiente più familiare e domestico. Così, se le difficoltà di mobilità e pensiero sono per l'anziano fonte di cambiamenti per il modo stesso in cui si rapporta col mondo fisico e sociale, la demenza si caratterizza per essere un ulteriore fattore di destabilizzazione che lo accompagnerà fino alla fine dei suoi giorni. Alla progressiva perdita della quotidianità e dell'autonomia, si accompagnano sentimenti di tristezza ed impotenza che nascono in chi si sforza di vedere ancora, nel malato, la persona con cui ha trascorso parte della sua vita, mentre l'alienità dell'altro inizia a consumare i vecchi legami fra genitori e figli, fra fratelli, fra amici.

La presa in carico, da parte delle equipe assistenziali, deve tenere conto quindi non solo del paziente, ma anche delle persone a loro vicine, per facilitarne la presa di coscienza e la convivenza con la realtà della demenza. Far ritrovare il benessere ed il contatto con l'altro: tale è il mandato di chi sceglie di assistere una persona con demenza.

1. DEMENZA: CONOSCERE E CLASSIFICARE LA MALATTIA

Il termine “demenza” deriva dal latino *dementia*, letteralmente traducibile in “senza mente”: esso è un termine ombrello, che racchiude sotto di sé una famiglia di patologie del corpo (i cui correlati psicologici impattano anche sulle funzionalità dell’individuo) le cui caratteristiche cliniche sono eterogenee tanto nell’eziologia quanto nel decorso. Come sottolineato da Melis et al. (2019), il decorso clinico di ogni patologia appartenente a tale famiglia segue traiettorie multidimensionali e multi-sistemiche, la cui variabilità non si riflette solo sul fenotipo osservabile o misurabile, ma anche sulla scala temporale dell’evoluzione di tali patologie. Vik-Mo et al. (2020) hanno ben sottolineato questo concetto, nel loro studio longitudinale, mostrando come pazienti con demenza di Alzheimer (*Alzheimer’s Disease - AD*) e pazienti con demenza con corpi di Lewy (*Lewy Body Dementia - LBD*) mostrassero ai trials risultati a favore dell’ipotesi di un decorso non omogeneo nella popolazione affetta da tali patologie. L’eziologia delle diverse forme di demenza, seppur con peculiarità neuropsicologiche e cliniche che spaziano dal substrato neurobiologico interessato ai deficit funzionali e comportamentali osservabili e misurabili, trova base comune nella generale fragilità omeostatica del paziente, a causa dell’invecchiamento in primis, e di eventi stressanti acuti o prolungati, o malattie co-occorrenti: l’età risulta essere, infatti, il fattore di rischio principe nell’insorgenza di una demenza (Xu et al., 2013), e sebbene il disturbo di memoria rappresenti l’aspetto prototipico di un processo dementigeno, questo deficit non basta a coprire la definizione delle forme iniziali di molti tipi di demenza, come per le demenze fronto-temporali o a corpi di Lewy. Nonostante tali controversie, come Papagno e Bolognini (2020) non hanno mancato di riportare nel loro lavoro, si possono identificare alcune caratteristiche comuni utili a sistematizzare la mole di dati empirici raccolti nel corso degli anni in ambito neuropsicologico e psichiatrico.

Il modo migliore per introdurre il concetto di demenza è utilizzare una definizione, per poi enucleare uno ad uno i concetti in essa racchiusi: per deterioramento cognitivo cronico progressivo si intende la totalità delle patologie di origine acquisita che si manifestano nella progressiva perdita delle funzioni cognitive, a tal punto da impattare sull'autonomia funzionale nella vita quotidiana del paziente.

Il primo concetto isolabile da questa definizione è la sostanziale differenza fra stati di demenza congeniti e stati acquisiti: tale differenza consta nella mancanza di una netta progressione (Freierov, 1969) del deterioramento cognitivo in pazienti con demenza congenita (anche definita *oligofrenia*), nonostante la compresenza di peculiarità cliniche occorrenti in molti domini mentali deficitari accomuni queste patologie alle demenze acquisite. Secondariamente, tale progressione risulta essere stabile nella sua presenza e non legata ad un possibile stato di obnubilamento della coscienza dell'individuo: dato che nell'anziano la presenza di *delirium* non è inconsueta né rara, soprattutto in presenza di patologie co-occorrenti o eventi stressogeni, è importante saper distinguere caratteristiche cliniche riferibili ad uno stato di delirium piuttosto che alla presenza (anche in caso non fosse conclamata) di una forma di demenza, come ampiamente riportato nel lavoro di Lippmann e Perugula (2014). L'eziopatogenesi delle oligofrenie è quindi riferibile a fattori pre- peri- o post-natali, mentre nella famiglia delle demenze si assiste ad un peggioramento cognitivo a partire da una baseline paragonabile al normosviluppo, e quindi non riferibile ad un substrato cognitivo già deficitario.

Nella precedente definizione, l'accento viene posto anche sull'autonomia funzionale del soggetto e sull'impatto che il deterioramento cognitivo ha sulla vita quotidiana, sottolineando l'importanza di mantenere un approccio individualizzato e pratico nel trattamento di tale famiglia di patologie.

Come mostrato nel lavoro di Accorrà et al. (2004), non è inconsueto che a brusche accelerazioni del declino cognitivo seguano aumenti esponenziali nelle frequenze di presentazione di caratteristiche neuropsichiatriche (quali deliri e disturbi simili) e disturbi comportamentali (come ad esempio stereotipie motorie o disturbi dell'alimentazione): è comprensibile quindi come la vita di un individuo con demenza venga stravolta nel momento in cui, progressivamente e senza regressione dei deficit, ai classici deficit di memoria vadano ad aggiungersi stati depressivi o ansiosi, e compromissioni sistemiche che minano aree extra-cognitive quali l'affettività, il pensiero, la sessualità e la personalità.

1.1. MCI e VCI: la zona di confine fra salute e malattia

Per meglio comprendere l'entità della famiglia delle demenze, si è accennato ad alcune sostanziali differenze fra gli stati di delirium e le oligofrenie: il primo si riferisce ad un obnubilamento della coscienza interpretabile anche come fattore di rischio per lo sviluppo di demenze conclamate (con peculiarità cliniche fra loro condivise e non, come riportato in Fong et al., 2015), mentre il secondo termine si riferisce ad una forma di demenza congenita in assenza di inasprimenti ripidi del declino cognitivo (Freierov, 1969).

Un ennesimo fattore clinico da tenere in considerazione, e che apre la via a successive analisi sul concetto di "invecchiamento sano" e sull'importanza di una fine analisi multi-componenziale in sede di assessment neuropsicologico, è quello di *Mild Cognitive Impairment* (MCI), che Gauthier et al. (2006) descrivono come "una sindrome definita da un declino cognitivo maggiore di quanto atteso da un individuo sulla base della sua età e livello di istruzione, ma che non interferisce notevolmente con le attività della vita quotidiana".

Come riportato in Petersen (2004), questo stato di impairment cognitivo precoce ha assunto, nel corso del tempo, importanza nosografica tale da far ipotizzare un suo ruolo nell'eziogenesi di diverse forme di demenza: il continuum clinico – patologico del deterioramento cognitivo non apre la strada solo ad una sempre più raffinata classificazione delle demenze, ma mette in luce anche alcune criticità dell'approccio neuropsicologico in sede di diagnostica differenziale. Se i test cognitivi possono certamente assistere il professionista nella redazione di un report sul funzionamento mentale del paziente, è comunque fondamentale che il clinico sia vigile ed acuto in fase di giudizio, data la mole di variabili confondenti che il deterioramento cognitivo porta con sé: anticipando superficialmente l'argomento trattato nel capitolo 4 di questo elaborato, ricordiamo le osservazioni di Walker et al. (1997) sulla iniziale non significatività delle differenze dei punteggi al *Mini-Mental State Examination* (MMSE) fra il gruppo di pazienti AD e quello LBD, significatività emersa solo con l'applicazione di analisi statistiche fini per quanto riguarda abilità prassiche e di *recall*. Anche le batterie più specializzate possono portare quindi a risultati apparentemente non significativi, e ciò è un derivato diretto della natura multi-dominio della famiglia degli impairment cognitivi, la quale è spesso responsabile di “zone” di sovrapposizione fra più forme diverse di demenza.

In aggiunta a queste considerazioni, è utile definire lo stato di *Vascular Cognitive Impairment* (VCI): questa condizione preclinica di demenza racchiude in sé una ampia famiglia di malattie cerebrovascolari che possono essere causa di un importante danno neurologico. Mentre nel caso di un sospetto di AD il fattore portante che indirizza l'occhio clinico è quello della predominanza dell'impairment cognitivo mnesico, nel caso di danno cognitivo vascolare l'attenzione viene posta principalmente alle componenti attentive, motorie ed esecutive del declino cognitivo (Gambina e Pasetti, 2008).

Tra le principali forme di pre-demenza vascolare, e relativi sottotipi di danno vascolare, vengono enumerati in letteratura i casi di *Post-Stroke Dementia* (PSD), la demenza da infarto strategico, la malattia sottocorticale dei piccoli vasi, e forme di demenza vascolare ereditarie. Assieme alla condizione di MCI, il danno cerebrovascolare può avere un ruolo nell'eziogenesi di forme di demenza primarie, ed associare la propria traiettoria di progressione allo sviluppo di una demenza di Alzheimer, a corpi di Lewy, o fronto-temporali (O'Brien et al., 2003).

Oltre a quanto detto sull'importanza di una valutazione individualizzata e acuta del professionista nella pratica clinica, è imprescindibile collocare una diagnosi di MCI (o di VCI) all'interno di una scala temporale che tiene conto di un continuum nella progressione da stato mentale normale a demenza conclamata, sia essa di tipo Alzheimer o vasculopatica: come la definizione stessa richiama, i cambiamenti cognitivi del paziente con demenza, sia essa precoce o meno, sono variabili persistenti per tutto l'arco di vita dell'individuo. Tale affermazione porta chiaramente a considerare questa condizione patologica come intrinsecamente multi-sistemica, ribadendo come nella pratica clinica si debba cercare di definire e prevedere precocemente traiettorie di sviluppo individuali, attraverso sedute di screening e strumenti sempre più raffinati, e che tengano conto di una serie di variabili che prendono in considerazione tutti gli aspetti della vita: nuovamente, all'interno della definizione di demenza, tale aspetto viene preso in considerazione quando si parla di funzionamento a tutto tondo della persona e di interferenze funzionali in ogni ambito della vita quotidiana. Come sottolineato da Sanford in una review del 2017, tanto una condizione di MCI affligge molti aspetti del vivere quotidiano, quanto variazioni all'interno del *lifestyle* di una persona possono fungere da stabilizzatori della situazione cognitiva attuale (anche se non possono fungere da elementi di regressione della patologia, in quanto la demenza risulta essere progressiva e cronica) del paziente.

È infatti noto in letteratura (Lövdén et al., 2013) come l'introduzione di attività fisica moderata in uno stile di vita prevalentemente sedentario, consenta di beneficiare di effetti positivi sul funzionamento cognitivo.

1.2. Nosografia delle principali forme di demenza

Come detto finora, MCI/VCI e demenza sono famiglie di patologie caratterizzate principalmente dall'impatto su diversi domini psicofisici del paziente, dalla progressione del declino cognitivo, e dal fatto che sono condizioni in evoluzione per tutta la durata dell'arco di vita dell'individuo affetto. Utilizzando la definizione proposta dal *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV), per demenza si intende “un disturbo caratterizzato da un *impairment* della memoria ed almeno un altro sintomo fra afasia, aprassia, agnosia o disturbi del funzionamento esecutivo accompagnati da difficoltà nel funzionamento sociale ed occupazionale”. Come ribadito anche da Fleminger et al. (2009), l'eziologia deve essere ricercata sia in fattori cerebrali che extra cerebrali, non vi deve essere confusione diagnostica con lo stato di delirium e di alterazione della coscienza, e il declino cognitivo deve essere sensibilmente acuto rispetto ad un migliore livello di funzionamento mentale precedente alla malattia.

In aggiunta a tale definizione, al fine di sottolineare nuovamente l'importanza di una diagnosi differenziale nel caso di un paziente afflitto da demenze congenite, l'autore ricorda che tale declino deve affermarsi in stadi non precoci di vita dell'individuo (per l'AD, demenza nettamente superiore alle altre in quanto a incidenza nella popolazione, l'età d'esordio si stima attorno ai 65 anni di età), fattore che aiuta a differenziare, ad esempio, una demenza tipo Alzheimer (anche dette demenze corticali) da quelle ad esordio precoce.

Queste ultime (*early-onset dementia* - ODD) hanno un esordio tipicamente prima dei 65 anni di età, e le cui cause eziologiche non sono ancora state definite chiaramente, a causa di un declino inizialmente subdolo e difficilmente rilevato dai pazienti stessi, che spesso sono accompagnati alle visite cliniche dai parenti, preoccupati per la loro salute e per i risvolti psicosociali devastanti che tale condizione ha su individui ancora pienamente coinvolti in attività quotidiane e lavorative (Vieira et al., 2013).

1.2.1. Demenze primarie

Come affermato da Salardini (2019), per demenze primarie (o degenerative) si intende l'insieme delle condizioni neuropatologiche la cui manifestazione prevalente è di tipo cognitivo, articolabili in demenze corticali e demenze sottocorticali. Nonostante questa suddivisione, vanno tenute a mente le parole di Bonelli e Cummings (2008): "Tuttavia, la maggior parte delle demenze frontali-sottocorticali mostra atrofia corticale nelle fasi successive e le demenze corticali hanno, ad un certo punto, una patologia sottocorticale".

- a. Fra le demenze corticali vengono elencate la demenza di Alzheimer (AD), le demenze fronto-temporali (FTD) e la malattia di Pick, forme in cui presenza di segni motori risulta essere non prevalente rispetto ai deficit delle funzioni mnemoniche (Huber et al., 1986).
- b. Le demenze sottocorticali si differenziano da quelle corticali per una maggior prevalenza di segni motori e per una minor comune presenza di afasia, aprassia ed agnosia (Whitehouse, 1986). Tra queste figurano la demenza a corpi di Lewy (LBD), il complesso Parkinson-Demenza (PD-D), la corea di Huntington, la paralisi sopranucleare progressiva e la degenerazione cortico-basale.

Demenza di Alzheimer: La forma più comune fra le demenze primarie, con una prevalenza stimata di 24 milioni di pazienti che rappresenta in proporzione il 60% del totale della distribuzione delle forme di demenza. Colpisce principalmente soggetti oltre i 65 anni di età, e considerando il continuo innalzamento dell'aspettativa di vita, si prevede che la sua incidenza raddoppi ogni 20 anni fino al 2040 (Mayeux e Stern, 2012). Il profilo neuropatologico è racchiuso nella presenza, agli esami di neuroimmagine, di placche senili e grovigli neurofibrillari interneuronali, con relative infiammazioni generalizzate e focali. Fra i principali sintomi cognitivi, ricordando che la AD è una demenza degenerativa e quindi caratterizzata principalmente da impairment prevalenti delle funzioni cognitive mnemoniche, troviamo iniziali deficit amnesici di tipo ippocampale, con una progressione ingravescente che intacca successivamente anche la memoria semantica e le abilità di fluency verbale (Tounsi et al., 1999). Fra i sintomi comportamentali più comuni riscontrabili all'osservazione clinica figurano apatia, disforia, agitazione ed euforia (caratteristica che la differenzia da forme di demenza fronto-temporale). Col progredire della malattia verso le sue fasi più avanzate, emergono comportamenti quali il *wandering*¹, *l'empty speech*² e aggressività fisica (Devanand et al., 1997). Fra i segni neurologici, che nelle fasi iniziali della malattia non sono prevalenti come in forme di demenza di tipo vascolare, sono osservabili disturbi della marcia, mioclonie ed epilessia, segni extrapiramidali (ipertono muscolare, discinesie buccofacciali, tremore d'attitudine, ...), come riportato nello studio standardizzato di Galasko et al. (1990), condotto su una larga coorte di soggetti con AD in confronto a soggetti anziani senza patologie riconducibili a forme di demenza.

¹ Disturbo comportamentale comune in pazienti con demenza, generalmente identificato nella deambulazione disordinata o senza scopo (Cipriani et al., 2014)

² Disturbo del linguaggio, che risulta fluente ma privo di significato (APA, American Psychological Association)

Malattia di Pick e Demenza frontotemporale: All'inizio del secolo scorso, Arnold Pick descrisse pazienti afflitti principalmente da disturbi del linguaggio: all'esame autoptico, figuravano gravi atrofie circoscritte ai lobi frontali e temporali associate alla presenza di inclusioni argirofile (*Corpi di Pick*) e neuroni ballonati acromatici (*Cellule di Pick*). Con i progressi ottenuti nel campo della neuroimmagine e della ricerca clinica in generale, il background teorico posto con il lavoro di Pick nei primi anni del secolo scorso ha dato inizio ad una più puntuale classificazione di tale famiglia di demenze, che tutt'oggi afferma l'enorme variabilità dalle caratteristiche istologiche inizialmente prese in considerazione, e sottolinea l'importanza dell'integrazione fra conoscenze di neurologia, psichiatria e neuropatologia in sede diagnostica (Kertesz e Kalvach, 1996). Dalle prime ricerche nel campo delle demenze progressive ad opera di Pick, e dalle successive accurate deduzioni su base clinica di sindromi simili con istopatologia variabile, si è arrivati ad una sempre più fine definizione di demenza fronto-temporale (*Fronto-Temporal Dementia - FTD*), sindrome clinico-patologica ad alta familiarità caratterizzata dalla degenerazione progressiva dei lobi frontali, e non di rado anche di quelli temporali. I fenotipi clinici della demenza frontotemporale sono tanto numerosi quanto lo sono le sue associazioni con altre entità neuropatologiche, compromettendo aspetti comportamentali, linguistici, del controllo esecutivo e con sintomi motori a volte presenti (Olney et al., 2017). Considerando che l'atrofia corticale descritta risulta essere focale, fra i sintomi di tale patologia spesso non vengono enumerate acute mancanze delle funzioni mnemoniche e visuo-spaziali (caratteristica che in sede di diagnosi differenziale aiuta il clinico a non propendere per un sospetto di LBD), mentre sono più facilmente esperibili deterioramento progressivo del comportamento, delle funzioni esecutive e del linguaggio.

Demenza a corpi di Lewy: Dopo la demenza di Alzheimer, rappresenta la seconda demenza per distribuzione all'interno della popolazione. La presenza all'esame autoptico di conglomerati di α -sinucleina, famiglia di proteine abbondante nel cervello umano i cui processi fisiologici sottostanti sono ancora per la maggior parte sconosciuti, è risultata essere presente anche in patologie quali la malattia di Parkinson (PD) e altre diverse patologie: nonostante questa evidenza, è da sottolineare che in tali manifestazioni cliniche la presenza di *Corpi di Lewy* non è una caratteristica invariante, come invece lo è, assieme ai grovigli neurofibrillari, per la LBD (Goedert, 2001). Fra le caratteristiche comportamentali, le più diffuse risultano essere le allucinazioni visive, deliri e disturbi del sonno REM, con fluttuazioni cognitive e parkinsonismo: quest'ultimo ha portato ad associare la LBD al complesso Parkinson-Demenza (PD-D) come appartenenti allo stesso continuum clinico (Gomperts, 2016). Queste due forme comuni di demenza hanno infatti ampie zone di sovrapposizione nella loro manifestazione clinica e nella neuropatologia sottostante gli impairment manifesti, fra cui proprio i depositi di α -sinucleina e disfunzioni nei sistemi dopaminergici tegumentali, con un alto grado di coesistenza con forme di AD. Di fondamentale importanza per differenziare la LBD dal complesso PD-D e dalla coesistente AD, è la chiara presenza all'esame di neuroimmagine tramite *Risonanza Magnetica* (RM) di un risparmiato volume ippocampale e tramite *Tomografia Computerizzata ad Emissione Singola di Fotoni* (SPECT) di ipoperfusione occipitale (Ceravolo et al., 2003). La terapia per questa forma di demenza risulta essere particolarmente complessa: la contemporanea presenza di forme di parkinsonismo e di psicosi comporta, e rende necessaria, l'integrazione di una terapia farmacologica (fra cui quelle con dosaggi minimi di levodopa) a terapie non farmacologiche e comportamentali.

Complesso Parkinson-Demenza: Demenza presente con un'incidenza stimata del 30% in soggetti affetti da malattia di Parkinson, caratterizzata principalmente da sindrome disesecutiva progressiva, includente capacità di *problem solving*, organizzazione, pianificazione e regolazione del comportamento finalizzato, con interessamento delle funzioni mnemoniche, attentive e visuo-spaziali (Hanagasi et al., 2017). Come riportato nella review di Garcia-Ptacek e Kramberger (2016), questa complessa forma di demenza sembra avere, nelle sue manifestazioni cliniche, punti in comune con la malattia di Alzheimer (per le forme con deficit della memoria e la presenza in alcuni soggetti di placche di β -amiloide) sia con la demenza a corpi di Lewy (per le forme con deficit delle funzioni visuo-spaziali, allucinazioni e fluttuazioni cognitive). Allo stato attuale (Bosboom et al., 2004), i processi patogenici sottesi a tale demenza sono ancora poco chiari, nonostante sembri che ad una atrofia corticale precedano, negli stadi precoci della malattia, scompensi dei sistemi neurotrasmettitoriali (dopamina, serotonina, acetilcolina e noradrenalina).

Corea di Huntington: Malattia cronica, degenerativa e progressiva descritta per la prima volta da George Huntington nel 1872, caratterizzata dall'associazione di movimenti involontari, declino cognitivo e mutamenti di personalità gradualmente e spesso precedenti lo sviluppo dei sintomi motori (Shiwach, 1994). Tale manifestazione clinica è quindi la risultante di una combinazione di caratteristiche motorie, cognitive e psichiatriche con una forte componente genetica (Sturrock e Leavitt, 2010), ai cui esami morfologici e funzionali sono emerse forti associazioni fra compromissioni metaboliche del glucosio ed atrofie non focali con i deficit mnemonici, esecutivi, percettivi e del linguaggio.

Come riportato nello studio di Britton et al. (2005), ed in linea con il concetto di eterogeneità delle manifestazioni nelle famiglie di demenze, vi sono variazioni fenotipiche significative che devono essere tenute in considerazione durante l'esame clinico nel caso di un sospetto di Corea di Huntington.

Paralisi sopranucleare progressiva (PSP): Patologia idiopatica degenerativa classificata fra i parkinsonismi atipici, che comprendono anche demenza a corpi di Lewy e degenerazione cortico-basale. L'età media di insorgenza è fra i 60 ed i 69 anni di età, con una aspettativa di vita di 7 anni in media (Bluett et al., 2021). Le manifestazioni fenotipiche sono riconducibili ad un coinvolgimento di strutture cerebrali sottocorticali, fra cui la paralisi verticale dello sguardo (che negli stadi precoci di malattia possono essere difficili da identificare), progressivo instaurarsi di oftalmoplegia senza compromissione dell'acuità visiva nell'esordio della malattia, instabilità posturale e frequenti cadute (Giagkou et al., 2019). La fisiopatologia della malattia è riconducibile ad una degenerazione delle strutture cerebrali a partire dai nuclei della base, per poi interessare negli stadi successivi anche il tronco superiore, il cervelletto, il diencefalo e il lobo frontale. Fra i sintomi cognitivi sono enumerabili disturbi progressivi che correlano con il grado di atrofia frontale dei soggetti, ma non con il grado di compromissione motoria. Fra questi troviamo deficitaria flessibilità mentale, mantenimento e spostamento dell'attenzione, memoria di lavoro ed apprendimento. Cardinale in fase di diagnosi differenziale è l'osservazione longitudinale dei soggetti e l'utilizzo di esami complementari atti a discernere tale demenza da quella a corpi di Lewy, le degenerazioni fronto-temporali e la malattia di Parkinson (Greene, 2019).

Degenerazione cortico-basale (CBD): Forma di degenerazione corticale focale e spesso asimmetrica i cui sintomi compaiono tra la sesta e l'ottava decade di vita, la cui progressione graduale dai 3 ai 15 anni del paziente portandolo alla morte. Microscopicamente, viene presa in considerazione la proteina Tau (proteina che ha un ruolo anche in altre forme degenerative, come per l'AD) che si accumula sia nei neuroni che nella glia (Saranza et al., 2019). Fra le caratteristiche cliniche principali vengono enumerate in letteratura ipertono e rigidità progressivi ed asimmetrici in aggiunta ad altri segni corticali, disfunzione dei gangli della base e mioclono. La degenerazione corticale interessa maggiormente le regioni fronto-parietali. Il trattamento è ancora basato sul sintomo e su studi di patologie simili nella neuropatologia, dato l'esordio subdolo della patologia, l'eterogeneità delle manifestazioni cliniche e la precoce morte dei pazienti affetti da tale malattia degenerativa (Caixeta et al., 2020).

1.2.2. Demenze secondarie

Accanto a questa ampia famiglia di neuropatologie, si trovano le demenze secondarie potenzialmente reversibili, riferibili a patologie di altri sistemi che possono essere associate a deterioramento cognitivo. Queste rappresentano circa il 5% dell'insieme di tutte le demenze, colpiscono principalmente soggetti al di sotto dei 70 anni di età, e spesso coesistono assieme ad altre forme di demenza non reversibile vascolare o non degenerativa nei soggetti più anziani (Knopman et al., 2006). Fra le cause di demenza potenzialmente reversibile troviamo patologie intracraniche, infettive, endocrine, insufficienze organiche, stati carenziali e intossicazioni (da farmaci o da assunzione di alcool, ad esempio).

Verranno qui trattate brevemente solo la demenza vascolare e l'idrocefalo normoteso, considerando il grado di incertezza e controversia diagnostica che circonda queste due forme di demenza.

Demenza vascolare: Definizione contenente una costellazione di quadri clinici e fisiopatologici eterogenei fra loro, la cui differenziazione in sede diagnostica deve essere fatta attraverso una serie di analisi di neuroimmagine unita alla raccolta di dati anamnestici e clinici. In questa famiglia di demenze troviamo quella multi-infartuale, da infarto strategico, malattia dei piccoli vasi, da ipoperfusione, emorragica, ed altre miscellanee (Román, 2003). Le demenze vascolari si differenziano dai tipi degenerativi primari per un esordio acuto, una progressione a scalini (e non progressivo, come nel caso di una AD) e fattori di rischio vascolari sempre presenti.

Idrocefalo normoteso: Condizione patologica cronica e progressiva caratterizzata clinicamente dalla triade di Hakim: demenza, atassia della marcia e incontinenza urinaria (Bräutigam, 2019). La pressione liquorale rimane leggermente elevata e può aumentare in sincronia con le pulsazioni dei plessi corioidei senza raggiungere mai livelli tali da causare una sindrome da ipertensione endocranica. Nonostante la diagnosi sia difficoltosa, data la frequente comorbilità con AD e microangiopatie, esami di neuroimmagine riportano frequentemente caratteristiche cliniche, fra cui un accumulo di fluido cerebrospinale ed un aumentato volume ventricolare (Finney, 2009).

Attraverso un'indagine complessa, che si avvale di strumenti clinici, di laboratorio e strumentali, è possibile che a tali forme di demenza si possa rispondere con terapie mirate far regredire il quadro clinico, e non solo a rallentare o arrestare la progressione del declino cognitivo (e degli apparati interessati dalle patologie sopraelencate) nei pazienti.

Qui di seguito, una tabella riassuntiva che riporta una sintesi delle forme di demenza: dal punto “c” al punto “i” delle demenze secondarie vengono riportate solo le condizioni più comunemente osservabili nei pazienti.

Demenze primarie o degenerative
a) Demenze corticali (senza segni motori prevalenti)
i. Demenza di Alzheimer
ii. Demenze fronto-temporali e malattia di Pick
b) Demenze sottocorticali (con segni motori prevalenti)
i. A corpi di Lewy
ii. Parkinson-Demenza
iii. Corea di Huntington
iv. Paralisi sopranucleare progressiva
v. Degenerazione cortico-basale
Demenze secondarie
a) Demenza vascolare
b) Idrocefalo normoteso
c) Disturbi endocrini metabolici (ipo e ipertiroidismo, ipo e iperparatiroidismo, insufficienza renale cronica, ipoglicemia, disidratazione, etc.).
d) Malattie metaboliche ereditarie
e) Malattie infettive e infiammatorie del SNC (meningiti, sclerosi multipla, AIDS, dementia complex, malattia di Creutzfeld-Jacob, etc.)
f) Stati carenziali (carenza di tiamina e/o cobalamina e folati, malnutrizione generale)
g) Sostanze tossiche (alcol, metalli pesanti, farmaci, composti organici)
h) Processi espansivi endocranici (neoplasie, ematomi o ascessi cerebrali)
i) Miscellanea (traumi cranici, malattie cardiovascolari o respiratorie)

Tabella 1. Classificazione eziologica delle demenze. Adattamento tratto da Colombo (2001).

Al fine di riordinare l'enorme mole di dati spesso divergenti ed altrettanto spesso sovrapponibili, che per la natura stessa delle demenze risulta essere multi-sistemica, è necessario prendere in considerazione una serie di fattori neuropsicologici e clinici seguendo una serie di passi volti a schematizzare l'inquadramento nosografico, l'eziologia ed il decorso della malattia. Come acutamente suggerito da Gustafson (1992), lo studio di una classificazione delle demenze non può prescindere né da studi di neuroimmagine né da quelli effettuabili post-mortem: prototipici sono i risultati dello studio di Erkinjuntti et al. (1988), in cui all'esame autoptico figurarono 23 casi di infarti cerebrali multipli su 27 pazienti con diagnosi di demenza vascolare, con una percentuale di accuratezza dell'85%. Se in aggiunta a tali risultati venissero considerati anche i riscontri negativi desunti da tali esami autoptici, e cioè quelli relativi all'assenza/non significativa presenza di grovigli neurofibrillari (*neurofibrillary tangles*) e placche senili (*senile plaques*), i dati raccolti durante tale studio post-mortem sarebbero emblematici all'interno della cornice teorica della diagnosi differenziale, escludendo con una certa quota di certezza una diagnosi di AD o di LBD, dove tali conglomerazioni soprariportate sarebbero alcuni dei marker biologici e neurochimici (cfr. Capitolo 3).

I valori di prevalenza di una determinata forma di demenza possono variare a seconda dei criteri utilizzati per la formulazione di una diagnosi, e tali criteri si rifanno ad un insieme di procedure che spaziano dagli esami ante-mortem (come la valutazione neuropsicologica e gli esami ospedalieri) a quelli post-mortem (autopsia cerebrale): già Erkinjuntti et al., nel loro lavoro del 1997, sottolinearono come l'utilizzo di determinati criteri diagnostici (in questo esempio specifico, ICD-10 e DSM-III) porti ad una differenza non sottovalutabile nella classificazione delle forme di demenza, con serie implicazioni a livello sia di ricerca nel settore, sia di trattamento.

Come si nota dalla review di Feldman e Kertesz (2001), osservazioni del fenotipo, segni comportamentali e alterazioni neurochimiche erano fra i principali strumenti a disposizione del clinico in sede di diagnosi: con lo sviluppo delle tecniche di neuroimmagine, la redazione di una classificazione delle patologie cerebrali è diventata sempre più puntuale, con le stesse procedure di assessment che si modificano e tarano sulla base delle conoscenze (e della loro qualità) ottenibili prima ancora di formulare una diagnosi conclamata, permettendo una piena collaborazione fra figure professionali diversificate (dal neuropsicologo, allo psichiatra, al neurologo).

1.3. La sottile linea fra healthy aging e demenza

Invecchiare è un processo naturale della vita di un individuo, e la terza età rappresenta uno dei gradini dei processi di crescita e deve essere affrontato come tale: tanto quanto un giovane adulto esperisce modifiche psicofisiche a cui deve adattarsi, tanto l'anziano dovrà fare fronte a nuove sfide nella misura dei cambiamenti che si presenteranno col passare del tempo. Come anticipato precedentemente, l'invecchiamento porta con sé una serie di cambiamenti nel cervello e nel corpo non indifferenti, le cui componenti cognitivo-comportamentali spesso risultano essere fastidiose da sopportare: essere più inclini alle dimenticanze, alle distrazioni, avere difficoltà a mantenere l'attenzione per lunghi periodi di tempo ed essere più spesso preda di fluttuazioni del pensiero sono fra le manifestazioni che vengono maggiormente lamentate dai soggetti stessi ai familiari o ai medici curanti. Nonostante ciò, tali deficit che progressivamente entrano a far parte del quotidiano non sono direttamente imputabili a forme di demenza nel momento in cui non diventano reali ostacoli allo svolgimento delle mansioni della vita quotidiana, della sfera lavorativa o del mantenimento di una rete sociale stabile (Papagno e Bolognini, 2020).

Come richiama la definizione stessa di demenza indicata ad inizio capitolo, è da sottolineare che questa patologia non è diagnosticabile solamente in presenza della sola componente cognitiva, ma sono necessari una serie di esami (dall'osservazione comportamentale alla neuroimmagine, insieme di tecniche sempre più raffinate) volti a definire un quadro preciso di decadimento mentale. Inoltre, l'esordio di una sindrome dementigena può essere preceduto da una condizione di MCI che progressivamente può evolvere verso una forma conclamata di demenza (Lo, 2017): tra le sfide del clinico si annovera anche quella di saper "leggere" le modifiche al benessere esperito dai soggetti nella vita quotidiana per poter discernere stadi più o meno gravi di deterioramento cognitivo, il quale può presentarsi sotto forme classificabili come "sane" (*normal aging* o *healty aging*, secondo la World Health Organization) ed altre come potenzialmente patologiche (che indirizzano verso un *sospetto diagnostico* definibile tramite procedure di assessment standardizzate ed a vari livelli di profondità e specificità). Fra queste due forme di invecchiamento si situa un fattore cruciale da tenere in considerazione: il rischio di sviluppare malattie con l'avanzare dell'età. I fattori di rischio sono correlati a situazioni ambientali, sociali, lavorative, individuali e predisponenti a partire dalla genetica stessa (come per l'alto grado di ereditarietà della LBD emerso dallo studio di Guerreiro et al., 2019). È diventato celebre lo studio longitudinale effettuato su 678 suore cattoliche membri della congregazione *School Sisters* di Notre Dame: tra queste, figuravano donne quasi centenarie con facoltà fisiche e cognitive perfettamente intatte nonostante una predisposizione genetica a sviluppare l'Alzheimer, esempi emblematici di come l'equilibrio fra sanità e patologia sia la risultante dell'interazione fra fattori predisponenti, resistenza individuale all'espressione della neuropatologia, riserve cognitive e stile di vita che consente al cervello umano di mantenersi in gioco nonostante le caratteristiche deleterie del naturale processo di invecchiamento (Snowdon, 2003).

1.4. Cenni epidemiologici: prevalenza e incidenza delle demenze

L'invecchiamento, come precedentemente detto, è un processo biologico, inevitabile e dinamico, che porta all'emergere di problematiche di salute sempre più impattanti nei confronti del benessere della persona, compromettendo una serie di aree della vita quotidiana che passano dalla sfera fisiologica a quella cognitiva: oltre alle chiare modificazioni del corpo dell'individuo, vanno a definirsi processi mentali adattivi in risposta alle nuove sfide che si devono affrontare come membro di una società, ridefinendo così l'identità stessa di una persona all'interno della rete-comunità cui appartiene (Dziechciaż e Filip, 2014).

Nonostante le condizioni patologiche vadano a moltiplicarsi con l'avanzare dell'età, fra cui le malattie cardiovascolari, l'incidenza di tumori e i disturbi del metabolismo in genere (Pyo et al., 2020), nessuna di queste è però così classicamente accomunata alla terza età quanto lo è la *demenza*. Tale condizione risulta essere un processo ingravescente di deterioramento psicofisico dell'individuo, la cui cronicità pone sfide non poco rilevanti nel panorama medico. Segni e sintomi non sono considerabili solamente come manifestazioni di una condizione acuta il cui trattamento a breve termine rispecchia l'agire classico del medico curante, ma devono essere trattati come epifenomeni in continuo mutamento in quanto legati alla variabilità intrinseca all'invecchiamento ed ai suoi processi psicobiologici, processi che accompagnano l'individuo per tutta la durata della sua condizione di paziente, che è stata stimata essere fra i 3 ed i 12 anni sulla base dello stadio attuale della malattia e dell'età stessa del paziente al momento della diagnosi (Kua et al., 2014).

Recenti studi (Podcasy e Epperson, 2016) riportano inoltre che sia la cornice sociale di riferimento, soprattutto se predispone opportunità di accedere a scolarità e stili di vita sani, a dettare la quota di impatto del genere di appartenenza sulla prevalenza delle demenze.

Le malattie neurodegenerative rappresentano un fenomeno presente su scala drammaticamente larga, soprattutto nei paesi maggiormente sviluppati: in una review del 2005, pubblicata sulla rivista “*The Lancet*”, Ferri e collaboratori hanno stimato la presenza di 24.3 milioni di casi di demenza nel mondo, con un incremento annuale stimato a 4.6 milioni di nuovi casi, riportando la spaventosa cifra di un nuovo malato ogni 7 secondi. Secondo il trend suggerito dagli autori, il numero di persone affette da demenza sarebbe destinato a raddoppiare ogni 20 anni, fino ad arrivare a circa 81.1 milioni sul totale planetario nel 2040. Questi dati sono però in conflitto con quelli raccolti da Garre-Olmo, (2018): l’aspettativa di vita va man mano ad allungarsi, e l’autore ha stimato che la popolazione affetta da demenza nel mondo possa crescere da circa 47 milioni di persone nel 2015 fino a 130 milioni nel 2050, una cifra ben più elevata rispetto a quella prevista da Ferri et al. (2005).

I dati presenti nel report del 3 Novembre 2020 (Figura 1) stilato dalla *Alzheimer’s Disease Association* sono però nuovamente in disaccordo rispetto alle review prese in analisi precedentemente, concordando sulla direzione del trend di crescita ma non sulle stime effettive di malati di demenza, in quanto il fenomeno sarebbe in continua crescita e di proporzioni ancora maggiori di quanto si pensasse. È importante sottolineare come tale report venga aggiornato annualmente da equipe di esperti internazionali nel campo delle demenze, e come i dati vengano accompagnati sempre da una revisione critica delle stime di quelli precedenti.

È evidente come sia ricorrente la sottostima della prevalenza delle demenze a livello mondiale, seppur con alcuni punti cardine che definiscono la distribuzione in maniera invariante: la maggior parte della popolazione con demenza proviene da paesi a basso e medio reddito, e la stima di crescita di tale numero diventa esponenzialmente più elevata per quei paesi che sono maggiormente popolosi come, ad esempio, la Cina (Ferri et al., 2005).

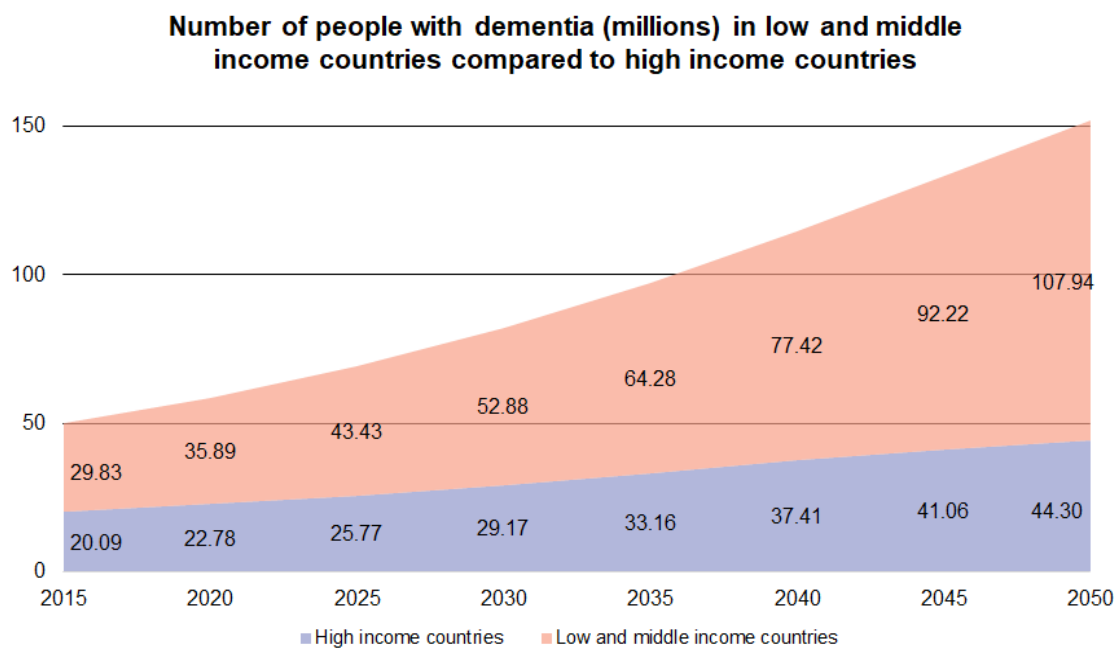


Figura 1. Stima della popolazione affetta da demenza nel mondo dal 2015 al 2050. In rosso, la tendenza di crescita nei paesi a basso/medio-basso/medio-alto reddito. In blu quello relativo ai paesi con alto reddito. Dal "World Alzheimer Report", Alzheimer's Disease International (2020). <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2020/>.

Se il totale mondiale riportato da Garre-Olmo (2018) per l'anno 2015 non differisce enormemente da quello mostrato dal grafico del 2020 dell'ADI-Alzheimer's Disease International (47 milioni di persone *versus* 50 milioni), tale differenza diventa impressionante confrontando le stime per l'anno 2050, dove la disparità diventerà fra un iniziale 130 milioni di dementi contro 150 milioni. Secondo la tendenza ipotizzata da Ferri et al. nel 2005, nel 2050 sarebbero state circa 127 milioni le persone al mondo con demenza, un totale sensibilmente più basso di quello recentemente ipotizzato e che proietta l'ombra di un possibile ennesimo innalzamento di tale stima negli anni futuri.

