



UNIVERSITÀ  
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL  
FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof. Simona Collina

**CORSO DI LAUREA IN FARMACIA**

Musicoterapia: evidenze scientifiche  
e approcci clinici

Relatore: *Chiar.ma Prof.ssa Simona Viglio*  
Dipartimento di Medicina Molecolare

Tesi di Laurea Magistrale di

*Andrea Biassoni*  
Matricola 500690

Anno Accademico 2025/2026

# Sommario

1. Introduzione	4
1.1 Cenni storici	4
1.2 Cos'è la musica?	4
1.3 Cos'è la musicoterapia	5
1.4 Tipologie di musica ed effetti	6
1.5 Classificazione	6
2. Basi neurali dell'ascolto musicale	8
2.1 Neuroplasticità	11
2.2 Quali aree cerebrali vengono coinvolte?	14
2.3 Neurotrasmissione	15
2.3.1 Serotonina	18
2.3.2 Dopamina	21
2.3.3 Ossitocina	24
2.3.4 Cortisolo	25
3. Principali patologie associate all'impiego della musicoterapia	27
3.1 La depressione	27
3.1.1 Inquadramento generale e fisiopatologia	27
3.1.2 Epidemiologia	34
3.1.3 Fattori di rischio	35
3.1.4 Approcci terapeutici farmacologici	36
3.1.5 Musicoterapia	38
3.2 Il morbo di Parkinson	40
3.2.1 Inquadramento generale e fisiopatologia	40
3.2.2 Epidemiologia	43
3.2.3 Fattori di rischio	44
3.2.4 Approcci terapeutici farmacologici	46

3.2.5 Approcci terapeutici chirurgici	48
3.2.6 Approcci terapeutici innovativi	48
3.2.7 Musicoterapia	49
3.3 Il morbo di Alzheimer	52
3.3.1 Meccanismo	55
3.2.2 Approcci terapeutici farmacologici	59
3.3.3 Musicoterapia	62
3.4 Diabete mellito	63
3.4.1 Fisiopatologia e criteri di diagnosi	65
3.4.2 Diabete mellito di tipo 1 (IDDM)	69
3.4.3 Diabete mellito di tipo 2 (NIDDM)	70
3.4.4 Diabete gestazionale	71
3.4.5 Approcci farmacologici	73
3.4.5.1 IDDM	73
3.4.5.2 NIDDM	75
3.4.6 Musicoterapia	78
4. Cure palliative	80
4.1 Fondamenti e filosofia delle cure palliative	80
4.2 Bisogno globale e accesso alle cure palliative	81
4.3 Evoluzione delle cure palliative e complessità dei bisogni assistenziali	81
4.4 Evidenze sugli interventi di cure palliative	82
4.5 Musicoterapia: evidenze e implicazioni cliniche	83
5. Musicoterapia e Telemedicina	85
6. Conclusioni	87
Bibliografia	89

# **1. Introduzione**

## **1.1 Cenni storici**

L'utilizzo della musicoterapia ha origini antichissime. Fin dall'antichità infatti, filosofi come Pitagora e Platone, approfondirono gli aspetti speculativi e terapeutici dei suoni, andando a selezionare accuratamente le melodie da impiegare e scartando quelle più eccitanti. Il primo approccio scientifico alla musicoterapia, in ambito occidentale, si deve al medico Gerolamo Cardano, nel Cinquecento. Si registrarono poi studi francesi (Ambroise Paré) e, nel Settecento, Benjamin Franklin, osservò l'effetto di suoni stridenti sulla depressione e l'epilessia. Fra Ottocento e Novecento, sorsero in tutta Europa, le prime società dedicate all'applicazione collettiva della musica a scopo terapeutico. Tuttavia, tali approcci risultavano spesso disomogenei, sia sul piano teorico, sia su quello metodologico [1]. Nel 1958 Irving A. Taylor e Frances Paperte proposero in modo sistematico le teorie musicoterapiche in rapporto alle diverse patologie fisiche e psichiche, seguiti da molti studi riguardanti l'effetto della musica (nelle sue componenti di ritmo, tonalità e timbro) sui diversi organi. Nel frattempo, personaggi come Carl Orff e seguaci, lavorarono con pazienti sordomuti usufruendo la trasmissione ossea dei suoni come terapia, e Zoltán Kodaly sviluppò un metodo rieducativo basato sulle esercitazioni vocali. La musicoterapia, inoltre, fu introdotta in alcuni approcci psicoterapeutici, andando a trattare disturbi comportamentali e psichiatrici di bambini e adulti (*Gestalterapie*) [1]. Nel 1917 Alberto Porta tenne a Ginevra il primo corso di ritmica per bambini con disabilità, segnando un ulteriore passo avanti nell'applicazione educativa della musica. Attualmente la musicoterapia è praticata in tutto il mondo, secondo gli indirizzi delle varie società nazionali e associazioni del settore [1].

## **1.2 Cos'è la musica?**

Definire con precisione che cosa sia la musica risulta un compito complesso, poiché ogni individuo tende a interpretarla in modo soggettivo. In linea generale, la musica

può essere considerata come un insieme organizzato di suoni capaci di suscitare emozioni. Le sue valenze emotive ed evocative variano in funzione del contesto culturale, dell'esperienza personale e della memoria dell'ascoltatore, dando origine a un "paesaggio sonoro" unico, modellato da fattori socio-culturali e individuali. La musica rappresenta quindi una narrazione stimolante che non necessita di parole, che si può osservare fin dalla nascita attraverso le interazioni tra neonati, le corrispettive madri o figure di accudimento.

### **1.3 Cos' è la musicoterapia**

La Musicoterapia è una disciplina scientifica che studia gli effetti terapeutici della musica sull'essere umano. Si tratta quindi dell'utilizzo della musica a scopo benefico per ridurre gli stati d'ansia, lo stress e distrarre pazienti da sintomi spiacevoli [2]. Saper trattare una malattia da ogni punto di vista, significa anche saper trattare una fonte notevole di stress da parte del paziente, la quale può avere effetti negativi su diversi aspetti dell'organismo, compromettendo il sonno, l'appetito, la digestione, la crescita, il comportamento e il processo di guarigione delle ferite. Inoltre, può alterare il funzionamento dei sistemi cardiovascolare, neuroendocrino e immunitario, con conseguenze che possono rallentare il recupero, aumentare il rischio di complicazioni e prolungare la permanenza in ospedale.

Sebbene le preferenze musicali possano differire in modo significativo tra gli individui, la musica sembrerebbe esercitare effetti fisiologici a livello del sistema nervoso autonomo, oltre a produrre effetti indiretti attraverso la modulazione del comportamento dei caregiver (persone accanto al paziente). Diversi studi dimostrano che la musica aiuti sia pazienti medici che pazienti chirurgici di tutte le età andando a favorire il rilassamento e migliorando l'umore. Oggi la ricerca in questo ambito si estende a numerosi settori: a partire dagli effetti in ambito autistico pediatrico, alle malattie neurodegenerative come l'Alzheimer o il Parkinson in pensione anziane, fino ad arrivare a pazienti con lesioni cerebrali [3].

## **1.4 Tipologie di musica ed effetti**

Anche se le preferenze musicali variano molto da persona a persona e da cultura a cultura, alcuni tipi di musica sembrano avere effetti simili sul corpo e sulla mente [3]. In uno studio, ad esempio, a un gruppo di adulti e adolescenti, sono stati fatti ascoltare quattro generi musicali diversi: musica classica, grunge rock, new age e una particolare “musica del benessere”, creata appositamente per favorire uno stato di calma e serenità. Dopo l’ascolto di ciascun brano, i partecipanti hanno compilato un questionario per descrivere come si sentivano. I risultati mostrarono che la musica classica aiutava a ridurre la tensione, anche se non influenzava molto altre emozioni. Al contrario, il grunge rock provocava un aumento di ostilità, tristezza, stanchezza e tensione e una diminuzione del rilassamento, della chiarezza mentale, dell’energia e della compassione [3]. La musica new age, invece, favoriva un maggiore rilassamento ma, riduceva anche la chiarezza mentale e la vitalità. La musica “del benessere” è risultata quella con gli effetti più positivi: i partecipanti si sentivano più rilassati, lucidi, energici e compassionevoli e riportavano minori livelli di tristezza, affaticamento e tensione. Curiosamente, anche gli adolescenti, che normalmente amavano ascoltare grunge rock nella loro vita quotidiana, hanno mostrato reazioni emotive negative a questo genere quando lo ascoltavano durante l’esperimento [3].

## **1.5 Classificazione**

Esistono diverse tipologie di musicoterapia, ognuna delle quali si adatta maggiormente alle esigenze del paziente.

Tra le principali troviamo:

1. musicoterapia attiva: il terapeuta utilizza metodi improvvisativi, riproduttivi o compositivi [4].
  - Nei metodi improvvisativi, il paziente partecipa attivamente a esperienze musicali spontanee con il terapeuta o con altri, suonando strumenti, vocalizzando o usando il corpo e altri oggetti come strumenti.

- I metodi riproduttivi prevedono la riproduzione di brani musicali già composti, sia vocalmente, sia strumentalmente.
- I metodi compositivi guidano il paziente nella creazione e organizzazione di proprie idee, opinioni e fantasie, strutturandole in forme musicali concrete.

In questo approccio, la relazione musicale co-creata tra terapeuta e paziente (o gruppo di pazienti) permette di: esplorare e comprendere problemi emotivi e relazionali, organizzare pensieri, risolvere problemi, assumersi responsabilità, comunicare, migliorare attenzione e autostima, soddisfare bisogni emotivi e fisici ed esprimere emozioni attraverso suoni e strutture musicali [4]. La sincronizzazione e l'espressione musicale accordata, contribuiscono a modulare stress e ansia mentre, momenti di intersoggettività, favoriscono la creazione di significato e la possibilità di nuove azioni e linguaggi. La musicoterapia attiva può essere influenzata da tradizioni psicodinamiche, cognitive-comportamentali o umanistiche e talvolta è combinata ad altre forme d'arte come scrittura, disegno o movimento [4].

2. musicoterapia ricettiva: il paziente è destinatario dell'esperienza musicale. La musica può consistere in improvvisazioni, esecuzioni o composizioni dal vivo o registrate, presentate in vari stili come classico, rock, jazz o country. Il paziente viene invitato ad ascoltare e a rispondere in modo silenzioso, verbale o attraverso altre modalità [4]. I metodi ricettivi includono: rilassamento musicale, discussione di brani, ascolto di musica preferita o ascolto immaginativo guidato (*Guided Imagery and Music*, GIM).

Questo approccio può generare cambiamenti diretti nello stato di coscienza, stimolare l'immaginazione e i sensi, evocare emozioni, influenzare il corpo, modulare energia fisica o mentale, favorire l'interazione e promuovere introspezione e riflessione. La musicoterapia ricettiva può contribuire a ridurre stress, alleviare dolore, rinvigorire il corpo e ridurre l'ansia attraverso l'ascolto intenzionale che permette di concentrarsi,

rilassarsi, vivere esperienze interiori e condividerle [4]. Anche in questo caso, l'approccio può essere influenzato da tradizioni cognitive-comportamentali, umanistiche o psicodinamiche e può prevedere attività accessorie come rilassamento, meditazione, movimento, disegno o reminiscenza durante l'ascolto [4].

## **2. Basi neurali dell'ascolto musicale**

La musica, spesso evocata simbolicamente come dono di Apollo [5], costituisce una delle esperienze più complesse e coinvolgenti per l'essere umano, in quanto integra dimensioni emotive, sensoriali, motorie e cognitive. L'esperienza musicale non si limita all'ascolto passivo, ma coinvolge un insieme articolato di processi: percezione uditiva, osservazione, sensazioni corporee, coordinazione motoria, memoria e anticipazione delle strutture sonore. Questa complessa integrazione è frequentemente accompagnata da intense reazioni emotive che possono manifestarsi sotto forma di gioia, piacere, nostalgia o commozione profonda, talvolta associate a risposte fisiologiche evidenti come lacrimazione o brividi. La musica, pertanto, non rappresenta soltanto una forma di espressione artistica, ma un potente stimolo neurobiologico, capace di attivare un ampio network di regioni corticali e sottocorticali.

Le aree primarie e secondarie della corteccia cerebrale sono fondamentali per la percezione cosciente degli stimoli sensoriali. Tuttavia, l'esperienza musicale coinvolge anche sistemi più complessi deputati all'integrazione multisensoriale e alla coordinazione motoria [5,6]. Le regioni frontali, in particolare, svolgono un ruolo essenziale nella regolazione dell'attenzione, nella pianificazione dell'azione, nell'integrazione tra informazione uditiva e movimento e in competenze tipicamente umane quali imitazione ed empatia, entrambe cruciali per l'apprendimento musicale e per l'espressività emotiva. Le aree parietali e temporo-occipitali contribuiscono invece all'integrazione delle informazioni provenienti dai sistemi uditivo, visivo e somatosensoriale, dando origine a una rappresentazione multisensoriale unitaria dell'esperienza musicale [6]. Anche il cervelletto assume un ruolo di primo piano, non

solo per la coordinazione motoria, ma anche per funzioni cognitive legate alla temporizzazione e alla sincronizzazione ritmica, come dimostrato dall'attivazione cerebellare durante compiti di percezione del ritmo o sincronizzazione motoria con stimoli esterni. A completare questo quadro, il sistema limbico e le strutture profonde del cervello, sono determinanti nella modulazione delle emozioni musicali e della motivazione verso l'ascolto e la pratica musicale [5].

Uno degli aspetti più rilevanti dell'esperienza musicale riguarda la sua capacità di indurre plasticità cerebrale, ovvero cambiamenti funzionali e strutturali nelle reti neurali in risposta all'esperienza [2]. Il cervello umano è infatti un sistema altamente dinamico, capace di adattarsi alle richieste ambientali e alle attività svolte. La pratica musicale rappresenta uno stimolo particolarmente efficace per promuovere tali adattamenti, non solo nei musicisti professionisti, ma anche nei bambini e negli adulti che apprendono uno strumento, sebbene con effetti quantitativamente differenti [7]. Le modificazioni indotte dalla musica possono interessare le reti senso-motorie, i sistemi cognitivi ed emotivi, nonché i meccanismi neurochimici, contribuendo sia al miglioramento delle prestazioni, sia alla riabilitazione di funzioni compromesse.

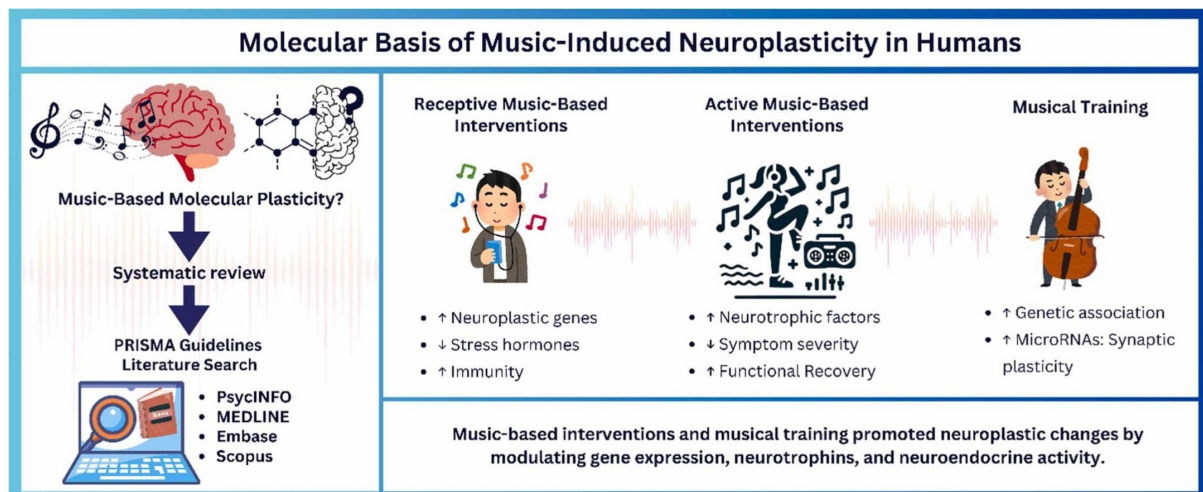
La plasticità cerebrale si manifesta su diverse scale temporali e livelli strutturali. Cambiamenti nell'efficienza sinaptica possono verificarsi nell'arco di minuti, mentre la formazione di nuove connessioni sinaptiche richiede tempi più lunghi, variabili da giorni a settimane. La pratica musicale prolungata può determinare un aumento della densità della sostanza grigia, associato a modificazioni nella dimensione neuronale, nella densità sinaptica e nella vascolarizzazione, nonché cambiamenti nella sostanza bianca legati a un incremento della mielinizzazione. L'aumento della mielina favorisce una trasmissione più rapida degli impulsi nervosi, migliorando l'efficienza della comunicazione tra le aree cerebrali. Studi comparativi hanno dimostrato che i musicisti presentano adattamenti strutturali in regioni sensoriali, motorie e uditive, oltre che nel cervelletto e nelle connessioni interemisferiche, spesso correlati alla durata e all'intensità dell'allenamento musicale. L'età di inizio dell'apprendimento riveste un ruolo cruciale: un avvio precoce sembra favorire lo sviluppo di reti neurali

altamente efficienti mentre, un inizio più tardivo, è associato a modificazioni anatomiche più evidenti [5].

Un fattore determinante nella capacità della musica di promuovere plasticità cerebrale è rappresentato dal suo forte impatto emotivo e motivazionale. L'esperienza musicale può influenzare parametri fisiologici quali frequenza cardiaca, respirazione, pressione sanguigna e tensione muscolare, oltre a modulare la neurochimica cerebrale [6,8]. In particolare, l'attivazione del sistema dopaminergico, coinvolto nei meccanismi di ricompensa e apprendimento, contribuisce a rafforzare motivazione, attenzione e memoria. Anche la serotonina, associata al senso di soddisfazione, aumenta durante l'ascolto di musica piacevole. Studi di *neuroimaging* hanno evidenziato che i momenti di intensa emozione musicale sono accompagnati da variazioni dell'attività in strutture limbiche e striatali, sottolineando il legame tra musica, piacere e apprendimento [5,6,9]. Tali meccanismi neurochimici possono contribuire non solo all'esperienza soggettiva di benessere, ma anche ai processi di apprendimento e recupero funzionale. Queste proprietà hanno stimolato lo sviluppo di applicazioni terapeutiche basate sulla musica. Nel caso dell'afasia non fluente, spesso conseguenza di ictus, tecniche fondate sull'intonazione melodica e sul canto, hanno dimostrato di favorire il recupero del linguaggio. Tali interventi sfruttano la capacità della musica di attivare le reti neurali dell'emisfero destro, promuovendo meccanismi di neuroplasticità funzionale e strutturale, associati a un miglioramento dell'output linguistico [5,10]. Analogamente, la terapia musicale applicata alla riabilitazione motoria ha mostrato effetti significativi nel recupero delle abilità fini della mano nei pazienti con esiti di ictus, migliorando coordinazione, precisione e fluidità del movimento. Questi miglioramenti sono associati alla formazione di nuove connessioni tra aree uditive e motorie e al rafforzamento dell'integrazione senso-motoria. Inoltre, la componente emotiva e motivazionale della musica sembra favorire una maggiore partecipazione del paziente, rendendo il percorso riabilitativo più efficace e sostenibile [6].

Nel complesso, la letteratura neuroscientifica degli ultimi decenni evidenzia come la musica rappresenti uno strumento potente per modulare la plasticità cerebrale,

influenzando strutture corticali e sottocorticali, processi cognitivi, emozionali e motori. L'esperienza musicale favorisce l'integrazione tra percezione e azione, modula sistemi neurochimici legati alla ricompensa e contribuisce a rendere gli interventi terapeutici più efficaci e motivanti [6]. Tuttavia, per consolidare l'applicazione clinica delle terapie basate sulla musica, è necessario proseguire con studi sperimentali rigorosi e metodologicamente controllati, al fine di chiarire i meccanismi neurobiologici sottostanti e ottimizzare i protocolli di intervento. Una maggiore comprensione scientifica permetterà di valorizzare pienamente il potenziale della musica, non solo come forma di espressione artistica, ma anche come strumento di promozione della salute, del benessere e del recupero funzionale.



**Figura 1.** La figura evidenzia come interventi musicali recettivi e attivi, insieme alla formazione musicale, promuovano cambiamenti neuroplastici attraverso la modulazione dell'espressione genica, dei fattori neurotrofici e dell'attività neuroendocrina, con effetti su plasticità sinaptica, stress, immunità e recupero funzionale.

