



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA  
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL SISTEMA NERVOSO E DEL  
COMPORAMENTO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOLOGIA

DEMENTIA A CORPI DI LEWY: REVISIONE DELLA  
LETTERATURA SU DIAGNOSI, TRATTAMENTI E  
RUOLO DEL CAREGIVER

RELATORE:  
Prof.ssa Gabriella BOTTINI

CORRELATORE:  
Prof.ssa Elena SACILOTTO

Tesi di Laurea di:  
Maria LAZZARA  
Matricola n°: 522550

Anno Accademico 2023/2024

# Indice

<i>Abstract</i> .....	3
<i>Introduzione</i> .....	5
<b>1. Le demenze</b> .....	5
1.2 I diversi tipi di demenza .....	7
1.3 MCI e demenza.....	22
1.4 Dal sospetto al trattamento: il processo diagnostico.....	23
1.5 Il ruolo dei caregiver .....	25
1.6 Introduzione alla demenza a corpi di Lewy.....	28
<i>Metodi</i> .....	29
<i>Risultati</i> .....	32
<b>2. Demenza a corpi di Lewy</b> .....	32
2.1 Epidemiologia.....	34
2.2 Evoluzione dei consensi diagnostici .....	34
2.3 Nosografia .....	39
2.4 Sintomi .....	41
2.5 Diagnosi differenziale .....	46
2.6 Valutazione neuropsicologica: metodologie di screening e di assessment per la demenza a corpi di Lewy.....	49
2.7 Tecniche di Imaging.....	55
2.8 Trattamento della demenza a corpi di Lewy .....	56
<b>3. Il ruolo dei caregiver nell'assistenza ai soggetti con demenza: sfide, strategie di supporto e burden</b> .....	62
3.1 Dati demografici.....	63
3.2 Le sfide dei caregiver informali nella cura delle demenze.....	63

<b>3.3 Caregiver Burden (CB): definizione e strumenti di misurazione .....</b>	<b>66</b>
<b>3.4 Strategie di supporto per ridurre il caregiver burden.....</b>	<b>69</b>
<b><i>Discussione .....</i></b>	<b>72</b>
<b><i>Conclusione.....</i></b>	<b>76</b>
<b><i>Limiti.....</i></b>	<b>77</b>
<b><i>Prospettive future .....</i></b>	<b>78</b>
<b><i>Bibliografia .....</i></b>	<b>79</b>
<b><i>Ringraziamenti .....</i></b>	<b>100</b>

## Abstract

La *Demenza a Corpi di Lewy (LBD)* è una malattia neurodegenerativa con andamento graduale e progressivo. Lo scopo principale di questo lavoro di tesi è descrivere la malattia ponendo l'attenzione ai sintomi cognitivi, neuropsichiatrici e motori. La gestione della LBD è spesso complessa a causa della sovrapposizione sintomatologica con altre patologie. Questa revisione ha come obiettivo quello di delineare i vari approcci terapeutici, che conducono alla scelta di un trattamento adeguato e alla descrizione dell'importanza del caregiver per migliorare la qualità di vita del paziente.

La selezione degli articoli è stata svolta tramite Pubmed e Google Scholar, oltre alla consultazione di test universitari e siti web accreditati. I criteri di inclusione per la scelta degli articoli comprendono: articoli in lingua italiana e inglese; articoli che trattano di studi di ricerca sul tema della LBD. Sono stati considerati rilevanti 111 studi.

È emerso come l'utilizzo di strumenti diagnostici quali *test* e *tecniche di imaging* e, un approccio multidisciplinare possono essere fondamentali per una diagnosi precoce, per differenziare la LBD dalle altre forme di demenza e per la scelta di un trattamento adeguato. Inoltre, viene posta l'attenzione all'importanza del caregiver nella quotidianità del paziente e come un sovraccarico assistenziale possa portare allo sviluppo del "*caregiver burden (CB)*"; condizione rilevabile attraverso l'utilizzo di strumenti, al fine di ridurre il sovraccarico psico-fisico.

Nonostante un'attenta valutazione del paziente e la messa in atto di interventi psicosociali consoni, che permettono una diagnosi precoce è necessario un rafforzamento della ricerca clinica e diagnostica per rendere efficaci i trattamenti e semplificarne l'utilizzo in ambito clinico.

**Parole chiave:** *Demenza a corpi di Lewy, criteri diagnostici, sintomi, test, tecniche di imaging, trattamento, ruolo del caregiver, caregiver burden, diagnosi precoce.*

## **Abstract**

Lewy body dementia (LBD) is a neurodegenerative condition characterized by a slow and progressive course. This thesis aims to provide a comprehensive description of the disease, with a focus on its cognitive, neuropsychiatric and motor symptoms. The management of LBD is complex due to its symptomatic overlap with other disorders. This review seeks to explore the range of therapeutic strategies available, highlighting the process for selecting appropriate treatments, as well as emphasizing the pivotal role of caregivers in enhancing the patient's quality of life.

The literature review was conducted using PubMed, Google Scholar and other verified academic sources. Inclusion criteria for selecting articles include: articles in Italian and English, and those focusing on research related to LBD. A total of 111 studies were deemed relevant for this analysis.

The analysis conducted showed that the use of diagnostic tools such as tests and imaging techniques, and a multidisciplinary approach can be fundamental for an early diagnosis, to differentiate LBD from other forms of dementia and to choose an appropriate treatment. Additionally, the importance of the caregiver in the patient's day-to-day life is underscored, particularly concerning the concept of "caregiver burden" (CB). This condition, characterized by psychological and physical stress, can be assessed through specific tools to mitigate its effects.

Despite careful patient assessment and implementation of appropriate psychosocial interventions, that allow for early diagnosis strengthening clinical and diagnostic research is needed to make treatments effective and simplify their use in the clinical setting.

**Keywords:** Lewy body dementia, diagnostic criteria, symptoms, tests, imaging techniques, treatment, caregiver role, caregiver burden, early diagnosis.

# Introduzione

## 1. Le demenze

*“La demenza non cancella il passato,  
ma ruba il futuro.”*

***Helen Rochford Brennan***

L'età senile rappresenta il periodo della vita in cui si possono presentare i segnali di malattie degenerative a livello del Sistema Nervoso Centrale (SNC), spesso caratterizzate da un deterioramento cognitivo (Stracciari et al., 2016).

Il termine *demenza* deriva dal latino *dementia* che significa “senza mente”, ovvero un termine “ombrello” che comprende varie forme di disturbi, con caratteristiche differenti.

Quando parliamo di *deterioramento cognitivo* o *demenza*, ci si riferisce ad una sindrome degenerativa caratterizzata da deterioramento progressivo e cronico *delle funzioni cognitive, comprendente la memoria, giudizio critico, linguaggio, pensiero astratto, con normali condizioni di vigilanza, tale da compromettere la funzionale autonomia nella vita quotidiana* (Vallar & Papagno, 2018).

È importante distinguere e non confondere il deterioramento cognitivo sia dalle *oligofrenie* che dal *delirium*:

- Con il termine *oligofrenie* facciamo riferimento a patologie già preesistenti sin dalla nascita. Queste compromettono il normale funzionamento e sviluppo delle funzioni cognitive;
- Il *delirium* è uno stato transitorio di durata limitata, che può variare da poche ore al massimo di 1-2 giorni, legato a condizioni acute di sofferenza cerebrale (traumi, infezioni, squilibri tossico-metabolici).

Nel DSM-5- TR, le demenze, rientrano all'interno dei disturbi neurocognitivi, questo perché il disturbo primario si manifesta a livello del funzionamento cognitivo. I criteri principali per poter fare diagnosi di demenza sono:

«A. Evidenza di un significativo declino cognitivo da un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi (attenzione complessa, funzione esecutiva, apprendimento e memoria, linguaggio, funzione percettivo-motoria o cognizione sociale) basata su:

1) Preoccupazione dell'individuo, di un informatore attendibile o del clinico che vi è stato un significativo declino delle funzioni cognitive; e

2)Una significativa compromissione della performance cognitiva, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati o, in loro assenza, da un'altra valutazione clinica quantificata.

B. I deficit cognitivi interferiscono con l'indipendenza nelle attività quotidiane (per es., come minimo, i soggetti necessitano di assistenza nelle attività strumentali complesse della vita quotidiana, come pagare le bollette o gestire i farmaci).

C. I deficit cognitivi non si verificano esclusivamente nel contesto di un delirium.

D. I deficit cognitivi non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (per es., disturbo depressivo maggiore, schizofrenia)» (DSM-5-TR, 2023).

Le cause che possono condurre all'insorgenza di questa patologia sono molteplici, e comprendono sia malattie a carico del SNC, sia malattie o condizioni non neurologiche, che possono avere, successivamente, effetti collaterali a livello delle funzioni cerebrali.

In entrambi i casi l'effetto patogeno consiste nella perdita o nell'alterazione delle cellule nervose, sottostanti al substrato anatomico delle funzioni cognitive.

Il tipo più comune di demenza, in relazione alla popolazione mondiale, è la malattia di Alzheimer (AD) 70-75%, fronto-temporale (FTD) 5-10%, successivamente la demenza vascolare (VaD) 5-7%, seguite da demenza a corpi di Lewy (LBD) 1-2% e la malattia di Parkinson (PD) 2-3% (Vallar & Papagno, 2018).

Melis et al. (2019) affermano come il decorso clinico di qualunque tipo di demenza segue traiettorie multi-sistemiche e multidimensionali.

L'eziologia delle diverse forme di demenza spazia dai deficit cognitivi a quelli comportamentali, ma allo stesso tempo, trova però base comune nella generale fragilità del paziente, con riferimento sia all'età sia alle malattie ad esse associate. Da studi effettuati si stima che «nel 2010 nella popolazione mondiale più di 35 milioni di persone fossero affette da demenza, con una previsione di oltre 115 milioni entro il 2050» (Vallar & Papagno, 2018).

La demenza può insorgere a qualunque età, ma è molto più frequente nella popolazione anziana.

L'esordio generalmente si manifesta intorno ai 65 anni, e solo il 2-10 % ha un'insorgenza precedente. Inoltre, si ha una prevalenza maggiore nella popolazione femminile con una percentuale pari al 69%, rispetto il 3% della popolazione maschile (ATS Brescia, 2020).

Oltre alla sintomatologia cognitiva, i pazienti sperimentano anche sintomi comportamentali e psicologici, come depressione, aggressività e psicosi. Quest'ultima è soprattutto una caratteristica della *demenza a corpi di Lewy* all'esordio.

## 1.2 I diversi tipi di demenza

«I disturbi neurocognitivi maggiore e lieve (DNC) hanno dei sottotipi basati sulle entità patologiche/eziologiche note o presunte sottostanti al declino cognitivo. Questi sottotipi sono distinti sulla base di una combinazione di *decorso temporale, domini caratteristici colpiti e sintomi associati*» (DSM-5-TR, 2023).

Per alcuni sottotipi, come per esempio la malattia di Parkinson o la malattia di Huntington, la demenza costituisce una complicanza della patologia principale, così come nel caso di ictus, vasculopatia cerebrale o altro; mentre per quanto riguarda i principali sottotipi, come la demenza di Alzheimer (**AD**), demenza Fronto-Temporale (**FTD**) e la demenza a corpi di Lewy (**LBD**), le caratteristiche cliniche e patogenetiche sono legate a sintomi cognitivi e comportamentali propri della forma.

È importante fare una distinzione tra demenze primarie e secondarie:

- Le demenze *primarie* o *degenerative* si suddividono in demenze *corticali* e *sottocorticali*. Per demenze corticali intendiamo tutte quelle demenze caratterizzate da atrofia corticale; mentre per demenze sottocorticali facciamo riferimento all'alterazione di tutte quelle aree che si trovano al di sotto della corteccia cerebrale (Tisher & Salardini, 2019). (tab.1)
- Per demenze secondarie si intende quelle forme di demenza che si manifestano nel contesto di altre patologie del Sistema Nervoso Centrale come traumi, infezioni, disturbi endocrini, ... (Knopman et al., 2006). (tab.2)

Demenze primarie	
<i>Corticali</i>	<i>Sottocorticali</i>
-Demenza di Alzheimer -Demenza Fronto-Temporale -Malattia di Pick	-Malattia di Parkinson -Demenza a Corpi di Lewy -Degenerazione Cortico-Basale -Paralisi sopranucleare progressiva -Malattia di Huntington

**Tab. 1:** Suddivisione delle demenze primarie in *corticali* e *sottocorticali*.

<b>Demenze secondarie</b>
-Demenze Vascolari (demenza multiinfartuale o malattia di Biswanger)
-Idrocefalo normoteso
-Demenze tossiche
-Demenze metaboliche
-Demenze meccaniche
-Demenze infiammatorie
-Demenze neoplastiche
-Demenze da altre cause

**Tab. 2:** Alcune tipologie di demenze secondarie.

### **1.2.1 Le demenze primarie**

#### ***Malattia di Alzheimer (AD)***

Aloysius Alzheimer nasce in Germania nel 1864: si laurea presso l'università di medicina di Berlino. Nel contesto delle demenze, il suo contributo più noto è da attribuire al periodo di lavoro con Emil Kraepelin, presso la sua clinica a Monaco di Baviera; dove qualche anno dopo divenne il primario. Durante questi anni entrò in contatto con una paziente, Auguste Deter, il primo caso dimostrato di malattia di Alzheimer, alla quale in una fase iniziale venne fatta la diagnosi di "*disordine da amnesia di scrittura*".

Nel 1901, A. Deter, venne ricoverata presso il Manicomio di Francoforte, qui venne visitata da Alzheimer, interessato alle manifestazioni comportamentali della paziente. I primi sintomi erano riferibili ad un anno prima, in questa fase manifestò deliri, paranoia, insonnia, disturbi del linguaggio, deficit comportamentali e condotta irritabile. All'età di 56 anni, morì per setticemia.

Dopo la sua morte, nel 1906 al congresso che si tenne presso la Società degli Psichiatri Tedeschi, Alzheimer presentò un testo intitolato "*Una caratteristica malattia della corteccia cerebrale*", pubblicato però solo l'anno successivo nel 1907. Tra i risultati neuropatologici emersero *atrofia cerebrale generalizzata, grovigli neurofibrillari, alterazioni neurosclerotiche e placche senili*. Ma sarà successivamente Kraepelin, tre anni dopo, in un

trattato sulle demenze intitolato “*Psichiatria*”, ad introdurre il termine di “*Malattia di Alzheimer*” (Allen, 2007).

La malattia di Alzheimer (AD) è una malattia neurodegenerativa, una delle forme di demenza più comuni, con una percentuale di circa 70-75%, con esordio progressivo.

Nel 2018, l’*Alzheimer’s Disease International*, ha stimato una prevalenza di circa 50 milioni di soggetti affetti da demenza. Inoltre, questi numeri potrebbero triplicare nel 2050, con una maggiore percentuale nelle nazioni a basso e medio reddito (Scheltens et al., 2021).

I deficit principali sono relativi a *memoria, apprendimento, linguaggio e disorientamento spazio-temporale*, necessari per lo svolgimento delle attività quotidiane (Abeysinghe et al., 2020).

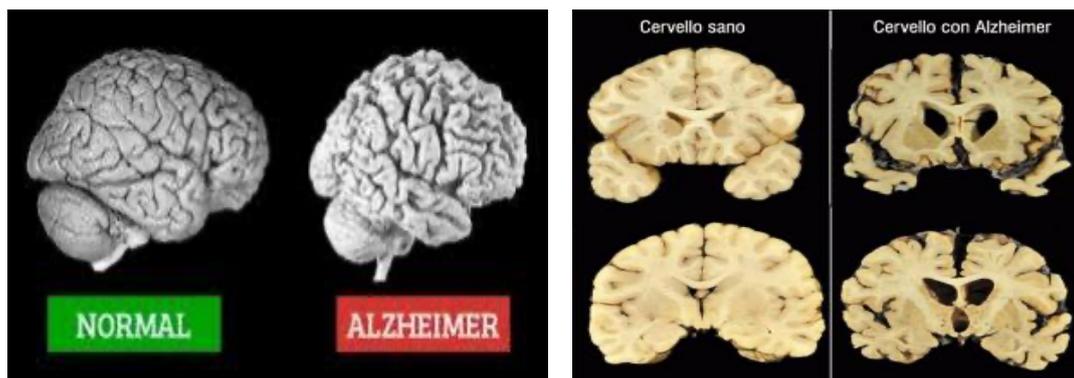
Tre sono le fasi di questa patologia, ovvero lieve, moderata e severa:

- **Lieve:** deficit di memoria episodica relativa agli eventi recenti, deficit di apprendimento, difficoltà di accesso lessicale, disorientamento topografico non frequente, difficoltà nello svolgere attività quotidiane, labilità emotiva e depressione;
- **Moderata:** disorientamento temporale e topografico, deficit di memoria, di linguaggio, alterazione degli stati attentivi, agnosia e aprassia, perdita ulteriore dell’autonomia, spesso associata ad allucinazioni e deliri e Sindrome di Capgras.
- **Severa:** sintomi cognitivi in ulteriore peggioramento, bisogno di assistenza totale nella quotidianità da parte di un caregiver, disturbi del sonno come insonnia o ipersonnia, wandering e disturbi alimentari (Vallar & Papagno, 2018).

A parte l’età, definito come uno dei fattori di rischio principali, è importante fare riferimento anche alla *storia familiare*, al *genotipo* e al *livello di scolarità*. Bisogna però mettere in risalto che il “livello di scolarità” non è un vero e proprio fattore di rischio, anzi potrebbe essere considerato come un indicatore di *riserva cognitiva*, ovvero la capacità del cervello di fronteggiare gli effetti patologici; per esempio, il livello culturale è un fattore protettivo nei confronti del deterioramento cognitivo, infatti, da evidenti studi emerge come i soggetti più colti in buona percentuale, manifestano disturbi meno rilevanti (Vallar & Papagno, 2018).

La malattia di Alzheimer ha un andamento cronico-progressivo, ma non è la causa diretta di morte; spesso la morte sopraggiunge per altre malattie ricorrenti.

Biologicamente è causata da atrofia e degenerazione a livello delle cortecce temporali e parietali, con deposito di una proteina chiamata **Beta Amiloide** nelle placche neuronali e in misura ridotta di un’altra proteina chiamata **TAU iperfosforilata** nei grovigli neurofibrillari (fig.1) (Vallar & Papagno, 2018).



**Fig. 1:** Nell'immagine viene evidenziata la differenza tra un cervello sano e un cervello con Alzheimer.

### ***Demenza fronto-temporale (FTD) e Malattia di Pick***

Arnold Pick nasce in Moravia nel 1851: si laurea presso l'università di medicina a Vienna. Nel 1875 consegue il dottorato di ricerca e diviene assistente di Carl Friedrich Otto Westphal a Berlino, qui entra in contatto con Wernicke. Questi incontri sono stati molto importanti, in quanto questi neurologi hanno influenzato il lavoro di Pick sull'afasia. Negli anni successivi ritorna a Praga, dove divenne dirigente della "scuola neuropatologica" insieme a Oskar Fischer. In questo periodo Pick pubblicò diversi articoli riguardanti *l'aprassia, agnosia, memoria, coscienza, psicosi e afasia*. Nel 1882, pubblica il suo famoso caso caratterizzato da problemi comportamentali e linguistici, con particolare atrofia asimmetrica del lobo temporale sinistro, classificato sulla base dei criteri diagnostici attuali, come *variante semantica* (svPPA). Nel 1906 ha descritto un altro paziente con disinibizione e aprassia mista, con una grave atrofia parietale-bilaterale frontale e sinistra e più moderata nel lobo temporale sinistro. Inizialmente però non si parlò di demenza Fronto- Temporale (FTD) ma venne chiamata *Malattia di Pick*. Negli anni 50-60 del XX secolo, alcuni componenti della scuola francese tra cui Escourolle, Brion e Delay iniziarono a fare una distinzione tra la demenza Fronto-Temporale e la Malattia di Pick. Quest'ultima, infatti è stata definita come una particolare forma della FTD, nella quale però si riscontrano aggregati anomali della proteina tau, chiamati "**corpi di Pick**", responsabili della morte e della disfunzione delle cellule cerebrali, che a sua volta comportano atrofia dei lobi temporali e frontali (fig.2).

In contemporanea, in Svizzera, gli scienziati Constantinidis, Richard e Tissot hanno proposto una classificazione neuropatologica in tre tipi della malattia di Pick (A, B, C), sulla base della presenza o meno dei corpi di Pick (Ulugut & Pijnenburg, 2023).

Con l'avanzare del tempo e le nuove scoperte, Lund e de Mancester, pubblicarono i primi criteri per la diagnosi della FTD suddividendola in: *variante frontale o comportamentale, afasia Progressiva Non Fluente e la variante semantica* (Pasquier et al., 2012).

Quando parliamo di degenerazione fronto-temporale si fa riferimento a diversi quadri clinici accumulati dalla perdita di neuroni, con distribuzione differente rispetto all'AD, nelle aree temporali e/o prefrontali. Questa è la seconda causa di demenza ad esordio presenile con insorgenza tra i 50 e i 60 anni, la prevalenza esatta della patologia è sconosciuta ma si può stimare tra il 5-10%.

La sintomatologia principale è caratterizzata da *alterazione della personalità e del comportamento sociale – apatia, euforia, disinibizione, dis-controllo degli impulsi, bulimia-associata a difetti neuropsicologici come compromissione del linguaggio e delle capacità esecutive e, nelle fasi iniziali relativo risparmio della memoria e delle funzioni visuo-spaziali* (Stracciari et al., 2016).

La diagnosi può essere ipotizzata in termini di probabilità, in relazione agli indicatori biologici e al profilo neuropsicologico – comportamentale.

La forma di demenza fronto-temporale più frequente è la ***variante comportamentale***, l'esordio avviene intorno ai 45-70 anni. Inizialmente il soggetto manifesta cambiamenti a livello del comportamento sociale, della personalità e a livello dei sintomi affettivi. Le caratteristiche sono apatia e disinibizione:

I pazienti apatici si mostrano depressi, privi di motivazione, mutacici e inerti, infatti, per reagire devono essere continuamente stimolati e spesso presentano disturbi del sonno. I pazienti disinibiti, invece, sono affaccendati, irrequieti, a volte deambulano di continuo e presentano comportamenti socialmente inadeguati, per esempio fanno commenti imbarazzanti in pubblico, senza rendersene conto (Vallar & Papagno, 2018).

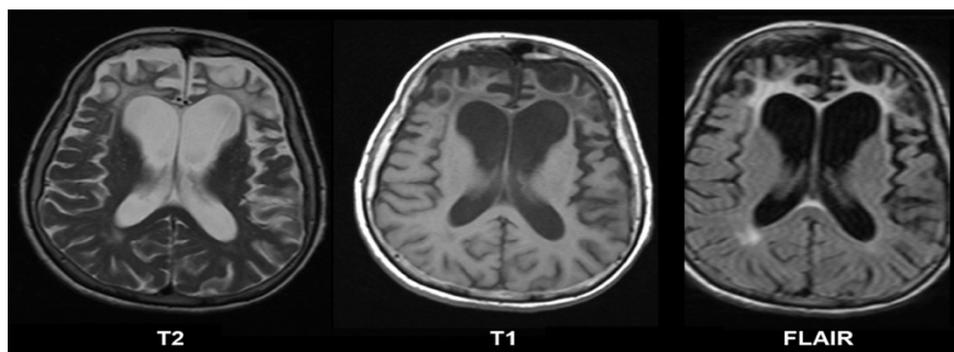
Le funzioni cognitive compromesse in questi soggetti sono la pianificazione, la capacità di risoluzione dei problemi, l'attenzione e l'astrazione, mentre il linguaggio e le funzioni visuo-spaziali sono inizialmente risparmiate.

***Variante agrammatica o afasia progressiva non fluente (PNFA):*** «Nella variante non fluente di PPA, l'eloquio spontaneo è talvolta disprosodico, caratterizzato da pause e inceppi, difficoltà anomiche e presenza di parafasie fonemiche (Vallar G., Papagno C., 2018). In questa variante rispetto alle altre si conserva la capacità di comprensione di singole parole, mentre si presenta deficitaria la comprensione di frasi, principalmente complesse. La memoria, le abilità visuo-spaziali e l'intelligenza non verbale, sono preservati per i primi due anni, ma diventando deficitari in tempi più o meno brevi. La presenza di questa variante

viene rilevata tramite tomografia a emissione di positroni (PET) o risonanza magnetica (MRI), e possono evidenziare un'atrofia selettiva e ridotta funzione (ipometabolismo) dell'emisfero sinistro, a livello dell'insula e delle zone perisilviane frontali inferiori.

***Variante semantica (SD):*** questa variante viene definita *temporale* della FTD. In questa patologia, la memoria semantica è compromessa.

Il paziente presenta nella fase iniziale difficoltà anomiche e riduzione del lessico, seguite dalla difficoltà di comprensione. Nella fase successiva viene persa la conoscenza concettuale delle parole, degli oggetti, persone, fatti, etc. I soggetti con questa variante presentano atrofia a livello del lobo temporale anteriore, in maniera asimmetrica, in quanto è interessata più la parte sinistra; potrebbe verificarsi il caso in cui l'atrofizzazione cerebrale è maggiormente presente a livello dell'emisfero destro, questo genera sintomi tipici della prosopoagnosia, come difficoltà nel riconoscimento del proprio volto e delle persone care, o deficit visuo-spaziali (Vallar & Papagno, 2018).



**Fig. 2:** Risonanza magnetica (MRI) di un cervello con Malattia di Pick.

### ***Malattia di Parkinson (PD)***

Nonostante alcuni segni tipici del Parkinson erano già stati descritti in alcuni documenti risalenti al XXVII e XXVIII secolo, dobbiamo a James Parkinson la prima descrizione della malattia. James Parkinson nacque nel 1775. Studiò a Londra presso *l'Hospital Medical College* e, nel 1784 si laureò. Successivamente nel 1878 fu eletto membro del *Medical Society* di Londra.

Da subito sviluppo interesse in campo neurologico, ma i documenti sui suoi studi iniziali verranno trascritti e pubblicati successivamente dal figlio.

Nel 1817 pubblica “*An Essay on the Shaking Palsy*”, una monografia di 5 capitoli nel quale descrive con accuratezza 6 casi, accumulati dalla stessa sintomatologia: *tremore a riposo, postura flessa, ridotta potenza muscolare, alterazioni posturali e della deambulazione*.

La sua descrizione, nonostante fosse accurata, non riporta *la bradicinesia e la rigidità* che sono presenti ad oggi nella definizione di *Malattia di Parkinson* (Obeso et al., 2017).