L'aumento dell'aspettativa di vita anche nei paesi meno sviluppati ha fatto sì che l'incidenza delle demenze, sindromi fortemente *age-related*, abbia iniziato ad innalzarsi vertiginosamente, inasprendo di conseguenza anche le richieste di risorse socioassistenziali, sanitarie ed economico-organizzative che l'individuo ed i caregivers avanzano nei confronti dello stato di appartenenza. Un tale elevato numero di pazienti ha dei costi non indifferenti, sia sul piano economico che sociale, distribuiti in modo non equo fra i paesi del mondo: Wimo et al. (2013) hanno stimato che nel 2010 vi sia stata una spesa totale di 604 miliardi di dollari, cifra che è destinata a salire tenendo a mente le tendenze analizzate sopra, in cui la crescita demografica detterà un incremento sostanziale del numero di persone affette da demenza nelle prossime decadi.

1.5. Generalità del processo diagnostico: dal sospetto al trattamento

Il processo diagnostico di una malattia non consiste solamente nella somministrazione di batterie testistiche, e non inizia con le osservazioni fenotipiche del professionista alla visita di un paziente: di primaria importanza, infatti, sono i segni e i sintomi che il paziente stesso ed i suoi familiari riescono a rilevare nella prassi comune della vita quotidiana. Una prima forma di sospetto diagnostico inizia a delinearsi a partire dalle informazioni riportate dalle famiglie e dai pazienti stessi al primo colloquio col medico, il quale poi avrà il compito di indirizzare le analisi successive verso una primitiva forma di diagnosi differenziale. Nonostante la crescente sensibilità nei confronti delle demenze, che sono processi cronici e progressivi di deterioramento cognitivo, i segni riportati a colloquio vengono spesso esposti al medico dalle persone vicine al paziente, sia per le proprietà deleterie della patologia stessa, sia per l'impatto che hanno sulla sfera sociale e lavorativa di un individuo (Kinzer e Suhr, 2015).

Tali informazioni possono però essere distorte proprio in virtù di fattori relativi alla vicinanza, al tipo di relazione con l'assistito, al carico assistenziale ed al livello socioculturale cui fanno riferimento: per superare tali limiti alla consistenza delle informazioni *self-report* sono stati messi a punto degli strumenti atti a misurare in modo diretto lo stato psicofisico e funzionale di pazienti con sospetto di demenza. Fra i più comuni strumenti di valutazione del paziente troviamo (i test seguenti verranno trattati in modo più completo nel Capitolo 4):

- DAFS (*Direct Assessment of Functional Status*): fornisce un punteggio indicativo dello stato funzionale, basato sulla performance fisica e correlato al livello cognitivo e alla gravità della malattia;
- MMSE (*Mini-Mental State Examination*): strumento di rapida somministrazione utile in situazioni di sospetta AD;
- PPT (*Physical Performance Test*): strumento breve per la valutazione dello stato di disfunzione del controllo posturale;
- CDR (*Clinical Dementia Rating Scale*): valutazione in setting strutturato di diversi domini cognitivi e funzionali, fra cui memoria, orientamento, giudizio e attività sociali.

Alcuni degli strumenti di screening possono essere sfruttati anche per monitorare periodicamente l'andamento della malattia, che per natura è cronica e progressiva: in tal modo la pianificazione di trattamenti può essere passibile di modificazioni in modo da adattarsi alla quota di eterogeneità individuale nelle traiettorie di evoluzione della patologia. Il processo di stadiazione di una malattia e delle sue peculiarità diventa fondamentale nel saper differenziare una condizione clinica rispetto ad un'altra, soprattutto nel caso in cui co-occorrano delle situazioni border di MCI/VCI: prendendo nota dell'ampia discordanza che spesso viene messa in luce nei risultati ai test

neuropsicologici (spesso dettata dalla singolarità quantitativa delle risorse cognitive a disposizione dei pazienti), è naturale comprendere come non intercorra nessuna forma di immutabilità predittiva fra diagnosi e prognosi, nonostante il carattere unidirezionale di una demenza. Il progresso delle tecniche di neuroimmagine (di cui si tratterà nel capitolo 3) ha però permesso di fare sempre più luce sui meccanismi di degenerazione neuronale tipica delle demenze, permettendo una rivisitazione dei criteri diagnostici e fornendo ai clinici dati più accurati per stilare una diagnosi differenziale fra diverse forme di neuropatologia (Rascovsky et al., 2011).

È chiaro come, da tali affermazioni, discendano ripercussioni di carattere assistenziale che devono convergere nella definizione di un piano composito e centrato sulla persona, comprendendo l'inquadramento degli obiettivi preposti ai possibili interventi praticabili in base alle necessità del paziente e delle famiglie, la valutazione di una serie di trattamenti farmacologici e non farmacologici.

Gli strumenti in mano ai professionisti sono molti e, sebbene non esista ancora una cura vera e propria alle patologie neurodegenerative, la ricerca si continua a muovere nella direzione di implementare questi strumenti nel quadro teorico del trattamento delle demenze (Tisher e Salardini, 2019).

2. DEMENZA DI ALZHEIMER E DEMENZA A CORPI DI LEWY

2.1. Introduzione alla Malattia di Alzheimer: il medico, la paziente e la malattia

Aloysius Alzheimer nasce nel Giugno del 1864, in Germania: frequenta dapprima il ginnasio, per poi laurearsi in medicina all'università di Berlino. Il contributo più celebre nel campo delle demenze è riferibile al periodo in cui lavorò a stretto contatto con Emil Kraepelin, nella sua clinica a Monaco di Baviera, divenendone in pochi anni primario dirigente: è qui che prese contatto con una paziente, Auguste Deter, la quale rappresenterà il primo caso documentato di Malattia di Alzheimer. Nel Novembre del 1901, Auguste venne ricoverata presso il Manicomio Municipale per Pazzi ed Epilettici di Francoforte, luogo dove venne visitata da Alzheimer, incuriosito dal fenotipo comportamentale della paziente, all'epoca cinquantunenne: i sintomi esordirono improvvisamente quasi un anno prima, con iniziali deliri seguiti presto da paranoia, insonnia, disturbi comportamentali, condotta irritabile e disturbi del linguaggio sempre più importanti.

Nel 1906, circa 6 mesi dopo la morte per setticemia di Auguste, Alzheimer presentò al congresso della Società degli Psichiatri Tedeschi del Sud-Ovest una comunicazione dal titolo "*Una caratteristica malattia della corteccia cerebrale*", in seguito pubblicata nel 1907. Fra i risultati neuropatologici emersi dall'esame autoptico figurarono atrofia cerebrale generalizzata, alterazioni neurosclerotiche, degenerazione neurofibrillare (poi definite come *grovigli neurofibrillari*) e placche senili: queste ultime erano già conosciute alla fine del XIX secolo, ma erano considerate appannaggio di quelle demenze ad esordio tardivo (Demenza Senile). Tre anni più tardi, Kraepelin stesso introdusse, in una sua pubblicazione sulle demenze, l'eponimo di *Malattia di Alzheimer* (Allen, 2007).

2.2. Demenza di Alzheimer: definizione, epidemiologia e nosografia

Per *Malattia di Alzheimer* (o *Demenza di Alzheimer, AD*) si intende una condizione clinica neurodegenerativa che si caratterizza per il progressivo deterioramento delle funzioni cognitive, accompagnato da alterazioni nel comportamento, nella personalità e nella affettività della persona che ne viene colpita. È la più comune forma di demenza primaria, con una prevalenza mondiale del 10-30% nella popolazione sopra i 65 anni di età, ed un'incidenza stimata del 1-3% (Masters et al., 2015): considerato il progressivo invecchiamento della popolazione, è previsto il raddoppiarsi, ogni 20 anni, del numero dei pazienti affetti dalla malattia (Reitz et al., 2011).

La AD si caratterizza con il deficit di almeno due facoltà cognitive (memoria, orientamento temporale, fluency verbale, abilità visuo-spaziali), spesso associato ad alterazioni psicologiche e del comportamento. È legata alla progressiva perdita neuronale a carico del giro posteriore del cingolo e della corteccia associativa parieto-temporo-occipitale (Scheff et al., 2015). Come ben riportato in Reitz e Mayeux (2014), i biomarcatori specifici di questa forma di demenza sono le placche senili di amiloide diffuse a livello della corteccia cerebrale, con conseguente microglia neuronale, inabilitazione delle sinapsi, morte neuronale e perdita di materia bianca: come sottolineato dagli stessi autori però, i meccanismi eziologici sottostanti questa forma clinica di deterioramento cognitivo sono ancora per lo più sconosciuti. Tale livello di incertezza ha portato, nel corso degli anni, alla definizione di una serie di criteri di identificazione che considerano dapprima di una forma di “sindrome demenziale” e successivamente dello specifico fenotipo AD, criteri che poi sono stati arricchiti da quelle che sono definite come “*Supportive features*” che si riferiscono alle recenti (e sempre aggiornate) ricerche sui biomarcatori specifici della malattia (Dubois et al., 2007; Dubois et al., 2014).

Dal punto di vista pratico però, la raccolta di materiale di neuroimmagine può essere effettuato principalmente post-mortem, considerando in primis la poca collaborazione mostrata da pazienti con demenza ad entrare in un apparato di laboratorio come una TAC o una RM, ed in secondo luogo al fatto che l'esordio di una demenza spesso è subdolo e poco riconoscibile, rendendo non immediata la raccolta di quelle caratteristiche cliniche suggestive di cui si parlava sopra. Col progredire della malattia, infatti, i disturbi comportamentali (quali il *wandering* e l'agitazione psicomotoria) della AD tendono ad aumentare, nonostante negli stadi finali divengano meno frequenti a seguito del deterioramento psicofisico del malato (Devanand et al., 1997).

Nella pagina seguente, verranno riportati recenti criteri diagnostici per la demenza di Alzheimer (AD) arricchiti da caratteristiche cliniche suggestive e criteri di esclusione che, in fasi precoci nella progressione della malattia, rimandano implicitamente all'importanza della raccolta di materiale anamnestico proveniente (e spesso edulcorato) dai familiari dei pazienti con demenza in generale (Tabella 2).

AD probabile: A+ una o più caratteristiche suggestive B, C, D o E
<p>Criteria diagnostici centrali</p> <p>A. Presenza di un disturbo precoce e significativo di memoria episodica che include le seguenti caratteristiche:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Modificazione graduale e progressiva della memoria riferita dal paziente o da un informante che dura da oltre 6 mesi 2. Evidenza oggettiva di una significativa compromissione della memoria episodica ai test: questa generalmente consiste in un deficit di rievocazione che non migliora significativamente o non si normalizza con suggerimenti o in prove di riconoscimento e dopo aver preventivamente controllato che vi sia stata un'effettiva codifica dell'informazione 3. Il deficit di memoria episodica può essere isolato o associato ad altre modificazioni cognitive all'esordio o durante la progressione dell'AD
<p>Caratteristiche suggestive</p> <p>B. Presenza di atrofia temporale mediale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perdita di volume nell'ippocampo, corteccia entorinale, amigdala evidenziata alla MRI con valutazione qualitativa utilizzando un punteggio visivo (riferito a una popolazione ben caratterizzata con norme per l'età) o volumetria quantitativa delle regioni di interesse (riferite a una popolazione ben caratterizzata con norme per l'età) <p>C. Anomalie nei marker biologici del liquor</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basse concentrazioni di β-amiloide, aumentata concentrazione totale di tau o aumentata concentrazione di fosfo-tau o combinazione delle tre • Altri marker da scoprire in futuro <p>D. Pattern specifico di neuroimmagine funzionale alla PET</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ridotto metabolismo del glucosio nelle regioni temporo-parietali bilaterali • Altri ligandi ben validati <p>E. Provata mutazione autosomica dominante che causa AD all'interno della famiglia stretta (tre possibili mutazioni identificate sui cromosomi 21, 14 e 1)</p>
<p>Criteria di esclusione</p> <p>Storia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insorgenza improvvisa • Occorrenza precoce dei seguenti sintomi: disturbi dell'equilibrio, crisi comiziali, modificazioni del comportamento <p>Caratteristiche cliniche</p> <ul style="list-style-type: none"> • Segni neurologici focali inclusa emiparesi, perdita sensoriale, deficit del campo visivo • Segni extrapiramidali precoci <p>Altri disturbi medici sufficientemente gravi da spiegare il deficit di memoria e i sintomi correlati</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demenza non AD • Depressione maggiore • Malattia cerebrovascolare • Anomalie tossiche e metaboliche che richiedono indagini specifiche • Anomalie alla MRI flair o nel segnale in T2 nel lobo temporale mediale consistenti con danno infettivo o vascolare
<p>Criteria per AD definita</p> <p>L'AD è definita se sono presenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidenza clinica e istopatologica (biopsia generale o autopsia) della malattia, come richiesto dai criteri per la diagnosi post-mortem; entrambi i criteri devono essere presenti. • Evidenza clinica e genetica (mutazione sul cromosoma 1, 14 o 21) di AD; entrambi i criteri devono essere presenti.

Tabella 2. Criteri diagnostici per la Malattia di Alzheimer (Vallar & Papagno, 2011)

2.2.1. Semeiotica della malattia di Alzheimer

La semeiologia della malattia di Alzheimer si compone di sintomi cognitivi, disturbi comportamentali, sintomi funzionale e neurologici.

Sintomi cognitivi: costituiscono l'insieme dei deficit neuropsicologici più tipicamente propri della AD. Tale forma di demenza presenta, come caratteristica principale, un impairment ingravescente delle funzioni mnemoniche, che Tounsi et al. (1999) hanno definito come *compromissione amnesica di tipo ippocampale*, contraddistinta da un richiamo libero scarso, un miglioramento non completo della performance tratto dal suggerimento, ed un alto numero di falsi riconoscimenti e intrusioni. Sarazin et al. hanno comparato, nel 2010, il grado di deterioramento del volume ippocampale in soggetti con AD con i risultati al test *FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test)* per la memoria verbale episodica, rilevando una correlazione con l'atrofia dell'ippocampo sinistro. L'evoluzione dei *deficit di memoria* segue un processo gerarchico col progredire della malattia, a partire dalla memoria episodica anterograda, ed a seguire di quella di lavoro, di quella semantica e di quella procedurale (Kirova et al., 2015). In fasi precoci della malattia, le forme di smemoratezza del paziente vengono spesso sminuite dal soggetto stesso o dai suoi familiari, i quali spesso adducono tali amnesie al naturale processo di invecchiamento. In realtà, i deficit amnesici nella AD sono solamente tra i primi a rendersi manifesti, seguiti poi progressivamente da impairment in altri domini cognitivi, come quello dell'orientamento temporale e spaziale, dell'attenzione e delle funzioni esecutive. I deficit delle funzioni di *comprensione e produzione linguistica* accompagnano quelli mnesici anche in stadi precoci della malattia, le cui comorbilità devono suonare come campanello d'allarme nei confronti della necessità di sottoporsi a visite specialistiche.

L'uso di frasi fatte, parole *passe-partout* (tra cui l'uso di frasi fatte o proverbi), anomie e difficoltà sia articolatorie che fonologiche (peculiarità cliniche presenti anche in stadi non avanzati della patologia, come riportato in Croot et al., 2000) costituiscono i primi passi verso una frammentazione e perdita di significato della narrazione che prende il nome di *empty-speech*, fino a stati di mutismo nelle fasi finali della malattia. Circa le disfunzioni *gnosiche*, l'anosognosia e la prosopagnosia sono i fenotipi clinici che più frequentemente catturano l'attenzione di operatori o familiari che si interfacciano con un malato di Alzheimer, assieme a forme di agnosia visiva che spesso portano ad errori in compiti di riconoscimento e denominazione di oggetti. Riguardo ai disturbi delle *prassie*, i correlati sintomatologici più comunemente segnalati dai familiari sono quelli relativi alle aprassie dell'abbigliamento e di utilizzazione, come ad esempio difficoltà nel vestirsi e nell'uso delle posate, sebbene ai test di screening possano emergere anche aprassia costruttiva ed ideomotoria.

Disturbi comportamentali: definiti anche *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD)* o *Neuropsychiatric Symptoms (NPS)*, sono alterazioni della percezione, del contenuto del pensiero, dell'umore o del comportamento, e comprendono l'insieme delle manifestazioni cliniche che riducono severamente l'indipendenza e l'abilità del paziente di condurre le attività della vita quotidiana. Depressione ed apatia sono frequentemente associati al progredire della malattia, nonostante siano osservabili anche in stadi meno avanzati del processo di decadimento, e sono spesso osservabili in concomitanza con altre manifestazioni quali ansia, agitazione, disinibizione, disturbi del sonno e del comportamento alimentare: tali caratteristiche del comportamento della persona con demenza portano spesso i caregivers a rivolgersi a centri specializzati per poter alleggerire il carico assistenziale che grava su di loro, anche quando le compromissioni motorie sono minime o addirittura nulle (Lyketsos et al., 2011).

Non è insolito infatti osservare, anche all'interno di strutture quali centri diurni e case di riposo, comportamenti di iperfagia (riferibili sia all'assunzione di cibo sia di bevande in modo non regolato e continuativo) ed iperattività motoria, a volte in combinazione con disinibizione ed euforia espressa con canali verbali o fisici (Chakraborty et al., 2019).

Sintomi funzionali: la crescente inabilità funzionale che affligge i portatori di AD si ripercuote su tutti i domini della vita quotidiana, dal vestirsi al prendersi cura della propria igiene personale. Le scale *Activities of Daily Living (ADL)* sono un tentativo di misurazione del grado di progressivo deterioramento della capacità del soggetto con demenza, notoriamente divise in *Basic-ADL* e *Instrumental-ADL* (rispettivamente BADL e IADL). Le alterazioni cognitive, delle funzioni esecutive e del comportamento, hanno un decorso riferibile a fattori individuali propri del singolo affetto da demenza, le cui manifestazioni possono essere tanto eterogenee e tanto torbide da esplorare, quanto è ampia la quota di variabilità nell'interazione fra fattori predisponenti, stile di vita, grado di scolarizzazione ecc. Ogni informazione raccolta, in sede di screening o colloquio con i familiari, deve essere tenuta in considerazione nel momento in cui vengono somministrati determinati test e scale in modo da comprendere a tutto tondo il funzionamento reale e residuo di un paziente.

Segni neurologici: l'insieme dei segni neurologici nella malattia di Alzheimer è potenzialmente riferibile sia al grado di deterioramento neuronale, sia alla sua distribuzione nelle diverse aree del cervello (Förstl et al., 1992). In concomitanza ai più classici segni extrapiramidali (correlati con il grado di gravità della demenza, come riportato in Kumar et al., 2021) e dalle frequenti manifestazioni di ipoacusia e iposmia, in fasi avanzate della malattia è possibile notare anche segni che in stadi precoci deporrebbero contro la diagnosi di AD, quali ad esempio i disturbi della marcia probabilmente corrispondenti ad una aprassia del cammino.

Altri segni, il cui fenotipo correla con la gravità della malattia, osservabili in pazienti con demenza grave risultano essere discinesie bucco-facciali (talvolta derivate da effetti collaterali di cure farmacologiche, e quindi da non riferirsi a particolarità cliniche di una forma di demenza) e mioclonie, le quali rappresentano un fenotipo del movimento che pone i soggetti con AD in costante pericolo di caduta a seguito del conseguente disturbo dell'equilibrio. È importante notare, come riferito nell'articolo di Galasko et al. (1990), che i segni neurologici nella AD tendono ad essere troppo infrequenti per essere considerati a fini diagnostici come marker in stadi precoci della malattia.

2.2.2. *Eziologia*

La malattia di Alzheimer ha un'eziologia multifattoriale, ovvero riferibile a più fattori di natura diversa, che apparentemente non sono in diretto collegamento tra loro ma che concorrono ad innescare il processo degenerativo del cervello. Ad oggi, non è certo se la definizione della malattia di Alzheimer si riferisca ad una singola sindrome complessa con fenotipo variabile, o ad una serie di patologie distinte con sintomatologia simile: decorso clinico, semeiologia, neuropatologia e risposte ai trattamenti in pazienti con AD mostrano infatti un'ampia variabilità interindividuale (Khachaturian, 1992). Quando si tratta di demenza, è imprescindibile tenere in considerazione la storia di vita del paziente: il grado di scolarità, l'impiego pregresso ed il tenore di vita sono fattori che possono concorrere alla definizione di una diversa quota di risparmio mentale e riserva cognitiva che sostengono le funzioni residue con l'avanzare della malattia cronico-progressiva.

Tra i *fattori di rischio* maggiormente riportati in letteratura troviamo la bassa scolarità, pregressi traumi cranici o eventi vascolari, esposizione prolungata a metalli pesanti (come zinco e alluminio) e terapie di sostituzione ormonale in atto (Gorelick, 2004).

Dal punto di vista *fisiopatologico*, la malattia di Alzheimer si caratterizza principalmente per la presenza nel cervello di numerosissime placche di beta-amiloide ($A\beta$) e grovigli neurofibrillari di proteina tau-iperfosforilata (p-tau). Entrambe queste proteine quindi si accumulano e iniziano a danneggiare i neuroni già molti anni prima che compaiano i disturbi di memoria. La proteina tau-iperfosforilata e la beta-amiloide (nello specifico la variante $A\beta_{42}$) sono proteine prodotte dal cervello che quest'ultimo non riesce più ad eliminare (Hardy e Higgins, 1992). Ai confini delle placche di beta-amiloide è possibile notare anche, con l'utilizzo di tecniche immunostochimiche, la presenza di neuroni distrofici rigonfi. Anche se i conseguenti processi apoptotici sarebbero riconducibili alle cellule ippocampali in fasi precoci, la morte cellulare si estende con il progredire della malattia, coinvolgendo l'intero cervello e comportando le ulteriori variegata difficoltà cognitive e funzionali che si osservano nelle persone affette da AD. La degenerazione delle cellule dell'ippocampo, struttura sottocorticale primariamente coinvolta nei processi di apprendimento e di memoria (processi il cui declino è patognomonico della demenza), risulta particolarmente impattante sia sotto il profilo funzionale che su quello funzionale nella neurogenesi cerebrale in toto: alcuni autori (Mu e Gage, 2011) riportano infatti una correlazione fra disfunzionalità delle cellule ippocampali (struttura menzionata anche nella definizione della sindrome amnesica nella AD, nel lavoro di Tounsi e colleghi del 1999) e vulnerabilità alla demenza. Il processo neuro-infiammatorio risulta essere allo stesso modo coinvolto nella complessa cascata di processi che causano la malattia di Alzheimer e i successivi sintomi. Questo processo risulta essere quindi implicato sia nella patogenesi della malattia di Alzheimer che nella sua progressione. Il meccanismo alla base della formazione delle placche amiloidi e dei grovigli neurofibrillari non è ancora del tutto noto.

Ciò che si sa è che comportano sofferenza e morte delle cellule cerebrali, provocando come conseguenza difficoltà di memoria ed alterazioni comportamentali legate alle aree cerebrali interessate.

La *componente genetica* ed ereditaria della malattia di Alzheimer è stata presa in considerazione da un numero sempre maggiore di ricerche sul grado di familiarità della AD, e si stima che sia il secondo fattore di rischio per importanza, dopo l'età avanzata (Tanzi, 2012). Una interessante interpretazione che legherebbe genoma, accumulo di amiloide e formazione di placche senili e grovigli neurofibrillari è stata rivisitata e proposta da Hardy e Higgins, pubblicata su *Science* nel 1992. Secondo l'ipotesi della “*Cascata di amiloide*”, il disequilibrio fra produzione e smaltimento di beta-amiloide, imputabile al precursore APP localizzato sul cromosoma 21, provocherebbe un accumulo di questa proteina tale da portare prima alle formazioni neuropatologiche sopracitate, e poi alla successiva perdita neuronale alla base di diversi disturbi neurodegenerativi maggiori. Infatti, come affermato anche da Bertram e Tanzi nel 2005, il genotipo gioca un ruolo incredibilmente importante nella patogenesi di molte malattie neurodegenerative, tra cui AD, LBD e Malattia di Parkinson. Alcuni anni dopo, diversi studi hanno riportato che solo il 3% dei casi di *Early Onset Alzheimer Dementia* sarebbe riferibile a mutazioni su tale cromosoma, mentre il gene APOE localizzato sul cromosoma 19 sarebbe maggiormente associato a forme *Late Onset* (Forsyth e Ritzline, 1998).

Il modello di Hardy e Higgins però è stato sottoposto, nel corso del tempo, ad una lunga serie di prove, come il metodo scientifico stesso prevede: nel 2017, Ricciarelli e Fedele hanno raccolto evidenze a favore e contro la teoria “amiloide-centrica” del 1992, che alla luce di circa 25 anni di sperimentazione ha portato gli autori a riportare le seguenti conclusioni sulla base della letteratura a disposizione su questo tema:

- La maggior parte delle informazioni reperite sul ruolo dei livelli di beta-amiloide è stata ricavata da studi in laboratorio su modelli animali (topi transgenici) che sarebbero sempre più messi in discussione sulla effettiva validità come modelli per la patologia umana. Alcuni studi infatti hanno riscontrato una non correlazione fra presenza di placche senili e declino delle funzioni mnemoniche tipiche della AD in soggetti umani (Villemagne et al., 2011);
- I peptidi A β 40, A β 42 e derivati, agiscono su vari substrati, e di conseguenza la loro azione si ripercuote su una ampia varietà di eventi fisiologici (e.g. ruolo protettivo contro infezioni microbiche e potenziamento a lungo termine delle connessioni ippocampali), non rendendoli target canonici per terapie mirate;
- Il ruolo dell'accumulo di beta-amiloide nel cervello è di fondamentale importanza nell'evoluzione e decorso della malattia di Alzheimer, e le terapie enzimatiche mirate ad abbassarne i livelli possono avere un impatto prettamente sintomatologico e ritardante la progressione del declino cognitivo;

Un modello alternativo, ma coerente con quello di Hardy e Higgins del 1992, è quello di Jack e colleghi (2013), definibile come “modello di progressione dei biomarcatori “. Gli autori hanno rivisitato il modello da loro proposto nel 2010, basato sullo studio dello staging dei biomarcatori di malattia, partendo dall'assunto che questi riflettano specifici processi fisiopatologici sottostanti questa forma di demenza. I cinque biomarcatori tipici della AD possono essere classificati in due grandi categorie:

1. Misure del deposito di beta-amiloide nel cervello: (1) decremento dei livelli nel liquido cerebrospinale e (2) incremento dei livelli nel cervello rilevati alla PET con tracciante per l'amiloide.

2. Misure di neurodegenerazione: (1) incremento del livello di tau-totale (t-tau) e tau-iperfosforilata (p-tau) nel liquido cerebrospinale, (2) ipometabolismo misurato attraverso tomografia ad emissione di positroni (PET) con fluorodesossiglucosio (FDG-PET), (3) atrofia della zona medio-temporale rilevata tramite Risonanza magnetica strutturale (RMN).

Nella revisione del modello, gli autori hanno considerato il tempo assoluto e non lo staging della malattia, aggiornando l'ordine secondo cui i biomarcatori diventano anormali e la forma della curva sigmoide che ne rappresenta il processo (suggerendo che i biomarcatori non seguono la stessa traiettoria evolutiva).

Ulteriori ed interessanti ipotesi sorgono prendendo in considerazione il *sistema immunitario*. Cao e Zheng hanno raccolto, in una recente review (2018), le moltissime informazioni riguardo il suo ruolo nel definire patogenesi e decorso della AD: l'effetto degli agenti esterni sull'organismo viene in prima linea mitigato dal sistema immunitario, modulando anche le risposte cerebrali nel caso di infiammazioni centrali e periferiche. Gli autori riportano, per esemplificare, il caso di pazienti sieropositivi che sviluppano forme di demenza simili alla malattia di Alzheimer, indice del fatto che il sistema immunitario agirebbe anche contro quei fattori (ai quali si sommano quelli derivati dal processo di senescenza) che tendono a provocare risposte avverse nell'organismo, come nel sopracitato caso di infiammazioni, intossicazioni e via dicendo.

In un articolo del 2019, Lindestam Arlehamn e colleghi hanno esplorato specificamente il ruolo delle cellule T in pazienti con AD e Parkinson, evidenziando la correlazione fra proliferazione di queste cellule in pazienti con malattia di Alzheimer rispetto a soggetti sani.

Infine, accennando ad una delle *teorie neurotrasmettitoriali* implicate nella malattia di Alzheimer, l'anomalo rilascio e ricaptazione del glutammato contribuirebbe anch'esso a morte neuronale e processi infiammatori all'interno del cervello. La corretta modulazione del sistema glutammatergico è fondamentale al fine di mantenere attivi processi di neurotrasmissione e sopravvivenza cellulare, processi che in caso di AD vengono meno: la sovra-stimolazione dei recettori di questo sistema provocherebbe risposte cellulari citotossiche, mentre un *signaling* insufficiente comprometterebbe di contro la sopravvivenza neuronale (Wang e Reddy, 2017).

In conclusione, la malattia di Alzheimer è una patologia neurodegenerativa la cui eziologia risulta essere tanto sfaccettata quanto ancora per la maggior parte sconosciuta, che risente di una ampia quota di predisposizione personale sia nell'esordio che nel decorso. Fattori genetici, quali mutazioni sui cromosomi 19 e 21, affiancherebbero l'avanzare dell'età definendo così i maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di una demenza tipo AD, assieme a eventi stressogeni per l'organismo come intossicazioni e simili. Fisiologicamente parlando, questi fattori aumenterebbero la quota di probabilità di andare in contro a processi patogenetici di accumulo di beta-amiloide nel cervello e conseguente morte neuronale, a partire dalle cellule ippocampali, definendo il quadro specifico di una iniziale e subdola forma amnesica, degenerativa e gerarchica nel declino delle funzioni cognitive. È stato preso in considerazione anche il ruolo del sistema immunitario, responsabile in prima linea del mantenimento omeostatico del cervello sia funzionalmente che strutturalmente, agendo anche su quei fattori che pongono una persona a rischio di sviluppo di sindromi dementigene. In ultima istanza, si è trattato brevemente alla possibilità di alterazioni nella neurotrasmissione, come quella del sistema glutammatergico, il cui *signaling* risulterebbe inadeguato al mantenimento delle funzioni vitali cellulari a livello cerebrale.

2.2.3. Decorso clinico e staging della malattia di Alzheimer

La malattia di Alzheimer consiste in un processo neurodegenerativo la cui durata, staging e manifestazioni cliniche possono ampiamente variare da persona a persona, in relazione allo stile di vita, alla riserva cognitiva, alle capacità residue individuali ed a fattori predisponenti. Sintomi lievi possono manifestarsi molto tempo prima che la malattia divenga conclamata, e sono addotti all'invecchiamento o a situazioni di stress, fattore per cui la prima diagnosi viene effettuata quando la malattia ha raggiunto stadi avanzati e le manifestazioni sono più chiare sia sul versante cognitivo che comportamentale. Tuttavia, al fine di esemplificare la sequenza e la temporizzazione dei stadi di evoluzione della patologia, è utile suddividere in macro-stadi il pattern di progressione clinico della AD, nel modo che segue (distinzione ripresa da Xu et al., 2013):

1. Stadio precoce/iniziale: principalmente caratterizzato da deficit della memoria a rapido deterioramento, il cui declino segue un iter gerarchico di compromissione generalmente a partire da quella episodica e quella a breve termine, con iniziali amnesie spesso subdolamente mascherate da semplici dimenticanze (non trovare le chiavi della macchina, dove si è riposto il cappello, e così via). È importante ricordare come non sia facile riconoscere come patologiche le manifestazioni iniziali della demenza, e nemmeno il saperle riportare ad uno specialista in modo da accelerare l'iter di riconoscimento e diagnosi di malattia. Considerando invece il versante psicologico, la persona con demenza può manifestare una quota elevata di distress a seguito del cambiamento ed impoverimento del proprio stile di vita, come il non riuscire più a pensare in modo completamente lucido, o poter guidare la macchina ed essere autonomo, e manifestare depressione e ansia al pensiero delle future problematiche associate al progredire della malattia (Logsdon et al., 2010).

2. *Stadio intermedio/centrale*: fase discretamente stabile, in cui compaiono iniziali disfunzioni corticali progressive extramnesiche, quali disturbi delle prassie, disturbi visuospatiali, difficoltà strumentali ed afasia. Il paziente mostra difficoltà nel trovare ed articolare le parole e le funzioni linguistiche risultano complessivamente impoverite, manifesta disturbi nella scrittura e spesso aprassia dell'abbigliamento (come sbagliare ripetutamente ad indossare correttamente i pantaloni o la camicia). I deficit seguenti al progredire della degenerazione corticali sono più evidenti, ed il grado di assistenza richiesta aumenta in relazione alla loro gravità. Alcuni autori (Beber et al., 2014) affermano che la variante *logopenica* può essere presente come forma di afasia in casi di AD atipica, testimoniando un investimento precoce delle funzioni linguistiche. La variante logopenica è quella più recentemente scoperta fra le afasie primarie progressive (*Primary Progressive Aphasia - PPA*) inizialmente definita con ridotto output verbale e relativo risparmio di componenti grammatiche, fonologiche e motorie (Henry e Gorno-Tempini, 2010). Dati di neuroimmagine riportano atrofia di porzioni delle regioni parieto-temporali, lesioni coerenti con il pattern di perdita di materia grigia nella AD (Whitwell et al., 2011; Gorno-Tempini et al., 2008).

3. *Stadio avanzato/finale*: si assiste ad una sostanziale accelerazione del grado di compromissione generale delle funzioni cognitive del paziente, spesso accompagnato da disturbi neuropsichiatrici quali apatia, disinibizione, aggressività e netta opposizione nei confronti di persone e situazioni (come pratiche mediche o attività quotidiane, tra cui il mantenimento dell'igiene personale da parte degli operatori in caso di istituzionalizzazione). I disturbi del linguaggio evolvono verso afasie conclamate, con presenza non rara di *empty speech*, utilizzo massivo di frasi *passe-partout* ed in alcuni casi di completa non produzione linguistica, ed aumentano esponenzialmente manifestazioni cliniche quali automatismi e stereotipie a livello gestuale.

Per ciò che invece riguarda lo staging della patologia, il graduale accumulo di beta-amiloide e la formazione di grovigli neurofibrillari sono tra le caratteristiche neuropatologiche tipiche della malattia di Alzheimer. La letteratura a riguardo, con il progredire degli strumenti a disposizione nel campo della neuroimmagine, ha consentito a moltissimi studiosi ed autori di tracciare alcune “linee guida” per ciò che riguarda la progressione di questa patologia. Koychev e colleghi, in una review del 2020, hanno raccolto i contributi di diversi gruppi di studiosi mirati alla mappatura degli stadi di evoluzione, *in vivo* e *post-mortem*, dei biomarcatori beta-amiloide e proteina tau. Thal et al. (2002) hanno studiato la compromissione gerarchica da parte della deposizione di beta-amiloide nel cervello di 47 individui con patologia AD-correlata sia in presenza che assenza di demenza conclamata, e 4 relativi invece a soggetti di controllo senza AD. Gli autori hanno concluso che l’espansione dei depositi segue l’andamento delle proiezioni neuronali a partire, nel primo stadio proposto, dalla neocorteccia, per poi interessare anche zone della allocorteccia (connessa anche all’ippocampo) ed infine regioni più frontali, del tronco dell’encefalo e del cervelletto. Nel 2015, Thal e colleghi hanno arricchito questo modello stadiale, comprendendo uno “stadio 0” di controllo, giungendo al modello proposto nella figura sottostante (Figura 2).

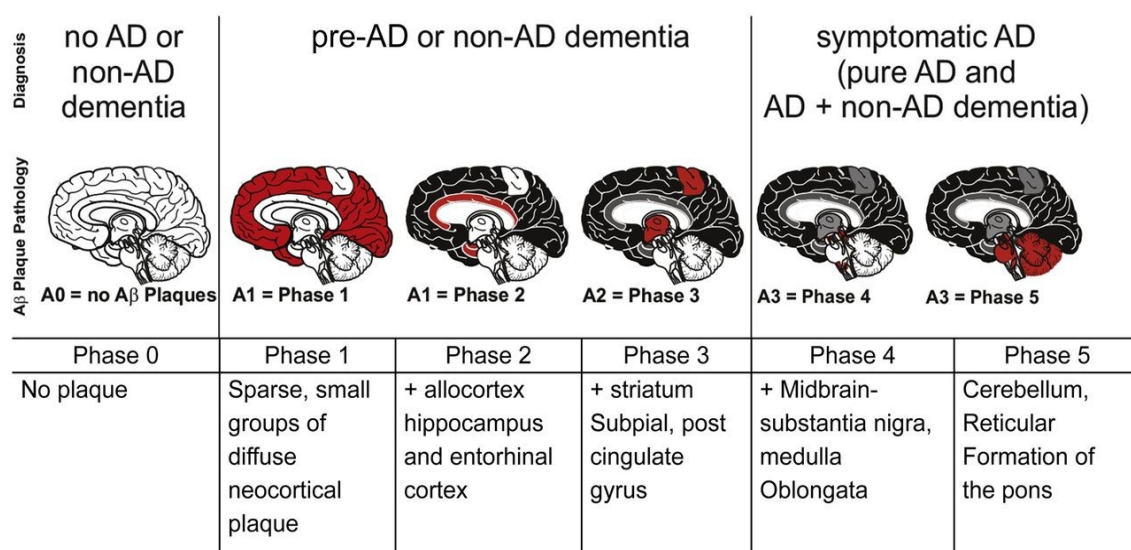
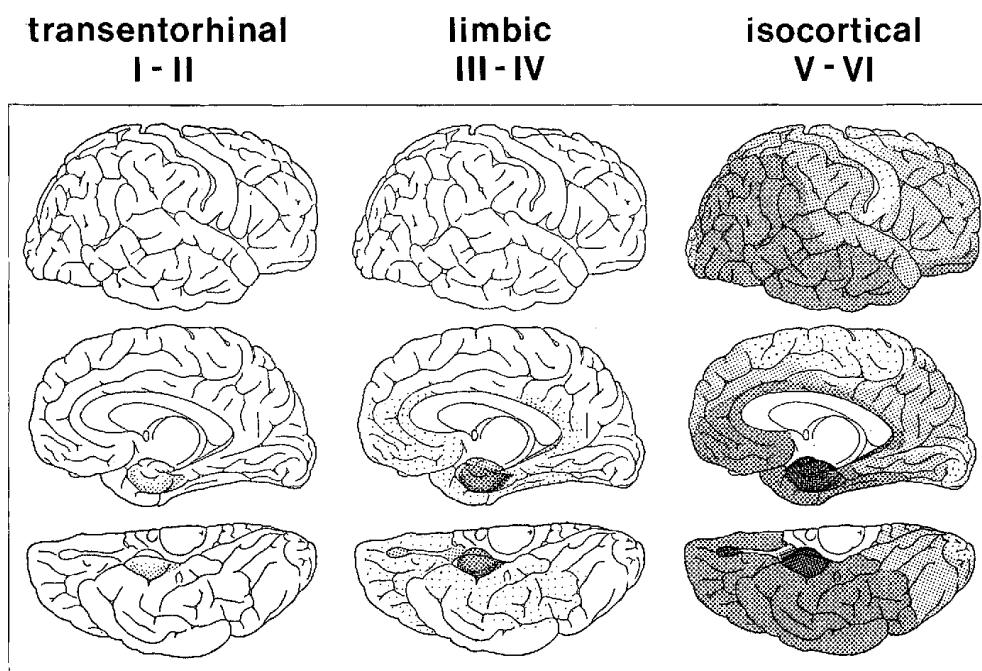


Figura 2. Modello di staging dello sviluppo di placche di beta-amiloide in soggetti AD preclinici, sintomatici e dementi non-AD. Tratto da Thal et al. (2015).

Come ben sommarizzato in Koychev et al. (2020), il pattern di distribuzione e la sequenza di sviluppo dei grovigli neurofibrillari (NFTs – *Neurofibrillar Tangles*) seguono staging e disposizione cerebrali definibili in 6 stadi, e la cui maggior densità sembrerebbe interessare principalmente zone della allocorteccia (Arnold et al., 1991). Queste formazioni patologiche rappresentano il secondo biomarcatore tipico di forme neurodegenerative quali Alzheimer, Parkinson e demenza a corpi di Lewy, e la letteratura sul tema si muove costantemente nella direzione di formulare protocolli atti al raggiungimento di una diagnosi differenziale precoce. Nel 1995, tramite studi immunocitochimici effettuati post-mortem, Heiko ed Eva Braak hanno rivisto il loro iniziale protocollo del 1991 per mappare la progressione dei grovigli correlandoli con lo stato d'avanzamento clinico della AD. Gli autori hanno proposto la distinzione che segue:

- *Stadi I-II*: casi clinicamente silenti di AD, con iniziale sviluppo di NFTs nelle cortecce transentorinali, nel lobo temporale. Questi primi stadi sono spesso considerati parte del naturale processo di invecchiamento, le cui caratteristiche fisiologiche possono essere riscontrate anche in individui non-AD;
- *Stadi III-IV*: casi di AD incipiente, definiti limbici per interessamento di regioni sottocorticali, tra cui amigdala, talamo ed ippocampo. I primi segni di difficoltà cognitive, e sindromi mnesiche, sarebbero riferibili quindi proprio al propagarsi di strutture patologiche in queste regioni cerebrali, le quali risulterebbero interessate anche da amiloidosi in alcuni stadi del processo dementigeno (Thal et al., 2002);
- *Stadi V-VI*: casi di completo sviluppo di AD, le formazioni raggiungono zone della neocorteccia, quali quelle associative, motorie e sensoriali. Il livello generale di impairment dell'individuo con demenza sarebbe quindi condizionato, nella sua varietà, dalla disposizione finale di NFTs e placche senili in locazioni funzionalmente differenti, generando un fenotipo inter-individualmente dissimile.



Neurofibrillary changes

Figura 3. Pattern caratteristico di distribuzione degli NFTs, suddiviso per stadi di progressione a partire da regioni transentoriniali fino ad un generale interessamento della quasi totalità delle aree associative isocorticali. Da Braak e Braak (2004).