## 2.1 Neuroplasticità

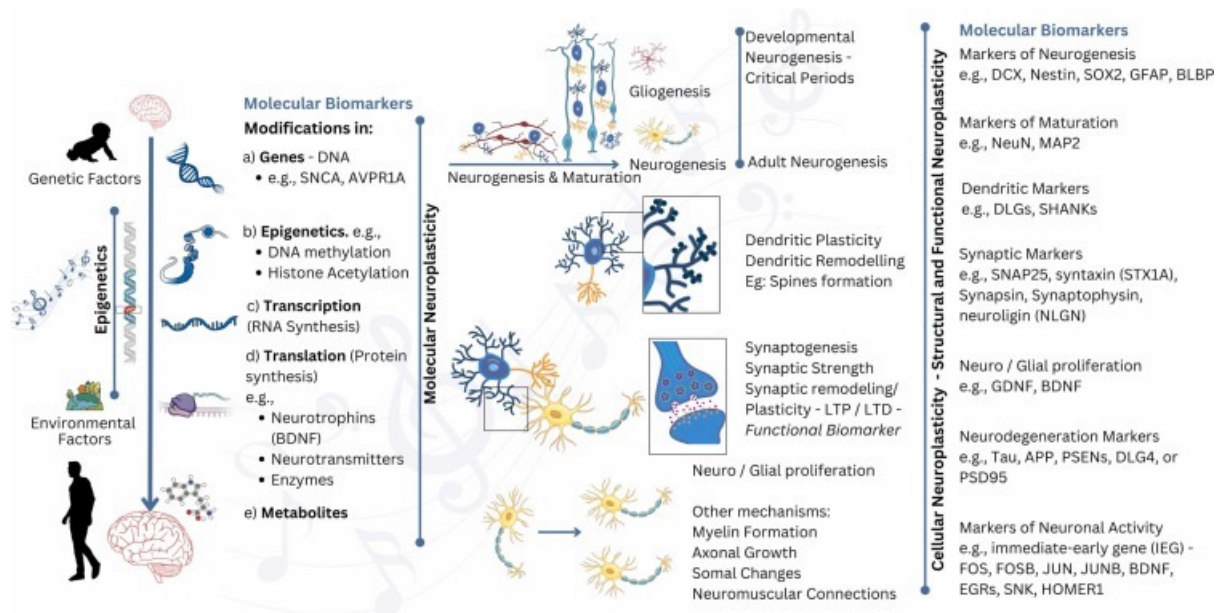
In linea generale con neuroplasticità si intendono meccanismi molecolari, o più specificamente i meccanismi neurali molecolari, comprendono l'insieme dei processi biochimici e biologici intracellulari che regolano la struttura e la funzione dei neuroni e delle cellule gliali. Tra questi vi rientrano modificazioni genetiche e regolazione dell'espressione genica (genomica), processi epigenetici (epigenomica), sintesi e

degradazione proteica (proteomica), nonché la modulazione di neurotrasmettitori, neurotrofine e dei loro metaboliti (metabolomica), insieme alla regolazione dei segnali neuroendocrini. Tali meccanismi giocano un ruolo fondamentale nel determinare cambiamenti adattativi nei circuiti neurali, attraverso processi come la neurogenesi, il rimodellamento dendritico e la sinaptogenesi [11]. È importante sottolineare che numerosi fattori, interni o esterni, fisiologici o patologici, possono modulare questi processi, sia nel breve, sia nel lungo termine. Questi fattori influenzano direttamente l'attività di geni e proteine che possono essere "up-regolati" quando la loro espressione aumenta o "down-regolati" quando diminuisce. La conseguenza di tale modulazione molecolare si traduce in modificazioni strutturali e funzionali dei neuroni e delle cellule gliali con effetti significativi sulla plasticità sinaptica, inclusa la formazione di nuove spine dendritiche, la neurogenesi e la connettività neuronale [7].

Un esempio emblematico di questi processi è il potenziamento a lungo termine (LTP), che rappresenta un rafforzamento duraturo delle sinapsi, mediato da numerosi recettori e molecole di segnalazione. L'LTP è considerato uno dei meccanismi chiave della memoria, mentre il fenomeno opposto, noto come depressione a lungo termine (LTD), comporta una riduzione dell'efficienza sinaptica. Questi meccanismi modulano in maniera persistente la comunicazione tra neuroni; ad esempio, un LTP potenziato nelle sinapsi ippocampali, favorisce il consolidamento della memoria. Al contrario, condizioni negative quali atrofia cerebrale, mielinizzazione compromessa, apoptosi neuronale, stress ossidativo, alterazioni nella sintesi ormonale e neurodegenerazione, possono derivare da interferenze patologiche sui meccanismi di neuroplasticità [7].

Per studiare e monitorare questi cambiamenti molecolari, sono stati identificati diversi marcatori biologici. Tra questi, la doublecortina (DCX) segnala la neurogenesi, il *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) è coinvolto nella proliferazione neuronale, mentre la *glial fibrillary acidic protein* (GFAP) rappresenta un indicatore dell'attività astrocitaria. Studi recenti hanno evidenziato che interventi come l'esercizio fisico migliorano le funzioni cognitive, in particolare la memoria, e sono associati a un aumento dell'espressione di BDNF. Negli ultimi anni, un ruolo sempre più rilevante

nella regolazione della neuroplasticità è stato attribuito alle microRNA (miRNA) [7]. Queste piccole molecole di RNA non codificante modulano l'espressione genica e partecipano a processi chiave come lo sviluppo cerebrale, la differenziazione neuronale e la plasticità sinaptica, incidendo quindi sulle funzioni cognitive. Grazie a strumenti bioinformatici, è oggi possibile tracciare le vie biologiche e funzionali in cui queste molecole esercitano la loro modulazione, permettendo di comprendere più a fondo i meccanismi molecolari alla base dell'adattamento cerebrale [7].



**Figura 2.** Una rappresentazione schematica di come fattori genetici e ambientali influenzano la neuroplasticità molecolare tramite modificazioni epigenetiche, trascrizionali e traslazionali, promuovendo processi come neurogenesi, sinaptogenesi, rimodellamento dendritico e proliferazione gliale. Marker specifici evidenziano queste dinamiche: DCX, Nestin (neurogenesi), NeuN, MAP2 (maturazione), DLGs, SHANKs (plasticità dendritica), SNAP25, Synapsin (funzione sinaptica), FOS (attività neuronale) e Tau, APP (neurodegenerazione). Questi processi sono modulati anche dall'arricchimento musicale, che influenza fattori neurotrofici (BDNF, GDNF), neurotrasmettitori e plasticità sinaptica.

Dal punto di vista musicale, le modificazioni indotte da tale attività, si manifestano sia a livello macrostrutturale che micro [7]. In particolare a livello microstrutturale la stimolazione musicale favorisce fenomeni di sinaptogenesi, di crescita dendritica e di rimodellamento assonale, incrementando la capacità delle reti neurali di adattarsi agli stimoli esterni. Questi processi, nel loro insieme, si traducono in modificazioni macrostrutturali osservabili mediante tecniche di *neuroimaging*, come variazioni

volumetriche nelle aree corticali coinvolte nell'elaborazione musicale. Tutto ciò porta ad un miglioramento dell'efficienza funzionale del cervello con un potenziamento delle reti coinvolte nel controllo motorio, nella percezione uditiva e nei processi cognitivi superiori [7].

## **2.2 Quali aree cerebrali vengono coinvolte?**

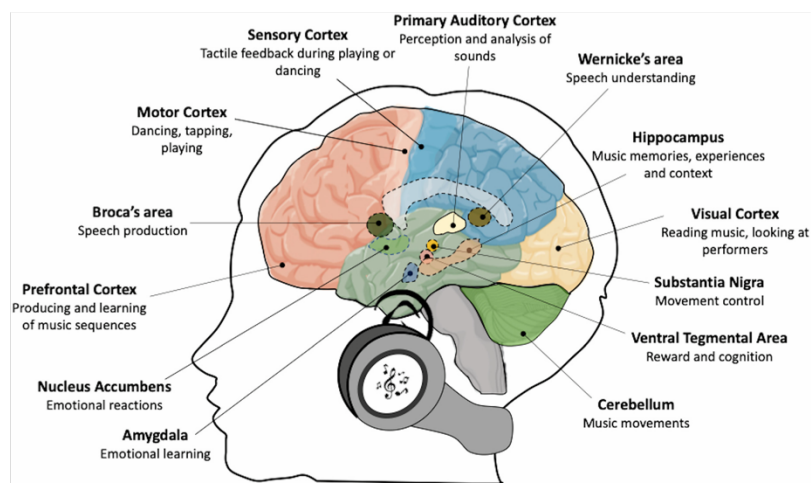
Tra le regioni più attive durante l'attività musicale, il giro frontale inferiore e l'area di Broca svolgono un ruolo centrale nella pianificazione motoria e nella produzione sequenziale del linguaggio e della musica. Queste aree partecipano alla generazione mentale di melodie e strutture ritmiche, anche in assenza di stimoli uditivi esterni, suggerendo una stretta interconnessione tra i processi linguistici e quelli musicali.

L'area di Wernicke, situata nel lobo temporale, è invece coinvolta nella comprensione e nell'elaborazione dei suoni linguistici e musicali. Essa interagisce con le reti uditive sia durante l'ascolto, sia durante l'immaginazione musicale, dimostrando come musica e linguaggio condividano circuiti neurali comuni e non siano elaborati in modo rigidamente separato tra i due emisferi cerebrali [6,12].

Un altro sistema fondamentale è quello della corteccia uditiva, che comprende il giro di Heschl (corteccia uditiva primaria) e il planum temporale (corteccia uditiva secondaria). Il primo è responsabile della decodifica delle caratteristiche acustiche elementari del suono (altezza, intensità, timbro), mentre il secondo integra queste informazioni, permettendo il riconoscimento di pattern melodici e armonici complessi. Nei musicisti, tali aree mostrano spesso un aumento del volume corticale e una maggiore densità sinaptica, indici di un adattamento strutturale dovuto all'allenamento musicale prolungato [6].

La corteccia motoria primaria è fortemente coinvolta nell'esecuzione musicale, in particolare nel controllo fine dei movimenti delle mani e delle dita durante la pratica strumentale. L'attività motoria bilaterale richiesta dalla performance musicale stimola anche il corpo calloso, la principale via di comunicazione tra gli emisferi cerebrali.

Nei musicisti, questa struttura presenta spesso un volume maggiore, indicativo di una più efficiente trasmissione interemisferica e di una migliore coordinazione bimanuale. Anche l'ippocampo (situato nel lobo temporale mediale), regione chiave nei processi di memoria e di apprendimento spaziale, risente dell'influenza della pratica musicale. L'attività musicale prolungata favorisce una maggiore connettività ippocampale, migliorando i meccanismi di memoria associativa e di consolidamento delle informazioni [6].



**Figura 3.** Una rappresentazione schematica che illustra le diverse aree del cervello coinvolte e attivate durante l'ascolto della musica, evidenziando come ciascuna regione contribuisca all'elaborazione uditiva, emotiva e cognitiva dell'esperienza musicale.

## 2.3 Neurotrasmissione

La musica è in grado di modulare la chimica cerebrale, promuovendo il rilascio di neurotrasmettitori quali dopamina (DA) e serotonina (5-HT), che partecipano sia al sistema di ricompensa, sia alla regolazione ormonale. Inoltre, come evidenziato da Chanda e Levitin, cantare o suonare insieme incrementa la produzione di ossitocina, prodotta dai neuroni parvocellulari dei nuclei paraventricolari dell'ipotalamo e immessa nel circolo sanguigno tramite la ghiandola pituitaria [6]. L'ossitocina gioca un ruolo fondamentale nel creare e mantenere legami sociali, sia nell'età adulta, sia durante le fasi dello sviluppo, contribuendo così agli effetti socializzanti della musica.

Tutti gli stimoli gratificanti, indipendentemente dalla loro natura, vengono processati da regioni cerebrali quali l'area tegmentale ventrale (VTA), lo striatum ventrale, la corteccia cingolata anteriore, la corteccia orbitofrontale, l'insula e l'amigdala [6,13,14]. Lo striatum ventrale costituisce un nodo fondamentale del circuito di ricompensa, ricevendo segnali da aree limbiche come i neuroni dopaminergici della VTA, attivati durante esperienze gratificanti (ad esempio l'assunzione di sostanze), nonché dalla corteccia prefrontale ventromediale, dalla corteccia cingolata anteriore e dall'amigdala.

Le ricerche di *neuroimaging* mostrano che gli effetti positivi della musica non sono solo correlati all'attivazione di circuiti monoaminergici, comprendenti vie dopaminergiche e serotoninergiche, ma dovuti anche dall'interazione con i sistemi oppioidi. In questo contesto, gli oppioidi endogeni partecipano, non solo alle risposte piacevoli alla musica, ma anche a quelle negative, come la tristezza [6,15].

Per dimostrar ciò, Blood e Zatorre [16], condussero nel 2001 il primo studio di neuroimmagini che evidenziava come la risposta emotiva alla musica fosse associata a un aumento del flusso sanguigno in aree cerebrali coinvolte nella ricompensa e nell'elaborazione emotiva, come lo striatum ventrale (o nucleo accumbens, NAcc) e l'amigdala. Tuttavia, queste tecniche misuravano cambiamenti emodinamici, senza fornire informazioni dirette sui singoli neurotrasmettitori [6,16].

Successivamente, Salimpoor e collaboratori [17] utilizzarono la tomografia a emissione di positroni (PET) con ligandi specifici, dimostrando che la ricompensa musicale coinvolge, in modo mirato, il sistema dopaminergico. In particolare, il picco di eccitazione emotiva, durante l'ascolto di musica, corrispondeva al rilascio di dopamina nello striatum ventrale/NAcc e nel caudato-putamen (CPu), accompagnato da un incremento della connettività tra NAcc, corteccia uditiva, amigdala e corteccia prefrontale ventromediale [6].

Nel 2013, studi basati su risonanza magnetica funzionale (fMRI), hanno mostrato che striatum dorsale e ventrale svolgono funzioni differenti: lo striatum dorsale si attiva prima del picco di piacere, suggerendo un ruolo nell'anticipazione e nella predizione,

mentre lo striatum ventrale è principalmente coinvolto nel processamento edonico, con livelli di attività, non solo massimi durante il culmine del piacere, ma anche correlati alla percezione soggettiva dell'intensità dell'esperienza piacevole [17]. Questi risultati sono stati confermati da studi successivi.

Sebbene numerosi studi abbiano documentato variazioni nei livelli di dopamina in risposta alla musica, il ruolo della serotonina (5-HT) rimane ancora poco compreso. La 5-HT è coinvolta nella regolazione dell'umore ed è generalmente associata alla soddisfazione derivante dal conseguimento di risultati attesi, mentre la dopamina è più legata al piacere generato dalla novità [6]. Il modello piastrinico della 5-HT è ritenuto utile per studiare la trasmissione centrale della serotonina, poiché il contenuto piastrinico aumenta in seguito a esperienze musicali piacevoli, ma tali dati sono ancora oggetto di dibattito [6].

Ricerche condotte su ratti hanno mostrato che l'esposizione a musica melodica incrementa sia i livelli di dopamina, sia il rilascio di 5-HT nel caudato-putamen (CPu), suggerendo che la musica possa modulare direttamente l'attività delle monoamine nelle aree cerebrali coinvolte nella ricompensa e nel controllo motorio [6,9]. Inoltre, dopo somministrazione di anfetamina, il rilascio di dopamina e 5-HT dal nucleo accumbens (NAcc), risultava maggiore negli animali esposti alla musica, indicando che stimoli sensoriali possono attivare gli stessi sistemi coinvolti nelle droghe e potenziare le risposte comportamentali e neurochimiche [6].

Studi recenti hanno anche evidenziato il ruolo del recettore 5-HT<sub>2A</sub> nella percezione musicale negli esseri umani sottoposti a LSD. L'assunzione di LSD aumentava l'attribuzione di significato a musica precedentemente priva di senso e amplificava il segnale BOLD in aree frontali laterali e strutture corticali mediali. Tali effetti venivano bloccati dall'antagonista selettivo 5-HT<sub>2A</sub>, ketanserina [6]. Ricerche simili hanno dimostrato che LSD modifica la risposta neurale alla musica in regioni quali il giro temporale superiore, il giro frontale inferiore, la corteccia prefrontale mediale e l'amigdala, in maniera dipendente dall'attivazione dei recettori 5-HT<sub>2A</sub>.

### 2.3.1 Serotonina

La serotonina, come detto in precedenza, è uno dei fondamentali neurotrasmettitori del nostro organismo [18]. Essa svolge numerose attività sia livello centrale:

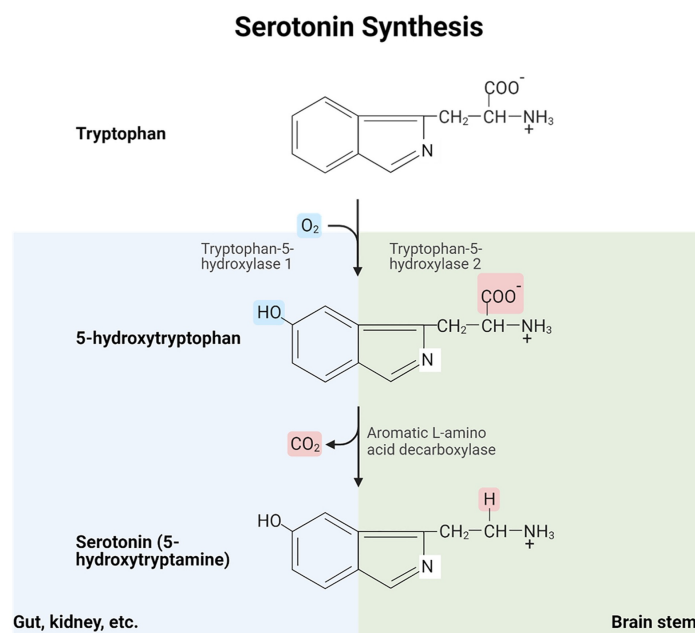
- Regola l'umore e le emozioni: bassi livelli di serotonina sono associati a depressione e ansia
- Controlla il sonno e i ritmi circadiani
- Influenza l'appetito e la sazietà
- Contribuisce alla cognizione, alla memoria e all'apprendimento.

sia a livello periferico:

- Modula la motilità gastrointestinale e la corrispondente secrezione
- Influisce sulla coagulazione del sangue, in quanto è immagazzinata nelle piastrine e rilasciata durante l'attivazione piastrinica.

La sua sintesi ha inizio con la trasformazione del triptofano in 5-idrossitriptofano (5-HTP), catalizzata dall'enzima triptofano idrossilasi (TPH). Successivamente, il 5-HTP viene convertito in serotonina (5-HT) tramite decarbossilazione. Sono note due isoforme di TPH: TPH1 e TPH2. La TPH2 si trova principalmente nei nuclei del rafe del tronco encefalico, mentre la TPH1 è espressa sia nei tessuti periferici, sia nel sistema nervoso centrale, comprese la ghiandola pineale, il timo, la milza e le cellule enterocromaffini del tratto gastrointestinale [18-20].

Sebbene la serotonina svolga ruoli fondamentali nel sistema nervoso centrale, solo il 2% della serotonina corporea viene prodotto dai neuroni serotoninergici cerebrali. La maggior parte invece, circa il 90%, è sintetizzata dalle cellule enterocromaffini intestinali. Alcuni studi riportano, inoltre, che la serotonina possa essere prodotta anche da altre cellule epiteliali, come epatociti e cellule dei tubuli prossimali renali (RPTCs) [18].



**Figura 4.** Schema riguardante la sintesi della serotonina.

Attualmente sono noti sette tipi di recettori della serotonina (5-HT), da 5-HT1 a 5-HT7, di cui tre presentano ulteriori sottotipi, portando a un totale di 14 recettori distinti [20]. Ciascun recettore produce segnali specifici nell'organismo con distribuzione e effetti differenziati. La maggior parte dei recettori 5-HT sono recettori accoppiati a proteine G (GPCRs), localizzati sulle membrane cellulari e capaci di modulare i meccanismi intracellulari tramite l'attivazione di vie a secondi messaggeri [20].

Il recettore 5-HT<sub>3</sub>, invece, è un canale cationico voltaggio-dipendente presente principalmente sulle terminazioni pre- e postsinaptiche dei neuroni. Questo recettore regola il flusso dei neurotrasmettitori ed è l'unico recettore 5-HT in grado di modificare direttamente il potenziale di membrana [21].

La serotonina, in quanto presente in maggiore quantità a livello gastrointestinale, regola numerose funzioni digestive come vasodilatazione, secrezione e nausea attraverso l'attivazione dei recettori 5-HT e può inoltre stimolare i recettori 5-HT<sub>2</sub> degli enterociti favorendo la secrezione e attivando risposte protettive utili all'eliminazione di patogeni presenti nel lume intestinale. Studi sperimentali indicano che l'inibizione dei recettori 5-HT<sub>3</sub> e 5-HT<sub>4</sub> induce vasodilatazione dopo

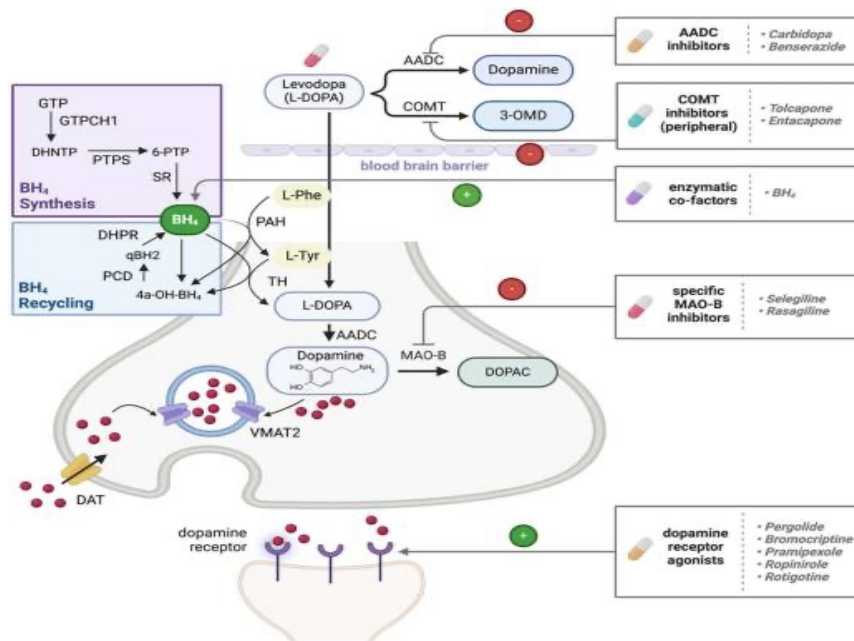
stimolazione della mucosa nell'intestino tenue murino mentre, l'attivazione del recettore 5-HT<sub>3</sub> e il rilascio improvviso di serotonina (come durante la chemioterapia con cisplatino), favoriscono l'insorgenza di nausea nei roditori [22,23]. Oltre a queste funzioni, la serotonina contribuisce anche al mantenimento dell'integrità del microbiota, alla modulazione della risposta immunitaria e alla proliferazione dell'epitelio intestinale. La serotonina svolge un ruolo importante anche nel fegato, dove regola il flusso sanguigno e i processi di riparazione tissutale. È stato dimostrato che la sua iniezione intra-arteriosa aumenta la resistenza nella vena porta in modelli animali come roditori e cani e che l'attivazione dei recettori 5-HT<sub>2</sub> può ridurre il flusso sanguigno nei sinusoidi centrolobulari [18]. Considerata la capacità rigenerativa del fegato, la serotonina assume particolare rilievo nei processi di guarigione: dopo epatectomia parziale nei topi è stata osservata una mobilitazione della serotonina intestinale verso il fegato e un aumento della proliferazione degli epatociti in seguito a trattamento serotoninergico con un ruolo attivo dei recettori 5-HT<sub>2</sub> nella rigenerazione tissutale. Al contrario, un'eccessiva espressione di TPH1 e un aumento dei livelli di serotonina sono stati associati a un ampliamento delle masse tumorali epatiche. Anche i reni possiedono un sistema attivo di sintesi serotoninergica, poiché reazioni di decarbossilazione necessarie alla conversione del 5-HTP in serotonina sono comuni nei tubuli prossimali e questa molecola partecipa alla regolazione di diversi processi renali come vasocostrizione, filtrazione glomerulare, escrezione di albumina e vascolarizzazione [24,25]. I glomeruli, composti da cellule epiteliali, endoteliali e mesangiali, rispondono infatti alla serotonina così come ad altri mediatori endogeni dotati di attività contrattile o rilassante, come l'angiotensina. Evidenze cliniche mostrano che una ridotta degradazione della serotonina, in soggetti con trombocitopenia, ne causa l'accumulo nel plasma e nelle piastrine, correlato a una diminuzione della diuresi. Inoltre, infusioni di serotonina esogena in cani portano a un abbassamento della GFR e dell'escrezione di sodio, insieme a un aumento del riassorbimento tubulare mentre, l'attivazione del recettore 5-HT<sub>2A</sub> è stata associata a

una riduzione dell'albuminuria nei pazienti con diabete di tipo 2, un indicatore di miglioramento della funzionalità renale nella nefropatia diabetica [18].