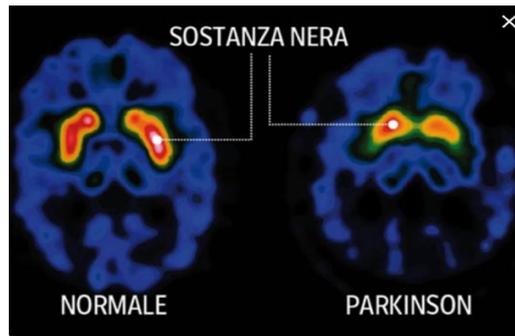
Sarà successivamente Jean-Martin Charcot ad aggiungere ampi dettagli alle osservazioni di Parkinson, aggiungendo appunto la bradicinesia e la rigidità come componenti chiave della malattia; inoltre ha riconosciuto il tremore come tipico, ma non come essenziale per poter porre la diagnosi e come la ridotta forza muscolare non è un segnale cardine del disturbo (Walusinski, 2018).

Bisogna attendere il 1973 e il 1953, con Hasser e successivamente a Greenfield e Bonsenquet, per avere una comprensione del substrato anatomo-patologico tipico della sintomatologia parkinsoniana (Obeso et al., 2017).

La malattia di Parkinson (MP) è la seconda malattia neurodegenerativa più frequente dopo la demenza di Alzheimer (AD). Per poter parlare di disturbo neurocognitivo dovuto al Morbo di Parkinson, bisogna mettere in risalto che il declino cognitivo generalmente si manifesta dopo l’insorgenza della sintomatologia tipica del morbo.

I sintomi che insorgono nella fase iniziale sono: tremore durante lo stato di riposo e può aumentare nel caso in cui si presenta ansia, bradicinesia, rigidità muscolare, in seguito “freezing” della marcia, difficoltà ad iniziare e terminare i movimenti, perdita dell’equilibrio ed instabilità posturale. Inoltre, possiamo riscontrare in questi soggetti anche lentezza nella parola e depressione.

I disturbi cognitivi riguardano alterazioni delle funzioni di controllo o sopramodali, come funzioni esecutive, abilità visuo-spaziali, attenzione, memoria di lavoro e procedurale. Preservati nella prima fase della malattia, sono il linguaggio, il rendimento intellettuale globale e abilità strumentali (Stracciari et al., 2016). L’insorgenza di questa patologia è molto frequente con una percentuale tra il 2-3%, in soggetti con un’età sopra i 65 anni. Le regioni cerebrali coinvolte, che si presentano deficitarie sono i gangli della base, ippocampo, amigdala, la corteccia orbito-frontale e le aree parieto-occipitali bilaterali (fig.3).



**Fig. 3:** In questa immagine viene presentata la differenza tra un cervello sano e un cervello con demenza di Parkinson. La tecnica utilizzata è la *scintigrafia DatScan*, che consiste nella registrazione da parte di una gamma-camera delle radiazioni emessa da un tracciante radioattivo depositato nella *sostanza nera*, dopo iniezione in una vena del paziente.

### ***Demenza a corpi di Lewy diffusi (LBD)***

Friedrich Lewy nacque a Berlino nel 1885; nel 1910 consegue la laurea in medicina presso l'università di Berlino. In questo periodo, inizia i suoi studi morfologici sulla malattia di Parkinson, dai quali emersero anche le caratteristiche neuropatologiche tipiche della *demenza a corpi di Lewy*. Il termine *Corpi di Lewy (Lewy Bodies, LB)*, venne coniato nel 1919, grazie agli studi del neuropatologo russo Tretiakoff, che individuò lesioni significative in pazienti affetti da Morbo di Parkinson (Holdorff, 2019).

Greenfield e Bosanquet nel 1956 condussero degli studi post-mortem su cervelli di pazienti con patologie correlate al morbo di Parkinson; tramite la pigmentazione rilevarono nel tronco encefalico la presenza di corpi di Lewy, quadro simile a quello dei pazienti con demenza di Alzheimer (AD), ma senza la presenza di placche senili. L'importanza dei corpi di Lewy è stata dimostrata da Spillantini, il quale ha dimostrato che sono composti da due proteine: *alfa sinucleina e ubiquitina* (Holdorff et al., 2013).

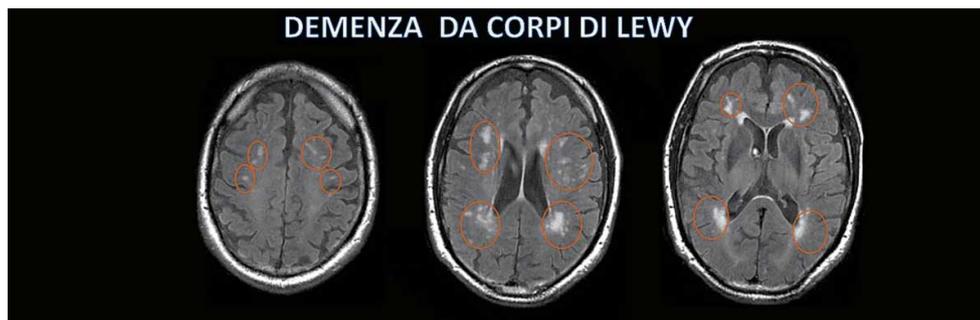
Sarà Okazaki nel 1961 a confermare la correlazione tra i corpi di Lewy e demenza, ma solo dopo 20 anni venne proposta la denominazione di *Malattia con Corpi di Lewy (LBD)*.

Infine, la prima definizione dei criteri diagnostici avviene nel 1996, da parte del primo Consorzio al Workshop Internazionale per la LBD (Yamada et al., 2020).

La demenza a corpi di Lewy è una demenza neurodegenerativa molto diffusa nella popolazione mondiale con un percentuale pari al 1-2%. Attraverso l'esame neuropatologico, nei pazienti con questo disturbo si possono osservare alterazioni neuronali, dovute all'accumulo anomalo, a livello della corteccia cerebrale e del tronco encefalico di una proteina neuronale tossica (alfa-sinucleina) denominati *corpi di Lewy*. La sintomatologia

principale in questo caso è caratterizzata da sintomi psicotici ed allucinazioni precoci, fluttuazioni delle prestazioni cognitive e segni simili a quelli della malattia di Parkinson, come ad esempio tremori, rigidità, bradicinesia. Questa tipologia di demenza è inoltre, caratterizzata, anche da deficit esecutivi, visuo-spaziale, deliri e ipotensione ortostatica.

Il riconoscimento precoce della LBD è molto complesso, poiché spesso i sintomi possono sovrapporsi ad altre condizioni neurologiche. Ma, nonostante ciò, un'accurata diagnosi è necessaria per garantire un adeguato trattamento (fig.4).



**Fig. 4:** Risonanza magnetica (MRI) di un cervello con demenza a corpi di Lewy.

### ***Degenerazione cortico-basale (CBD)***

La prima descrizione della Degenerazione cortico-basale si deve a Rebeiz et al. (1968), i quali descrissero una sindrome caratterizzata da *movimenti involontari e alterati di un arto, tremore, rigidità, postura distonica, alterazione di marcia e percezione di estraneità dell'arto affetto dalla patologia*. Inizialmente, essi, nominarono la nuova sindrome *degenerazione cortico-dentato-nigrale con acromasia neurale* (Rebeiz et al., 1968).

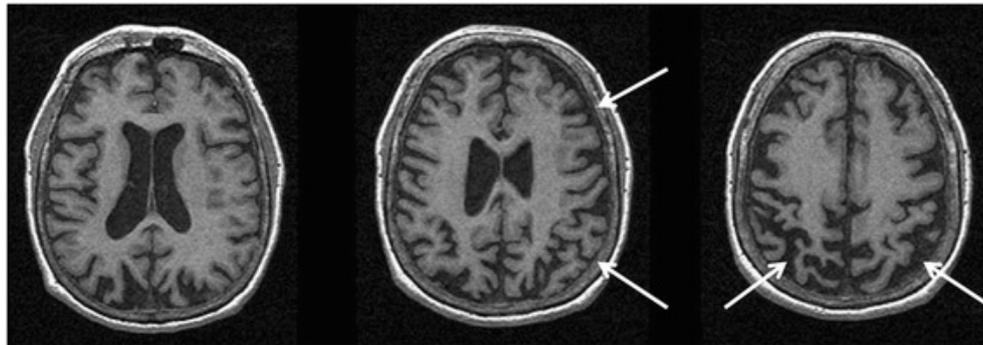
La CBD è una patologia neurodegenerativa, con prevalenza maggiore nella popolazione femminile, che si manifesta con iniziale impaccio motorio e rigidità ad un arto (in genere alla mano), asimmetrico (più frequentemente a sinistra). Questa malattia spesso viene trattata con i farmaci antiparkinsoniani, perché simula la malattia di Parkinson, ma con scarsi risultati (Vallar & Papagno, 2018).

Questo disturbo assume delle caratteristiche simili all' *aprassia progressiva*, con interessamento anche dell'arto inferiore omolaterale e successivamente anche agli arti controlaterali.

Nella fase finale della malattia l'aprassia spinge il soggetto a non riuscire più a deambulare, e successivamente non sarà in grado di mantenere la posizione seduta. Parallelamente si

potrebbero presentare deficit esecutivi, aprassia dello sguardo e disartria, mentre restano relativamente preservati l'apprendimento e la memoria.

Tramite la risonanza magnetica (MRI), si può rilevare un'atrofia a livello dell'area fronto-parietale (fig.5), mentre tramite la tomografia a emissione di positroni (PET) si rileva l'ipometabolismo a livello emisferico e striatale controlaterale al lato clinicamente più compromesso.



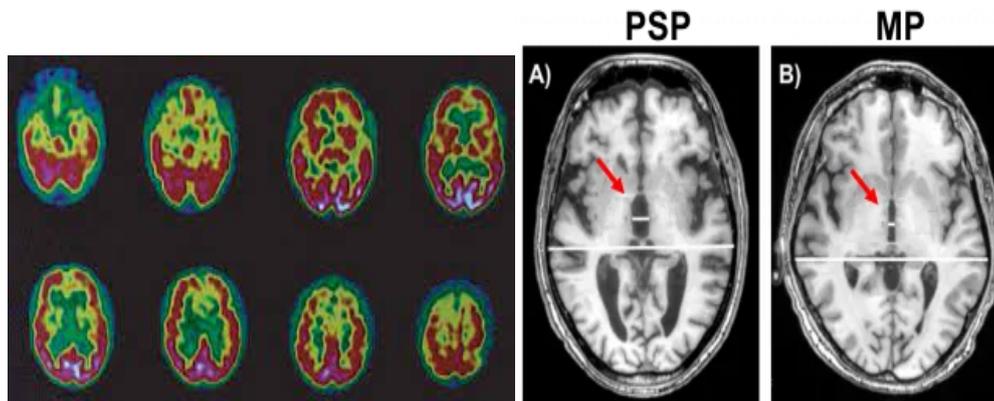
**Fig. 5:** Risonanza magnetica (MRI) di un cervello con degenerazione cortico-basale. È importante notare l'atrofia a destra.

### ***Paralisi sopranucleare progressiva (PSP)***

La Paralisi sopranucleare progressiva è stata descritta per la prima volta nel 1963 da James Clifford Richardson. Questa sindrome è stata identificata per la prima volta analizzando otto pazienti con *elevata instabilità posturale, demenza, paralisi bulbare e rigidità assiale*. Negli stessi anni i suoi collaboratori, John Steele e Jerzy Olszewski rilevarono le alterazioni anatomico-patologiche tipiche della sindrome (Pearce, 2007).

Questa patologia raramente insorge prima dei 50 anni e colpisce con maggior frequenza la popolazione maschile. Molto spesso nella fase iniziale della PSP è difficile distinguerla da altri parkinsonismi.

La Paralisi sopranucleare progressiva è caratterizzata da una triade: a) disturbo cognitivo di tipo frontale (disturbi di tipo attentivo-esecutivo con apatia, inerzia, perdita di iniziativa); b) rallentamento motorio, rigidità assiale, instabilità posturale con frequenti cadute all'indietro; c) paralisi dello sguardo verticale (fig.6).



**Fig. 6:** Nella figura in alto a destra: vengono messi a confronto un paziente con Paralisi sopranucleare progressiva (PSP) e un soggetto con Malattia di Parkinson (MP). Il terzo ventricolo (indicato dalla freccia) è dilatato nel pz con PSP, mentre è normale nel pz con MP.

### ***Malattia di Huntington (HD)***

Le descrizioni iniziali sulla corea risalgono al periodo del Medioevo, quando un'epidemia chiamata "mania della danza" colpì tutta l'Europa. Inizialmente, questa mania venne associata a San Vito, perché durante un focolaio della stessa, il santo venne chiamato per intercedere e guarirli; da qui il nome di "danza di San Vito".

La malattia, assume il nome di danza, perché la sintomatologia principale era caratterizzata da tremore e altri movimenti ipercinetici (Goetz et al., 2001).

Paracelso ha differenziato le *manie danzanti* in tre forme di corea: *chorea immaginativa*, *chorea lasciva* (derivante dal desiderio sessuale) e *chorea naturalis* (dovuta a cause fisiche o corporee) (Vale & Cardoso, 2015).

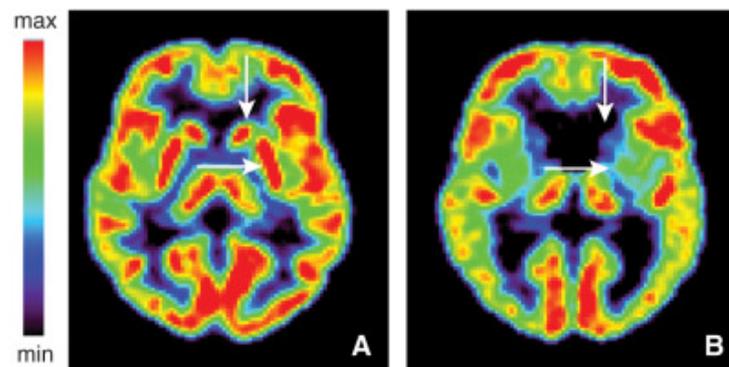
Nel 1686 Thomas Sydenham, nel suo ultimo libro "*Schedula Monitoria de Novae Febris Ingress*", descrive in maniera clinica e accurata la corea, chiamandola *corea minor*, ma non l'associò alla febbre reumatica (Donaldson et al., 2012). Nel 1850 fu See a mettere in risalto la relazione tra la corea e la malattia reumatica, e successivamente Roger a riconoscere una causa comune tra la corea, l'artrite e le malattie cardiache.

Negli anni a seguire diversi autori hanno dato un contributo notevole allo studio e al perfezionamento della definizione di corea, delle cause e della diagnosi differenziale. Ma nel 1841 fu Charles Oscar Waters a dare un resoconto di una particolare sindrome, molto probabilmente della *Malattia di Huntington (HD)*, successivamente descritta in maniera dettagliata da George Huntington.

Nel 1872 George Huntington si laureò e pubblicò una relazione sulla “corea ereditaria”, nella quale descrisse in maniera accurata *la natura ereditaria, la progressione grave della disabilità, l’associazione tra corea e demenza, il comportamento disinibito, la morte precoce e l’ideazione suicidaria frequente*. Sarà poi nel 1900, grazie ad alcuni ricercatori, che viene descritto come il cervello in pazienti con MH viene distrutto man mano che la patologia progredisce, identificando il nucleo caudato come il bersaglio centrale, che conduce alla morte delle cellule cerebrali (Vale & Cardoso, 2015).

La malattia di Huntington è una malattia a *trasmissione autosomica dominante*, questo significa che il genitore affetto dal disturbo ha il 50% di probabilità di trasmetterla ai propri figli. Nei bambini che hanno ereditato questa malattia è presente una copia normale del gene, mentre l’altra copia è mutata (Fields et al., 2021). Si tratta di una delle malattie con esordio tra i 20 e i 40 anni. È caratterizzata da disturbi motori (corea), movimenti involontari al volto, inclusa la lingua e gli arti, nonché da successiva demenza (fig.7).

Molto rilevanti anche i disturbi psichiatrici, costituiti con prevalenza da disturbi dell’umore e maggiore predisposizione al suicidio (Vallar & Papagno, 2018). Tramite MRI dell’encefalo si evidenzia atrofia della testa del nucleo caudato ed espansione del corno frontale del ventricolo laterale.



**Fig. 7:** Tomografia a emissioni di positroni (PET) di un cervello con Malattia di Huntington.

## 1.2.2 Le demenze secondarie

### *Demenza vascolare*

La storia delle demenze vascolari, si è susseguita nel corso dei secoli, ed è strettamente collegata allo sviluppo della comprensione medica delle malattie cerebrovascolari. Queste tipologie di demenze comprendono *demenze multi-infartuali* o *demenze da ictus multipli*, ovvero dei veri e propri danni cerebrali prodotti da interruzioni e/o riduzioni del flusso sanguigno cerebrale, dovuti ad una serie di piccole lesioni vascolari lacunari o confluenti che si ripetono nel tempo.

Il termine *demenza vascolare* è stato coniato tardi nel corso della storia della medicina, infatti, prima i sintomi comportamentali e cognitivi associati alle lesioni cerebrali causati dai vari problemi vascolari, venivano spesso considerati parte naturale dell'invecchiamento o attribuibili ad altre cause. Durante il XIX e XX secolo, con l'avvento dei progressi neurologici e l'impiego di nuove tecniche diagnostiche come la tomografia assiale computerizzata (TAC) e la risonanza magnetica (RM), i medici sono stati in grado di indentificare maggiormente le lesioni cerebrali associati ai problemi vascolari.

Una delle prime documentazioni riguardo queste demenze risale al 1899, quando il neurologo Alois Alzheimer descrisse un paziente con sintomi di demenza, al quale gli venne diagnosticata l'*arteriosclerosi cerebrale*, ad oggi considerata come una tipologia di demenza vascolare.

Nonostante ciò, la distinzione di queste demenze dalle altre forme, come per esempio la demenza di Alzheimer, è emersa principalmente nel XX secolo, grazie ad un approfondimento degli studi clinici e neuropatologici, che hanno permesso di definire al meglio i meccanismi e le caratteristiche delle stesse (Merino & Hachinski, 2009).

La demenza vascolare ad oggi, secondo alcuni studi, è la seconda causa più frequente di demenza in età avanzata, dopo la malattia di Alzheimer. È stato rilevato come i cambiamenti cerebrovascolari sono maggiormente diffusi negli individui di età superiore ai 70 anni. Inoltre, la combinazione tra lesioni cerebrovascolari e demenza di Alzheimer rappresenta il disturbo più comune nei pazienti anziani. Sulla base delle dimensioni dei vasi e delle aree di perfusione colpite, si distinguono due tipi di malattia: malattia sottocorticale dei piccoli vasi e la rara malattia corticale dei grandi vasi; a sua volta a questi sono associate a tre varianti cliniche: demenza dovuta a lacune sottocorticali e alterazioni della sostanza bianca, demenza multi-infartuale e demenza dovuta a singoli infarti strategici.

Nella maggior parte dei casi di demenza vascolare, i deficit clinici principali interessano l'area frontale o sottocorticale. I sintomi principali di questo disturbo sono il deterioramento delle funzioni esecutive e dell'attenzione, cambiamenti nella personalità e nell'umore, perdita di memoria, cadute frequenti, rigidità, incontinenza urinaria precoce e spesso depressione (Diehl & Kurz, 2002).

Per poter diagnosticare questa demenza dobbiamo andare a valutare la presenza di tre caratteristiche: a) malattia o fattori di rischio cerebrovascolari; b) un'evoluzione a "gradini" o fluttuante (ovvero un peggioramento iniziale legato ad un fattore di rischio cerebrovascolare, seguito da un lieve miglioramento e successivamente un ulteriore peggioramento legato ad un altro fattore, e così via); c) presenza di deficit neurologici focali dovuti a lesioni in aree cerebrali specifiche, o lesioni focali visibili tramite tomografia computerizzata (CT) o risonanza magnetica (MRI) (fig.8) (Vallar & Papagno, 2018).

Gran parte delle demenze di origine cerebrovascolare possono essere prevenute trattando i fattori di rischio per l'ictus.

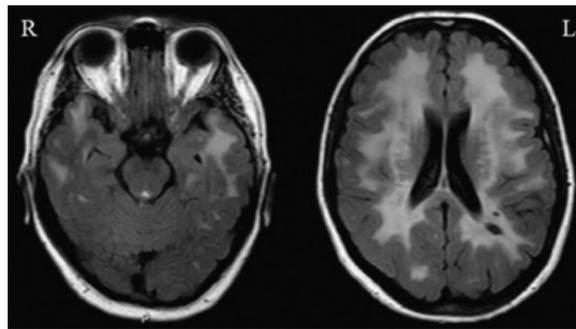


Fig. 8: Risonanza magnetica (MRI) di un cervello con demenza vascolare.

### ***Demenza da idrocefalo normoteso***

Le radici storiche della scoperta di questa sindrome neurologica risalgono al 1791, quando Giambattista Morgagni descrisse tre casi di *idrocefalo senile cronico* in soggetti con età superiore ai 60 anni (Oliveira et al., 2019).

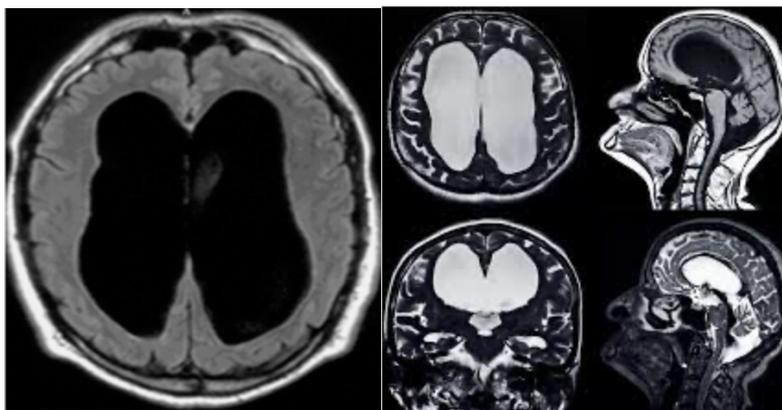
In ogni modo, la sindrome clinica dell'idrocefalo normoteso è stata riconosciuta nel 1965 dal Prof. Salomon Hakim e Adams, i quali hanno osservato e rilevato in tre pazienti presenze di: *deterioramento cognitivo, incontinenza urinaria e disturbo dell'andatura* (Milletti et al., 2023). Tutti e tre questi pazienti erano relativamente giovani, inizialmente si decise di sottoporli a punture lombari, osservato il miglioramento si procedette con una derivazione

ventricolo-atriale e quindi ad una normalizzazione della pressione del liquido cerebrospinale (Carswell, 2023).

L'idrocefalo normoteso è una sindrome maggiormente più frequente tra gli adulti di età compresa tra i 50 e i 70 anni. La diagnosi è molto difficile, in quanto i sintomi iniziali e l'alterazione cerebrale possono essere, spesso, attribuiti all'invecchiamento e alle malattie neurodegenerative (morbo di Alzheimer, morbo di Parkinson o demenza vascolare). Il disturbo è caratterizzato da una triade sintomatologica: il sintomo che si presenta inizialmente riguarda il *deficit di deambulazione*, caratterizzato da instabilità e perdita dell'equilibrio, con andatura magnetica (i piedi sembrano aderire al pavimento: "freezing della marcia"); il secondo sintomo è la *demenza di tipo sottocorticale*, in genere più tardivo, con presenza maggiore di disturbi relativi alle funzioni esecutive e dell'attenzione, mentre la memoria tende a essere compromessa più tardivamente; e infine, è presente quasi sempre l'*incontinenza urinaria* (Relkin et al., 2005).

Inoltre, tramite la tomografia computerizzata (CT) e risonanza magnetica (MRI) si può osservare un ampliamento dei ventricoli, senza una significativa atrofia corticale (fig.9). Uno degli interventi maggiormente consigliati riguarda la rimozione del liquido cerebrospinale, ma questo non assicura un beneficio duraturo. Questo disturbo rappresenta fino al 6% dei casi di demenza, e viene classificato come:

- Secondario, ovvero si sviluppa dopo (anche anni) una patologia infettiva, traumatica e vascolare (es. emorragia subaracnoidea, meningite, lesione cerebrale traumatica);
- Idiopatico, ovvero quando il disturbo di base non può essere determinato, la causa ancora oggi è sconosciuta (Ghosh & Lipka, 2014)



**Fig. 9:** Risonanza magnetica (MRI) di un cervello con demenza da idrocefalo normoteso. Nelle immagini si può osservare come il ventricolo si presenta allargato rispetto ad un cervello sano.

### 1.3 MCI e demenza

L'invecchiamento è un processo naturale della vita di ogni individuo, che porta a cambiamenti cognitivi e fisiologici. Con l'età si osserva un declino graduale delle funzioni cognitive, come ad esempio memoria, apprendimento, velocità di elaborazione...

Questi cambiamenti, infatti, relativi spesso all'invecchiamento cognitivo fisiologico, non sono direttamente imputabili a forme di demenza, in quanto non interferiscono in maniera significativa con le attività quotidiane o l'indipendenza della persona (Dziechciaż & Filip, 2014).

In relazione a ciò è necessario fare una distinzione tra *invecchiamento fisiologico, patologico* e lo stato intermedio, ovvero, il *deterioramento cognitivo lieve* (MCI) (fig.10) (Vallar & Papagno, 2018).

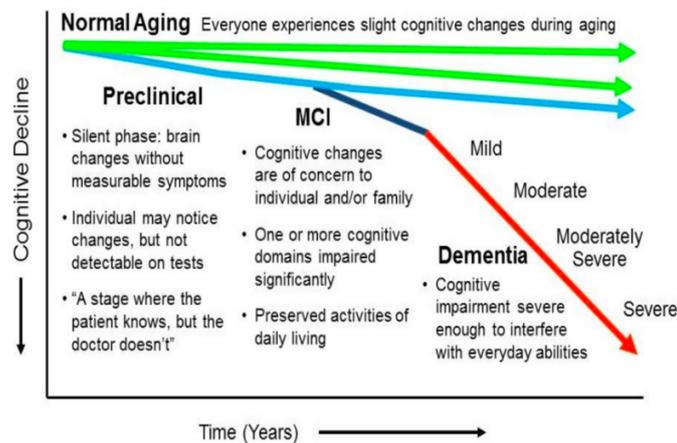


Fig. 10: Diverse tappe di un declino cognitivo.

Per *Mild Cognitive Impairment (MCI)* si intende «un lieve deficit cognitivo, che inizia a manifestarsi molto prima che possa essere clinicamente evidente e, non provoca compromissione nella vita quotidiana» (Vallar & Papagno, 2018).