La malattia di Alzheimer è un processo in divenire, in continuo movimento e disomogeneo nel suo percorso di neurodegenerazione. Nonostante la letteratura riguardo la stadiazione del decorso clinico e neuropatologico abbia ottenuto importanti risultati nelle ultime decadi, anche il solo concetto di *staging* di questa entità nosografica necessariamente risente di una sostanziale incompletezza descrittiva. I criteri possono essere costantemente aggiornati, ma ci saranno sempre peculiarità individuali che non consentiranno una chiara distinzione d'appartenenza ad uno stadio di decorso della patologia piuttosto che ad un altro. Riuscire a comprendere a pieno, tramite fattorializzazione delle componenti, la natura di una malattia, risulta essere utopico. La natura stessa della demenza comprende molteplicità eziologiche ed un percorso di evoluzione che risente di miriadi di fattori. Per citare le parole di Braak et al. (2006), "ogni procedura di staging è, di fatto, un costrutto artificiale".

A più di 100 anni dalla storia di Auguste e del medico che la prese in carico nella clinica di Francoforte, la ricerca, sia in modello animale che umano, prosegue in modo sempre più raffinato nella definizione di tutti quei fattori che concorrono a costruire l'identità clinica rappresentata dalla demenza primaria oggi giorno più diffusa al mondo.

2.3. Introduzione alla demenza di Lewy: una malattia con una lunga storia

È intercorso quasi un secolo dalla scoperta dei primi reperti autoptici alla definizione di criteri diagnostici unitari per la LBD: di seguito, verranno riassunti i principali passi della ricerca neuropatologica sul tema, seguendo l'iter storico tracciato nel 2015 da Yue e Ji.

Le formazioni neuropatologiche tipiche di questa forma di demenza furono descritte per la prima volta dal dottor Frederick Henry Lewy nel 1912, nell'università di Monaco, durante l'autopsia del cervello di un paziente parkinsoniano: l'eponimo conferito agli ormai noti *Corpi di Lewy* (*Lewy Bodies, LB*) è però da ricondurre al neuropatologo russo Tretiakoff, che nel 1919 ne propose tale denominazione dopo aver trovato tali reperti lesionali in pazienti con morbo di Parkinson (Holdorff, 2019). Successivamente, nel 1956, Greenfield e Bosanquet effettuarono studi di pigmentazione post-mortem su cervelli di soggetti con patologie riferibili al morbo di Parkinson, portando alla luce la presenza di corpi di Lewy nel tronco encefalico e NFTs simili a quelli presenti in pazienti AD, in assenza però di placche senili. La possibile correlazione fra i corpi di Lewy e demenza venne confermata da uno studioso giapponese, Okazaki, nel 1961, ma solo dopo quasi 20 anni fu proposta la denominazione che viene utilizzata oggi giorno, quella di *Malattia con Corpi di Lewy* (*Lewy Body Disease*). Nel 1980, Kosaka e colleghi effettuarono studi cerebrali autoptici su 20 soggetti, arrivando a classificare la malattia in tre tipi: *troncoencefalico*, *transizionale* e *diffuso* (quello poi definito come LBD-diffusa).

Come ben espresso nella pubblicazione di Kosaka stesso del 2014, il crescente interesse verso questa forma di patologia cerebrale, il cui riflesso sembrava correlare sia con la celebre malattia di Parkinson sia con fenotipi di demenza specifici, ha fatto sì che nel corso del seguente decennio si susseguissero moltissimi studi (come quello condotto a Vienna da Yoshimura, nel 1983) mirati a definirne sempre meglio le caratteristiche cliniche. Nel 1996, infine, si assiste alla prima definizione di criteri diagnostici clinici e patologici (aggiornati nel 2003 prima e successivamente nel 2017) da parte del primo Consorzio al Workshop Internazionale per la LBD (Yamada et al., 2019).

2.4. Demenza a corpi di Lewy: definizione, epidemiologia e nosografia

La demenza a corpi di Lewy (*Lewy Body Dementia, LBD*) è una malattia neurodegenerativa appartenente alla classe delle demenze sottocorticali, reputata la seconda più comune, nella popolazione anziana, dopo la demenza di Alzheimer. Come riportato in Zaccai et al. (2005), i valori riguardo prevalenza ed incidenza di questa forma di demenza variano in base ai criteri presi in considerazione nella varietà degli studi effettuati, con una stima percentuale media del 15% di tutti i casi di demenza. Questa patologia è caratterizzata principalmente da deficit attentivi e fluttuazioni cognitive, segni extrapiramidali, sensibilità ai neurolettici e disturbi del sonno REM; (Duda et al., 2000). La LBD appartiene alla famiglia delle *sinucleinopatie*, un gruppo di malattie dovute all'accumulo di alfa-sinucleina (α Syn) in fibrille cerebrali, inclusioni patologiche riscontrabili anche nella malattia di Parkinson (PD) e nell'atrofia multi-sistemica (MSA) (Bisi et al., 2021). La proteina presinaptica α Syn, la cui funzione specifica resta tutt'oggi per la maggior parte sconosciuta, sarebbe la componente principale dei corpi di Lewy riscontrati in pazienti con LBD-troncoencefalico e PD-idiopatico (Spillantini et al., 1997), portando i ricercatori ad ipotizzare un forte legame eziologico fra queste due patologie.

Clinicamente, come scritto nello studio sulla storia naturale delle sinucleinopatie da parte del centro studi dell'università di Langone (<https://ichgcp.net/it/clinical-trials-registry/NCT01799915>), le sinucleinopatie si presentano solitamente con lentezza del movimento, difficoltà di coordinazione o lieve deficit cognitivo. Nel caso in cui la morte cellulare non sia inizialmente riferibile a distretti cerebrali bensì a tratti nervosi autonomici, i sintomi principalmente osservabili sarebbero di natura classicamente autonoma, come incontinenza urinaria, stitichezza e disturbi sessuali. Come ben riassunto da Hanson e Lipka (2009), fra le peculiarità cliniche centrali troviamo disturbi visuo-spaziali, fluttuazioni delle funzioni cognitive, allucinazioni visive, parkinsonismi spontanei e alterazioni del sonno, mentre fra quelle suggestive sono enumerate una serie di manifestazioni che spaziano dalla reazione ad alcuni trattamenti farmacologici, ad eventi posturali, della deambulazione e disfunzioni nel dominio sensoriale e psicologico. Per ciò che riguarda i biomarcatori centrali presi in considerazione, il sistema dopaminergico sembra essere quello maggiormente deficitario, mentre la ridotta funzionalità delle regioni occipitali e l'anormale attività ad onde lente in regioni posteriori sono considerate fra i marcatori suggestivi. È interessante notare come, al fine di diagnosticare una LBD, debba necessariamente essere presente una forma di demenza così come classicamente definita (cfr. Capitolo 1), nonostante i deficit di memoria non debbano presentarsi fra i sintomi manifesti nelle fasi precoci di malattia. Facendo un confronto con la versione precedente di questi criteri (McKeith et al., 2005), la postilla finale in tabella è stata arricchita con indicazioni pratiche al fine di effettuare una prima forma di diagnosi differenziale fra LBD e complesso PDD.

Di seguito (Tabella 3), sono riportati i criteri diagnostici per la LBD aggiornati nel 2017 dal quarto Consorzio Internazionale.

<p>È essenziale, per la diagnosi di LBD, che sia presente demenza, definita come un progressivo declino cognitivo di portata tale da interferire col normale funzionamento sociale, lavorativo o con le attività della vita quotidiana dell'individuo. Non necessariamente si verificano nei primi stadi di malattia deficit di memoria prominenti o persistenti, ma diventano solitamente evidenti col la sua progressione. Possono essere particolarmente prominenti, e verificarsi precocemente, deficit ai test di attenzione, delle funzioni esecutive e delle abilità visuoperceptive.</p>
<p>Caratteristiche cliniche centrali (le prime tre tipicamente compaiono precocemente e possono persistere nel decorso)</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Cognizione fluttuante con pronunciate variazioni nell'attenzione e della vigilanza. - Allucinazioni visive ricorrenti tipicamente ben strutturate e dettagliate. - Disturbi del sonno REM <i>che potrebbero precedere il declino cognitivo</i>. <p>Uno o più caratteristiche centrali del parkinsonismo spontaneo: bradicinesia (rallentamento motorio e decremento della velocità), tremore a riposo, o rigidità.</p>
<p>Caratteristiche cliniche suggestive</p>
<p>Ipersensibilità agli agenti antipsicotici; instabilità posturale; cadute ripetute; sincopi o altri episodi transienti di non-responsività; disfunzioni autonome importanti (costipazione, ipotensione ortostatica, incontinenza urinaria); ipersonnia; iposmia; allucinazioni in altre modalità sensoriali; deliri sistematizzati; apatia, ansia e depressione.</p>
<p>Biomarcatori indicativi</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Ridotto uptake del trasportatore della dopamina nei gangli della base in esami SPECT o PET. - Scintigrafia miocardica con iodio-MIBG anormale (ridotto uptake). - Conferma polisonnigrafica dei disturbi del sonno REM in assenza di atonia.
<p>Biomarcatori suggestivi</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Strutture medio-temporali relativamente preservate ad esami CT/MRI scan. - Generalizzato ridotto uptake a scan perfusionali/metabolici SPECT/PET con ridotta attività occipitale segno dell'isola cingolata con imaging FDG-PET. - Attività ad onde lente all'EEG in regioni posteriori con fluttuazioni periodiche nel range pre-alpha/theta.
<p>LBD probabile può essere diagnosticata se:</p>
<p>a. Sono presenti due o più caratteristiche cliniche centrali, con o senza la presenza di biomarcatori indicativi, oppure</p>
<p>b. È presente una sola caratteristica clinica principale, ma con uno o più biomarcatori indicativi.</p>
<p>LBD probabile: non deve essere diagnosticata con la sola presenza di biomarcatori.</p>
<p>LBD possibile può essere diagnosticata se:</p>
<p>a. È presente una sola caratteristica clinica principale, in assenza di biomarcatori indicativi, oppure</p>
<p>b. Sono presenti uno o più biomarcatori indicativi in assenza di caratteristiche cliniche centrali.</p>
<p>LBD non probabile se:</p>
<p>a. È presente qualsiasi altra malattia fisica o disordini cerebrali comprese malattie cerebrovascolari, sufficienti a giustificare in parte o del tutto il quadro clinico, anche se questi non escludono una diagnosi di LBD e possono servire come indicatori di patologie miste o multiple che contribuiscono alla manifestazione clinica, oppure</p>
<p>b. Se le caratteristiche parkinsoniane centrali sono le uniche manifeste e compaiono per la prima volta in stadi di demenza grave.</p>
<p>Diagnosi di LBD dovrebbe essere effettuata quando la demenza si manifesta prima o in concomitanza col parkinsonismo. Il termine Malattia di Parkinson-Demenza (PDD) dovrebbe essere usato per descrivere demenze che si manifestano con conclamata malattia di Parkinson. In termini pratici, andrebbe usato il termine specifico più adatto per descrivere la situazione clinica manifesta, e termini più generici come "malattia a corpi di Lewy" sono spesso utili. Negli studi in cui deve essere definita la differenza fra PDD e LBD, viene nuovamente consigliata la regola secondo cui debba intercorrere un anno fra l'insorgenza di demenza ed i parkinsonismi.</p>

Tabella 3. Criteri per la diagnosi di Demenza a corpi di Lewy, redatti al quarto Consorzio Internazionale per la LBD nel 2017, con attenzione rivolta anche ai quadri di possibile PDD. Tradotta da McKeith et al, 2017.

2.4.1. Semeiotica della demenza a corpi di Lewy

Il profilo semiologico della demenza a corpi di Lewy è stato tracciato, nel corso del lungo periodo storico intercorso dalla scoperta delle caratteristiche inclusioni alla definizione dei primi criteri diagnostici, ponendola costantemente in relazione a patologie simili e dissimili nel profilo neuropatologico e funzionale.

Generalmente, i *profilo cognitivo* risulta gravemente compromesso nelle funzioni esecutive e visuospatiali, deficit presenti anche in altre forme di demenza a stadi più avanzati della malattia: nonostante LBD, complesso PDD e AD presentino forti sovrapposizioni nelle manifestazioni e nella neuropatologia, aspetti quali il *timing* di presentazione dei sintomi e segni comportamentali, cognitivi e motori consentono una differenziazione fra patologie, utile soprattutto all'esordio delle stesse (Goldman et al., 2014). Le fluttuazioni cognitive tipiche si riferiscono ad una serie di sintomi che insorgono spontaneamente ed il cui timing risulta ampiamente variabile, causa di alterazioni delle abilità cognitive, e spesso anche del sistema di vigilanza e di arousal (Matar et al., 2019).

Preminenti fra i *disturbi comportamentali* della LBD figurano manifestazioni patologiche riferibili alla sfera del *sonno REM (Rapid Eye Movement sleep Behaviour Disorder-RBD)*, sintomi la cui insorgenza precede o affianca quella di profili cognitivi deficitari nella maggior parte dei pazienti (Ferman et al., 1999). Disturbi del sonno REM sono stati spesso associati all'insorgere di patologie neurodegenerative del tronco dell'encefalo e formazione di corpi di Lewy, con profilo clinico e neuropsicometrico simile in pazienti dementi con e senza parkinsonismi, risultati che hanno portato diversi autori a ipotizzare una forma di LBD sottostante questi due fenotipi clinici (Boeve et al., 1998).

Comunemente, i pazienti con RBD si presentano clinicamente con episodi di movimenti e/o vocalizzazioni durante il sonno REM, come urla, calci e pugni violenti, cadute dal letto e conseguente possibilità di lesioni auto-procurate durante la notte e/o i frequenti riposi diurni (Chan et al., 2018).

Segni neurologici e sintomi psichiatrici sono tra le manifestazioni principali delle prime fasi di progressione della LBD, rappresentando un fattore discriminante non indifferente, in fase di diagnosi differenziale, con i primi stadi di sviluppo della malattia di Alzheimer, dove preminenti sono invece i deficit di memoria e la sindrome mnesica ippocampale (Tounsi et al., 1999). Il profilo neuropsichiatrico si caratterizza per una ricorrente presenza di allucinazioni vivide e ben strutturate, forte agitazione psicomotoria e comportamenti disinibiti (Kao et al., 2009). Questa forte componente psichiatrica rende meno chiaro l'effettivo insorgere di demenza, in quanto i classici deficit mnestici subentrano in fasi centrali/terminali della malattia, compromettendo la capacità di familiari e caregivers di riconoscere la necessità di visite specialistiche per il paziente, postponendo così la diagnosi medica a fasi più avanzate, quando il declino interessa più componenti cognitive ed i deficit si fanno più severi.

Fra i *segni extrapiramidali* si annoverano tremore, rigidità, bradicinesia, difficoltà posturali e discinesie facciali: i pazienti con LBD sono spesso vittime di cadute ripetute, i loro movimenti sono rallentati e la camminata risulta essere incerta a causa di forti difficoltà a mantenere l'equilibrio, manifestando anche altre peculiarità tipiche del parkinsonismo. Nonostante la loro presenza non sia necessaria al fine di diagnosticare una LBD, alcuni studi riferiscono che possa essere comune riscontrarli in pazienti con tale forma di demenza, sia per quanto riguarda campioni sperimentali ampi, che nel caso di quelli con campionature più modeste (Aarsland et al., 2001).

Tali manifestazioni sono risultate essere, inoltre, più gravi in pazienti con LBD rispetto al campione clinico di soggetti con malattia di Parkinson, nel caso in cui questi fossero presenti, risultati in contrasto con quelli ottenuti da McKeith e colleghi nel 1996, dove tali segni vennero classificati come lievi. Aarsland e colleghi ribadiscono, però, che i deficit cognitivi e i sintomi neuropsichiatrici restano fra le manifestazioni principali della LBD, e che per comprendere meglio la natura di segni extrapiramidali e non, in pazienti con tale forma di demenza, sia necessario disporre studi in soggetti in assenza di trattamenti farmacologici in atto, che potrebbero annebbiare alcuni tratti patologici importanti a fini diagnostici e clinici, tenendo conto statisticamente dell'età di insorgenza, di fattori protettivi e di possibili comorbidità.

2.4.2. *Eziologia*

La demenza a corpi di Lewy è una patologia neurodegenerativa che, eziologicamente, risulta principalmente riferibile al ruolo di componenti genetiche e molecolari, fra cui polimorfismi genici, profili neurotrasmettitoriali deficitari e inclusioni cerebrali di origine proteica (Harrington et al., 1994). Come precedentemente sottolineato, lo studio dell'eziologia di una forma di demenza risente di una tale varietà di *fattori di rischio* e di protezione, che porta gli studiosi a dover ricomporre la genesi di una malattia a partire da una miriade di frammenti dalla natura intrinsecamente eterogenea. Tramite lo studio incrociato di reperti autoptici e soggetti viventi, Woodruff e colleghi, nel 2006, hanno dedotto che la demenza con corpi di Lewy, al pari della demenza di Alzheimer, fosse una patologia neurodegenerativa con forti componenti genetiche, in quanto era maggiormente presente una storia di demenza in soggetti clinici piuttosto che in quelli di controllo.

In una ampia review del 2019, Javanshiri e colleghi hanno esplorato l'associazione fra malattie cardiovascolari (CaVD), ipertensione (HT) e diabete mellito (DM) con l'insorgenza di LBD, fattori che gli autori stessi riportano essere enumerati fra quelli di rischio per lo sviluppo di AD. I ricercatori hanno concluso che, nonostante queste tre condizioni patologiche siano annoverate fra i fattori di rischio per lo sviluppo di demenze vascolari, esse non siano significativamente correlate ad un aumentato rischio di sviluppo di forme di AD o LBD. Diversamente, la review di King e Thomas del 2017 ha evidenziato un generale aumento dei marker infiammatori nel sangue periferico (responsabile del trasporto di ossigeno attraverso cuore, arterie, vene e capillari) e nel fluido cerebrospinale, in pazienti con LBD e PD. Tali marker, derivanti dalle risposte infiammatorie dell'organismo, potrebbero quindi essere sfruttati come indicatori di malattia, nonostante la forte variabilità individuale.

La *fisiopatologia* della demenza con corpi di Lewy ruota principalmente attorno alle inclusioni di α Syn nel cervello, che interferiscono con la normale capacità di trasmissione delle cellule nervose, alterandone la morfologia e riducendo il traffico assonale, portando a degenerazione e morte delle cellule stesse (Spano et al., 2015). Queste formazioni sono state riscontrate, in pazienti con diagnosi di LBD-diffusa, nel tronco dell'encefalo, in regioni neocorticali e limbiche (specialmente nell'ippocampo) più che in zone della corteccia occipitale, portando alcuni autori ad ipotizzare la caratterizzazione della demenza specialmente per la fisiopatologia sottocorticale (Rezaie et al., 1996). La demenza con corpi di Lewy non è però caratterizzata solo dalle patognomiche inclusioni cerebrali sia a livello del *Sistema Nervoso Centrale (SNC)* che del *Sistema Nervoso Periferico (SNP)*, ma anche da forme di amiloidosi che tipicamente fungono da biomarcatori centrali per la demenza di Alzheimer.

In aggiunta, tali reperti neuropatologici centrali anche in forme di PD con e senza demenza, creando notevoli problemi in fase di diagnosi differenziale (Bras et al., 2014). Uno dei più recenti modelli proposti per spiegare i meccanismi alla base della formazione dei corpi di Lewy nel cervello, viene riportato da Mahul-Mellier e colleghi, in un articolo del 2020 (Figura 4). Come scrivono gli autori, la biogenesi di queste inclusioni richiama eventi di natura genetica, molecolare, biochimica e strutturale delle cellule cerebrali. Riassumendo brevemente, le modificazioni mitocondriali sarebbero riferibili ad un iniziale accumulo della proteina α Syn endogena, che si organizzerebbe in fibrille che tendono ad allungarsi tramite inclusione di alcuni prodotti del metabolismo cellulare, fino ad aggregarsi e sequestrare organelli, endomembrane e proteine. La coevoluzione di disfunzioni funzionali e strutturali del mitocondrio si accompagnerebbero a disregolazioni delle funzioni sinaptiche della cellula, con perdita di plasma, atrofia ed infine attivazione di geni responsabili della morte del neurone.

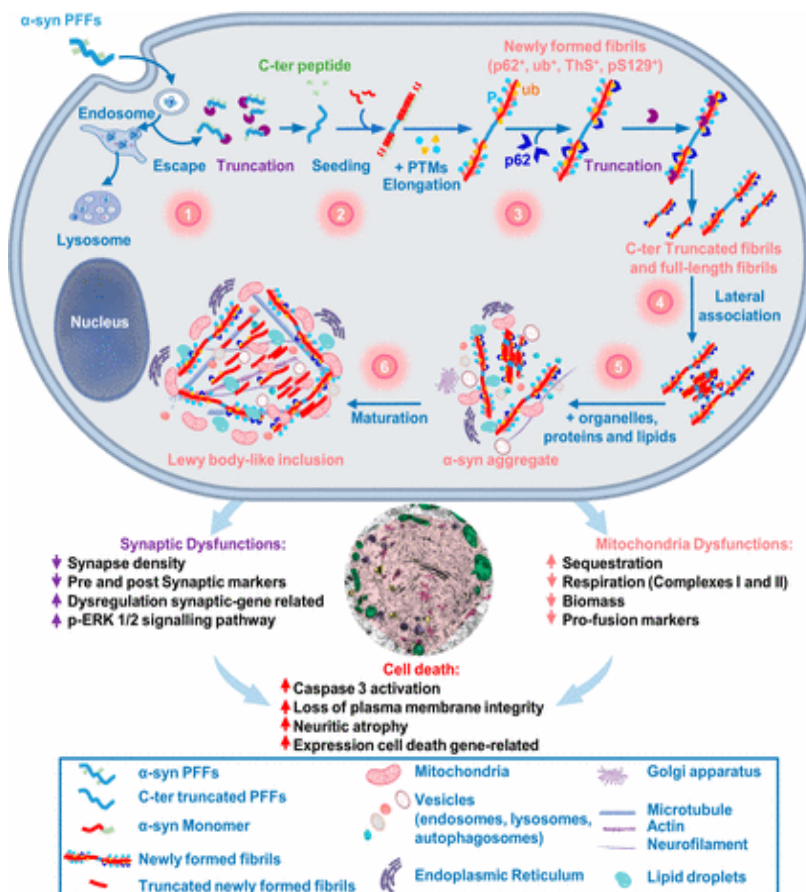


Figura 4. Dinamiche di formazione dei corpi di Lewy in cervelli di pazienti con PD. I processi che portano le fibrille di α Syn ad aggregarsi sono responsabili sia di danni strutturali che funzionali alla cellula nervosa, provocandone l'apoptosi. Tratto da Mahul-Mellier et al., 2020.

Per quanto riguarda il ruolo della *componente genetica* nell'insorgere della LBD, α Syn è una proteina abbondantemente presente nel SNC, codificata da un gene localizzato sul cromosoma 4 (Hashimoto e Masliah, 1999). In uno studio di Bras e colleghi (2014) sono emerse significatività statistiche per tre loci specifici: APOE, SNCA e SCARB2. Come gli autori sottolineano, lo stesso fattore di rischio APOE prenderebbe parte a processi dementigeni sia nella LBD che nella AD, seppure con peculiarità neuropatologiche diverse che potrebbero riferirsi a processi parzialmente indipendenti. Da tale affermazione discenderebbe l'ipotesi di un legame fra processi di amiloidosi, formazione di corpi di Lewy, e forme di AD e LBD. Questo specifico gene è stato preso in considerazione in relazione allo sviluppo di demenza in sinucleinopatie pure (Tsuang et al., 2013): precisamente, mutazioni a carico dell'allele e4 avrebbero un ruolo importante principalmente per forme di LBD pura e complesso PDD, in assenza di una significativa presenza nel cervello di placche neuritiche. Ciò indicherebbe un suo possibile contributo nello sviluppo di malattie neurodegenerative attraverso meccanismi parzialmente slegati da quelli relativi a processi di amiloidosi. Non sorprende, inoltre, l'associazione LBD e locus SNCA, in quanto il prodotto di questo gene sarebbe proprio la proteina α Syn, principale componente dei corpi di Lewy. Le inferenze statistiche concordano sul conferire il ruolo di fattore di rischio anche per lo sviluppo di PD, con la differenza che in tale patologia emergono significatività per ciò che riguarda l'aplotipo 3', mentre per la LBD entra in gioco principalmente l'aplotipo 5'. Il terzo gene, appartenente anch'esso al cromosoma 4, sarebbe lo SCARB2, associato a processi lisosomiali riscontrati nello sviluppo della malattia di Parkinson, che si pone inoltre come terzo fattore di rischio per la LBD nello studio di Bras e colleghi (2014).

2.4.3. *Decorso clinico e staging della demenza a corpi di Lewy*

Per comprendere il decorso clinico della demenza con corpi di Lewy è consuetudine, come riportato all'interno dei criteri diagnostici del 2017, che sia fatto costante riferimento a condizioni quali la malattia di Parkinson, ed il complesso Parkinson-Demenza (McKeith et al., 2017). Infatti, è previsto l'utilizzo del termine "*complesso Parkinson Demenza-PDD*" per riferirsi ad una condizione di demenza la cui insorgenza avvenga nel contesto di malattia di Parkinson già diagnosticata; diversamente, per LBD ci si riferisce all'insorgenza di una condizione di demenza precedente a manifestazioni di parkinsonismo (se presente). Inoltre, deve essere fatto un confronto con la neuropatologia della demenza di Alzheimer per ciò che riguarda il grado di presenza di placche di amiloide e grovigli neurofibrillari: nel caso in cui questi reperti patologici fossero presenti in grado maggiore, il fenotipo clinico propenderebbe verso manifestazioni tipiche della AD, mentre sarebbe più facilmente riferibile al quadro della LBD se il numero fosse più esiguo (Merdes et al., 2003). La schematizzazione del decorso clinico della demenza con corpi di Lewy non è altrettanto chiara quanto quella riferibile al lavoro di Xu et al. (2013) per la demenza di Alzheimer, ma l'ampia sovrapposizione della neuropatologia dei "*disordini con corpi di Lewy*" (terminologia unificante PD, LBD e complesso PDD, ripresa da McKeith et al., 2007) consentirebbe di tracciare una sorta di linea temporale della progressione della malattia.

La LBD si caratterizzerebbe, per quanto riguarda le fasi iniziali della malattia, per la presenza sostenuta di disturbi neuropsichiatrici quali deliri ben strutturati, allucinazioni visive e conseguenti disfunzioni visuoperceptive, disturbi del sonno REM e frequente presenza, sul piano psicologico, di stati depressivi. Queste manifestazioni cliniche precederebbero l'insorgere della demenza e dei disturbi della memoria, fattore che consentirebbe una chiara distinzione fra il profilo cognitivo di pazienti con AD e da quelli

con LBD: nonostante i disturbi della memoria tendano ad esacerbarsi con progredire della malattia, sarebbero i gravi deficit delle funzioni esecutive, visuospatiali e dell'attenzione a dominare il quadro clinico sia della LBD che del complesso PDD, il cui quadro clinico diventerebbe quasi indistinguibile (Sezgin et al., 2019). Precoci possono essere anche disturbi autonomici, quali costipazione, disfunzioni della minzione, impotenza e ipertensione, fattori che contribuirebbero a sincopi e cadute nel progredire delle sinucleinopatie. Parkinsonismo e sintomi extrapiramidali evolverebbero in quadri sindromici il cui fenotipo accomunerebbe quello di disordini con corpi di Lewy anche ad altre forme di demenza (principalmente quella di Alzheimer) soprattutto con l'emergere di disturbi della memoria rapidamente ingravescenti a partire da fasi centrali della malattia (Mendoza-Velásquez et al., 2019). I quadri terminali di pazienti con LBD risultano, nella maggior parte dei casi, appiattiti nelle manifestazioni patologiche in favore di una eterogeneità fenotipica con la Demenza di Alzheimer e del complesso PDD.

Nel 2002, Braak e colleghi hanno proposto uno dei vari modelli di staging per la progressione topografica della neuropatologia in pazienti con PD-idiopatico, suddividendola in tre macro-stadi così definiti:

- *Stadi pre-sintomatici*: comprendono i primi due stadi della progressione. Le inclusioni sono confinate al midollo allungato ed al bulbo olfattivo. Nel caso fosse interessata solo quest'ultima struttura cerebrale, il soggetto viene considerato non-classificabile;
- *Stadi sintomatici*: corrispondono agli stadi 3 e 4 della progressione. Le inclusioni interessano porzioni del mesencefalo e del proencefalo basale, siti di un sistema di neuroni colinergici deputati alla regolazione del sonno e delle funzioni termoregolatrici;
- *Stadi finali*: comprendenti gli stadi 5 e 6 della progressione, con interessamento della corteccia telencefalica.

Nel 2005, il terzo Consorzio Internazionale per la LBD ha proposto una suddivisione diversa del processo topografico di interessamento da parte delle inclusioni patologiche, proponendo l'ordine seguente: stadio a *predominanza troncoencefalica*, stadio *limbico*, stadio *neocorticale* (McKeith et al., 2005). Come sottolineato da Beach e colleghi, in un articolo del 2009, l'utilità di un sistema di staging di una malattia dipenderebbe sia dal grado di applicabilità alla popolazione su cui viene costruito, che sulla sua capacità di suddividere i soggetti in stadi definiti. Entrambi i modelli sopracitati mostrerebbero delle lacune nel rispettare queste condizioni. Di seguito (Figura 5), lo schema di Beach et al. (2009) utile a collocare l'elevato numero di soggetti inclassificabili per i modelli di Braak et al. (2002) e del terzo Consorzio per la LBD.

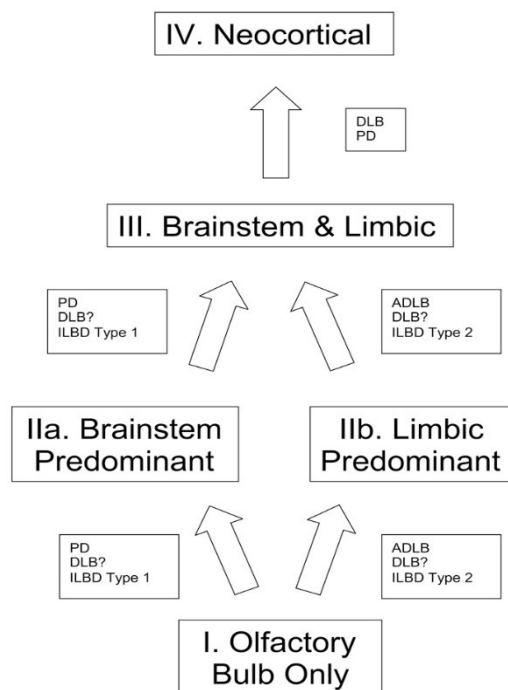


Figura 5. Schema riassuntivo del modello di Beach et al. (2009) per la progressione topografica delle inclusioni proteiche tipo-corpi di Lewy. Si noti la distinzione fra il percorso a predominanza troncoencefalica e quello a predominanza limbica, con genesi comune nell'interessamento del solo bulbo olfattivo.

Beach e colleghi sottolineano, però, che come per ogni modello di malattia, anche questo risentirebbe di una quota di variabilità nella sequenzialità di interessamento delle regioni cerebrali, nonostante abbia il pregio di portare alla luce la chiara suscettibilità del bulbo olfattivo alla patologia cellulare in analisi.

Gli autori hanno tenuto conto, nel loro modello, delle modificazioni del 2008 alla categorizzazione delle patologie Lewy-correlate a cura di Leverenz e colleghi. Questi ultimi, hanno proposto di restringere il numero delle aree cerebrali coinvolte nella patologia cellulare, col fine di ridurre il numero di soggetti non classificabili e permettendo una categorizzazione e stadiazione più completa. Infine, nel 2019, il gruppo di Adler e colleghi ha sfruttato il modello di Beach et al. del 2009 (*Unified Staging System for Lewy Body Disorders-USSLB*) al fine di correlare i reperti clinici con l'estensione patologica di α Syn nel cervello di soggetti sani, con declino cognitivo lieve, e soggetti con demenza. Gli autori hanno concluso che il sistema USSLB sia il modello di staging più completo a disposizione in letteratura, per fini di classificazione, sia del grado di patologia cellulare, sia di segni e sintomi motori e non-motori, fra cui anche il grado di impairment cognitivo mostrato dai soggetti dello studio.

2.5. Verso una comprensione eclettica della demenza

Sia che si parli di demenza di Alzheimer, sia che si consideri la demenza con corpi di Lewy, è necessario comprendere come patologie neurodegenerative associate a forme di demenza non possono essere chiaramente ed univocamente trattate a prescindere dalla storia che ogni individuo porta con sé. Fattori di rischio e predisponenti, quali familiarità genetica, ambienti e tenore di vita, fattori ambientali e eventi incidentali occasionali, possono porre fondamenta patologiche diverse da persona a persona. Su di esse si instaura la genesi di un percorso epigenetico che traccia traiettorie cliniche caratterizzate da singolari peculiarità che portano ogni fenotipo a differire da altri, pur rimanendo all'interno della medesima cornice diagnostica (Bras et al., 2014; Gorelick, 2004).

Inoltre, in riferimento a neuropatologie che possono co-occorrere più o meno simultaneamente nella condizione di ogni paziente, i criteri diagnostici redatti da consorzi specializzati a fini clinici devono continuamente essere stesi e rivisitati alla luce di sempre nuove scoperte nell'ambito della ricerca (come testimonia la storia stessa della LBD, dalla scoperta dei primi reperti neuropatologici alla stesura dei primi criteri diagnostici dedicati a questa malattia). Infatti, non è possibile riferirsi sempre ed univocamente ad una *clusterizzazione* netta della neuropatologia in atto in pazienti con forme di demenza, in quanto molteplici e sempre più numerose ricerche hanno riportato la co-esistenza di reperti cerebrali riferibili al quadro sia della AD che della LBD, arrivando anche al punto da proporre nuove nomenclature per definire il quadro teorico di riferimento (McKeith et al., 2017; Vallar e Papagno, 2011).

Nonostante si assista, col progredire di una demenza, ad una sorta di “appiattimento ed omogeneizzazione” del quadro clinico in pazienti a stadi terminali di malattia, le peculiarità manifeste all'insorgenza possono essere studiate e categorizzate a fini diagnostici differenziali, sia tramite l'osservazione che tramite strumenti testistici e di laboratorio (Mendoza-Velásquez et al., 2019; Sezgin et al., 2019).

A tal proposito, nel capitolo che segue verranno raccolte e sistematizzate le informazioni derivanti dai sempre più numerosi e specifici studi di neuroimmagine sul tema. Il progresso delle tecniche di studio, e della qualità della tecnologia sulla quale si basano, ha permesso agli esperti di tracciare linee guida sia alla diagnosi che al trattamento di malattie degenerative la cui incidenza mondiale è destinata a crescere, esponenzialmente, al passo dell'aumento dell'aspettativa di vita media (Ferri et al., 2005; Garre-Olmo et al., 2018; Wimo et al., 2013).

3. NEUROIMMAGINE DELLA DEMENZA DI ALZHEIMER E DELLA DEMENTIA CON CORPI DI LEWY

3.1. Caratteristiche della neuropatologia nella demenza di Alzheimer

Dal punto di vista della neuropatologia, la demenza di Alzheimer si caratterizza per l'accumulo di β amiloide nel cervello, la cui conseguente agglomerazione in placche senili porterebbe a processi di gliosi (formazione di tessuto cicatriziale a seguito di una disfunzione astrocitica), debilitazione della funzionalità sinaptica e morte cellulare (Reitz e Mayeux, 2014). Gli effetti della progressiva formazione di placche di amiloide e di grovigli neurofibrillari consistono in una sostanziale e generalizzata atrofia cerebrale, il cui derivato cognitivo sarebbe in primo luogo un deficit della memoria (presumibilmente riferibile all'iniziale apoptosi delle cellule ippocampali), seguito poi da un declino ingravescente delle funzioni extramnesiche e comparsa di sintomi neuropsichiatrici (Xu et al., 2013). La neuropatologia tipo-Alzheimer può avere un esordio non sintomatico precoce, con iniziale interessamento di alcune porzioni della corteccia entorinale già attorno ai 40 anni di vita della persona, mentre gli iniziali impairment mnemonici comparirebbero quando la malattia interesserebbe porzioni limbiche del SNC (quali l'ippocampo stesso) e regioni temporali e parietali (Braak H. e Braak E., 1995).

Dal punto di vista delle alterazioni morfologiche grossolane, agli esami di neuroimmagine ed autoptici è possibile apprezzare una generalizzata atrofia del tessuto cerebrale superficiale, con assottigliamento della corteccia, solchi più profondi della norma e allargamento dei ventricoli. L'utilizzo di tecniche di imaging strutturale viene raccomandato per la valutazione iniziale del paziente con demenza, in quanto i criteri diagnostici stessi prevedono che siano presi in considerazione caratteristiche suggestive (quali valutazioni visive e volumetriche) a fini di diagnosi clinica.

In uno studio del 2019, Ferreira e colleghi hanno indagato, tramite Risonanza Magnetica Strutturale (*Structural Magnetic Resonance Imaging-sMRI*) i differenti pattern di progressione della patologia amiloidea a livello corticale e sottocorticale in una ampia coorte di 175 soggetti con demenza di Alzheimer e 81 soggetti di controllo, tramite l'utilizzo di scale dedicate per ogni regione presa in considerazione (per le relative scale di valutazione, si veda Ferreira et al., 2016; Koedam et al., 2011; Scheltens et al., 1992). I ricercatori hanno individuato quattro principali tipi di atrofia localizzata (Figura 6), derivanti dal percorso di interessamento della patologia cellulare a livello di diverse aree, e li hanno messi in relazione con la topografia dei network cerebrali ed i relativi impairment cognitivi. I quattro sottotipi di AD rilevati nello studio sono i seguenti:

- Pattern *AD-tipico*: risultano compromesse le regioni medio-temporali, posteriori e frontali. Alla neuroimmagine risalta una generalizzata atrofia corticale e chiara dilatazione dei ventricoli, e sul piano clinico si riscontrano deficit delle funzioni di apprendimento e richiamo ritardato;
- Pattern *a predominanza limbica*: l'atrofia corticale interessa principalmente la sezione medio-temporale del cervello, con dilatazione ventricolare. Ippocampo ed amigdala risultano disconnesse dalle regioni circostanti, probabilmente a causa della localizzazione medio-temporale degli NFT, con deficit delle funzioni cognitive simili al sottotipo AD-tipico;
- Pattern con *risparmio ippocampale*: risultano interessate dalla patologia, e conseguentemente dall'atrofia, le regioni posteriori e frontali, con risparmio delle zone medio-temporali e dilatazione meno prominente dei ventricoli. Inoltre, la progressione della malattia è risultata essere meno aggressiva per i soggetti (Ferreira et al., 2017);

- Pattern con *atrofia minima*: nonostante il relativo risparmio di tutte le zone prese in considerazione nello studio, si denota un profilo cognitivo deficitario nelle funzioni parietali e frontali simili al tipo a risparmio ippocampale.

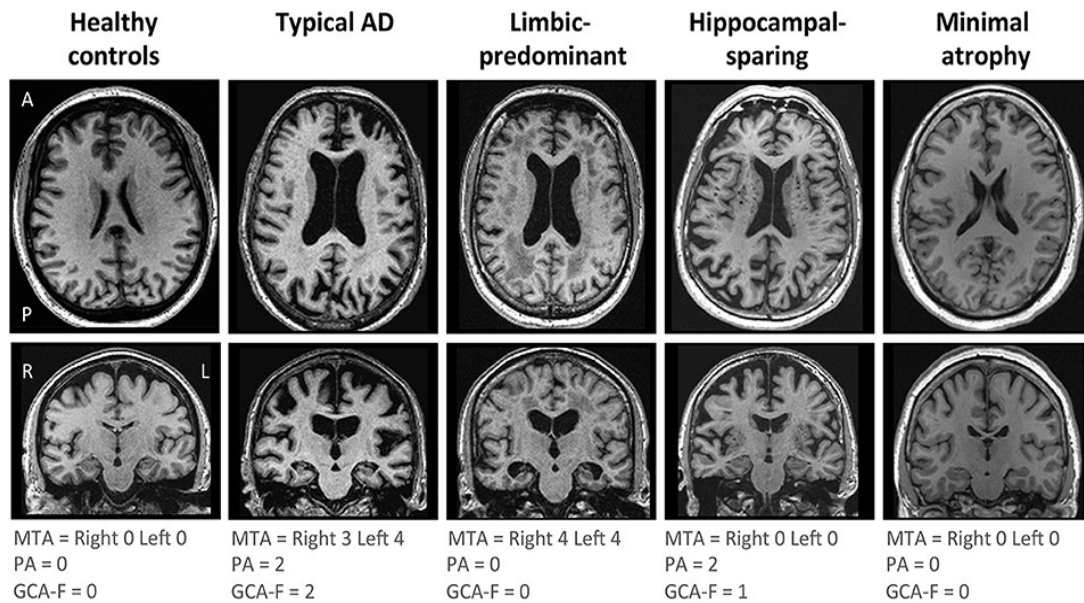


Figura 6. Comparazione del pattern di atrofia cerebrale in soggetti con AD e soggetti di controllo. I valori sotto riportati si riferiscono rispettivamente a gradi atrofia localizzati misurati tramite scale: atrofia medio-temporale (MTA, tramite scala di Schelten), atrofia corticale posteriore (PA, tramite scala di Koedam), atrofia del lobo frontale (GCA-F, sottoscala frontale). Immagine tratta da Ferreira et al., 2019.

L'ippocampo è una struttura sottocorticale appartenente alla porzione limbica del cervello, e nella patologia di Alzheimer risulta essere particolarmente vulnerabile a modificazioni strutturali la cui conseguenza, in stadi clinici sarebbe la diretta manifestazioni di sindromi mnesiche (Braak e Braak, 2004). In uno studio del 2009, Schuff e colleghi hanno correlato l'accelerazione di perdita di volume dell'ippocampo con un declino dei punteggi alla ADAS-cog e al MMSE (rispettivamente, un test per valutare la gravità dei sintomi cognitivi nella demenza, ed un test di screening comunemente utilizzato per una valutazione complessiva dello stato cognitivo del paziente): da tale studio si evince che, a differenza dei soggetti con MCI, i pazienti con demenza di Alzheimer manifesterebbero una perdita accelerata di volume ippocampale ad un anno dalla baseline, degenerazione la cui manifestazione porterebbe delle correlazioni fra MRI successive alla prima.