### **2.3.2 Dopamina**

La dopamina (DA) è un neurotrasmettitore e un ormone appartenente alla famiglia delle monoamine, fondamentale per la comunicazione sia nel sistema nervoso centrale, sia in quello periferico [26]. Essa partecipa in modo cruciale a processi quali memoria, funzioni cognitive, ricompensa, apprendimento e controllo del movimento. Proprio per la centralità della dopamina nel funzionamento del sistema nervoso, la sua sintesi, il trasporto e il metabolismo, devono essere regolati con estrema precisione.

I neurotrasmettitori monoaminici, tra cui la DA, derivano dagli amminoacidi L-fenilalanina (L-Phe), L-tirosina (L-Tyr) e L-triptofano (L-Trp). La loro produzione coinvolge le *aromatic amino acid hydroxylases* (AAAHs), una famiglia di enzimi che comprende la fenilalanina idrossilasi (PAH), la tirosina idrossilasi (TH) e le triptofano idrossilasi 1 e 2 (TPH1 e TPH2). Questi enzimi richiedono come cofattori ferro ferroso non-eme e tetraidrobiopterina (BH<sub>4</sub>). Le TPH catalizzano la tappa limitante della sintesi della serotonina, mentre la PAH converte la L-Phe in L-Tyr principalmente nel fegato. Nei neuroni dopaminergici, invece, la TH trasforma la L-Tyr in L-DOPA, la quale viene poi decarbossilata a dopamina dall'enzima AADC. La reazione catalizzata dalla TH costituisce la fase limitante dell'intera via biosintetica della DA [26].



**Figura 5.** Sintesi, rilascio e metabolismo della dopamina (DA) nel neurone dopaminergico. La DA è prodotta dagli enzimi PAH, TH e AADC, immagazzinata nelle vescicole sinaptiche tramite VMAT2 e rilasciata nella sinapsi per legarsi ai recettori postsinaptici. La DA residua viene riassorbita da DAT, riconfezionata nelle vescicole o degradata da MAO in DOPAC, che può essere ulteriormente metabolizzata da astrociti e microglia. I trattamenti per deficit di DA includono levodopa, inibitori di AADC, COMT e MAO-B, somministrazione di BH4 e agonisti dopaminergici, volti a potenziare la trasmissione dopaminergica.

I cinque sottotipi di recettori dopaminergici (D1, D2, D3, D4 e D5), codificati nei mammiferi dai geni DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 e DRD5, costituiscono i mediatori principali della quasi totalità delle funzioni fisiologiche esercitate dalla dopamina [27]. Questi recettori partecipano a una vasta gamma di processi, tra cui il movimento volontario, i circuiti della ricompensa, la regolazione del sonno, l'alimentazione, l'affettività, l'attenzione, le funzioni cognitive, l'olfatto, la visione, la regolazione ormonale, il controllo del sistema simpatico e la funzione erettile. È inoltre noto che i recettori dopaminergici influenzano vari aspetti del sistema immunitario e contribuiscono alla regolazione cardiovascolare, renale e gastrointestinale.

Dal punto di vista strutturale, questi recettori appartengono alla superfamiglia delle GPCR (*G protein-coupled receptors*), caratterizzata dalla tipica architettura a sette domini transmembrana. Essi possono attivare vie di segnalazione sia dipendenti, sia indipendenti dalle proteine G. In base al tipo di proteina G reclutata *Gas*, che stimola la produzione del secondo messaggero cAMP, oppure *Gai/o* che la inibisce, i recettori dopaminergici si suddividono in due grandi gruppi: la classe D1 (recettori D1 e D5) e

la classe D2 (recettori D2, D3 e D4) [28]. I recettori D1 sono particolarmente presenti nella via striatonigrale “diretta”, mentre i recettori D2 prevalgono nella via striatopallidale “indiretta”. Entrambi i sottotipi però, contribuiscono ai processi di apprendimento basato sulla ricompensa, seppur con ruoli differenti: l’attivazione dei recettori D1 nella via diretta sembra cruciale per le fasi di acquisizione dell’apprendimento, mentre la riduzione del segnale mediato da D2 nella via indiretta, favorirebbe il passaggio a nuove strategie di ricerca della ricompensa [27].

Il gene del recettore D2 può andare incontro a splicing alternativo, producendo due isoforme principali che differiscono per la presenza di 29 amminoacidi aggiuntivi nel terzo loop intracellulare. Queste varianti, denominate D2S (*short*) e D2L (*long*), presentano proprietà fisiologiche, farmacologiche e di segnalazione distinte [27].

Inizialmente si ipotizzò che la dopamina codificasse il piacere associato alla ricompensa, poiché l’esposizione a ricompense naturali (ad es. cibo, sesso) o artificiali (ad es. droghe) aumentava il rilascio dopaminergico e la frequenza di scarica dei neuroni lungo la via mesocorticolimbica. Tuttavia, studi fondamentali condotti da Wolfram Schultz e colleghi mostrarono che, sebbene i neuroni dopaminergici rispondano a ricompense inattese, essi manifestano risposte molto deboli quando le ricompense sono pienamente previste. Inoltre, grandi variazioni sperimentali dei livelli di dopamina nella via mesocorticolimbica non modificano le reazioni edoniche verso le ricompense naturali. Invece, l’applicazione di antagonisti dopaminergici nel nucleo accumbens riduce lo sforzo che gli animali sono disposti a compiere per ottenere tali ricompense, pur lasciando invariata la risposta di “piacere” (si osserva quindi una diminuzione del “*wanting*” e non del “*liking*”) [29]. Ciò suggerisce che le manipolazioni influenzino l’attribuzione di valore motivazionale o salienza, incidendo sul desiderio di raggiungere la ricompensa più che sul piacere che essa genera. Altresì i neuroni dopaminergici si attivano anche in risposta a stimoli negativi, stressanti o avversivi e, proprio per questo, non si sa ancora cosa codifichi esattamente ma le evidenze ci indicano che il segnale dopaminergico tramette più componenti informative.

I recettori dopaminergici rappresentano bersagli centrali nella farmacologia clinica di numerosi disturbi, tra cui schizofrenia, morbo di Parkinson, disturbo bipolare, depressione, sindrome delle gambe senza riposo, iperprolattinemia, tumori ipofisari, ipertensione, gastroparesi, nausea ed erezione compromessa.

### **2.3.3 Ossitocina**

L'ossitocina è un neuropeptide prodotto principalmente dai neuroni magnocellulari situati nei nuclei paraventricolare (PVN) e sopraottico (SON) dell'ipotalamo. A livello periferico, l'ossitocina interviene nei processi riproduttivi favorendo la contrazione dell'utero e l'eiezione del latte. Centralmente, invece, i neuroni ossitocinergici che hanno origine nel PVN, inviano proiezioni anche a diverse regioni extrai- ipotalamiche, come amigdala, ippocampo, nucleo accumbens e VTA. L'ossitocina interagisce principalmente con il suo recettore specifico, l'OXTR, sebbene presenti una lieve affinità anche per i recettori della vasopressina [30]. L'OXTR, appartenente alla superfamiglia dei recettori GPCR a sette domini transmembrana, è ampiamente distribuito nel cervello e nel midollo spinale, inclusi ipotalamo, nucleo accumbens, amigdala e VTA. La presenza di questi recettori in regioni chiave del sistema mesocorticolimbico, e in particolare nella VTA e nel nucleo accumbens, suggerisce che la loro attivazione influenzi i comportamenti motivati, infatti essa svolge un ruolo fondamentale nella cognizione sociale, nei comportamenti sociali e nei processi di condizionamento della paura, aspetti strettamente collegati all'ansia sociale e ad altri disturbi caratterizzati da compromissione delle interazioni sociali [31]. Numerosi studi hanno evidenziato come l'ossitocina sia coinvolta nell'intimità, nel riconoscimento sociale, nel legame di coppia e nella modulazione dell'ansia [31].

### 2.3.4 Cortisolo

Il cortisolo è un ormone steroideo prodotto dalle ghiandole surrenali, localizzate superiormente ai reni, e rappresenta il principale glucocorticoide sintetizzato dalla zona fascicolata della corteccia surrenale [32]. Questo ormone esercita un'ampia gamma di effetti fisiologici, tra cui la modulazione del metabolismo glucidico, la regolazione della pressione arteriosa, la soppressione delle risposte infiammatorie e il supporto dei meccanismi adattativi dell'organismo in risposta a stress o stimoli percepiti come minacciosi, come evidenziato nella cosiddetta risposta di "lotta o fuga".

La sintesi e il rilascio del cortisolo sono regolati dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), elemento cardine per il mantenimento dell'omeostasi. Alterazioni dei livelli circolanti di cortisolo possono determinare condizioni patologiche significative: un'eccessiva produzione di cortisolo è associata alla sindrome di Cushing, mentre un deficit determina la malattia di Addison.

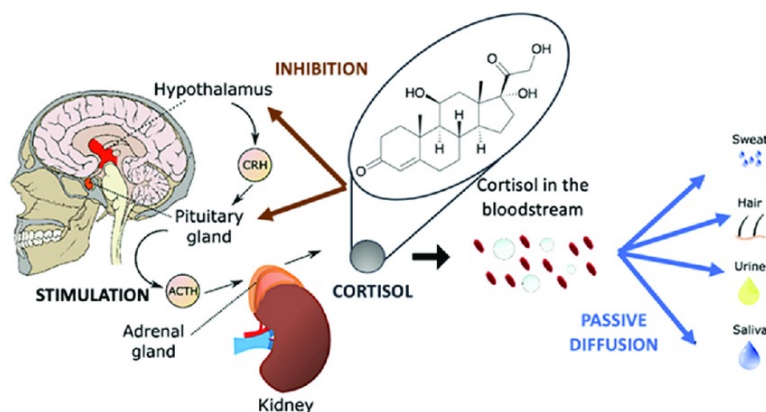
La biosintesi del cortisolo avviene prevalentemente nella zona fascicolata a partire dal colesterolo, sotto l'influenza stimolatoria dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) secreto dall'ipofisi anteriore. Una volta all'interno della cellula bersaglio, il cortisolo si lega a recettori citoplasmatici, generando complessi che, traslocando nel nucleo, regolano l'espressione genica [32]. La secrezione dell'ormone segue un ritmo circadiano, con un picco immediatamente precedente al risveglio mattutino. Eventi stressanti aumentano significativamente la secrezione di cortisolo, rendendolo un indicatore biologico rilevante dello stress fisiologico. L'invecchiamento è spesso associato a un incremento dei livelli di cortisolo, e valori elevati sono riscontrabili in diverse condizioni cliniche, quali depressione maggiore, specifiche forme di ipertensione e infezione da HIV/AIDS [32]. Inoltre, il cortisolo svolge un ruolo importante nella differenziazione degli adipociti.

L'utilizzo terapeutico di glucocorticoidi può comportare effetti avversi rilevanti, tra cui declino cognitivo, riduzione della densità ossea, ipertensione e aumento del rischio di diabete mellito di tipo 2.

Il cortisolo esercita la sua azione attraverso due principali recettori intracellulari: il recettore dei mineralcorticoidi (MR) e il recettore dei glucocorticoidi (GR), quest'ultimo altamente espresso negli adipociti viscerali maturi [32]. Il recettore MR manifesta una maggiore affinità per il cortisolo, tanto che anche a basse concentrazioni la sua attivazione può inibire l'attività del GR.

I livelli intracellulari di glucocorticoidi sono inoltre modulati dagli enzimi 11 $\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi tipo 2 (11 $\beta$ -HSD2) e tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1), responsabili dell'interconversione tra cortisolo attivo e cortisone inattivo. L'11 $\beta$ -HSD2, presente principalmente negli organi target dei mineralcorticoidi quali rene e colon, esercita una funzione protettiva contro l'eccesso di glucocorticoidi; una sua carenza è alla base della sindrome da eccesso apparente di mineralcorticoidi, caratterizzata da ipertensione e ipokaliemia. Al contrario, un'attività aumentata dell'11 $\beta$ -HSD1 nel tessuto adiposo viscerale di soggetti obesi contribuisce alla rigenerazione del cortisolo [32].

Il cortisolo può essere quantificato in diversi fluidi biologici, tra cui plasma, siero, urine, saliva, feci e capelli. Nei campioni sierici, le concentrazioni di cortisolo variano tipicamente tra 25 e 800 nanomolari (9–300 ng/mL), con la maggior parte dell'ormone legata a proteine plasmatiche [32]. La funzione renale influisce sui livelli urinari, mentre le misurazioni salivari, nelle quali circa il 67% del cortisolo è presente in forma libera, mostrano una forte correlazione con i valori sierici.



**Figura 6.** diagramma che illustra la sintesi e la distribuzione del cortisolo nell'organismo. Il cortisolo viene sintetizzato e rilasciato nel flusso sanguigno, da cui si diffonde nei diversi fluidi orali, evidenziandone le funzioni fisiologiche e le proprietà.

## **3. Principali patologie associate all'impiego della musicoterapia**

### **3.1 La Depressione**

#### **3.1.1 Inquadramento generale e fisiopatologia**

La depressione è un disturbo dell'umore e una delle malattie mentali più diffuse, con oltre 300 milioni di persone colpite in tutto il mondo. Nei suoi casi più gravi può condurre al suicidio ed è associata a circa 800.000 morti ogni anno.

Il disturbo depressivo si manifesta con sintomi fondamentali quali umore costantemente basso, perdita di interesse, riduzione del piacere e mancanza di energia. A questi si aggiungono spesso alterazioni del sonno, cambiamenti nell'appetito e nel peso, difficoltà di concentrazione, rallentamento o agitazione psicomotoria, oltre a sensi di colpa, inutilità e bassa autostima. Il nucleo centrale della depressione è rappresentato dall'alterazione affettiva. Come molti disturbi psichiatrici, anche la depressione ha un'eziologia multifattoriale. Entrano in gioco sia elementi genetici sia ambientali, con un'interazione complessa tra disponibilità dei neurotrasmettitori e regolazione dei recettori cerebrali [33].

La diagnosi di disturbo depressivo maggiore (MDD) si basa su due sistemi classificatori ampiamente utilizzati: l'ICD-10 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e il DSM-5 dell'*American Psychiatric Association*. Entrambi richiedono la presenza di almeno uno dei sintomi principali per la maggior parte della giornata, quasi ogni giorno, per un periodo minimo di due settimane [33]. La gravità (lieve, moderata o severa) viene stabilita in base all'intensità e al numero dei sintomi e al livello di compromissione del funzionamento quotidiano. I diversi sottotipi di depressione sono riportati in *Tabella 1*.

**Tabella 1.** La tabella mostra i sottotipi di depressione classificati in base ai sintomi e alle caratteristiche tipiche associate ad esse.

<b>Sottotipi di depressione</b>	<b>Caratteristiche principali</b>
<b>Depressione malinconica</b>	Sintomi gravi, anomalie neurovegetative prominenti
<b>Depressione reattiva</b>	Sintomi moderati, apparentemente in risposta a fattori esterni
<b>Depressione Psicotica</b>	Sintomi gravi, tipici di una psicosi, caratterizzati dalla convinzione che la depressione rappresenti una punizione per errori commessi in passato.
<b>Depressione atipica</b>	associata a un comportamento instabile, ipersonnia e aumento dell'appetito
<b>Distimia</b>	Sintomi più lievi, ma con un decorso più protratto

I disturbi depressivi si presentano spesso insieme ad altre condizioni psichiatriche, problemi di salute, patologie fisiche e relazioni gravemente disfunzionali. I sintomi depressivi possono diventare cronici o ripresentarsi nel tempo, provocando difficoltà significative nella vita di tutti i giorni. È importante sottolineare che, anche chi sperimenta sintomi persistenti ma non sufficienti per una diagnosi formale di MDD, può vivere un livello di sofferenza e disabilità altrettanto rilevante.

A partire dagli anni Sessanta, la depressione viene diagnosticata come “depressione maggiore” sulla base dei criteri sintomatologici stabiliti dal *Diagnostic and Statistical Manual* (DSM-IV, 2000) [34]. Le forme più lievi vengono classificate come “distimia”, anche se la distinzione tra le due non è netta. Diversamente da molte malattie di altri organi o sistemi (come diabete, cancro o broncopneumopatia cronica ostruttiva), la diagnosi di depressione non si basa su test diagnostici oggettivi (analisi del sangue, imaging o biopsie), ma su un insieme di sintomi altamente variabile [34]. Per questo motivo, la depressione non dovrebbe essere considerata una singola

malattia, bensì una sindrome eterogenea costituita da condizioni diverse, con cause e meccanismi fisiopatologici differenti. Sono stati fatti parecchi tentativi con lo scopo di definire sottotipi di depressione basati su specifici gruppi di sintomi ma, si è scoperto, che tali sottotipi si fondano esclusivamente sulle differenze sintomatiche e non vi sono prove che corrispondano a disturbi realmente distinti alla base.

Numerose regioni cerebrali partecipano alla regolazione delle emozioni, tuttavia la comprensione del circuito neurale, responsabile dell'umore normale e delle alterazioni dell'umore, caratteristiche della depressione, rimane ancora limitata. Non esiste un consenso riguardo al sito preciso della patologia depressiva, né sulle aree cerebrali più adatte per eventuali analisi dirette, a differenza di altre patologie neuropsichiatriche (morbo di Parkinson, Huntington, Alzheimer o sclerosi laterale amiotrofica) nelle quali le lesioni patologiche sono localizzate in regioni specifiche del sistema nervoso centrale [34].

La sintomatologia depressiva sembra essere mediata da molteplici regioni cerebrali. Alterazioni funzionali e anatomiche coinvolgono principalmente la corteccia prefrontale e cingolata, l'ippocampo, lo striato, l'amigdala e il talamo [35]. La neocorteccia e l'ippocampo contribuiscono agli aspetti cognitivi della depressione, come i deficit mnemonici e i sentimenti di inutilità, disperazione, colpa, fatalismo e ideazione suicidaria. Lo striato ventrale, incluso il nucleo accumbens e l'amigdala, insieme ad altre aree connesse, svolgono un ruolo nella memoria emotiva e nella regolazione della motivazione e del piacere, determinando anedonia, riduzione dell'iniziativa e ansia. L'ipotalamo è implicato nei sintomi neurovegetativi tipici della depressione, tra cui alterazioni del sonno, dell'appetito e dei livelli di energia, nonché nella perdita di interesse per il sesso e altre attività gratificanti. Queste regioni operano attraverso circuiti paralleli altamente interconnessi, costituendo una rete complessa che sottende la regolazione e la disregolazione dell'umore [34].

Dal punto di vista funzionale, l'area tegmentale ventrale (VTA), rappresenta una delle principali fonti di innervazione dopaminergica per il nucleo accumbens, l'amigdala, la corteccia prefrontale e altre strutture limbiche. La dopamina modulata dalla VTA

svolge un ruolo cruciale nella regolazione della motivazione, della ricompensa e delle risposte emotive, funzioni spesso alterate nei disturbi depressivi. Parallelamente, la noradrenalina, prodotta dal locus coeruleus, innerva diffusamente le stesse regioni, contribuendo alla regolazione dell'attenzione, della vigilanza e della risposta allo stress. La serotonina, proveniente dal nucleo del rafe dorsale e da altri nuclei del rafe, esercita effetti su umore, ansia e regolazione delle funzioni vegetative, interagendo con i sistemi dopaminergici e noradrenergici [34].

L'ipotalamo, mediante connessioni con il circuito VTA–nucleo accumbens, partecipa alla modulazione dei comportamenti motivazionali e dei processi neuroendocrini legati allo stress, integrando segnali limbici e neurotrasmettitoriali [34]. La complessa interazione tra questi sistemi monoaminergici e limbici costituisce una rete funzionale che regola l'umore e i comportamenti emotivi; alterazioni in questa rete possono contribuire all'insorgenza e al mantenimento dei sintomi depressivi, inclusi anedonia, ridotta motivazione, ansia e disregolazione neurovegetativa.