Riguardo l'MCI è importante fare la distinzione tra:

- *MCI amnesico*: il soggetto lamenta un deficit a livello di memoria;
- *MCI non amnesico*: il soggetto presenta deficit a livello di altri domini cognitivi quali, attenzione, funzioni esecutive o linguaggio (Roberts & Knopman, 2013).

Inoltre, da una revisione della letteratura è emerso come la presenza di MCI amnesico potrebbe essere inteso come predittore dello sviluppo della demenza di Alzheimer (AD), mentre l'MCI non amnesico potrebbe condurre allo sviluppo di una demenza a corpi di Lewy

o demenza Fronto-Temporale. Se invece il soggetto presenta MCI relativo a domini multipli, si potrebbe sviluppare una demenza vascolare o demenza di Alzheimer.

Infine, è stato evidenziato come i soggetti con MCI amnesico, entro due anni, hanno una maggior probabilità di sviluppare una forma di demenza rispetto a quelli affetti da MCI non amnesico (Vallar & Papagno, 2018).

Per poter fare la diagnosi di MCI il paziente deve mostrare deficit lievi ai test di memoria, senza che questo comporta alterazione nel contesto lavorativo e sociale. Nello specifico i criteri per poter fare una diagnosi comprendono: 1) *disturbo soggettivo di memoria, confermato anche da un familiare*; 2) *punteggi ai test cognitivi inferiori rispetto alla norma, corretti per età e scolarità*; 3) *il quadro cognitivo si presenta largamente preservato*; 4) *attività quotidiane preservate*; 5) *assenza di demenza* (Gauthier et al., 2006).

Al contrario, la demenza implica un deterioramento grave e progressivo che coinvolge diversi domini cognitivi. E sulla base di ciò si diramano le diverse tipologie di demenze.

Tuttavia, l'MCI può rimanere stabile per molti anni, progredire lentamente o rimanere invariato, poiché non tutti i soggetti con deterioramento cognitivo lieve svilupperanno demenza.

Per concludere, possiamo affermare che, nonostante MCI e demenza condividano alcune caratteristiche e possibili cause, essi differiscono per gravità, progressione e impatto sulla vita quotidiana.

L'importanza di un'accurata diagnosi differenziale ci permette di rilevare la natura del problema e scegliere l'intervento terapeutico adatto, al fine di migliorare la qualità della vita e il benessere dei soggetti (Petersen et al., 2001).

#### **1.4 Dal sospetto al trattamento: il processo diagnostico**

In presenza di sospetto di eventuale declino cognitivo è importante fare una diagnosi, in quanto permette di avere una visione dello stato del paziente e scegliere il trattamento più adeguato.

La diagnosi generalmente viene svolta da un'equipe multidisciplinare composta da neurologi, cardiologi, psicologici e neuropsicologici, i quali procederanno a rilevare la presenza o l'assenza di deterioramento e la causa.

La diagnosi si compone di tre tappe: *anamnesi, valutazione psicomotricità e diagnosi nosografia* (Vallar & Papagno, 2018).

Nella prima fase, ovvero, l'anamnesi si procede con il rilevare i comportamenti deficitari lamentati dal paziente e/o dal familiare. Qui è importante fare una valutazione della documentazione (storia clinica, referti medici...), valutazione della personalità e del comportamento del soggetto, abilità residue (linguaggio, esecuzione di azioni, cognizione spaziale), valutazione dell'umore, colloquio con i familiari e con il paziente stesso. Questa fase è la più importante perché ci permette di valutare se c'è una differenza rispetto allo stato precedente e, se tutto questo interferisce o ha interferito con la vita di tutti i giorni del soggetto.

Successivamente, si procede con la *valutazione psicometrica o neuropsicologica* somministrando vari test per ottenere un'accurata diagnosi. Nel caso di sospetto di deterioramento cognitivo si utilizzano, inizialmente batterie di valutazione globale, le quali forniscono un punteggio che va confrontato con un valore soglia. Nel caso il punteggio sia al di sotto dei limiti della norma c'è la possibilità che le capacità cognitive del soggetto siano compromesse; quindi, si procede con la somministrazione di test specifici che vadano ad indagare le variazioni cognitive evidenziate (Vallar & Papagno, 2018).

Gli strumenti maggiormente utilizzati sono:

- *Mini Mental State Examination (MMSE)*, questo strumento valuta funzioni cognitive come l'orientamento, la memoria e la memoria di calcolo (Fosltein et al., 1975);
- *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*, che offre una valutazione più dettagliata delle capacità cognitive superiori, tra cui si va a valutare il linguaggio, l'attenzione e le funzioni esecutive (Wang et al., 2019);
- *Clock Drawing Test*, è un test semplice ma efficace, dove al paziente viene chiesto di disegnare un orologio indicando un orario specifico, questo è utile per rilevare deficit visuo-spaziali e di pianificazione (Caffarra et al., 2011);
- *Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III)*, questo strumento misura cinque domini cognitivi: attenzione/orientamento, memoria, fluidità, linguaggio e funzione visuo-spaziale. Questo test ci permette di poter fare una discriminazione tra le diverse forme di demenza (Wang et al., 2019).

Nei casi conclamati, in cui la diagnosi di demenza è evidente, sottoporre il soggetto a indagini superflue possono intaccare la qualità della vita dello stesso.

Oltre ai test, che indagano le funzioni cognitive, si usano spesso anche questionari che vanno a valutare il grado di autonomia del paziente:

- *Activities of Daily Living (ADL)*, si fa riferimento alle attività di base orientate alla cura del proprio corpo, come la capacità di vestirsi, lavarsi, effettuare spostamenti... (Pashmdarfard & Azad, 2020);
- *Instrumental Activities of Daily Living (IADL)*, che valuta l'autonomia strumentale, ovvero la capacità da parte del soggetto di utilizzare gli strumenti della quotidianità come gestire il denaro o usare il telefono... (Pashmdarfard & Azad, 2020).

O anche interviste che vengono sottoposte ai familiari quali la *Global Deterioration Scale (GDS)* o la *Clinical Dementia Rating Scale (CDR)*, quest'ultima include anche l'osservazione diretta da parte del paziente (Vallar & Papagno, 2018).

Una volta che è stato confermato il declino cognitivo, nella terza fase ovvero la *diagnosi nosografica*, il paziente viene indirizzato ad uno specialista, solitamente un neurologo per eventuali approfondimenti come imaging cerebrale (risonanza magnetica (RM) o tomografia ad emissione di positroni (PET)) e, analisi di laboratorio per escludere altre patologie mediche. L'evoluzione degli strumenti di neuroimmagine ha permesso di poter mettere in risalto i meccanismi di degenerazione neurale tipica delle demenze (Rascovsky et al., 2011). La diagnosi definitiva viene formulata, grazie alla combinazione dei risultati emersi con i criteri diagnostici specifici per le varie forme di demenza.

Sulla base dei risultati emersi si procede con la definizione di un piano eterogeneo e centrato sulla persona, che comprenda anche le necessità del paziente e della famiglia, con lo scopo di scegliere il trattamento che si ritiene più efficace.

Oggi nonostante gli strumenti a disposizione per la diagnosi, non esiste ancora una cura per le patologie neurodegenerative; e per questo, la ricerca si muove nella direzione di un nuovo eventuale trattamento delle demenze (Tisher & Salardini, 2019).

## 1.5 Il ruolo dei caregiver

Ad oggi l'assistenza di persone con demenza è una questione di interesse a livello globale, un fattore molto più frequente, in parte legato al maggior invecchiamento della popolazione (Etters et al., 2008).

La demenza, a differenza delle altre malattie croniche, come afferma Gaugler et al. (2002), richiede assistenza sin dalle prime fasi iniziali, e la necessità di assistenza può essere valutata attraverso la somministrazione di test. I test utilizzati, sono l'ADL e IADL, che ci permettono di rilevare le capacità residue del soggetto.

Gran parte della responsabilità di assistenza verte prevalentemente sul *caregiver informale* (coniuge, figli, fratelli...). Il termine *caregiver* significa “colui che si prende cura”, quindi è colui che si occupa di dare assistenza ad un'altra persona, nel nostro caso una persona con disabilità o malattia cronica (Etters et al., 2008). Abbiamo due tipologie di caregiver:

- *caregiver formali*, ovvero professionisti dell'assistenza sanitaria o sociale che forniscono supporto retribuito;
- *caregiver informali*, cioè i familiari o gli amici che si prendono cura del paziente nel contesto domestico, senza percepire alcuna ricompensa economica (Roth et al., 2015)

Entrambe le tipologie affrontano delle vere e proprie sfide per poter fornire assistenza ai pazienti con demenza. I caregiver formali, nonostante le loro competenze professionali, possono essere soggetti a vincoli di tempo che non gli permettono di erogare cure di qualità adeguata; mentre i caregiver informali possono sperimentare livelli di stress e burnout significativi a causa del coinvolgimento emotivo e l'elevato carico di responsabilità verso il familiare (Brodaty & Donkin, 2009).

Dalla letteratura emerge come rispetto ai caregiver di pazienti con altre malattie croniche, i livelli di angoscia, ansia, stress e benessere soggettivo sono peggiori nei caregiver di pazienti con demenza (Sörensen & Conwell, 2011).

Ma sono i caregiver informali ad essere definiti come “vittime”, proprio perché le loro esigenze vengono trascurate e questo incide negativamente sul proprio benessere e sulla propria salute mentale, arrivando a non essere in grado di fornire un'adeguata assistenza (Toot et al., 2017).

Inoltre, è stato scoperto come le caregiver donne tendono a sviluppare maggiori problemi di salute e sintomi depressivi, rispetto agli uomini (Gallicchio et al., 2002).

Oltre i fattori di rischio che predicano un aggravamento della salute psicofisica del caregiver, sono presenti anche fattori emotivi e sociali in grado di incidere negativamente. Tra questi bisogna mettere in risalto:

- *Stress*: ci sono diversi studi che affermano che i caregiver sperimentano alti livelli di stress quando non posseggono risorse interne ed esterne sufficienti per adattarsi ai contesti di assistenza (Roth et al., 2015);
- *La paura del futuro*: questo aspetto è strettamente legato alla prognosi della malattia; i caregiver presentano incertezza riguardo il futuro, non hanno una conoscenza su come la loro situazione si svilupperà e, questo a sua volta genera tristezza, rabbia, frustrazione... (McCabe et al., 2018);

- *L'isolamento sociale*: i caregiver assistono il malato per molte ore durante la giornata e, proprio per questo non riescono a dedicare tempo ad altro, sacrificando la propria vita, le proprie relazioni con gli amici, ma soprattutto la propria famiglia (Greenwood & Smith, 2019);
- *Conflitti familiari*: l'assistenza ad un parente con demenza è stata associata anche a maggiori conflitti legati alla sfera familiare. Spesso queste dinamiche si manifestano a causa del poco tempo dedicato alla famiglia. L'assenza del supporto familiare è un importante predittore dello sviluppo della depressione (Neufeld & Harrison, 2003).

La combinazione di questi fattori crea un terreno fertile per l'evoluzione di una condizione nota come "*caregiver burden*" (CB). Per *caregiver burden* si intende il carico di stress fisico, emotivo e psicologico che i caregiver provano a causa delle loro responsabilità di cura, in relazione a soggetti con bisogni complessi quali disabilità o malattie croniche (Adelman et al., 2014).

Il Caregiver Burden è associato a un maggior sviluppo di disturbi depressivi, malattie cardiovascolari e diminuzione della qualità di vita del caregiver stesso (Schulz et al., 2006). Per poter intervenire e ridurre il carico associato all'assistenza è importante fare una valutazione attraverso l'utilizzo di strumenti:

- *Zarit Burden Interview (ZBI)* è una delle scale maggiormente utilizzata per valutare il CB nella demenza. È un questionario composto da 22 item che valuta le conseguenze che il carico assistenziale ha sui caregiver (Zarit et al., 1986);
- *Caregiver Strain Index (CSI)* è un questionario formato da 13 domande, suddiviso in 5 sezioni che permette di valutare i diversi fattori dello stress: carico emotivo, carico psicologico, carico sociale, carico fisico, carico oggettivo (Sullivan, 2002);
- *Screen for Caregiver Burden (SCB)* è composto da 25 item, ed è rivolto ai coniugi che si prendono cura dei pazienti affetti da demenze, e fornisce i punteggi riguardo il carico oggettivo e il carico soggettivo. La variazione, infatti, in relazione a queste due aree ci permette di rilevare i cambiamenti nel funzionamento dell'assistito, ma anche del disagio del caregiver (Hirschman et al., 2004).

Dopo la somministrazione degli strumenti e rilevato il livello di *caregiver burden*, si procede con la gestione del caregiver, attraverso un approccio multidisciplinare che include supporto psicologico, gruppi di sostegno e interventi mirati alla riduzione dello stress e l'isolamento sociale (Gallagher-Thompson et al., 2003). Ci sono diverse tipologie di interventi efficaci come:

- il *supporto psicologico e il counseling* che aiutano il caregiver ad acquisire strumenti per la gestione dello stress e le emozioni;
- *programmi educativi*, che permettono di acquisire maggiori conoscenze riguardo la demenza;
- *Gruppi di auto-aiuto*, che riducono il senso di isolamento, creando una rete di sostegno reciproco, volto al supporto sociale;
- E infine *i servizi di sollievo (respite care)*, che permettono ai caregiver di prendersi delle pause (Schulz et al., 2004).

In conclusione, questi interventi integrati non solo aiutano il caregiver a gestire al meglio le sfide della quotidianità, ma promuovono anche un ambiente più tollerabile per entrambi.

## **1.6 Introduzione alla demenza a corpi di Lewy**

La *demenza a corpi di Lewy (LBD)* è una malattia neurodegenerativa, con andamento progressivo e graduale. Questa malattia è molto diffusa nella popolazione anziana, ma difficile da riconoscere per la sovrapposizione sintomatologica con altre forme di demenza. La LBD venne riconosciuta per la prima volta negli anni '90, grazie a degli studi che rilevarono aggregati *proteici anomali* nei neuroni, denominati appunto *corpi di Lewy*. Questi depositi interferiscono con il normale funzionamento delle cellule cerebrali, generando così sintomi cognitivi, motori e comportamentali.

Tra i sintomi più comuni della malattia abbiamo: *declino cognitivo progressivo, fluttuazioni dello stato mentale, allucinazioni visive, rigidità e tremori* (Vallar & Papagno, 2018).

Proprio a causa della sovrapposizione dei sintomi con altre forme di demenza è fondamentale un'attenta e accurata valutazione clinica, per evitare di commettere un errore nella diagnosi.

## Metodi

### *Obiettivo*

L'obiettivo di questa tesi è la realizzazione di una revisione della letteratura esauriente, attraverso la ricerca e la sintesi degli articoli, sulla *demenza a corpi di Lewy (LBD)*. L'analisi si basa su tematiche riguardanti le caratteristiche, i sintomi, la diagnosi differenziale, gli strumenti diagnostici e i trattamenti della LBD, ma anche il ruolo dei caregiver di soggetti con demenza.

La revisione della letteratura è stata eseguita attraverso un processo articolato in tre parti: 1) formulazione delle domande di ricerca, 2) ricerca delle parole chiave più efficaci, connesse al fine dello studio, 3) selezione degli studi significativi presenti nella letteratura.

### *Quesiti di ricerca*

Le domande di ricerca a cui la revisione della letteratura si propone di rispondere, sono le seguenti:

- 1) Quali sono le principali caratteristiche e sintomi clinici della demenza a corpi di Lewy?
- 2) Quali sono le differenze tra la demenza a corpi di Lewy e le altre forme di demenza?
- 3) Quali strumenti diagnostici sono più efficaci per una diagnosi precoce di demenza a corpi di Lewy?
- 4) Quali sono i trattamenti non farmacologici più adeguati al trattamento della demenza a corpi di Lewy?
- 5) Qual è il ruolo dei caregiver nella gestione della demenza?
- 6) Quali sono gli strumenti per rilevare il caregiver burden?
- 7) Quali sono le strategie di supporto utilizzate per ridurre il caregiver burden?

### ***Fonti di informazione e strategie di ricerca***

Gli articoli sono stati selezionati attraverso l'utilizzo di due database: PubMed e Google Scholar, oltre alla consultazione di testi universitari e siti web accreditati. Le parole chiave utilizzate per la ricerca sono: “demenza a corpi di Lewy”, “nosografia e sintomi della LBD”, “epidemiologia della LBD”, “innovazione diagnostica della LBD”, “consensus conferences della LBD”, “diagnosi differenziale della LBD”, “valutazione neuropsicologica della LBD”, “trattamento non farmacologico della LBD”, “ruolo del caregiver nella demenza”, “caregiver burden”, “strumenti per rilevare il caregiver burden (CB)” e “strategie di supporto per ridurre il caregiver burden”.

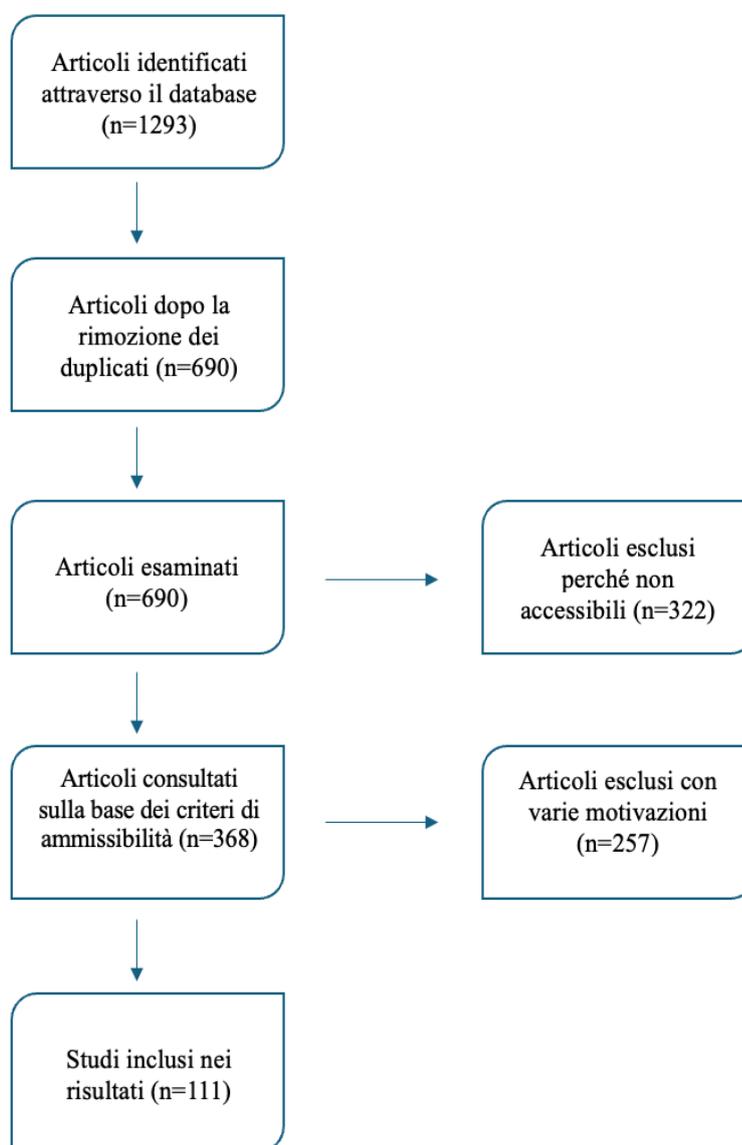
Le ricerche sono state effettuate nelle seguenti date:

- 25/06/2024: “Demenza a corpi di Lewy”
- 02/07/2024: “Epidemiologia della LBD” e “Consensus conferences LBD”
- 08/07/2024: “Nosografia e sintomi della LBD”
- 11/07/2024: “Diagnosi differenziale LBD”
- 31/07/2024: “Valutazione neuropsicologica della LBD”
- 06/08/2024: “Trattamento non farmacologico della LBD”
- 24/08/2024: “Ruolo del caregiver nella demenza”
- 26/08/2024: “Caregiver burden”, “Strumenti per rilevare il caregiver burden” e “Strategie di supporto per ridurre il caregiver burden”.

I criteri di inclusione per la scelta degli articoli comprendono: articoli in lingua italiana e inglese, la pertinenza del titolo rispetto alla tematica della LBD; seguita dalla revisione dell'abstract per definire l'adeguatezza.

### *Selezione degli articoli*

Attraverso le ricerche nei database sono stati individuati 1293 articoli. Dopo l'eliminazione dei duplicati (603), il numero degli articoli rimanenti è stato ridotto a 690. Successivamente 322 articoli sono stati esclusi poiché non erano accessibili. Dei 368 articoli restanti, è stata condotta un'attenta analisi basata sui criteri di inclusione stabiliti, che ha portato alla selezione di 111 articoli ritenuti rilevanti per lo studio (fig.11).



**Fig. 11:** Diagramma del processo di selezione degli articoli inclusi nella revisione.

## Risultati

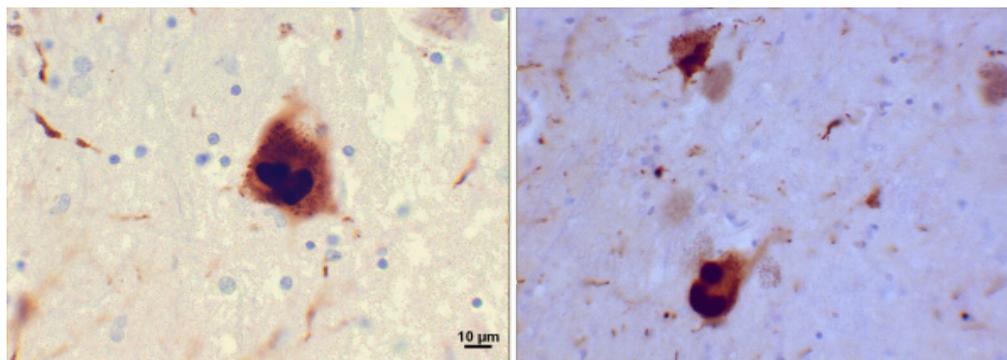
### 2. Demenza a corpi di Lewy

*“La demenza a corpi di Lewy è come un’ombra  
che oscura i ricordi e i pensieri,  
rendendo ogni giorno una sfida per riconoscere  
ciò che un tempo era familiare e caro”.*

**Dr. James E. Galvin**

La Demenza a Corpi di Lewy (*Dementia with Lewy Bodies*) è una malattia neurodegenerativa, con decorso progressivo ed esordio insidioso. Spesso, in una fase iniziale è presente una sintomatologia prodromica caratterizzata da episodi confusionali a esordio acuto; tutto questo si può verificare in seguito a un intervento chirurgico o a causa di complicazioni dovute a un’altra malattia (Mayo & Bordelon, 2014).

La caratteristica tipica di questa forma di demenza è la presenza di depositi anomali di una proteina chiamata *alfa-sinucleina*, all’interno delle cellule nervose del cervello, definiti come *corpi di Lewy* (fig.12). Questi corpi di Lewy si trovano accumulati in diverse aree cerebrali come *corteccia cerebrale*, *tronco encefalico*, *sistema limbico* e *nuclei della base* (McKeith et al., 2017).



**Fig. 12:** Nelle immagini si può osservare la presenza dei corpi di Lewy.

Al fine di un’accurata diagnosi differenziale, nella IV consensus conferences del 2017, sono stati definiti i criteri per la demenza a corpi di Lewy (LBD).

I sintomi non comprendono solo *deterioramento cognitivo progressivo* (alterazione dell'attenzione, delle funzioni esecutive, delle abilità esecutive, della memoria e dell'apprendimento), ma anche presenza di *allucinazioni visive vivide e dettagliate* e altri sintomi di supporto quali *disturbo del sonno REM, ipersensibilità ai neurolettici, disfunzioni autonome, ansia, apatia, depressione e delirium*. E infine, il *parkinsonismo* che comprende *rigidità, tremore e bradicinesia*. Bisogna però mettere in risalto che un individuo con LBD potrebbe non sviluppare mai segni extrapiramidali (tremore, rigidità, bradicinesia, acinesia, distonia...), infatti, non sono necessari per poter fare la diagnosi (DSM-5-TR, 2023).

Per poter fare un'attenta diagnosi è importante una combinazione di criteri clinici tra cui: raccolta delle informazioni cliniche del paziente, utilizzo di scale di assessment progettate per la valutazione delle fluttuazioni e del resto dei sintomi, utilizzo di tecniche di neuroimaging e l'analisi dei biomarcatori presenti nel liquido cerebrospinale.

Nella demenza a corpi di Lewy (LBD) in relazione all'intensità dei sintomi cognitivi e funzionali, è possibile identificare tre livelli di gravità, ovvero:

- *Lieve*: presenza dei sintomi principali in intensità lieve, con impatto limitato sull'autonomia;
- *Moderato*: aggravamento dei sintomi precedenti e impatto sulla quotidianità maggiore, rispetto al livello precedente;
- *Grave*: infine questo livello indica la fase più avanzata della malattia, con presenza dei sintomi in forma acuta ed è qui che sperimenta una totale perdita dello stato di indipendenza, necessitando assistenza da parte di un caregiver o un familiare.

La diagnosi di *LBD lieve* si riferisce ai soggetti che mostrano segni clinici non così gravi da soddisfare i criteri per "*demenza a corpi di Lewy maggiore*"; la *LBD maggiore* è invece caratterizzata da deficit cognitivi e funzionali tali da compromettere significativamente l'indipendenza del paziente (DSM-5-TR, 2023).

I trattamenti farmacologici e non farmacologici (*stimolazione cognitiva, supporto psicologico e sociale, esercizio fisico, modifiche ambientali e tecniche di gestione dello stress*) possono rallentare l'evoluzione della patologia, in quanto ad oggi non esiste una cura definitiva (Capouch et al., 2018).

Per questo, una diagnosi accurata potrebbe condurre alla messa in atto di un trattamento efficace, migliorando così la qualità di vita dei pazienti e di chi si occupa di loro.

## 2.1 Epidemiologia

La demenza a corpi di Lewy (*Dementia with Lewy Bodies LBD*) colpisce circa il 26% dei soggetti più anziani; infatti, è considerata la seconda forma di demenza più comune dopo la demenza di Alzheimer (AD) (Mayo & Bordelon, 2014).

A livello mondiale, l'1-2% dei soggetti oltre i 65 anni ricevono la diagnosi di LBD, con un picco di insorgenza tra i 70 e gli 85 anni (Prasad et al., 2023).

Inoltre, la demenza a corpi di Lewy sembra non essere influenzata né dall'età né dal sesso (DSM-5-TR, 2023). Questi dati permettono di considerare la *demenza a corpi di Lewy* non più come una patologia rara.