La MRI sarebbe quindi una tecnica di neuroimmagine ad alto potenziale per tracciare l'evoluzione delle modificazioni strutturali del cervello, fornendo ai clinici uno strumento utile per valutare possibili marker a fini terapeutici. Di seguito (Figura 7), un'immagine del cervello ottenuta tramite MRI dove risultano particolarmente evidenti le modificazioni morfologiche. Gli autori dello studio (van Oostveen e de Lange, 2021) riportano anche i valori MTA dei due soggetti presi in esame, i cui gradi sono MTA= 0 (assenza di atrofia) e MTA= 4 (atrofia severa) rispettivamente per il soggetto sano e per il soggetto con AD in stadio avanzato.

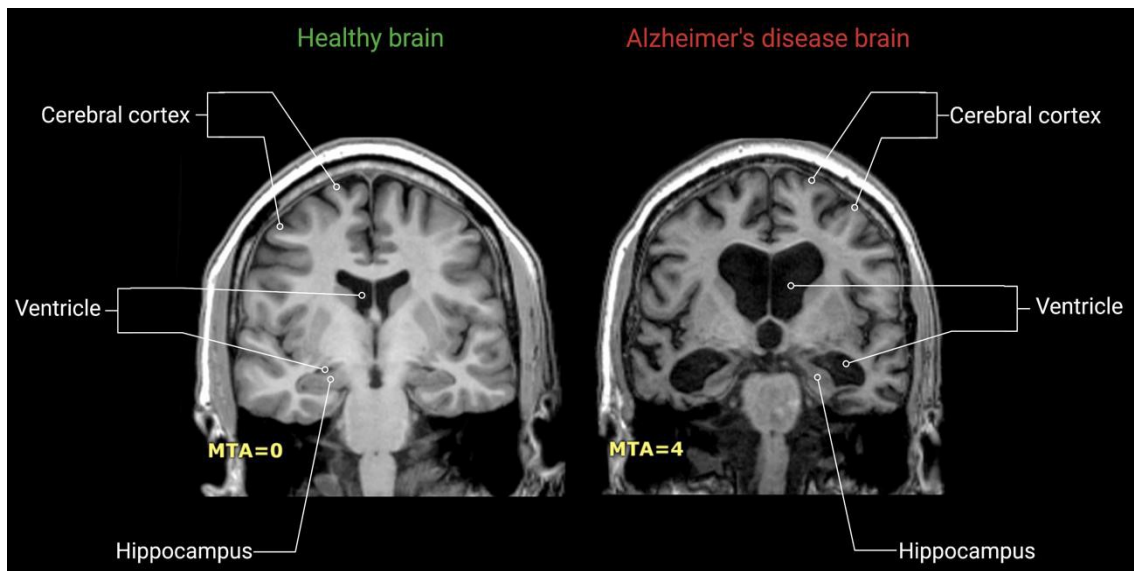


Figura 7. In immagine, rappresentazione alla MRI di cervello sano (sinistra) versus cervello di paziente con demenza di Alzheimer (destra). Si apprezzano chiaramente l'assottigliamento della corteccia, l'allargamento ventricolare e la riduzione del volume ippocampale. Figura tratta da van Oostveen e de Lange (2021).

Considerando i dati raccolti tramite *neuroimmagine funzionale*, i pazienti a stadi iniziali di malattia mostrano un decremento, rispetto a soggetti di controllo, del flusso ematico cerebrale bilateralmente in regioni nel giro cingolato posteriore e nel precuneo. Kogure e colleghi hanno anche effettuato, in uno studio del 2000, valutazioni di follow-up per tracciare le anomalie del flusso sanguigno, trovando dopo due anni dalle valutazioni di baseline un interessamento della porzione sinistra dell'ippocampo e del giro paraippocampale. I risultati ottenuti da tecniche quali la *Tomografia ad Emissione di Positroni (PET)* e la *Tomografia Computerizzata ad Emissione di Singolo Fotone*

(SPECT), sono considerati in letteratura come ragionevolmente sensibili e specifiche nel differenziare stati di invecchiamento sano da quello patologico, ma anche fra demenze stesse. Il potenziale predittivo della neuroimmagine acquista ulteriore importanza nel momento in cui permetterebbe di evidenziare anomalie nel funzionamento cerebrale anche in soggetti in stadi presintomatici di malattia. L'ipofunzionamento e la sofferenza neuronale delle cellule entorinali e ippocampali precederebbero, infatti, la comparsa dell'atrofia e degli iniziali segni e sintomi della demenza (Frisoni et al., 2003; Jagust, 2004). Nell'immagine che segue (Figura 8), viene mostrato il ridotto uptake in zone temporoparietali in soggetti con malattia di Alzheimer. Si noti come nel caso A, tali zone di ipofunzionamento siano quasi interamente sovrapponibili sia per le immagini raccolte tramite PET, che quelle tramite SPECT, mentre per il caso B tale esatta corrispondenza venga meno: gli autori hanno sottolineato come vi sia una sostanziale differenza fra le due tecniche in questione nel grado di accuratezza nel rappresentare anomalie del funzionamento frontale (Herholz et al., 2002).

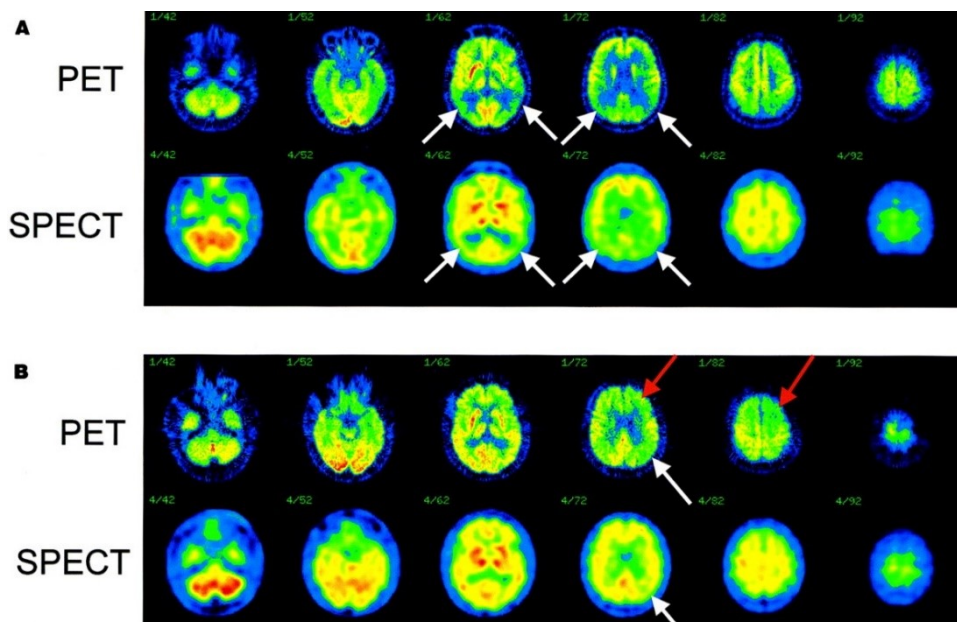


Figura 8. Corrispondenza fra i risultati a PET e SPECT in soggetti con diagnosi di AD probabile. Le frecce bianche indicano le zone di ipofunzionamento (corteccia associativa temporoparietale) coerenti fra le due tecniche, mentre quelle rosse indicano le regioni discordanti (alla PET, regioni frontali). Da Herholz et al., 2002.

Coerentemente con il protocollo del 1995 di Heiko ed Eva Braak, i reperti patologici sarebbero riferibili inizialmente, durante le fasi silenti di malattia, a zone del lobo temporale, e solo in seguito a zone sottocorticali e della neocorteccia. In un articolo del 2010, Perl propone una sistematizzazione dei dati raccolti in alcuni studi di neuroimmagine concernenti lo studio dei reperti cerebrali patologici correlati al grado della demenza al momento della rilevazione. A differenza delle immagini reperibili negli studi sopracitati (Ferreira et al., 2019; Herholz et al., 2002), nel lavoro di Perl si possono apprezzare le modificazioni morfologiche che avvengono microscopicamente a livello cellulare: è da questi cambiamenti strutturali che si originano le lesioni, causate dall'accumulo di β -amiloide non metabolizzata e di proteina tau anormalmente fosforilata, che sono alla base dei processi neurodegenerativi della malattia di Alzheimer.

Come visto dalle immagini PET/SPECT dello studio del 2002 di Herholz e colleghi, e come più volte sottolineato in letteratura, le regioni temporoparietali risultano essere quelle che, cerebralmente, sono interessate precocemente dalla malattia, assieme a zone mediali quali quelle ippocampali: nella fotografia al microscopio presente nelle pagine seguenti (Figura 9), è possibile notare le tipiche placche senili e grovigli neurofibrillari proprio in una porzione del lobo temporale di soggetti con AD. Assieme alle macrolesioni tipiche (perdita del volume cerebrale, assottigliamento della corteccia, allargamento dei ventricoli laterali), è possibile, tramite tecniche di colorazione, apprezzare chiaramente le caratteristiche morfologiche dei sopracitati reperti patologici. La struttura a microtubulo degli NFT viene fortemente messa in luce da specifiche tecniche di colorazione, la cui forma allungata deriverebbe dall'associazione di fibrille di proteina tau fosforilata, che nonostante la dimensione variabile tenderebbe a ricordare la forma di una goccia, le cui rotondità rifletterebbero quelle della cellula da cui scaturisce.

Diversamente, le placche senili avrebbero una conformazione più complessa: strutturalmente, sarebbero formate da un nucleo centrale composto principalmente da β -amiloide, circondato radialmente da una corona di neuriti distrofici ai cui margini sono spesso presenti cellule della *microglia*.

La disposizione di queste cellule attorno alle placche senili non è casuale, e dato il ruolo fondamentale che hanno per il mantenimento in salute del SNC, è necessario accennare brevemente ad un recente studio mirato a chiarificarne l'interazione in presenza di patologie amiloidee. Queste cellule immunitarie specializzate sarebbero la prima linea di difesa del cervello, la cui funzione primaria sarebbe il mantenimento dell'omeostasi del tessuto cerebrale tramite azioni di fagocitosi degli aggregati proteici neurotossici (tra cui l'amiloide). Da un lato, si considera una corretta funzionalità delle cellule gliali come fattore di protezione contro l'insorgenza di AD, in quanto ad una alterata risposta cellulare alla presenza di meccanismi di accumulo amiloideo sarebbe correlata ad un aumento del rischio di sviluppo di una demenza tipo-Alzheimer; d'altro canto, potrebbero esacerbare processi neuroinfiammatori in presenza di patologie tau-correlate, tramite attivazione di astrociti neurotossici.

Quest'ultima evenienza avverrebbe, secondo le ipotesi di Hansen e colleghi (2018), nel caso in cui le cellule gliali venissero soverchiate dall'accumulo di β -amiloide, disponendosi poi attorno a tali aggregati e permettendo alla patologia tau di instaurarsi di conseguenza. Se tale modello si rivelasse solido e resistente alle confutazioni derivabili da future e più approfondite ricerche, la doppia faccia dell'attività gliale avrebbe ripercussioni enormi per quanto riguarda trattamento e prevenzione della demenza di Alzheimer, in quanto complicherebbe la stesura di un protocollo di cura mirato a sopprimere la sola componente negativa dell'attività cellulare sopra esposta.

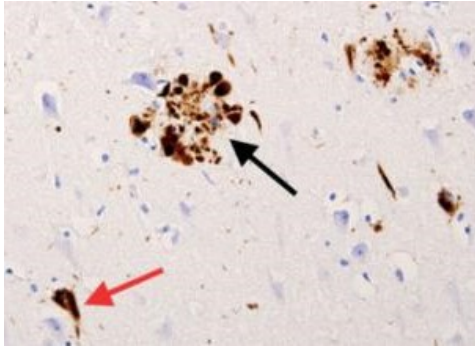


Figura 9. Nell'immagine a fianco, rappresentazione al microscopio (magnificazione 100x) di una placca senile (freccia nera) ed un groviglio neurofibrillare (freccia rossa) nella corteccia temporale di un paziente con AD. Il preparato immunostochimico utilizzato in questo studio permette una chiara identificazione degli NFT e dei neuriti distrofici che circondano il centro della placca senile. Fotografia tratta da Perl (2010).

A conclusione di questo paragrafo, ed in anticipazione del seguente, verrà presa in esame una tecnica di neuroimmagine che, in letteratura, viene fortemente consigliata nel quadro teorico sia della malattia di Parkinson, sia in ottica differenziale fra demenza di Alzheimer e a corpi di Lewy.

La *scintigrafia miocardica con MIBG* (metaiodobenzilguanidina, radiofarmaco somministrato per via endovenosa) rivelerebbe alterazioni dell'innervazione simpatica cardiaca, marker di rilevante importanza a fini diagnostici per quanto riguarda una serie di patologie degenerative, fra cui la malattia di Parkinson e l'atrofia multi-sistemica (Skowronek et al., 2019). Le disfunzioni autonome cardiache in pazienti con LBD si manifesterebbero in un ridotto uptake del radiofarmaco già in stadi precoci di malattia, mentre in pazienti con patologia tipo-AD tale uptake sarebbe deficitario in stadi più avanzati, a causa probabilmente della combinazione di fattori età-correlati e disfunzioni della regolazione di origine centrale. Numericamente, i risultati dello studio di Yoshita e colleghi (2001) forniscono una chiara esemplificazione del fenomeno, e della sua portata diagnostica: su 14 pazienti con LBD, tutti mostravano alla scintigrafia un deficit patologico dell'uptake cardiaco del radiofarmaco MIBG, mentre nessuno dei 14 pazienti con patologie tipo-AD mostrava tale impairment, indipendentemente dalla durata della malattia.

3.2. Caratteristiche della neuropatologia nella demenza con corpi di Lewy

Riprendendo brevemente le caratteristiche principali di questa forma di demenza, la malattia si manifesta con una netta preponderanza di manifestazioni neuropsichiatriche ai primi stadi di malattia, con deliri fortemente strutturati, allucinazioni visive, disturbi del sonno REM e rapida ingravescenza sia di disturbi mnestici sia di sintomi extrapiramidali e parkinsonismi (Mendoza-Velásquez et al., 2019; Sezgin et al., 2019). La neuropatologia è riferibile ad un accumulo di α Syn, proteina presinaptica la cui funzione specifica risulta essere ancora fonte di ricerca e dibattito, la cui aggregazione in inclusioni citoplasmatiche porterebbe a disfunzioni delle cellule ospiti fino alla loro apoptosi. Queste inclusioni sono riscontrabili principalmente nel tronco dell'encefalo, nel sistema limbico e nella corteccia cerebrale, e la loro locazione determina il fenotipo clinico: se i corpi di Lewy si manifestano inizialmente nel tronco dell'encefalo, e solo in seguito interessano porzioni della corteccia, la demenza insorgerebbe solo dopo i parkinsonismi, determinando il fenotipo del complesso PDD (Haider et al., 2021). Una seconda caratteristica patologica, presente in tale forma di demenza, consta nella presenza dei cosiddetti *neuriti* di Lewy, neuroni distrofici che alla neuroimmagine si presentano come neuroni contenenti filamenti proteici simili a quelli contenuti nei corpi di Lewy, che all'esame visivo risultano più piccoli e filiformi.

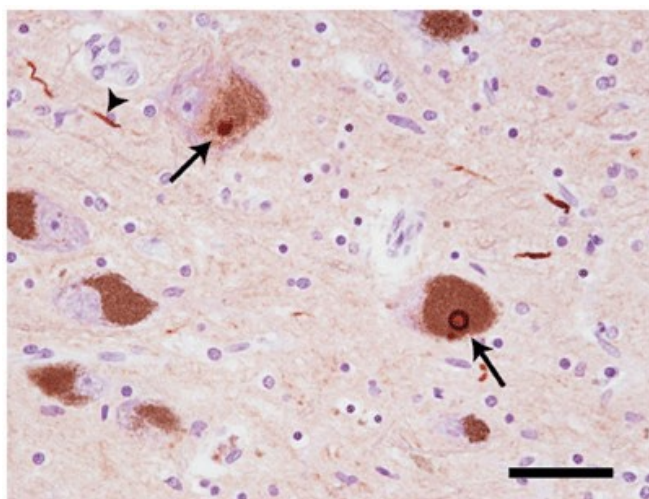


Figura 10. In immagine, fotografia di neurite di Lewy (freccia senza coda) e di due corpi di Lewy (indicati dalle frecce nere), riscontrati nella substantia nigra di paziente con PD.

Fotografia di Leire Almandoz Gil, Uppsala University. Liberamente tratta da Ingelsson (2016).

https://www.researchgate.net/figure/Neuropathology-of-Lewy-body-disorders-Lewy-bodies-and-Lewy-neurites-arrows-in_fig4_307626322

Agli esami di MRI si può apprezzare chiaramente, già ad un livello strutturalmente grossolano, la differenza sostanziale che intercorre fra neurodegenerazione in pazienti con demenza di Alzheimer e in pazienti con demenza con corpi di Lewy: il primo gruppo riporterebbe una sostanziale atrofia di porzioni medio-temporali e di porzioni specifiche di materia ippocampale, mentre tali caratteristiche non figurerebbero in egual misura in pazienti con LBD (Watson et al., 2009). Le alterazioni morfologiche a carico dell'ippocampo sarebbero riferibili solo a porzioni anteriori di tale struttura, presumibilmente per via del diverso pattern patologico della malattia con corpi di Lewy, dove i deficit delle funzioni di memoria non comparirebbero fra i sintomi prevalenti all'insorgere della patologia, similmente a quanto accade per il complesso PDD, il cui fenotipo clinico si presenta come parzialmente simile alla LBD (Sabattoli et al., 2008). Per ciò che riguarda invece la corteccia entorinale, porzione di materia cerebrale collocata in regioni limbiche vicino all'ippocampo, non sono emerse differenze significative rispetto a quella riportata alla MRI dai soggetti dello studio, nonostante una maggior degenerazione in pazienti con AD, suggerendo la presenza di un meccanismo simile fra patologie diverse. Kenny e colleghi (2008) hanno concluso, a seguito dello studio volumetrico della corteccia entorinale in soggetti affetti da diverse forme di demenza e soggetti sani, che il grado di atrofia della suddetta corteccia possa essere considerata un fattore di rischio per lo sviluppo di patologie dementigene.

Nella pagina seguente, viene riportata una scansione cerebrale con MRI di due pazienti con AD e LBD a confronto (Figura 11), ad esemplificazione delle modificazioni morfologiche sopra esposte.

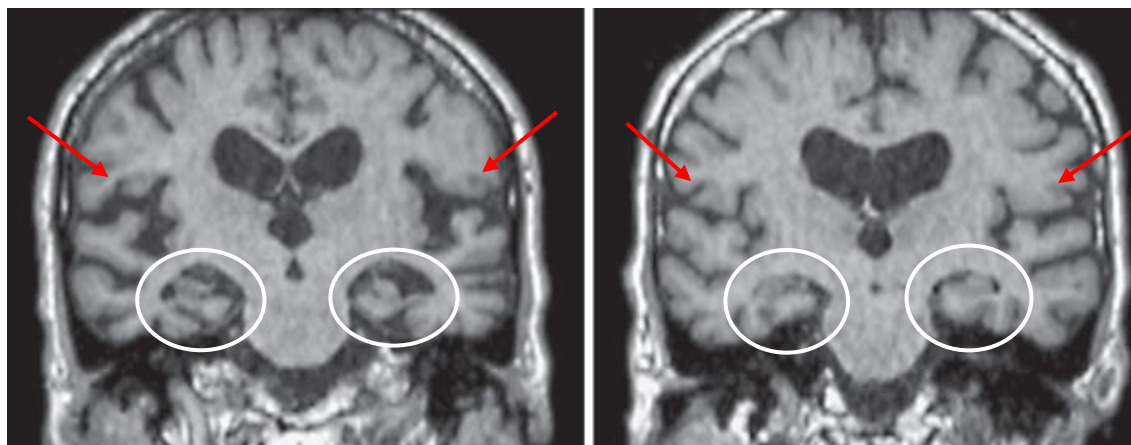


Figura 11. Immagine MRI di confronto fra paziente con AD (a sinistra) e paziente con LBD (a destra). Le alterazioni morfologiche a carico della regione medio-temporale (freccia rossa) e dell'ippocampo (cerchio in bianco) non coincidono nei due soggetti, a testimonianza della differenza che intercorre fra le due patologie a livello neurodegenerativo. Immagine riadattata da Watson et al. (2009).

In letteratura vengono riportati dati che correlerebbero una ridotta perfusione del lobo occipitale (e quindi delle aree visive), e diminuito metabolismo glucidico nella medesima zona, ai frequenti deficit visuoperceptivi manifestati clinicamente da pazienti con LBD già in stadi iniziali di malattia (Fujishiro et al., 2012). Tale affermazione ha trovato conferma anche in un recente studio del 2016 condotto da Firbank e colleghi, le cui conclusioni riportano una chiara relazione fra frequenza e severità delle allucinazioni visive ed ipometabolismo delle regioni occipitali. Le informazioni raccolte tramite SPECT sono state raccolte ed inserite nei più recenti criteri diagnostici (McKeith et al, 2017) sia fra i biomarcatori indicativi, sia fra quelli suggestivi, rispettivamente per quanto riguarda il ridotto uptake della dopamina nei gangli della base e la ridotta attività metabolica occipitale. Quest'ultima caratteristica è stata presa in considerazione in uno studio del 2001, da Lobotesis e colleghi, dove gli autori hanno messo a confronto lo stato del flusso sanguigno cerebrale in pazienti con AD e LBD. Per quanto concerne le regioni temporoparietali ed occipitali, i ricercatori suggeriscono che, nonostante nelle prime il flusso sanguigno risultasse ridotto in entrambe le patologie, le regioni occipitali fossero con maggior frequenza interessate dall'ipoperfusione sanguigna, e che questa evidenza debba essere tenuta in considerazione per la formazione di un sospetto diagnostico,

affiancata da altre indagini specifiche prima di arrivare ad una diagnosi in senso stretto. Lo studio appena citato, però, avrebbe prodotto risultati relativamente contrastanti con quelli conseguiti da Ishii e colleghi pochi anni prima, nel 1999. Quest'ultimi, sempre tramite l'utilizzo del protocollo SPECT, hanno riscontrato una ipoperfusione occipitale in soggetti con LBD, ma anche un risparmio della circolazione sanguigna medio-temporale rispetto a soggetti con demenza di Alzheimer. Presumibilmente, come accennato anche da Perl (2010), l'utilizzo di radiofarmaci diversi (*N*-isopropyl-p-[123I]iodoamphetamine nello studio di Ishii e colleghi del 1999, ^{99m}Tc-HMPAO per lo studio di Lobotesis et al. del 2001) produrrebbe risposte del substrato in base alla patologia cellulare in atto, tanto quanto evidenziare differenzialmente porzioni della medesima inclusione: ricordiamo la netta colorazione delle cellule gliali ai bordi delle placche senili rispetto alle componenti più vicine al centro della formazione.

Ci sarebbe, inoltre, una caratteristica interessante che compare spesso in letteratura, riportata anche nei criteri diagnostici redatti nel 2017 dal Quarto Consorzio Internazionale per la LBD (McKeith et al., 2017) e verso la quale gli studi di neuroimmagine tendono a convergere: il *segno dell'isola cingolata* (*Cingulate Island Sign-CIS*). Per la localizzazione di questo marker di risparmiato metabolismo occipitale, viene utilizzato principalmente il tracciante ¹⁸F-fluoro-desossi-glucosio con tecnica PET (¹⁸F-FDG-PET). Mentre le aree del cuneo e del precuneo (porzioni del lobulo parietale superiore) mostrano alla neuroimmagine un ridotto metabolismo del glucosio, vi sarebbe una zona precisamente localizzabile che permetterebbe, grazie alla sua funzionalità metabolica non deficitaria, sia di compiere inferenze cliniche, sia di porre le basi di una potenziale diagnosi differenziale con la demenza di Alzheimer (Zabihi et al., 2021). Tramite uno studio di comparazione fra soggetti con AD e LBD, Gjerum e colleghi (2020) si proposero di sviluppare una scala visiva per valutare la presenza della CIS tramite ¹⁸F-FDG-PET.

Quanto segue, si propone di riassumere il percorso teorico seguito dagli autori per definire la scala visiva (rappresentato a fondo pagina, in Figura 12).

- Innanzitutto, è stato valutato il grado di ipometabolismo del glucosio (indice di ipofunzionalità della regione di interesse) nella PCC (corteccia cingolata posteriore), nel cuneo e nel precuneo, con la scala di valutazione a tre passi “assente”, “lieve” e “moderato/severo”;
- In secondo luogo, la presenza/assenza della CIS è stata valutata con una scala da 0 a 2, dipendentemente dal grado di ipometabolismo dimostrato, nei due emisferi, rispettivamente fra PCC, cuneo e precuneo: questa operationalizzazione ha consentito agli autori di definire un rapporto ipometabolico fra aree, dove la PCC dovrebbe, in presenza di CIS, ottenere punteggi metabolici più alti delle altre due regioni prese in esame (ottenendo uno scoring parziale di 2 punti). In presenza di ipometabolismo simile o inferiore nella PCC rispetto alle altre due regioni, i punteggi variano da 0 a 1;
- Conseguentemente, è stata definita la scala visiva in base a tre cluster, risultante da una somma dei punteggi precedenti e definita come segue:
 - a. *CIS assente* – con punteggio pari a 0
 - b. *CIS possibile* – con punteggio pari a 1 o a 2
 - c. *CIS definita* – con punteggio pari a 3 o a 4

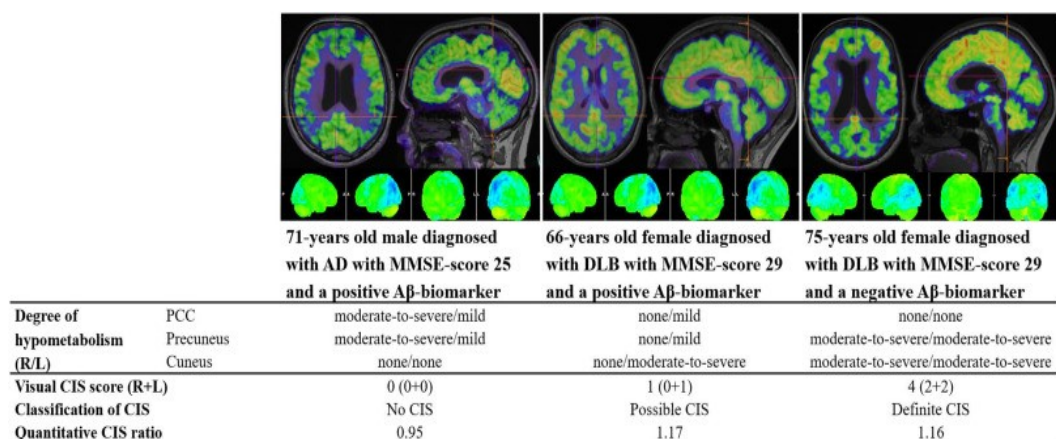


Figura 12. Scala di valutazione, completa di immagini PET, del segno dell'isola cingolata in pazienti con AD a confronto con pazienti con LBD, siano essi negativi o positivi al marker della patologia β -amiloide. Immagine tratta da Zabih et al., 2021.

Gli autori però suggeriscono l'utilizzo combinato di valutazioni visive con MRI per aumentare l'accuratezza di questa scala, in quanto la sensibilità della stessa risentirebbe di una serie di fattori confondenti, tra i quali viene enumerato anche il grado di declino cognitivo. Nonostante ciò, l'impiego di questa recente scala di valutazione della CIS, all'interno di una routine esplorativa, permetterebbe una diagnosi clinica differenziale fra LBD e AD, in quanto prenderebbe in considerazione anche la presenza di patologie amiloidee che spesso sono riscontrabili in entrambe queste forme di demenza. Di seguito, un'immagine ripresa dallo studio di Zabihi et al. (2021) rappresentativa del preservato metabolismo nella precisa locazione della PCC in paziente con LBD.

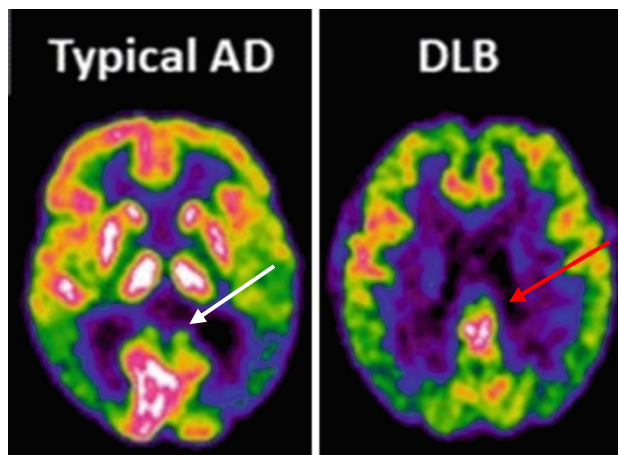


Figura 13. In figura, rappresentazione alla PET del segno CIS nel confronto fra un paziente con AD (con segno assente, indicato dalla freccia bianca) con un paziente affetto da LBD (dove il segno dell'isola cingolata viene indicato dalla freccia rossa). Immagine riadattata da Zabihi et al., 2021.

Infine, come esposto nel paragrafo precedente (3.1. *Caratteristiche della neuropatologia nella demenza di Alzheimer*), si riporta lo stato della letteratura riguardante l'uso della scintigrafia miocardica in pazienti con LBD. Nel 1999, un gruppo di ricercatori ha condotto uno studio su pazienti affetti da malattia di Parkinson al fine di rilevare la frequenza con cui l'uptake cardiaco della MIBG fosse deficitario. Satoh e colleghi hanno infine dedotto che la denervazione miocardica fosse riscontrabile anche in stadi precoci della malattia, documentando anche la presenza di corpi di Lewy in regioni quali la substantia nigra ed il locus caeruleus, ponendo solide basi per le ricerche future sul fenomeno.

Quasi dieci anni dopo, Orimo e colleghi (2008) hanno esplorato lo stato della degenerazione dei nervi cardiaci in pazienti con malattia di Parkinson e demenza con corpi di Lewy incidentale (iLBD), patologia dalla forma dicotomica che può rappresentare uno stadio preclinico di PD o di LBD (Frigerio et al., 2011). I ricercatori giapponesi sono riusciti a differenziare la degenerazione assonale presente in soggetti con PD e iLBD rispetto ai soggetti affetti da MSA, anch'essa considerata una sinucleinopatia e quindi degna di considerazione per quanto riguarda lo studio differenziale di cause e trattamenti (Bisi et al., 2021). In tal modo, i ricercatori non solo hanno potuto distinguere fra macro-gruppi di malattie, ponendo in risalto la validità della scintigrafia a fini diagnostici, ma hanno saputo entrare nel merito delle caratteristiche di forme precise di demenza con corpi di Lewy, la cui patologia cellulare differisce in base alla topografia del processo degenerativo dei nervi cardiaci. Le modificazioni patologiche seguirebbero, infatti, un iter centripeto in senso retrogrado, a partire da porzioni assonali distali.

L'utilità della scintigrafia miocardica è stata rimarcata da molti studi riportati in letteratura, effettuati principalmente in Giappone per via di una diversa legislazione riguardo la sua somministrazione (come ben esposto in Goldstein, 2013): le caratteristiche cliniche e patologiche della demenza di Alzheimer sono infatti molto simili a quelle riscontrabili nella demenza con corpi di Lewy, e spesso effettuare una diagnosi differenziale fra le due patologie risulta molto difficile. La sensibilità della scintigrafia miocardica può migliorare la capacità discriminativa della SPECT, mostrando chiaramente come il ridotto uptake MIBG sia una caratteristica accomunante la maggior parte di soggetti con LBD rispetto ai soggetti con AD, risultato affine a quelli ottenuti da diversi studi successivi, mirati a definire precocemente la possibile diagnosi in pazienti con diverse malattie neurodegenerative (Estorch et al., 2008; Hanyu et al., 2006).

I recenti criteri diagnostici pongono anomalie nell'uptake MIBG alla scintigrafia, fra i marker indicativi di patologia, consentendo ad una situazione di sospetto di LBD possibile di convertirsi in diagnosi di probabile LBD. In un recente studio del 2018, Komatsu e colleghi hanno confermato l'utilità della scintigrafia miocardica ai primi stadi di malattia, in pazienti con probabile o possibile LBD, a fini diagnostici. I ricercatori hanno infatti accertato la validità della correlazione fra una anormale attività cardiaca simpatica e la diagnosi clinica a 3 anni dalla baseline.

Questa tecnica di neuroimmagine, quindi, fornirebbe a ricercatori e clinici la possibilità di inferire un sospetto diagnostico in modo puntuale: essa è in grado di portare alla luce deficit funzionali in stadi precoci di diverse patologie, e di mostrare una sostanziale differenza nell'iter degenerativo fra sinucleinopatie (quali LBD, PD e MSA). Inoltre, l'implementazione della scintigrafia miocardica aiuterebbe a sopperire ad alcune lacune mostrate dalla SPECT nel discriminare LBD e AD, seppur la patologia cellulare amiloidea e tipo- α Syn spesso coesisterebbero in queste due forme di demenza, con il rischio di inficiarne parzialmente le potenzialità predittive (Chung e Kim, 2015). Di seguito, viene mostrata un esempio di scan scintigrafico, con la possibilità di apprezzare le differenze fra una situazione di uptake normale contro una sua riduzione patologica.

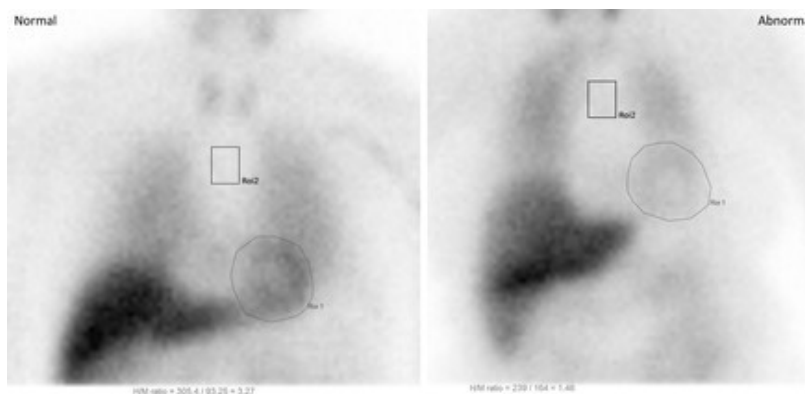


Figura 14. Scan MIBG che compara l'innervazione cardiaca di soggetto sano (a sinistra) e di un paziente con diagnosi di LBD (a destra). La perdita di innervazione deriva dall'analisi del rapporto di uptake fra cuore (cerchio) e mediastino (quadrato).

Immagine liberamente tratta da Surendranathan e O'Brien (2018). Foto di Joseph Kane (Newcastle University, UK), Alan Thomas (Newcastle University, UK) and Jim Lloyd (Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, UK).

3.3. Il potenziale della neuroimmagine come strumento di diagnosi differenziale

La fisiopatologia delle demenze può venir meglio compresa attraverso questa serie di tecniche, in quanto sono in grado di fornire marker in vivo per la definizione nosografica e clinica del profilo di malattia. Inoltre, l'utilizzo di tecniche di neuroimmagine miste, e quindi sia funzionali che strutturali, è fortemente consigliato per rilevare differenze nelle derivazioni di eventi patogenici quali possono essere infarti, ictus o disregolazioni di processi metabolici e trasmettitoriali, permettendo di stendere criteri diagnostici differenziali per definire diverse tipologie di demenza correlate ai rispettivi fenotipi clinici.

4. LA VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA DEL PAZIENTE CON DEMENZA

In primis, è doveroso accennare brevemente al significato del termine “valutazione” in ambito neuropsicologico. Cosa significa “valutare una funzione cognitiva”? Significa essenzialmente quantificare lo stato di una funzione, il suo grado di compromissione, confrontando i risultati ottenuti dal soggetto con i *cut-off* degli strumenti utilizzati. Questi strumenti sono i test e le batterie testistiche, la cui ampia famiglia non si distingue solo per la funzione esplorata, ma anche per il ruolo che ognuno svolge all’interno dell’intero iter di valutazione. Vi sono così test di *screening*, deputati alla distinzione fra persone a rischio patologia e soggetti in cui questo rischio è invece meno o non presente, e test di *assessment*, la cui funzione è prevalentemente mirata alle lacune personali dei pazienti cui viene somministrata l’indagine, al fine di localizzare più precisamente qualità e quantità del deficit. Avere a che fare con soggetti affetti da qualsiasi forma di deficit cognitivo, derivante da processi neurodegenerativi o meno, significa doversi porre nell’ottica dello studio sia delle funzioni residue, sia di quelle deficitarie, sia di quelle in progressivo decadimento (come nel caso delle demenze). Seguendo l’accezione neuropsicologica del termine “*dissociazione*”, lo studio di una funzione è ascrivibile all’utilizzo di un compito facendo leva sulla multicomponenzialità della cognizione stessa, descrivibile come una serie di moduli interconnessi il cui riflesso è riferibile a specifiche regioni cerebrali. Così, per lo studio della memoria a lungo termine e per le funzioni prassiche, per esempio, verranno somministrati test differenti fra loro, il più possibile non interferenti in modo da non sovraccaricare la funzione in esame (per la somministrazione di batterie complesse, l’ordine e la durata dei compiti sono mirati proprio a rendere minima tale sovrapposizione).

A fine puramente esemplificativo, durante l'attesa del richiamo a lungo termine del test di memoria di prosa (solitamente 15 minuti dalla seconda lettura del racconto) può essere somministrata la figura complessa di Rey, per non sovraccaricare le funzioni mnemoniche e sfruttare il tempo in eccesso per iniziare ad indagare la prassia visuo-costruttiva.

La valutazione però non inizia, né tantomeno si esaurisce, con la somministrazione dei test o con il loro *scoring*: chi viene valutato è una persona, con una personalità, una storia di vita, una famiglia e delle caratteristiche che la rendono unica anche a fronte di un grave deterioramento cognitivo. Le stesse batterie testistiche prendono in considerazione non solo l'aspetto *quantitativo*, limitandosi ai punteggi ottenuti e rapportati ai cut-off, ma anche un aspetto *qualitativo* fortemente descrittivo e fondamentale per comprendere fino in fondo le peculiarità delle manifestazioni patologiche di un paziente, come ad esempio il contenuto e la forma dei deliri che spesso affliggono i dementi. Il primo passo verso la comprensione del deficit deve essere rivolto alle figure che circondano il paziente, siano esse i familiari o coloro che vivono con lui, gli assistenti sociali, gli amici: il tutto è volto ad instaurare una relazione con l'ambiente sociale del malato, per comprendere anche le prime manifestazioni di malattia, come questa sia evoluta nel tempo e come abbia impattato sia verso i cari che verso il paziente stesso, permettendo un iniziale inquadramento generale delle sue difficoltà e delle sue autonomie. La semplice osservazione del paziente in sala d'attesa può fornire informazioni utili: si dimostra calmo o agitato? Tende a socializzare o non proferisce parola? Con quale frequenza tende a manifestare certi comportamenti? Mostra un particolare tono dell'umore ancora prima del colloquio? Questa prima forma di conoscenza permette al neuropsicologo di integrare i dati che saranno in seguito raccolti tramite i test, guidando poi la scrittura del report finale, o di quelli che verranno eseguiti con scadenza regolare a seguito delle rivalutazioni cognitive nel caso di una istituzionalizzazione definitiva.

Infatti, seppur molti dati riguardo al vivere quotidiano del paziente verranno poi raccolti ed esplorati tramite le scale *ADL/IADL* (*Activities of Daily Living* - verranno meglio descritte nei paragrafi seguenti), le informazioni riguardo la quotidianità dell'assistito possono già venir incontrate prima e durante il colloquio anamnestico col paziente stesso, ben prima della somministrazione delle sopracitate scale di valutazione. È inoltre importante ricordare che, per ogni strumento utilizzato in fase di assessment, le prestazioni riportate ai test devono essere valutate in relazione al grado di scolarizzazione del soggetto ed alla sua età, interpolando anche informazioni riguardo al lavoro che il paziente svolgeva, ai suoi hobby e passatempi, ed a tutte quelle informazioni che possono essere indice della sua riserva cognitiva. Tali informazioni possono essere utili anche per una valutazione preliminare della riserva cognitiva che ogni individuo porta con sé in tutto il suo percorso di vita. Per *riserva cognitiva* si intende la capacità di un individuo di mantenere preservate le capacità cognitive a seguito di processi patologici o atrofia (come nel caso della demenza di Alzheimer), e può essere misurata tramite interviste strutturate o modelli neurali con fMRI (Boyle et al., 2021). Se un paziente anziano ha quindi avuto modo di costruire questa riserva tramite le sue esperienze, la scolarizzazione, gli interessi, ed uno stile di vita attivo, sulla base dei suoi interessi ed attività si potrà definire un indice di riserva cognitiva.

A seguito del colloquio, della somministrazione e dello scoring dei test, si prosegue con la scrittura di un report individualizzato, completo della storia di vita della persona e dei risultati ponderati ed indicativi ottenuti, al fine di poter comunicare in modo diretto e semplice con gli altri professionisti che entrano in gioco nell'apparato assistenziale (come medici, infermieri ed operatori), comprendendo anche possibili aree di intervento ed obiettivi specifici redatti sulla base delle capacità e potenzialità del paziente.

Il report si compone di tutte quelle informazioni derivanti dagli step valutativi precedentemente citati, e la sua forma deve seguire determinati criteri in modo da renderlo uno strumento valido al pari di ogni altro.