In questo contesto, i neuroni parvocellulari del nucleo paraventricolare (PVN) dell'ipotalamo, contenenti CRH, svolgono un ruolo centrale nella risposta allo stress. Essi ricevono afferenti eccitatori dall'amigdala e afferenti inibitori (polisinaptici) dall'ippocampo, oltre a input provenienti da vie monoaminergiche ascendenti (HPA), integrando informazioni emotive e neurotrasmettitoriali [34]. Questi neuroni rilasciano CRH nel sistema portale ipofisario, stimolando i corticotropi dell'ipofisi anteriore a secernere ACTH, il quale raggiunge la corteccia surrenale e promuove la produzione di glucocorticoidi. I glucocorticoidi, attraverso la loro azione sulle cellule dell'ippocampo e del PVN, forniscono un meccanismo di retroazione che contribuisce a regolare l'asse stesso. In condizioni fisiologiche normali, i livelli di glucocorticoidi, favoriscono l'azione inibitoria dell'ippocampo sull'HPA e possono persino migliorare alcune funzioni cognitive. Tuttavia, quando lo stress diventa prolungato e i livelli di glucocorticoidi rimangono elevati per periodi estesi, l'ippocampo può andare incontro a modificazioni strutturali. Le cellule piramidali CA3 sembrano particolarmente vulnerabili e possono mostrare una riduzione della complessità dendritica e la perdita

delle spine dendritiche, elementi chiave per la trasmissione sinaptica glutamatergica [34]. L'eccesso di glucocorticoidi limita inoltre la nascita di nuovi neuroni nel giro dentato dell'ippocampo adulto. Sebbene il legame fra neurogenesi e memoria sia ancora oggetto di discussione, una diminuzione di questo processo potrebbe compromettere ulteriormente le funzioni ippocampali. Qualunque sia la natura precisa delle alterazioni, la conseguenza probabile è un indebolimento del controllo inibitorio esercitato dall'ippocampo sull'asse HPA. Ciò favorirebbe un ulteriore aumento della concentrazione dei glucocorticoidi circolanti e un aggravamento delle modificazioni ippocampali, instaurando un circolo vizioso che amplifica gli effetti dello stress sul cervello [34].

Un processo di retroazione positiva con conseguenze patologiche, come quello descritto in precedenza, è stato associato a una parte dei casi di depressione. In circa la metà delle persone depresse si osserva una marcata e anomala attivazione dell'asse HPA, alterazione che tende a normalizzarsi in seguito al trattamento antidepressivo [36]. In alcuni individui si rilevano livelli elevati di cortisolo, insieme a una minore efficacia del desametasone, un potente glucocorticoide sintetico, capace di ridurre le concentrazioni plasmatiche di cortisolo, ACTH e  $\beta$ -endorfina. Esistono inoltre indicazioni che, in alcuni soggetti depressi, il CRH venga rilasciato in eccesso [34]. In questi casi, la risposta dell'ACTH alla somministrazione di CRH risulta attenuata, mentre nel liquido cerebrospinale si trovano concentrazioni aumentate di CRH. Analisi postmortem hanno anche segnalato livelli più alti di CRH nel PVN dell'ipotalamo, mentre i relativi recettori risultano meno espressi, probabilmente come risposta compensatoria all'aumento del segnale. Anche nei modelli animali emergono alterazioni simili: per esempio, nei roditori separati precocemente dalla madre, si osservano anomalie persistenti dell'asse HPA, che possono essere ridotte con trattamenti antidepressivi [34].

A livello cellulare invece, l'attenzione si è concentrata in particolare sul BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), uno dei fattori neurotrofici più diffusi nel cervello adulto. Nelle condizioni di stress, sia acuto che cronico, i livelli di BDNF

nell'ippocampo si riducono, soprattutto nel giro dentato e nello strato piramidale. Questa diminuzione è legata in parte ai glucocorticoidi rilasciati in risposta allo stress e in parte a modificazioni della trasmissione serotoninergica [34]. Al contrario, una somministrazione prolungata di antidepressivi, indipendentemente dalla loro classe farmacologica, aumenta l'espressione di BDNF e può impedire la perdita indotta dallo stress. È stato osservato un aumento dei livelli di BDNF anche nel cervello umano dopo trattamento antidepressivo. Una parte di questo effetto è mediata dal fattore di trascrizione CREB che regola l'espressione del gene BDNF [34].

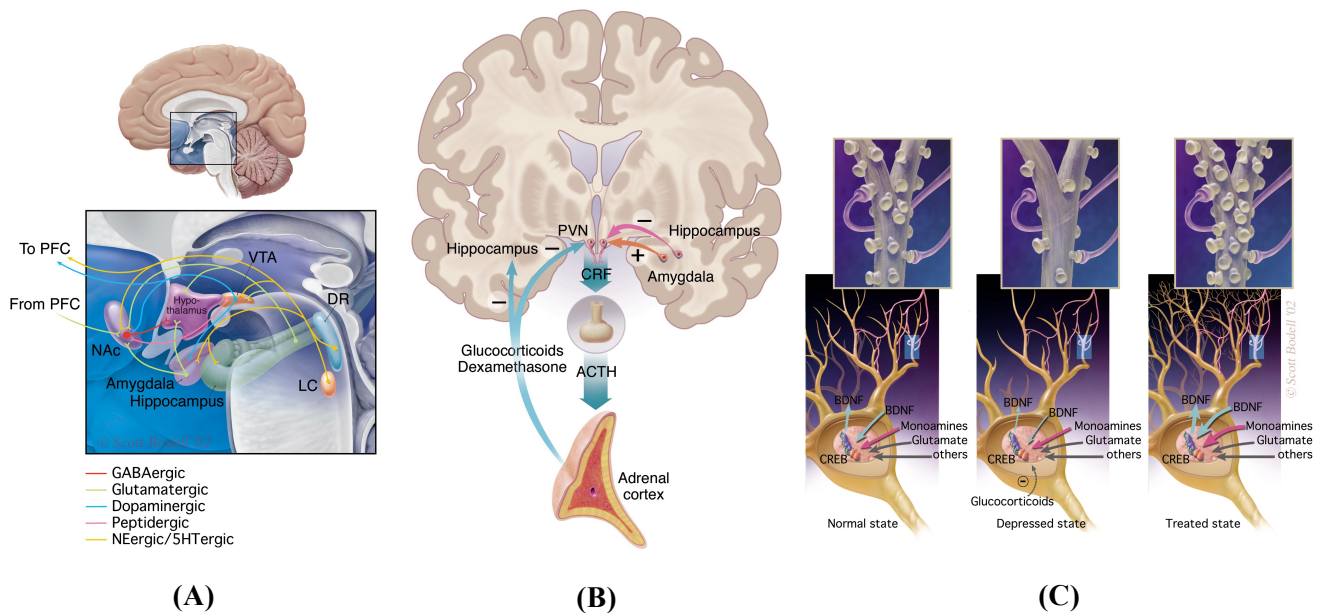
Questi elementi hanno portato a ipotizzare che l'aumento di BDNF, indotto dagli antidepressivi, possa contribuire a riparare i danni neuronali causati dallo stress e a proteggere le cellule più vulnerabili. Poiché il BDNF favorisce la plasticità sinaptica e la potenziano a lungo termine, il suo incremento potrebbe anche migliorare il funzionamento ippocampale. Da ciò deriva anche una possibile spiegazione per il ritardo con cui si manifesta l'effetto clinico degli antidepressivi; tale correlazione deriva dal tempo necessario affinché i livelli di BDNF crescano in modo stabile e producano i loro effetti neurotrofici [35]. Nonostante il valore esplicativo dell'ipotesi, le prove dirette di un legame tra il BDNF ippocampale e la depressione, sono ancora limitate. Alcuni risultati mostrano che l'infusione di BDNF o neurotrofine affini nell'ippocampo possano produrre effetti antidepressivi in modelli comportamentali basati sulla disperazione appresa, mentre altri dati indicano che il recupero delle strutture dendritiche, indotto da antidepressivi, non dipende necessariamente dal BDNF. Inoltre, animali privi di CREB, e quindi incapaci di aumentare i livelli ippocampali di BDNF in risposta agli antidepressivi, mostrano comunque risposte comportamentali normali ai trattamenti [34].

Un ostacolo rilevante alla verifica sperimentale dell'ipotesi è che la mancanza totale di BDNF porta alla morte precoce, rendendo difficile studiare gli effetti di una sua carenza in età adulta. Modelli genetici più recenti, basati sulla delezione condizionale del BDNF, mostrano livelli aumentati di ansia e altri fenotipi, ma non presentano manifestazioni depressive chiare, probabilmente anche a causa delle limitazioni degli

attuali modelli animali [37]. Questa situazione evidenzia la necessità di strumenti sperimentali più specifici per chiarire il ruolo del BDNF ippocampale nella comparsa della depressione e nella risposta ai trattamenti. È altrettanto importante esplorare il contributo di altri fattori neurotrofici e considerare le modificazioni indotte dallo stress anche al di fuori dell'ippocampo. Lo stress, infatti, riduce il BDNF anche nella neocorteccia e nell'amigdala, mentre lo aumenta in altre regioni come l'ipotalamo. Inoltre, l'infusione di BDNF nel mesencefalo produce effetti antidepressivi simili a quelli osservati in seguito alla sua somministrazione nell'ippocampo [34].

Secondo questa ipotesi, sostanze in grado di potenziare la funzione del BDNF potrebbero rappresentare nuovi antidepressivi. Attualmente, non sono disponibili farmaci di questo tipo, ma esiste un forte interesse nello sviluppo di composti capaci di modulare i fattori neurotrofici o le loro vie di segnalazione. Un'altra strategia consiste nell'agire sui meccanismi con cui gli antidepressivi tradizionali aumentano l'espressione del BDNF. È ormai chiaro che CREB svolge un ruolo centrale: l'espressione del gene BDNF è regolata da CREB e quasi tutte le classi di antidepressivi aumentano i livelli o l'attività di CREB in varie aree cerebrali, inclusi ippocampo e neocorteccia [38]. Nei soggetti depressi, i livelli di CREB risultano ridotti in alcune regioni temporali. L'aumento sperimentale di CREB nel giro dentato produce effetti comportamentali simili a quelli degli antidepressivi, probabilmente collegati anche alla sua funzione nel consolidamento della memoria. Questi elementi suggeriscono strategie innovative per modulare la funzione ippocampale nel contesto della depressione. Un esempio promettente è rappresentato dagli inibitori delle fosfodiesterasi, enzimi che degradano l'AMP ciclico. È stato osservato che trattamenti antidepressivi prolungati aumentano l'efficienza della via del cAMP nel cervello e un'inibizione mirata delle fosfodiesterasi potrebbe potenziare ulteriormente questo meccanismo. Un farmaco di questo tipo, rolipram, ha mostrato effetti antidepressivi preliminari, pur risultando scarsamente tollerato a causa degli effetti collaterali. [39] La recente identificazione di numerosi sottotipi di fosfodiesterasi, con distribuzione

regionale distinta nel cervello, offre tuttavia nuove prospettive per lo sviluppo di agenti più selettivi ed efficaci.



**Figura 7.**

- Schema dei principali circuiti neurobiologici coinvolti nella regolazione dell'umore, con particolare riferimento alle connessioni tra corteccia prefrontale (PFC), nucleo accumbens (NAc), amigdala, ippocampo e aree del tronco encefalico (VTA, DR, LC), mediate da diversi sistemi neurotrasmettitoriali (GABAergico, glutamatergico, dopaminergico, peptidergico e monoaminergico).
- Rappresentazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e delle sue interazioni con strutture limbiche (ippocampo e amigdala), evidenziando il ruolo del CRF, dell'ACTH e dei glucocorticoidi nella risposta allo stress.
- Modificazioni della plasticità sinaptica nei diversi stati fisiopatologici: condizione normale, stato depressivo e stato trattato, con particolare enfasi sull'espressione di BDNF, sull'attività di CREB e sull'influenza di monoamine, glutammato e glucocorticoidi.

### 3.1.2 Epidemiologia

Studi condotti negli Stati Uniti mostrano che le donne soffrono di depressione più degli uomini [40]. Sebbene agli uomini venga diagnosticata la depressione con una frequenza pari a circa la metà rispetto alle donne e siano meno inclini a tentare il suicidio, essi muoiono per suicidio da 3 a 4 volte più spesso [40]. Pur trattandosi di depressione, i sintomi maschili si manifestano in maniera differente rispetto al sesso femminile infatti, andando a considerare iper-lavoro, abuso di sostanze e

comportamenti aggressivi come sintomi “tipici maschili”, la differenza nei tassi di depressione tra uomini e donne scompariva. Ciò suggerisce che, in molti uomini, la depressione resta non riconosciuta. I dati indicano quindi che non è il sesso femminile a rappresentare un fattore di rischio, ma che sono le modalità con cui costruiamo e interpretiamo il genere a influenzare il modo in cui alcuni uomini vivono, gestiscono e manifestano la depressione [40].

### **3.1.3 Fattori di rischio**

Studi epidemiologici indicano che circa il 40%-50% del rischio di depressione è di origine genetica [34]. Ciò rende la depressione un disturbo altamente ereditabile, almeno quanto alcune malattie complesse comuni (diabete di tipo II, ipertensione, asma o alcuni tumori), spesso considerate di origine genetica. Tuttavia, la ricerca di geni specifici responsabili di questo rischio, si è rivelata finora infruttuosa, poiché nessuna anomalia genetica è stata identificata con certezza. La difficoltà nel trovare geni di vulnerabilità alla depressione rispecchia quella incontrata nello studio dei geni di altri disturbi psichiatrici e di molte malattie complesse. La complessità deriva in parte dal fatto che la depressione coinvolge probabilmente numerosi geni, ciascuno dei quali potrebbe avere un effetto relativamente piccolo, rendendo difficile la loro rilevazione sperimentale. Inoltre, varianti genetiche differenti potrebbero contribuire alla depressione in famiglie diverse, complicando ulteriormente la ricerca [41].

Oltre alla componente genetica, anche fattori non genetici hanno un ruolo importante nella vulnerabilità alla depressione. Tra questi vi sono stress e traumi emotivi, infezioni virali (ad esempio il virus Borna) e persino processi casuali durante lo sviluppo cerebrale [42]. I quadri depressivi, indistinguibili dalla depressione maggiore secondo il DSM-IV e dalla risposta ai trattamenti antidepressivi standard, possono manifestarsi nel contesto di numerose condizioni mediche, tra cui alterazioni endocrine (iper- o ipocortisolismo, iper- o ipotiroidismo), malattie del tessuto connettivo, morbo di Parkinson, traumi cranici, alcuni tipi di cancro, asma, diabete e ictus [34].

Il ruolo dello stress merita un'attenzione particolare. La depressione è spesso considerata un disturbo correlato allo stress e vi è evidenza che gli episodi depressivi spesso insorgono in seguito a forme di stress. Tuttavia, lo stress di per sé non è sufficiente a causare depressione. La maggior parte delle persone non sviluppa depressione dopo esperienze stressanti gravi, mentre alcuni individui diventano depressi anche dopo stress che per la maggioranza sarebbero considerati lievi [34]. Al contrario, stress estremi e traumatici, come quelli vissuti in guerra, in caso di stupro o abusi fisici, non inducono tipicamente depressione, ma piuttosto disturbo da stress post-traumatico (PTSD), distinto dalla depressione per sintomi, trattamento e decorso clinico. Questo suggerisce che, nella maggior parte dei casi, la depressione deriva dall'interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali, rendendo lo studio dei meccanismi di tali interazioni un obiettivo cruciale della ricerca [34].

### **3.1.4 Approcci terapeutici farmacologici**

A differenza della nostra ancora limitata comprensione dei meccanismi della depressione, le opzioni terapeutiche disponibili sono numerose ed efficaci. La grande maggioranza delle persone affette da depressione (circa l'80%) mostra un miglioramento clinico con diversi farmaci antidepressivi o con la terapia elettroconvulsivante [35]. Anche diversi interventi psicoterapeutici, in particolare quelli di orientamento cognitivo e comportamentale, risultano efficaci nei casi lievi e moderati. Inoltre, la combinazione tra psicoterapia e trattamento farmacologico produce spesso un effetto sinergico.

Un cambiamento radicale nel trattamento della depressione si verificò circa cinquant'anni fa, quando furono identificate due classi di farmaci dotati di proprietà antidepressive: gli antidepressivi triciclici e gli inibitori delle monoamino ossidasi [43]. I primi derivavano da ricerche sugli antistaminici, mentre i secondi vennero sviluppati a partire da molecole impiegate in ambito antitubercolare. La scoperta che tali farmaci potevano alleviare i sintomi depressivi, fornì uno dei primi indizi sulle basi chimiche coinvolte nella regolazione dell'umore. Per molti decenni, gran parte

delle indagini sulla depressione si fondò sull'idea che comprenderne i meccanismi d'azione avrebbe permesso di far luce sulle origini biologiche del disturbo.

I meccanismi d'azione acuti di questi farmaci furono chiariti rapidamente: i triciclici inibiscono il trasporto di ricaptazione della serotonina o della noradrenalina, mentre gli inibitori delle monoamino ossidasi impediscono la degradazione delle monoamine. Queste scoperte condussero allo sviluppo di numerosi antidepressivi di seconda generazione, come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina, oggi ampiamente utilizzati. La disponibilità di farmaci efficaci rese inoltre possibile elaborare una vasta gamma di test comportamentali per studiare manifestazioni depressive nei modelli animali, costituendo strumenti fondamentali per indagare la funzione cerebrale in condizioni fisiologiche e per identificare nuovi bersagli terapeutici potenziali [35].

Accanto a questi progressi, però, vi sono limiti significativi. Lo sviluppo di nuovi antidepressivi realmente innovativi si è rivelato difficile. Gli antidepressivi più recenti, come gli SSRI, presentano un profilo di effetti collaterali più favorevole e sono più semplici da prescrivere, circostanza che ha contribuito al loro enorme successo commerciale [35]. Tuttavia, dal punto di vista biologico condividono sostanzialmente gli stessi meccanismi d'azione dei triciclici tradizionali, con un'efficacia complessiva e una capacità di trattamento dei diversi sottotipi di depressione non superiori alle formulazioni più datate. L'efficacia generale rimane solo parziale: circa la metà dei pazienti raggiunge una remissione completa, mentre molti altri mostrano un miglioramento limitato[35].

Inoltre, il funzionamento degli antidepressivi è molto più complesso di quanto suggerito dai loro effetti acuti. L'inibizione della ricaptazione o della degradazione delle monoamine dovrebbe produrre un aumento immediato della trasmissione serotoninergica o noradrenergica. Tuttavia, il miglioramento clinico emerge solo dopo settimane, se non mesi, dall'inizio del trattamento. Ciò implica che il semplice potenziamento della trasmissione monoaminergica non è sufficiente a spiegare gli effetti terapeutici in quanto servono adattamenti gradualmente nei circuiti cerebrali, la cui

natura è ancora solo parzialmente definita. Parallelamente, decenni di ricerche non hanno prodotto prove convincenti che la depressione sia causata da anomalie primarie nei sistemi della serotonina o della noradrenalina [35]. Questo è coerente con il fatto che i cosiddetti antidepressivi vengono utilizzati con successo per condizioni molto diverse tra loro come ad esempio disturbi d'ansia, disturbo post-traumatico da stress, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbi alimentari, sindromi da dolore cronico, suggerendo che agiscano su meccanismi più generali di modulazione emotiva.

Il quadro complessivo evidenzia quindi una duplice realtà: da un lato, la disponibilità di trattamenti efficaci, dall'altro la persistente difficoltà nello sviluppare terapie realmente nuove e nel comprendere appieno la neurobiologia della depressione.

### **3.1.5 Musicoterapia**

La depressione rappresenta una condizione frequentemente associata a patologie croniche, tra cui il dolore cronico (*Chronic Pain*, CP) e il decadimento cognitivo lieve (*Mild Cognitive Impairment*, MCI), contribuendo in modo significativo al peggioramento della qualità della vita e alla complessità della gestione clinica. In particolare, nei pazienti con dolore cronico, la componente depressiva si associa spesso a una maggiore percezione del dolore, a ridotta aderenza terapeutica e a un aumentato rischio di dipendenza da farmaci analgesici, in particolare oppioidi [44,45]. In tale contesto, l'introduzione di interventi non farmacologici rappresenta una strategia rilevante, anche alla luce delle recenti raccomandazioni internazionali che promuovono la riduzione dell'uso di oppioidi a favore di approcci complementari.

Tra questi, la musicoterapia si configura come un intervento promettente, caratterizzato da un'elevata tollerabilità, basso costo e facilità di applicazione in diversi contesti assistenziali. In particolare, la musicoterapia recettiva, basata sull'ascolto di brani musicali selezionati, spesso secondo le preferenze del paziente, rappresenta la modalità più utilizzata. I protocolli terapeutici prevedono generalmente sessioni ripetute nel tempo, della durata variabile tra 20 e 60 minuti, durante le quali

l'ascolto musicale può essere associato a tecniche di rilassamento o a momenti di elaborazione emotiva [44].

L'applicazione regolare della musicoterapia è associata a una riduzione significativa dei sintomi depressivi, sia nei pazienti anziani con fragilità cognitiva, sia nei soggetti affetti da dolore cronico. Il miglioramento del tono dell'umore appare clinicamente rilevante e superiore rispetto alle cure standard, suggerendo un effetto specifico dell'intervento musicale. Questo beneficio può essere attribuito a diversi meccanismi, tra cui la capacità della musica di evocare emozioni positive, ridurre lo stress e modulare la percezione soggettiva del dolore [44]. Inoltre, la possibilità per il paziente di scegliere autonomamente il tipo di musica, sembra potenziare l'efficacia dell'intervento, favorendo un maggiore coinvolgimento emotivo.