Per definire le diverse manifestazioni sintomatologiche è importante esaminare le diverse *consensus conferences*, in modo tale da avere chiari i criteri diagnostici per poter effettuare un'accurata diagnosi di LBD.

## 2.2 Evoluzione dei consensi diagnostici

Da sempre la demenza a corpi di Lewy (LBD) rappresenta una vera e propria sfida nel campo delle malattie neurodegenerative a causa della sua complessità, ma anche per la sovrapposizione delle sue caratteristiche con le altre patologie.

Data la sua eterogeneità, già dagli anni '90, nasce la necessità di mettere in evidenza dei criteri diagnostici condivisi da tutti.

Il LBD Consortium, a seguito di questa esigenza, ha organizzato una catena di *consensus conferences*, che hanno permesso di perfezionare i criteri diagnostici e le linee guida per migliorare la pratica clinica.

### 2.2.1 Prima consensus conference, 1995

La *prima consensus conference* sulla demenza a corpi di Lewy avvenne nel 1995, una svolta significativa per poter rilevare le caratteristiche tipiche di questa malattia.

Questa conferenza ha come obiettivo principale quello di determinare linee guida di consenso per poter effettuare la diagnosi e per valutare le lesioni patologiche post-mortem tramite l'autopsia (McKeith et al., 1996).

Inizialmente la LBD era diagnosticata come demenza di Alzheimer o malattia di Parkinson a causa delle identiche caratteristiche cliniche. A seguito di questo rapporto, è stato possibile identificare le compromissioni mentali specifiche per questo tipo di demenza, tra cui: *fluttuazioni cognitive, allucinazioni visive e parkinsonismo* (McKeith et al., 1996).

Inoltre, sono stati descritti i criteri per la diagnosi neuropatologica, che identificavano la presenza dei corpi di Lewy nelle seguenti aree cerebrali:

- *Corteccia cerebrale*: è stata evidenziata una maggiore presenza di corpi di Lewy in quest'area. Questo dato è molto significativo, in quanto le fluttuazioni cognitive e le allucinazioni visive sono strettamente correlate all'alterazione di queste aree corticali;
- *Nuclei della base*: un'alterazione a livello della *substantia nigra*, è associata ai sintomi parkinsoniani (rigidità, tremori e bradicinesia);
- *Sistema limbico*: un mutamento *dell'amigdala e dell'ippocampo*, può generare l'insorgenza di disturbi emotivi e comportamentali;
- *Tronco encefalico nuclei di rafe e locus coeruleus*: La degenerazione in queste aree contribuisce allo sviluppo delle fluttuazioni nella vigilanza e dei disturbi del sonno REM (McKeith et al., 1996).

Questi criteri ci permettono di identificare le differenze tra LBD e le altre forme di demenza, sottolineando l'importanza di un approccio clinico multidisciplinare (McKeith et al., 1996).

### **2.2.2 Seconda consensus conference, 1999**

La seconda consensus conference, tenutasi nel 1999, può essere considerata come un ulteriore passo avanti nella comprensione della demenza a corpi di Lewy. Le linee guida precedenti hanno permesso una maggior rilevazione del disturbo nella popolazione, ma ancora inferiore rispetto al numero effettivo di pazienti con LBD (McKeith et al., 1999).

Uno degli aspetti di maggior rilievo è stato l'ampliamento dei criteri diagnostici, che hanno permesso di mettere in evidenza le tre caratteristiche della malattia (*fluttuazioni cognitive, allucinazioni visive e parkinsonismo*), aggiungendo, tuttavia, delle caratteristiche "supportive" e "suggestive" per poter migliorare il processo diagnostico.

Nello specifico le caratteristiche suggestive riguardano:

- *Sensibilità ai neurolettici*: questi farmaci spesso utilizzati per trattare i sintomi psicotici, possono provocare effetti collaterali in soggetti con LBD, in quanto mostrano un'elevata sensibilità (McKeith et al., 1999).
- *Disturbo del comportamento del sonno REM (RBD)*: moltissimi pazienti con LBD, sperimentano il RBD, caratterizzato da una elevata reattività fisica, spesso violenta, ai loro sogni;

Invece, quelle supportive, che nonostante non siano caratteristiche tipiche della LBD, sono spesso comuni in molti pazienti, ed includono:

- *Ipcinesia generalizzata e cadute ripetute*: ovvero riduzione del movimento volontario e presenza di cadute ricorrenti;
- *Disfunzione Autonoma*: tra cui disfunzione erettile, incontinenza urinaria e ipotensione ortostatica (McKeith et al., 1999).

È stata confermata, ancora una volta, l'importanza della diagnosi neuropatologica post-mortem, che permette di rilevare, nelle regioni limbiche e neocorticali, la presenza di corpi di Lewy.

Infine, per una diagnosi più accurata, è stata riconosciuta l'importanza delle tecniche di neuroimaging, quali la *tomografia ad emissione di positroni (PET)* e della *scintigrafia con iodio-123*, per valutare la funzione dopaminergica e la distribuzione dei corpi di Lewy nel cervello (McKeith et al., 1999).

### **2.2.3 Terza consensus conference, 2005**

La terza consensus conference sulla LBD, tenutasi nel 2005, ha consolidato le conoscenze acquisite nelle precedenti conferenze e ha apportato significativi miglioramenti nei criteri diagnostici, ponendo l'attenzione ai biomarcatori, rilevabili attraverso diverse tecniche di imaging, fondamentali per procedere alla diagnosi (McKeith et al., 2005).

In particolare, si fa riferimento a:

- *Scintigrafia con Iodio-123*: è stata inclusa come biomarcatore per valutare la funzione del sistema nervoso simpatico;
- *PET e SPECT*: La *Tomografia ad emissione di positroni* e la *Tomografia a emissione di fotone singolo*, sono state considerate importanti poiché permettono di rilevare delle anomalie cerebrali, valutando il metabolismo cerebrale e la funzione dopaminergica (McKeith et al., 2005).

Inoltre, in questa consensus conference è stata sottolineata l'importanza sia dei test neuropsicologici, per la valutazione delle fluttuazioni cognitive (che si manifestano come variazioni imprevedibili a livello dello stato di coscienza e di attenzione del paziente) e delle altre funzioni cognitive specifiche (memoria, capacità visuo-spaziali, attenzione); sia di un approccio multidisciplinare per una diagnosi più accurata (McKeith et al., 2005).

#### 2.2.4 Quarta consensus conference, 2017

Infine, la quarta consensus conference tenutasi nel 2017, ha confermato e perfezionato i criteri diagnostici e le raccomandazioni cliniche, permettendo un'accurata diagnosi differenziale con le altre malattie neurodegenerative (McKeith et al., 2017).

Le nuove linee guida comprendono:

- *Trattamenti farmacologici*: è stata evidenziata l'efficacia degli *antipsicotici* e degli *inibitori della colinesterasi* sui sintomi cognitivi e comportamentale, sottolineando l'importanza dell'uso prudente; ed inoltre è stata confermata che la somministrazione di neurolettici tradizionali è da evitare;
- *Approccio multidisciplinare*: necessità di un approccio multidisciplinare nella gestione dei pazienti con LBD;
- *Supporto ai caregiver*: viene riconosciuta l'importanza del ruolo del caregiver nella gestione quotidiana del malato (McKeith et al., 2017).

Questo rapporto ha evidenziato la necessità di una comprensione maggiore LBD per diffondere trattamenti sintomatici efficaci (McKeith et al., 2017). (tab.3)

È **essenziale** per la diagnosi di LBD, che sia presente demenza, definita come un progressivo declino cognitivo di portata tale da interferire con il 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 con la sua progressione. Possono essere particolarmente prominenti, e verificarsi precocemente, deficit ai test di attenzione, delle funzioni esecutive e delle abilità visuoperceptive.

**Caratteristiche cliniche centrali** (le prime tre tipicamente compaiono precocemente e possono persistere nel decorso)

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cognizione fluttuante con pronunciate variazioni nell'attenzione e della vigilanza.</li> <li>- Allucinazioni visive e ricorrenti tipicamente ben strutturate e dettagliate.</li> <li>- Disturbi del sonno REM che potrebbero <i>precedere il declino cognitivo</i>.</li> </ul> <p>Uno o più caratteristiche centrali del parkinsonismo spontaneo: bradicinesia (rallentamento motorio e decremento della velocità), tremore a riposo, o rigidità.</p>
<b>Caratteristiche cliniche suggestive</b>
<p>Ipersensibilità agli agenti antipsicotici; instabilità posturale; cadute ripetute; sincope 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>
<b>Biomarcatori indicativi</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ridotto uptake del trasportatore della dopamina nei gangli della base in esami SPECT o PET.</li> <li>- Scintigrafia miocardica con iodio- MIBG anormale (ridotto uptake).</li> <li>- Conferma polisonnografia dei disturbi del sonno REM in assenza di atonia.</li> </ul>
<b>Biomarcatori suggestivi</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Strutture medio-temporali relativamente preservate ad esami CT/MRI scan.</li> <li>- Generalizzato ridotto uptake a scan perfusionali/metabolici SPECT/PET con ridotta attività occipitale segno dell'isola cingolata con imaging FDG/PET.</li> <li>- Attività ad onde lente all' EEG in regioni posteriori con fluttuazioni periodiche nel range pre-alpha/theta.</li> </ul>
<b>LBD probabile</b> può essere diagnosticata se:
a. Sono presenti due o più caratteristiche cliniche centrali, con o senza la presenza di biomarcatori indicativi, oppure
b. È presente una sola caratteristica clinica principale, ma con uno o più biomarcatori indicativi
<b>LBD PROBABILE:</b> non deve essere diagnosticata con la sola presenza di biomarcatori.
LBD possibile può essere diagnosticata se:
a. È presente una sola caratteristica clinica principale, in assenza di biomarcatori indicativi, oppure
b. sono presenti uno o più biomarcatori indicativi in assenza di caratteristiche cliniche centrali
<b>LBD non probabile</b> se:
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
b. se le caratteristiche parkinsoniane centrali sono le uniche manifeste e compaiono per la prima volta in stadi di demenza grave.

Diagnosi di LBD dovrebbe essere effettuata quando la demenza si manifesta prima o in concomitanza con il 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”. 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.

**Tab. 3:** Criteri per la diagnosi di demenza a corpi di Lewy, stilati durante la quarta consensus conference tenutasi nel 2017(trad. McKeith et al., 2017).

### 2.3 Nosografia

Le consensus conference sulla demenza a Corpi di Lewy (LBD) tenutesi dal 1995 al 2017, hanno svolto un ruolo importante nella comprensione e nella definizione dei criteri diagnostici della patologia. Questi incontri, inoltre, hanno gettato le basi per i cambiamenti chiave, che sono stati incorporati nel DSM-5-TR, ed includono:

- La **classificazione dei sintomi e dei sottotipi** della demenza a corpi di Lewy (McKeith et al., 1996).
- Maggior **precisione diagnostica**, che permette di distinguere la LBD dalle altre forme di demenza (McKeith et al., 1999).
- Messa in evidenza dei **sintomi principali**, quali fluttuazioni cognitive, allucinazioni visive ricorrenti e parkinsonismo (McKeith et al., 2005).
- **Ed introduzione dei biomarcatori e diagnostica per immagini**, per una diagnosi più accurata e precoce (McKeith et al., 2017).

Il DSM-5-TR fornisce delle chiare linee guida per poter diagnosticare la demenza a corpi di Lewy, richiedendo la presenza dei sintomi cognitivi e motori, oltre che ai corpi di lewy rilevabili tramite neuroimaging e autopsia.

I criteri per poter fare diagnosi di *demenza a corpi di Lewy* sono:

- «A. Sono soddisfatti i criteri per il disturbo neurocognitivo maggiore o lieve.
- B. La malattia ha un esordio insidioso e progressione graduale.

C. Il disturbo soddisfa una combinazione di caratteristiche diagnostiche fondamentali e caratteristiche diagnostiche suggestive per il disturbo neurocognitivo a corpi di Lewy sia probabile sia possibile.

Nel **disturbo neurocognitivo maggiore o lieve a probabili corpi di Lewy**, l'individuo ha due caratteristiche fondamentali, o una caratteristica suggestiva con una o più caratteristiche fondamentali.

Nel **disturbo neurocognitivo maggiore o lieve a possibili corpi di Lewy**, l'individuo ha una sola caratteristica fondamentale, e/o una o più caratteristiche suggestive.

**1. Caratteristiche diagnostiche fondamentali:**

- a. Cognitività fluttuante con variazioni marcate di attenzione e vigilanza.
- b. Allucinazioni visive ricorrenti che sono complesse e dettagliate.
- c. Caratteristiche spontanee di parkinsonismo, con esordio seguente allo sviluppo di declino cognitivo.

**2. Caratteristiche diagnostiche suggestive:**

- a. Soddisfa i criteri per il disturbo comportamentale del sonno REM.
- b. Grave sensibilità ai neurolettici.

D. Il disturbo non è meglio spiegato da malattie cerebrovascolari, un'altra malattia neurodegenerativa, gli effetti di una sostanza o di un altro disturbo mentale, neurologico o sistemico» (DSM-5-TR, 2023).

Bisogna mettere in risalto, come oltre ai sintomi principali, i pazienti con LBD possono presentare anche: *“cadute ripetute e frequenti, sincopi o episodi transitori di non responsività, ipotensione ortostatica, incontinenza urinaria, costipazione e raramente anche ipersonnia e iposmia”* (DSM-5-TR, 2023).

Un'attenta valutazione utilizzando il DSM-5-TR consente di esplorare i sintomi nel dettaglio e procedere alla scelta del trattamento adeguato.

## 2.4 Sintomi

La *demenza a corpi di Lewy* è caratterizzata da: sintomi cognitivi, motori e comportamentali che possono variare da un paziente all'altro.

Più precisamente, esploreremo uno per uno i sintomi caratterizzanti della LBD, analizzandone le caratteristiche cliniche.

### *Sintomi cognitivi*

Un paziente con demenza a corpi di Lewy, generalmente dopo i 55 anni, presenta un particolare “*deterioramento della memoria*”, compromissione differente dai pazienti con demenza di Alzheimer (Geldmacher, 2004).

Nelle prime fasi si può osservare un'alterazione a livello “*della memoria a breve termine, dell'attenzione, delle funzioni esecutive e dell'abilità visuo-spaziale*”. Questi soggetti, infatti, segnalano già in fase precoce, difficoltà nel contesto lavorativo o familiare; per esempio, possono perdersi durante la guida o diventare dipendenti dai dispositivi di posizionamento globale (GPS), o possono iniziare a perdere il filo delle conversazioni. La compromissione della memoria a breve termine è molto significativa. Nei pazienti con demenza a corpi di Lewy, questo deficit si può riscontrare nel *recupero* delle informazioni memorizzate, che si può incrementare e rafforzare con interventi specifici e mirati; mentre nei pazienti con Alzheimer è legata al processo di *codifica* gestita dall'ippocampo (Gomperts, 2016).

Tra gli altri cambiamenti abbiamo *lentezza del pensiero e dell'azione (rallentamento psicomotorio o bradifrenia), depressione e apatia*. Inoltre, riscontrando la presenza di corpi di Lewy nella *corteccia associativa visiva del lobo temporale*, si possono mettere in risalto anche *deficit visivi e spaziali* (Geldmacher, 2004).

Mori et al. (2000) hanno messo in evidenza che i compiti *visuoperceptivi*, quali discriminazione delle dimensioni o delle forme, o anche identificazione di figure sovrapposte e il conteggio visivo, erano molto più compromesse nei pazienti con LBD piuttosto che nei pazienti con AD.

I deficit nell'elaborazione visiva si estendono anche negli *ambiti spaziali e visuomotori*, infatti, nei test neuropsicologici i pazienti con LBD hanno ottenuto risultati peggiori rispetto ai pazienti con AD, nonostante quest'ultimi hanno ottenuto punteggi più bassi nel MMSE e

nel ricordo di parole. Con il tempo le capacità cognitive dei pazienti regrediscono sempre di più andando a coinvolgere altri domini cognitivi, sino alla necessità di un'assistenza (Gomperts, 2016).

### ***Sintomi Neuropsichiatrici***

Le allucinazioni visive, complesse e ricorrenti, sono molto comuni nei soggetti con demenza a corpi di Lewy e si verificano precocemente (Tounsi et al., 1999). Queste allucinazioni sono ben definite, animate e spesso gli elementi vengono percepiti inappropriatamente piccoli (micropsia). Le tematiche riguardano adulti o bambini piccoli, membri della famiglia deceduti e piccoli animali. Nella prima fase sono di solito unimodali (prive di suono, odore o tocco), ben tollerate, emotivamente neutrali e collegate a deficit nelle informazioni visive complesse. Questi sintomi si manifestano con maggior frequenza di notte in ambienti poco illuminati (Gomperts, 2016).

Inoltre, si può rilevare una forte associazione tra le allucinazioni visive precoci nella LBD e la presenza di un'elevata densità di corpi di Lewy nel *sistema limbico (amigdala)* e nella *corteccia para-ippocampale* (Harding et al., 2002).

Per valutare la presenza o meno delle allucinazioni visive, oltre che al colloquio con questionari specifici, rivolti al paziente stesso, nella maggior parte dei casi ci si rivolge anche ai loro caregiver; in quanto i pazienti con LBD spesso non hanno consapevolezza e per questo potrebbe essere complesso valutare la gravità sintomatologica.

A tal proposito, è stato sviluppato il test della *pareidolia*, che ci permette di poter valutare in maniera diretta le allucinazioni visive. Con il termine *pareidolia* si intende: «la tendenza a vedere forme ed oggetti riconoscibili nelle strutture amorfe che ci circondano» (Onofrj et al., 2013).

Altri sintomi molto frequenti spesso sono i deliri, che insorgono generalmente più tardi nel corso della patologia e di solito hanno un contenuto paranoico o persecutorio (come ad es: tradimenti, intrusi in casa...) (Ferman et al., 2013). Man mano che la cognizione si deteriora, per esempio, i pazienti possono credere che il loro coniuge o un altro membro della propria famiglia sia stato sostituito da un impostore, questo fenomeno è noto come *Sindrome di Capgras* (Gomperts, 2016).

La gestione dei sintomi neuropsichiatrici nella LBD è complessa e richiede un approccio multidisciplinare. I trattamenti che vengono maggiormente utilizzati sono sia farmacologici sia non farmacologici. È importante sottolineare che i pazienti con questa forma di demenza

hanno una maggior sensibilità ai farmaci antipsicotici che, a sua volta, possono peggiorare i sintomi motori e generare ulteriori effetti collaterali (Ballard et al., 1999).

### ***Fluttuazioni dell'attenzione e Arousal***

Le fluttuazioni dell'attenzione e della vigilanza (arousal) sono tra i sintomi peculiari della demenza a corpi di Lewy e, rappresentano un criterio centrale per la diagnosi. Questo sintomo si manifesta nella LBD con una frequenza dell'80-90%, mentre nella demenza vascolare con una frequenza pari al 40% e nella demenza di Alzheimer pari al 20%. Queste fluttuazioni sono infatti, caratterizzate da variazioni, spesso molto marcate, nello stato di coscienza, allerta e attenzione del paziente, che possono presentarsi anche più volte nell'arco di una stessa giornata (Walker et al., 2000).

I pazienti con la LBD possono sperimentare episodi di elevata sonnolenza, interposti da periodi di normale vigilanza o in alcuni casi iper-vigilanza, che possono influenzare la capacità del paziente di svolgere attività quotidiane.

Le fluttuazioni dell'attenzione sono caratterizzate da momenti di confusione, difficoltà di concentrazione e alterazioni dello stato di coscienza, che vanno da una disattenzione lieve ad una difficoltà elevata nella risposta agli stimoli (Ferman et al., 2006).

Le variazioni della vigilanza e dell'attenzione possono avere un impatto molto significativo sulla qualità di vita del paziente e del suo caregiver, complicandone anche la gestione clinica. I caregiver, infatti, spesso devono adattarsi a cambiamenti improvvisi e imprevedibili del paziente, che si manifestano a livello comportamentale e cognitivo, con conseguente aumento del carico assistenziale e dello stress emotivo (Ballard et al., 1999).

La valutazione dell'attenzione e dell'arousal, avviene oltre che con l'utilizzo dell'*elettroencefalogramma (EEG)* che ci permette di rilevare la presenza di raffiche di onde lente, anche mediante strumenti standardizzati. Tra questi, il "*One Day Fluctuation Assessment Scale*" (*ODFAS*), è utile per misurare la gravità e la frequenza delle fluttuazioni; mentre la "*Clinical Assessment of Fluctuation*" (*CAF*), valuta la presenza e la severità delle fluttuazioni cognitive, attraverso delle domande standardizzate che vengono poste sia al caregiver sia al paziente (Walker et al., 2000).

### ***Deficit Motori (Parkinsonismi)***

I deficit motori e i parkinsonismi sono sintomi molto comuni nei pazienti con demenza a corpi di Lewy, ma non necessari per poter fare la diagnosi. I sintomi che si manifestano con

maggior frequenza comprendono *rigidità muscolare, bradicinesia (lentezza nell'esecuzione di movimenti), tremori a riposo e instabilità posturale* (Gomperts, 2016).

Nei soggetti con LBD la disfunzione motoria dovrebbe apparire entro un anno dai sintomi cognitivi o comportamentali; se il parkinsonismo si verifica più di un anno prima del resto degli altri sintomi, suggerisce invece una diagnosi differente, come il morbo di Parkinson con demenza o altri disturbi parkinsoniani.

Il *tremore* non è un sintomo che si presenta con frequenza nei pazienti con LBD, a differenza invece dell'*ipocinesia facciale* che è molto frequente. Inoltre, si possono osservare anche *cadute frequenti e andatura instabile* (Geldmacher, 2004).

L'instabilità posturale e la propensione a cadere, aumentando il rischio di fratture e altre complicazioni nei pazienti (McKeith et al., 2017).

Per poter fare un'attenta valutazione è spesso importante anche la somministrazione di test che permettono di rilevare la sintomatologia tipica dei deficit motori, tra questi: "*Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)*", utilizzata per quantificare la severità dei sintomi, attraverso una valutazione attenta delle funzioni motorie, non motorie e delle attività della vita quotidiana (Goetz et al., 2008).

La gestione dei sintomi motori può essere complessa in questi pazienti a causa della significativa sensibilità ai farmaci dopaminergici, usati per trattare i sintomi parkinsoniani. L'utilizzo di questi farmaci deve essere bilanciato per evitare il peggioramento dei sintomi neuropsichiatrici, come deliri e allucinazioni (Gomperts, 2016).

### ***Sensibilità neurolettica***

Uno dei tratti distintivi e critici della demenza a corpi di Lewy è la sensibilità ai neurolettici o antipsicotici, in parte dovuta anche alla perdita delle cellule di dopamina. Questo può portare ad una serie di effetti avversi, che possono peggiorare in maniera significativa la qualità della vita dei pazienti, con aggravamento anche della sintomatologia tipica quali deliri e allucinazioni (Gomperts, 2016).

I pazienti con LBD spesso manifestano una risposta idiosincratca ai neurolettici che può condurre ad un aggravamento della cognizione, dell'attenzione, della vigilanza e della manifestazione comportamentale. Inoltre, tra gli effetti avversi dei farmaci, si può osservare un aumento della rigidità muscolare, della bradicinesia, del tremore, o lo sviluppo di una condizione più grave che prende il nome di "*sindrome neurolettica maligna*"; questa è caratterizzata da febbre alta, disfunzione autonoma e alterazione dello stato mentale (Kyle & Bronstein, 2020).

La gestione della sensibilità neurolettica nella LBD richiede un approccio individualizzato e cauto. Gli antipsicotici come l'aloiperidolo, devono essere evitati perché possono causare gravi effetti collaterali, in quanto agiscono bloccando i recettori della dopamina in maniera non selettiva. Gli antipsicotici atipici, invece, come la quietapina o la clozapina, bloccano i recettori della dopamina in modo più selettivo e quindi gli effetti collaterali sono minori. Tuttavia, se l'uso di antipsicotici atipici è indispensabile per la cura della LBD, è importante somministrarli sempre con cautela, a dosaggi molto bassi, monitorando costantemente la situazione (McKeith et al., 2005).

Nel caso in cui fosse possibile e, a causa dei costanti effetti avversi dati dall'assunzione dei farmaci è preferibile considerare l'uso di approcci non farmacologici per la gestione sintomatologica della LBD. Uno di questi, per esempio, potrebbe essere l'organizzazione di incontri formativi, sia per i pazienti che per i caregiver, riguardo le strategie da utilizzare per migliorare la qualità della vita di entrambi. Gli interventi possono essere finalizzati a ciascuno dei sintomi della LBD, come per esempio, ai *sintomi cognitivi*, con l'obiettivo di rafforzare l'attenzione, la memoria e l'orientamento, attraverso tecniche specifiche; ai *sintomi psichiatrici*, con opzioni che includono educazione, spiegazione, rassicurazione e mirati interventi comportamentali e ambientali; e ai *sintomi motori*, che permettono al soggetto di usufruire della fisioterapia e degli ausili per la mobilità (Barber et al., 2001).

### ***Altri sintomi associati alla LBD***

Il *disturbo del comportamento del sonno del movimento rapido degli occhi (REM)*, la *compromissione autonoma (stitichezza, ipotensione ortostatica)* e la *perdita dell'olfatto* sono molto comuni e possono procedere l'insorgenza della malattia.

- ***Il disturbo del comportamento del sonno REM.*** Il disturbo del comportamento del sonno REM (RBD) è uno dei primi sintomi più comuni, a manifestarsi e precedere la diagnosi di demenza a corpi di Lewy di diversi anni (Postuma et al., 2013). Si manifesta inoltre, in età più giovane negli uomini, piuttosto che nelle donne (Prasad et al., 2023). L' RBD è una sindrome caratterizzata da un'alterazione della normale paralisi del sonno REM. Questo disturbo, infatti, è caratterizzato da movimenti fisici possenti e sogni fisici che vengono mimati da movimenti quali pugni, calci e urla (Boeve et al. 2001).
- ***Compromissione autonoma.*** La stitichezza è un sintomo molto frequente tra i pazienti con demenza a corpi di Lewy e generalmente si manifesta nelle prime fasi della malattia. Questo sintomo è legato alla disfunzione del sistema nervoso

autonomo, responsabile della gestione delle funzioni corporee automatiche come la digestione. Alcuni pazienti, più avanti nel decorso della demenza, sperimentano anche l'ipotensione ortostatica e le sue complicanze, che spesso conducono il paziente alla manifestazione di sincopi e cadute frequenti. Associato a ciò potrebbe essere presente anche frequenza alla minzione neurogenica o incontinenza (Gomperts, 2016).