Verranno quindi prese in considerazione e trascritte sia informazioni generali riguardo al paziente, i suoi dati anagrafici e la scolarizzazione, sia il motivo e la fonte dell'invio a valutazione, che può spaziare dalla necessità del rinnovo della patente di guida alle preoccupazioni di uno dei familiari riguardo alcuni avvenimenti recenti. Comprendere nel report finale anche le informazioni dei familiari permette di completare il quadro anamnestico preliminare, ed avere uno sguardo qualitativamente orientato verso quelli che poi saranno i risultati indicativi ai test somministrati. Il colloquio con l'assistito deve essere analizzato anche a fronte del suo tono dell'umore, del comportamento non verbale, ed altre caratteristiche come la forma dell'eloquio, del pensiero, ed eventuali deficit sensoriali come *ipoacusia* o *ipovisus* (deficit a carico delle funzioni uditive e visive, spesso presenti in soggetti anziani che possono essere indipendenti da compromissioni derivanti da possibili sindromi dementigene in atto) che possono inficiare i risultati stessi, comprendendo anche eventuali terapie in atto al momento della valutazione.

La presa in carico di un paziente, però, non può prescindere dalla necessaria comunicazione bidirezionale con i familiari e caregivers dell'anziano (o dell'assistito in generale). La comunicazione e la restituzione dei risultati devono essere tenuti in considerazione come parti integranti dell'intero processo di assessment neuropsicologico, al fine di creare una rete di persone funzionante e funzionale, il cui scopo resta ancorato alle necessità del paziente ed all'importanza di una corretta informazione riguardo alla sua condizione. Spesso si è parlato di come segni e sintomi di una sindrome dementigena possano passare inosservati agli occhi di chi, seppur con le migliori intenzioni, possa interpretare scorrettamente le manifestazioni patologiche del proprio caro, magari

sminuendone la gravità o “giustificando” le iniziali lacune di memoria o le sue incapacità strumentali, riconducendole al naturale ed inevitabile processo di invecchiamento (come esposto nel paragrafo 1.3. *La sottile linea fra healthy aging e demenza*).

Tale *bias* interpretativo può e deve essere colmato tramite la comunicazione fra figure professionali e parenti, in modo da interpretare e convivere nella maniera corretta, ad esempio, le manifestazioni comportamentali del paziente con demenza, in modo da non innescare circoli viziosi che possono portare al *burnout* i caregivers, ed a gravi insufficienze l’assistito. Il burnout è spesso descritto come una sindrome psicosociale interveniente a seguito di stress cronico derivante dall’ambiente di lavoro, ma gli stressori (gli stimoli stressanti) possono avere anche una natura prettamente sociale, portando a mancanza di energia, entusiasmo ed emotività (Truzzi et al., 2012). A seguito di questa conformazione personale deficitaria, la convivenza con un soggetto affetto da demenza può sfociare nella costruzione di un ambiente di vita che non soddisfa realmente le necessità assistenziali, ed è compito dei professionisti intervenire innanzitutto attraverso la formazione del caregiver.

4.1. Strumenti e loro applicazione nella valutazione neuropsicologica

Gli strumenti accessibili ai professionisti sono di varia natura, come accennato ad inizio capitolo, ma sono da intendere come non imprescindibili gli uni dagli altri: ogni test ha le sue peculiarità, le sue specificità, i suoi punti di forza ma anche, e soprattutto, di debolezza. Così come le tecniche di neuroimmagine sono utili in un’ottica eclettica nella definizione del profilo nosografico e diagnostico di una patologia, tanto lo sono i test per l’inquadramento del profilo cognitivo di un paziente.

Poter sfruttare quelle che sono chiamate “batterie testistiche” in ambito clinico, permette al neuropsicologo di ottenere informazioni ad ampio spettro sul funzionamento cognitivo di un paziente, permettendogli di differenziare quali funzioni sono più deficitarie di altre ed il loro grado di deterioramento. Col fine di identificare i soggetti a rischio all’interno di una popolazione selezionata, i test di *screening* sono gli strumenti atti a definire quali persone manifestano deterioramento a partire da una baseline pre-morbosa: questi strumenti devono essere di facile e veloce somministrazione, indagare più funzioni cognitive e fornire informazioni che guidino il professionista verso le indagini seguenti. Qui di seguito, verranno esposti alcuni degli strumenti utilizzati per la valutazione cognitiva del paziente con demenza, strumenti che possono essere somministrati in batterie anche per le rivalutazioni a scadenza regolare. Per ognuno di essi, verrà fatta una breve descrizione del test/scala presi in considerazione, concentrandosi principalmente sulle sue potenzialità ed i suoi limiti:

Mini Mental State Examination – MMSE (Folstein et al., 1975): test per la valutazione rapida di varie aree cognitive (orientamento spazio-temporale, funzioni esecutive, memoria a lungo e breve termine, comprensione, linguaggio, prassia costruttiva). Il punteggio massimo è di 30 punti la cui norma si situa, con punteggio grezzo ponderato su età e scolarità, sopra i 26 punti. Il test è indicato per uno screening iniziale delle funzioni del paziente, con specificità elevata fra stadi moderati e severi di impairment cognitivo, ma risente fortemente della sua scolarità e educazione.

Montreal Cognitive Assessment – MoCA (Nasreddine et al., 2005): test simile al MMSE, di breve durata, esplora numerose aree cognitive in circa 10 minuti di tempo, la cui norma è di 26/30 punti ponderati. In aggiunta al test precedente, vengono aggiunti i task di *Trail Making* e *Clock Drawing* (descritti di seguito).

Possiede una sensibilità più elevata rispetto al MMSE per ciò che riguarda una discriminazione fra condizioni di normalità e MCI. (https://www.todaysgeriatricmedicine.com/news/ex_012511_01.shtml)

Milan Overall Dementia Assessment – MODA (Brazzelli et al., 1994): Strumento per la rilevazione precoce e monitoraggio dell'anziano, composto da tre sezioni che esplorano l'orientamento spazio-temporale e personale, le ADL e funzioni cognitive simili al MMSE. Per la sua somministrazione sono richiesto circa 30 minuti, e si dimostra più efficace del MMSE per rilevare deficit cognitivi moderati o minimi in fasi precoci (Cilia et al., 2008).

Clock Drawing Test - CDT (Freedman et al., 1994; Caffarra et al., 2011): Test spesso implementato alla somministrazione del MMSE per via della facilità di utilizzo e l'ampia utilità di screening delle facoltà prassico-costruttive, visuo-spaziali e delle funzioni esecutive. Al soggetto viene richiesto di scrivere i numeri all'interno di un cerchio come fosse un orologio, e di inserire le lancette che indicano un orario (le 11:10). La taratura italiana (Caffarra et al., 2011) ha permesso di validare i punteggi in soggetti sani, nelle condizioni di Disegno Libero (FD), Orologio Pre-Disegnato (PD), e Orologio Disegnato dall'Esaminatore (ED), consentendo una rilevazione più precisa nelle seconde due condizioni (PD ed ED), di soggetti con demenza. Il test può facilmente essere inficiato da eventuali parkinsonismi.

Rey Auditory Verbal Learning test - RAVLT: Test ideato da André Rey (1958) per valutazione dell'apprendimento e della memoria a lungo termine verbale di nuove informazioni. Le capacità di recupero e riconoscimento delle parole lette dall'esaminatore sono funzioni esplorate separatamente, consentendo una più facile discriminazione del deficit. È importante segnalare la presenza di inferenze, ripetizioni, o qualsiasi aspetto

qualitativo nella performance dell'esaminato, in consonanza con l'importanza dell'anamnesi raccolta col paziente o coi familiari.

Test delle fluenze verbali per lettera e per categoria: L'esaminato ha 1 minuto di tempo per elencare tutte le parole che iniziano con una data lettera (nel caso della valutazione delle categorie fonemiche) o appartenenti ad una determinata categoria (nella versione semantica del test). È noto in letteratura (Rosen, 1980) come soggetti affetti da demenza eseguano performance deficitarie rispetto a soggetti sani, ed il cui staging di malattia rende le differenze fra i due task minime se non nulle.

Test delle matrici attentive (taratura italiana di Spinnler e Tognoni, 1987): Il paziente deve sbarrare tutte le cifre bersaglio all'interno di una matrice di numeri, con tempo limite di 45 secondi. I pazienti con deficit cognitivi tendono a disancorarsi dal compito, ed a cancellare le cifre seguendo l'ordine numerico o la loro posizione, diversamente da quello che succede durante l'invecchiamento sano, dove i risultati vengono inficiati dalla lentezza di esecuzione piuttosto che da vere difficoltà attentive.

Trail Making Test – TMT (Reitan, 1958): Valuta la capacità di pianificazione visuo-spaziale, estremamente sensibile per la rilevazione di danni cerebrali. La differenza nel tempo necessario a completare il task B (ordine numerico ed alfabetico con shifting continuo fra i due) rispetto al task A (solo numerica) è indice della flessibilità cognitiva di shifting del compito. Nonostante sia un test affidabile e rapido nella somministrazione, è necessario prendere in considerazione come il fisiologico rallentamento psico-motorio dell'anziano possa inficiarne i risultati anche in assenza di demenza o danni cerebrali.

Neuropsychiatric Inventory – NPI (Cummings et al., 1994): Intervista rivolta al caregiver o al paziente stesso, che ha lo scopo di indagare i comportamenti comparsi in associazione alla demenza. Ogni domanda riporta punteggi relativi alla frequenza del disturbo, alla sua gravità e stress esperito dal caregiver. L'inquadramento del paziente all'invio può beneficiare dell'utilizzo di questa scala per la sua facilità di somministrazione, e per il fatto che fornisce indicazioni utili anche agli operatori che, nel caso di ricovero, si prenderanno cura dell'assistito. Inoltre, le farmacoterapie individualizzate terranno conto di quei comportamenti il cui disagio arrecato è molto elevato.

Clinical Dementia Rating scale – CDR (Hughes et al., 1982): Scala di valutazione della gravità in soggetti con demenza, consta di un questionario della durata di circa 40 minuti che indaga, su 5 livelli di gravità, domini cognitivi, attività sociali, cura personale e attività del tempo libero. Assieme alla raccolta anamnestica rivolta ai parenti o caregivers, fornisce alle equipe assistenziali molte informazioni sul paziente focalizzandosi su aspetti cognitivi, scevri da fattori psico-fisici come la depressione, paragonando lo stato attuale delle funzioni alle performance abituali, e non a parametri della popolazione generale.

Short Portable Mental Status Questionnaire – SPMSQ (Pfeiffer, 1975): Scala di valutazione breve composta da dieci domande, che considera l'orientamento spazio-temporale e personale, la memoria a lungo termine e la capacità di concentrazione. Si tratta di uno strumento versatile, idoneo alla somministrazione anche a soggetti non vedenti o con limitazioni funzionali dell'arto dominante (a differenza di test prassici) in qualsiasi setting.

Alzheimer's Disease Assessment Scale, Cognitive Subscale - ADAS-cog (Rosen et al., 1984): Scala di valutazione delle disfunzioni cognitive specifica per soggetti affetti da demenza tipo Alzheimer e non solo. L'effetto di apprendimento viene compensato dal fatto che, di questo test, esistono tre forme diverse di somministrazione, rendendolo utile anche per somministrazioni seguenti per il monitoraggio dell'andamento cognitivo.

(basic/instrumental) Activities of Daily Living - BADL/IADL (Katz et al., 1963; Lawton e Brody, 1969): Scale di valutazione utilizzate in ambito clinico, esplorano la capacità del soggetto di eseguire azioni quotidiane mirate alla cura di sé, la mobilità, prendere farmaci e gestire le proprie finanze, valutando il mantenimento dell'autonomia. Nel caso in cui una delle attività non venga svolta per via di differenze di genere o impossibilità ambientali, va sbarrata la scelta "non applicabile". Queste scale però risentono dell'ampia quota di variabilità fra interessi personali, come leggere il giornale ed andare in bicicletta, ed il profilo qualitativo risultante deve essere fortemente tenuto presente nella somministrazione.

Lewy Body Composite Risk Score – LBCRS (Galvin, 2015): Scala di valutazione breve e di facile somministrazione, ideata per fornire uno strumento di assessment dei segni e sintomi clinici tipici della LBD, mirata ad accelerare l'iter di diagnosi da parte di neurologi specializzati indirizzando le ulteriori valutazioni di laboratorio. Questa scala è stata sviluppata per la detezione precoce di LBD e PDD, ed è utile anche in occasione di monitoraggio della progressione clinica della patologia.

Cognitive Reserve Index questionnaire – CRIq (Nucci et al., 2012): questionario diviso in tre aree (Scuola, Lavoro, Tempo libero) che permette di misurare in modo standardizzato l'indice di riserva cognitiva del soggetto, prendendo in considerazione il periodo di vita dai 18 anni fino al momento della somministrazione.

Cohen-Mansfield Agitation Inventory – CMAI: scala di valutazione di sintomi comportamentali riferiti a stati di agitazione quali manifestazioni verbali, vocali o attività motoria aberrante. Come scrivono Finkel et al. (1992), è bene somministrarla ed analizzarla assieme ad altri strumenti per aumentarne la precisione e la consistenza metodologica, quali ad esempio la Alzheimer's Disease (Behave—AD) e la Behavioral Syndromes Scale for Dementia (BSSD).

Nel momento in cui il paziente mostra o riporta chiari deficit di memoria, come nel caso di una demenza, le domande possono essere poste ad un familiare. Questo strumento può aiutare i clinici per impostare interventi cognitivi non farmacologici a sostegno di quelle funzioni preservate grazie ad un'alta riserva cognitiva dall'invecchiamento, da lesioni o da patologie. Quelli sopra riportati sono solo alcuni dei test e delle scale utilizzati nella routine di assessment neuropsicologico, e la loro somministrazione deve sempre tenere conto delle peculiarità cliniche dell'esaminato. Che si abbia a che fare con un soggetto affetto da demenza o meno, è necessario tenere a mente che il processo di invecchiamento porta con sé caratteristici cambiamenti psico-somatici e motori che devono essere qualitativamente riportati e tenuti in considerazione in sede di valutazione e monitoraggio.

4.2. La valutazione funzionale in pazienti con AD e LBD

La valutazione del paziente con demenza non può essere ascritta solamente al declino cognitivo in atto, ma deve comprendere anche tutti quegli aspetti che, con l'invecchiamento, entrano a far parte del vivere della persona. Tra questi, vi sono i rallentamenti fisiologici del movimento e del pensiero, deficit sensoriali ed aspetti legati all'umore ed alla consapevolezza delle proprie difficoltà che possono scatenare stati

d'animo depressivi con tono dell'umore non nella normalità. Inoltre, più volte si è ribadito e sottolineato che, portando con sé le molte esperienze di vita, le persone mantengono le peculiarità del proprio carattere, della propria personalità, aspetti che spesso si manifestano anche nella malattia, a volte ridotti, a volte esacerbati. Tenere conto di *chi* si ha davanti mentre si procede con una valutazione è fondamentale per quegli aspetti qualitativi che possono dire molto della persona con cui si entra in contatto.

A fronte di queste necessarie premesse, che verranno comunque richiamate nel corso del capitolo, la letteratura fornisce un'ampia mole di informazioni riguardo la discriminazione ai test delle patologie dementigene.

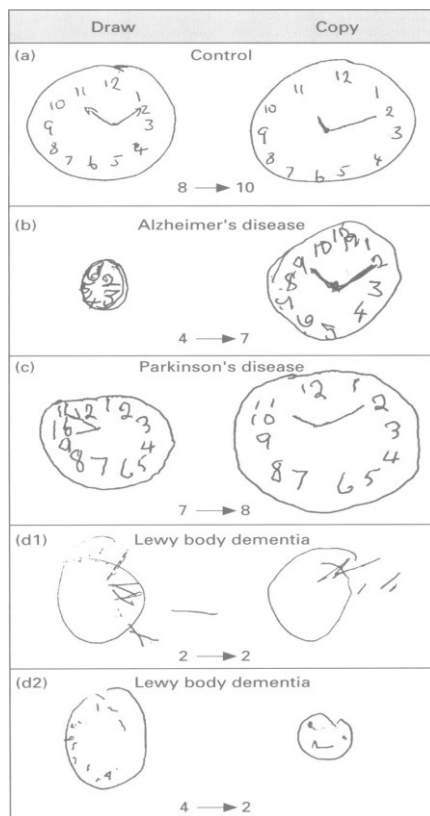


Figura 15. Differenze riportate nel test CDT in soggetti sani (a), con demenza di Alzheimer (b), malattia di Parkinson (c) e demenza con corpi di Lewy (d1, d2). I soggetti con LBD non manifestano un effetto di facilitazione nel compito di "copia" (a destra) rispetto al compito di "disegno completo" (a sinistra), suggerendo una correlazione della performance col diverso profilo clinico della patologia rispetto agli altri soggetti dello studio. Immagine tratta da Gnanalingham et al. (1997).

In uno studio del 1997 infatti, Gnanalingham e colleghi hanno utilizzato svariati strumenti neuropsicologici al fine di evidenziare le differenze delle performance fra soggetti di controllo sani, e pazienti con AD, LBD e PD. Gli autori hanno concluso che esistono delle sostanziali differenze nelle performance in base alla patologia in atto (come si nota dall'esempio riportato in Figura 15). I soggetti affetti da AD non differivano da quelli con LBD all'MMSE, con le medesime performance nelle fluenze verbali, nello span di cifre e nelle sequenze motorie; la chiara differenza nel compito CDT, invece, sembrerebbe suggerire la sua utilità in setting clinico per orientare rapidamente il sospetto verso la presenza di LBD, denotando un deficit esecutivo e visuo-spaziale.

È importante ricordare che l'utilizzo di strumenti come il CDT, dalla somministrazione rapida e dal valore discriminante elevato, possono sopperire al ritardo di riconoscimento della patologia con corpi di Lewy. Le caratteristiche cliniche spesso sovrapposte ad altre forme degenerative (AD e PDD in particolare), portano ad essere tardivi sia il riconoscimento della malattia, sia la pianificazione del trattamento (Galvin, 2015).

La componente visuo-spaziale è stata esplorata anche in altri studi in letteratura, con il fine di determinare quali misure neuropsicologiche potessero fungere da discriminante nel setting valutativo: secondo lo studio di Ferman et al. (2006), le performance alla figura complessa di Rey-Osterrieth ed al TMT si sono dimostrati ottimi strumenti per valutare il rischio di diagnosi di LBD rispetto ad una diagnosi di AD. Per ciò che riguarda la figura complessa di Rey-Osterrieth, le performance deficitarie da parte di soggetti con demenza con corpi di Lewy sarebbero da ricondurre principalmente alla difficoltà a mantenere l'attenzione, alle fluttuazioni cognitive tipiche della patologia, a disfunzioni della sfera visuo-spaziale e motoria. Come riportato nell'ampia review di Salimi et al. (2017), in letteratura i dati sulla capacità dei paradigmi di costruzione di discriminare pazienti con diverse forme di patologie neurodegenerative sarebbero però contrastanti, inficiandone parzialmente il potenziale prognostico.

La discussione concernente l'utilità clinica del TMT prende in considerazione anche l'eventualità di coesistenza di patologia tipo-Lewy con forme di demenza di Alzheimer: patologie cellulari amiloidee e sinucleinopatie possono infatti presentarsi nello stesso soggetto e rendere meno facile l'inquadramento diagnostico, portando il fenotipo manifesto ad essere una variante composita rispetto a quello prototipico. In un interessante studio del 2019, Savica e colleghi hanno ripreso alcune delle conclusioni teoriche di Ferman et al. (2006), approfondendo quanto i test neuropsicologici siano sensibili alla dinamica appena esposta.

Nel dettaglio, gli autori hanno evidenziato una fondamentale differenza fra le performance dei soggetti dello studio in base alla presenza o assenza, oltre alla AD, di sinucleinopatie tipo-Lewy (ADLB). Le caratteristiche cliniche relative ai deficit visuo-spaziali e delle funzioni esecutive tipiche della LBD, che nello studio di Ferman et al. (2006) erano discriminanti le performance dei soggetti, inficerebbero anche le performance al TMT dei soggetti ADLB.

La co-occorrenza di placche senili, grovigli neurofibrillari e inclusioni di α Syn è un'evenienza che spesso viene riscontrata all'esame autoptico, in quanto è stato più volte ribadito che una patologia cellulare non esclude l'altra. Considerando i tre cluster clinici che derivano da questa riflessione (AD-puro, ADLB, LBD-puro), la letteratura corrente riporta come i deficit cognitivi manifesti siano ampiamente discriminabili tramite l'utilizzo di batterie testistiche adeguate alle performance ottenute allo screening. Nel 2005, Johnson e colleghi hanno condotto uno studio longitudinale su una coorte di soggetti appartenenti ai tre cluster sopra citati (purtroppo non equamente distribuiti, fattore potenzialmente limitante la generalizzazione dei risultati ottenuti): nonostante il decorso del declino si fosse rivelato simile per i tre gruppi, questi differivano principalmente per le performance nelle dimensioni di memoria verbale e visuo-spaziale. I ricercatori hanno riscontrato che la sola presenza di patologia tipo-LB (*Lewy Bodies* – corpi di Lewy) non sarebbe associata a deficit di memoria verbale tipica dei soggetti con AD-puro, in quanto quest'ultimi avrebbero riportato risultati simili al gruppo con patologia mista, significativamente inferiori a quelli del gruppo LBD-puro.

Il risultato più importante, ottenuto dai ricercatori, sarebbe però da riferirsi alle performance dei compiti visuo-spaziali. I partecipanti con patologia mista manifesterebbero deficit più intensi rispetto ai gruppi con patologia pura, i quali avrebbero ottenuti punteggi simili fra loro.

Contraddicendo alcuni dei risultati ottenuti da altri studi sull'argomento, ed in linea con altri (Ferman et al., 2006; Savica et al., 2019), sarebbe la co-occorrenza delle due patologie a generare deficit visuo-spaziali manifesti.

4.2.1. Qualitative Scoring of the Pentagon Test (QSPT): un valido strumento di screening differenziale

Il compito di copia di pentagoni, facente parte del test MMSE, viene ampiamente utilizzato in neuropsicologia per valutare lo stato di alcune funzioni cognitive dell'esaminato, fra cui ad esempio la prassia costruttiva (incapacità di disegnare o copiare un disegno con corretta comprensione del compito ed in presenza delle capacità fisiche per farlo). Attraverso la somministrazione di questo compito, emergono chiari errori tipici sulla base della patologia in atto, e l'analisi qualitativa della performance del soggetto può rivelare molte delle sue caratteristiche cliniche. Un soggetto con una storia di eventi vascolari (ictus, infarti cerebrali e simili) può riportare un tratto compatibile con la microscrittura tipica di soggetti con malattia di Parkinson, mentre dalla performance di un paziente con Alzheimer emergerebbe con buona probabilità il fenomeno del *closing-in*, dove il soggetto tende a ricopiare la figura in sua prossimità o direttamente sulla figura stessa (Chin et al., 2005).

Sulla base delle differenze mostrate da soggetti con LBD e AD allo scoring qualitativo del MMSE, il gruppo di lavoro di Caffarra et al. (2013) ha effettuato uno studio per redigere dei criteri qualitativi riproducibili per sfruttare il potenziale differenziale del subtest di disegno dei pentagoni. I *criteri* scelti per la valutazione della performance, tenenti conto del tipico tremore manifestato dai soggetti, erano i seguenti:

1. Numero degli angoli riportati nella copia;
2. Distanza o intersezione delle figure che compongono il disegno (un quadrilatero);
3. Chiusura del contorno o riproduzione delle figure con margini non continui;
4. Rotazione delle figure rispetto allo stimolo dato;
5. Closing-in rispetto alla figura da riprodurre.

Nonostante la mancanza di conferme neuropatologiche post-mortem (che avrebbero potuto evidenziare la presenza di patologia mista ADLB), le reti neurali artificiali costruite dai ricercatori hanno potuto garantire una solidità maggiore, rispetto ad analisi di regressione standard, del potenziale discriminativo del compito visuo-spaziale di copia dei pentagoni. I soggetti con diagnosi di LBD hanno performato sensibilmente peggio nei *criteri 1 e 3* sopra esposti, supportando la tesi secondo cui i soggetti con AD riporterebbero performance complessivamente migliori nei compiti di natura visuo-spaziale e prassico-costruttiva. Nel 2014, Mitolo e colleghi hanno proposto uno studio dall'ipotesi simile, analizzando il declino di queste funzioni in soggetti con diagnosi di AD ed LBD confermata all'esame autoptico. Il sub-test è stato somministrato tramite MMSE nella procedura di monitoraggio cognitivo annuale, consentendo agli autori di tracciare il declino della performance nei soggetti dello studio. I dati raccolti sarebbero coerenti con quelli presenti in letteratura (Ala et al., 2001; Caffarra et al., 2013): i soggetti con LBD riporterebbero performance generalmente più deficitarie al compito di copia del disegno, con particolare difficoltà nel *criterio "numero degli angoli"* al momento della prima valutazione (avvenuta almeno 9 anni prima del decesso), ed un declino della performance complessivamente più rapido.

Alla base delle precoci difficoltà mostrate dai soggetti con LBD di reperire e riprodurre l'immagine del pentagono dalla memoria semantica, gli autori hanno suggerito che vi sarebbe una degradazione precoce della rappresentazione mentale di un pentagono.

Questa funzione cognitiva non-costruttiva faciliterebbe, normalmente, la produzione di figure complesse ben conosciute e definite.

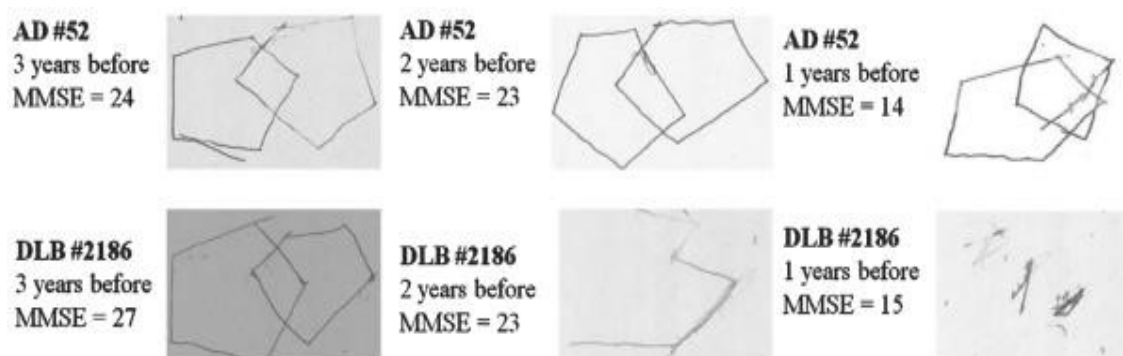


Figura 16. Performance alla copia dei pentagoni di un soggetto con AD a confronto con un soggetto con LBD. Si nota un declino della performance complessiva al MMSE indipendente dalla natura della patologia in atto, mentre il subtest di copia di disegno evidenzia chiare differenze nei deficit specifiche delle funzioni visuo-spaziali e costruttive. Immagine tratta da Mitolo et al. (2014).

Se questo deficit è presente in stadi precoci di malattia, è possibile che il QSPT possa avere delle potenzialità diagnostiche in fase prodromica? Prendendo in considerazione soggetti con MCI, la cui diagnosi poi si è rivelata essere di LBD o AD nel corso dei tre anni successivi di follow-up, Cagnin, Bussè, Jelcic et al. (2015) hanno approfondito il potenziale predittivo del QSPT. Gli autori hanno rilevato una performance di copia sostanzialmente deficitaria per il 45% dei soggetti appartenenti al gruppo MCI-LBD, specificamente per il *criterio 1* (Caffarra et al., 2013), mentre solo l'8% dei soggetti MCI-AD riportavano tale deficit. Questi risultati avallerebbero l'ipotesi secondo cui, accompagnati da RBD e lieve presenza di segni extrapiramidali, le abilità visuo-spaziali ed attentivo-esecutive possano essere deficitarie in stadi precoci di malattia. Inoltre, in linea con i risultati ottenuti da Cagnin, Bussè, Gardini et al. (2015), lo scoring qualitativo alla copia di pentagoni sarebbe uno strumento differenziale dall'alta specificità in fase prodromica.

Il QSPT sarebbe, quindi, uno strumento con potenziale discriminante, anche in fase prodromica, fra demenza di Alzheimer e con corpi di Lewy, in grado di produrre dati coerenti con le conferme neuropatologiche raccolte post-mortem.

4.3. Verso il trattamento della demenza

Come più volte affermato, nel caso di patologie con ampia zona di sovrapposizione clinico-patologica quali AD e LBD, la diagnosi viene spesso effettuata quando il declino psicofisico tende ad appiattirne il fenotipo, complicandone assessment e trattamento. Si può far fronte a questa evenienza tramite un'attenta analisi anamnestica, la scelta e somministrazione di batterie testistiche adeguate, l'impiego di indagini strumentali di laboratorio, ed una profonda conoscenza di quelli che sono i marker prodromici di una specifica forma di demenza. Attraverso il monitoraggio regolare delle abilità di un individuo, sia quelle deficitarie *ab initio* sia di quelle relativamente preservate, si possono condurre inferenze sulla effettiva efficacia di trattamenti e riabilitazioni di sorta: è così che i test e le valutazioni neuropsicologiche assumono il ruolo di marker fondamentali non solo per il soggetto, ma per la terapia stessa che su di esso viene ideata. Nel capitolo che segue, sarà fatto un *excursus* della letteratura corrente sulle metodologie di trattamento dei pazienti con demenza.

5. L'ASSISTENZA DEL PAZIENTE CON DEMENZA: APPROCCI MISTI, CRITICITÀ E STATO DELL'ARTE

La definizione stessa di *demenza* si scontra con alcune delle nozioni che, abitualmente, vengono interpretate alla luce della concezione medica classica. In primo luogo, avere a che fare con una forma di patologia cronica degenerativa significa reinterpretare il significato stesso dell'azione di *cura*: la demenza non può essere curata tramite farmaci, in quanto il farmaco interviene sulla gravità e sulla frequenza dei sintomi, ma non ripristina la struttura del sistema cerebrale-cognitivo riportandolo ai livelli funzionali dello stadio pre-morboso. Questa consapevolezza iniziale è fondamentale per definire una iniziale comprensione del significato di presa in carico e trattamento di pazienti con demenza, ed è necessaria anche per definire tutto l'iter di intervento.

L'aumento dell'aspettativa di vita media, la cui diretta conseguenza è l'aumento della popolazione con patologie età-correlate, è innanzitutto un problema di natura sociale, con costi elevati non solo sul piano economico. La natura sociale della demenza porta con sé, quindi, anche delle problematiche collaterali sulle persone che circondano, lavorano e vivono al fianco del paziente: queste persone devono essere considerate attori attivi nel panorama della presa in carico del demente, in quanto, come poco sopra esposto, il farmaco non può bastare a garantire la salute del malato. Se la demenza porta con sé problematiche biologiche irreversibili al fianco di quelle sociali, a quale *salute* può realmente aspirare il paziente? Si tratta di un obiettivo raggiungibile solo con un approccio multi-metodo, individualizzato e flessibile, dove il focus del trattamento non è più la risoluzione della malattia, ma il contenimento della sua avanzata, al pari di quanto lo è il garantire la miglior qualità di vita possibile al demente.

Contenere i sintomi comportamentali e neuropsichiatrici, e supportare le abilità cognitive e funzionali residue, sono obiettivi che compongono il percorso attraverso la malattia che hanno ripercussioni psicologiche enormi non solo sul paziente stesso, ma anche sugli operatori ed i familiari. Lo stato peculiare del paziente e delle sue personali manifestazioni di malattia sono quindi al centro dell'impianto metodologico: quest'ultimo deve potersi modificare in relazione al mantenimento di una situazione, oppure all'intervento di contenzione e riduzione applicabile ai sintomi intervenienti, sempre e comunque tenendo conto (come ampiamente espresso nei capitoli precedenti) di ciò che viene riportato dai colloqui di anamnesi, e dalle analisi strumentali e di laboratorio. Strumenti quali CDR ed NPI hanno un valore nel quantificare i disturbi del paziente, e sono ampiamente sfruttati anche in corso d'opera per valutare l'efficacia di un trattamento, permettendo di condurre un controllo sia sul paziente che sulle metodiche in atto al momento della somministrazione.

Le modificazioni del decorso della demenza, ad opera dei trattamenti scelti, sono almeno parzialmente riferibili ad un processo cerebrale fondamentale: i fenomeni di *neuroplasticità*. Questi sono processi in atto per tutto l'arco di vita di una persona, dal momento in cui ci sono fattori che intervengono e producono ripercussioni funzionali e strutturali sul cervello e sulla mente delle persone: pensando, il cervello si modifica, e modificandosi il cervello, le persone pensano in modo diverso. Agire tempestivamente, tramite farmaci e potenziamento cognitivo, può portare a benefici diretti contro la perdita sinaptica che segue al deposito di β -amiloide nel cervello di pazienti con AD, e permette di sfruttare al meglio la finestra di neuroplasticità se gli interventi vengono effettuati subito dopo una lesione (come, per esempio, a seguito di eventi vascolari).

Inoltre, la presenza di sintomi neuropsichiatrici possono bloccare i processi plastici cerebrali, presentandosi come fattori di rischio che necessariamente devono essere presi in considerazione già in stadi asintomatici di malattia (Smith, 2013).

La riorganizzazione funzionale del cervello è un fenomeno ampiamente descritto in letteratura. I modelli HAROLD, PASA, CRUNCH e STAC seguono linee teoriche in linea con l'ipotesi che, tramite un utilizzo diverso dei circuiti neuronali, gli anziani possono riportare performance elevate nonostante i processi di invecchiamento.

- Modello HAROLD (*Hemispheric Asymmetry Reduction in OLD adults*; Cabeza, 2002): modello secondo il quale, ad un utilizzo di aree supplementari adiacenti, seguirebbe una azione compensatoria manifestata in compiti complessi di natura attentiva. Questo avverrebbe in particolar modo nella corteccia frontale, e potrebbe manifestarsi anche nell'emisfero controlaterale.
- Modello PASA (*Posterior-Anterior Shift in Aging*; Davis et al., 2008): evento di compensazione funzionale nell'elaborazione sensoriale e motoria, grazie ad una attivazione supplementare delle aree frontali.
- Modello CRUNCH (*Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis*; Reuter-Lorenz e Cappell, 2008): quadri di sovra e sotto-attivazione di determinati circuiti possono spiegare come soggetti anziani riescano a compensare il declino dell'efficienza neurale complessiva, attivando reti diverse ed in numero maggiore rispetto a soggetti più giovani, a parità di compito.
- Modello STAC (*Scaffolding Theory of Aging and Cognition*; Park e Reuter-Lorenz, 2009): lo sviluppo ed utilizzo di circuiti neurali è un processo naturale presente per tutto l'arco di vita, potenziabile tramite l'esercizio cognitivo.

Nell'anziano sono in atto, quindi, fenomeni di risposta cerebrale a processi di invecchiamento, malattia e declino cognitivo. Vi è la possibilità di intervenire proprio sfruttando questi meccanismi endogeni di riorganizzazione per fare fronte a quella che è la demenza, intesa come una forma di riorganizzazione radicale del sistema cerebrale a seguito di eventi patogeni.

Tali fattori lascerebbero ampio margine d'azione ad interventi di riabilitazione cognitiva (Stampanoni et al., 2019). È d'obbligo anticipare che il capitolo corrente si limiterà ad esporre solo i trattamenti d'elezione per le due patologie dementigene prese in considerazione, effettuando solo una panoramica generale degli interventi farmacologici e psicosociali.

5.1. I modelli di intervento

I modelli di intervento si dividono principalmente in due macro-gruppi: quelli farmacologici e quelli di natura psico-sociale ed ambientale. Come precedentemente detto, non esiste una "cura" per la demenza, ma sono molteplici i mezzi attraverso cui ridurre le manifestazioni patologiche del malato. Tramite tali mezzi, si agisce riducendo lo stress esperito dal paziente e dalle persone vicine che compongono la sua rete sociale, andando in contro anche ad un benessere maggiore sul luogo di lavoro per chi li assiste e per gli altri ospiti nel caso in cui sia stata necessario un ricovero definitivo. Gli effetti dei soli farmaci non sono sempre sufficienti a ridurre significativamente i sintomi neuropsichiatrici che si manifestano frequentemente in stadi finali di molte malattie degenerative (Sink et al., 2005), nonostante le terapie siano comunque un potente mezzo per controllare alcune caratteristiche patologiche del comportamento (basti pensare ai sedativi atti a regolare il ciclo nictemerale).

È necessario che le considerazioni riguardo la necessità di un'azione eclettica, riproposte anche riguardo l'iter di valutazione del paziente e la definizione degli esami di laboratorio utili alla diagnosi, siano più che mai tenute in considerazione. Avere a che fare con un anziano con determinate patologie età-correlate, portatore di una forma di demenza che può manifestarsi con peculiarità cliniche legate anche al suo vissuto, significa dover adottare strategie flessibili ed individualizzate.

5.1.1. Gli interventi farmacologici nella demenza

La natura multicomponentiale della demenza e del substrato umano su cui poggia, inteso come individuo le cui caratteristiche psicofisiche sono il risultato di un percorso di senescenza, necessita della costruzione di una terapia *ad hoc* che tiene conto anche della eventuale presenza di patologie età-correlate. Il trattamento della demenza è quindi strettamente legato al trattamento dell'anziano: questo fattore non è tralasciabile, in quanto anche farmaci specifici mirati alla contenzione dei sintomi cognitivi e comportamentali portano con sé effetti collaterali che possono collidere con la natura di altri, quali ad esempio quelli per il controllo della pressione, o in situazioni di pregressi cardio-vascolari. Riprendendo alcune delle considerazioni generali sullo sviluppo della demenza, uno stile di vita caratterizzato da fattori di rischio quali obesità e sedentarietà correla non solo con lo sviluppo della malattia, ma anche con l'incidenza di episodi cardiovascolari, delineando un quadro patologico composito incide sulla definizione di un trattamento pienamente adeguato (Fillit et al., 2008).

Riportate queste necessarie considerazioni introduttive, che verranno riprese in questo paragrafo durante la trattazione degli utilizzi ed effetti di farmaci specifici, di seguito verranno esposti sistematicamente alcune delle più comuni terapie farmacologiche adottate per il trattamento della demenza e delle sue manifestazioni.

Il trattamento dei BPSD (*Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia*) rappresenta uno degli obiettivi della terapia il cui scopo è mirato alla contenzione di comportamenti e sintomi in acuto, cioè alla loro presentazione correlata alla loro gravità. La depressione, sintomo psicologico ricorrente soprattutto in soggetti istituzionalizzati, viene correntemente trattata tramite somministrazione di *antidepressivi SSRI* (inibitori specifici del reuptake della serotonina). Tra questi troviamo il Citalopram, la Fluvoxetina e la Paroxetina, che in letteratura sono enumerati come tra i farmaci ben tollerati dai pazienti anziani con buona efficacia nella contenzione in acuto dei BPSD. In linea con alcune ipotesi neurotrasmettitoriali, secondo cui vi sarebbe uno scompenso nella modulazione di alcuni di questi sistemi nella demenza, mantenere nel vallo sinaptico per un tempo maggiore la serotonina agendo sul reuptake, aiuterebbe a lenire le manifestazioni depressive dei pazienti (Henry et al., 2011; Lanctôt et al., 2001).

Nonostante non vi sia ancora un trattamento ideale a manifestazioni di agitazione psicomotoria e comportamenti aggressivi, in letteratura viene ribadita l'utilità della somministrazione di *antipsicotici atipici* (i quali riportano una minor frequenza di effetti collaterali avversi rispetto a quelli tipici). Risperidone, Olanzapina e Quetiapina sono enumerati come farmaci il cui effetto si rifletterebbe anche su manifestazioni psicotiche nell'individuo anziano con demenza, (Kindermann et al., 2002). Per il trattamento dei disturbi del sonno, la classe delle *benzodiazepine* (psicofarmaci con effetti anticonvulsivanti, ansiolitici e sedativo-ipnotici a rapida azione) viene riportata in letteratura come una buona scelta per ristabilire coerenza al ciclo nictemerale del paziente,

riducendo fenomeni di addormentamento diurno e facilitando il riposo nelle ore notturne. Permettendo di contenere la frequenza di comportamenti motori aberranti al di fuori delle ore diurne, questa classe di farmaci può affiancare gli interventi psicosociali mirati al raggiungimento di una migliore qualità di vita (Krishnan e Hawranik, 2008).

In letteratura però, vengono spesso riportati episodi di effetti paradossi (in cui il farmaco agirebbe inversamente esacerbando un disturbo nelle prime fasi di somministrazione) con conseguente agitazione del paziente: più che mai quindi viene rimarcata la necessità di una attenta pianificazione del trattamento farmacologico affiancato da interventi ambientali e sociali. A tal riguardo, Valproato e Carbamazepina (farmaci anticonvulsivanti con effetti stabilizzatori dell'umore) possono fungere da alternativa agli antipsicotici per ridurre fenomeni di agitazione psicomotoria (Carrarini et al., 2021; Pinheiro, 2008).

È chiaro quindi che una terapia farmacologica risulti mirata alla gravità e frequenza della sintomatologia, e che da sola non è comunque in grado di far raggiungere al paziente quel grado di salute di cui si è spesso parlato nei capitoli precedenti. Inoltre, è da ricordare che ogni farmaco ha degli effetti collaterali possibili, potenziali effetti paradossi, interazioni con altre terapie già in atto e un grado di tollerabilità non univoco per tutti i soggetti (Sink et al., 2005). Il paziente, e le sue risposte alla terapia, devono essere giornalmente tenuti sotto controllo: la complessità patogenetica della demenza si acuisce nel momento in cui si sviluppa in una persona anziana con patologie pregresse.

5.1.2. Gli interventi psicosociali nella demenza

Gli interventi psicosociali sono una classe di interventi costruiti *ad hoc* sulla persona, sulle sue esigenze, sulla sua storia di vita, e sui caregivers coinvolti nella convivenza con la malattia. Favorire l'adattamento ambientale e applicare la giusta stimolazione cognitiva, modificare i comportamenti disfunzionali e tenere conto delle grandi difficoltà comunicative che la demenza porta con sé, sono tra gli obiettivi che vengono posti nella costruzione di un piano interventistico.