Dal punto di vista psicologico, la musica facilita l'espressione delle emozioni e la rielaborazione dei vissuti personali, contribuendo alla riduzione dell'isolamento sociale e al miglioramento delle relazioni interpersonali. Nei pazienti con dolore cronico, tali effetti risultano particolarmente rilevanti, poiché la dimensione emotiva del dolore è strettamente interconnessa con quella fisica. L'ascolto musicale può inoltre indurre uno stato di rilassamento, con riduzione dei parametri fisiologici associati allo stress, come la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa.

A livello neurobiologico, l'efficacia della musicoterapia nel miglioramento dei sintomi depressivi può essere spiegata attraverso diversi meccanismi. In primo luogo, la stimolazione musicale è in grado di attivare circuiti cerebrali coinvolti nella regolazione delle emozioni e della ricompensa, tra cui il sistema limbico, il nucleo accumbens e la corteccia prefrontale [46]. Questa attivazione contribuisce alla modulazione dell'umore e alla riduzione della percezione del dolore. Inoltre, è stato ipotizzato un aumento del rilascio di endorfine, con conseguente effetto analgesico e miglioramento del benessere psicologico.

Un ruolo particolarmente rilevante è attribuito al *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), una proteina chiave nei processi di plasticità sinaptica e sopravvivenza neuronale. Nei disturbi depressivi, i livelli di BDNF risultano frequentemente ridotti,

contribuendo a fenomeni di disfunzione neuronale, in particolare a livello dell'ippocampo. La stimolazione musicale sembra essere associata a un incremento dell'espressione di BDNF, favorendo processi di neuroplasticità e contrastando gli effetti negativi dello stress cronico e della depressione sul sistema nervoso centrale [44].

Nonostante gli effetti positivi osservati sulla depressione, i benefici della musicoterapia su altri esiti psicologici, come l'ansia e la qualità della vita, risultano meno consistenti, probabilmente a causa della limitata disponibilità di dati e dell'eterogeneità dei protocolli utilizzati. Inoltre, l'efficacia dell'intervento può variare in funzione di diversi fattori, tra cui il contesto di applicazione, la durata delle sessioni, il tipo di musicoterapia (attiva o recettiva) e il grado di personalizzazione dell'intervento.

Nel complesso, la musicoterapia rappresenta un intervento non farmacologico efficace nel ridurre i sintomi depressivi in pazienti con condizioni croniche, inclusi dolore cronico e decadimento cognitivo lieve. La sua integrazione nei percorsi terapeutici multidisciplinari appare giustificata, non solo per i benefici clinici osservati, ma anche per il suo favorevole profilo di sicurezza. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per standardizzare i protocolli di intervento e chiarire gli effetti a lungo termine, al fine di ottimizzarne l'applicazione nella pratica clinica.

## **3.2 Il morbo di Parkinson**

### **3.2.1 Inquadramento generale e fisiopatologia**

La Malattia di Parkinson è una patologia neurodegenerativa cronica e progressiva descritta da James Parkinson nel 1817 nel trattato *An Essay on the Shaking Palsy*. Nonostante oltre due secoli di ricerca, non esiste ancora una terapia in grado di arrestarne in modo definitivo la progressione [47]. Tuttavia, i progressi nella comprensione dei meccanismi molecolari e cellulari hanno permesso di identificare *pathway* patogenetici chiave e potenziali bersagli terapeutici.

Dal punto di vista fisiopatologico, la malattia è caratterizzata dalla degenerazione dei neuroni dopaminergici della substantia nigra pars compacta, con conseguente riduzione della dopamina nei gangli della base e alterazione dei circuiti motori. A ciò si associa la presenza di corpi di Lewy, costituiti prevalentemente da aggregati della proteina alfa-sinucleina, la cui accumulazione patologica è implicata in processi di tossicità neuronale [47].

Le basi genetiche della malattia hanno contribuito in maniera determinante alla comprensione dei meccanismi patogenetici. Mutazioni nel gene SNCA, che codifica per l'alfa-sinucleina, hanno evidenziato il ruolo centrale di questa proteina nella formazione dei corpi di Lewy. Altri geni, come PARKIN e PINK1, hanno chiarito l'importanza della mitofagia e del mantenimento della qualità mitocondriale, mentre mutazioni in LRRK2 hanno suggerito un ruolo della regolazione chinasica nei processi neurodegenerativi [47,48]. Il gene DJ-1, invece, è coinvolto nei meccanismi di difesa contro lo stress ossidativo [47].

Un ruolo particolarmente rilevante è oggi attribuito al gene GBA1, che codifica per l'enzima lisosomiale glucocerebrosidasi (GCase). Questo enzima catalizza la conversione del glucosilceramide (GluCer) in glucosio e ceramide, contribuendo al corretto metabolismo dei lipidi all'interno del lisosoma [49]. La riduzione dell'attività di GCase, dovuta a mutazioni del gene GBA1, determina l'accumulo di substrati glicolipidici, tra cui GluCer e glucosilsfingosina (GluSph), con conseguente tossicità cellulare e attivazione di processi infiammatori.

Le mutazioni di GBA1 sono estremamente eterogenee (oltre 300 varianti identificate) e determinano una riduzione variabile dell'attività enzimatica [49]. Questo si riflette in un ampio spettro fenotipico, che va da condizioni asintomatiche fino alle forme più gravi della malattia di Gaucher. Quest'ultima è tradizionalmente classificata in tre forme: una forma non neuronopatica (tipo 1) e due forme neuronopatiche (tipo 2 e tipo 3), caratterizzate da coinvolgimento neurologico progressivo. In particolare, la forma di tipo 2 rappresenta la variante più severa, con esordio precoce e rapido

decorso fatale, mentre la forma di tipo 3 presenta un decorso più lento ma comunque associato a manifestazioni neurologiche significative [49].

Le mutazioni di GBA1 rappresentano il più importante fattore genetico di rischio per la malattia di Parkinson. I portatori eterozigoti presentano un rischio aumentato fino a circa 5 volte, mentre nei portatori biallelici il rischio può aumentare fino a 20 volte. Inoltre, una percentuale significativa di pazienti con Parkinson presenta mutazioni in questo gene, rendendolo altamente rilevante anche nelle forme apparentemente sporadiche [49,50].

Un aspetto fondamentale è rappresentato dal cosiddetto “effetto dose”: il grado di riduzione dell’attività di GCase correla con il rischio e la severità della malattia. Mutazioni più severe, associate a una maggiore perdita di funzione enzimatica, sono correlate a un rischio più elevato e a un decorso clinico più aggressivo. Anche nei pazienti con Parkinson idiopatico è stata osservata una riduzione dell’attività di GCase, suggerendo che questo meccanismo possa essere rilevante anche in assenza di mutazioni genetiche evidenti [49].

Dal punto di vista clinico, la forma di Parkinson associata a mutazioni GBA1, tende a presentarsi con esordio più precoce, progressione più rapida e maggiore coinvolgimento cognitivo, configurandosi come una variante più aggressiva della malattia.

I meccanismi fisiopatologici alla base del Parkinson associato a GBA1 sono complessi e non completamente chiariti. La riduzione dell’attività di GCase comporta un accumulo di glicolipidi che altera la funzione lisosomiale e compromette i processi di degradazione proteica. Questo favorisce l’accumulo e l’aggregazione dell’alfa-sinucleina, probabilmente attraverso modificazioni della sua struttura e stabilità [49]. Inoltre, la riduzione dei livelli di ceramide è stata associata a processi neurodegenerativi e a un aumento della vulnerabilità neuronale.

Modelli sperimentali hanno dimostrato che l’accumulo di GluCer è associato a un aumento dell’aggregazione di forme fosforilate di alfa-sinucleina, suggerendo un legame diretto tra disfunzione lisosomiale e patologia sinucleinica. Questo supporta

l'ipotesi di un circolo vizioso, in cui l'accumulo di alfa-sinucleina compromette ulteriormente la funzione lisosomiale, aggravando il deficit di GCase [49].

Oltre alla disfunzione lisosomiale, anche altri meccanismi contribuiscono alla patogenesi, tra cui la disfunzione mitocondriale, lo stress ossidativo e la neuroinfiammazione. L'attivazione cronica della microglia e il rilascio di citochine pro-infiammatorie possono amplificare il danno neuronale e favorire la progressione della malattia.

Un ulteriore elemento chiave è rappresentato dalla diffusione della patologia. Secondo il modello proposto da Heiko Braak, la malattia si svilupperebbe secondo una progressione anatomica definita, iniziando in strutture periferiche come il sistema olfattivo e il tratto gastrointestinale, per poi diffondersi al sistema nervoso centrale [47]. Questo modello è coerente con l'osservazione di sintomi non motori nelle fasi precoci della malattia.

L'alfa-sinucleina sembra inoltre comportarsi come una proteina "*prion-like*", capace di propagarsi tra neuroni e indurre l'aggregazione della proteina nativa [47]. Questo meccanismo potrebbe spiegare la diffusione della patologia lungo le connessioni neuronali e rappresenta un importante target per future strategie terapeutiche.

Nel complesso, la fisiopatologia della malattia di Parkinson appare come il risultato dell'interazione tra molteplici meccanismi, tra cui disfunzione mitocondriale, alterazione dei sistemi lisosomiali, accumulo di proteine *misfolded*, infiammazione e fattori genetici. L'integrazione di questi processi contribuisce alla progressiva perdita neuronale e alla complessità del quadro clinico.

### **3.2.2 Epidemiologia**

La malattia di Parkinson rappresenta una delle più frequenti patologie neurodegenerative associate all'età avanzata, seconda solo alla malattia di Alzheimer. L'incidenza annuale varia generalmente tra 5 e oltre 35 nuovi casi per 100.000 individui, ma tali valori possono differire in base alla popolazione studiata e ai criteri diagnostici utilizzati [51].

L'età costituisce il principale fattore di rischio: l'incidenza aumenta significativamente dopo i 60 anni, con un incremento marcato tra la sesta e la nona decade di vita. Analogamente, la prevalenza cresce con l'età, passando da valori inferiori all'1% nei soggetti tra 45 e 54 anni fino a raggiungere circa il 4% negli uomini e il 2% nelle donne oltre gli 85 anni [52]. Questa differenza tra i sessi suggerisce un possibile ruolo di fattori ormonali o ambientali nella modulazione del rischio.

La mortalità nei pazienti affetti da Parkinson, non appare significativamente aumentata nelle fasi iniziali della malattia, ma tende a crescere nelle fasi avanzate, soprattutto a causa di complicanze sistemiche e comorbidità. Inoltre, la durata della malattia può essere molto variabile, con una progressione generalmente lenta ma eterogenea tra i pazienti [47].

Dal punto di vista globale, l'invecchiamento della popolazione rappresenta un fattore determinante per l'aumento della prevalenza della malattia. Si stima che il numero di pazienti affetti possa raddoppiare nei prossimi decenni, con un conseguente incremento del carico socio-sanitario [53]. Questo fenomeno pone importanti sfide per i sistemi sanitari, sia in termini di gestione clinica, sia di sostenibilità economica.

### **3.2.3 Fattori di rischio**

L'eziologia della malattia di Parkinson è complessa e multifattoriale, risultante dall'interazione tra fattori genetici, ambientali e comportamentali. Le forme monogeniche rappresentano una minoranza dei casi, mentre la maggior parte è costituita da forme sporadiche. Studi su gemelli hanno stimato un'ereditabilità intorno al 30%, suggerendo un ruolo predominante dei fattori non genetici [47].

Tra i principali fattori ambientali, l'esposizione a pesticidi è una delle associazioni più solide. Attività agricole, residenza in aree rurali e esposizione professionale o ambientale a sostanze chimiche, sono state correlate a un aumento del rischio [54,55]. Alcuni pesticidi, come paraquat e rotenone, sono in grado di indurre danno mitocondriale e stress ossidativo, riproducendo meccanismi patogenetici osservati nella malattia.

Anche l'esposizione a solventi clorurati e a composti industriali persistenti è stata associata a un aumento del rischio [55]. Queste sostanze, nonostante le restrizioni d'uso, possono persistere nell'ambiente e contaminare acqua, suolo e catena alimentare.

L'esposizione a metalli, in particolare manganese, è stata studiata in relazione a professioni come la saldatura. Il manganese può accumularsi nel sistema nervoso centrale e indurre una sindrome parkinsoniana, sebbene il suo ruolo nella malattia idiopatica rimanga controverso [47].

Tra i fattori traumatici, i traumi cranici rappresentano un possibile elemento predisponente, soprattutto se ripetuti o associati a perdita di coscienza [55]. Il rischio sembra aumentare con il numero di eventi traumatici e può essere modulato da fattori genetici.

Diversi fattori legati allo stile di vita sono stati associati a una riduzione del rischio. Il fumo di sigaretta mostra una relazione inversa con la malattia, probabilmente mediata da effetti della nicotina sui sistemi dopaminergici, sebbene non possa essere considerato un intervento preventivo [56]. Il consumo di caffè e caffeina è anch'esso associato a una riduzione del rischio, con un effetto dose-dipendente [57].

Al contrario, un elevato consumo di latticini è stato associato a un aumento del rischio, forse per la presenza di contaminanti ambientali o per effetti metabolici [68]. Una dieta equilibrata, ricca di frutta, verdura e cereali, è invece associata a un effetto protettivo, probabilmente grazie all'apporto di antiossidanti [47].

Infine, l'attività fisica regolare rappresenta uno dei fattori protettivi più consistenti. Studi epidemiologici hanno dimostrato che livelli più elevati di attività fisica sono associati a una riduzione significativa del rischio, suggerendo un effetto neuroprotettivo mediato da miglioramenti della funzione mitocondriale, riduzione dello stress ossidativo e modulazione dei processi infiammatori [59].

Nel complesso, l'interazione tra questi fattori suggerisce che la malattia di Parkinson derivi da un equilibrio complesso tra suscettibilità individuale e esposizioni

ambientali, aprendo la possibilità a strategie preventive basate su modifiche dello stile di vita.

### **3.2.4 Approcci terapeutici farmacologici**

Il trattamento della Malattia di Parkinson rimane attualmente prevalentemente sintomatico e si basa su un approccio multimodale volto a controllare i sintomi motori e non motori, migliorando la qualità di vita dei pazienti. Nonostante i progressi nella comprensione dei meccanismi patogenetici, non esistono ancora terapie definitivamente in grado di arrestare la progressione della malattia, rendendo fondamentale l'ottimizzazione delle strategie terapeutiche disponibili e lo sviluppo di nuovi approcci [60].

La terapia cardine è rappresentata dalla somministrazione di levodopa, generalmente associata a un inibitore periferico della decarbossilasi come carbidopa o benserazide. La levodopa, una volta attraversata la barriera emato-encefalica, viene convertita in dopamina, compensando il deficit dopaminergico tipico della malattia[60]. Nonostante l'elevata efficacia clinica, soprattutto nelle fasi iniziali, l'uso prolungato è frequentemente associato a complicanze motorie, tra cui discinesie e fluttuazioni della risposta (*"on-off"*).

Gli agonisti dopaminergici rappresentano un'altra classe fondamentale e comprendono molecole come Pramipexolo, Ropinirolo e Rotigotina. Questi farmaci agiscono stimolando direttamente i recettori dopaminergici e vengono spesso impiegati nelle fasi iniziali della malattia o in associazione alla levodopa per ridurre le fluttuazioni motorie [60]. Tuttavia, possono essere associati a effetti collaterali quali sonnolenza, disturbi del controllo degli impulsi e allucinazioni.

Un ulteriore gruppo di farmaci è rappresentato dagli inibitori delle monoamino ossidasi di tipo B (MAO-B), tra cui Selegilina e Rasagilina, che rallentano la degradazione della dopamina a livello cerebrale, prolungandone l'azione. Analogamente, gli inibitori della catecol-O-metiltransferasi (COMT), come

Entacapone e Tolcapone, vengono utilizzati in associazione alla levodopa per aumentarne la biodisponibilità e ridurre le fluttuazioni plasmatiche [60].

Tra le altre opzioni terapeutiche si includono Amantadine, utile soprattutto per il controllo delle discinesie, e i farmaci anticolinergici, come *Trihexyphenidyl*, indicati principalmente per il trattamento del tremore nei pazienti più giovani [60].

Un limite importante delle terapie convenzionali è rappresentato dalla difficoltà di ottenere una distribuzione ottimale del farmaco nel sistema nervoso centrale. La barriera emato-encefalica limita infatti l'ingresso di molte molecole, rendendo necessario l'impiego di dosaggi elevati, con conseguente aumento degli effetti collaterali sistemici. Inoltre, la stimolazione dopaminergica non fisiologica contribuisce allo sviluppo di complicanze motorie nel lungo termine.

Per superare questi limiti, la ricerca si è orientata verso lo sviluppo di sistemi avanzati di *drug delivery* e di approcci terapeutici innovativi [61]. Tra questi, i sistemi di rilascio basati su *nanocarrier* (come liposomi e nanoparticelle) rappresentano una strategia promettente. Questi sistemi consentono di incapsulare i farmaci, proteggerli dalla degradazione enzimatica e migliorarne la biodisponibilità cerebrale. Inoltre, grazie alla possibilità di modificare la superficie delle particelle con ligandi specifici, è possibile favorire un *targeting* selettivo verso il sistema nervoso centrale [61].

L'utilizzo di tali tecnologie è motivato dalla necessità di ottenere una distribuzione più controllata e prolungata del farmaco, riducendo le fluttuazioni plasmatiche e migliorando il profilo di sicurezza [61]. Ad esempio, formulazioni avanzate di levodopa o dopamina incapsulate in sistemi nanostrutturati, hanno dimostrato, in modelli sperimentali, una maggiore efficacia con dosaggi inferiori e una riduzione degli effetti collaterali.

Parallelamente si stanno sviluppando strategie di somministrazione alternative, come la via intranasale, che consente un accesso diretto al sistema nervoso centrale bypassando la barriera emato-encefalica [61]. Questo approccio può migliorare ulteriormente la biodisponibilità dei farmaci e rappresenta un'area di grande interesse.

### **3.2.5 Approcci terapeutici chirurgici**

Nei pazienti con malattia avanzata e complicanze motorie non adeguatamente controllate dalla terapia farmacologica, può essere presa in considerazione la stimolazione cerebrale profonda (*Deep Brain Stimulation*, DBS). Questa tecnica prevede l'impianto di elettrodi in specifiche aree dei gangli della base, consentendo una modulazione dell'attività neuronale e un miglioramento significativo dei sintomi motori. Tuttavia si tratta di una procedura invasiva, riservata a pazienti selezionati e non priva di rischi.

### **3.2.6 Approcci terapeutici innovativi**

Accanto alle strategie sintomatiche, un obiettivo cruciale della ricerca è lo sviluppo di terapie in grado di modificare il decorso della malattia. In questo contesto si inseriscono gli approcci di terapia genica, come quelli mirati al gene GBA1, che puntano a ripristinare la funzione lisosomiale e a ridurre l'accumulo di alfa-sinucleina [49].

Un esempio rilevante è rappresentato dall'utilizzo di vettori virali adeno-associati per veicolare copie funzionali del gene GBA1 nel sistema nervoso centrale, con l'obiettivo di aumentare l'attività della glucocerebrosidasi (GCCase) [49]. Studi preclinici hanno dimostrato che questo approccio può ridurre l'accumulo di substrati tossici, migliorare la funzione neuronale e attenuare i processi infiammatori [61].

Altri approcci innovativi includono sia la somministrazione di fattori neurotrofici, come il GDNF (*glial cell line-derived neurotrophic factor*), con l'obiettivo di promuovere la sopravvivenza dei neuroni dopaminergici, sia strategie basate sull'immunoterapia diretta contro l'alfa-sinucleina, volte a ridurre l'aggregazione e la diffusione [61].

Infine, lo sviluppo di sistemi non virali per la terapia genica e di piattaforme avanzate di rilascio controllato potrebbe consentire in futuro una maggiore sicurezza e personalizzazione del trattamento, riducendo i rischi associati alle tecniche più invasive [61].

### 3.2.7 Musicoterapia

Accanto alle terapie farmacologiche e agli interventi chirurgici, la musicoterapia rappresenta un approccio non farmacologico sempre più rilevante nella gestione della malattia di Parkinson (PD), in grado di agire sia sui sintomi motori, sia su quelli non motori. La sua efficacia si basa sull'interazione tra sistemi uditivi, motori e cognitivi, con un coinvolgimento esteso di reti neurali corticali e sottocorticali.

Nel contesto della *Neurologic Music Therapy* (NMT), le principali tecniche utilizzate per il trattamento dei disturbi del cammino includono la *Rhythmic Auditory Stimulation* (RAS), il canto terapeutico (*Therapeutic Singing*, TS) e la pratica strumentale guidata (*Therapeutic Instrumental Music Performance*, TIMP). Tali interventi mirano a modulare i parametri spazio-temporali del movimento attraverso meccanismi di sincronizzazione tra stimoli sonori e output motorio [62].

La RAS si basa sull'utilizzo di cue uditivi ritmici esterni che fungono da pacemaker temporale per il sistema motorio. Questo tipo di stimolazione favorisce la sincronizzazione del passo con il ritmo percepito, con effetti positivi su velocità del cammino, cadenza e lunghezza del passo. A livello neurofisiologico, tale processo coinvolge una rete distribuita che include la corteccia uditiva primaria (A1), il giro temporale superiore (*superior temporal gyrus*, STG), l'area motoria supplementare (SMA), la corteccia premotoria (PMC) e il cervelletto. In condizioni fisiologiche, i gangli della base (*basal ganglia*, BG), in particolare il putamen e il globus pallidus, svolgono un ruolo chiave nella generazione del timing interno [62]. Tuttavia, nella PD, la degenerazione dei neuroni dopaminergici della substantia nigra pars compacta (SNpc) e la conseguente disfunzione del circuito cortico-striato-talamo-corticale compromettono tali processi, rendendo necessario il reclutamento di circuiti alternativi [62].