- ***Perdita dell'olfatto.*** La perdita dell'olfatto, nota anche come anosmia, è riscontrata nei pazienti con demenza a corpi di Lewy e spesso può precedere gli altri sintomi clinici della malattia. I pazienti con LBD hanno prestazioni di rilevamento olfattivo e trigeminale molto scarse. Questo sintomo indica una degenerazione delle aree cerebrali coinvolte nell'elaborazione olfattiva. Infatti, la valutazione della funzione olfattiva può essere utile come strumento diagnostico per la LBD (Foguem et al., 2020).

## 2.5 Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale della demenza a corpi di Lewy (LBD) è molto complessa, a causa della sovrapposizione dei sintomi con altre patologie, per questo è necessaria un'attenta valutazione diagnostica.

È importante, infatti, distinguere la demenza a corpi di Lewy (LBD) da altre forme di demenza come: la demenza di Alzheimer (AD), la demenza Vascolare (VaD), la demenza di Parkinson (PDD) e, anche altre patologie psichiatriche come la schizofrenia (Geldmacher, 2004).

Per raggiungere questo obiettivo, bisogna analizzare la concordanza tra criteri clinici, valutazione amnesica, test neuropsicologici e tecniche di imaging (O' Brien et al., 2004).

Di seguito sono illustrate le differenze chiave per effettuare una diagnosi differenziale.

### ***Demenza a corpi di Lewy vs Demenza di Alzheimer***

Sebbene la demenza a corpi di Lewy (LBD) condivide con la demenza di Alzheimer (AD) molti sintomi cognitivi, esistono comunque, differenze significative tra le due patologie che permettono di fare una diagnosi accurata. Le differenze peculiari sono riscontrabili nei sintomi neuropsichiatrici, nei segni motori e nei biomarcatori, ma, nonostante ciò, la LBD rimane una patologia difficile da diagnosticare (Kemp et al., 2017).

I pazienti con LBD, presentano spesso fluttuazioni cognitive, con elevati periodi di confusione acuta e rari momenti di lucidità, mentre le fluttuazioni sono meno comuni nell'AD, dove il declino cognitivo è più graduale e stabile (Walker et al., 2015). Inoltre, si possono riscontrare nei pazienti con LBD le allucinazioni visive, presenti in circa il 60-80% dei casi, meno comuni invece, nei pazienti affetti da AD, dove i sintomi neuropsichiatrici più frequenti sono apatia, ansia e depressione (Boot et al., 2013). A livello motorio, nei soggetti con LBD, possiamo riscontrare, già dalle prime fasi, la presenza di parkinsonismi (bradicinesia, rigidità e instabilità posturale), a differenza dei pazienti con AD, nei quali i sintomi motori sono presenti nella fase avanzata della patologia (Boström et al., 2007).

I pazienti con Alzheimer (AD), inoltre, tollerano meglio i neurolettici, mentre questi farmaci possono causare gravi effetti collaterali a livello extrapiramidale nei pazienti con LBD (Buracchio et al., 2005).

Molti sintomi della LBD sono simili a quelli dell'AD, specialmente nella fase iniziale. Le alterazioni delle funzioni esecutive, visuo-spaziali e della memoria visiva sono tipiche della LBD, mentre la compromissione della memoria episodica, della memoria a breve termine, di lavoro e le alterazioni delle abilità sociali e linguistiche sono più comuni nell'AD (Bousiges & Blanc, 2022).

Infine, possiamo affermare che oltre alle differenze rilevabili nelle manifestazioni sintomatologiche, potrebbe essere importante anche l'uso di tecniche di neuroimaging in modo da fornirci delle indicazioni diagnostiche. Ad esempio, la tomografia ad emissione di positroni (PET) e la tomografia a emissione di fotone singolo (SPECT) con traccianti specifici per il trasportatore della dopamina possono mostrare una diminuzione della captazione dopaminergica nei gangli della base nei pazienti con DBL, caratteristica non presente nei pazienti con AD (O'Brien et al., 2004). Mentre la risonanza magnetica (MRI) mette in risalto un'atrofia più pronunciata nei lobi temporali mediali nell'AD (Burton et al., 2009).

### ***Demenza a corpi di Lewy vs Parkinson con demenza***

La demenza a corpi di Lewy (LBD) e la malattia di Parkinson con demenza (PDD) condividono moltissime caratteristiche cliniche, rendendo la diagnosi differenziale tra le due patologie altamente complessa. Entrambe presentano aggregati di corpi di Lewy a livello cerebrale, ma le componenti chiave che ci permettono di differenziarle riguardano l'esordio dei sintomi, la progressione della malattia e le risposte ai trattamenti (Geldmacher, 2004).

Sia nella LBD che nella PDD si può osservare un declino cognitivo, ma l'esordio della sintomatologia tende a differenziarsi. Nella LBD, i sintomi cognitivi si manifestano con maggior frequenza contemporaneamente o un anno prima dalla manifestazione dei sintomi motori, mentre nella PDD, si manifestano almeno un anno dopo l'esordio dei sintomi parkinsoniani (Emre et al., 2007). Le allucinazioni visive sono presenti in entrambe le patologie, ma nelle LBD sono molto più frequenti e vivide; mentre le fluttuazioni cognitive sono considerate una caratteristica tipica della LBD.

Infine, tramite le tecniche di neuroimaging, in entrambe le condizioni si osserva una riduzione della captazione dopaminergica nei gangli della base, ma nei soggetti con PDD si può osservare una riduzione dopaminergica a livello della substantia nigra (Bohnen & Albin, 2011).

### ***Demenza a corpi di Lewy vs Demenza Vascolare***

La demenza a corpi di Lewy (LBD) e la demenza Vascolare (VaD) presentano caratteristiche cliniche differenti e, questo permette di distinguerle e fare una diagnosi corretta. Sappiamo, che i pazienti con LBD presentano fluttuazioni cognitive molto significative, dove i periodi di confusione sono alternati da momenti di lucidità; invece, nella VaD, il declino cognitivo è graduale e legato ad eventi cerebrovascolari, come per esempio gli ictus. I sintomi che si manifestano con maggior frequenza nei pazienti con demenza vascolare interessano maggiormente le funzioni esecutive e la pianificazione, piuttosto che la memoria breve termine (Román et al., 1993).

Se nella LBD sono molto frequenti i deliri e le allucinazioni, nella VaD i sintomi neuropsichiatrici che si manifestano con maggior frequenza sono l'apatia, l'ansia e la depressione (Román et al., 1993). Inoltre, in quest'ultima, i sintomi motori sono meno comuni e si verificano quando è presente un coinvolgimento dei gangli della base a causa di infarti lacunari (McKeith et al., 2017).

Tramite la risonanza magnetica (MRI), si possono rilevare nei soggetti con VaD, lesioni ischemiche multiple, infarti corticali o sottocorticali e una diffusa leucoaraiosi (Román et al., 2002).

## ***Demenza a corpi di Lewy vs schizofrenia***

Un altro confronto molto importante include la demenza corpi di Lewy (LBD) e la schizofrenia, in quanto si potrebbero presentare dei sintomi psicotici sovrapposti, come allucinazioni e deliri, ma le due patologie tendono a differire in relazione all'età di esordio, progressione della malattia e altre caratteristiche cliniche, che ci permettono anche in questo caso, di poter fare un'attenta diagnosi (Geldmacher, 2004).

Una delle differenze chiave è infatti l'età di insorgenza:

- la LBD è tipicamente una malattia che colpisce gli anziani, con esordio più frequente dopo i 60 anni (McKeith et al., 2017);
- al contrario la schizofrenia ha un'età di insorgenza in fase giovanile o nella prima età adulta, con un picco di incidenza tra i 20 e i 30 anni (Owen et al., 2016).

Inoltre, nella LBD le allucinazioni sono di tipo visivo e definite come "benigne", nel senso che solitamente i pazienti non sentono voci che istigano a comportamenti violenti; a differenza dei soggetti con schizofrenia nei quali le allucinazioni uditive sono più comuni (Geldmacher, 2004).

Nella schizofrenia, i sintomi motori non sono tipici, anche se in alcuni casi possono verificarsi effetti extrapiramidali legati all'assunzione di antipsicotici. Infine, una differenza cruciale può essere legata all'assunzione di neurolettici, in quanto nei soggetti con LBD è presente una sensibilità a questi farmaci che può condurre allo sviluppo di effetti collaterali, mentre nella schizofrenia i neurolettici sono il trattamento principale (Owen et al., 2016).

## **2.6 Valutazione neuropsicologica: metodologie di screening e di assessment per la demenza a corpi di Lewy**

Nella presa in carico del paziente neurologico è fondamentale considerare la persona nella sua interezza, prendendo in considerazione la sua storia di vita, il contesto familiare di appartenenza e la sua personalità. La semplice osservazione del comportamento durante il colloquio e la somministrazione dei test possono fornire molte informazioni, oltre alla valutazione, da parte di quest'ultimi, delle funzioni cognitive.

È importante svolgere il colloquio non solo con il paziente, ma anche con i familiari o caregiver, per ottenere un quadro completo e chiaro sullo stato del paziente.

Il report finale, infatti, comprende tutti i dati raccolti e permette di: comunicare le informazioni emerse ad altri specialisti, in modo tale da scegliere un trattamento adeguato al

paziente; formare adeguatamente i caregiver riguardo le conoscenze e il decorso della malattia e le metodologie di comunicazione, al fine di costruire un ambiente di vita che possa essere efficace per entrambi.

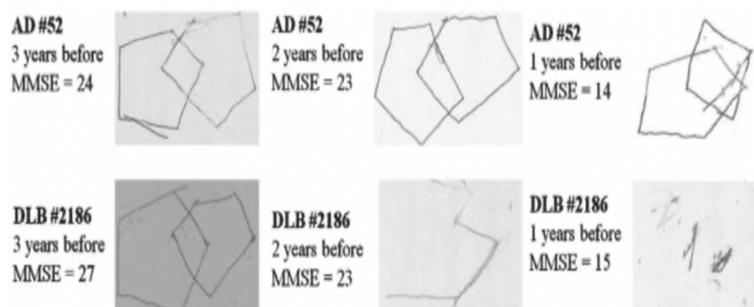
Per un'accurata diagnosi della demenza a corpi di Lewy (LBD) è essenziale, quindi, una valutazione neuropsicologica dettagliata con l'utilizzo di appositi test specifici. Gli strumenti a disposizione sono molteplici e di diversa natura, ciascuno con i propri punti di forza e punti di debolezza e, spetta al clinico scegliere il più appropriato.

In una fase iniziale, si procede con la somministrazione di *test di screening*, per poi proseguire con i *test di assessment* per indagini più approfondite.

Tra i test neuropsicologici utilizzati per la diagnosi della demenza a corpi di Lewy troviamo:

***Il Mini Mental State Examination (MMSE)***: è ampiamente utilizzato per la diagnosi della demenza. (Tsoi et al., 2015). Questo strumento permette di valutare diverse aree cognitive, tra cui l'orientamento spazio/temporale, la memoria a breve e lungo termine, l'attenzione e calcolo, il richiamo di parole (comprensione e produzione), le capacità visuo-costruttive e il linguaggio. Il punteggio massimo è di 30 punti (Tiraboschi et al., 2006).

Un componente specifico del MMSE, ovvero il compito di copia dei pentagoni, valuta la prassia costruttiva e le capacità visuo-spaziali. È stato osservato che i pazienti con LBD hanno prestazioni peggiori rispetto ai soggetti con AD, principalmente nel numero di angoli rappresentati e alterazione nel contorno della figura (fig.13) (Caffarra et al., 2013). Inoltre, i pazienti con LBD presentano un declino più rapido in questi compiti rispetto ai pazienti con AD (Mitolo et al., 2014). Questi deficit visuo-spaziali possono essere rilevati già nella fase precoce della malattia, andando a suggerire che il compito di copia dei pentagoni ha un elevato potenziale per poter effettuare una diagnosi differenziale nella fase prodromica (Cagnin et al., 2015).



**Fig. 13:** Esempio di prestazione dei soggetti con AD e LBD, nella copia di pentagoni (Caffarra et al., 2013).

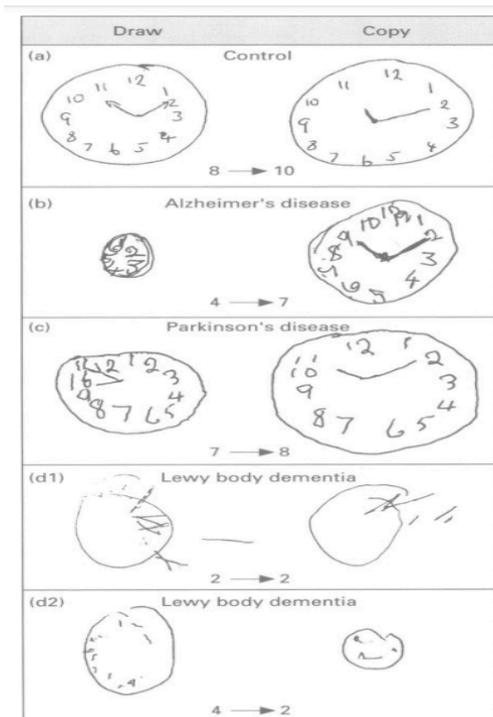
**Montreal Cognitive Assessment (MoCA):** è un test molto rapido che si somministra in dieci minuti e, valuta diverse funzioni cognitive, tra cui: memoria, attenzione e concentrazione, funzioni esecutive, capacità visuo-spaziali e costruttive, orientamento, linguaggio e capacità di astrazione (Julayanont et al., 2014). Il punteggio totale è di 30 punti. Questo test spesso è preferibile per la sua maggiore sensibilità nei confronti dei deficit cognitivi lievi, delle abilità visuo-spaziali e dell'attenzione (Nasreddine et al., 2005).

**Milan overall dementia assessment (MODA):** è un altro strumento diagnostico utilizzato per la valutazione delle demenze, inclusa la LBD. Questo test è una versione ampliata del MMSE che include ulteriori item per valutare in maniera più approfondita le diverse aree cognitive. Il MODA valuta l'orientamento spazio/temporale, la memoria a breve e lungo termine, l'attenzione e la concentrazione, il linguaggio e le capacità di comprensione, le funzioni esecutive e le capacità di risoluzione dei problemi, le abilità visuo-spaziali, la pianificazione e l'organizzazione. Il punteggio totale è di 100 (Brazzelli et al., 1994). Inoltre, per rilevare i deficit cognitivi lievi e moderati nella fase iniziale della demenza, sembrerebbe più efficace la somministrazione del MODA piuttosto che il MMSE (Cilia et al., 2008).

**Clinical Dementia Rating Scale (CDR):** è una scala che rileva la gravità della demenza valutando i deficit nei vari domini cognitivi e, monitorando l'andamento e lo stato della malattia nel corso del tempo. Il questionario ha una durata di 40 minuti e analizza: attività sociali, domini cognitivi, attività svolte nel tempo libero e cura personale. Il CDR, inoltre, fornisce un quadro completo dello stato funzionale del paziente, che insieme alle informazioni ricavate dai colloqui con i caregiver, permette di scegliere il trattamento adatto (Hughes et al., 1982).

**Clock Drawing Test (CDT):** valuta le funzioni esecutive, le abilità visuo-spaziali e le facoltà prassico-costruttive. Questo test richiede ai pazienti di disegnare un orologio indicando un'ora specifica, compito molto difficile per i soggetti con LBD a causa delle difficoltà sia nell'organizzazione sia nelle abilità visuo-spaziali (fig.14) (Caffarra et al., 2011).

Infatti, la capacità predittiva del CDT potrebbe essere utile per orientare il clinico verso il sospetto di demenza a corpi di Lewy, rilevando un deficit esecutivo e visuo-spaziale (Gnanalingham et al., 1997).



**Fig. 14:** Differenze nel Clock Drawing Test, confrontando soggetti sani (a), soggetti con demenza di Alzheimer (b), soggetti con demenza di Parkinson (c) e demenza a corpi di Lewy (d1 e d2) (Gnanalingham et al., 1997).

**Trail Making Test (TMT):** è uno strumento neuropsicologico che valuta l'attenzione, la velocità di elaborazione, le funzioni cognitive, le funzioni esecutive e la flessibilità mentale. È composto da due parti, TMT-A e TMT-B, permette di rilevare dei danni cerebrali e, per questo bisogna prestare un'elevata attenzione, in quanto si potrebbe parlare di rallentamento psico-motorio legato all'invecchiamento fisiologico e non alla presenza di demenza.

Il TMT-A misura l'attenzione visiva e la velocità di elaborazione, questa parte del test è composta dalla presenza di numeri in ordine sparso su di un foglio, che il soggetto deve collegare in ordine crescente in maniera più rapida possibile; mentre il TMT-B misura la flessibilità mentale, lo shifting tra i due stimoli presentati e le funzioni esecutive, qui invece sul foglio sono presenti sia numeri che lettere disposti in maniera casuale e il partecipante deve tracciare una linea alternando numeri e lettere in ordine crescente (Reitan, 1958).

**Neuropsychiatric Inventory (NPI):** un questionario che indaga i comportamenti associati alla demenza, somministrato sia ai pazienti sia ai loro caregiver. Valuta le allucinazioni, deliri, agitazione/aggressività, ansia, depressione, euforia, apatia, irritabilità, disinibizione, comportamento motorio irregolare, disturbi alimentari/dell'appetito e disturbi del sonno (Cummings et al., 1994).

***Assessment tools to evaluate Activities of Daily Living (ADL)***: è una scala che valuta la capacità del soggetto di eseguire i *compiti base* della vita quotidiana, determinando il livello di indipendenza. Le capacità analizzate riguardano: igiene personale (lavarsi e pettinarsi), vestizione (scegliere abiti appropriati e vestirsi), nutrizione (alimentarsi senza bisogno di assistenza), continenza, uso del bagno (utilizzo del bagno in maniera indipendente) e mobilità (camminare, mantenere l'equilibrio, alzarsi e sedersi) (Pashmdarfard & Azad, 2020).

***Instrumental Activities of Daily Living (IADL)***: questa scala valuta la capacità del soggetto di eseguire *compiti complessi*, anch'essi necessari per vivere indipendentemente. Infatti, le capacità analizzate comprendono: l'uso del telefono (fare o ricevere chiamate), gestione della casa (svolgere lavori domestici e mantenere la casa in ordine), preparazione dei pasti (pianificare e preparare il cibo), acquisti (fare la spesa e acquisto dei beni di prima necessità), gestione dei farmaci (assumere correttamente i farmaci), gestione del denaro (pagare le bollette, tenere traccia delle spese e gestione delle finanze) e uso dei mezzi di trasporto (utilizzo dei mezzi pubblici o guidare in autonomia) (Pashmdarfard & Azad, 2020).

***Clinical Assessment of Fluctuation (CAF)***: è una scala breve, progettata per rilevare, attraverso una serie di domande, le fluttuazioni cognitive tipiche della LBD; identificando e quantificando quante volte possono manifestarsi nell'arco della giornata o nel corso dei giorni. Inoltre, è importante mettere in risalto come la valutazione delle fluttuazioni cognitive è di tipo qualitativo.

La CAF è composta da quattro parti: 1) *intervista clinica*, che permette di esplorare i cambiamenti nei sintomi cognitivi e comportamentali che il paziente sperimenta nel tempo, attraverso delle domande poste sia ai familiari sia al paziente; 2) *domande specifiche*, che permettono di rilevare la frequenza, la durata e l'intensità delle fluttuazioni; 3) *osservazione clinica*, questa fase permette di osservare direttamente il paziente, confermando o meno, ciò che è emerso dall'intervista; 4) *raccolta ulteriore di dati*, utile per raccogliere informazioni aggiunte e approfondire maggiormente le caratteristiche della patologia (Walker et al., 2000).

***Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT)***: è un test sviluppato da Rey nel 1941, ma è stato standardizzato da Osterrieth nel 1944. È molto utilizzato in ambito neuropsicologico, per la valutazione delle funzioni visuo-spaziali, della memoria visiva, della pianificazione e

dell'organizzazione. È costituito da tre fasi: copia, richiamo immediato e richiamo in differita. Questo test richiede ai pazienti di copiare un'immagine e successivamente ricordare e riprodurre una figura complessa (Shin et al., 2006). I pazienti con LBD spesso hanno livelli di performance molto più bassi rispetto ai pazienti con altre forme di demenza e, questi deficit sembrerebbero essere ricondotti alle difficoltà nel mantenere l'attenzione, alle fluttuazioni cognitive e ai deficit visuo-spaziali (Ferman et al., 2006).

***One Day Fluctuation Assessment Scale (ODFAS)***: questo strumento permette di misurare le variazioni dei sintomi cognitivi e comportamentali. L'obiettivo è quello di quantificare le fluttuazioni, in modo tale da avere un quadro dettagliato del paziente e scegliere il trattamento più adeguato. L' ODFAS permette di rilevare sette elementi tra cui: cadute, fluttuazioni, sonnolenza, attenzione, pensiero disorganizzato, alterazione dello stato di coscienza e comunicazione. La somma dei punteggi ottenuti permette di rilevare la gravità in relazione alla confusione fluttuante (Walker et al., 2000).

***MDS- Unfield Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPRS)***: è una scala progettata per essere più completa rispetto alla UPDRS, composta da nuovi item che vanno ad analizzare anche gli elementi non motori del Parkinson, oltre all'impatto e alla gravità dei sintomi motori. L' MDS-UPRS è suddivisa in quattro parti: 1) *Sintomi non motori* (20 item): nella quale vengono valutati il benessere generale, i sintomi psichiatrici (come, ad esempio, depressione e ansia), i disturbi del sonno e le funzioni cognitive. Ogni item ha un punteggio da 0 a 4 (0 assenza di sintomi, 4 presenza di sintomi gravi); 2) *Sintomi motori* (13 item): questa sezione valuta la presenza di tremori, rigidità, bradicinesia e instabilità posturale; 3) *Valutazioni delle complicazioni della terapia*, vengono, infatti, esaminate le complicazioni legate al trattamento come discinesie (movimenti involontari) e fluttuazioni motorie; 4) *Valutazioni delle funzioni motorie complessive*: qui viene fatta una valutazione globale della funzioni motoria del paziente, riflettendo l'impatto della malattia sull'attività quotidiana (Goetz et al., 2008).

***Lewy Body Composite Risk Score (LBCRS)***: è una breve scala che valuta i segni e i sintomi motori tipici della LBD (bradicinesia, rigidità, instabilità posturale o tremore) e, permette di accelerare la valutazione diagnostica da parte degli specialisti. Spesso non viene somministrata l'MDS-UPDRS a causa della formazione e del tempo richiesto, infatti, si preferisce procedere con la somministrazione della LBCRS essendo più breve. Inoltre,

questo strumento ha dimostrato un'eccellente coerenza interna che permette di distinguere con maggior semplicità la LBD da altre forme di demenza o dall' MCI (Galvin, 2015).

***Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq)***: è un questionario che analizza tre aree: scuola, lavoro e tempo libero. Questo test prende in considerazione il periodo di vita del soggetto che va dai 18 anni fino all'età di somministrazione, con l'intento di misurare l'indice di riserva cognitiva dello stesso (Nucci et al., 2012). Per *riserva cognitiva* si intende la capacità del cervello di compensare i danni subiti e mantenere il funzionamento cognitivo nonostante la probabilità di insorgenza di patologie o l'invecchiamento fisiologico. Avere una riserva cognitiva elevata è importante perché può condurre al mascheramento dei sintomi della demenza anche se moderata, rendendo difficile una diagnosi precoce (Nucci et al., 2012). Nonostante il CRIq non fornisce una diagnosi, è comunque uno strumento utile per avere una comprensione del potenziale di riserva cognitiva di un individuo.

La combinazione dei test con tecniche avanzate di imaging fornisce ai clinici un quadro dettagliato del funzionamento cognitivo del paziente e, a sua volta permette di monitorare il decorso della malattia. Inoltre, la scelta del test appropriato, che dipende sia dalle caratteristiche individuali del paziente sia da sintomi manifestati, garantisce lo sviluppo di un approccio terapeutico personalizzato.

## **2.7 Tecniche di Imaging**

Per avere un quadro completo del funzionamento cognitivo del paziente con LBD, oltre alla somministrazione del test, potrebbe essere fondamentale, l'utilizzo di tecniche di imaging per poter rilevare le alterazioni cerebrali.

Alcuni degli strumenti impiegati per la diagnosi della LBD sono:

***Tomografia ad emissione di positroni (PET)***: La tomografia ad emissione dei positroni è uno strumento che permette di rilevare l'attività metabolica delle cellule, iniettando un tracciante radioattivo nel soggetto. Inoltre, è utile per identificare le alterazioni tipiche delle malattie neurodegenerative, come la demenza (Gazzanica et al., 2015).

**Tomografia ad Emissione di Fotone Singolo (SPECT):** La SPECT è una tecnica di imaging nucleare. Anche in questo caso, per poter rilevare le alterazioni cerebrali e identificare la patologia, vengono iniettate piccole dosi di tracciante radioattivo. Il soggetto viene esaminato tramite una termo-camera, in modo tale da acquisire le immagini per poter procedere nell'analisi e raccogliere le informazioni fondamentali per la diagnosi (Gazzanica et al., 2015).

**Risonanza magnetica (MRI) e Risonanza magnetica funzionale (fMRI):** La risonanza magnetica è una tecnica, non invasiva, che consente di ottenere delle immagini dettagliate dell'anatomia cerebrale, attraverso onde radio e campi magnetici.

La procedura della *risonanza magnetica funzionale* invece, è perfettamente identica a quella dell'MRI, ma per rilevare le aree attive durante il funzionamento cognitivo, vengono misurate le variazioni del flusso sanguigno (Gazzanica et al., 2015).

**Scintigrafia Miocardica (MIBG):** La MIBG è una tecnica di imaging nucleare, che misura la funzione del sistema nervoso simpatico, a livello del cuore e del flusso sanguigno. Dalla letteratura emerge anche il vasto uso della scintigrafia miocardica nei pazienti con demenza a corpi di Lewy, in quanto secondo le tematiche emerse nella terza consensus conferences, potrebbe essere fondamentale per la diagnosi differenziale (Treglia & Cason, 2012).

## 2.8 Trattamento della demenza a corpi di Lewy

Ad oggi non sono presenti trattamenti che possono attenuare l'andamento della demenza a corpi di Lewy (LBD). Pertanto, il trattamento rimane principalmente sintomatico, mirato all'alleviamento dei sintomi.