Trattare i BPSD in modo da ridurre frequenza, gravità e potenziale stressogeno, obbliga chi assiste il paziente a redigere dei piani in costante riaggiornamento, in considerazione anche della variabilità in itinere della patologia e della durata degli effetti dell'intervento stesso. Come per le terapie farmacologiche, anche quelle di natura psicosociale devono tenere conto della durata dell'azione terapeutica, e fattori come il luogo ed il tempo in cui effettuarle, unitamente agli interessi individuali del paziente, non possono passare in secondo piano (O'Connor et al., 2009).

La *psicoterapia* è un mezzo utile per aiutare i partecipanti a risolvere conflitti passati irrisolti (che spesso riemergono nei deliri di pazienti con demenza) e sostenerli nel giocare un ruolo attivo nella propria vita. Agendo nei confronti di stati d'animo quali depressione ed ansia, il sostegno psicologico presenta delle potenzialità nei confronti della gestione dell'autostima e del mantenimento di atteggiamenti propositivi, nonostante alcuni con alcuni pazienti sia preferibile effettuare sedute individuali (Cheston et al., 2003; Cheston et al., 2017). Per ciò che riguarda il supporto al caregiver, le sedute (spesso effettuate in gruppi di ascolto ed aiuto) includono principalmente una forma di educazione alla malattia, istruzione a metodi di problem solving legati alla convivenza con la demenza e sostegno psicologico comunemente definito (Zarit S.H. e Zarit J.M., 1982).

La convivenza con la demenza attraversa vari stadi, ed il counseling psicologico deve adattarsi alla progressione della realtà in cui opera: inizialmente, si cerca di raggiungere una migliore comprensione della malattia e delle modificazioni della realtà quotidiana, mentre con la progressione della condizione del paziente si punta a costruire accettazione della condizione del malato lavorando anche sullo stress che ne deriva. In stadi terminali di malattia, generalmente si cerca di raggiungere obiettivi quali l'ascolto empatico e il sostegno psicologico.

Complessivamente, un percorso di sostegno psicologico viene fortemente raccomandato per la natura duale della sua azione, affiancato dalle terapie farmacologiche brevemente esposte sopra, al fine di creare un percorso assistenziale composito e personalizzato.

Musicoterapia, fototerapia ed aromaterapia sono interventi con rapida diffusione, soprattutto nelle residenze per anziani, dove generalmente gli ospiti hanno raggiunto fasi moderate ed avanzate di malattia fino a stadi terminali, dove il declino delle funzioni cognitive risulta fortemente invalidante molti degli interventi cognitivi propriamente detti. La musica è uno strumento che agisce in modo indiretto, toccando componenti emozionali della persona e di conseguenza permettendo una sorta di rievocazione di memorie dal forte connotato emotivo (come quelle di natura biografica). Studiando la storia e le preferenze dell'assistito, parlando con i familiari e gli amici, conoscendo l'ambiente di vita, il musicoterapeuta costruisce sedute private volte alla reminiscenza in modo intrinseco (similmente a come accade nelle sedute di gruppo, dove si opta per l'ascolto condiviso di canzoni e suoni provenienti da un background culturale affine agli ascoltatori). La letteratura a riguardo è piuttosto cauta, riportando studi dai risultati contrastanti e sottolineando la necessità di approfondire il ruolo della musica sulla gestione dei comportamenti patologici e dei deficit cognitivi (Wall e Duffy, 2010).

Aromaterapia e fototerapia sono interventi spesso legati fra loro, come testimoniato dai sempre più numerosi casi di *giardini Alzheimer* che vengono costruiti nelle strutture di assistenza, proponendosi come luoghi di socializzazione, reminiscenza di azioni quotidiane, e potenti fonti di stimolazione sensoriale (Bellini et al., 2020). Mentre la fototerapia sembra parzialmente correlare con una miglior risposta all'effetto *sundowning* (per il quale i disturbi comportamentali della demenza si esacerbano nelle ore del tramonto), sono necessari studi metodologicamente più strutturati per poter comprendere il vero potenziale di specifici aromi per determinate demenze e manifestazioni patologiche. In letteratura, infatti, vengono riportati episodi di risposte deleterie, per esempio, di soggetti con LBD all'aromaterapia, che gli oli essenziali alla lavanda ed al limone sembrerebbero essere i più diffusi ma i cui effetti devono essere precisati tramite ricerche neurochimiche ulteriori, e che gli studi di fototerapia necessitano di irrobustimenti metodologici a seguito dell'intervento di tecnici e specialisti dell'illuminazione (Aarts et al., 2016; Holmes e Ballard, 2004).

Fra i trattamenti psicosociali dei *disturbi comportamentali* quali vagabondaggio, affaccendamento e disturbi del sonno, in letteratura l'accento viene posto principalmente sul versante occupazionale e proponimento di attività e stile di vita propositivo. In letteratura è riportata la presenza di effetti positivi dell'*attività fisica* nei confronti delle BADL in soggetti con demenza, nonostante si tenga sempre a sottolineare che l'eterogeneità delle metodologie adottate (come le peculiari condizioni patologiche dei partecipanti agli studi e la varietà delle attività proposte) portino gli autori ad essere cauti nel definirne le potenzialità terapeutiche (Blankevoort et al., 2010; Forbes et al., 2008). È da fortemente tenere in considerazione, però, che nel caso di dementi in fasi terminali di malattia i deficit fisici possono essere tanto importanti da non consentire altre attività se non quelle di fisioterapia assistita e movimenti passivi.

Creare un ambiente consono alle caratteristiche, necessità e possibilità della persona assistita deve essere comunque il primo passo per la costruzione di quelle attività che, seppur non propriamente fisioterapiche, possono aiutare la persona a sentirsi un agente ancora attivo ed utile nella sua vita e nell'ambiente in cui passa il tempo. Le *attività occupazionali* che più sono riferite come significative dagli ospiti di RSA, sono quelle che più riflettono la familiarità dell'ambiente in cui possono essere svolte (Phinney et al., 2007).

Le attività casalinghe, come piegare le lenzuola, apparecchiare i tavoli e preparare i pasti assieme agli operatori, hanno una grande valenza sociale, fanno sentire l'ospite ancora in grado di svolgere azioni quotidiane e li fanno sentire utili ed apprezzati, con chiari effetti anche sulla frequenza e gravità dei disturbi comportamentali manifesti. Similmente, affiancando tali attività ad altre più propriamente fisiche e ginniche, consente di riempire la giornata tramite uno stile di vita attivo, che conduce potenzialmente anche ad effetti positivi sui disturbi del sonno. Come sottolineano però Ooms e Ju (2016), i disturbi del sonno sono particolarmente difficili da trattare per via della loro multicomponenzialità: le terapie farmacologiche devono essere ponderate sul grado di tolleranza del paziente e della possibilità che si manifestino compromissioni cognitive ed effetti collaterali sedativi. Così come per i trattamenti fototerapici, le evidenze sono poche e gli studi a riguardo mancano ancora di robustezza metodologica per poter definire una reale e concreta correlazione con un abbassamento dei BPSD nei soggetti con demenza (Brown et al., 2013). Nonostante ciò, sono sempre maggiori le evidenze di natura aneddótica e osservazionale per cui la promozione di uno stile di vita attivo, nei limiti del possibile e raggiungibile con pazienti fortemente compromessi, può portare benefici su più modalità di assistenza alla persona con demenza.

In previsione del paragrafo seguente, verranno brevemente descritte qui di seguito alcune delle strategie di stimolazione cognitiva più frequentemente adottate nel campo della demenza e dei disturbi neurocognitivi maggiori.

- *Reality Orientation Therapy - ROT (Taulbee e Folsom, 1966)*: tecnica mirata al miglioramento della qualità di vita in persone anziane in stato di confusione, che sfrutta stimoli collocati temporalmente, a determinati luoghi o persone. Nonostante alcune fragilità metodologiche (quali le differenze riportate in diversi studi riguardo durata dell'intervento e misure di outcome), in letteratura sono presenti review che riportano l'effettiva utilità della ROT per trattare disturbi del comportamento e della cognizione (Spector et al., 2000). Per ciò che riguarda gli stadi iniziali ed intermedi della demenza, Metitieri et al. (2001) hanno condotto uno studio retrospettivo sull'effetti di ritardo della progressione della malattia, comprendendo l'analisi delle cartelle cliniche e avvalendosi di colloqui telefonici con i pazienti stessi o con i caregiver. Gli autori riportano una correlazione negativa significativa fra numero di cicli di ROT effettuati e progressione del declino cognitivo, con conseguente ritardo dell'istituzionalizzazione dei pazienti. In letteratura sono presenti studi che riportano un miglioramento significativo delle performance in soggetti con AD in stadi intermedi ed avanzati, soprattutto per il sostegno delle funzioni cognitive frontali, coerentemente con i risultati ottenuti in altri studi dove le performance dei soggetti con demenza sembravano beneficiare di interventi di stimolazione cognitiva (Breuil et al., 1994; Camargo et al., 2015).

- *Reminiscence Therapy - RT (Butler, 1963)*: la terapia della reminiscenza consiste in uno degli approcci psicosociale verso cui la letteratura moderna si sta interessando maggiormente, in virtù delle potenzialità di miglioramento della qualità di vita del paziente e dei caregivers stessi. Si tratta della rievocazione, anche in gruppo, di attività ed eventi passati, con il possibile ausilio di una vasta gamma di materiali.

Le memorie autobiografiche più remote, pregne di significati emotivi ed affettivi, risultano essere più resistenti all'effetto deleterio della demenza. Nonostante le sempre presenti lacune metodologiche nella costruzione dell'impianto di un intervento psicosociale, sono sempre maggiori le evidenze secondo cui vi siano miglioramento delle funzioni mnestiche nei soggetti che partecipano a queste attività mirate.

Nuovamente, quindi, è necessario che la letteratura corrente si componga di sempre maggiori evidenze basate su un approccio metodologicamente più robusto, con ampi campioni di soggetti e studi longitudinali (Cotelli et al., 2012).

- *Remotivation Therapy - RT (Janssen e Giberson, 1988)*: mancanza di motivazione ed apatia sono stati d'animo che spesso si presentano, soprattutto in fasi terminali di malattia, in pazienti con demenza. Questi fattori debilitano la socialità e portano il paziente a chiudersi in sé, determinando una sostanziale inattività che inficia anche le funzionalità residue (Williams, 2005). Pensate come attività di piccolo gruppo, gli interventi di rimotivazione promuovono e stimolano la comunicazione, la vocalizzazione, la consapevolezza e la socializzazione.

- *Memory training*: metodo di stimolazione cognitiva adatta a soggetti con declino da lieve a moderato, preferibilmente in assenza di disturbi comportamentali. Comprende una serie di obiettivi e strategie compensative per contrastare il declino della memoria attraverso il richiamo e consolidamento di tracce mnestiche quali, ad esempio, il riconoscimento dei volti e degli ambienti familiari, in modo da favorire la reminiscenza sfruttando il legame affettivo di memorie quotidiane ed eventi salienti della propria storia (Gambina e Pasetti, 2008).

Viene comunque sottolineato, in letteratura, che l'utilizzo congiunto di terapie farmacologiche ed interventi di natura comportamentale possono ottimizzare l'outcome al monitoraggio a seguito degli interventi di memory training in pazienti con demenza (Moore et al., 2001).

- *Validation method (Feil, 1992)*: metodo comunicativo a basso sforzo cognitivo ideato per agevolare la verbalizzazione degli stati interni del paziente. A seguito della non infrequente chiusura da parte soggetto con demenza avanzata, la verbalizzazione dei propri stati emotivi e del mondo interiore può condurre ad una riduzione dei disturbi comportamentali ed un miglior tono dell'umore, contrastando il mutismo incombente in stadi terminali di malattia. Comunicare ad un piano emozionale agevolerebbe la risoluzione di conflitti aperti nel soggetto con demenza, che spesso li manifesta all'interno del comportamento patologico, mirando alla loro risoluzione (Gambina e Pasetti, 2008).

In tal senso, il metodo *validation* rappresenta un mezzo di comunicazione attuabile anche in presenza di un alto deterioramento delle funzioni cognitive e sensoriali: rivivere frammenti di passato fa parte dell'esperienza di ogni giorno mentre l'anziano si chiude in sé, ed il primo passo per comprendere ed aiutare queste persone consta nel validare le loro emozioni. La realtà su cui si va ad agire è ben diversa da quella in cui vive la persona sana, ed il terapeuta ha il compito di ascoltare, comprendere, accettare i modi di manifestare gli stati d'animo da parte del paziente con demenza per contrastare apatia ed agitazione. Nonostante il potenziale terapeutico, ed il sollievo che tale metodo può portare negli assistiti, è anch'esso vittima della lacuna di robustezza metodologica (Feil, 2014; Neal e Wright, 2003).

Gli interventi di natura psicosociale, fra cui quelli di stimolazione e riabilitazione cognitiva, sono costruiti in base a peculiarità individuali appartenenti ad un piano più personale che bio-medico, e tengono fortemente conto non solo del livello di deterioramento complessivo e delle aree maggiormente intaccate dal declino seguente alla demenza. Affiancati a metodi farmacologici di contenzione della patologia comportamentale e neurologica, agirebbero sui sintomi cognitivi e funzionali su un piano spesso indiretto. Da tali considerazioni deriva la frequente criticità metodologica citata in letteratura, la quale riporta costantemente la necessità di revisione critica dei protocolli di somministrazione e misurazione dell'outcome dell'intervento, riducendone di conseguenza l'evidenza terapeutica di natura prettamente aneddotica.

- Per *stimolazione cognitiva* si intende un processo strategicamente orientato non alla ri-abilitazione di funzioni che, per via della patologia di base, sono perse e non recuperabili, ma dirette al sostegno di funzioni residue, abilità di base legate alle autonomie, alla promozione dell'autostima e dell'umore per consolidare la quota di riserva presente. Questa tipologia di interventi però risentono fortemente del grado di compromissione del paziente, rendendola principalmente adatta a migliorare la qualità di vita intervenendo sulle funzioni cognitive in soggetti con demenza lieve e moderata, nonostante in letteratura siano presenti molteplici review che affermano la mancanza di consistenza dei risultati ottenuti (Orrell et al., 2017; Woods et al., 2006).

Nel paragrafo che segue, verranno esposti i trattamenti farmacologici e psicosociali prevalentemente somministrati a pazienti con demenza di Alzheimer e con corpi di Lewy, con menzione anche alle loro criticità in relazione alle caratteristiche della patologia.

5.2. L'intervento misto della demenza di Alzheimer e con corpi di Lewy

Come scritto ad inizio capitolo, sono molti i processi di riorganizzazione strutturale e funzionale che intervengono dal momento della nascita e continuano per tutto l'arco di vita. Questi processi di riadattamento psicofisiologico alle richieste ambientali avvengono nel cervello che invecchia, e con l'insorgere della demenza risultano deficitari, ponendo ulteriori sfide al trattamento della patologia (Arancio e Chao, 2007). È per questo motivo che gli interventi devono essere composti sia da terapie farmacologiche sia psicosociali, in modo da poter agire su più fronti per rallentare l'avanzata di un declino cronico e progressivo e consentire alla persona di raggiungere il miglior benessere possibile.

5.2.1. I trattamenti farmacologici d'elezione

Per ciò che concerne la demenza di Alzheimer, i farmaci d'elezione per il trattamento della patologia risultano essere gli inibitori della colinesterasi (ChEI) e la Memantina. L'efficacia dei primi si basa sull'*ipotesi colinergica della malattia di Alzheimer*, secondo cui i deficit neurotrasmettitoriali presinaptici causerebbero indirettamente il declino cognitivo inficiando primariamente i processi attentivi, e conseguentemente quelli di apprendimento (Drachman e Leavitt, 1974).

In letteratura, nel corso degli anni, sono emerse diverse evidenze secondo cui i processi metabolici della proteina Tau e della A β in azione nel cervello di soggetti con AD sarebbero legati a processi di neurotrasmissione della colinesterasi, portando moltissimi autori ad indagare in primo luogo la robustezza della teoria, ed in secondo luogo l'azione di questi farmaci in diversi stadi di malattia.

Schneider, in una review del 2013, riporta sia l'efficacia terapeutica che gli effetti collaterali di farmaci ChEI in pazienti con AD, sottolineando che gli effetti a lungo termine di un trattamento farmacologico possono incidere sensibilmente sulla salute ed ospedalizzazione dei pazienti.

Il *Donezepil*, dalla review della letteratura presente, è risultato essere l'unico farmaco indicato per il trattamento di situazioni severe di AD (con punteggio all'MMSE uguale od inferiore a 10), i cui effetti avversi più comuni comprendono nausea, vomito, diarrea e crampi muscolari anche alle prime somministrazioni; ciò deriverebbe dalla iniziale ri-regolazione del sistema colinergico a livello di tutto l'organismo. L'efficacia sintomatica di questo farmaco, preferibile alla Tacrina, il cui metabolismo epatico provocherebbe frequente epatotossicità ed eventi avversi a livello del fegato (Barner e Gray, 1998).

La *Memantina* è un antagonista dei recettori NMDA, il cui ruolo nell'accumulo di calcio intracellulare è direttamente legato all'accumulo di A β in pazienti con AD. La somministrazione di questo farmaco ad azione glutamatergica contrasterebbe l'azione NMDA-attivante degli oligomeri amiloidei a livello cellulare, riducendone l'azione citotossica e il conseguente danno neuronale ad opera della malattia di Alzheimer (Texidó et al., 2011). Generalmente, gli effetti della Memantina sono ben tollerati dai pazienti, con modifiche al declino sintomatico, cognitivo, comportamentale e delle performance al MMSE superiori ai soggetti di controllo con somministrazione di placebo, principalmente in riferimento a soggetti con AD in stadi moderati e severi di malattia.

In letteratura però, i dati sono controversi riguardo l'efficacia del farmaco per il trattamento dei disturbi comportamentali. In uno studio di Howard et al. (2012), tramite somministrazione del NPI in soggetti con AD-severo, le differenze nei disturbi non dimostravano di superare la soglia di significatività clinica per inferire un reale effetto

della Memantina nei partecipanti. Questo effetto è stato invece riscontrato in uno studio di Ishikawa et al. (2016), soprattutto nelle sotto-scale riguardanti ansia, irritabilità e disturbi del sonno. La principale criticità dei numerosi studi del settore presenti in letteratura, consta principalmente nel numero relativamente ristretto di partecipanti, e dell'ampia differenza fra dosaggi somministrati agli stessi. Quest'ultimo fattore ricorre spesso in letteratura, in quanto la terapia farmacologica deve essere ponderata nelle sue componenti metodologiche in base alla tolleranza del paziente stesso, alla durata della terapia e della patologia, agli effetti avversi ed alle interazioni con altre terapie in atto, portando ad un'ampia quota di variabilità fra gli studi effettuati (Gambina e Pasetti, 2008). Gli effetti collaterali del farmaco risultano, in letteratura, essere comparabili al placebo somministrato ai gruppi di controllo, con disturbi dell'apparato gastrointestinale e confusione. Per i soggetti con AD severa, si osservano principalmente disturbi appartenenti alla sfera psicotica (come allucinazioni) con frequenza media riportata di circa 1 caso su 500.

Complessivamente, la Memantina risulta essere il farmaco d'elezione per soggetti con AD moderata e severa, con punteggio al MMSE uguale o inferiore a 10 (indicativo di un deterioramento cognitivo grave) con miglioramento dei sintomi comportamentali e cognitivi in prescrizione combinata con il Donepezil. Gli effetti collaterali del farmaco non risultano fortemente impattanti la qualità di vita del paziente cui viene somministrato, nonostante in letteratura le conclusioni sull'effettiva efficacia e tollerabilità restino caute in attesa di studi metodologicamente più specifici (Van Marum, 2009).

Il trattamento della demenza con corpi di Lewy risulta risentire di alcune criticità derivanti dalle caratteristiche della patologia di base. La compresenza di sintomi psicotici e parkinsonismi complica la definizione di una terapia univoca con continuità cronica, con rischio di esacerbazione degli uni o degli altri.

La Levodopa, farmaco dopaminergico che agisce ematoencefalicamente per compensare i deficit neurotrasmettitoriali presenti in soggetti con Parkinson, risulta essere efficace nel trattamento degli EPS (*extrapyramidal signs* – segni extrapiramidali) in soggetti con LBD, riducendone le manifestazioni. Questo miglioramento clinico sarebbe particolarmente riferibile in presenza di patologia di Parkinson pura, nonostante alcuni studi riferiscano una sua concreta utilità, anche in cronico, per mantenere sotto controllo i sintomi motori in soggetti con demenza a corpi di Lewy (Lucetti et al., 2010). La circuitazione nigrostriatale dopaminergica sarebbe coinvolta non solo nella genesi di disturbi motori (come l'aprassia del cammino) in soggetti con PD ed LBD, ma anche nelle funzioni cognitive e mentali di motivazione e ricompensa, fino ad avere un ruolo anche nell'insorgenza e mantenimento degli stati depressivi (Patterson et al., 2019).

Nonostante queste considerazioni, Goldman et al. (2008) tengono a sottolineare i rischi della somministrazione del farmaco in soggetti con LBD considerando congiuntamente l'efficacia sui disturbi motori ed il rischio di esacerbazione dei sintomi psicotici. Un terzo dei partecipanti allo studio ha manifestato un peggioramento delle allucinazioni e delle psicosi, mentre solo il 22% del totale non ha esperito tale effetto in relazione ad un miglioramento motorio. Tali risultati non sarebbero coerenti con lo studio di Molloy, Rowan et al. (2006), in cui i soggetti con LBD, numericamente inferiori rispetto allo studio di Goldman et al. (2008), non hanno manifestato peggioramenti dei deficit neuropsichiatrici a 3 mesi dall'inizio del trattamento farmacologico.

Le profonde differenze riportate in bibliografia (Molloy, McKeith et al., 2005), riguardo agli effetti del farmaco su pazienti con LBD, sono potenzialmente riferibili a diversi fattori, fra cui:

- l'età del paziente sottoposto a terapia, in quanto una maggiore età comprende spesso deterioramento e gravità sintomatica superiore a soggetti di età inferiore, i quali risultano essere soggetti maggiormente rispondenti alla Levodopa;
- morfologia e grado di deterioramento nervoso cerebrale, con una maggior scarsità di recettori D3 della dopamina a monte di una maggior refrattarietà al farmaco;
- durata del trattamento e dosaggio del farmaco in relazione alla temporizzazione dell'onset degli effetti avversi a carattere psicotico e organico.

Una caratteristica fondamentale, da tenere in considerazione quando si parla di trattamento farmacologico della LBD, è l'elevata sensibilità dei pazienti ai neurolettici tipici. In uno studio condotto da McKeith e colleghi (1992), in cui furono somministrati neurolettici (tra cui Sulpiride ed Aloperidolo) ad un totale di 41 soggetti, vennero riportate elevata sensibilità ai farmaci ed una serie di conseguenze, alla somministrazione, di grado severo e fatale nei confronti dei pazienti.

La metà dei soggetti mostrò esacerbazione degli EPS già in stadi precoci di trattamento, e nel 54% dei pazienti con LBD (su un totale di 20 pazienti) le conseguenze dell'assunzione furono considerate come direttamente coinvolte nella morte del soggetto. Fra le manifestazioni cliniche, vengono annoverate esacerbazione a rapida progressione dei parkinsonismi, febbre, rigidità e confusione. Alla luce del peggioramento degli EPS (effetto riscontrato anche a seguito di trattamento con Donepezil, appartenente alla classe degli ChEI, come riportato in Shea et al., 1998), della natura invalidante dei sintomi e dell'elevato tasso di mortalità alla somministrazione di neurolettici tipici, in letteratura l'attenzione si è spostata prevalentemente su una classe di farmaci neurolettici atipici, fra cui il Risperidone.

Questo farmaco, dall'azione antagonista dopaminergica e serotoninergica, è stato fonte di molte ricerche per via della miglior tollerabilità mostrata dai pazienti, per l'azione antipsicotica e principalmente per il minor impatto negativo sugli EPS di soggetti con LBD (Lee et al., 1994).

Nel 2002, il gruppo di lavoro di Kato e colleghi riporta un caso particolare di paziente con LBD, in cui figuravano allucinazioni audio-visive, deliri persecutori, parkinsonismi e fluttuazioni cognitive transitorie. La terapia proposta, al fine di ridurre le manifestazioni psicotiche e motorie (e contemporaneamente evitare un deterioramento delle funzioni cognitive nel soggetto) prevedeva la somministrazione combinata di dosi leggere di Risperidone (1mg al giorno) e Levodopa, con risultati positivi: gli autori hanno concluso che, vista la tollerabilità alla terapia, questo trattamento combinato potesse essere meritevole di approfondimenti clinici.

Accennando brevemente al ruolo dei farmaci antidepressivi nel trattamento dei sintomi nella demenza, in una review di Farina e colleghi (2017) è stata indagata la reale utilità clinica dell'uso di questa classe di farmaci. Gli autori hanno definito lo stato dell'arte ancora agli inizi: seppur la depressione sia un disturbo a frequente comorbidità con la demenza, componenti specifiche come ansia ed agitazione devono essere ancora ampiamente esplorate prima di poter arrivare a definire il vero impatto sulla qualità di vita dei pazienti. Dudas et al. sono arrivati alla medesima conclusione, nel 2018, analizzando i risultati ai trials di somministrazione in oltre 1500 pazienti con diagnosi di demenza e depressione. In aggiunta agli scarsi effetti positivi dei farmaci antidepressivi, misurati tramite diverse scale di misurazione della depressione, gli autori hanno riportato anche la presenza di effetti avversi alla somministrazione in alcuni dei soggetti presi in considerazione dalle analisi statistiche.

Gli studi riguardo le interazioni fra terapie farmacologiche sono, in letteratura, ancora agli esordi, ed i ricercatori si definiscono cauti nel considerare le evidenze derivanti da case-studies come univoche (Gambina e Pasetti, 2008).

5.2.2. Gli approcci psicosociali: una metodologia ancora agli esordi

Il paziente con demenza manifesta una progressione non solo nelle difficoltà propriamente cognitive (come per le funzioni di memoria o quelle esecutive), ma anche in quelle componenti comunicative, introspettive e di auto-analisi che costruiscono la relazione con l'altro e con l'ambiente che lo circonda. Il metodo psicosociale dell'assistenza risente, quindi, di generalizzate difficoltà metodologiche derivanti proprio dai processi di chiusura e incomunicabilità della patologia in atto, delineando sia la necessità dell'utilizzo di valutazioni standardizzate, sia la ridefinizione degli obiettivi.

Innanzitutto, è necessario definire quali sono gli obiettivi dell'intervento, e figurare contemporaneamente una ipotetica linea di progressione del declino del paziente, in modo da costruire ad hoc un piano assistenziale. Nelle fasi precoci di questo declino, è buona norma sfruttare le capacità residue, il sistema ambientale domiciliare, la rete sociale e delle attività preservate facendo leva su una auto-consapevolezza ancora integra per creare l'opportunità di apprendere la natura della patologia che si presenta. Anche se neurologicamente possono presentarsi casi di completa anosognosia (per la quale il paziente disconosce la propria condizione), la realtà sociale in cui si vive all'insorgenza delle prime difficoltà cognitive definisce in larga misura il terreno su cui fondare l'intervento e l'assistenza, consentendo a varie figure professionali di agire in linea con gli iniziali obiettivi esposti poco sopra (Clare, 2002).

Rallentare l'avanzata dei deficit e rafforzare le abilità residue, proponendo anche strategie compensative sfruttando l'ambiente fisico e sociale della persona, sono obiettivi iniziali ma fondamentali proprio agli esordi di una patologia dementigena, azione questa che si basa proprio sull'assunto di una necessaria definizione del sospetto diagnostico precoce e tempestivo. La consapevolezza del paziente e del caregiver, attore dalla presenza e collaborazione imprescindibili, possono facilitare proprio questo percorso, sopperendo alle lacune spesso presenti in tal senso.

L'approccio *ambientale* consente ai professionisti di sfruttare le caratteristiche del luogo di vita, e delle sue componenti fisiche, per andare in contro alle necessità che caratterizzano determinate forme di demenza. Il malato di Alzheimer, ad esempio, potrebbe sentirsi disorientato e confuso nei confronti degli spazi della propria abitazione (o della struttura in cui viene assistito): ogni ambiente dovrebbe quindi poter facilitare il suo riconoscimento ed accessibilità, mantenendo le porte aperte ed eliminando oggetti che possono essere fonte di errore nell'utilizzo (come i cestini dello sporco).

In una interessante review del 2017, van Hoof e colleghi hanno raccolto una serie di facilitazioni ambientali utili a mantenere una buona autonomia e qualità di vita nel paziente con demenza: senza entrare nel dettaglio, dagli studi presi in considerazione emerge una sostanziale attenzione sia a caratteristiche fisiche che funzionali degli spazi di vita, consentendo il raggiungimento di un equilibrio fra corretta stimolazione, facilitazioni dirette ed indirette del movimento e dell'esplorazione, ed adattabilità della quotidianità ai bisogni e caratteristiche della persona assistita. Agendo in tal senso, percezione, orientamento e memoria sono fattori che devono tenere in considerazione innanzitutto la sicurezza della persona con demenza in stadi successivi a quelli precoci, in quanto la progressione della malattia porta con sé, appunto, anche quei cambiamenti psicofisici età-correlati.

Centrali nella definizione clinica del fenotipo della LBD sono, invece, le caratteristiche psicotiche ed i parkinsonismi. Purtroppo, nonostante questa forma di demenza sia la seconda per diffusione dopo la AD, gli studi riguardo l'efficacia terapeutica degli interventi non farmacologici risultano essere principalmente dei *case studies*, i cui risultati vengono irrimediabilmente inficiati da criticità metodologiche più volte citate all'interno di questo capitolo. In aggiunta, è bene sottolineare come l'obiettivo principale di questi interventi sia un miglioramento della qualità di vita del paziente e la riduzione non solo dei disturbi manifesti, ma anche dei rischi ad essi associati (le componenti parkinsoniane della LBD possono portare a sincopi e cadute con sequele mediche non indifferenti). Riferendosi alla *componente motoria* della LBD, in uno studio del 2013, Tabak e colleghi riportano miglioramenti delle funzioni esecutive in due soggetti con PD e declino cognitivo a seguito di un programma bimestrale di attività aerobica.

Considerando la degenerazione nervosa nigrostriatale non infrequente in malati di LBD, e le componenti neuropatologiche comuni alla PD, futuri studi dovrebbero prendere in considerazione la definizione di un piano terapeutico fisioterapico mirato al sostegno delle funzioni motorie dell'assistito. Con l'emergere dei sintomi motori, gli interventi potrebbero essere mirati alla facilitazione del cambio posturale, al mantenimento dell'equilibrio, al potenziamento muscolare, inserendo contemporaneamente sedute di stimolazione cognitiva in vista degli emergenti deficit di memoria. Tra le caratteristiche centrali della LBD vi sono anche fluttuazioni cognitive ed attentive che possono inficiare la riuscita di un piano fisioterapico, perdendo progressivamente la quota di collaboratività del paziente anche a seguito dell'emergere di disturbi dell'umore, come l'apatia ed il rifiuto (Bertelli, 2011).

Proprio riguardo l'apatia manifestata dai pazienti con demenza, Holmes et al. (2006) riportano effetti positivi della musica eseguita dal vivo e con una quota di interazione da parte dei soggetti. Risultati affini sono stati ottenuti anche da studi più recenti, dove gli autori ribadiscono il potere comunicativo della musica come mezzo immediato di stimolazione della memoria e dell'emotività, anche in presenza di un alto deterioramento delle capacità comunicative ed introspettive spesso presenti in stadi avanzati di malattia (Baird e Samson, 2015).

Il versante *occupazionale*, nella promozione al benessere ed all'autonomia, propone strategie di intervento mirate al coinvolgimento della persona in quelle attività che compongono la quotidianità. Ogni attività quotidiana porta con sé molteplici spunti di riabilitazione e potenziamento delle funzioni psicomotorie, e spesso queste memorie permangono anche negli stadi avanzati di malattia e deterioramento cognitivo.

Sia in presenza di demenza di Alzheimer che con corpi di Lewy, la letteratura corrente sembra propositiva riguardo alla possibilità di integrare aspetti occupazionali nella quotidianità del malato. Mantenere uno stile di vita attivo, accrescere il senso di indipendenza e di utilità sono obiettivi realistici che possono aiutare a rallentare l'inesorabile declino psicofisico del demente. Negli stadi iniziali di malattia, sono molte le capacità ancora ben conservate dal deterioramento, e tramite una accurata terapia farmacologica possono essere parzialmente repressi quei disturbi di natura neuropsichiatrica che possono inficiare la programmazione e lo svolgimento dei programmi psicosociali (Ciro et al., 2013; Connors et al., 2018; Smallfield e Heckenlaible, 2017).

Con l'avanzare della patologia, alcuni automatismi ed abilità consolidate nel corso di tutto l'arco di vita possono e devono essere sfruttate come base per programmare, in equipe, modalità di stimolazione cognitiva centrate sulla persona, sulla sua storia e sulle sue capacità residue (come possono essere quelle più manuali rispetto a quelle più di natura verbale).

Appare chiaro, quindi, che non ci siano programmi univoci per ogni forma di demenza, né tantomeno soluzioni assistenziali esenti da critiche metodologiche che non necessitino di ulteriori approfondimenti. Ciò che chiaramente si evince, però, è che la giusta combinazione di approcci farmacologici e psicosociali, costruiti sulla base delle caratteristiche dell'assistito, debba essere l'obiettivo da perseguire per poter garantire il miglior benessere possibile alla persona con demenza.

6. CONCLUSIONI

Coerentemente con l'ampiezza della letteratura che sostiene la conoscenza riguardo a demenza di Alzheimer e demenza con corpi di Lewy, è doveroso ripercorrere il tragitto che ha portato questa ricerca dalla definizione della patologia fino al suo trattamento.

Innanzitutto, è necessario inquadrare l'entità patologica in questione a livello demografico, delineandone la portata dell'espansione nel corso degli anni su scala mondiale accennando anche alle previsioni epidemiologiche. L'incidenza delle demenze si lega all'aumento progressivo dell'aspettativa di vita ed alla crescita demografica mondiale, e nelle previsioni presenti in letteratura si assiste ad una sistematica sottostima del totale di soggetti che ne saranno affetti nelle prossime decadi. Nel 2020, infatti, è stato ipotizzato un totale di 150 milioni di individui affetti da demenza nel mondo (Alzheimer's Disease International, 2020. <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2020/>).

Il declino cognitivo della demenza segue traiettorie simili in ogni individuo portatore di una certa forma di declino cognitivo, il cui carattere cronico e progressivo è però influenzato da una ampia serie di fattori di natura genetica, incidentale, o derivanti dalle personali esperienze di vita. Il decorso clinico è quindi caratterizzato da una sostanziale eterogeneità intrinseca nella patologia stessa tanto quanto possono esserlo le performance riportate nelle prove di assessment somministrate, interponendo alla piena conoscenza della patologia un ostacolo pratico e teorico (Vik-Mo et al., 2020). Il sostanziale disequilibrio omeostatico compresente alla fragilità e riorganizzazione della persona anziana, fanno della persona con demenza la vittima di cambiamenti e perdite nell'autonomia, fino a stravolgere il normale svolgimento della vita quotidiana e delle sue attività (Accorrà et al., 2004; Papagno e Bolognini, 2020).

Il primo passo per comprendere meglio l'entità della demenza consta nel porla all'estremo di un continuum con l'invecchiamento sano. Stati di delirium (inteso come transitorio obnubilamento della coscienza), amnesie e difficoltà fisiche sono parte integrante delle evenienze che possono intercorrere nell'età anziana, ma sono di gran lunga differenti rispetto ad una perdita progressiva delle capacità di memoria, linguistiche, parkinsonismi e manifestazioni comportamentali e neuropsichiatriche patologiche proprio in virtù dell'impatto che hanno sulla qualità di vita dell'individuo (Fong et al., 2015; Freierov, 1969).

In virtù quindi dei diversi percorsi eziopatogenici che possono condurre un individuo a raggiungere l'estremo patologico del continuum di declino, e del carattere multi-dominio di tale declino, vengono a definirsi forme di demenza caratterizzate principalmente da manifestazioni cliniche di carattere cognitivo (come accade per le demenze primarie, fra cui la AD e la LBD), oppure riferibili ad altri sistemi associabili a deterioramento cognitivo (come nel caso di demenze secondarie). Ulteriormente, la presenza preponderante di alcune precise manifestazioni cliniche conducono i professionisti a delineare un sospetto diagnostico differenziale sulla base della presenza, all'osservazione, di sintomi motori: viene così a delinearsi una sostanziale differenziazione di demenze corticali e sottocorticali, peculiarità cardine che separano il sospetto diagnostico iniziale fra stadi precoci di demenza di Alzheimer e con corpi di Lewy (Colombo, 2001; Bonelli e Cummings, 2008). L'inquadramento nosografico è un percorso di acuta e profonda ricerca di caratteristiche cardine di un'entità patologica, che non può prescindere da molteplici fattori.

Fra questi, si trovano la somministrazione di batterie di assessment, gli esami di laboratorio (i cui reperti post-mortem sono imprescindibili a fini diagnostici) e quelli di natura strumentale (Gustafson, 1992).

La demenza di Alzheimer e la demenza con corpi di Lewy sono patologie la cui storia risale agli inizi del secolo scorso, con le prime scoperte neuropatologiche post-mortem ad opera di Aloysius Alzheimer e Frederick Lewy. Queste due forme di demenza differiscono fra loro nelle caratteristiche relative all'eziopatogenesi, nella progressione topografica della neuropatologia e nel relativo decorso clinico conseguente, nonostante non siano rari casi di patologia mista.

Clinicamente, la malattia di Alzheimer si caratterizza quindi per deficit di memoria precoci rapidamente ingravescenti, con compromissione gerarchica delle funzioni mnesiche, mentre per ciò che riguarda la demenza con corpi di Lewy, non è possibile tracciare in maniera completa ed univoca la sequenzialità delle manifestazioni cliniche. I sintomi autonomici e disturbi neuropsichiatrici sarebbero da riferirsi già a fasi precoci di malattia, con presenza sostenuta di parkinsonismi e sintomi extrapiramidali la cui ingravescenza seguirebbe quella dei disturbi della memoria. Complessivamente però, con la progressione della malattia si assisterebbe ad un sostanziale appiattimento delle manifestazioni sintomatologiche specifiche, in quanto i progressivi ed ingravescenti disturbi mnesici e del linguaggio avvicineranno tali soggetti alla clinica della AD (Mendoza-Velásquez et al., 2019; Xu et al., 2013).

Le tecniche di neuroimmagine hanno consentito ai ricercatori di delineare differenze più marcate fra la neuropatologia della AD e della LBD, con chiara utilità anche sul piano clinico per quanto riguarda l'ampia eterogeneità dei quadri sindromici manifesti. Tramite studi di MRI, Ferreira et al. (2019) hanno clusterizzato quattro diverse forme di atrofia corticale generalizzata in soggetti con AD, che si presenterebbe nelle varianti tipica, a predominanza limbica, con risparmio ippocampale, e quadri di atrofia minima.

Grossolanamente, le modificazioni strutturali cerebrali presenti nella LBD non combacerebbero con quelle presenti nella AD, sottolineandone l'indipendenza nosografica a prescindere dal fenotipo clinico manifesto in stadi avanzati di malattia. Nella LBD l'atrofia ippocampale sarebbe riferibile solo a porzioni anteriori di questa struttura limbica, giustificando la mancanza di deficit mnesici preponderanti all'esordio, mentre la corteccia entorinale risulta compromessa similmente a quanto accade in soggetti con AD (Watson et al., 2009). Tale evidenza ha portato alcuni autori ad ipotizzarne un ruolo come fattore di rischio per lo sviluppo di forme di patologie dementigene di varia natura.

Agli strumenti di laboratorio, il cui utilizzo combinato permette una più completa definizione di quelle che sono le caratteristiche peculiari di una patologia complessa quale è la demenza, devono essere affiancate le valutazioni testistiche, in linea con una visione eclettica della comprensione di una malattia. Valutare le funzioni compromesse permette di indirizzare la definizione di un iniziale sospetto diagnostico ed il percorso di studio laboratoriale di una condizione (Galvin, 2015). L'utilità di alcuni strumenti di screening anche per monitorare la progressione di un deficit permette ai clinici di valutare anche gli effetti di una terapia in atto, e di correggere in vario modo il trattamento per allinearsi alle singolari richieste del paziente. Se un profilo cognitivo deficitario emerge tramite MMSE o altri test di natura aspecifica e generale, le indagini testistiche di secondo livello permettono di acuire la ricerca di deficit specifici che possono fungere da marker di una forma di demenza piuttosto che un'altra.

Purtroppo, come accade anche nel caso di indagini di laboratorio, è frequente che in letteratura vi siano studi che conducono a risultati fra loro discordanti, soprattutto quando vi è la coesistenza di più patologie (e nel caso delle sinucleinopatie spesso accade che vi siano anche forme di amiloidosi). Correlare quindi ciò che la neuroimmagine propone con le performance effettive di chi è portatore di una specifica malattia non è semplice né univoco, ed i criteri diagnostici devono essere periodicamente aggiornati interpolando i risultati ottenuti da più metodi di ricerca.

Conoscere il paziente, la sua storia, le sue peculiarità cliniche e poter monitorare il suo personale percorso di declino, consente ai professionisti assistenziali di costruire progetti di intervento personalizzati e flessibili. L'accezione bio-medica del termine "*cura*" non consente un approccio attuabile nei confronti della demenza, ed è sempre più chiaro come il focus clinico debba spostarsi verso il "*prendersi cura*" della persona con demenza, formulando ipotesi ed obiettivi realmente perseguibili. Così facendo, il valore stesso del termine "salute" acquista un carattere più umano, inteso come *qualità di vita in relazione alla cronicità della malattia*. Mentre la persona sana esperisce cambiamenti psicofisici in relazione alle nuove richieste ambientali che gli si presentano invecchiando, la persona con demenza viene investita da problematiche la cui influenza inficia anche i naturali processi di rimodellamento strutturale e funzionale neurale. Ciò renderebbe difficoltoso il processo di adattamento all'ambiente, scatenando fenomeni di *compensazione* non più incentrati su un substrato umano perfettamente rispondente, ma sulla malattia stessa. Tale affermazione suggerirebbe, quindi, che percorsi di potenziamento cognitivo basati su questi fenomeni potrebbero produrre risultati positivi nei confronti del declino funzionale dell'individuo (Tomaszewski Farias et al., 2018). Da queste considerazioni emerge, quindi, la sostanziale necessità di affiancare diverse metodologie di intervento per sopperire alle loro intrinseche criticità.