In questo contesto, il cervelletto assume una funzione compensatoria fondamentale, in particolare attraverso i circuiti cerebello-talamo-corticali (CTC), i quali supportano sia l'elaborazione del *timing* sia la coordinazione motoria in presenza di stimoli esterni. Questo meccanismo è particolarmente rilevante nei processi di "*implicit timing*", che

si basano su cue esterni e risultano relativamente preservati rispetto ai processi di “*explicit timing*”, maggiormente dipendenti dai gangli della base e dall’SMA [62].

Un meccanismo centrale dell’azione della musica sul movimento è rappresentato dall’entrainment ritmico, ovvero la sincronizzazione tra oscillazioni neurali e stimoli periodici esterni [63]. Questo fenomeno implica un accoppiamento di fase tra l’attività della corteccia uditiva e quella delle aree motorie, mediato anche da strutture come il talamo e il cervelletto. L’entrainment favorisce la modulazione dei pattern di firing neuronale nelle aree motorie, contribuendo alla stabilizzazione del ritmo del passo e alla riorganizzazione dei circuiti motori compromessi [62].

Il canto terapeutico (TS) rappresenta invece una forma di cue interno, basata sulla produzione o sull’immaginazione della voce. Questo approccio coinvolge circuiti neurali parzialmente differenti rispetto agli stimoli esterni, inclusi il network del linguaggio (area di Broca, corteccia prefrontale inferiore) e le aree motorie coinvolte nel controllo vocale [62]. La possibilità di generare autonomamente un ritmo consente una maggiore flessibilità adattativa e una riduzione della variabilità del passo, probabilmente grazie a un più stretto accoppiamento tra pianificazione motoria e feedback interno.

La pratica strumentale (TIMP), in particolare con strumenti a percussione, attiva circuiti audio-motori attraverso un feedback sensoriale immediato. Il coinvolgimento simultaneo di corteccia somatosensoriale, corteccia motoria primaria (M1) e cervelletto, favorisce la sincronizzazione tra gesto e suono, migliorando la coordinazione e il controllo motorio fine. Inoltre, l’attività musicale attiva il sistema limbico e il circuito della ricompensa, in particolare le strutture dopaminergiche mesolimbiche, contribuendo ad aumentare la motivazione e l’aderenza al trattamento [62].

Dal punto di vista dei meccanismi neurali, la musicoterapia sembra agire anche attraverso un incremento della connettività funzionale tra reti cerebrali. Studi di *neuroimaging* suggeriscono un rafforzamento delle connessioni tra corteccia uditiva, network esecutivo (inclusa la corteccia prefrontale dorsolaterale) e network motorio-

cerebellare [62]. Questa maggiore coerenza neurale può compensare la disfunzione dei circuiti corticostriatali tipica della PD.

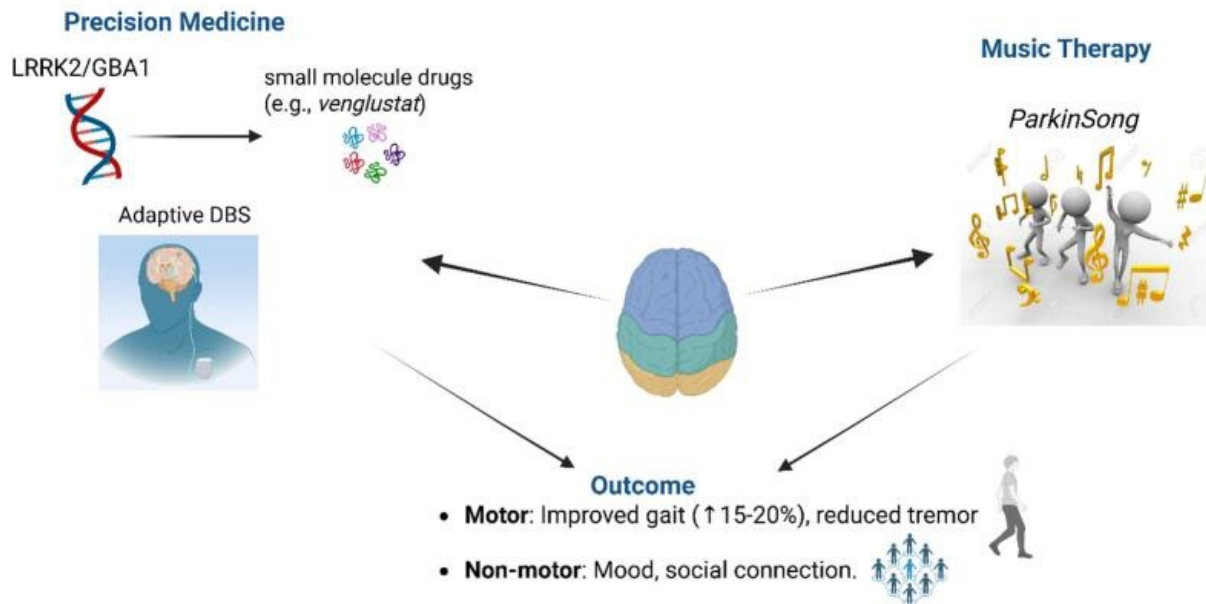
Un ulteriore effetto riguarda l'aumento dell'attività corticale nelle regioni coinvolte nella pianificazione e nell'organizzazione temporale del movimento, tra cui SMA, pre-SMA, PMC e corteccia parietale inferiore [62]. Queste aree sono fondamentali per l'integrazione tra sequenze motorie e struttura temporale, e risultano particolarmente sollecitate durante l'esecuzione di movimenti sincronizzati con stimoli musicali.

La musica contribuisce inoltre a facilitare i processi di apprendimento motorio, probabilmente attraverso l'attivazione combinata di sistemi sensoriali, motori ed emotivi. L'ambiente sonoro e il coinvolgimento motivazionale favoriscono la plasticità sinaptica e l'efficienza dei circuiti neurali, rendendo più efficace la ripetizione e la stabilizzazione degli schemi motori [64]. In questo senso, la connessione tra corteccia uditiva e aree motorie è stata descritta come una sorta di "via facilitata" per l'accesso al sistema motorio [65].

Accanto all'approccio riabilitativo, si sviluppa un filone relazionale della musicoterapia, basato sull'improvvisazione e sull'interazione musicale. Questo coinvolge prevalentemente il sistema limbico (inclusi amigdala e ippocampo) e le aree prefrontali medial, favorendo la regolazione emotiva e la costruzione di una relazione empatica [66]. Sebbene meno orientato al recupero funzionale diretto, tale approccio può influenzare indirettamente anche il movimento, attraverso l'integrazione tra dimensione emotiva e motoria.

Nel complesso, la musicoterapia nella malattia di Parkinson si configura come un intervento complesso e multimodale, in grado di attivare una vasta rete di strutture neurali e di promuovere meccanismi di compensazione, sincronizzazione e plasticità. L'integrazione tra approcci riabilitativi e relazionali, insieme allo sviluppo di tecnologie adattive e personalizzate, rappresenta una prospettiva promettente per il miglioramento degli esiti clinici e della qualità di vita dei pazienti.

## Precision Medicine & Music Therapy for Parkinson's Disease



**Figura 8.** Schema riassuntivo dell'integrazione tra medicina di precisione e musicoterapia nella malattia di Parkinson: interventi mirati (farmaci, DBS adattiva) e stimolazione ritmica (Parkinson) convergono nel migliorare sintomi motori (andatura, tremore) e non motori (umore, interazione sociale), evidenziando un approccio personalizzato alla cura.

### 3.3 Il morbo di Alzheimer

La demenza è una sindrome clinica caratterizzata da un declino progressivo in due o più domini cognitivi, tra cui memoria, linguaggio, funzioni esecutive e visuo-spaziali, personalità e comportamento, che comporta la perdita della capacità di svolgere attività strumentali e/o di base della vita quotidiana.

La malattia di Alzheimer (AD) rappresenta di gran lunga la causa più comune di demenza, è una patologia neurodegenerativa progressiva, principalmente caratterizzata da placche amiloidi e grovigli neurofibrillari, i quali divengono indispensabili per una diagnosi patologica, anche se la diagnosi definitiva di demenza da Alzheimer può essere confermata solo mediante valutazione neuropatologica post-mortem [67].

La maggior parte dei pazienti che soffre di Alzheimer presenta una fase preclinica lunga e asintomatica e inoltre non dispone di trattamenti realmente efficaci [68]. Le

cause principali della malattia rimangono sconosciute, ad eccezione di un numero limitato di casi familiari legati a mutazioni genetiche. La ricerca di strumenti diagnostici affidabili e terapie capaci di modificare il decorso della malattia è resa complessa dal fatto che l'Alzheimer è una proteinopatia mista, che coinvolge sia proteina amiloide sia tau, spesso associata ad altre patologie legate all'invecchiamento, come malattia cerebrovascolare o malattia a corpi di Lewy [67]. Comprendere le relazioni e le interdipendenze tra queste co-patologie rappresenta un tema di indagine attivo e fondamentale.

Alcune alterazioni patologiche, come la degenerazione granulovacuolare o i corpi di Hirano, sono osservate quasi inevitabilmente nei tessuti cerebrali dei pazienti, ma il loro significato clinico rimane incerto. Altre patologie, pur frequenti, non sono obbligatorie e possono simulare clinicamente l'Alzheimer. Tra queste vi sono malattie cerebrovascolari, malattia a corpi di Lewy, proteinopatie da TDP-43 e malattia dei granuli argirofili [67].

Dal punto di vista epidemiologico, si stima che oltre 47 milioni di persone nel mondo siano colpite da demenza, con costi annuali stimati superiori a 1 trilione di dollari. L'Alzheimer rappresenta tra il 60% e l'80% dei casi, ma meno della metà dei pazienti presenta una forma "pura" della malattia. La maggioranza sviluppa demenze miste, spesso associate a patologie vascolari o a corpi di Lewy [67]. Altre cause comuni includono la demenza vascolare, la degenerazione lobare frontotemporale, l'idrocefalo a pressione normale e la demenza associata al morbo di Parkinson, ognuna delle quali rappresenta tra il 5% e il 10% dei casi [69].

L'invecchiamento è il fattore di rischio più importante: l'incidenza di tutte le demenze raddoppia ogni 6,3 anni, passando da 3,9 casi per 1.000 persone tra i 60 e i 90 anni a 104,8 casi per 1.000 persone oltre i 90 anni. La prevalenza è stimata al 10% negli over 65 e al 40% negli over 80 [67]. Entro il 2050, si prevede che oltre 131 milioni di persone saranno colpite dall'Alzheimer e da altre forme di demenza, con un aumento considerevole dei costi personali e sociali [67].

Questa situazione sottolinea l'urgenza di diagnosi precoci e trattamenti in grado di rallentare la progressione della malattia prima dell'insorgenza dei sintomi. Attualmente non esistono terapie in grado di modificare il decorso della malattia, sebbene farmaci, come gli inibitori della colinesterasi e la memantina possano migliorare temporaneamente la qualità della vita di pazienti e caregiver.

La diagnosi patologica dell'Alzheimer resta il gold standard per confermare la malattia. Sebbene alcune caratteristiche possano essere osservate a livello macroscopico, nessuna di esse, singolarmente o in combinazione, è specifica della malattia. Alcune caratteristiche, tuttavia, sono altamente suggestive di AD.

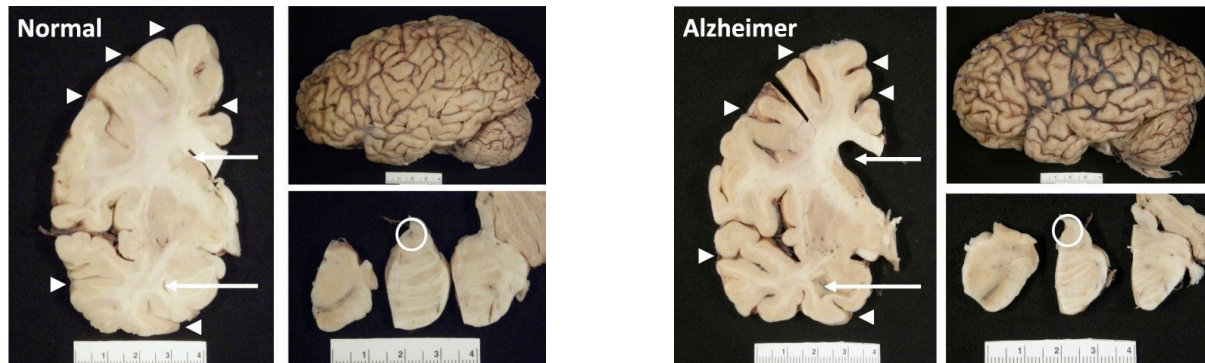
Il cervello affetto da Alzheimer mostra spesso atrofia corticale di grado almeno moderato, particolarmente evidente nelle cortece associative multimodali e nelle strutture del lobo limbico. Le cortece frontali e temporali presentano frequentemente spazi sulcali più ampi dovuti all'atrofia dei giri corticali, mentre le cortece motorie primarie e somatosensoriali risultano generalmente preservate [67]. Recenti studi di imaging funzionale hanno evidenziato anche atrofia nelle regioni corticali posteriori, in particolare nel precuneo e nel giro cingolato posteriore [70,71].

Questa atrofia è spesso associata a dilatazione dei corni frontali e temporali dei ventricoli laterali e a una riduzione del peso cerebrale nella maggior parte dei pazienti (Fig. 9). Va sottolineato che nessuna di queste caratteristiche macroscopiche è esclusiva dell'AD; persone clinicamente normali possono presentare atrofia corticale moderata, soprattutto nei lobi frontali, con riduzione del volume soprattutto della sostanza bianca [67].

Un'altra manifestazione tipica è l'atrofia mediale del lobo temporale, che coinvolge amigdala e ippocampo, spesso associata a dilatazione del corno temporale. Questa caratteristica, pur essendo frequente nell'AD, può comparire anche in altre condizioni legate all'invecchiamento, come la sclerosi ippocampale o la malattia delle granuli argirofile.

Infine, è comune osservare la perdita di pigmentazione da neuromelanina nel locus coeruleus [67]. Nessuna di queste osservazioni è sufficiente da sola per diagnosticare

l'AD, ma nel loro insieme possono supportare fortemente la diagnosi, soprattutto in assenza di alterazioni macroscopiche tipiche di altre malattie neurodegenerative.



**Figura 9.** Confronto macroscopico tra cervello normale e cervello affetto da malattia di Alzheimer. Nel campione patologico si osserva una marcata atrofia corticale, con assottigliamento dei giri cerebrali e ampliamento dei solchi, associati a una riduzione del volume complessivo dell'encefalo. Particolarmente evidente è la perdita di tessuto nelle regioni temporali e ippocampali, correlata al progressivo deterioramento delle funzioni cognitive e della memoria tipico della patologia.

### 3.3.1 Meccanismo

L'Alzheimer è una malattia complessa, caratterizzata da un'interazione intricata tra deposizione di placche di  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), alterazioni delle proteine tau, infiammazione cronica, disfunzioni sinaptiche, stress ossidativo e fattori genetici e ambientali. Le placche di  $A\beta$  si formano quando i peptidi derivati dalla proteina precursore dell'amiloide (APP) vengono generati attraverso l'azione coordinata delle secretasi  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ . Il primo passaggio prevede la scissione dell'APP da parte della  $\beta$ -secretasi BACE1, che produce frammenti C-terminali di 89 o 99 amminoacidi. Successivamente, la  $\gamma$ -secretasi, comprendente le preseniline 1 e 2, taglia questi frammenti producendo le isoforme  $A\beta$ 1-40 e  $A\beta$ 1-42 [72]. Quest'ultima, meno solubile e più incline all'aggregazione, tende a formare placche che si accumulano nei tessuti cerebrali. La produzione e l'accumulo di  $A\beta$ 1-42 possono essere amplificati da mutazioni nei geni APP, PS1, PS2 o APOE4 e da alterazioni nei livelli di neuropeptidi come CRH, somatostatina, neuropeptide Y e angiotensina II, che influenzano la scissione dell'APP e il metabolismo delle proteine amiloidi [72]. Questi aggregati, non

solo interferiscono con la plasticità sinaptica, ma stimolano anche una risposta immunitaria e infiammatoria locale, con l'attivazione delle microglia e la produzione di citochine pro-infiammatorie, che a lungo termine causano danno neuronale e apoptosi [73].

Parallelamente, le proteine tau, essenziali per la stabilità dei microtubuli e per il mantenimento della struttura citoscheletrica, subiscono iperfosforilazione in seguito all'azione di chinasi come Fyn, GSK3 $\beta$  e CDK5. L'A $\beta$  può innescare questo processo attivando calpaina e alterando l'attivatore p35 di CDK5: l'aumento del calcio intracellulare provoca la scissione di p35 in p25, che iperattiva CDK5 e favorisce la fosforilazione eccessiva di tau [74]. La tau iperfosforilata perde la capacità di stabilizzare i microtubuli e tende ad aggregarsi, formando grovigli neurofibrillari (NFT) che compromettono il trasporto assonale, la trasmissione sinaptica e la funzionalità neuronale. Mutazioni nei geni tau e squilibri nelle attività delle chinasi e delle fosfatasi accentuano ulteriormente questo fenomeno, generando un circolo vizioso di degenerazione neuronale [72].

I sistemi neurotrasmettitoriali giocano un ruolo fondamentale nella progressione della malattia. Il sistema colinergico, cruciale per la memoria e la cognizione, è particolarmente vulnerabile: i neuroni colinergici del nucleo basale di Meynert accumulano placche e NFT, degenerano e alterano la permeabilità della barriera emato-encefalica, ostacolando la rimozione delle placche. Alterazioni dei recettori nicotinici (nAChR,  $\alpha 7$  e  $\alpha 4\beta 2$ ) compromettono l'integrità sinaptica, mentre squilibri tra colina acetil-transferasi e acetilcolinesterasi riducono i livelli di acetilcolina [72]. L'acetilcolinesterasi può inoltre interagire con A $\beta$ , promuovendone l'aggregazione [75]. La degenerazione dei neuroni noradrenergici nel locus coeruleus e la diminuzione dei neuroni serotoninergici del tronco encefalico compromettono plasticità sinaptica e formazione della memoria. Il glutammato, tramite recettori NMDA e AMPA, è essenziale per la plasticità sinaptica, ma la sua attivazione eccessiva provoca eccitotossicità; A $\beta$  aumenta la sensibilità dei recettori NMDA e altera i meccanismi di regolazione. Anche le interazioni tra GABA e serotonina nei

nuclei del rafe suggeriscono che modulare questi sistemi, ad esempio tramite antagonisti dei recettori 5HT<sub>6</sub>, può ridurre la produzione di A $\beta$  e migliorare la funzione cognitiva. La perdita del controllo inibitorio dei neuroni GABAergici su quelli colinergici e glutamatergici accentua il danno sinaptico, creando un quadro neurotrasmettitoriale disorganizzato che contribuisce al declino cognitivo [72].

Le placche amiloidi si formano inizialmente a livello post-sinaptico, dove la fosforilazione di tau svolge una funzione protettiva contro la tossicità di A $\beta$ . Tuttavia, quando tau diventa iperfosforilata, si diffonde progressivamente verso dendriti, soma e assoni, propagandosi tra i neuroni e determinando un deterioramento sinaptico diffuso [76]. L'infiammazione cronica rappresenta un fattore chiave: l'attivazione persistente delle microglia riduce la capacità di eliminare le placche pur mantenendo la produzione di citochine pro-infiammatorie come IL-1 $\beta$  e IL-18, prodotte tramite caspasi e inflammasoma NLRP3, il quale è in grado di riconoscere gli aggregati di A $\beta$ . Questo processo interferisce con la funzione sinaptica e promuove ulteriore accumulo di A $\beta$ . L'esposizione dei neuroni a citochine infiammatorie aumenta la produzione di ossido nitrico che stimola ulteriormente l'aggregazione di A $\beta$  e riduce la plasticità sinaptica, mentre l'attivazione di chinasi come CDK accelera la fosforilazione di tau. Altri tipi di cellule cerebrali, tra cui endoteliali e oligodendrociti, contribuiscono al quadro infiammatorio producendo molecole protettive come fractalkine, CD59 e CD200, o citochine quali IL-6 e CCL2. L'evidenza suggerisce inoltre che A $\beta$  abbia proprietà antimicrobiche e che infezioni persistenti da batteri o virus possano aumentare la deposizione di A $\beta$  e NFT, attivando ulteriormente il sistema immunitario [72].

Il ruolo dell'intestino è centrale nella malattia: l'asse cervello-intestino costituisce un canale bidirezionale in cui le alterazioni della flora intestinale possono influenzare direttamente lo stato cerebrale. La disbiosi intestinale può aumentare la produzione di acidi biliari tossici, lipopolisaccaridi e amiloidi batterici che attraversano la barriera emato-encefalica, innescando infiammazione, stress ossidativo e apoptosi neuronale. I microbi intestinali modulano la sintesi, l'assorbimento e il trasporto di serotonina,

GABA e ossido nitrico, e alterazioni di questi sistemi contribuiscono alla degenerazione neuronale [72]. Il recettore RAGE facilita l'ingresso degli amiloidi nel cervello, mentre LRP1 ne regola l'eliminazione. Malfunzionamenti di questi sistemi e l'azione di proteine simili a prioni aumentano la neuroinfiammazione. L'eccesso di citochine pro-infiammatorie e l'attivazione della via NF-kB incrementano lo stress ossidativo e favoriscono l'accumulo di A $\beta$ -42, fenomeno ulteriormente aggravato da patogeni come *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi* e *Helicobacter pylori* [72].