Le opzioni terapeutiche comprendono: sia i trattamenti farmacologici, che mirano principalmente al controllo dei sintomi cognitivi, comportamentali e motori, sia quelli non farmacologici (McKeith et al., 2005). Tuttavia, i farmaci non sempre vengono tollerati e per questo, quando possibile, vengono utilizzate le strategie comportamentali, con l'intento principale di modificare i precursori ambientali negativi, che incrementano la sintomatologia.

### 2.8.1 Trattamenti non farmacologici

La demenza a corpi di Lewy è una malattia neurodegenerativa complessa che richiede un approccio multifattoriale per la gestione dei sintomi. Accanto ai trattamenti farmacologici, i trattamenti non farmacologici svolgono un ruolo cruciale per migliorare la qualità della vita dei pazienti.

Tra gli interventi maggiormente utilizzati troviamo gli *interventi psicosociali*, ovvero interventi costruiti ad hoc sulla persona e sulle esigenze. Favorire l'adattamento ambientale e applicare un'adatta stimolazione, possono contribuire a migliorare i comportamenti disfunzionali. Come le terapie farmacologiche, anche i trattamenti psicosociali devono tener conto della durata della terapia, del luogo del tempo e degli interessi del paziente (O' Connor et al., 2009).

Solitamente i diversi interventi psicosociali si suddividono in:

- Approcci orientati alla stimolazione sensoriale
- Approcci orientati al comportamento
- Approcci orientati alle cognizioni
- Approcci orientati alle emozioni
- Interventi psicoterapici

#### *Approcci orientati alla stimolazione sensoriale*

**Aromaterapia:** In diversi studi è stata dimostrata l'efficacia di questa terapia, per ridurre l'agitazione dei pazienti con demenza. (O' Connor et al., 2009).

Nel primo studio, condotto da Holmes e colleghi è stato testato l'olio di lavanda sui pazienti con demenza in stato avanzato. Quest'olio è stato spruzzato nelle stanze dei pazienti per due ore al giorno, alternandolo con una semplice soluzione di acqua. I risultati hanno confermato che l'olio di lavanda riduce l'agitazione, suggerendo come potrebbe essere efficace nella cura dei pazienti con LBD (Holmes et al., 2002).

Nel secondo studio, effettuato da Ballard e colleghi è stata testata invece l'efficacia dell'olio di melissa. Infatti, massaggiando, quest'ultimo, sul viso e sulle braccia di alcuni pazienti, a differenza di un altro gruppo sui quali è stato utilizzato l'olio di girasole, questo trattamento si è dimostrato efficace. Rilevando anche, un miglioramento nel coinvolgimento sociale e nelle attività quotidiane degli stessi (Ballard et al., 2002).

È importante però, mettere in risalto, come questi trattamenti non devono essere considerati dei sostituti, ma piuttosto complementari, dove l'attuazione richiede la supervisione dei professionisti sanitari (O' Connor et al., 2009).

***Musicoterapia:*** è un intervento che si sta diffondendo maggiormente nelle residenze per anziani, specialmente per gli ospiti con fasi avanzate di malattia. La musica, in particolare, agisce con maggior frequenza a livello emotivo, favorendo la reminiscenza delle memorie personali. Questo approccio, che può essere svolto sia in sessioni individuali sia di gruppo, si basa sull'ascolto di canzoni e suoni che rispecchiano i gusti e il background culturale del paziente (Wall & Duffy, 2010). La musica è stata oggetto di numerosi studi, che hanno permesso di esaminare vari aspetti, come l'efficacia dei suoni rilassanti e il ruolo della musica in contesti specifici, come i pasti e i bagni, confrontandola con altre tipologie di terapia. In uno studio, l'uso di suoni rilassanti come il rumore dell'acqua riduce l'agitazione verbale dei pazienti (Burgio et al., 1996).

In ulteriori studi, inoltre, è stata confrontata la musica con altre attività, quali il massaggio e la lettura, rilevando come la musica rilassante sia più efficace (Remington, 2002). Infine, è dimostrato come la musica dal vivo abbia effetti positivi maggiori rispetto alla musica registrata (Sherratt et al., 2004).

### ***Approcci orientati al comportamento***

Un trattamento efficace per i disturbi comportamentali, come per esempio alterazioni del sonno e vagabondaggio, è la messa in atto di uno stile di vita attivo e lo svolgimento di attività occupazionali. Le ricerche affermano che l'esercizio fisico potrebbe avere dei benefici sulle attività quotidiane dei pazienti con demenza. È importante, comunque, tenere in considerazione le differenze dei vari soggetti (Forbes et al., 2008).

È fondamentale creare un ambiente che rispetti le caratteristiche e le esigenze dei pazienti, in modo tale da apportare un miglioramento e farli sentire coinvolti. Le attività domestiche come lavare le stoviglie, piegare le lenzuola, apparecchiare/sparecchiare e preparare i pasti con l'assistenza del caregiver, migliorano il senso di competenza, riducono i disturbi comportamentali e hanno effetti positivi anche sui disturbi del sonno (Phinney et al., 2007).  
Quelli applicati con maggior frequenza sono:

**Gentle Care:** è un intervento psicosociale innovativo e strutturato, con l'obiettivo principale di soddisfare le esigenze dei pazienti affetti da demenza moderata-severa. Questo modello è stato definito "protesico", in quanto non si limita solo al trattamento della malattia, ma anche a valutare i bisogni del paziente, organizzando l'ambiente fisico (come, per esempio, la disposizione degli spazi, degli oggetti e i colori) e sociale, che comprende il coinvolgimento del personale sanitario e dei caregiver formali. Lo scopo di questo approccio è quello di compensare i deficit funzionali e supportare le abilità residue, attraverso degli interventi finalizzati a ridurre i fattori di stress e, a sviluppare un ambiente protettivo e stimolante (De Beni & Borella, 2015).

Infine, l'obiettivo è quello di migliorare il benessere globale del paziente, riducendo il senso di disagio e fornendo un ambiente che promuove un grado di autonomia, nonostante i limiti imposti dalla malattia (De Beni & Borella, 2015).

**Doll Therapy:** la terapia della bambola è stata sviluppata da un terapeuta svedese negli anni Novanta. L'obiettivo principale è quello di sviluppare delle relazioni tattili e di *maternage* mediante l'accudimento di una bambola. Attraverso degli studi è emerso come questo intervento sia efficace per favorire il rilassamento, la diminuzione dell'agitazione psicomotoria, apatia e wandering. Inoltre, si osservano anche dei benefici a lungo termine a livello della memoria procedurale, stimolata nell'esecuzione di alcuni gesti verso la bambola, come la vestizione, il cambio d'abiti e l'azione del cullare o dell'alimentazione (De Beni & Borella, 2015).

### ***Approcci orientati alle cognizioni***

È importante anche descrivere le strategie di stimolazione cognitiva utilizzate maggiormente.

La *stimolazione cognitiva* è volta al miglioramento e al sostegno delle capacità cognitive residue nelle persone affette da demenza, piuttosto che ripristinare le funzioni perse. Questa strategia mira a mantenere e migliorare l'autostima, l'umore, e l'autonomia del paziente. Tuttavia, l'efficacia di queste tecniche può subire l'influenza della compromissione del paziente, rendendole più adatte ai pazienti che hanno una demenza lieve o moderata (Orrell et al., 2017).

Tra gli interventi di stimolazione cognitiva abbiamo:

***Reality Orientation Therapy (ROT):*** l'orientamento alla realtà (ROT) è stato descritto per la prima volta da Taulbee e Folsom nel 1966, come una tecnica che mira a migliorare la qualità della vita delle persone anziane confuse. Questa tecnica comporta la presentazione di informazioni relative alla memoria e all'orientamento, riguardo il luogo, il tempo e la persona. Sembrerebbe che tutto questo possa fornire alla persona una maggior comprensione dell'ambiente circostante, migliorando l'autostima e il controllo dello stesso (Spector et al., 2000). Nonostante alcune criticità dal punto di vista metodologico, come la variazione nelle misure di esito e nei protocolli, ci sono numerose evidenze che la ROT, possa aiutare a trattare sia i disturbi della cognizione sia quelli del comportamento nei pazienti con demenza (Spector et al., 2000). Studi più recenti, inoltre, hanno mostrato dei miglioramenti nelle performance cognitive, anche in soggetti con demenza in fasi intermedie e avanzate (Breuil et al., 1994).

### ***Approcci orientati alle emozioni***

***Reminiscence Therapy (RT):*** La terapia della reminiscenza è stata introdotta da Butler negli anni '80. Questa tecnica si basa sulla rievocazione di eventi e attività passate, spesso tramite l'ausilio di strumenti (come, ad esempio, fotografie e musica). Attraverso diversi studi è emerso come la RT può migliorare l'umore e altre capacità cognitive nei soggetti affetti da demenza. Inoltre, si è osservato un miglioramento anche a livello della memoria autobiografica, carica di significato emotivo, che sembrerebbe essere resistente agli effetti della demenza (Cotelli et al., 2012).

***Remotivation Therapy (RT):*** terapia ideata nel 1988 da Janssen e Giberson, la quale affronta la mancanza di apatia e motivazione, due componenti molto presenti nelle fasi delle demenze. Gli interventi di ri-motivazione, in piccoli gruppi, mirano a stimolare la comunicazione, la consapevolezza e la socializzazione (Williams, 2005).

***Validation Method:*** la terapia di convalida è stata sviluppata da Feil tra i 1963 e il 1980, per le persone anziane con varie forme di demenza. Questa tecnica facilita la verbalizzazione degli stati emotivi. Andando a favorire la comunicazione sul piano emozionale, il metodo permette la riduzione dei disturbi comportamentali e permette anche il miglioramento dell'umore (Neal & Wright, 2003).

## ***Psicoterapia***

La psicoterapia è uno strumento molto utile per i soggetti affetti da demenza, soprattutto nella fase pre-diagnostica o nelle fasi iniziali della malattia. La terapia si focalizza sull'aiutare i pazienti a comprendere e accettare la malattia, gestire lo stress e risolvere i conflitti passati irrisolti. Le sedute spesso coinvolgono sia i pazienti, sia i caregiver/familiari, con l'obiettivo di fornire educazione sulla malattia, sostegno psicologico e tecniche di problem solving legate alla convivenza con la demenza, in quanto devono affrontare costantemente sfide sempre più complesse nella gestione quotidiana del malato (Zarit S. H. & Zarit J. M., 1982). Sia la demenza a corpi di Lewy, sia le altre forme di demenza attraversano vari stadi e, per questo, il supporto ai pazienti deve essere adeguato alle diverse esigenze. Nelle fasi più avanzate della malattia, il supporto si concentra sull'ascolto empatico e sul sostegno psicologico di base, piuttosto che sulla psicoterapia vera e propria, che invece risulta più efficace nella fase iniziale in quanto si cerca di migliorare la comprensione della malattia (Zarit S. H. & Zarit J. M., 1982).

### 3. Il ruolo dei caregiver nell'assistenza ai soggetti con demenza: sfide, strategie di supporto e burden

*È il tempo che tu hai perduto per la tua rosa,  
che ha fatto la tua rosa così importante.*

*Antoine de Saint-Exupéry*

Attualmente si stima che circa 30 milioni di persone in tutto il mondo sono affette da demenza, con un raddoppiamento ogni 20 anni (Ferri et al., 2005).

A differenza di altre malattie croniche, la demenza provoca sin dalle fasi iniziali, un'elevata dipendenza nello svolgimento delle attività quotidiane. Questi pazienti richiedono alti livelli di assistenza che viene fornita dai *caregiver* (Brodaty & Donkin, 2009).

Il termine *caregiver* significa “colui che si prende cura”, quindi è colui che si occupa di dare assistenza ad un'altra persona, nel nostro caso una persona con disabilità o malattia cronica (Etters et al., 2008).

I *caregiver* possono essere **formali**, ovvero professionisti dell'assistenza sanitaria o sociale che forniscono supporto retribuito; e **informali**, ovvero familiari o amici che si occupano del paziente a casa, senza ricevere alcuna ricompensa economica (Roth et al., 2015).

Questi ultimi, svolgono un ruolo cruciale nel mantenere la qualità della vita del paziente, ritardandone l'istituzionalizzazione. Tuttavia, il carico assistenziale, porta ad un aumento dei livelli di stress, generando un impatto negativo sul benessere e la qualità della vita del caregiver (Brodaty & Donkin, 2009).

Nella fase iniziale della malattia, il paziente vive spesso a casa propria. Ed è proprio in questo contesto che i caregiver informali, spesso amici o familiari, cercano di sostenere e compensare la perdita di indipendenza e autonomia (Brodaty & Donkin, 2009).

Il livello di dipendenza di questi pazienti può essere valutato attraverso i test, come IADL e ADL, che permettono di rilevare rapidamente le capacità funzionali residue del paziente, ma anche sviluppare degli interventi adeguati e personalizzati (Pashmdarfard & Azad, 2020).

Alcuni studi hanno evidenziato come alcuni degli indicatori del benessere mentale come ad esempio stress, ansia, carico o benessere percepito, siano peggiori nei caregiver di pazienti con demenza, rispetto ai caregiver di persone con altre patologie invalidanti (Sörensen & Conwell, 2011).

Inoltre, uno studio condotto da Karg e colleghi (2018), ha mostrato che l'aumento del disagio tra i caregiver di pazienti con demenza è dovuto maggiormente all'elevato carico

assistenziale, che comprende sia lo sforzo fisico che mentale, necessario per prendersi cura del malato.

### **3.1 Dati demografici**

L'aumento della durata media della vita porta a un incremento globale dei casi di demenza. Si stima che circa l'84% di questi soggetti riceva assistenza a domicilio da familiari o amici (*caregiver informale*). L'assistenza dei pazienti con demenza ha un costo molto elevato: ad esempio, nel 2015 i costi sono aumentati del 35% rispetto al 2010 (Wimo et al., 2017).

In Italia, secondo un'indagine ISTAT del 2018, circa il 34,6% della popolazione mondiale tra i 18 e i 64 anni, ricopre il ruolo di caregiver informale. La maggior parte di questi sono donne (circa il 72%) di età compresa tra i 45 e i 55 anni. Il rapporto tra uomini e donne diventa equilibrato tra i 75 e gli 84 anni di età, per poi invertirsi con una prevalenza maschile (60%) dopo gli 85 anni (ISTAT, 2019).

I caregiver dedicano all'assistenza quotidiana circa 20 ore settimanali, con maggior prevalenza ai genitori anziani (Quotidiano della Sanità, 2018).

Secondo un'indagine Censis del 2007, il 45,7% dei caregiver in Italia è costretto a modificare le proprie abitudini quotidiane, che possono includere la riduzione dell'orario lavorativo, il passaggio a un lavoro meno gratificante o addirittura la perdita del lavoro (De Beni & Borella, 2015).

In questo contesto, il *Caregiver Support Ratio (CSR)* evidenzia una tendenza preoccupante: il numero di caregiver per ogni anziano sopra gli 80 anni è destinato a diminuire. Se nel 2010 il rapporto era di circa sette caregiver per anziano, si prevede che scenderà a quattro nel 2030, con ulteriori cali entro il 2050 (Ribeiro et al., 2021).

### **3.2 Le sfide dei caregiver informali nella cura delle demenze**

Sia i caregiver formali che quelli informali affrontano difficoltà significative nel fornire assistenza ai pazienti affetti da demenza. Tuttavia, sono proprio i caregiver informali a subire le conseguenze più gravi, poiché i loro bisogni spesso vengono trascurati, con ripercussioni

negative sul benessere e sulla salute mentale; e ciò, può compromettere la loro capacità di fornire un'assistenza ottimale (Sörensen & Conwell, 2011).

In media, i caregiver dedicano circa sei ore al giorno all'assistenza diretta, svolgendo compiti come la cura dell'igiene, la gestione delle finanze, l'alimentazione e la somministrazione dei farmaci. Il resto della giornata è spesso impiegato nella sorveglianza costante del malato (De Beni & Borella, 2015).

Quest routine gravosa, unita all'esposizione continua a fattori di stress cronici, può portare allo sviluppo di problemi di salute psicofisici e, in alcuni casi, anche alla messa in atto di forme di abuso nei confronti dell'anziano (abuso fisico, sessuale, psicologico, finanziario...). Si stima che in Europa ogni giorno circa 10.000 anziani subiscano abusi fisici; ogni anno, circa 4 milioni di anziani risultano vittime di percosse, abusi fisici, ferite da coltello, bruciature e condizioni di prigionia e, 2.500 che perdono la vita per mezzo dei loro familiari. Nel progetto europeo "*Abuso agli anziani*", l'abuso è riconosciuto come un grave problema che richiede degli interventi immediati e adeguati. L'obiettivo principale consiste nell'aumentare la consapevolezza, sia nel personale sociosanitario sia nella popolazione, in relazione alla gravità e alla diffusione di abusi, maltrattamenti, abbandono, negligenza. Lo scopo principale è quello di promuovere nuove pratiche di prevenzione che contribuiscano anche alla diminuzione dei rischi psicofisici associati al caregiver (De Beni & Borella, 2015).

Infatti, il caregiving può portare allo sviluppo di differenti rischi psicofisici su diversi livelli:

- **salute fisica.** Il rapporto tra salute fisica e caregiving ha degli impatti fisiologici sullo stato di salute del caregiver, arrivando anche allo sviluppo di una vera e propria patologia. I deficit di salute fisica sembrerebbero correlati al *caregiver burden* che a sua volta, sembrerebbe correlato ad un alto rischio di mortalità. Inoltre, diversi studi hanno evidenziato come gli effetti negativi del caregiving conducono in parte all'aumento dei livelli di cortisolo (ormone dello stress), che può causare un'attivazione fisiologica ripetuta e disfunzionale; e dall'altra parte si può notare come lo stress può condurre il caregiver alla messa in atto di comportamenti anomali, come ad esempio uno stile di vita sedentario, una dieta povera o abuso di sostanze/farmaci (Vitaliano et al., 2003);

- **benessere psicologico.** Sembrerebbe che la relazione tra il caregiver burden e il benessere psicologico sia negativa. Secondo Pinquart e Sörensen (2003), infatti, i *caregiver* hanno punteggi significativamente più elevati di stress e depressione rispetto ai non caregiver;

mentre riportano livelli inferiori di benessere soggettivo e di self-efficacy (Pinquart & Sörensen, 2003);

- **funzionamento cognitivo.** Il funzionamento cognitivo dei caregiver è un tema che è stato studiato solo recentemente. Da studi è emerso che i caregiver presentano elevati livelli di ansia e depressione e, che lo stress cronico è associato a un calo di memoria, attenzione e velocità percettiva, a differenza dei non caregiver (Caswell et al., 2003).

È importante fare riferimento anche ai fattori emotivi e sociali che hanno un impatto negativo sul benessere del caregiver:

**Stress:** un aspetto centrale nella vita dei caregiver è lo stress, che spesso raggiunge livelli elevati. Avere un familiare stretto affetto da una malattia cronica o da una disabilità è molto impegnativo, principalmente quando mancano risorse interne (come, ad esempio, la resilienza o la capacità di gestione emotiva) ed esterne (ad esempio: il supporto sociale e i servizi di assistenza specifica) (Roth et al., 2015).

Nello studio di Roth e colleghi è stato dimostrato come lo stress cronico è molto accentuato nei caregiver che non hanno le risorse necessarie per poter fornire un'assistenza adeguata al proprio assistito (Roth et al., 2015). Infatti, secondo Lazarus e Folkman, quando le richieste di assistenza superano le risorse sociali e psicologiche, possono verificarsi interruzioni neuroendocrine e immunologiche che possono aumentare il declino della salute, arrivando allo sviluppo di patologie, tra cui per esempio malattie cardiovascolari (Folkman et al., 1986).

**Paura del futuro:** un altro elemento cruciale è la paura del futuro, che si lega alla natura graduale della demenza. È stato dimostrato come i caregiver vivono costantemente nell'incertezza in relazione a ciò che riserverà il futuro, sia per il paziente sia per sé stessi. Questa incertezza genera una serie di emozioni negative tra cui tristezza, rabbia e frustrazione, che incidono notevolmente sul benessere psicologico del caregiver. Tutto questo è spesso legato alla mancanza di informazioni chiare sull'andamento della malattia (McCabe et al., 2018).

**Isolamento sociale:** il carico lavorativo richiesto dall'assistenza a un malato di demenza spesso porta i caregiver ad isolarsi. Più è il tempo dedicato al malato, minore sarà il tempo

dedicato alle altre attività, costringendo i caregiver a sacrificare la propria vita sociale, ma principalmente le relazioni con gli amici e la famiglia. Il tema familiare è molto importante, in quanto le conseguenze possono essere profonde e durature. A causa delle molte ore dedicate all'assistenza, i caregiver spesso riducono il tempo e la qualità delle interazioni, portando ad un distacco emotivo. Questo può causare conflitti e tensioni, soprattutto se le responsabilità non sono equamente distribuite; inoltre passare troppo tempo con il malato e poco con i familiari può condurre alla diminuzione del supporto ricevuto e questo incide sull'aumento dello stress e del senso di solitudine. A lungo termine, infatti, ciò danneggia le relazioni familiari, lasciando delle cicatrici molto profonde (Greenwood & Smith, 2019).

**Conflitti familiari:** come conseguenza dell'isolamento sociale, si sviluppano i conflitti familiari. L'assistenza ad un parente con demenza può essere la fonte delle tensioni familiari, questo quando non c'è una percezione del senso di equità in relazione alla responsabilità acquisita. Alcuni parenti potrebbero sentirsi sovraccaricati, mentre altri potrebbero essere accusati di non fare abbastanza. Queste dinamiche possono sfociare in litigi e creare risentimento. Inoltre, il troppo tempo dedicato all'assistenza del malato, riduce l'attenzione verso i propri familiari, alimentando il senso di incomprensione e trascuratezza. Anche questa dinamica può condurre ulteriormente all'aumento del senso di stress e di solitudine, peggiorando le relazioni e rendendo più difficile il mantenimento dell'armonia familiare (Neufeld & Harrison, 2003).

La combinazione di questi fattori crea il terreno fertile per l'evoluzione di una condizione nota come “*caregiver burden*” (CB) (Adelman et al., 2014).

### **3.3 Caregiver Burden (CB): definizione e strumenti di misurazione**

Lo stress rappresenta un'interazione dinamica tra l'individuo e l'ambiente, una risposta fisiologica di adattamento alle richieste esterne. Tuttavia, quando queste richieste superano le capacità dell'individuo di affrontarle, lo stress può avere effetti negativi sulla salute (Folkman et al., 1986).

Se gli stimoli esterni diventano troppo intensi e perdurano nel tempo, ne risente il benessere del soggetto. La demenza, malattia progressiva che porta alla perdita totale

dell'indipendenza del paziente, necessita inevitabilmente dell'assistenza continua da parte del caregiver. Questo carico assistenziale costante può influire negativamente sul caregiver stesso, portando allo sviluppo di una sindrome nota come *caregiver burden* (Adelman et al., 2014).

Per *caregiver burden (CB)* si intende il carico emotivo, fisico e psicologico che prova un caregiver, a seguito del tempo e delle energie dedicate all'assistenza di una persona non autosufficiente, con disabilità o malattie croniche (Sun et al., 2022).

Questa condizione si può manifestare attraverso una serie di sintomi fisici ed emotivi, tra cui: insonnia o ipersonnia, affaticamento e stanchezza fisica, sensazione di isolamento sociale, mancanza di appetito, irritabilità e cattivo umore, ansia e depressione e problemi di concentrazione e di memoria. Il riconoscimento di questi sintomi può essere di notevole importanza in modo da poter intervenire in maniera precoce (VIDAS, 2024).

Sono diversi gli strumenti che permettono di rilevare il caregiver burden:

***Caregiver Burden Inventory (CBI)***: è uno strumento somministrato ai caregiver di pazienti affetti da demenza, per la valutazione del carico assistenziale. Il CBI è composto da 24 item suddivisi in cinque categorie: 1) *carico oggettivo*, che misura le attività quotidiane e i compiti pratici del caregiver; 2) *carico evolutivo*, che valuta i cambiamenti nel tempo; 3) *carico fisico*, che considera l'impatto fisico dell'assistenza; 4) *carico sociale*, che analizza il livello di supporto sociale e l'interazione del caregiver; 5) *carico emotivo*, che esamina l'aspetto emotivo e psicologico del carico assistenziale. Il CBI valuta ogni risposta su una scala Likert da 0 a 4, più alto è il punteggio, maggiore sarà il livello di burden percepito dal caregiver (Novak & Guest, 1989).

***Zarit Burden Interview (ZBI)***: è un'intervista composta da 22 item, che valuta l'influenza della malattia del paziente sulla vita quotidiana del caregiver, facendo riferimento alla percezione del carico soggettivo, analizzando aspetti quali: il senso di colpa, la sofferenza psicologica, la vergogna e le difficoltà finanziarie e sociali (Zarit et al., 1986). Lo ZBI valuta ogni risposta su una scala Likert da 0 a 5, con punteggio totale che varia da 0 a 88 (Schreiner et al., 2006).

***Family Burden Interview Schedule (FBIS)***: è un'intervista sviluppata da Pai e Kapur nel 1981, che non ha ancora una validazione italiana. Questo strumento è utilizzato per valutare il carico oggettivo percepito dal caregiver. La FBIS è composta da 26 item suddivisi in 6

categorie: interruzione delle attività quotidiane, interruzione dell'interazione familiare, alterazione del tempo libero con la famiglia, onere finanziario, effetto sulla salute fisica e mentale. Il punteggio totale varia da 0 a 48 (Pai & Kapur, 1981).

**Caregiver Strain Index (CSI):** è uno strumento che permette di valutare il carico percepito dai caregiver, prendendo in considerazione lo stress e le difficoltà che derivano dall'assistenza a lungo termine. Il CSI è composto da 13 item e analizza il disagio fisico, l'impatto emotivo, le conseguenze finanziarie e le restrizioni sul tempo libero. La risposta a ciascuna domanda è dicotomica ("sì/no"), con punteggio che varia da 0 a 13, dove un elevato punteggio indica un livello di stress maggiore (Sullivan, 2002).

Nel 2003, Thornton e Travis hanno introdotto il *Modified Caregiver Strain Index (MCSI)*. Questa versione modificata contiene la struttura di base del CSI ma aggiunge alcuni item. L'MCSI, anch'esso è composto da 13 item, e include domande più specifiche relative all'impatto emotivo e sociale dell'assistenza, cercando di mettere in evidenza ulteriori situazioni che possono contribuire allo sviluppo dello stress. Questa versione modificata è considerata più sensibile e adattabile ai contesti odierni, permettendo di rilevare un quadro più completo (Thornton & Travis, 2003).