Diverse classi di farmaci risultano cautamente suggeriti per il trattamento di determinati disturbi cognitivi e del comportamento, seppur con una quota di variabilità interindividuale nell'esacerbazione di alcuni sintomi e la presentazione di effetti paradossi e avversi. È fondamentale ricordare, però, che spesso patologie amiloidee e sinucleiche possono coesistere e creare quadri misti di patologia cellulare, complicando enormemente il percorso di definizione diagnostica e di trattamento del paziente (Chung e Kim, 2015). La differenza sostanziale degli approcci farmacologici per trattare queste due forme di demenza, deriverebbero direttamente dalla diversa neuropatologia di base: nella AD, sarebbero disfunzionali i processi di neurotrasmissione della colinesterasi e la circuitazione glutamatergica, mentre nella LBD sarebbero deficitarie le vie dopaminergiche nigrostriatali (Drachman e Leavitt, 1974; Patterson et al., 2019; Texidó et al., 2011). Non possono però essere ignorati gli studi che, in letteratura, riportano la possibilità di presentazione di effetti paradossi ed aumento di stati di agitazione (Carrarini et al., 2021; Kindermann et al., 2002). In tal caso, l'introduzione di interventi psicosociali personalizzati potrebbe coadiuvare l'effetto terapeutico del farmaco somministrato e bilanciarne gli effetti avversi e paradossi. Più volte, infatti, viene riportata l'efficacia di piani assistenziali centrati sulle attività preferite dal paziente nel controllo dei BPSD correlati all'insorgere di patologie dementigene all'interno di un contesto domiciliare, seppur con le criticità metodologiche che affliggono generalmente gli interventi non farmacologici (Testad et al., 2014).

Appare chiaro che, a fronte delle numerose controversie presenti in letteratura riguardo efficacia, tollerabilità, effetti avversi e interazioni fra farmaci prescritti, sia necessario considerare una via psicosociale personalizzata sulla persona come elemento terapeutico.

Il farmaco agisce sui sintomi ed indirettamente sul benessere della persona e dei caregiver, mentre un approccio psicosociale si concentra primariamente sull'adattamento della persona, del suo ambiente, della sua socialità.

La *persona* possiede anche dei bisogni emotivi fondamentali, idea perfettamente in linea con il concetto di *benessere* precedentemente citato: essere accuditi, sentirsi al sicuro, mantenere una buona autostima ed il senso di utilità sono obiettivi di primaria importanza che anche tramite percorsi e supporto psicoterapico possono essere raggiunti non solo dal malato, ma anche da chi lo circonda (Zarit S.H. e Zarit J.M., 1982).

6.1. La Gentlecare formula: l'approccio assistenziale protesico

In queste pagine sono contenute solo alcune delle molte proposte del modello assistenziale Gentlecare, un metodo protesico per venire in contro alla singolarità di una persona con demenza la cui condizione è in continuo mutamento. Questo approccio si propone di offrire ad un cliente il miglior stile di vita possibile tramite lo spazio, le persone e le attività che compongono il suo ambiente di vita fino alla fine dei suoi giorni.

Per *Gentlecare* si intende un modello di presa in carico della persona affetta da demenza, elaborato dalla terapeuta canadese Moyra Jones e sbarcato in Italia nel 1990, mirato alla promozione del maggior benessere della persona malata, inteso come miglior livello funzionale esprimibile in assenza di stress. Si tratta di un modello *protesico*, mirato a sostenere il cliente (termine utilizzato per definire coloro che si affidano alle cure assistenziali di una struttura) in tutti i momenti e attività del vivere quotidiano.

La persona con demenza non dispone, e con molta probabilità non disporrà più, delle competenze proprie di coloro che affrontano un processo di invecchiamento definibile

come *healty*, scevro da patologie dementigene o di altra natura, seppur con le difficoltà che l'invecchiamento biologico porta con sé. È quindi necessario adattare l'ambiente fisico e sociale alla nuova conformazione funzionale del cliente in quanto, in caso di istituzionalizzazione, vivrà il resto della propria vita all'interno dello stesso centro, circondato dalle medesime figure e seguendo una routine giornaliera spesso troppo asettica (per utilizzare un termine che spesso viene usato in letteratura) e a volte non accomodante nei confronti delle sue necessità. Il contesto di vita diventa quindi il fattore principale su cui la Gentlecare si propone di operare, ponendo in secondo piano le immediate esigenze cliniche e rieducative: somministrare con tempistiche serrate i pasti in determinati orari, spingere gli ospiti a consumarli in un tempo definito per poter ritirare in tempo piatti o costringerli ad utilizzare le posate, possono essere fattori di stress non indifferenti nei confronti di chi, banalmente, ha problemi di vista tali da non permettere l'utilizzo di strumenti semplici come una forchetta. L'ambiente fisico e sociale deve adattarsi alle peculiarità del rapporto che ha con la persona colpita da demenza, formulando strategie e programmi per identificare e *rimuovere fattori potenzialmente stressogeni* per il cliente.

Per *contenzione* si intende qualsiasi dispositivo atto a determinare una limitazione del movimento. Nella pratica, viene adoperata una contenzione nel momento in cui l'anziano (in questo frangente specifico) è a rischio di caduta, lesione, o di qualsiasi comportamento che possa arrecare danno a sé o alle persone con cui entra in contatto. Tra questi mezzi, e per quel che riguarda la categoria delle costrizioni fisiche, si annoverano contenzioni come fasce, spondine da letto e cinture pelviche. Nonostante tali misure siano da interpretare come atti mirati al mantenimento della sicurezza fisica dell'anziano, la seconda faccia di tale medaglia svela una componente psicologica da non considerare con leggerezza, soprattutto attraverso la lente di cura Gentlecare.

Lo stress derivante da una limitazione fisica ai movimenti potrebbe esacerbare alcune caratteristiche del comportamento patologico del cliente, renderlo nervoso, agitarlo, ed andare contro il principio di benessere che il modello persegue. Se già per una persona né anziana né malata, il sentirsi legata ad una sedia o non potersi alzare dal letto ogni volta che desidera sarebbero situazioni poco confortevoli, tali costrizioni divengono fonte di un ulteriore stress, rischiando di acuire i disturbi comportamentali che affliggono il malato (basti pensare alle ripercussioni nel caso di una immobilizzazione di una persona con *wandering*). D'altro canto, tali procedure sono comunque mirate alla minimizzazione delle possibilità di provocarsi una lesione, e talvolta si mostrano necessarie a contenere quei sintomi che altrimenti impedirebbero alcune pratiche mediche aggiuntive. Che si decida di usare o meno delle contenzioni, è importante ricordare che si tratta di una pratica medica, da concordare non solo tra i professionisti che seguono l'assistenza del cliente, ma anche e soprattutto con le famiglie ed i tutori legali della persona affetta da demenza.

Cosa provocherebbe più stress alla persona? Quale è il giusto compromesso fra libertà e restrizione per far raggiungere il miglior stato di benessere possibile al cliente? Quali sono i rischi? Queste sono solo alcune delle domande che professionisti e familiari devono porsi per delineare un piano assistenziale equamente bilanciato fra benessere psicologico e fisico.

6.1.1. Le componenti del modello

Il modello Gentlecare si avvale di persone, luoghi ed attività per consentire al cliente di vivere il restante tempo della propria vita nello stato di maggior benessere possibile, ricordando che l'istituzionalizzazione è un passo raggiunto con difficoltà e non poca ansia da parte delle famiglie, e spesso considerato solo come misura ultima per una persona che ormai ha raggiunto livelli di compromissione elevati.

Nonostante il "livello" di benessere esperito sia un fattore individuale, e quindi soggetto ad una notevole quota di variabilità interpersonale, questo modello si fonda su basi teoriche ben definite, oggettive, protocollate, la cui messa in pratica è accompagnata da corsi di formazione specifici a cui deve partecipare ogni operatore (dai medici agli infermieri, dai cuochi ai receptionists), e seguita da valutazioni da parte di figure specializzate. Il background di tale modello si fonda su assunti teorici precisi, e si avvale di terminologie specifiche per riferirsi alle sue componenti.

- Il *cliente*: Il cliente è colui che è sotto la nostra protezione e cura (Bortolomiol et al., 2015). Nel modello Gentlecare si utilizza questa accezione per definire le persone con cui si ha a che fare, ed a cui si dedica assistenza, invece che le più comuni definizioni come "ospite" o "paziente", sia per sottolineare la non transitorietà della persona all'interno di una struttura (in quanto, specialmente in situazioni di istituzionalizzazione, la struttura non prevede un reale legame di ospitalità in senso stretto, né diventa per l'anziano con demenza la sua residenza giuridica) per de-medicalizzare il rapporto fra l'individuo, le persone che lo circondano, e l'ambiente in cui svolge la sua quotidianità. Iniziare a riconoscere queste differenze sostanziali nell'intendere le persone a cui prestiamo assistenza è il primo passo per comprendere l'obiettivo di questo modello di rendere "familiare" tutto l'apparato assistenziale attorno all'anziano.

- *La protesi*: una protesi è uno strumento atto a sopperire alle mancanze e a sostenere le capacità residue delle persone nelle loro difficoltà, fatto su misura, e quindi unico ed irripetibile tanto quanto lo sono il fruitore e le sue peculiarità fisiche e mentali. La costruzione di una protesi deve seguire ad un percorso conoscitivo della persona, dell'ambiente con cui entra in contatto, e della qualità della relazione che vi intercorre. Utilizzando le parole di Moyra Jones stessa, "esattamente come la sedia a rotelle funge da supporto per l'individuo disabile", l'intervento protesico deve basarsi su una attenta analisi delle caratteristiche del cliente, della sua storia di vita, della sua routine e della qualità delle sue attività quotidiane (ADL) per creare uno strumento che possa sostenerlo nel modo migliore possibile, supportando le sue capacità residue.

Le protesi devono rispettare e rispecchiare la condizione mutevole della demenza, e la loro costruzione e perfezionamento devono seguire un processo di scoperta per prove ed errori che può portare a modificare completamente l'arredo di una intera stanza. Quindi, fantasia e creatività devono essere le parole d'ordine dell'equipe d'assistenza, sulle quali si costruisce parte dell'impianto teorico alla base del metodo Gentlecare. Se le protesi adottate nei confronti di un ospite non ne stimolano l'utilizzo o l'avvicinamento, allora devono essere rielaborate: la protesi è sempre e comunque uno strumento innanzitutto per il cliente.

a. Le persone: il primo degli elementi che costituiscono l'impalcatura del modello Gentlecare. Tutti gli operatori ed i professionisti che gravitano attorno al cliente fungono da potenziali protesi per contenerne il disagio che può scaturire da particolari situazioni (o semplicemente pensieri) che possono nascere durante lo svolgimento di una ADL. Basti pensare al momento del bagno: non c'è da sorprendersi che l'anziano si agiti o diventi completamente non collaborante se un estraneo lo spoglia e lo aiuta a lavarsi e rivestirsi, costringendolo quindi a vivere in maniera condivisa la propria intimità.

Gli agenti che accompagnano il demente dovrebbero favorire uno svolgimento naturale delle attività e dei ritmi di vita, senza imporre l'anziano a rispettare delle “tabelle di marcia” completamente inflessibili.

Linguaggio, atteggiamento, comportamento, curiosità e rispetto sono fattori che compongono la qualità della cura che si offre al cliente e che colludono nell'instaurarsi di una vera forma di alleanza terapeutica, nonostante la memoria non sia più qualcosa su cui fare completo affidamento ed ogni giorno l'anziano ponga la stessa domanda a tutti gli operatori: “Lei chi è?”.

b. Lo spazio: lo spazio fisico in cui il cliente svolge le proprie attività deve poter venire in contro alle sue necessità e, come ogni protesi, essere fatto su misura delle capacità residue che devono essere sostenute. L'ambiente, e le protesi che contiene, devono favorire l'avvicinamento del cliente, in quanto è il Attraverso lo scambio di conoscenza fra anziano, familiari ed equipe assistenziale, si tenta di comporre un ambiente de-medicalizzato, più simile alla casa ed alle abitudini che il cliente ha vissuto prima dell'istituzionalizzazione, con attenzione alla pavimentazione, alle luci ed agli arredi (Bortolomiol et al., 2015). Avere sul proprio comodino le foto dei nipoti, avere fuori dalla camera la propria foto oltre che al nome (nel caso in cui tali informazioni possano essere ancora alla portata del cliente, in base al grado di deterioramento cognitivo raggiunto), rendere più familiare la stanza in cui passa il tempo con le altre persone o addobbare il salone ed i corridoi in modo che richiamino l'avvicinarsi del Natale può dare un indizio temporale che potrebbe essere colto. Come detto in precedenza riguardo alla reale utilità di una protesi, anche l'ambiente, con le sue peculiarità, deve sollecitare interesse nel cliente.

Se, ipoteticamente, l'allestimento di una stanza a guisa di studio dovrebbe essere di gradimento ad un ex medico, ma poi non viene sfruttata a tal fine dal cliente stesso, allora la protesi non è funzionale, e lo spazio deve essere ripensato e ricostruito. L'ambiente è uno strumento in mano anche agli operatori, che possono trovare l'opportunità di alleggerire il carico di lavoro assistenziale tramite l'utilizzo di ambienti e protesi per agire nei confronti delle necessità e dei disturbi di un cliente, sottolineando così la doppia utilità dell'ambiente così concepito. Questi sono solo alcuni esempi della vastità di modi in cui si può scaldare un ambiente e renderlo meno sterile e ospedaliero. Favorire l'autonomia, la deambulazione e la fruibilità degli spazi, sono componenti della "*Gentlecare Formula*": piccoli cambiamenti possono aiutare i clienti a respirare un poco di aria di casa, a sentirsi meno sballati, meno soli.

c. Le attività: programmi ed attività devono essere calibrate sulle capacità residue del cliente e sul suo background di vita. Le attività proposte devono porre la persona in una situazione confortevole, richiamando quelle mansioni che erano solite svolgere in un'epoca in cui, probabilmente, erano le uniche che riusciva a svolgere al di fuori del lavoro, della cura della famiglia o della casa. Devono essere garantite serenità e giusta laboriosità in modo da non contemplare un fallimento, basandosi sulle capacità residue della persona in questione, incoraggiando la lettura, proponendo attività che richiamano la vita domestica, supportando il mantenimento della cura di sé.

Ricordando l'impronta protesica del metodo Gentlecare, l'anziano potrebbe essere coinvolto nella preparazione della tavola, nella pulizia delle camere, nel giardinaggio, o potrebbe dedicare del tempo a recitare preghiere per gli altri clienti presenti (parlando di un'epoca in cui la religione era una componente fondamentale della vita quotidiana, da tali attività religiose potrebbero nascere benefici sotto vari aspetti cognitivi).

Se gli spazi e le persone devono divenire parte integrante di un ambiente stimolante ed il più possibile simile ad una casa più che ad un ospedale, il tempo deve essere occupato in modo da ricalcare quelle abitudini, quei ritmi e quegli interessi che componevano la quotidianità di ogni cliente, per alleviare qualsiasi senso di alienità o stress che inevitabilmente può scaturire dal non riuscire più a fare quello che si faceva prima (Bortolomiol et al., 2015). Ogni attività che viene proposta deve essere calibrata in modo che sia di breve durata, libera dalla possibilità di fallimento, essere costruttiva e stimolante, in modo da essere una reale protesi per coloro che le svolgono, contemplando anche i momenti di inattività fisiologica in certi momenti della giornata (come al termine del pranzo).

6.2. I malati di oggi ed i malati del domani

Con l'incidenza delle demenze destinata a crescere (paragrafo 1.4. *Cenni epidemiologici: prevalenza e incidenza delle demenze*) non solo si avrà a che fare con un numero superiore di persone malate, ma soprattutto con persone nate e cresciute in un'epoca ben diversa da quella dei malati odierni. Cambiando abitudini, stili di vita, interessi ed opportunità, dovranno essere riadattati anche gli approcci di intervento mirati al raggiungimento del benessere e della dignità della persona. *Creatività e flessibilità* saranno fra le colonne teoriche portanti dei nuovi approcci assistenziali. Senza la speranza di una *cura* in senso stretto, conoscendo e tenendo in prima considerazione la persona, la sua storia ed i suoi interessi, il vero obiettivo dell'assistenza all'anziano con demenza ottiene concretezza nel trascendere i limiti dei farmaci attraverso il perseguimento di una diversa forma di *benessere*, meno bio-medica e più umana.

BIBLIOGRAFIA

- Aarsland, D., Ballard, C., McKeith, I., Perry, R. H., & Larsen, J. P. (2001). Comparison of extrapyramidal signs in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *13*(3), 374-379.
- Aarts, M. P., Aries, M. B., Diakoumis, A., & van Hoof, J. (2016). Shedding a light on phototherapy studies with people having dementia: a critical review of the methodology from a light perspective. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*, *31*(7), 551-563.
- Abbate, C., Luzzatti, C., & Vergani, C. (2007). Test delle matrici: velocità e accuratezza della ricerca visiva nel corso dell'invecchiamento. *G Gerontol*, *55*, 11-20.
- Accorrà, D., Mazzarini, L., Girardi, P., Ruberto, A., Kotzalidis, G. D., & Tatarelli, R. (2004). Valutazione neuropsicologica e comportamentale nel morbo di Alzheimer [Neuropsychological and behavioural assessment in Alzheimer's disease]. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, *40*(4), 485–493.
- Adler, C. H., Beach, T. G., Zhang, N., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E., Caviness, J. N., Mehta, S. H., Sabbagh, M. N., Serrano, G. E., Sue, L. I., Belden, C. M., Powell, J., Jacobson, S. A., Zamrini, E., Shprecher, D., Davis, K. J., Dugger, B. N., & Hentz, J. G. (2019). Unified Staging System for Lewy Body Disorders: Clinicopathologic Correlations and Comparison to Braak Staging. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *78*(10), 891–899. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlz080>.

- Ala, T. A., Hughes, L. F., Kyrouac, G. A., Ghobrial, M. W., & Elble, R. J. (2001). Pentagon copying is more impaired in dementia with Lewy bodies than in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *70*(4), 483–488. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.4.483>.
- Allen, S. J. (2007). Alzheimer's disease: a hundred years of investigation. In D. D., & J. Allen S. (Eds.), *Neurobiology of Alzheimer's Disease 3rd Edition* (pp. 1 - 36). Oxford University Press.
- Arancio, O., & Chao, M. V. (2007). Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia. *Current Opinion in Neurobiology*, *17*(3), 325-330.
- Arnold, S. E., Hyman, B. T., Flory, J., Damasio, A. R., & Van Hoesen, G. W. (1991). The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *1*(1), 103–116. <https://doi.org/10.1093/cercor/1.1.103>.
- Baird, A., & Samson, S. (2015). Music and dementia. *Progress in Brain Research*, *217*, 207–235. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2014.11.028>
- Barner, E. L., & Gray, S. L. (1998). Donepezil use in Alzheimer disease. *Annals of Pharmacotherapy*, *32*(1), 70-77.
- Beach, T. G., Adler, C. H., Lue, L., Sue, L. I., Bachalakuri, J., Henry-Watson, J., Sasse, J., Boyer, S., Shirohi, S., Brooks, R., Eschbacher, J., White, C. L., 3rd, Akiyama, H., Caviness, J., Shill, H. A., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., Walker, D. G., & Arizona Parkinson's Disease Consortium (2009). Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment

and motor dysfunction. *Acta neuropathologica*, 117(6), 613–634.
<https://doi.org/10.1007/s00401-009-0538-8>.

Beber, B. C., Kochhann, R., da Silva, B. M., & Chaves, M. (2014). Logopenic aphasia or Alzheimer's disease: Different phases of the same disease?. *Dementia & neuropsychologia*, 8(3), 302–307. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642014DN83000016>.

Bellini, G., Cipriano, M., De Angeli, N., Gargano, J. P., Gianella, M., Goi, G., Rossi, G., Masciadri, A., & Comai, S. (2020). Alzheimer's Garden: Understanding Social Behaviors of Patients with Dementia to Improve Their Quality of Life. *Computers Helping People with Special Needs: 17th International Conference, ICCHP 2020, Lecco, Italy, September 9–11, 2020, Proceedings, Part II, 12377*, 384–393.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-58805-2_46

Bertelli, R. (2011). Why is it that research into the effects of music on dementia with lewy bodies is so urgently needed?. *ERAS: European Review of Artistic Studies*, 2(2), 58-73.

Bertram, L., & Tanzi, R. E. (2005). The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(6), 1449–1457.
<https://doi.org/10.1172/JCI24761>.

Bisi, N., Feni, L., Peqini, K., Pérez-Peña, H., Ongerì, S., Pieraccini, S., & Pellegrino, S. (2021). α -Synuclein: An All-Inclusive Trip Around its Structure, Influencing Factors and Applied Techniques. *Frontiers in Chemistry*, 9, 666585.
<https://doi.org/10.3389/fchem.2021.666585>.

- Blankevoort, C. G., Van Heuvelen, M. J., Boersma, F., Luning, H., De Jong, J., & Scherder, E. J. (2010). Review of effects of physical activity on strength, balance, mobility and ADL performance in elderly subjects with dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *30*(5), 392-402.
- Bluett, B., Pantelyat, A. Y., Litvan, I., Ali, F., Apetauerova, D., Bega, D., Bloom, L., Bower, J., Boxer, A. L., Dale, M. L., Dhall, R., Duquette, A., Fernandez, H. H., Fleisher, J. E., Grossman, M., Howell, M., Kerwin, D. R., Leegwater-Kim, J., Lepage, C., Ljubenkov, P. A., ... Golbe, L. I. (2021). Best Practices in the Clinical Management of Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome: A Consensus Statement of the CurePSP Centers of Care. *Frontiers in Neurology*, *12*, 694872. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.694872>.
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Ferman, T. J., Kokmen, E., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Parisi, J. E., Olson, E. J., & Petersen, R. C. (1998). REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology*, *51*(2), 363–370. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.2.363>.
- Bonelli, R. M., & Cummings, J. L. (2008). Frontal-subcortical dementias. *The Neurologist*, *14*(2), 100–107. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31815b0de2>.
- Bortolomiol, E., Lionetti, L., Angiolini, E. (a cura di) (2015). *Gentlecare: cronache di assistenza. Soluzioni, modalità e idee di applicazione del metodo*.
- Bosboom, J. L., Stoffers, D., & Wolters, E. (2004). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, *111*(10-11), 1303–1315. <https://doi.org/10.1007/s00702-004-0168-1>.

- Boyle, R., Connaughton, M., McGlinchey, E., Knight, S. P., de Looze, C., Carey, D., Stern, Y., Robertson, I. H., Kenny, R. A., & Whelan, R. (2021). Connectome-based predictive modeling of cognitive reserve. *Alzheimer's & Dementia*, *17*(S5). <https://doi.org/10.1002/alz.057654>.
- Braak, H., & Braak, E. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiology of Aging*, *16*(3), 271–284. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)00021-6](https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)00021-6).
- Braak, H., & Braak, E.V. (2004). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, *82*, 239-259. DOI:10.1007/BF00308809
- Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., Kretschmar, H., & Del Tredici, K. (2006). Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathologica*, *112*(4), 389–404. <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0127-z>.
- Braak, H., Del Tredici, K., Bratzke, H., Hamm-Clement, J., Sandmann-Keil, D., & Rüb, U. (2002). Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *Journal of Neurology*, *249 Suppl 3*, III/1–III/5. <https://doi.org/10.1007/s00415-002-1301-4>.
- Bras, J., Guerreiro, R., Darwent, L., Parkkinen, L., Ansorge, O., Escott-Price, V., Hernandez, D. G., Nalls, M. A., Clark, L. N., Honig, L. S., Marder, K., Van Der Flier, W. M., Lemstra, A., Scheltens, P., Rogaeva, E., St George-Hyslop, P., Londos, E., Zetterberg, H., Ortega-Cubero, S., Pastor, P., ... Hardy, J. (2014). Genetic analysis implicates APOE, SNCA and suggests lysosomal dysfunction in the etiology of dementia with Lewy bodies. *Human Molecular Genetics*, *23*(23), 6139–6146. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu334>.

- Bräutigam, K., Vakis, A., & Tsitsipanis, C. (2019). Pathogenesis of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A review of knowledge. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, *61*, 10–13. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.147>.
- Brazzelli, M., Capitani, E., Della Sala, S., Spinnler, H., & Zuffi, M. (1994). A neuropsychological instrument adding to the description of patients with suspected cortical dementia: the Milan overall dementia assessment. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *57*(12), 1510–1517. <https://doi.org/10.1136/jnnp.57.12.1510>.
- Breuil, V., De Rotrou, J., Forette, F., Tortrat, D., Ganansia-Ganem, A., Frambourt, A., ... & Boller, F. (1994). Cognitive stimulation of patients with dementia: preliminary results. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *9*(3), 211-217.
- Britton, J. W., Uitti, R. J., Ahlskog, J. E., Robinson, R. G., Kremer, B., & Hayden, M. R. (1995). Hereditary late-onset chorea without significant dementia: genetic evidence for substantial phenotypic variation in Huntington's disease. *Neurology*, *45*(3 Pt 1), 443–447. <https://doi.org/10.1212/wnl.45.3.443>.
- Brown, C. A., Berry, R., Tan, M. C., Khoshia, A., Turlapati, L., & Swedlove, F. (2013). A critique of the evidence base for non-pharmacological sleep interventions for persons with dementia. *Dementia*, *12*(2), 210-237.
- Butler, R. N. (1963). The life review: an interpretation of reminiscence in the aged. *Psychiatry*, *26*, 65–76. <https://doi.org/10.1080/00332747.1963.11023339>
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and Aging*, *17*(1), 85.

- Caffarra, P., Gardini, S., Dieci, F., Copelli, S., Maset, L., Concari, L., Farina, E., & Grossi, E. (2013). The qualitative scoring MMSE pentagon test (QSPT): a new method for differentiating dementia with Lewy Body from Alzheimer's disease. *Behavioural Neurology*, *27*(2), 213–220. <https://doi.org/10.3233/BEN-120319>.
- Caffarra, P., Gardini, S., Zonato, F., Concari, L., Dieci, F., Copelli, S., Freedman, M., Stracciari, A., & Venneri, A. (2011). Italian norms for the Freedman version of the Clock Drawing Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *33*(9), 982–988. <https://doi.org/10.1080/13803395.2011.589373>.
- Cagnin, A., Bussè, C., Gardini, S., Jelcic, N., Guzzo, C., Gnoato, F., Mitolo, M., Ermani, M., & Caffarra, P. (2015). Clinical and Cognitive Phenotype of Mild Cognitive Impairment Evolving to Dementia with Lewy Bodies. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, *5*(3), 442–449. <https://doi.org/10.1159/000441184>
- Cagnin, A., Bussè, C., Jelcic, N., Gnoato, F., Mitolo, M., & Caffarra, P. (2015). High specificity of MMSE pentagon scoring for diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism & Related Disorders*, *21*(3), 303–305.
- Caixeta, L., Caixeta, V. M., Nogueira, Y. L., & Aversi-Ferreira, T. A. (2020). Pharmacological interventions in corticobasal degeneration: a review. *Dementia & Neuropsychologia*, *14*(3), 243–247. <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-030006>.
- Camargo, C. H. F., Justus, F. F., & Retzlaff, G. (2015). The Effectiveness of Reality Orientation in the Treatment of Alzheimer's Disease. *American Journal of*

Alzheimer's Disease & Other Dementias®, 527–532.

<https://doi.org/10.1177/1533317514568004>.

Cao, W., & Zheng, H. (2018). Peripheral immune system in aging and Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 13(1), 51.

<https://doi.org/10.1186/s13024-018-0284-2>.

Carrarini, C., Russo, M., Dono, F., Barbone, F., Rispoli, M. G., Ferri, L., ... & Bonanni, L. (2021). Agitation and Dementia: Prevention and Treatment Strategies in Acute and Chronic Conditions. *Frontiers in Neurology*, 12, 480.

Ceravolo, R., Volterrani, D., Gambaccini, G., Rossi, C., Logi, C., Manca, G., Berti, C., Mariani, G., Murri, L., & Bonuccelli, U. (2003). Dopaminergic degeneration and perfusional impairment in Lewy body dementia and Alzheimer's disease. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 24(3), 162–163.
<https://doi.org/10.1007/s10072-003-0110-6>

Chakraborty, S., Lennon, J. C., Malkaram, S. A., Zeng, Y., Fisher, D. W., & Dong, H. (2019). Serotonergic system, cognition, and BPSD in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 704, 36–44.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.03.050>.

Chan, P. C., Lee, H. H., Hong, C. T., Hu, C. J., & Wu, D. (2018). REM Sleep Behavior Disorder (RBD) in Dementia with Lewy Bodies (DLB). *Behavioural neurology*, 2018, 9421098. <https://doi.org/10.1155/2018/9421098>.

- Cheston, R., & Ivanecka, A. (2017). Individual and group psychotherapy with people diagnosed with dementia: a systematic review of the literature. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32(1), 3-31.
- Cheston, R., Jones, K., & Gilliard, J. (2003). Group psychotherapy and people with dementia. *Aging & Mental Health*, 7(6), 452-461.
- Chicherio, C., Ludwig, C., & Borella, E. (2012). La capacità di riserva-cerebrale e cognitiva-nell'invecchiamento cognitivo. *Giornale Italiano di Psicologia*, 39(2), 315-342.
- Chin, J., Lee, B. H., Seo, S. W., Kim, E. J., Suh, M. K., Kang, S. J., & Na, D. L. (2005). The Closing-in Phenomenon in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, 1(2), 166–173. <https://doi.org/10.3988/jcn.2005.1.2.166>.
- Chung, E. J., & Kim, S. J. (2015). (123)I-Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in Lewy Body-Related Disorders: A Literature Review. *Journal of Movement Disorders*, 8(2), 55–66. <https://doi.org/10.14802/jmd.15015>.
- Cilia, S., Coppola, R., Picconi, O., Ferrazza, P., Surdo, V., Tripi, G., & Grimaldi, L. M. (2008). L'uso del Milan Overall Dementia Assessment (MODA) per individuare il rischio di sviluppo di demenza in soggetti cognitivamente intatti al Mini Mental State Examination (MMSE). *Life Span and Disability/Ciclo Evolutivo e Disabilità*. 11(2), 151-162.
- Cipriani, G., Lucetti, C., Nuti, A., & Danti, S. (2014). Wandering and dementia. *Psychogeriatrics : the Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 14(2), 135–142. <https://doi.org/10.1111/psyg.12044>.

- Ciro, C. A., Hershey, L. A., & Garrison, D. (2013). Enhanced task-oriented training in a person with dementia with Lewy bodies. *The American Journal of Occupational Therapy, 67*(5), 556-563.
- Clare, L. (2002). Developing awareness about awareness in early-stage dementia: the role of psychosocial factors. *Dementia, 1*(3), 295-312.
- Colombo, G. (2001). *Manuale di psicopatologia generale*. Cleup.
- Connors, M. H., Quinto, L., McKeith, I., Brodaty, H., Allan, L., Bamford, C., ... & O'Brien, J. T. (2018). Non-pharmacological interventions for Lewy body dementia: a systematic review. *Psychological Medicine, 48*(11), 1749-1758.
- Cotelli, M., Manenti, R., & Zanetti, O. (2012). Reminiscence therapy in dementia: A review. *Maturitas, 72*(3), 203-205.
- Croot, K., Hodges, J. R., Xuereb, J., & Patterson, K. (2000). Phonological and articulatory impairment in Alzheimer's disease: a case series. *Brain and Language, 75*(2), 277-309. <https://doi.org/10.1006/brln.2000.2357>.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology, 44*(12), 2308-2308.
- David, A. S., Fleming, S., Kopelman, M. D., Lovestone, S., & Mellers, J. D. C. (2009). *Organic Psychiatry. A Textbook of Neuropsychiatry*. Wiley-Blackwell.
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Que PASA? The posterior–anterior shift in aging. *Cerebral Cortex, 18*(5), 1201-1209.

Devanand, D. P., Jacobs, D. M., Tang, M. X., Del Castillo-Castaneda, C., Sano, M., Marder, K., Bell, K., Bylsma, F. W., Brandt, J., Albert, M., & Stern, Y. (1997). The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, *54*(3), 257–263. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830150083012>.

Devanand, D. P., Jacobs, D. M., Tang, M. X., Del Castillo-Castaneda, C., Sano, M., Marder, K., Bell, K., Bylsma, F. W., Brandt, J., Albert, M., & Stern, Y. (1997). The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, *54*(3), 257–263. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830150083012>.

Drachman, D. A., & Leavitt, J. (1974). Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging?. *Archives of Neurology*, *30*(2), 113–121. <https://doi.org/10.1001/archneur.1974.00490320001001>.

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J., & Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet. Neurology*, *6*(8), 734–746. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3).

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., DeKosky, S. T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Fox, N. C., Galasko, D., Habert, M. O., Jicha, G. A., Nordberg, A., Pasquier, F., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research

- diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet. Neurology*, 13(6), 614–629. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)
- Duda, J. E., Lee, V. M., & Trojanowski, J. Q. (2000). Neuropathology of synuclein aggregates. *Journal of Neuroscience Research*, 61(2), 121–127. [https://doi.org/10.1002/1097-4547\(20000715\)61:2<121::AID-JNR1>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-4547(20000715)61:2<121::AID-JNR1>3.0.CO;2-4).
- Dudas, R., Malouf, R., McCleery, J., & Dening, T. (2018). Antidepressants for treating depression in dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8(8), CD003944. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003944.pub2>
- Dziechciaż, M., & Filip, R. (2014). Biological psychological and social determinants of old age: bio-psycho-social aspects of human aging. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine: AAEM*, 21(4), 835–838. <https://doi.org/10.5604/12321966.1129943>.
- Erkinjuntti, T., Haltia, M., Palo, J., Sulkava, R., & Paetau, A. (1988). Accuracy of the clinical diagnosis of vascular dementia: a prospective clinical and post-mortem neuropathological study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 51(8), 1037–1044. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.8.1037>.
- Erkinjuntti, T., Ostbye, T., Steenhuis, R., & Hachinski, V. (1997). The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. *The New England Journal of Medicine*, 337(23), 1667–1674. doi: 10.1056/NEJM199712043372306
- Estorch, M., Camacho, V., Paredes, P., Rivera, E., Rodríguez-Revuelto, A., Flotats, A., Kulisevsky, J., & Carrio, I. (2008). Cardiac (123)I-metaiodobenzylguanidine imaging allows early identification of dementia with Lewy bodies during

life. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 35(9), 1636–1641. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0828-8>.

Farina, N., Morrell, L., & Banerjee, S. (2017). What is the therapeutic value of antidepressants in dementia? A narrative review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32(1), 32-49.

Feil, Naomi. (1992). *V/F validation : the Feil method : how to help disoriented old-old*. Klerk-Rubin, Vicki de. (Rev., 1992 ed.). Cleveland, Ohio: Edward Feil Productions.

Feil, N. (2014). Validation therapy with late-onset dementia populations. *Caregiving in dementia: Research and Applications*, 1, 199-218.

Feldman, H., & Kertesz, A. (2001). Diagnosis, classification and natural history of degenerative dementias. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, 28 Suppl 1, S17–S27. <https://doi.org/10.1017/s0317167100001177>.

Ferman, T. J., Boeve, B. F., Smith, G. E., Silber, M. H., Kokmen, E., Petersen, R. C., & Ivnik, R. J. (1999). REM sleep behavior disorder and dementia: cognitive differences when compared with AD. *Neurology*, 52(5), 951-951. DOI: 10.1212/WNL.52.5.951.

Ferman, T. J., Smith, G. E., Boeve, B. F., Graff-Radford, N. R., Lucas, J. A., Knopman, D. S., ... & Dickson, D. W. (2006). Neuropsychological differentiation of dementia with Lewy bodies from normal aging and Alzheimer's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, 20(4), 623-636.

Ferreira, D., Cavallin, L., Granberg, T., Lindberg, O., Aguilar, C., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., Kłoszewska, I., Soininen, H., Lovestone, S., Simmons, A., Wahlund, L. O., Westman, E., & AddNeuroMed consortium and for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (2016). Quantitative validation of a visual rating scale for frontal atrophy: associations with clinical status, APOE e4, CSF biomarkers and cognition. *European Radiology*, *26*(8), 2597–2610. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-4101-9>.

Ferreira, D., Pereira, J. B., Volpe, G., & Westman, E. (2019). Subtypes of Alzheimer's Disease Display Distinct Network Abnormalities Extending Beyond Their Pattern of Brain Atrophy. *Frontiers in Neurology*, *10*, 524. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00524>.

Ferreira, D., Verhagen, C., Hernández-Cabrera, J. A., Cavallin, L., Guo, C. J., Ekman, U., Muehlboeck, J. S., Simmons, A., Barroso, J., Wahlund, L. O., & Westman, E. (2017). Distinct subtypes of Alzheimer's disease based on patterns of brain atrophy: longitudinal trajectories and clinical applications. *Scientific Reports*, *7*, 46263. <https://doi.org/10.1038/srep46263>.

Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mathers, C., Menezes, P. R., Rimmer, E., Sczufca, M., & Alzheimer's Disease International (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet (London, England)*, *366*(9503), 2112–2117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67889-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67889-0).

- Fillit, H., Nash, D. T., Rundek, T., & Zuckerman, A. (2008). Cardiovascular risk factors and dementia. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 6(2), 100-118.
- Finkel, S. I., Lyons, J. S., & Anderson, R. L. (1992). Reliability and validity of the Cohen–Mansfield agitation inventory in institutionalized elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 7(7), 487-490.
- Finney G. R. (2009). Normal pressure hydrocephalus. *International Review of Neurobiology*, 84, 263–281. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(09\)00414-0](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(09)00414-0).
- Firbank, M. J., Lloyd, J., & O'Brien, J. T. (2016). The relationship between hallucinations and FDG-PET in dementia with Lewy bodies. *Brain Imaging and Behavior*, 10(3), 636–639. <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9434-0>.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R., "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 89-198. DOI:10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- Fong, T. G., Davis, D., Growdon, M. E., Albuquerque, A., & Inouye, S. K. (2015). The interface between delirium and dementia in elderly adults. *The Lancet. Neurology*, 14(8), 823–832. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00101-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00101-5).
- Forbes, D., Forbes, S., Morgan, D. G., Markle-Reid, M., Wood, J., & Culum, I. (2008). Physical activity programs for persons with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
- Förstl, H., Burns, A., Levy, R., Cairns, N., Luthert, P., & Lantos, P. (1992). Neurologic signs in Alzheimer's disease. Results of a prospective clinical and neuropathologic

study. *Archives of Neurology*, 49(10), 1038–1042.

<https://doi.org/10.1001/archneur.1992.00530340054018>.

Forsyth, E., & Ritzline, P. D. (1998). An overview of the etiology, diagnosis, and treatment of Alzheimer disease. *Physical Therapy*, 78(12), 1325–1331.
<https://doi.org/10.1093/ptj/78.12.1325>.

Freedman, M., Leach, L., Kaplan, E., Winocur, G., Shulman, K., & Delis, D. C. (1994). *Clock drawing: A Neuropsychological Analysis*. Oxford University Press, USA.

Freierov, O. E. (1969). Oligophrenia (Congenital Dementia). *Soviet L. & Gov't*, 8, 377.

Frigerio, R., Fujishiro, H., Ahn, T. B., Josephs, K. A., Maraganore, D. M., DelleDonne, A., Parisi, J. E., Klos, K. J., Boeve, B. F., Dickson, D. W., & Ahlskog, J. E. (2011). Incidental Lewy body disease: do some cases represent a preclinical stage of dementia with Lewy bodies?. *Neurobiology of Aging*, 32(5), 857–863.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.05.019>.

Frisoni, G. B., Scheltens, P. h., Galluzzi, S., Nobili, F. M., Fox, N. C., Robert, P. H., Soininen, H., Wahlund, L. O., Waldemar, G., & Salmon, E. (2003). Neuroimaging tools to rate regional atrophy, subcortical cerebrovascular disease, and regional cerebral blood flow and metabolism: consensus paper of the EADC. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(10), 1371–1381.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.74.10.1371>.

Fujishiro, H., Iseki, E., Kasanuki, K., Murayama, N., Ota, K., Suzuki, M., & Sato, K. (2012). Glucose hypometabolism in primary visual cortex is commonly associated with clinical features of dementia with Lewy bodies regardless of cognitive

- conditions. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(11), 1138–1146.
<https://doi.org/10.1002/gps.2836>.
- Galasko, D., Kwo-on-Yuen, P. F., Klauber, M. R., & Thal, L. J. (1990). Neurological findings in Alzheimer's disease and normal aging. *Archives of Neurology*, 47(6), 625–627. <https://doi.org/10.1001/archneur.1990.00530060033012>.
- Galasko, D., Kwo-on-Yuen, P. F., Klauber, M. R., & Thal, L. J. (1990). Neurological findings in Alzheimer's disease and normal aging. *Archives of Neurology*, 47(6), 625–627. <https://doi.org/10.1001/archneur.1990.00530060033012>.
- Galvin, J. E. (2015). Improving the clinical detection of Lewy body dementia with the Lewy body composite risk score. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 1(3), 316–324. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.05.004>
- Gambina, G., Pasetti, C. (a cura di) (2008). *Introduzione alla malattia di Alzheimer e alle altre demenze. Dalla clinica alla bioetica*. Libreria Cortina.
- Garcia-Ptacek, S., & Kramberger, M. G. (2016). Parkinson Disease and Dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 29(5), 261–270. <https://doi.org/10.1177/0891988716654985>.
- Garre-Olmo, J. (2018). Epidemiologia de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias [Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias]. *Revista de Neurologia*, 66(11), 377–386.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennett, D., Chertkow, H., Cummings, J. L., de Leon, M., Feldman, H., Ganguli, M., Hampel, H., Scheltens, P., Tierney, M. C., Whitehouse, P., Winblad, B., & International Psychogeriatric Association Expert Conference

- on mild cognitive impairment (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet (London, England)*, 367(9518), 1262–1270. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68542-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68542-5).
- Giagkou, N., Höglinger, G. U., & Stamelou, M. (2019). Progressive supranuclear palsy. *International Review of Neurobiology*, 149, 49–86. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.10.013>.
- Gjerum, L., Frederiksen, K. S., Henriksen, O. M., Law, I., Anderberg, L., Andersen, B. B., Bjerregaard, E., Hejl, A. M., Høgh, P., & Hasselbalch, S. G. (2020). A visual rating scale for cingulate island sign on 18F-FDG-PET to differentiate dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 410, 116645. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116645>.
- Gnanalingham, K. K., Byrne, E. J., Thornton, A., Sambrook, M. A., & Bannister, P. (1997). Motor and cognitive function in Lewy body dementia: comparison with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 62(3), 243–252. <https://doi.org/10.1136/jnnp.62.3.243>.
- Goedert M. (2001). Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(7), 492–501. <https://doi.org/10.1038/35081564>.
- Goldman, J. G., Goetz, C. G., Brandabur, M., Sanfilippo, M., & Stebbins, G. T. (2008). Effects of dopaminergic medications on psychosis and motor function in dementia with Lewy bodies. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 23(15), 2248–2250. <https://doi.org/10.1002/mds.22322>
- Goldman, J. G., Williams-Gray, C., Barker, R. A., Duda, J. E., & Galvin, J. E. (2014). The spectrum of cognitive impairment in Lewy body diseases. *Movement*

Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society, 29(5), 608–621.