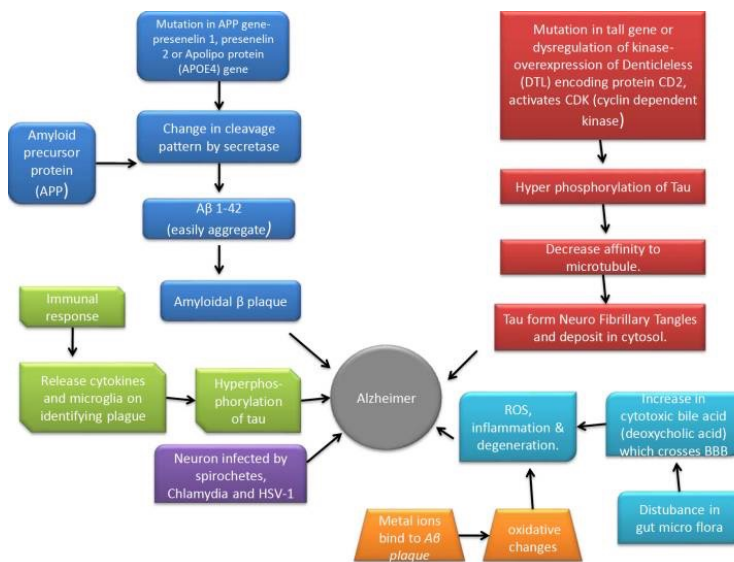
La predisposizione genetica costituisce un fattore determinante: mutazioni dei geni APOE, preseniline e APP aumentano la suscettibilità all'Alzheimer [77]. Parallelamente, stress ossidativo e disfunzioni mitocondriali accentuano la patologia: ridotta attività di citocromo c ossidasi, iperattivazione di GSK-3, accumulo di specie reattive dell'ossigeno e del nitrogeno danneggiano membrane e proteine cellulari.

L'accumulo di A $\beta$  compromette lo stoccaggio del calcio nel reticolo endoplasmatico, aumentando i livelli citosolici e favorendo la formazione di ROS e RNS [72]. L'iperattivazione dei recettori NMDA amplifica ulteriormente l'ingresso di calcio e la neurotossicità.

Infine, l'autofagia, il sistema di riciclo cellulare deputato alla degradazione di proteine e organelli danneggiati, può essere compromessa. Il processo, che prevede la nucleazione del fagoforo, la formazione dell'autofagosoma e la fusione con il lisosoma a creare l'autolisosoma, è essenziale per mantenere l'omeostasi cellulare. Tuttavia, proteine come presenilina 1, stress ossidativo e grovigli neurofibrillari di tau, possono interferire con questa funzione, favorendo l'accumulo di sostanze tossiche e contribuendo alla progressione della malattia [78].

In sintesi, l'Alzheimer emerge come il risultato di una rete complessa di meccanismi interconnessi: la deposizione di A $\beta$  e tau, la disfunzione dei sistemi neurotrasmettitoriali, l'infiammazione cronica, lo stress ossidativo, le alterazioni del microbiota intestinale, le mutazioni genetiche e il malfunzionamento dei sistemi di riciclo cellulare, contribuiscono congiuntamente al deterioramento cognitivo e alla

neurodegenerazione progressiva. La comprensione integrata di questi meccanismi è essenziale per sviluppare strategie terapeutiche più efficaci, che agiscano simultaneamente su più target molecolari, cellulari e sistemici.



**Figura 10.** Lo schema illustra i principali meccanismi coinvolti nella patogenesi della malattia di Alzheimer, mostrando come mutazioni genetiche e disfunzioni proteiche ( $\beta$ -amiloide e tau) portino alla formazione di placche e grovigli neurofibrillari. Questi processi innescano risposte immunitarie, stress ossidativo e infiammazione, contribuendo alla degenerazione neuronale. Inoltre, fattori ambientali e metabolici, come disturbi della flora intestinale e accumulo di acidi biliari citotossici, possono amplificare il danno neuronale.

### 3.3.2 Approcci terapeutici farmacologici

La malattia di Alzheimer rappresenta la forma più comune di demenza ed è caratterizzata da un progressivo deterioramento delle funzioni cognitive, associato a disturbi comportamentali e della sfera emotiva. Dal punto di vista terapeutico, le opzioni farmacologiche attualmente disponibili sono prevalentemente sintomatiche e non consentono di arrestare o invertire il processo neurodegenerativo sottostante. Tuttavia, esse svolgono un ruolo rilevante nel rallentare la progressione dei sintomi e nel migliorare temporaneamente la qualità della vita del paziente.

Le principali strategie farmacologiche si basano su due classi di farmaci: gli inibitori dell'acetilcolinesterasi e gli antagonisti dei recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) [72]. L'impiego di queste molecole deriva dalla comprensione dei principali meccanismi neurochimici coinvolti nella patogenesi della malattia, in particolare il deficit del sistema colinergico e l'alterazione della trasmissione glutammatergica.

Gli inibitori dell'acetilcolinesterasi, tra cui donepezil, rivastigmina e galantamina, rappresentano il trattamento di prima linea nelle fasi iniziali e moderate della malattia. Questi farmaci agiscono inibendo l'enzima acetilcolinesterasi, responsabile della degradazione dell'acetilcolina a livello sinaptico, determinando così un aumento della concentrazione e della durata d'azione di questo neurotrasmettitore. Il potenziamento della trasmissione colinergica consente un miglioramento delle funzioni cognitive, in particolare della memoria e dell'attenzione, sebbene l'effetto sia generalmente modesto e temporaneo. Dal punto di vista clinico, tali farmaci possono contribuire anche a stabilizzare i sintomi comportamentali, come apatia e disorientamento [72,79].

Nonostante i benefici, l'utilizzo degli inibitori dell'acetilcolinesterasi è spesso limitato dalla comparsa di effetti indesiderati, prevalentemente a carico dell'apparato gastrointestinale, tra cui nausea, vomito e diarrea. Possono inoltre verificarsi effetti cardiovascolari, come bradicardia, che richiedono un attento monitoraggio, soprattutto nei pazienti anziani con comorbidità. La risposta al trattamento è variabile e tende a ridursi con la progressione della malattia, riflettendo la perdita progressiva dei neuroni colinergici.

Nelle fasi moderate e avanzate della malattia, può essere impiegata la memantina, un antagonista non competitivo dei recettori NMDA. Questo farmaco agisce modulando la trasmissione glutammatergica, prevenendo l'eccessiva attivazione dei recettori NMDA da parte del glutammato [80]. Tale iperattivazione è responsabile di fenomeni di eccitotossicità, che contribuiscono al danno neuronale e alla morte cellulare. La memantina consente quindi di proteggere i neuroni da questi effetti dannosi, contribuendo al mantenimento delle funzioni cognitive residue e alla riduzione dei disturbi comportamentali, come agitazione e aggressività.

Un aspetto rilevante della terapia farmacologica è rappresentato dalla possibilità di utilizzare una combinazione di inibitori dell'acetilcolinesterasi e memantina, soprattutto nelle fasi più avanzate. Questo approccio mira a sfruttare meccanismi d'azione complementari, potenziando l'efficacia complessiva del trattamento [80].

Tuttavia, anche in questo caso, i benefici risultano limitati e non modificano il decorso della malattia.

Oltre ai farmaci specifici per il declino cognitivo, la gestione farmacologica dell'Alzheimer include spesso il trattamento dei sintomi neuropsichiatrici associati, come depressione, ansia, agitazione e disturbi del sonno. A tal fine possono essere utilizzati antidepressivi, ansiolitici e, in alcuni casi, antipsicotici [80]. Tuttavia, l'uso di questi ultimi deve essere attentamente valutato a causa del rischio di effetti avversi significativi, tra cui eventi cardiovascolari e aumento della mortalità nei pazienti anziani con demenza.

Un limite importante della terapia farmacologica è rappresentato dalla barriera emato-encefalica, che ostacola il passaggio di molte molecole al sistema nervoso centrale, riducendone l'efficacia. Questo aspetto rappresenta una delle principali sfide nello sviluppo di nuovi farmaci, insieme alla complessità dei meccanismi patogenetici della malattia [79].

Negli ultimi anni, la ricerca si è orientata verso lo sviluppo di terapie *disease-modifying*, volte a intervenire direttamente sui meccanismi alla base della malattia, come l'accumulo di beta-amiloide e la formazione di grovigli neurofibrillari di proteina tau. Tra queste strategie rientrano anticorpi monoclonali diretti contro la beta-amiloide che mirano a favorirne la rimozione dal cervello. Tuttavia, i risultati clinici ottenuti finora mostrano benefici limitati e sono spesso associati a effetti collaterali, evidenziando la necessità di ulteriori approfondimenti [72].

In conclusione, la terapia farmacologica della malattia di Alzheimer rappresenta uno strumento fondamentale per la gestione dei sintomi, ma presenta limiti significativi in termini di efficacia e durata degli effetti. Per questo motivo, l'approccio terapeutico deve essere necessariamente multidimensionale, integrando trattamenti farmacologici e interventi non farmacologici, con l'obiettivo di rallentare la progressione del declino cognitivo e migliorare la qualità della vita del paziente.

### 3.3.3 Musicoterapia

Uno dei principali effetti benefici della musica sui pazienti con Alzheimer sembra riguardare la stimolazione della neurogenesi, ossia la produzione di nuovi neuroni e della neuroplasticità, cioè la capacità del cervello di modificare la propria struttura attraverso la formazione di nuove sinapsi, la ramificazione degli assoni e la mielinizzazione delle fibre nervose. Questi processi avvengono lungo tutto l'arco della vita. In particolare, il giro dentato dell'ippocampo continua a generare nuovi neuroni che migrano principalmente verso altre regioni dell'ippocampo [81]. Alcune evidenze indicano che le emozioni suscitate dalla musica possono attivare la parte anteriore dell'ippocampo, suggerendo che tale attivazione possa stimolare anche la neurogenesi [82]. Nei pazienti con Alzheimer, questo fenomeno potrebbe rallentare l'atrofia dell'ippocampo anteriore e, in alcuni casi, persino invertire parzialmente la riduzione del volume ippocampale. Il mantenimento dell'integrità ippocampale attraverso la stimolazione musicale potrebbe dunque favorire sia le funzioni mnemoniche, sia l'umore. Non è da trascurare, inoltre, che l'ippocampo anteriore sembrerebbe avere un ruolo cruciale nelle emozioni legate al legame sociale e la musica, soprattutto quando vissuta in contesti condivisi come nella musicoterapia attiva, rappresenta uno strumento potente per favorire la comunicazione, la coordinazione motoria, la cooperazione e la coesione sociale. Questi effetti sociali della musica potrebbero avere anche un significato evolutivo, essendo stati utili per la sopravvivenza e l'adattamento delle comunità umane [81].

Un secondo meccanismo, attraverso cui la musica può influire positivamente sui pazienti con Alzheimer, riguarda la stimolazione del sistema dopaminergico. Oltre ad attivare l'ippocampo, la musica è in grado di attivare la rete di ricompensa cerebrale [82] che include il percorso dopaminergico mesolimbico dove, neuroni dopaminergici del mesencefalo proiettano nel corpo striato ventrale, compreso il nucleo accumbens. Le esperienze musicali piacevoli aumentano la disponibilità di dopamina nel nucleo accumbens mentre l'uso di antagonisti dopaminergici riduce la percezione di piacere derivante dalla musica. Poiché la dopamina non è importante solo per la ricompensa,

ma anche per la regolazione dei movimenti, e la sua diminuzione è associata sia all'invecchiamento cognitivo sia alla malattia di Alzheimer, la stimolazione dopaminergica attraverso la musica potrebbe contribuire a prevenire il declino cognitivo legato all'età [83]. Alcuni studi supportano questa ipotesi: la stima dell'età cerebrale di musicisti professionisti e amatori risultava inferiore all'età anagrafica, suggerendo un effetto "ringiovanente" probabilmente legato al rilascio di dopamina durante l'attività musicale [84]. Questi risultati si allineano con osservazioni secondo cui la pratica musicale costante è associata a un rischio ridotto di sviluppare demenza e decadimento cognitivo lieve.

Inoltre, la musica può esercitare un effetto positivo sui processi infiammatori. Le emozioni evocate dalla musica sono in grado di ridurre lo stress e indurre cambiamenti fisiologici tramite l'attivazione del sistema nervoso autonomo. Infine, la musica può modulare la risposta neuroendocrina allo stress e influenzare l'attività del sistema immunitario, ad esempio regolando il rilascio di citochine [81]. Questo aspetto è particolarmente rilevante in Alzheimer, in cui una risposta immunitaria sostenuta nel cervello, rappresenta uno dei meccanismi patologici principali. Pertanto, la modulazione positiva dell'attività immunitaria, attraverso la musica, potrebbe contribuire a ridurre la neurodegenerazione e a proteggere le funzioni cerebrali nei pazienti affetti da questa malattia [81].

### **3.4 Diabete mellito**

Il diabete mellito rappresenta una delle principali sfide sanitarie a livello globale, con un impatto in costante crescita sia sul piano epidemiologico, sia su quello socio-economico. All'inizio degli anni 2000 la prevalenza mondiale era stimata intorno ai 150 milioni di persone [85]. Nel 2017 il numero di soggetti affetti ha raggiunto circa 425 milioni e le proiezioni indicano che potrebbe arrivare a circa 629 milioni entro il 2045 [86]. Questo andamento evidenzia una crescita continua della malattia, strettamente legata all'invecchiamento della popolazione, all'urbanizzazione e ai cambiamenti dello stile di vita. Il diabete mellito di tipo 2 rappresenta circa il 90–95%

di tutti i casi di diabete [85]. La caratteristica clinica fondamentale della patologia è l'iperglicemia, ossia l'aumento persistente della concentrazione di glucosio nel sangue, che nel tempo determina danni progressivi a diversi organi e apparati.

Nei Paesi industrializzati il diabete costituisce una patologia particolarmente diffusa e onerosa. Negli Stati Uniti, ad esempio, oltre il 10% della popolazione adulta è affetto da diabete, mentre circa un quarto dei casi rimane non diagnosticato [85]. A questi si aggiunge una quota ancora più ampia di individui con prediabete. Si stima che oltre un terzo degli adulti presenti alterazioni della regolazione glicemica, tra cui l'alterata glicemia a digiuno e la ridotta tolleranza al glucosio. Nel loro insieme, queste condizioni vengono definite disglycemia e rappresentano uno stato metabolico ad alto rischio di progressione verso il diabete mellito di tipo 2 e verso le malattie cardiovascolari [85].

La concomitanza di disglycemia, obesità, dislipidemia e ipertensione arteriosa definisce la sindrome metabolica, una condizione complessa caratterizzata da molteplici alterazioni metaboliche e cliniche interconnesse. La prevalenza della sindrome metabolica aumenta con l'età e può superare il 40% nella popolazione anziana [85]. Tra i principali fattori di rischio per lo sviluppo del diabete emerge l'obesità, definita da un indice di massa corporea pari o superiore a  $30 \text{ kg/m}^2$ , fortemente associata all'insulino-resistenza e alla progressiva disfunzione delle cellule  $\beta$  pancreatiche [85]. A livello globale, oltre 650 milioni di adulti risultano obesi e l'aumento dei tassi di obesità, insieme alla diffusione di stili di vita sedentari, contribuisce in modo determinante alla crescente incidenza del diabete.

Oltre all'impatto clinico, il diabete comporta un rilevante carico economico per i sistemi sanitari. Si stima che circa il 12% della spesa sanitaria globale sia destinato alla gestione del diabete e delle sue complicanze [86]. I costi sanitari dei soggetti diabetici risultano in media da due a tre volte superiori rispetto a quelli della popolazione non diabetica. Le conseguenze della malattia sono legate soprattutto alle complicanze croniche, che incidono profondamente su morbilità, disabilità e mortalità. Il diabete rappresenta infatti una delle principali cause di cecità acquisita

nell'adulto, di insufficienza renale terminale e di amputazioni non traumatiche degli arti inferiori. Inoltre, i soggetti diabetici presentano un rischio circa doppio di sviluppare malattie cardiovascolari e cerebrovascolari rispetto alla popolazione generale e tali patologie rappresentano la principale causa di morte nei pazienti diabetici [86].

Le evidenze scientifiche dimostrano che un controllo metabolico ottimale è essenziale per prevenire o ritardare l'insorgenza delle complicanze. In particolare, il mantenimento di livelli glicemici adeguati, la gestione rigorosa della pressione arteriosa, la riduzione del colesterolo LDL e l'impiego appropriato di terapie antiaggreganti, sono in grado di ridurre in modo significativo il rischio cardiovascolare e microvascolare [85]. Studi clinici hanno evidenziato che una riduzione dell'emoglobina glicata dell'1% si associa a una diminuzione rilevante del rischio di complicanze microvascolari [87]. Ne deriva l'importanza di un approccio terapeutico globale, precoce e multidisciplinare, basato, non solo sul controllo della glicemia, ma anche sulla correzione dei fattori di rischio modificabili, sull'educazione terapeutica e sulla promozione di stili di vita salutari. Un intervento integrato e continuativo rappresenta quindi una strategia fondamentale per migliorare la prognosi a lungo termine e ridurre l'impatto complessivo del diabete sulla salute pubblica, soprattutto alla luce dell'ulteriore aumento previsto dei casi a livello mondiale entro il 2045.

### **3.4.1 Fisiopatologia e criteri di diagnosi**

Il diabete mellito comprende un gruppo eterogeneo di patologie metaboliche caratterizzate da iperglicemia cronica, conseguente a una ridotta secrezione insulinica, a una diminuita sensibilità dei tessuti all'insulina o a entrambe le condizioni [85]. Le alterazioni metaboliche non riguardano esclusivamente il metabolismo glucidico, ma interessano anche quello lipidico e proteico, determinando, nel tempo, danni progressivi a organi e sistemi, in particolare a carico di occhi, reni, sistema nervoso, cuore e vasi sanguigni.

La maggior parte dei casi di diabete rientra in due categorie principali: il diabete di tipo 1 e il diabete di tipo 2. Il diabete di tipo 1 è generalmente conseguenza di un processo autoimmune che determina la distruzione delle cellule  $\beta$  pancreatiche, con conseguente carenza assoluta di insulina e necessità di terapia sostitutiva [88]. Sebbene l'esordio clinico possa apparire improvviso, la perdita funzionale delle cellule  $\beta$  avviene in modo progressivo. Il diabete di tipo 2, più frequente, è caratterizzato principalmente da resistenza all'insulina associata a una risposta secretoria insulinica inadeguata [89]. Tale resistenza è frequentemente correlata a obesità, inattività fisica e invecchiamento e contribuisce allo sviluppo di iperglicemia, dislipidemia e ipertensione. La malattia si manifesta soprattutto quando la capacità del pancreas di compensare la resistenza insulinica risulta compromessa, con conseguente riduzione progressiva della funzione delle cellule  $\beta$  e, nei casi più avanzati, necessità di terapia insulinica anche nel diabete di tipo 2 [85].

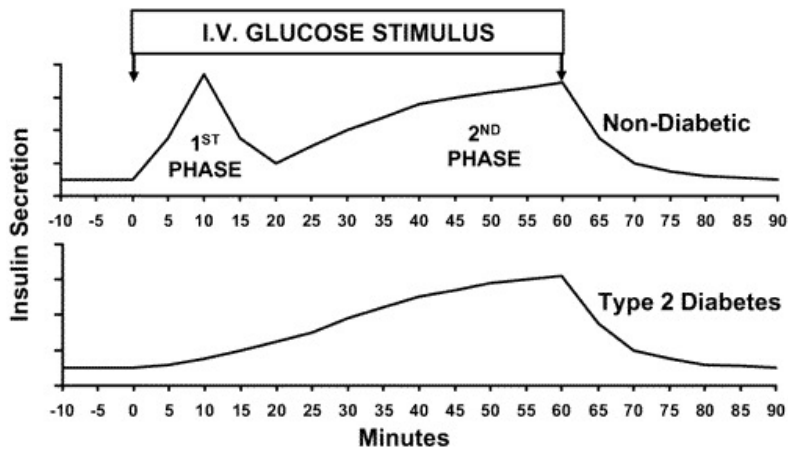
Alla base delle alterazioni metaboliche vi è una ridotta efficacia dell'insulina nei tessuti bersaglio, dovuta a secrezione insulinica insufficiente e/o a una risposta tissutale inadeguata lungo i complessi meccanismi della sua azione. L'andamento metabolico giornaliero può essere suddiviso in due fasi principali: lo stato basale o di digiuno, che si verifica durante la notte e tra un pasto e l'altro e lo stato post-prandiale successivo all'assunzione di cibo. L'iperglicemia nello stato basale è principalmente dovuta a un'eccessiva produzione epatica di glucosio, conseguente sia alla perdita della prima fase di secrezione insulinica, sia alla ridotta sensibilità epatica all'insulina, determinando valori di glicemia a digiuno superiori a 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Nella fase post-prandiale, l'iperglicemia deriva dall'aumentato assorbimento intestinale di glucosio e dalla ridotta capacità dei tessuti periferici (in particolare muscolo scheletrico e tessuto adiposo) di utilizzarlo efficacemente, portando a valori di glicemia a due ore dal pasto superiori a 200 mg/dL (11,1 mmol/L) [85].

Per la diagnosi di diabete mellito, i criteri attualmente raccomandati comprendono: due valori di glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dL (7,0 mmol/L), due valori di glicemia post-prandiale a due ore dal carico orale di 75 g  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L) o due

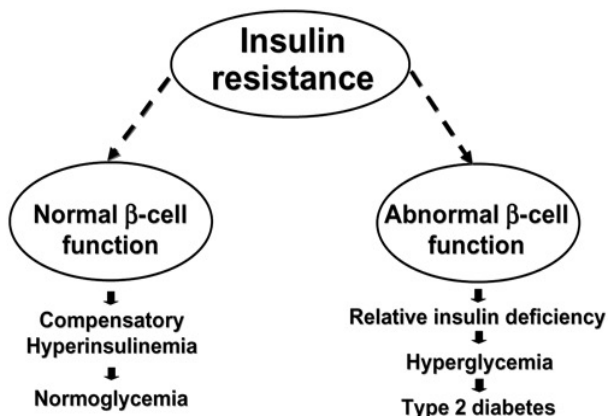
rilevazioni casuali di glicemia  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L). Tra i test disponibili, la glicemia a digiuno, rappresenta il parametro di riferimento per la sua facilità di esecuzione, la riproducibilità e la capacità predittiva delle complicanze croniche del diabete [87].