**Screen for Caregiver Burden (SCB):** è uno strumento self-report rivolto al caregiver principale di soggetti con demenze o altre malattie croniche. La valutazione riguarda il livello di disagio percepito, nelle due settimane precedenti al momento della somministrazione, prendendo in considerazione sia il carico oggettivo sia quello soggettivo, su una scala con punteggio da 0 a 5. Lo SCB è composto da 25 domande e identifica tre aspetti: *carico fisico* (problemi di salute fisica e affaticamento); *carico emotivo* (stress e ansia derivanti dalle responsabilità di cura); e *carico sociale* (impatto sulle relazioni sociali e sulla vita quotidiana). Inoltre, l'insieme delle informazioni emerse, permettono di scegliere interventi adeguati, volti al miglioramento della qualità della vita sia del caregiver sia del proprio assistito (Hirschman et al., 2004).

**Neuropsychiatric Inventory (NPI):** è un'intervista rivolta al paziente e al caregiver, permette di rilevare i cambiamenti in associazione alla demenza. Nel NPI vengono misurati 12 sintomi: allucinazioni, deliri, disforia/depressione, agitazione/aggressività, euforia/esaltazione, ansia, apatia, disinibizione, attività motoria afinalistica, irritabilità/labilità psicoemotiva, disturbi dell'appetito e alimentazione e, disturbi del sonno.

Per ogni sintomo vengono analizzati frequenza, gravità e stress emotivo e psicologico del paziente. Il punteggio va da 0 a 144; più alto è il punteggio, maggiore sarà sia la presenza di disturbi comportamentali e neuropsichiatrici nel malato, sia il carico assistenziale percepito dal caregiver (Cummings et al., 1994).

**Caregiver Needs Assessment (CNA):** è un semplice questionario che permette di valutare i bisogni del caregiver di un soggetto con demenza. È composto da 17 item suddivisi in due categorie: 1) bisogni di supporto sociale ed emotivo (questa sezione include confronto con i familiari, supporto da parte di familiari e amici e la necessità di supporto psicologico); 2) bisogni di comunicazione e informazione (essere informato riguardo le cure, possibilità di comunicare con l'equipe che si occupa del malato e le problematiche emerse). La CNA utilizza una scala Likert a 3 punti, con punteggio che varia da 0 a 51. Più alto è il punteggio maggiore sarà il bisogno percepito (Moroni et al., 2008).

### **3.4 Strategie di supporto per ridurre il caregiver burden**

La gestione del *caregiver burden* necessita l'intervento da parte di un'equipe multidisciplinare, che tenga conto delle diverse esigenze del caregiver. Nel momento in cui viene rilevato il livello di burden, attraverso i vari strumenti, si procede con interventi mirati che permettono di migliorare la qualità di vita del caregiver, riconducendolo ad uno stato di benessere.

Gli interventi che vengono messi in atto possono essere suddivisi in quattro categorie:

- supporto psicologico e counseling
- programmi educativi
- gruppi di auto-aiuto
- servizi di sollievo

#### ***Supporto psicologico e counseling***

Il supporto psicologico, sia individuale sia di gruppo, è uno strumento efficace per aiutare i caregiver a gestire il carico emotivo associato alla cura di un familiare con demenza. Numerosi studi hanno dimostrato che il counseling e la terapia psicologica possono ridurre significativamente depressione e ansia, offrendo strategie di coping adattive. Inoltre, è stato

evidenziato come a sua volta, questi interventi, possano ridurre notevolmente anche i sintomi comportamentali e psicologici del malato (Brodaty & Arasaratnam, 2012).

Tra le diverse terapie, la *terapia cognitivo-comportamentale (CBT)* risulta particolarmente efficace. Essa aiuta i caregiver a riconoscere e modificare i pensieri negativi ricorrenti, favorendo lo sviluppo di una flessibilità cognitiva e, riducendo così la sintomatologia negativa (Losada et al., 2011).

Lo studio di Sörensen e colleghi del 2002 ha evidenziato come la CBT e gli interventi psicoeducativi siano tra le strategie più efficaci nel tempo, portando ad una diminuzione del sovraccarico assistenziale e a un miglioramento del benessere generale dei caregiver (Sörensen et al., 2002).

Un'altra forma di supporto psicologico è l'*Acceptance and Commitment Therapy (ACT)*, una tipologia di psicoterapia cognitivo-comportamentale di terza generazione. È stata sviluppata da Steve C. Hayes, che permette al soggetto di accrescere le proprie capacità, in modo tale da poter agire secondo i propri valori per perseguire gli obiettivi. Inoltre, l'ACT impiega "strategie di mindfulness e accettazione", unitamente a "strategie di impegno nell'azione e modificazione del comportamento", per potenziare la *flessibilità psicologica*. Nello specifico guida i caregiver verso l'accettazione delle emozioni difficili e un maggiore impegno in comportamenti coerenti con i propri valori personali, riducendo così il carico assistenziale (Atefi et al., 2023).

### ***Programmi educativi***

I programmi educativi forniscono, ai caregiver dei soggetti con demenza, le conoscenze necessarie per affrontare le sfide quotidiane.

Questi includono lezioni riguardanti temi quali: la fisiopatologia della demenza, la gestione dei sintomi psicologici e comportamentali e, tecniche di comunicazione adeguata con i pazienti. La partecipazione a queste sessioni, secondo uno studio, sembra aiutare i caregiver a migliorare le proprie competenze e a confrontarsi con gli altri, riducendo il loro stato di stress (Parker et al., 2008).

Un esempio di tale iniziativa è il programma *Savvy Caregiver*, rivolto ai *caregiver informali* di soggetti con demenza. L'obiettivo è la riduzione del carico emotivo, dello stress e della depressione del caregiver, aiutandolo ad affrontare le sfide quotidiane (Kovaleva et al., 2023).

Infine, si può affermare come questi programmi educativi non solo migliorano le competenze e il benessere degli stessi, ma contribuiscono a ridurre anche il senso di isolamento, attraverso la condivisione delle proprie esperienze con altri caregiver nelle loro stesse condizioni (Brodaty et al., 2003).

### ***Gruppi di auto-aiuto***

I gruppi di auto-aiuto sono una fonte significativa per i caregiver, in quanto offrono uno spazio sicuro dove condividere emozioni, esperienze e strategie di gestione del carico assistenziale e della cura del malato. L'obiettivo principale è la riduzione del senso di isolamento, attraverso un sostegno reciproco. I benefici che si ottengono agiscono sul benessere psicologico e le relazioni sociali, condizionati anche dall'organizzazione delle sessioni e dai modelli teorici su cui ci si basa. Le caregiver donne, in particolare, traggono, dai gruppi di auto-aiuto, maggiori vantaggi in relazione al benessere psicologico, con conseguente riduzione dello stato depressivo (Chien et al., 2011). Inoltre, studi successivi hanno dimostrato anche, come il sostegno reciproco dai membri del gruppo, aiuti ad alleviare il carico emotivo e fisico, a ridurre i sintomi depressivi e la rabbia e a promuovere comportamenti salutari. Tutto questo, infatti, incide notevolmente sul miglioramento della qualità della vita del caregiver (Chien & Lee, 2008).

### ***Servizi di sollievo***

I servizi di sollievo (*respite care*) sono interventi volti alla prevenzione del burden, che permettono ai caregiver di prendersi delle pause dalla loro routine di cura e migliorando la loro qualità di vita. Questi interventi si suddividono in: soggiorni in strutture a breve termine, programmi di assistenza diurna o assistenza domiciliare temporanea (Hogan et al., 2022). Lee e Cameron (2004) hanno condotto una revisione della letteratura, nella quale hanno dimostrato che il “respite care” è efficace nel ridurre il burden dei caregiver e, questo a sua volta comporta maggior tempo per sé stessi e migliori relazioni sociali (Lee & Cameron, 2004).

## Discussione

Da sempre si cerca di mettere in evidenza le caratteristiche principali della *demenza a corpi di Lewy (LBD)* al fine di differenziarla dalle altre patologie.

Tale patologia, il più delle volte, a causa della sovrapposizione sintomatologica, non viene riconosciuta e per questo motivo è stata in passato definita come patologia rara. Tuttavia, i dati presenti in letteratura ci permettono oggi di affermare come in realtà è molto diffusa nella popolazione, tant'è che si parla di una prevalenza pari all'1-2% a livello mondiale in soggetti con età oltre i 65 anni (Prasad et al., 2023).

Per una diagnosi precoce e una riduzione degli errori diagnostici, oltre alla valutazione dei sintomi clinici quali: *sintomi cognitivi* (alterazione della memoria a breve termine, dell'attenzione, delle funzioni esecutive e dell'abilità visuo-spaziali) *sintomi neuropsichiatrici* (allucinazioni complesse e ricorrenti, spesso associati a deliri con contenuti paranoici e persecutori), *fluttuazione dell'arousal e dell'attenzione, deficit motori e parkinsoniani* (tra cui rigidità muscolare, bradicinesia, tremori a riposo, instabilità posturale, cadute frequenti, ipotensione ortostatica, stitichezza e andatura instabile), *sensibilità neurolettica e altri sintomi* (disturbo del comportamento del sonno REM, compromissione autonoma perdita dell'olfatto), definiti nel corso delle *consensus conferences*, tenutesi dal 1995 al 2017 (McKeith et al., 2017); è importante anche un approccio multidisciplinare per evitare la sovrapposizione sintomatologica, per esempio, con la *demenza di Parkinson (PDD)*. Infatti, andando a valutare le singole manifestazioni sintomatologiche, potremmo essere in grado di ridurre gli errori di valutazione diagnostica. Come affermano Boot et al. (2013), le allucinazioni visive sono molto più frequenti e vivide nei soggetti con LBD con una percentuale pari al 60-80%, rispetto ai pazienti con PDD, nei quali queste sono meno frequenti; altra caratteristica distintiva è la presenza delle fluttuazioni cognitive (Boehn & Albin, 2011) o la presenza dei parkinsonismi già dalle prime fasi (Boström et al., 2007). Oltre al rilevamento dei sintomi, nel momento in cui è presente il sospetto che il soggetto sia affetto da demenza a corpi di Lewy, è importante una valutazione diagnostica completa ed il più possibile esaustiva, prendendo in considerazione la sua storia di vita, il contesto familiare, la personalità, le funzioni cognitive tramite la somministrazione di test standardizzati, il colloquio con i familiari/caregiver e anche la semplice osservazione del comportamento, in quanto ci permette di raccogliere molte informazioni essenziali per la diagnosi (Vallar & Papagno, 2018).

Studi recenti, sottolineano però come alcuni test quali per esempio il *Mini Mental State Examination (MMSE)* o il *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*, non sono in grado nella fase precoce di rilevare le fluttuazioni cognitive (Gomperts, 2016). Per questo, è necessaria la somministrazione di più test specifici per rilevare la LBD, come per esempio il *Clinical Assessment of Fluctuation (CAF)*, *One Day Fluctuation Assessment Scale (ODFAS)*, ecc. (Walker et al., 2000).

Sebbene i test permettano di cogliere molte informazioni, potrebbero non individuare i cambiamenti dinamici del paziente. Proprio per questo è fondamentale un'osservazione longitudinale e la combinazione con le tecniche di imaging, quando disponibili, per rilevare le alterazioni neurali, tra cui la *Tomografia ad Emissione di Positroni (PET)*, *Tomografia ad Emissione di Fotone Singolo (SPECT)*, *Risonanza magnetica (MRI)*, *Risonanza magnetica funzionale (fMRI)* e *Scintigrafia miocardica (MIBG)* (Gazzanica et al., 2015; Treglia & Cason, 2012).

Spesso le difficoltà nella valutazione derivano principalmente dalla simultaneità con patologie miste. Come sappiamo la LBD è caratterizzata dalla presenza di depositi anomali di una proteina chiamata *alfa-sinucleina*, all'interno delle cellule nervose del cervello, definiti come *corpi di Lewy* (McKeith et al., 2017). In molti pazienti con questa forma di demenza, inoltre, si possono osservare anche grovigli neurofibrillari e placche amiloidi, componenti distintive dell'AD, andando così a peggiorare maggiormente il quadro patologico del paziente (McKeith et al., 2017). Proprio per questo è fondamentale un approccio multidisciplinare, che tiene conto delle diverse figure specialistiche, oltre all'integrazione con test, tecniche di imaging e l'osservazione del paziente stesso.

Dopo un'attenta valutazione si procede con la scelta del trattamento più adeguato. Ad oggi non è presente una cura per la LBD, infatti il trattamento rimane sintomatico, mirato all'attenuazione dei sintomi, attraverso trattamenti sia farmacologici, ma che non sempre vengono tollerati dal paziente; sia non farmacologici, cioè strategie comportamentali, con l'intento principale di modificare i precursori ambientali negativi (McKeith et al., 2005).

È molto più efficace optare per interventi psicosociali, in quanto migliorano la qualità della vita del paziente. Trattamenti come la *stimolazione cognitiva*, sembrerebbe efficace nel trattamento dei sintomi cognitivi della LBD (Orrell et al., 2017); oppure la *Reminiscence Therapy* o la *Reality Orientation Therapy*, come affermano Cotelli et al. (2012) hanno dimostrato un impatto positivo sul tono dell'umore e sulle funzioni cognitive, ma, nonostante ciò, l'assenza di studi longitudinali, non permette di andare ad osservare una validità a lungo termine (Williams, 2005).

Infine, è importante affermare come l'aumento della durata media della vita porta ad un incremento dei casi di demenza, che a sua volta porta ad aumento del numero di caregiver, infatti, circa il 34,6% della popolazione italiana, svolge questo ruolo (ISTA,2019); e proprio per questo sono chiamati a modificare le proprie abitudini quotidiane (De Beni & Borella, 2015). Ma secondo il *Caregiver Support Ratio (CSR)*, il numero di caregiver con il tempo diminuirà notevolmente e, questo a sua volta comporta una maggior ospedalizzazione dei pazienti (Ribeiro et al., 2021).

Il caregiver nella quotidianità dei soggetti con LBD è fondamentale, infatti, ogni giorno, sono chiamati ad affrontare delle sfide, a causa dei sintomi fluttuanti e della variabilità comportamentale costante (Brodaty & Donkin, 2009).

I caregiver informali, inoltre, sono coloro che subiscono le conseguenze più gravi, con ripercussioni sul benessere *fisico* (Vitaliano et al., 2003), *psicologico* (Pinquart & Sörensen, 2003) e *cognitivo* (Caswell et al., 2003), rispetto ai soggetti con altre forme di demenza.

In uno studio è stato evidenziato, come i caregiver di pazienti con LBD, hanno livelli più elevati di stress rispetto ad altri caregiver e, questo genera un impatto negativo sul proprio benessere quotidiano (Leggett et al., 2011). Inoltre, Savva et al. (2009) affermano come la variabilità quotidiana dei sintomi e lo sviluppo di disturbi comportamentali, aggravano il carico assistenziale conducendo ad una maggior probabilità di sviluppo del “*caregiver burden (CB)*”.

Per poter rilevare questa condizione sono stati sviluppati diversi strumenti che in combinazione con l'osservazione del caregiver ci permette di rilevare informazioni efficaci per poter scegliere la forma di trattamento adeguato.

Tra i trattamenti più utilizzati abbiamo, per esempio: il *supporto psicologico e counseling*, che aiutano il caregiver a gestire il carico emotivo legato alla cura di un familiare con demenza, riducendo lo stato di ansia e depressione e, offrendo strategie di coping adattive (Brodaty & Arasaratnam, 2012); i *programmi educativi*, che forniscono ai caregiver tutte le informazioni sulle caratteristiche della patologia, in modo tale da sostenerli nell'affrontare le sfide quotidiane (Parker et al., 2008); i gruppi di *auto-aiuto*, che permettono ai caregiver di eliminare il senso di isolamento e di sostenersi reciprocamente (Chien et al., 2011); *respite care*, ovvero un intervento che prevede una pausa temporanea nella routine di cura del caregiver, migliorando la loro qualità di vita e dedicando maggior tempo a sé stessi (Hogan et al., 2022; Lee & Cameron, 2004).

Nonostante la letteratura descrive questi programmi di intervento è presente una carenza di attuazione nei sistemi sanitari, generando ripercussioni negative sul benessere del caregiver;

proprio per questo le politiche sanitarie dovrebbero incrementare gli incontri formativi e i programmi di intervento.

In conclusione, si può notare come il ruolo del caregiver influenzi anche l'andamento sintomatologico della malattia. Gitlin et al. (2015) infatti, affermano come la combinazione tra programmi educativi e strategie di supporto possa ridurre in maniera significativa il carico assistenziale e a sua volta un miglioramento della qualità della vita del proprio assistito.

## Conclusione

A seguito di un'analisi approfondita della letteratura sulla demenza a corpi di Lewy, si evince quanto questo campo neurologico sia in fase di sviluppo e di crescita. Questa patologia è molto complessa a causa della sovrapposizione sintomatologica con altre forme di demenza, che rende spesso difficile la diagnosi.

Uno degli aspetti più utili e indispensabili, su cui bisogna concentrarsi è quello dell'accrescimento delle informazioni sulla LBD. Nonostante siano disponibili i criteri diagnostici, potrebbe essere efficace l'organizzazione di incontri formativi per perfezionare le conoscenze sulla malattia, lo sviluppo di strumenti diagnostici più precisi e la messa in atto di interventi psicosociali, che permettano una diagnosi precoce e la scelta di un trattamento adeguato.

La letteratura, inoltre, mette in risalto il ruolo essenziale del caregiver, spesso trascurato e minimizzato, il quale richiede un'attenzione principale per evitare lo sviluppo dello stress psico-fisico, che può avere delle ripercussioni anche sul proprio assistito. Proprio per questo è importante l'introduzione di programmi di supporto più strutturati che migliorano la qualità di vita sia del caregiver sia del paziente.

Ad oggi, la combinazione tra test neuropsicologici e tecniche di imaging, si è dimostrata efficace per rilevare la LBD, ma sarebbe utile perfezionare gli strumenti al fine di rendere più semplice il rilevamento della patologia e riducendo al minimo gli errori.

In aggiunta, si può affermare che un approccio multidisciplinare basato sulla sinergia dei diversi specialisti (come per esempio neurologi, psicologi, psichiatri assistenti sociali, terapisti occupazionali...), porti allo sviluppo di un piano individualizzato, al fine di migliorare la gestione globale della LBD.

In conclusione, sarebbe auspicabile oltre al rafforzamento della ricerca clinica e diagnostica sulla demenza a corpi di Lewy, un maggior attenzione alle politiche sanitarie e sociali, affinché sia i caregiver sia i pazienti possano ricevere un sostegno adeguato. E solo in questo modo, potremo sperare di ridurre il carico emotivo e psicologico causato da questa malattia, restituendo benessere, dignità e supporto a chi ne è affetto.

## Limiti

Nella revisione della letteratura per la stesura di questo elaborato sono emersi numerosi limiti riguardanti la *demenza a corpi Lewy*. In molti casi si è notato come è complesso distinguere questa patologia da altre forme di demenza, a causa della sovrapposizione sintomatologica. Infatti, la sola valutazione attraverso l'utilizzo di strumenti diagnostici e l'assenza di un approccio multidisciplinare, come ci suggeriscono i diversi articoli, può essere considerato un limite.

Inoltre, l'insufficienza delle informazioni e degli studi sulla LBD, potrebbe essere considerato un ostacolo nella comprensione della malattia. Sia nella popolazione mondiale, sia nella comunità medica, un'inconsapevolezza riguardo le caratteristiche della LBD porterebbe alla negligenza e alla scelta di un trattamento errato.

Altro aspetto importante è il ruolo del caregiver nella quotidianità dei soggetti con demenza. Questa figura spesso, non riceve le giuste informazioni e non viene supportata adeguatamente, generando ripercussioni negative sulla propria salute fisica e mentale e sulla qualità assistenziale che fornisce al proprio malato.

Ad oggi, le evidenze sulla LBD sono molto limitate e questo non permette di poter delineare un quadro completo della patologia. Infatti, sembrerebbero necessari degli ulteriori approfondimenti e studi clinici migliori.

## **Prospettive future**

È rilevante descrivere le prospettive future in modo tale da ridurre i limiti evidenziati in precedenza. Un approccio multidisciplinare che si basa sulla sinergia tra le diverse figure specialistiche può essere fondamentale in quanto permette di rilevare le caratteristiche della LBD e ottenere informazioni da diverse prospettive, per poter intervenire precocemente. Potrebbe essere efficace anche la diffusione dei trattamenti terapeutici attraverso l'utilizzo della tecnologia, per migliorare notevolmente la vita dei soggetti con demenza, o lo sviluppo di programmi di stimolazione cognitiva o fisica, adatti ad ogni fase specifica della malattia. Inoltre, per ridurre il carico assistenziale dei caregiver, si potrebbe sia intervenire attraverso l'utilizzo della telemedicina che consente il monitoraggio e il supporto a distanza dei pazienti con LBD e dei loro caregiver; sia grazie all'organizzazione di incontri formativi con lo scopo di migliorare la conoscenza delle caratteristiche della malattia, delle tecniche di intervento da mettere in atto e la riduzione del senso di solitudine.

È importante infine affermare, come in futuro la ricerca dovrebbe basarsi su studi clinici più meticolosi, al fine di rilevare le basi genetiche della LBD e sviluppare degli interventi innovativi.

## Bibliografia

Abeyasinghe, A. A. D. T., Deshapriya, R. D. U. S., & Udawatte, C. (2020). *Alzheimer's disease; a review of the pathophysiological basis and therapeutic interventions. Life sciences*, 256, 117996. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117996>.

Adelman, R. D., Tmanova, L. L., Delgado, D., Dion, S., & Lachs, M. S. (2014). *Caregiver burden: a clinical review. JAMA*, 311(10), 1052–1060. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.304>.

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.

American Psychiatric Association (2022). *Manuale Diagnostico e statistico dei disturbi mentali-Quinta edizione, text revision. DSM-5-TR*. Trad.it. a cura di Nicolò, G., & Pompili, E. Raffaello Cortina, Milano, 2023.

Atefi, G. L., de Vugt, M. E., van Knippenberg, R. J. M., Levin, M. E., Verhey, F. R. J., & Bartels, S. L. (2023). *The use of Acceptance and Commitment Therapy (ACT) in informal caregivers of people with dementia and other long-term or chronic conditions: A systematic review and conceptual integration. Clinical psychology review*, 105, 102341. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2023.102341>.

ATS Brescia, (2020). *Monitoraggio demenze: Aggiornamento al 2019*. Regione Lombardia from [https://www.ats-brescia.it/documents/3432658/68153973/monitoraggio\\_demenze\\_2019.pdf/7f76c3ba-784f-8811-e641-4f20c38234b0](https://www.ats-brescia.it/documents/3432658/68153973/monitoraggio_demenze_2019.pdf/7f76c3ba-784f-8811-e641-4f20c38234b0).

Ballard, C. G., O'Brien, J. T., Reichelt, K., & Perry, E. K. (2002). *Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a double-blind, placebo-controlled trial with Melissa. The Journal of clinical psychiatry*, 63(7), 553–558. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0703>.

- Ballard, C., Holmes, C., McKeith, I., Neill, D., O'Brien, J., Cairns, N., Lantos, P., Perry, E., Ince, P., & Perry, R. (1999). *Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. The American journal of psychiatry*, 156(7), 1039–1045. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.7.1039>.
- Barber, R., Panikkar, A., & McKeith, I. G. (2001). *Dementia with Lewy bodies: diagnosis and management. International journal of geriatric psychiatry*, 16 Suppl 1, S12–S18. [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200112\)16:1+<:aid-gps562>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200112)16:1+<:aid-gps562>3.0.co;2-3).
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Ferman, T. J., Lucas, J. A., & Parisi, J. E. (2001). *Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 16(4), 622–630. <https://doi.org/10.1002/mds.1120>.
- Bohnen, N. I., & Albin, R. L. (2011). *The cholinergic system and Parkinson disease. Behavioural brain research*, 221(2), 564–573. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.12.048>.
- Boot, B. P., McDade, E. M., McGinnis, S. M., & Boeve, B. F. (2013). *Treatment of dementia with lewy bodies. Current treatment options in neurology*, 15(6), 738–764. <https://doi.org/10.1007/s11940-013-0261-6>.
- Boström, F., Jönsson, L., Minthon, L., & Londos, E. (2007). *Patients with Lewy body dementia use more resources than those with Alzheimer's disease. International journal of geriatric psychiatry*, 22(8), 713–719. <https://doi.org/10.1002/gps.1738>.
- Bousiges, O., & Blanc, F. (2022). *Biomarkers of Dementia with Lewy Bodies: Differential Diagnostic with Alzheimer's Disease. International journal of molecular sciences*, 23(12), 6371. <https://doi.org/10.3390/ijms23126371>.
- 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/jnmp.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. <https://doi.org/10.1002/gps.930090306>.

Brodaty, H., & Arasaratnam, C. (2012). *Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. The American journal of psychiatry*, 169(9), 946–953. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11101529>.

Brodaty, H., & Donkin, M. (2009). *Family caregivers of people with dementia. Dialogues in clinical neuroscience*, 11(2), 217–228. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2009.11.2/hbrodaty>.

Brodaty, H., Green, A., & Koschera, A. (2003). *Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia. Journal of the American Geriatrics Society*, 51(5), 657–664. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0579.2003.00210.x>.

Buracchio, T., Arvanitakis, Z., & Gorbien, M. (2005). *Dementia with Lewy bodies: current concepts. Dementia and geriatric cognitive disorders*, 20(5), 306–320. <https://doi.org/10.1159/000088346>.

Burgio, L., Scilley, K., Hardin, J. M., Hsu, C., & Yancey, J. (1996). *Environmental "white noise": an intervention for verbally agitated nursing home residents. The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 51(6), P364–P373. <https://doi.org/10.1093/geronb/51b.6.p364>.

Burton, E. J., Barber, R., Mukaetova-Ladinska, E. B., Robson, J., Perry, R. H., Jaros, E., Kalaria, R. N., & O'Brien, J. T. (2009). *Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis. Brain: a journal of neurology*, 132(Pt 1), 195–203. <https://doi.org/10.1093/brain/awn298>.

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., 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. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.12.007>.

Capouch, S. D., Farlow, M. R., & Brosch, J. R. (2018). *A Review of Dementia with Lewy Bodies' Impact, Diagnostic Criteria and Treatment. Neurology and therapy*, 7(2), 249–263. <https://doi.org/10.1007/s40120-018-0104-1>.

Carswell C. (2023). *Idiopathic normal pressure hydrocephalus: historical context and a contemporary guide. Practical neurology*, 23(1), 15–22. <https://doi.org/10.1136/pn-2021-003291>.