<https://doi.org/10.1002/mds.25866>.

Goldstein, D. S. (2013). Sympathetic neuroimaging. *Handbook of Clinical Neurology*, 117, 365–370. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00029-8>.

Gomperts S. N. (2016). Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 22(2 Dementia), 435–463. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000309>.

Gorelick, P. B. (2004). Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke*, 35(11 Suppl 1), 2620–2622. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000143318.70292.47>.

Gorno-Tempini, M. L., Brambati, S. M., Ginex, V., Ogar, J., Dronkers, N. F., Marcone, A., Perani, D., Garibotto, V., Cappa, S. F., & Miller, B. L. (2008). The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*, 71(16), 1227–1234. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da>.

Greene P. (2019). Progressive Supranuclear Palsy, Corticobasal Degeneration, and Multiple System Atrophy. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 25(4), 919–935. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000751>.

Greenfield, J. G., & Bosanquet, F. D. (1953). The brain-stem lesions in Parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 16(4), 213.

Guerreiro, R., Escott-Price, V., Hernandez, D. G., Kun-Rodrigues, C., Ross, O. A., Orme, T., Neto, J. L., Carmona, S., Dehghani, N., Eicher, J. D., Shepherd, C., Parkkinen, L., Darwent, L., Heckman, M. G., Scholz, S. W., Troncoso, J. C., Pletnikova, O.,

- Dawson, T., Rosenthal, L., Ansorge, O., ... Bras, J. (2019). Heritability and genetic variance of dementia with Lewy bodies. *Neurobiology of Disease*, *127*, 492–501. doi: 10.1016/j.nbd.2019.04.004.
- Gustafson L. (1992). Clinical classification of dementia conditions. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*, *139*, 16–20. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1992.tb04448.x>.
- Haider, A., Spurling, B. C., & Sánchez-Manso, J. C. (2021). Lewy Body Dementia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Hanagasi, H. A., Tufekcioglu, Z., & Emre, M. (2017). Dementia in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *374*, 26–31. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.01.012>.
- Hansen, D. V., Hanson, J. E., & Sheng, M. (2018). Microglia in Alzheimer's disease. *The Journal of Cell Biology*, *217*(2), 459–472. <https://doi.org/10.1083/jcb.201709069>.
- Hanson, J. C., & Lippa, C. F. (2009). Lewy body dementia. *International Review of Neurobiology*, *84*, 215–228. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(09\)00411-5](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(09)00411-5).
- Hanyu, H., Shimizu, S., Hirao, K., Kanetaka, H., Iwamoto, T., Chikamori, T., Usui, Y., Yamashina, A., Koizumi, K., & Abe, K. (2006). Comparative value of brain perfusion SPECT and [(123)I]MIBG myocardial scintigraphy in distinguishing between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *33*(3), 248–253. <https://doi.org/10.1007/s00259-005-1921-x>.

- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science (New York, N.Y.)*, 256(5054), 184–185.
<https://doi.org/10.1126/science.1566067>.
- Hashimoto, M., & Masliah, E. (1999). Alpha-synuclein in Lewy body disease and Alzheimer's disease. *Brain Pathology*, 9(4), 707–720.
<https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1999.tb00552.x>.
- Henry, G., Williamson, D., & Tampi, R. R. (2011). Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 26(3), 169–183.
<https://doi.org/10.1177/1533317511402051>
- Henry, M. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2010). The logopenic variant of primary progressive aphasia. *Current Opinion in Neurology*, 23(6), 633–637.
<https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32833fb93e>.
- Herholz, K., Schopphoff, H., Schmidt, M., Mielke, R., Eschner, W., Scheidhauer, K., Schicha, H., Heiss, W. D., & Ebmeier, K. (2002). Direct comparison of spatially normalized PET and SPECT scans in Alzheimer's disease. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 43(1), 21–26.
- Holdorff, B. (2019). Centenary of Tretiakoff's thesis on the morphology of Parkinson's disease, evolved on the grounds of encephalitis lethargica pathology. *Journal of the History of the Neurosciences*, 28(4), 387–398.
<https://doi.org/10.1080/0964704X.2019.1622361>.

- Holmes, C., Knights, A., Dean, C., Hodkinson, S., & Hopkins, V. (2006). Keep music live: music and the alleviation of apathy in dementia subjects. *International Psychogeriatrics*, *18*(4), 623–630. <https://doi.org/10.1017/S1041610206003887>
- Howard, R., McShane, R., Lindesay, J., Ritchie, C., Baldwin, A., Barber, R., ... & Phillips, P. (2012). Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, *366*(10), 893-903.
- Huber, S. J., Shuttleworth, E. C., Paulson, G. W., Bellchambers, M. J., & Clapp, L. E. (1986). Cortical vs subcortical dementia. Neuropsychological differences. *Archives of Neurology*, *43*(4), 392–394. <https://doi.org/10.1001/archneur.1986.00520040072023>.
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., & Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *The British Journal of Psychiatry : the Journal of Mental Science*, *140*, 566–572. <https://doi.org/10.1192/bjp.140.6.566>.
- Ingelsson, M. (2016). Alpha-Synuclein Oligomers-Neurotoxic Molecules in Parkinson's Disease and Other Lewy Body Disorders. *Frontiers in Neuroscience*, *10*, 408. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00408>.
- Ishii, K., Yamaji, S., Kitagaki, H., Imamura, T., Hirono, N., & Mori, E. (1999). Regional cerebral blood flow difference between dementia with Lewy bodies and AD. *Neurology*, *53*(2), 413–416. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.2.413>.
- Ishikawa, I., Shinno, H., Ando, N., Mori, T., & Nakamura, Y. (2016). The effect of memantine on sleep architecture and psychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Acta Neuropsychiatrica*, *28*(3), 157-164.

- Jack, C. R., Jr, Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., Shaw, L. M., Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Lesnick, T. G., Pankratz, V. S., Donohue, M. C., & Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet. Neurology*, *12*(2), 207–216. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70291-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70291-0).
- Jagust W. (2004). Molecular neuroimaging in Alzheimer's disease. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, *1*(2), 206–212. <https://doi.org/10.1602/neurorx.1.2.206>.
- Janssen, J. A., & Giberson, D. L. (1988). Remotivation therapy. *Journal of Gerontological Nursing*, *14*(6), 31–34. <https://doi.org/10.3928/0098-9134-19880601-10>
- Javanshiri, K., Haglund, M., & Englund, E. (2019). Cardiovascular Disease, Diabetes Mellitus, and Hypertension in Lewy Body Disease: A Comparison with Other Dementia Disorders. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *71*(3), 851–859. <https://doi.org/10.3233/JAD-190485>.
- Johnson, D. K., Morris, J. C., & Galvin, J. E. (2005). Verbal and visuospatial deficits in dementia with Lewy bodies. *Neurology*, *65*(8), 1232-1238.
- Jones, M.J.D. (1999) Gentlecare: the Prosthetic Life Care Approach to Providing Dementia Care at Home or in Institutions. In: Govoni S., Bolis C.L., Trabucchi M. (eds) *Dementias*. Springer, Milano. https://doi.org/10.1007/978-88-470-2149-5_13.

- Kao, A. W., Racine, C. A., Quitania, L. C., Kramer, J. H., Christine, C. W., & Miller, B. L. (2009). Cognitive and neuropsychiatric profile of the synucleinopathies: Parkinson disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 23(4), 365–370. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3181b5065d>.
- Kato, K., Wada, T., Kawakatsu, S., & Otani, K. (2002). Improvement of both psychotic symptoms and Parkinsonism in a case of dementia with Lewy bodies by the combination therapy of risperidone and L-DOPA. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 26(1), 201–203. [https://doi.org/10.1016/s0278-5846\(01\)00235-4](https://doi.org/10.1016/s0278-5846(01)00235-4)
- Katz, S., Ford, A. B., Moskowitz, R. W., Jackson, B. A., & Jaffe, M. W. (1963). Studies of Illness in the Aged. The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *The Journal of the American Medical Association*, 185, 914-919. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1963.03060120024016>.
- Kenny, E. R., Burton, E. J., & O'Brien, J. T. (2008). A volumetric magnetic resonance imaging study of entorhinal cortex volume in dementia with lewy bodies. A comparison with Alzheimer's disease and Parkinson's disease with and without dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26(3), 218–225. <https://doi.org/10.1159/000153432>.
- Kertesz, A., & Kalvach, P. (1996). Arnold Pick and German neuropsychiatry in Prague. *Archives of Neurology*, 53(9), 935–938. <https://doi.org/10.1001/archneur.1996.00550090147021>.

- Khachaturian, Z.S. (1992). An Overview of Scientific Issues Associated with the Heterogeneity of Alzheimer's Disease. In Boller, F., Forette, F., Khachaturian, Z. S., Poncet, M., & Yves, C. *Heterogeneity of Alzheimer's Disease*, 1-3.
- Kindermann, S. S., Dolder, C. R., Bailey, A., Katz, I. R., & Jeste, D. V. (2002). Pharmacological treatment of psychosis and agitation in elderly patients with dementia. *Drugs & Aging*, *19*(4), 257-276.
- King, E., & Thomas, A. (2017). Systemic Inflammation in Lewy Body Diseases: A Systematic Review. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *31*(4), 346–356. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000211>.
- Kinzer, A., & Suhr, J. A. (2016). Dementia worry and its relationship to dementia exposure, psychological factors, and subjective memory concerns. *Applied Neuropsychology*. *Adult*, *23*(3), 196–204. <https://doi.org/10.1080/23279095.2015.1030669>.
- Kirova, A. M., Bays, R. B., & Lagalwar, S. (2015). Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *BioMed Research International*, *2015*, 748212. <https://doi.org/10.1155/2015/748212>.
- Knopman, D. S., Petersen, R. C., Cha, R. H., Edland, S. D., & Rocca, W. A. (2006). Incidence and causes of nondegenerative nonvascular dementia: a population-based study. *Archives of Neurology*, *63*(2), 218–221. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.2.218>.
- Koedam, E. L., Lehmann, M., van der Flier, W. M., Scheltens, P., Pijnenburg, Y. A., Fox, N., Barkhof, F., & Wattjes, M. P. (2011). Visual assessment of posterior atrophy

development of a MRI rating scale. *European Radiology*, 21(12), 2618–2625.
<https://doi.org/10.1007/s00330-011-2205-4>.

Kogure, D., Matsuda, H., Ohnishi, T., Asada, T., Uno, M., Kunihiro, T., Nakano, S., & Takasaki, M. (2000). Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 41(7), 1155–1162.

Komatsu, J., Samuraki, M., Nakajima, K., Arai, H., Arai, H., Arai, T., Asada, T., Fujishiro, H., Hanyu, H., Iizuka, O., Iseki, E., Kashihara, K., Kosaka, K., Maruno, H., Mizukami, K., Mizuno, Y., Mori, E., Nakamura, H., Nakano, S., Nakashima, K., ... Yamada, M. (2018). ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy for the diagnosis of DLB: a multicentre 3-year follow-up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 89(11), 1167–1173. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317398>.

Kosaka K. (2014). Latest concept of Lewy body disease. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(6), 391–394. <https://doi.org/10.1111/pcn.12179>.

Kosaka, K., Matsushita, M., Oyanagi, S., & Mehraein, P. (1980). *Seishin shinkeigaku zasshi = Psychiatria et Neurologia Japonica*, 82(5), 292–311.

Koychev, I., Hofer, M., & Friedman, N. (2020). Correlation of Alzheimer Disease Neuropathologic Staging with Amyloid and Tau Scintigraphic Imaging Biomarkers. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 61(10), 1413–1418.
<https://doi.org/10.2967/jnumed.119.230458>.

- Krishnan, P., & Hawranik, P. (2008). Diagnosis and management of geriatric insomnia: a guide for nurse practitioners. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 20(12), 590-599.
- Kua, E. H., Ho, E., Tan, H. H., Tsoi, C., Thng, C., & Mahendran, R. (2014). The natural history of dementia. *Psychogeriatrics: the Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 14(3), 196–201. <https://doi.org/10.1111/psyg.12053>.
- Kumar, A., Sidhu, J., Goyal, A., & Tsao, J. W. (2021). Alzheimer Disease. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Lanctôt, K. L., Herrmann, N., & Mazzotta, P. (2001). Role of serotonin in the behavioral and psychological symptoms of dementia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 13(1), 5-21.
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). The functional assessment in rehabilitation of elderly people: Self maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *Gerontologist*, 9, 179-186.
- Lee, H., Cooney, J. M., & Lawlor, B. A. (1994). The use of risperidone, an atypical neuroleptic, in Lewy body disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 9(5), 415-417.
- Leverenz, J. B., Hamilton, R., Tsuang, D. W., Schantz, A., Vavrek, D., Larson, E. B., Kukull, W. A., Lopez, O., Galasko, D., Masliah, E., Kaye, J., Woltjer, R., Clark, C., Trojanowski, J. Q., & Montine, T. J. (2008). Empiric refinement of the pathologic assessment of Lewy-related pathology in the dementia patient. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, 18(2), 220–224. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00117.x>.

- Lindestam Arlehamn, C. S., Garretti, F., Sulzer, D., & Sette, A. (2019). Roles for the adaptive immune system in Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Current Opinion in Immunology*, *59*, 115–120. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.07.004>.
- Lippmann, S., & Perugula, M. L. (2016). Delirium or Dementia?. *Innovations in Clinical Neuroscience*, *13*(9-10), 56–57.
- Lo R. Y. (2017). The borderland between normal aging and dementia. *Ci ji yi xue za zhi* = *Tzu-chi Medical Journal*, *29*(2), 65–71. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_18_17.
- Lobotesis, K., Fenwick, J. D., Phipps, A., Ryman, A., Swann, A., Ballard, C., McKeith, I. G., & O'Brien, J. T. (2001). Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology*, *56*(5), 643–649. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.5.643>.
- Logsdon, R. G., Pike, K. C., McCurry, S. M., Hunter, P., Maher, J., Snyder, L., & Teri, L. (2010). Early-stage memory loss support groups: outcomes from a randomized controlled clinical trial. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, *65*(6), 691–697. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbq054>.
- Lövdén, M., Xu, W., & Wang, H. X. (2013). Lifestyle change and the prevention of cognitive decline and dementia: what is the evidence?. *Current Opinion in Psychiatry*, *26*(3), 239–243. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835f4135>.
- Lucetti, C., Logi, C., Del Dotto, P., Berti, C., Ceravolo, R., Baldacci, F., Dolciotti, C., Gambaccini, G., Rossi, G., & Bonuccelli, U. (2010). Levodopa response in

dementia with lewy bodies: a 1-year follow-up study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 16(8), 522–526. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.06.004>

Lyketsos, C. G., Carrillo, M. C., Ryan, J. M., Khachaturian, A. S., Trzepacz, P., Amatniek, J., Cedarbaum, J., Brashear, R., & Miller, D. S. (2011). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*, 7(5), 532–539. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.2410>.

Mahul-Mellier, A. L., Burtscher, J., Maharjan, N., Weerens, L., Croisier, M., Kuttler, F., Leleu, M., Knott, G. W., & Lashuel, H. A. (2020). The process of Lewy body formation, rather than simply α -synuclein fibrillization, is one of the major drivers of neurodegeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(9), 4971–4982. <https://doi.org/10.1073/pnas.1913904117>.

Masters, C. L., Bateman, R., Blennow, K., Rowe, C. C., Sperling, R. A., & Cummings, J. L. (2015). Alzheimer's disease. *Nature reviews. Disease Primers*, 1, 15056. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.56>.

Matar, E., Shine, J. M., Halliday, G. M., & Lewis, S. (2020). Cognitive fluctuations in Lewy body dementia: towards a pathophysiological framework. *Brain: a Journal of Neurology*, 143(1), 31–46. <https://doi.org/10.1093/brain/awz311>.

Mayeux, R., & Stern, Y. (2012). Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(8), a006239. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006239>.

McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J., Attems, J., Ballard, C. G., Bayston, A., Beach, T. G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni, L., Bras, J., Brundin, P., Burn, D., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., ... Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, *89*(1), 88–100.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>.

McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., Cummings, J., Duda, J. E., Lippa, C., Perry, E. K., Aarsland, D., Arai, H., Ballard, C. G., Boeve, B., Burn, D. J., Costa, D., Del Ser, T., Dubois, B., Galasko, D., Gauthier, S., ... Consortium on DLB (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, *65*(12), 1863–1872.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1>.

McKeith, I. G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E. K., Dickson, D. W., Hansen, L. A., Salmon, D. P., Lowe, J., Mirra, S. S., Byrne, E. J., Lennox, G., Quinn, N. P., Edwardson, J. A., Ince, P. G., Bergeron, C., Burns, A., Miller, B. L., Lovestone, S., Collerton, D., Jansen, E. N., ... Perry, R. H. (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, *47*(5), 1113–1124.
<https://doi.org/10.1212/wnl.47.5.1113>.

McKeith, I., Fairbairn, A., Perry, R., Thompson, P., & Perry, E. (1992). Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *British Medical Journal*, *305*(6855), 673-678.

- McKeith, I., O'Brien, J., Walker, Z., Tatsch, K., Booi, J., Darcourt, J., Padovani, A., Giubbini, R., Bonuccelli, U., Volterra, D., Holmes, C., Kemp, P., Tabet, N., Meyer, I., Reining, C., & DLB Study Group (2007). Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *The Lancet. Neurology*, *6*(4), 305–313. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70057-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70057-1).
- Melis, R., Haaksma, M. L., & Muniz-Terrera, G. (2019). Understanding and predicting the longitudinal course of dementia. *Current Opinion in Psychiatry*, *32*(2), 123–129. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000482>.
- Mendoza-Velásquez, J. J., Flores-Vázquez, J. F., Barrón-Velázquez, E., Sosa-Ortiz, A. L., Illigens, B. W., & Siepmann, T. (2019). Autonomic Dysfunction in α -Synucleinopathies. *Frontiers in Neurology*, *10*, 363. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00363>.
- Merdes, A. R., Hansen, L. A., Jeste, D. V., Galasko, D., Hofstetter, C. R., Ho, G. J., Thal, L. J., & Corey-Bloom, J. (2003). Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. *Neurology*, *60*(10), 1586–1590. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000065889.42856.f2>.
- Metitieri, T., Zanetti, O., Geroldi, C., Frisoni, G. B., De Leo, D., Buono, M. D., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (2001). Reality Orientation Therapy to delay outcomes of progression in patients with dementia. A retrospective study. *Clinical Rehabilitation*, *15*(5), 471–478. <https://doi.org/10.1191/026921501680425199>
- Mitolo, M., Salmon, D. P., Gardini, S., Galasko, D., Grossi, E., & Caffarra, P. (2014). The new Qualitative Scoring MMSE Pentagon Test (QSPT) as a valid screening tool between autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's

- disease. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 39(4), 823–832.
<https://doi.org/10.3233/JAD-131403>.
- Molloy, S. A., McKeith, I. G., O'Brien, J. T., & Burn, D. J. (2005). The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(9), 1200-1203.
- Molloy, S. A., Rowan, E. N., O'Brien, J. T., McKeith, I. G., Wesnes, K., & Burn, D. J. (2006). Effect of levodopa on cognitive function in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(12), 1323–1328.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.098079>
- Moore, S., Sandman, C. A., McGrady, K., & Patrick Kesslak, J. (2001). Memory training improves cognitive ability in patients with dementia. *Neuropsychological Rehabilitation*, 11(3-4), 245-261.
- Mu, Y., & Gage, F. H. (2011). Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*, 6, 85.
<https://doi.org/10.1186/1750-1326-6-85>.
- Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J.L., & Chertkow, H. (2005), The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53, 695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
- Neal, M., & Wright, P. B. (2003). Validation therapy for dementia. *Cochrane database of systematic reviews*, (3).

- Nucci, M., Mapelli, D., & Mondini, S. (2012). Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clinical and Experimental Research*, 24(3), 218-226.
- NYU Langone Health. Natural History of Synucleinopathies. *Good Clinical Practice network*. <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT01799915>.
- Orrell, M., Yates, L., Leung, P., Kang, S., Hoare, Z., Whitaker, C., ... & Orgeta, V. (2017). The impact of individual Cognitive Stimulation Therapy (iCST) on cognition, quality of life, caregiver health, and family relationships in dementia: A randomised controlled trial. *PLoS medicine*, 14(3), e1002269.
- O'Brien, J. T., Erkinjuntti, T., Reisberg, B., Roman, G., Sawada, T., Pantoni, L., Bowler, J. V., Ballard, C., DeCarli, C., Gorelick, P. B., Rockwood, K., Burns, A., Gauthier, S., & DeKosky, S. T. (2003). Vascular cognitive impairment. *The Lancet. Neurology*, 2(2), 89–98. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00305-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00305-3).
- O'Connor, D., Ames, D., Gardner, B., & King, M. (2009). Psychosocial treatments of behavior symptoms in dementia: A systematic review of reports meeting quality standards. *International Psychogeriatrics*, 21(2), 225-240. doi:10.1017/S1041610208007588
- Okazaki, H., Lipkin, L. E., & Aronson, S. M. (1961). Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriparesis in flexion. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 20, 237–244. <https://doi.org/10.1097/00005072-196104000-00007>.
- Olney, N. T., Spina, S., & Miller, B. L. (2017). Frontotemporal Dementia. *Neurologic Clinics*, 35(2), 339–374. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.01.008>.

- Ooms, S., & Ju, Y. E. (2016). Treatment of sleep disorders in dementia. *Current Treatment Options in Neurology*, *18*(9), 1-17.
- Orimo, S., Uchihara, T., Nakamura, A., Mori, F., Kakita, A., Wakabayashi, K., & Takahashi, H. (2008). Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain : a Journal of Neurology*, *131*(Pt 3), 642–650. <https://doi.org/10.1093/brain/awm302>.
- Papagno, C., & Bolognini, N. (a cura di) (2020). *Neuropsicologia delle demenze*. Il Mulino.
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology*, *60*, 173–196. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656>
- Patterson, L., Rushton, S. P., Attems, J., Thomas, A. J., & Morris, C. M. (2019). Degeneration of dopaminergic circuitry influences depressive symptoms in Lewy body disorders. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, *29*(4), 544–557. <https://doi.org/10.1111/bpa.12697>
- Perl, D. P. (2010). Neuropathology of Alzheimer's disease. *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York*, *77*(1), 32–42. <https://doi.org/10.1002/msj.20157>.
- Petersen R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>.

- Pfeiffer E. (1975). A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, 23(10), 433–441. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1975.tb00927.x>
- Phinney, A., Chaudhury, H., & O’connor, D. L. (2007). Doing as much as I can do: The meaning of activity for people with dementia. *Aging and Mental Health*, 11(4), 384-393.
- Pinheiro, D. (2008). Anticonvulsant mood stabilizers in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). *L'encephale*, 34(4), 409-415.
- Podcasy, J. L., & Epperson, C. N. (2016). Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(4), 437–446. doi: 10.31887/DCNS.2016.18.4/cepperson
- Portet, F., Ousset, P. J., Visser, P. J., Frisoni, G. B., Nobili, F., Scheltens, P., Vellas, B., Touchon, J., & MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease (EADC) (2006). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(6), 714–718. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.085332>.
- Pyo, I. S., Yun, S., Yoon, Y. E., Choi, J. W., & Lee, S. J. (2020). Mechanisms of Aging and the Preventive Effects of Resveratrol on Age-Related Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(20), 4649. <https://doi.org/10.3390/molecules25204649>.
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., van Swieten, J. C., Seelaar, H., Dopper, E. G., Onyike, C. U., Hillis, A. E.,

- Josephs, K. A., Boeve, B. F., Kertesz, A., Seeley, W. W., Rankin, K. P., Johnson, J. K., Gorno-Tempini, M. L., Rosen, H., Prioleau-Latham, C. E., ... Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain: a Journal of Neurology*, *134*(Pt 9), 2456–2477. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, *8*(3), 271-276.
- Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology*, *88*(4), 640–651. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024>.
- Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews. Neurology*, *7*(3), 137–152. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.2>.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, *17*(3), 177-182.
- Rezaie, P., Cairns, N. J., Chadwick, A., & Lantos, P. L. (1996). Lewy bodies are located preferentially in limbic areas in diffuse Lewy body disease. *Neuroscience Letters*, *212*(2), 111–114. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(96\)12775-0](https://doi.org/10.1016/0304-3940(96)12775-0).
- Ricciarelli, R., & Fedele, E. (2017). The Amyloid Cascade Hypothesis in Alzheimer's Disease: It's Time to Change Our Mind. *Current Neuropharmacology*, *15*(6), 926–935. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170116143743>.

- Román G. C. (2003). Stroke, cognitive decline and vascular dementia: the silent epidemic of the 21st century. *Neuroepidemiology*, 22(3), 161–164. <https://doi.org/10.1159/000069885>.
- Rosen, W. G. (1980). Verbal fluency in aging and dementia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 2(2), 135-146.
- Rosen, W. G., Mohs, R. C., & Davis, K. L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, 141(11), 1356–1364. <https://doi.org/10.1176/ajp.141.11.1356>
- Sabattoli, F., Boccardi, M., Galluzzi, S., Treves, A., Thompson, P. M., Frisoni, G. B. (2008). Hippocampal shape differences in dementia with Lewy bodies. *Neuroimage*, 41(3), 699–705.
- Salardini A. (2019). An Overview of Primary Dementias as Clinicopathological Entities. *Seminars in Neurology*, 39(2), 153–166. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683445>.
- Salimi, S., Irish, M., Foxe, D., Hodges, J. R., Piguet, O., & Burrell, J. R. (2017). Can visuospatial measures improve the diagnosis of Alzheimer's disease?. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 10, 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.10.004>
- Sanford A. M. (2017). Mild Cognitive Impairment. *Clinics in Geriatric Medicine*, 33(3), 325–337. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.02.005>.
- Saranza, G. M., Whitwell, J. L., Kovacs, G. G., & Lang, A. E. (2019). Corticobasal degeneration. *International Review of Neurobiology*, 149, 87–136. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.10.014>.

- Sarazin, M., Chauviré, V., Gerardin, E., Colliot, O., Kinkingnéhun, S., de Souza, L. C., Hugonot-Diener, L., Garnero, L., Lehéricy, S., Chupin, M., & Dubois, B. (2010). The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 22(1), 285–294. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091150>.
- Satoh, A., Serita, T., Seto, M., Tomita, I., Satoh, H., Iwanaga, K., Takashima, H., & Tsujihata, M. (1999). Loss of 123I-MIBG uptake by the heart in Parkinson's disease: assessment of cardiac sympathetic denervation and diagnostic value. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 40(3), 371–375.
- Savica, R., Beach, T. G., Hentz, J. G., Sabbagh, M. N., Serrano, G. E., Sue, L. I., Dugger, B. N., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E., Caviness, J. N., Mehta, S. H., Jacobson, S. A., Belden, C. M., Davis, K. J., Zamrini, E., Shprecher, D. R., & Adler, C. H. (2019). Lewy body pathology in Alzheimer's disease: A clinicopathological prospective study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 139(1), 76–81. <https://doi.org/10.1111/ane.13028>.
- Scheff, S. W., Price, D. A., Ansari, M. A., Roberts, K. N., Schmitt, F. A., Ikonovic, M. D., & Mufson, E. J. (2015). Synaptic change in the posterior cingulate gyrus in the progression of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 43(3), 1073–1090. <https://doi.org/10.3233/JAD-141518>
- Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H. C., Vermersch, P., Kuiper, M., Steinling, M., Wolters, E. C., & Valk, J. (1992). Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic

value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55(10), 967–972. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.10.967>.

Schneider, L. S. (2013). Alzheimer disease pharmacologic treatment and treatment research. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 19(2), 339-357.

Schuff, N., Woerner, N., Boreta, L., Kornfield, T., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Thompson, P. M., Jack, C. R., Jr, Weiner, M. W., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2009). MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. *Brain : a Journal of Neurology*, 132(Pt 4), 1067–1077. <https://doi.org/10.1093/brain/awp007>.

Scocco P., & Trabucchi M. (2007). *Counselling psicologico e psichiatrico nelle case di riposo. Vivere e lavorare nelle strutture per anziani*. Centro Scientifico Editore.

Sezgin, M., Bilgic, B., Tinaz, S., & Emre, M. (2019). Parkinson's Disease Dementia and Lewy Body Disease. *Seminars in Neurology*, 39(2), 274–282. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1678579>.

Shea, C., MacKnight, C., & Rockwood, K. (1998). Donepezil for treatment of dementia with Lewy bodies: a case series of nine patients. *International Psychogeriatrics*, 10(3), 229-238.

Shiwach R. (1994). Psychopathology in Huntington's disease patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90(4), 241–246. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb01587.x>.

- Sink, K. M., Holden, K. F., & Yaffe, K. (2005). Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA*, *293*(5), 596–608. <https://doi.org/10.1001/jama.293.5.596>.
- Sink, K. M., Holden, K. F., & Yaffe, K. (2005). Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *Jama*, *293*(5), 596-608.
- Skowronek, C., Zange, L., & Lipp, A. (2019). Cardiac 123I-MIBG Scintigraphy in Neurodegenerative Parkinson Syndromes: Performance and Pitfalls in Clinical Practice. *Frontiers in Neurology*, *10*, 152. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00152>.
- Smallfield, S., & Heckenlaible, C. (2017). Effectiveness of occupational therapy interventions to enhance occupational performance for adults with Alzheimer's disease and related major neurocognitive disorders: a systematic review. *The American Journal of Occupational Therapy*, *71*(5), 7105180010p1-7105180010p9.
- Smith, G. S. (2013). Aging and neuroplasticity. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *15*(1), 3–5. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2013.15.1/gsmith>.
- Snowdon, D. A., & Nun Study (2003). Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Annals of Internal Medicine*, *139*(5 Pt 2), 450–454. https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-5_part_2-200309021-00014.
- Spano, M., Signorelli, M., Vitaliani, R., Aguglia, E., & Giometto, B. (2015). The possible involvement of mitochondrial dysfunctions in Lewy body dementia: a systematic

review. *Functional Neurology*, 30(3), 151–158.
<https://doi.org/10.11138/fneur/2015.30.3.151>.

Spector, A., Davies, S., Woods, B., & Orrell, M. (2000). Reality orientation for dementia: a systematic review of the evidence of effectiveness from randomized controlled trials. *The Gerontologist*, 40(2), 206-212.

Spillantini, M., Schmidt, M., Lee, VY. *et al.* α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature* **388**, 839–840 (1997). <https://doi.org/10.1038/42166>.

Spinnler, H. (1987). Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *Ital J Neurol Sci*, 6, 21-120.

Stampanoni Bassi, M., Iezzi, E., Gilio, L., Centonze, D., & Buttari, F. (2019). Synaptic Plasticity Shapes Brain Connectivity: Implications for Network Topology. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(24), 6193. <https://doi.org/10.3390/ijms20246193>

Sturrock, A., & Leavitt, B. R. (2010). The clinical and genetic features of Huntington disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 23(4), 243–259. <https://doi.org/10.1177/0891988710383573>.

Surendranathan, A., & O'Brien, J. T. (2018). Clinical imaging in dementia with Lewy bodies. *Evidence-based Mental Health*, 21(2), 61–65. <https://doi.org/10.1136/eb-2017-102848>.

Tabak, R., Aquije, G., & Fisher, B. E. (2013). Aerobic exercise to improve executive function in Parkinson disease: a case series. *Journal of Neurologic Physical Therapy : JNPT*, 37(2), 58–64. <https://doi.org/10.1097/NPT.0b013e31829219bc>

- Tanzi R. E. (2012). The genetics of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(10), a006296. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006296>.
- Testad, I., Corbett, A., Aarsland, D., Lexow, K., Fossey, J., Woods, B., & Ballard, C. (2014). The value of personalized psychosocial interventions to address behavioral and psychological symptoms in people with dementia living in care home settings: A systematic review. *International Psychogeriatrics*, 26(7), 1083-1098. doi:10.1017/S1041610214000131
- Texidó, L., Martín-Satué, M., Alberdi, E., Solsona, C., & Matute, C. (2011). Amyloid β peptide oligomers directly activate NMDA receptors. *Cell calcium*, 49(3), 184-190.
- Thal, D. R., Beach, T. G., Zhanette, M., Heurling, K., Chakrabarty, A., Ismail, A., Smith, A. P., & Buckley, C. (2015). [(18)F]flutemetamol amyloid positron emission tomography in preclinical and symptomatic Alzheimer's disease: specific detection of advanced phases of amyloid- β pathology. *Alzheimer's & Dementia : the Journal of the Alzheimer's Association*, 11(8), 975–985. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.018>.
- Thal, D. R., Rüb, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002). Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, 58(12), 1791–1800. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.12.1791>.
- Tisher, A., & Salardini, A. (2019). A Comprehensive Update on Treatment of Dementia. *Seminars in Neurology*, 39(2), 167–178. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683408>.

- Tomaszewski Farias, S., Schmitter-Edgecombe, M., Weakley, A., Harvey, D., Denny, K. G., Barba, C., ... & Willis, S. (2018). Compensation strategies in older adults: association with cognition and everyday function. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*®, 33(3), 184-191.
- Tounsi, H., Deweer, B., Ergis, A. M., Van der Linden, M., Pillon, B., Michon, A., & Dubois, B. (1999). Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 13(1), 38–46. <https://doi.org/10.1097/00002093-199903000-00006>.
- Tounsi, H., Deweer, B., Ergis, A. M., Van der Linden, M., Pillon, B., Michon, A., & Dubois, B. (1999). Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 13(1), 38–46. <https://doi.org/10.1097/00002093-199903000-00006>.
- Truzzi, A., Valente, L., Ulstein, I., Engelhardt, E., Laks, J., & Engedal, K. (2012). Burnout in familial caregivers of patients with dementia. *Rev Bras Psiquiatr*, 34, 405-412.
- Tsuang, D., Leverenz, J. B., Lopez, O. L., Hamilton, R. L., Bennett, D. A., Schneider, J. A., Buchman, A. S., Larson, E. B., Crane, P. K., Kaye, J. A., Kramer, P., Woltjer, R., Trojanowski, J. Q., Weintraub, D., Chen-Plotkin, A. S., Irwin, D. J., Rick, J., Schellenberg, G. D., Watson, G. S., Kukull, W., ... Zabetian, C. P. (2013). APOE ε4 increases risk for dementia in pure synucleinopathies. *JAMA Neurology*, 70(2), 223–228. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.600>.
- van Hoof, J., Kort, H. S., van Waarde, H., & Blom, M. M. (2010). Environmental interventions and the design of homes for older adults with dementia: an

overview. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*®, 25(3), 202-232.

Van Marum, R. J. (2009). Update on the use of memantine in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 5, 237.

van Oostveen, W. M., & de Lange, E. (2021). Imaging Techniques in Alzheimer's Disease: A Review of Applications in Early Diagnosis and Longitudinal Monitoring. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 2110. <https://doi.org/10.3390/ijms22042110>.

Vieira, R. T., Caixeta, L., Machado, S., Silva, A. C., Nardi, A. E., Arias-Carrión, O., & Carta, M. G. (2013). Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health : CP & EMH*, 9, 88–95. <https://doi.org/10.2174/1745017901309010088>.

Vik-Mo, A. O., Giil, L. M., Borda, M. G., Ballard, C., & Aarsland, D. (2020). The individual course of neuropsychiatric symptoms in people with Alzheimer's and Lewy body dementia: 12-year longitudinal cohort study. *The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science*, 216(1), 43–48. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.195>.

Villemagne, V. L., Pike, K. E., Chételat, G., Ellis, K. A., Mulligan, R. S., Bourgeat, P., Ackermann, U., Jones, G., Szoëke, C., Salvado, O., Martins, R., O'Keefe, G., Mathis, C. A., Klunk, W. E., Ames, D., Masters, C. L., & Rowe, C. C. (2011). Longitudinal assessment of A β and cognition in aging and Alzheimer disease. *Annals of Neurology*, 69(1), 181–192. <https://doi.org/10.1002/ana.22248>.

- Walker, Z., Allen, R. L., Shergill, S., & Katona, C. L. (1997). Neuropsychological performance in Lewy body dementia and Alzheimer's disease. *The British journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science*, *170*, 156–158. <https://doi.org/10.1192/bjp.170.2.156>.
- Wall, M., & Duffy, A. (2010). The effects of music therapy for older people with dementia. *British Journal of Nursing*, *19*(2), 108-113.
- Wang, R., & Reddy, P. H. (2017). Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *57*(4), 1041–1048. <https://doi.org/10.3233/JAD-160763>.
- Watson, R., Blamire, A. M., & O'Brien, J. T. (2009). Magnetic resonance imaging in lewy body dementias. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *28*(6), 493–506. <https://doi.org/10.1159/000264614>.
- Whitehouse P. J. (1986). The concept of subcortical and cortical dementia: another look. *Annals of Neurology*, *19*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1002/ana.410190102>.
- Whitwell, J. L., Jack, C. R., Jr, Przybelski, S. A., Parisi, J. E., Senjem, M. L., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Dickson, D. W., & Josephs, K. A. (2011). Temporoparietal atrophy: a marker of AD pathology independent of clinical diagnosis. *Neurobiology of Aging*, *32*(9), 1531–1541. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.10.012>.
- Williams, A. K. (2005). Motivation and dementia. *Topics in Geriatric Rehabilitation*, *21*(2), 123-126.
- Wimo, A., Jönsson, L., Bond, J., Prince, M., Winblad, B., & Alzheimer Disease International (2013). The worldwide economic impact of dementia

2010. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*, 9(1), 1–11.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.006>.

Woodruff, B. K., Graff-Radford, N. R., Ferman, T. J., Dickson, D. W., DeLucia, M. W., Crook, J. E., Arvanitakis, Z., Brassler, S., Waters, C., Barker, W., & Duara, R. (2006). Family history of dementia is a risk factor for Lewy body disease. *Neurology*, 66(12), 1949–1950. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219812.20616.b3>.

Woods, B., Thorgrimsen, L., Spector, A., Royan, L., & Orrell, M. (2006). Improved quality of life and cognitive stimulation therapy in dementia. *Aging and Mental Health*, 10(3), 219-226.

Xu, W., Marseglia, A., Ferrari, C., & Wang, H. (2013). Alzheimer's Disease: A Clinical Perspective. In U. Kishore (Eds), *Neurodegenerative Diseases*, IntechOpen Editore.

Yamada, M., Komatsu, J., Nakamura, K., Sakai, K., Samuraki-Yokohama, M., Nakajima, K., & Yoshita, M. (2020). Diagnostic Criteria for Dementia with Lewy Bodies: Updates and Future Directions. *Journal of Movement Disorders*, 13(1), 1–10. <https://doi.org/10.14802/jmd.19052>.

Yoshimura, M. (1983). Cortical changes in the parkinsonian brain: a contribution to the delineation of "diffuse Lewy body disease". *Journal of Neurology*, 229(1), 17–32. <https://doi.org/10.1007/BF00313493>

Yoshita, M., Taki, J., & Yamada, M. (2001). A clinical role for [(123)I]MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and

dementia with Lewy bodies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 71(5), 583–588. <https://doi.org/10.1136/jnnp.71.5.583>.

Yue, W., Ji, Y. (2015). A 100-year history of dementia with Lewy bodies. *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery*. 15(7), 514-517. doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.07.003.

Zabihi, S., Whitfield, T., & Walker, Z. (2021). SPECT/PET Findings in Dementia with Lewy Bodies. In: Dierckx R.A.J.O., Otte, A., de Vries, E. F. J., van Waarde, A., Leenders, K.L. (eds) *PET and SPECT in Neurology* (pp. 515-561). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-53168-3_17.

Zaccai, J., McCracken, C., Brayne, C. (2005). A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies, *Age and Ageing*, 34(6), 561–566. <https://doi.org/10.1093/ageing/afi190>

Zarit, S. H., & Zarit, J. M. (1982). Families under stress: Interventions for caregivers of senile dementia patients. *Psychotherapy: Theory, Research & Practice*, 19(4), 461.

SITOGRAFIA

Alzheimer's Disease International, 2020. <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2020/>).

Ingelsson, M. (2016). https://www.researchgate.net/figure/Neuropathology-of-Lewy-body-disorders-Lewy-bodies-and-Lewy-neurites-arrows-in_fig4_307626322

Today's Geriatric Medicine. News and insight for professionals in elder care. https://www.todaysgeriatricmedicine.com/news/ex_012511_01.shtml

Ringrazio chi c'è sempre stato, perché mi ha sostenuto.

Ringrazio chi è arrivato ed è rimasto, perché ci ha creduto e mi ha spronato.

Ringrazio chi se ne è andato, perché qualcosa mi ha comunque lasciato.