Caswell, L. W., Vitaliano, P. P., Croyle, K. L., Scanlan, J. M., Zhang, J., & Daruwala, A. (2003). *Negative associations of chronic stress and cognitive performance in older adult spouse caregivers. Experimental aging research*, 29(3), 303–318. <https://doi.org/10.1080/03610730303721>.

Chien, L. Y., Chu, H., Guo, J. L., Liao, Y. M., Chang, L. I., Chen, C. H., & Chou, K. R. (2011). *Caregiver support groups in patients with dementia: a meta-analysis. International journal of geriatric psychiatry*, 26(10), 1089–1098. <https://doi.org/10.1002/gps.2660>.

Chien, W. T., & Lee, Y. M. (2008). *A Disease Management Program for Families of Persons in Hong Kong With Dementia. Psychiatric Services*, 59(4), 433–436. <https://doi.org/10.1176/ps.2008.59.4.433>.

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 Disability/Ciclo Evolutivo e Disabilità*, 11(2), 151-162.

Cotelli, M., Manenti, R., & Zanetti, O. (2012). *Reminiscence therapy in dementia: a review*. *Maturitas*, 72(3), 203–205. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.04.008>.

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), 2308–2314. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.12.2308>.

De Beni, R., Borella, E., (2015). *Psicologia dell'invecchiamento e della longevità*. Il Mulino, Bologna.

Diehl, J., & Kurz, A. (2002). *Die vaskulären Demenzen [Vascular dementias]*. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 70(3), 145–154. <https://doi.org/10.1055/s-2002-20502>.

Donaldson IM, Marsden CD, Schneider SA, Bhatia KP. *Sydenham's chorea*. In: Donaldson IM, Marsden CD, Schneider SA, Bhatia KP, editors. *Marsden's book of movement disorders*. London: Oxford University Press; 2012. p 1552.

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>.

Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G. A., Cummings, J., Dickson, D. W., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Korczyn, A., Lees, A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., Quinn, N., ... Dubois, B. (2007). *Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease*. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 22(12), 1689–1837. <https://doi.org/10.1002/mds.21507>.

Etters, L., Goodall, D., & Harrison, B. E. (2008). *Caregiver burden among dementia patient caregivers: a review of the literature*. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 20(8), 423–428. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2008.00342.x>.

Ferman, T. J., Smith, G. E., Boeve, B. F., Graff-Radford, N. R., Lucas, J. A., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Ivnik, R. J., Wszolek, Z., Uitti, R., & 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. <https://doi.org/10.1080/13854040500376831>.

Ferman, T. J., Smith, G. E., Kantarci, K., Boeve, B. F., Pankratz, V. S., Dickson, D. W., Graff-Radford, N. R., Wszolek, Z., Van Gerpen, J., Uitti, R., Pedraza, O., Murray, M. E., Aakre, J., Parisi, J., Knopman, D. S., & Petersen, R. C. (2013). *Nonamnestic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies*. *Neurology*, 81(23), 2032–2038. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436942.55281.47>.

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., Scazufca, 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).

Fields, E., Vaughan, E., Tripu, D., Lim, I., Shrout, K., Conway, J., Salib, N., Lee, Y., Dhamsania, A., Jacobsen, M., Woo, A., Xue, H., & Cao, K. (2021). *Gene targeting techniques for Huntington's disease*. *Ageing research reviews*, 70, 101385. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101385>.

Foguem, C., Lemdani, M., & Huart, C. (2020). *Nasal chemosensory tests: biomarker between dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia*. *Rhinology*, 58(6), 605–609. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.072>.

Folkman, S., Lazarus, R. S., Gruen, R. J., & DeLongis, A. (1986). *Appraisal, coping, health status, and psychological symptoms*. *Journal of personality and social psychology*, 50(3), 571–579. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.50.3.571>.

Forbes, D., Forbes, S., Morgan, D. G., Markle-Reid, M., Wood, J., & Culum, I. (2008). *Physical activity programs for persons with dementia. The Cochrane database of systematic reviews*, (3), CD006489. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006489.pub2>.

Gallagher-Thompson, D., Coon, D. W., Solano, N., Ambler, C., Rabinowitz, Y., & Thompson, L. W. (2003). *Change in indices of distress among Latino and Anglo female caregivers of elderly relatives with dementia: site-specific results from the REACH national collaborative study. The Gerontologist*, 43(4), 580–591. <https://doi.org/10.1093/geront/43.4.580>.

Gallicchio, L., Siddiqi, N., Langenberg, P., & Baumgarten, M. (2002). *Gender differences in burden and depression among informal caregivers of demented elders in the community. International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17, 154–163.

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>.

Gaugler, J. E., Kane, R. L., & Kane, R. A. (2002). *Family care for older adults with disabilities: toward more targeted and interpretable research. International journal of aging & human development*, 54(3), 205–231. <https://doi.org/10.2190/FAKQ-QE61-Y2J8-5L68>.

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).

Gazzaniga, S. M., Ivry, B. R., Mangun, R. G. (2015). *Neuroscienze cognitive- Seconda edizione italiana*. Trad.it. a cura di Alberto Z., & Alice M. P. Zanichelli.

Geldmacher D. S. (2004). *Dementia with Lewy bodies: diagnosis and clinical approach. Cleveland Clinic journal of medicine*, 71(10). <https://doi.org/10.3949/ccjm.71.10.789>.

Ghosh, S., & Lipka, C. (2014). *Diagnosis and prognosis in idiopathic normal pressure hydrocephalus*. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 29(7), 583–589. <https://doi.org/10.1177/1533317514523485>.

Gitlin, L. N., Marx, K., Stanley, I. H., & Hodgson, N. (2015). *Translating Evidence-Based Dementia Caregiving Interventions into Practice: State-of-the-Science and Next Steps*. *The Gerontologist*, 55(2), 210–226. <https://doi.org/10.1093/geront/gnu123>.

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>.

Goetz, C. G., Chmura, T. A., & Lanska, D. J. (2001). *History of chorea: part 3 of the MDS-sponsored history of movement disorders exhibit*, Barcelona, June 2000. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 16(2), 331–338. <https://doi.org/10.1002/mds.1066>.

Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., Olanow, C. W., ... Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force (2008). *Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results*. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 23(15), 2129–2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>.

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>.

Greenwood, N., & Smith, R. (2019). *Motivations for being informal carers of people living with dementia: a systematic review of qualitative literature*. *BMC geriatrics*, 19(1), 169. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1185-0>.

Harding, A. J., Broe, G. A., & Halliday, G. M. (2002). *Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe*. *Brain: a journal of neurology*, *125*(Pt 2), 391–403. <https://doi.org/10.1093/brain/awf033>.

Hirschman, K. B., Shea, J. A., Xie, S. X., & Karlawish, J. H. (2004). *The development of a rapid screen for caregiver burden*. *Journal of the American Geriatrics Society*, *52*(10), 1724–1729. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52468.x>.

Hogan, L., Boron, J. B., Masters, J., MacArthur, K., & Manley, N. (2022). *Characteristics of dementia family caregivers who use paid professional in-home respite care*. *Home health care services quarterly*, *41*(4), 310–329. <https://doi.org/10.1080/01621424.2022.2098083>.

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>.

Holdorff, B., Rodrigues e Silva, A. M., & Dodel, R. (2013). *Centenary of Lewy bodies (1912-2012)*. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)*, *120*(4), 509–516. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-0984-2>.

Holmes, C., Hopkins, V., Hensford, C., MacLaughlin, V., Wilkinson, D., & Rosenvinge, H. (2002). *Lavender oil as a treatment for agitated behaviour in severe dementia: a placebo-controlled study*. *International journal of geriatric psychiatry*, *17*(4), 305–308. <https://doi.org/10.1002/gps.593>.

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>.

ISTAT. (2019). *Indagine sulla conciliazione tra lavoro e famiglia (Modulo ad hoc europeo "Reconciliation between work and family Life")*. <https://www.istat.it/comunicato-stampa/conciliazione-tra-lavoro-e-famiglia/>.

Julayanont, P., Brousseau, M., Chertkow, H., Phillips, N., & Nasreddine, Z. S. (2014). *Montreal Cognitive Assessment Memory Index Score (MoCA-MIS) as a predictor of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease*. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(4), 679–684. <https://doi.org/10.1111/jgs.12742>.

Karg, N., Graessel, E., Randzio, O., & Pendergrass, A. (2018). *Dementia as a predictor of care-related quality of life in informal caregivers: a cross-sectional study to investigate differences in health-related outcomes between dementia and non-dementia caregivers*. *BMC geriatrics*, 18(1), 189. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0885-1>.

Kemp, J., Philippi, N., Phillipps, C., Botzung, A., & Blanc, F. (2017). *Cognitive profile in prodromal disease (dementia) with Lewy bodies. Profil cognitif au stade prodromal de la maladie à corps de Lewy*. *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, 15(4), 434–442. <https://doi.org/10.1684/pnv.2017.0700>.

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>.

Kovaleva, M. A., Kleinpell, R., Dietrich, M. S., Jones, A. C., Boon, J. T., Duggan, M. C., Dennis, B. M., Lauderdale, J., & Maxwell, C. A. (2023). *Caregivers' experience with Tele-Savvy Caregiver Program post-hospitalization*. *Geriatric nursing (New York, N.Y.)*, 51, 156–166. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2023.03.002>.

Kyle, K., & Bronstein, J. M. (2020). *Treatment of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy Bodies: A review*. *Parkinsonism & related disorders*, 75, 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.05.026>.

Lee, H., & Cameron, M. (2004). *Respite care for people with dementia and their careers*. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD004396. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004396.pub2>.

Leggett, A. N., Zarit, S., Taylor, A., & Galvin, J. E. (2011). *Stress and burden among caregivers of patients with Lewy body dementia*. *The Gerontologist*, 51(1), 76–85. <https://doi.org/10.1093/geront/gnq055>.

Losada, A., Márquez-González, M., & Romero-Moreno, R. (2011). *Mechanisms of action of a psychological intervention for dementia caregivers: effects of behavioral activation and modification of dysfunctional thoughts*. *International journal of geriatric psychiatry*, 26(11), 1119–1127. <https://doi.org/10.1002/gps.2648>.

Mayo, M. C., & Bordelon, Y. (2014). *Dementia with Lewy bodies*. *Seminars in neurology*, 34(2), 182–188. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1381741>.

McCabe, L., Robertson, J., & Kelly, F. (2018). *Scaffolding and working together: a qualitative exploration of strategies for everyday life with dementia*. *Age and ageing*, 47(2), 303–310. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx186>.

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 LBD 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 LBD (2005)*. *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the LBD 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 (LBD): report of the consortium on LBD international workshop*. *Neurology*, 47(5), 1113–1124. <https://doi.org/10.1212/wnl.47.5.1113>.

McKeith, I. G., Perry, E. K., & Perry, R. H. (1999). *Report of the second dementia with Lewy body international workshop: diagnosis and treatment. Consortium on Dementia with Lewy Bodies. Neurology, 53(5), 902–905.* <https://doi.org/10.1212/wnl.53.5.902>.

Melis, R. J. F., 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>.

Merino, J. G., & Hachinski, V. (2009). *Implications and conclusions--vascular cognitive impairment: evolution of the concept. Journal of the International Neuropsychological Society: JINS, 15(6), 924–926.* <https://doi.org/10.1017/S135561770999083X>.

Milletti, D., Randi, F. T., Lanzino, G., Hakim, F., & Palandri, G. (2023). *Gait Apraxia and Hakim's Disease: A Historical Review. Biomedicines, 11(4), 1086.* <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041086>.

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>.

Mori, E., Shimomura, T., Fujimori, M., Hirono, N., Imamura, T., Hashimoto, M., Tanimukai, S., Kazui, H., & Hanihara, T. (2000). *Visuoperceptual impairment in dementia with Lewy bodies. Archives of neurology, 57(4), 489–493.* <https://doi.org/10.1001/archneur.57.4.489>.

Moroni, L., Sguazzin, C., Filippini, L., Bruletti, G., Callegari, S., Galante, E., Giorgi, I., Majani, G., & Bertolotti, G. (2008). *Caregiver Need Assessment: uno strumento di analisi dei bisogni del caregiver [Caregiver Need Assessment: a questionnaire for caregiver demand]. Giornale italiano di medicina del lavoro ed ergonomia, 30(3 Suppl B), B84–B90.*

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(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.

Neal, M., & Barton Wright, P. (2003). *Validation therapy for dementia*. *The Cochrane database of systematic reviews*, (3), CD001394. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001394>.

Neufeld, A., & Harrison, M. J. (2003). *Unfulfilled expectations and negative interactions: Nonsupport in the relationships of women caregivers*. *Journal of Advanced Nursing*, 41, 323–331.

Novak, M., & Guest, C. (1989). *Application of a multidimensional caregiver burden inventory*. *The Gerontologist*, 29(6), 798–803. <https://doi.org/10.1093/geront/29.6.798>.

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. <https://doi.org/10.3275/7800>.

O'Brien, J. T., Colloby, S., Fenwick, J., Williams, E. D., Firbank, M., Burn, D., Aarsland, D., & McKeith, I. G. (2004). *Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies*. *Archives of neurology*, 61(6), 919–925. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.6.919>.

O'Connor, D. W., 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. <https://doi.org/10.1017/S1041610208007588>.

Obeso, J. A., Stamelou, M., Goetz, C. G., Poewe, W., Lang, A. E., Weintraub, D., Burn, D., Halliday, G. M., Bezard, E., Przedborski, S., Lehericy, S., Brooks, D. J., Rothwell, J. C., Hallett, M., DeLong, M. R., Marras, C., Tanner, C. M., Ross, G. W., Langston, J. W., Klein, C., ... Stoessl, A. J. (2017). *Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy*. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 32(9), 1264–1310. <https://doi.org/10.1002/mds.27115>.

Oliveira, L. M., Nitrini, R., & Román, G. C. (2019). *Normal-pressure hydrocephalus: A critical review. Dementia & neuropsychologia*, 13(2), 133–143. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-020001>.

Onofrj, M., Taylor, J. P., Monaco, D., Franciotti, R., Anzellotti, F., Bonanni, L., Onofrj, V., & Thomas, A. (2013). *Visual hallucinations in PD and Lewy body dementias: old and new hypotheses. Behavioural neurology*, 27(4), 479–493. <https://doi.org/10.3233/BEN-129022>.

Orrell, M., Yates, L., Leung, P., Kang, S., Hoare, Z., Whitaker, C., Burns, A., Knapp, M., Leroi, I., Moniz-Cook, E., Pearson, S., Simpson, S., Spector, A., Roberts, S., Russell, I., de Waal, H., Woods, R. T., & 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002269>.

Owen, M. J., Sawa, A., & Mortensen, P. B. (2016). *Schizophrenia. Lancet (London, England)*, 388(10039), 86–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6).

Pai, S., & Kapur, R. L. (1981). *The burden on the family of a psychiatric patient: development of an interview schedule. The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 138, 332–335. <https://doi.org/10.1192/bjp.138.4.332>.

Parker, D., Mills, S., & Abbey, J. (2008). *Effectiveness of interventions that assist caregivers to support people with dementia living in the community: a systematic review. International journal of evidence-based healthcare*, 6(2), 137–172. <https://doi.org/10.1111/j.1744-1609.2008.00090.x>.

Pashmdarfard, M., & Azad, A. (2020). *Assessment tools to evaluate Activities of Daily Living (ADL) and Instrumental Activities of Daily Living (IADL) in older adults: A systematic review. Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 34, 33. <https://doi.org/10.34171/mjiri.34.33>.

Pasquier, F., Deramecourt, V., & Lebert, F. (2012). *De la maladie de Pick aux démences fronto-temporales [From Pick's disease to frontotemporal dementia]*. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 196(2), 431–443.

Pearce J. M. (2007). *Progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): a short historical review*. *The neurologist*, 13(5), 302–304. <https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000254743.69160.b3>.

Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L., & Winblad, B. (2001). *Current concepts in mild cognitive impairment*. *Archives of neurology*, 58(12), 1985–1992. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.1985>.

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 & mental health*, 11(4), 384–393. <https://doi.org/10.1080/13607860601086470>.

Pinquart, M., & Sörensen, S. (2003). *Differences between caregivers and noncaregivers in psychological health and physical health: a meta-analysis*. *Psychology and aging*, 18(2), 250–267. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.18.2.250>.

Postuma, R. B., Gagnon, J. F., & Montplaisir, J. (2013). *Rapid eye movement sleep behavior disorder as a biomarker for neurodegeneration: the past 10 years*. *Sleep medicine*, 14(8), 763–767. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.09.001>.

Prasad, S., Katta, M. R., Abhishek, S., Sridhar, R., Valisekka, S. S., Hameed, M., Kaur, J., & Walia, N. (2023). *Recent advances in Lewy body dementia: A comprehensive review*. *Disease-a-month: DM*, 69(5), 101441. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2022.101441>.

Quotidiano della sanità. (2018). *Studi e Analisi sui caregivers*. [https://www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo.php?articolo\\_id=58181#:~:text=In%20Italia%20in%20media%20il,milioni%20di%20persone\)%20è%20caregiver.](https://www.quotidianosanita.it/studi-e-analisi/articolo.php?articolo_id=58181#:~:text=In%20Italia%20in%20media%20il,milioni%20di%20persone)%20è%20caregiver.)

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., Prigleau-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>.

Rebeiz, J. J., Kolodny, E. H., & Richardson, E. P., Jr (1968). *Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. Archives of neurology*, 18(1), 20–33. <https://doi.org/10.1001/archneur.1968.00470310034003>.

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. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>.

Relkin, N., Marmarou, A., Klinge, P., Bergsneider, M., & Black, P. M. (2005). *Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery*, 57(3 Suppl), S4–v. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000168185.29659.c5>.

Remington R. (2002). *Calming music and hand massage with agitated elderly. Nursing research*, 51(5), 317–323. <https://doi.org/10.1097/00006199-200209000-00008>.

Ribeiro, O., Araújo, L., Figueiredo, D., Paúl, C., & Teixeira, L. (2021). *The Caregiver Support Ratio in Europe: Estimating the Future of Potentially (Un)Available Caregivers. Healthcare (Basel, Switzerland)*, 10(1), 11. <https://doi.org/10.3390/healthcare10010011>.

Roberts, R., & Knopman, D. S. (2013). *Classification and epidemiology of MCI. Clinics in geriatric medicine*, 29(4), 753–772. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.003>.

Román, G. C., Erkinjuntti, T., Wallin, A., Pantoni, L., & Chui, H. C. (2002). *Subcortical ischaemic vascular dementia. The Lancet. Neurology*, 1(7), 426–436. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(02\)00190-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(02)00190-4).

Román, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., Cummings, J. L., Masdeu, J. C., Garcia, J. H., Amaducci, L., Orgogozo, J. M., Brun, A., & Hofman, A. (1993). *Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology, 43(2), 250–260.* <https://doi.org/10.1212/wnl.43.2.250>.

Roth, D. L., Fredman, L., & Haley, W. E. (2015). *Informal caregiving and its impact on health: a reappraisal from population-based studies. The Gerontologist, 55(2), 309–319.* <https://doi.org/10.1093/geront/gnu177>.

Savva, G. M., Zaccai, J., Matthews, F. E., Davidson, J. E., McKeith, I., Brayne, C., & Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (2009). *Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population. The British journal of psychiatry: the journal of mental science, 194(3), 212–219.* <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.049619>.

Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., & van der Flier, W. M. (2021). *Alzheimer's disease. Lancet (London, England), 397(10284), 1577–1590.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4).

Schreiner, A. S., Morimoto, T., Arai, Y., & Zarit, S. (2006). *Assessing family caregiver's mental health using a statistically derived cut-off score for the Zarit Burden Interview. Aging & mental health, 10(2), 107–111.* <https://doi.org/10.1080/13607860500312142>.

Schulz, R., & Martire, L. M. (2004). *Family caregiving of persons with dementia: prevalence, health effects, and support strategies. The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, 12(3), 240–249.*

Schulz, R., Boerner, K., Shear, K., Zhang, S., & Gitlin, L. (2006). *Predictors of complicated grief among dementia caregivers: A prospective study of bereavement. American Journal of Geriatric Psychiatry, 14, 650–658.*

Sherratt, K., Thornton, A., & Hatton, C. (2004). *Emotional and behavioural responses to music in people with dementia: an observational study. Aging & mental health, 8(3), 233–241.* <https://doi.org/10.1080/13607860410001669769>.

Shin, M. S., Park, S. Y., Park, S. R., Seol, S. H., & Kwon, J. S. (2006). *Clinical and empirical applications of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test*. *Nature protocols*, 1(2), 892–899. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.115>.

Sörensen, S., & Conwell, Y. (2011). *Issues in dementia caregiving: effects on mental and physical health, intervention strategies, and research needs*. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 19(6), 491–496. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31821c0e6e>.

Sörensen, S., Pinquart, M., & Duberstein, P. (2002). *How effective are interventions with caregivers? An updated meta-analysis*. *The Gerontologist*, 42(3), 356–372. <https://doi.org/10.1093/geront/42.3.356>.

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. <https://doi.org/10.1093/geront/40.2.206>.

Stracciari, A., Berti, A., Bottini, G., (2016). *Manuale di valutazione neuropsicologica dell'adulto*. Il Mulino, Bologna.

Sullivan, T. M. (2002). *Caregiver Strain Index (CSI)*. Retrieved March 13, 2007, from the Hartford Institute of Geriatric Nursing website at [http://www.geronurseonline.org/uploaded\\_documents/Caregiver Strain Index.pdf](http://www.geronurseonline.org/uploaded_documents/Caregiver%20Strain%20Index.pdf).

Sun, Y., Ji, M., Leng, M., Li, X., Zhang, X., & Wang, Z. (2022). *Comparative efficacy of 11 non-pharmacological interventions on depression, anxiety, quality of life, and caregiver burden for informal caregivers of people with dementia: A systematic review and network meta-analysis*. *International journal of nursing studies*, 129, 104204. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2022.104204>.

Thornton, M., & Travis, S. S. (2003). *Analysis of the reliability of the modified caregiver strain index*. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 58(2), S127–S132. <https://doi.org/10.1093/geronb/58.2.s127>.

Tiraboschi, P., Salmon, D. P., Hansen, L. A., Hofstetter, R. C., Thal, L. J., & Corey-Bloom, J. (2006). *What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia?* *Brain: a journal of neurology*, *129*(Pt 3), 729–735. <https://doi.org/10.1093/brain/awh725>.

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>.

Toot, S., Swinson, T., Devine, M., Challis, D., & Orrell, M. (2017). *Causes of nursing home placement for older people with dementia: a systematic review and meta-analysis*. *International psychogeriatrics*, *29*(2), 195–208. <https://doi.org/10.1017/S1041610216001654>.

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>.

Treglia, G., & Cason, E. (2012). *Diagnostic performance of myocardial innervation imaging using MIBG scintigraphy in differential diagnosis between dementia with lewy bodies and other dementias: a systematic review and a meta-analysis*. *Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging*, *22*(2), 111–117. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2010.00532.x>.

Tsoi, K. K., Chan, J. Y., Hirai, H. W., Wong, S. Y., & Kwok, T. C. (2015). *Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA internal medicine*, *175*(9), 1450–1458. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2152>.

Ulugut, H., & Pijnenburg, Y. A. L. (2023). *Frontotemporal dementia: Past, present, and future*. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, *19*(11), 5253–5263. <https://doi.org/10.1002/alz.13363>.

Vale, T. C., & Cardoso, F. (2015). *Chorea: A Journey through History. Tremor and other hyperkinetic movements* (New York, N.Y.), 5, tre-5-296. <https://doi.org/10.7916/D8WM1C98>.

Vallar, G., Papagno, C., (2018). *Manuale di neuropsicologia: Clinica ed elementi di riabilitazione*. Il Mulino, Bologna.

VIDAS. (2024). *Caregiver burden: cos'è e come affrontarlo*. <https://www.vidas.it/caregiver-burden-cose-e-come-affrontarlo/>.

Vitaliano, P. P., Zhang, J., & Scanlan, J. M. (2003). *Is caregiving hazardous to one's physical health? A meta-analysis*. *Psychological bulletin*, 129(6), 946–972. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.129.6.946>.

Walker, M. P., Ayre, G. A., Cummings, J. L., Wesnes, K., McKeith, I. G., O'Brien, J. T., & Ballard, C. G. (2000). *The Clinician Assessment of Fluctuation and the One Day Fluctuation Assessment Scale. Two methods to assess fluctuating confusion in dementia*. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 177, 252–256. <https://doi.org/10.1192/bjp.177.3.252>.

Walker, Z., Possin, K. L., Boeve, B. F., & Aarsland, D. (2015). *Lewy body dementias*. *Lancet (London, England)*, 386(10004), 1683–1697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00462-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00462-6).

Wall, M., & Duffy, A. (2010). *The effects of music therapy for older people with dementia*. *British journal of nursing*, 19(2), 108-113.

Walusinski O. (2018). *Jean-Martin Charcot and Parkinson's disease: Teaching and teaching materials*. *Revue neurologique*, 174(7-8), 491–505. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.08.005>.

Wang, B. R., Zheng, H. F., Xu, C., Sun, Y., Zhang, Y. D., & Shi, J. Q. (2019). *Comparative diagnostic accuracy of ACE-III and MoCA for detecting mild cognitive impairment*. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 15, 2647–2653. <https://doi.org/10.2147/NDT.S212328>.

Williams, Ann K. PhD, PT. *Motivation and Dementia*. Topics in Geriatric Rehabilitation 21(2): p 123-126, April 2005.

Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G. C., Wu, Y. T., Prina, A. M., Winblad, B., Jönsson, L., Liu, Z., & Prince, M. (2017). *The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010*. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 13(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.07.150>.

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>.

Zarit, S. H., & Zarit, J. M. (1982). *Families under stress: Interventions for caregivers of senile dementia patients*. *Psychotherapy: Theory, Research & Practice*, 19(4), 461–471. <https://doi.org/10.1037/h0088459>.

Zarit, S. H., Todd, P. A., & Zarit, J. M. (1986). *Subjective burden of husbands and wives as caregivers: a longitudinal study*. *The Gerontologist*, 26(3), 260–266. <https://doi.org/10.1093/geront/26.3.260>.

## **Ringraziamenti**

La conclusione di questo percorso magistrale rappresenta per me un traguardo importante, il risultato di un cammino che ho intrapreso con impegno e costanza e, che mi ha dato l'opportunità di crescere a livello personale e professionale.

Un ringraziamento speciale va alla mia relatrice la Prof.ssa Gabriella Bottini e alla mia correlatrice la Prof.ssa Elena Sacilotto, che mi hanno seguito e indirizzato con disponibilità e attenzione, accompagnandomi verso la conclusione di questo progetto. La loro guida è stata fondamentale per la mia maturazione accademica.