Negli ultimi anni, l'emoglobina glicata (HbA1c) ha assunto un ruolo crescente nel monitoraggio del controllo glicemico nei pazienti già diagnosticati. L'HbA1c riflette la quota di glucosio legata in modo stabile all'emoglobina e fornisce una stima dell'andamento glicemico degli ultimi due-tre mesi. I livelli di emoglobina glicata mostrano una correlazione con le complicanze cliniche del diabete, simile a quella osservata con la glicemia a digiuno o post-prandiale e la raccolta del campione non è influenzata dall'assunzione di cibo. Nonostante questi vantaggi, l'HbA1c non è stata inclusa come criterio diagnostico internazionale a causa della mancanza di standardizzazione dei test e dei valori di riferimento, nonché della limitata disponibilità nelle aree con risorse sanitarie ridotte [87]. In contesti selezionati, tuttavia, un valore di HbA1c superiore di circa 1% rispetto al limite superiore dell'intervallo di riferimento può indicare la presenza di diabete mellito, con specificità del 98%. Soggetti con valori prossimi alla norma possono essere considerati a rischio elevato e beneficiari di interventi comportamentali, come counseling dietetico e attività fisica, con successivo monitoraggio dell'HbA1c [87].

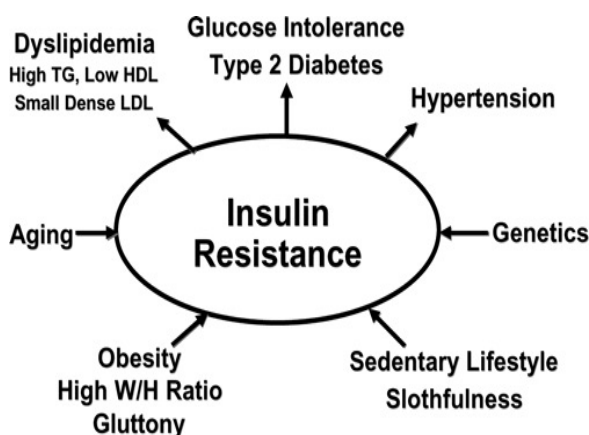
Nel complesso, la comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base del diabete mellito e dei valori diagnostici consente di individuare bersagli terapeutici efficaci, volti a migliorare la secrezione insulinica, incrementare la sensibilità tissutale all'ormone e ridurre la produzione epatica di glucosio, con l'obiettivo di mantenere un adeguato controllo glicemico e prevenire le complicanze croniche della malattia.



**Figura 11.** I modelli di risposta secretoria dell'insulina in seguito a un'infusione endovenosa continua di glucosio evidenziano differenze significative tra soggetti sani e soggetti con diabete di tipo 2. In condizioni fisiologiche si osserva una risposta bifasica: una prima fase rapida e precoce, caratterizzata da un'immediata liberazione di insulina, seguita da una seconda fase più lenta e prolungata, che mantiene il controllo dei livelli glicemici nel tempo. Nel diabete di tipo 2, invece, questo profilo risulta alterato. La prima fase di secrezione insulinica è marcatamente ridotta o assente, mentre la seconda fase appare attenuata e insufficiente a compensare la resistenza all'insulina. Questa compromissione della risposta secretoria contribuisce allo sviluppo e al mantenimento dell'iperglicemia tipica della malattia.



**Figura 12.** Schema illustrativo del doppio difetto alla base della comparsa del diabete mellito di tipo 2: la presenza di insulino-resistenza accompagnata da una ridotta funzionalità delle cellule β pancreatiche, non adeguata a compensare l'aumentata richiesta di insulina.



**Figura 13.** Cause e implicazioni dell'insulino-resistenza. Questa condizione può insorgere in associazione all'obesità, soprattutto di tipo viscerale, alla scarsa attività fisica e all'avanzare dell'età, verosimilmente anche per la progressiva riduzione della massa muscolare (sarcopenia); in alcuni soggetti può inoltre essere presente una componente di predisposizione genetica. Le principali conseguenze dell'insulino-resistenza comprendono l'iperglicemia e la possibile evoluzione verso il diabete mellito di tipo 2, l'incremento dei valori pressori — che nei soggetti geneticamente suscettibili può sfociare in ipertensione arteriosa — e alterazioni del profilo lipidico caratterizzate da aumento dei trigliceridi, riduzione del colesterolo HDL e presenza di particelle di LDL piccole e dense, tipiche di un quadro lipidico aterogeno.

### **3.4.2 Diabete mellito di tipo 1 (IDDM)**

Il diabete mellito di tipo 1 è una malattia autoimmune cronica caratterizzata dalla progressiva distruzione delle cellule  $\beta$  delle isole di Langerhans, responsabili della sintesi e del rilascio di insulina. Tale deficit insulinico conduce a un'impossibilità dell'organismo di regolare adeguatamente i livelli di glucosio nel sangue e può manifestarsi a qualsiasi età, sebbene sia più comune nei bambini e nei giovani adulti. La patogenesi dell'IDDM è complessa e multifattoriale, risultante dall'interazione tra fattori genetici e ambientali. Studi genetici hanno evidenziato che determinati antigeni leucocitari umani (HLA), come HLA-B8, B15, DW3 e DW4, conferiscono una maggiore suscettibilità alla malattia, probabilmente modulando la risposta immunitaria a stimoli esterni [90]. Tra i fattori ambientali, infezioni virali come Coxsackie B-4, rosolia, parotite ed Epstein-Barr, così come l'esposizione a sostanze chimiche  $\beta$ -citotossiche (ad es. streptozotocina e alloxan), sono stati associati all'insorgenza o all'accelerazione della distruzione delle cellule  $\beta$  [90].

Le prime alterazioni morfologiche nel pancreas si manifestano con insulite, un infiltrato infiammatorio peri- o intransulare costituito principalmente da linfociti e monociti che riflette, sia la natura autoimmune, sia la possibile risposta a agenti tossici o infettivi. In molti pazienti, sono presenti anticorpi contro le cellule delle isole pancreatiche, confermando il ruolo del meccanismo autoimmune nella patogenesi della malattia [90]. L'IDDM appare quindi eterogeneo, con varianti della malattia caratterizzate da diversa intensità della risposta immunitaria e diversa predisposizione genetica.

Il trattamento della malattia richiede la somministrazione quotidiana di insulina, spesso combinando formulazioni a lunga durata d'azione con insulina rapida somministrata prima dei pasti principali, al fine di riprodurre i normali ritmi fisiologici della secrezione insulinica e mantenere una glicemia stabile [90]. La gestione dell'alimentazione e l'attività fisica regolare rappresentano componenti fondamentali della terapia, migliorando l'utilizzazione del glucosio e riducendo il rischio di episodi ipoglicemici o iperglicemici. Recenti ricerche sull'immunoterapia mirano a modulare la risposta autoimmune e proteggere le cellule  $\beta$  ancora funzionali, aprendo la

possibilità di prevenire o rallentare la progressione della malattia in pazienti a rischio o recentemente diagnosticati [90].

### **3.4.3 Diabete mellito di tipo 2 (NIDDM)**

Il diabete mellito di tipo 2, noto anche come diabete non insulinodipendente, è una malattia metabolica caratterizzata da iperglicemia in presenza di livelli normali o elevati di insulina circolante, indicando una compromissione dei meccanismi di azione dell'insulina a livello dei tessuti periferici e, in alcuni casi, una risposta blanda o ritardata delle cellule  $\beta$  pancreatiche. Studi su gemelli monozigoti hanno dimostrato che, se uno dei due sviluppa la malattia, l'altro ha un'alta probabilità di svilupparla a sua volta, evidenziando una forte componente genetica [90]. Tuttavia, fattori come sovrappeso, obesità, dieta ipercalorica e sedentarietà contribuiscono in modo determinante allo sviluppo della malattia, sottolineando la natura multifattoriale del NIDDM [90].

La patogenesi del NIDDM è complessa e multifattoriale. La resistenza insulinica è un tratto distintivo e può derivare da una ridotta concentrazione di recettori insulinici sulle membrane cellulari o da alterazioni nei meccanismi post-recettoriali che regolano l'assorbimento del glucosio nei muscoli e nel tessuto adiposo, nonché l'inibizione della produzione epatica di glucosio. L'eccesso calorico e l'obesità determinano una "*down-regulation*" dei recettori insulinici, riducendo la sensibilità dei tessuti all'insulina, mentre la restrizione calorica e l'esercizio fisico aumentano il numero e l'affinità dei recettori [90]. In aggiunta, altre condizioni fisiologiche o patologiche, come l'elevata concentrazione di glucocorticoidi, uremia, malattie epatiche croniche o la presenza di anticorpi contro i recettori insulinici in patologie rare, possono aggravare la resistenza insulinica.

Le cellule  $\beta$  pancreatiche nei pazienti con NIDDM mostrano una secrezione di insulina ritardata o ridotta in risposta al glucosio, sebbene la risposta a stimoli non glucidici possa essere conservata. Questo difetto può essere ulteriormente compromesso da alcuni farmaci, come diuretici tiazidici, fenitoina e beta-bloccanti,

che riducono la capacità secretoria delle cellule  $\beta$ , mentre farmaci inibitori delle prostaglandine possono favorire un aumento della secrezione insulinica [90]. La combinazione di difetti a livello delle cellule  $\beta$  e della resistenza insulinica nei tessuti periferici è generalmente responsabile dell'iperglicemia osservata nei pazienti con NIDDM.

Il trattamento del NIDDM si basa principalmente sulla gestione dello stile di vita, comprendente la riduzione calorica, in particolare nei soggetti sovrappeso e l'esercizio fisico regolare, che migliorano la sensibilità dei tessuti all'insulina e facilitano il controllo glicemico. Le modifiche dietetiche non devono concentrarsi sulla restrizione totale dei carboidrati, ma piuttosto sull'uso di carboidrati complessi e alimenti ricchi di fibra, che producono minori escursioni glicemiche postprandiali [90]. Nei casi in cui il controllo glicemico non sia sufficiente con dieta e attività fisica, possono essere utilizzati farmaci ipoglicemizzanti orali, come le sulfoniluree, che stimolano la secrezione insulinica e, in alcuni casi, agiscono anche a livello periferico [91].

La prevenzione del NIDDM è strettamente legata alla gestione del peso corporeo e alla prevenzione dell'obesità, poiché anche riduzioni modeste di peso migliorano significativamente la tolleranza al glucosio e la risposta insulinica dei tessuti. Studi epidemiologici evidenziano che la prevalenza del NIDDM aumenta nei contesti di maggiore affluenza e sedentarietà e diminuisce in condizioni di ridotta disponibilità calorica, come durante periodi di razionamento. La gestione integrata dei fattori nutrizionali, dell'attività fisica e del peso corporeo rimane quindi fondamentale per ridurre l'incidenza e le complicanze del diabete mellito di tipo 2 [90].

#### **3.4.4 Diabete Gestazionale**

Il diabete gestazionale è definito come l'insorgenza di alterazioni del metabolismo glucidico, sia a digiuno sia postprandiali, durante la gravidanza, che generalmente si normalizzano dopo il parto. Tuttavia, molte donne che sviluppano questa condizione presentano un rischio aumentato di sviluppare diabete conclamato in età adulta. Durante la gravidanza, l'organismo materno sviluppa uno stato fisiologico di

resistenza insulinica, caratterizzato da iperinsulinemia relativa e da una maggiore tendenza alla chetosi, necessario per fornire al feto un flusso costante di nutrienti, soprattutto nel terzo trimestre quando l'accrescimento fetale è massimo. Questa resistenza insulinica è mediata da ormoni placentari come l'*human placental lactogen*, estrogeni, progesterone, cortisolo e prolattina, che modulano la secrezione insulinica e il metabolismo materno dei lipidi [90,92].

Quando la capacità della madre di secernere insulina non è sufficiente a compensare la resistenza insulinica, si manifesta il diabete gestazionale, generalmente nel terzo trimestre. L'iperglicemia materna espone il feto a livelli elevati di glucosio, stimolando l'iperplasia delle cellule  $\beta$  fetali e determinando iperinsulinemia fetale, che può aumentare la morbilità neonatale e favorire adiposità e macrosomia [90].

Il trattamento iniziale prevede modifiche dietetiche, con una dieta equilibrata di 2000-2500 kcal giornaliere e limitazione dei zuccheri semplici. Se i valori glicemici a digiuno superano 105 mg/dL o quelli postprandiali 120 mg/dL, si ricorre all'insulina, necessaria in circa il 10-15% dei casi. Il monitoraggio fetale in gravidanza avanzata comprende il controllo del ritmo cardiaco e dei livelli di estriolo materno, con inizio anticipato nelle gestanti a rischio, ad esempio in caso di ipertensione o pregressi aborti o parti complicati [90].

La prevenzione e il *follow-up* post-partum sono fondamentali: la maggior parte delle donne ritorna a normali valori glicemici, ma rimane suscettibile a intolleranza glucidica in presenza di stress fisico, farmacologico o metabolico. Il sovrappeso e una storia familiare di diabete aumentano il rischio di diabete gestazionale e successivo diabete conclamato [90]. Mantenere un peso corporeo ideale e adottare uno stile di vita sano, dopo la gravidanza può ritardare o prevenire l'insorgenza di diabete in età adulta. Studi indicano inoltre che il trattamento insulinico durante la gravidanza riduce l'incidenza di diabete successivo nelle donne con diabete gestazionale, sottolineando l'importanza di diagnosi precoce e monitoraggio attento [90].

## 3.4.5 Approcci farmacologici

### 3.4.5.1 IDDM

#### **Terapia insulinica e limiti degli approcci tradizionali**

La terapia sostitutiva con insulina rappresenta, da circa un secolo, il trattamento fondamentale del diabete mellito di tipo 1 (IDDM). A differenza di altre malattie autoimmuni, in cui le strategie antinfiammatorie sono centrali, nel IDDM esse non hanno avuto un ruolo primario. Negli ultimi anni, tuttavia, gli anticorpi terapeutici si sono affermati come opzione di trattamento in numerose patologie autoimmuni, tra cui artrite reumatoide, malattie infiammatorie intestinali e psoriasi, e sono generalmente classificati come terapie “*disease-modifying*” [93]. Nonostante ciò, nessuna terapia autoimmune oggi disponibile ha dimostrato un reale potenziale curativo, nemmeno nel IDDM o nel diabete autoimmune latente dell'adulto (LADA) [93].

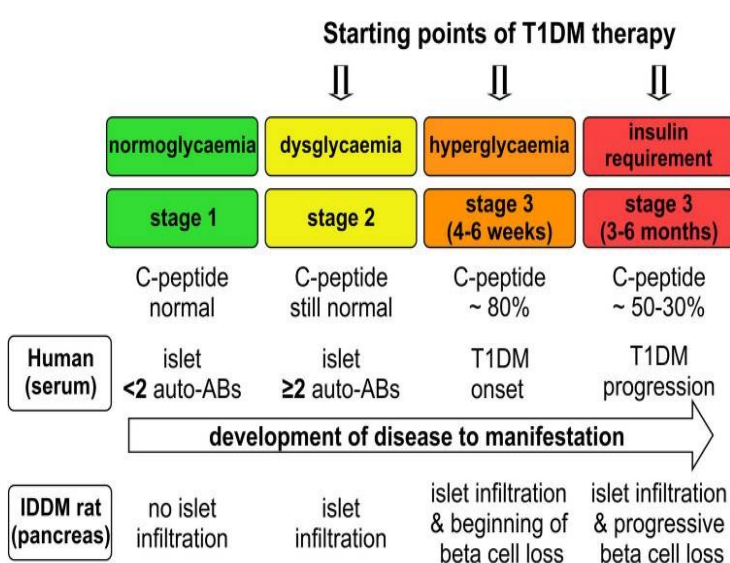
#### **Basi immunologiche, limiti della monoterapia e razionale della combinazione**

Studi sperimentali nel modello IDDM indicano che una terapia curativa richiede sia la neutralizzazione delle citochine proinfiammatorie (soprattutto TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ), sia l'eliminazione completa dell'infiltrato immunitario responsabile della distruzione delle cellule beta pancreatiche [94]. Le monoterapie con anticorpi anti-citochine o con anticorpi anti-CD3, come orelizumab e teplizumab, hanno mostrato benefici limitati, riuscendo al massimo a rallentare la progressione della malattia senza invertire il diabete conclamato. Per questo motivo sono considerate prevalentemente terapie “*disease-modifying*” piuttosto che curative [93]. Al contrario, dati preclinici mostrano che la combinazione di anticorpi anti-CD3 e anti-TNF- $\alpha$  possa eliminare l'infiltrazione immunitaria delle isole pancreatiche, preservare e rigenerare le cellule beta e normalizzare la glicemia senza necessità di insulina, soprattutto se iniziata precocemente e prima della perdita critica della massa beta [93,95]. Strategie terapeutiche potrebbero includere una somministrazione sequenziale dei due anticorpi

e, in alcuni casi, una terapia di mantenimento con fingolimod per prevenire la reinfiltrazione immunitaria. Considerata la gravità del IDDM, il rischio di complicanze acute e croniche e l'enorme impatto socioeconomico della malattia (stimato fino a un trilione di dollari di costi nell'arco della vita solo negli Stati Uniti) e lo sviluppo di terapie di combinazione con potenziale curativo, potrebbe non solo migliorare in modo sostanziale la prognosi clinica, ma anche ridurre significativamente il peso economico e sociale a lungo termine della patologia [93].

### Monitoraggio e prospettive future

Il successo terapeutico dovrebbe essere definito dal mantenimento a lungo termine della funzione beta-cellulare e da livelli stabili di C-peptide [93]. Poiché la durata dell'effetto non è ancora prevedibile, è necessario un monitoraggio metabolico continuo e lo sviluppo di biomarcatori affidabili dell'attività immunitaria nelle isole pancreatiche. La possibilità di ottenere una remissione duratura del IDDM, mediante terapie di combinazione, rappresenta una delle principali sfide e prospettive della ricerca diabetologica moderna [93].



**Figura 14.** Punti di partenza della terapia nel diabete mellito di tipo 1 (IDDM). Illustrazione delle fasi metaboliche precedenti e successive alla manifestazione clinica del diabete, con indicazione delle concentrazioni di C-peptide e della presenza di autoanticorpi anti-isola (ABs) nell'uomo, confrontate con le variazioni dell'infiltrazione di cellule immunitarie, in particolare linfociti T CD4 e CD8 e macrofagi, nelle isole pancreatiche del modello sperimentale di ratto IDDM, equivalente sperimentale del diabete mellito di tipo 1 umano.

### **3.4.5.2 NIDDM**

Negli ultimi decenni il trattamento del diabete mellito di tipo 2 ha subito una profonda evoluzione grazie allo sviluppo di nuove classi farmacologiche in grado, non solo di migliorare il controllo glicemico, ma anche di esercitare effetti favorevoli sugli esiti cardiovascolari e renali. Questo cambiamento ha portato a una visione terapeutica più ampia, orientata non esclusivamente alla riduzione della glicemia, ma anche alla prevenzione delle complicanze croniche [87]. Tuttavia, il mantenimento di un adeguato controllo metabolico rimane essenziale per prevenire sia le complicanze microvascolari, sia quelle macrovascolari.

#### **Metformina**

La metformina rappresenta tuttora il farmaco di prima scelta nel trattamento del diabete di tipo 2. Il suo meccanismo d'azione è complesso e non completamente chiarito. Tradizionalmente, il principale sito d'azione è stato identificato nel fegato, dove il farmaco riduce la produzione epatica di glucosio attraverso l'inibizione della gluconeogenesi. Evidenze più recenti suggeriscono, tuttavia, un coinvolgimento multifattoriale che include effetti a livello intestinale, modulazione del microbiota e influenze sul metabolismo energetico cellulare [91].

La metformina migliora la sensibilità insulinica periferica, riduce la glicemia senza determinare ipoglicemia significativa e favorisce una modesta riduzione del peso corporeo. Il farmaco sembra inoltre influenzare i processi mitocondriali e lisosomiali, suggerendo meccanismi d'azione più ampi che potrebbero spiegare effetti pleiotropici, inclusi benefici cardiovascolari, renali e neuroprotettivi [91].

#### **Tiazolidinedioni**

I tiazolidinedioni esercitano la loro azione attraverso l'attivazione del recettore nucleare PPAR- $\gamma$  che regola l'espressione di geni coinvolti nel metabolismo glucidico e lipidico. Tale attivazione determina un aumento della sensibilità insulinica nei tessuti periferici, in particolare nel muscolo scheletrico, nel fegato e nel tessuto adiposo [91].

Questi farmaci contribuiscono anche alla redistribuzione del tessuto adiposo e alla riduzione dell'infiammazione cronica di basso grado [91]. Possono favorire la preservazione della funzione delle cellule beta pancreatiche, ma sono associati a effetti indesiderati quali aumento ponderale, ritenzione idrica ed edema [91].

### **Inibitori della DPP-4**

Gli inibitori della dipeptidil-peptidasi-4 agiscono prolungando l'attività delle incretine endogene, in particolare GLP-1 e GIP. Questi ormoni incrementano la secrezione insulinica in maniera glucosio-dipendente e riducono la secrezione di glucagone, contribuendo al miglioramento della glicemia, soprattutto postprandiale [91].

La loro azione è fisiologicamente modulata dai livelli glicemici, il che spiega il basso rischio di ipoglicemia [91]. Inoltre, sono generalmente neutri rispetto al peso corporeo e ben tollerati.

### **Sulfaniluree**

Le sulfaniluree stimolano la secrezione insulinica attraverso il blocco dei canali del potassio ATP-dipendenti nelle cellule beta pancreatiche. Tale stimolazione avviene indipendentemente dalla glicemia, determinando una significativa riduzione dei livelli di glucosio plasmatico, ma aumentando il rischio di ipoglicemia [91].

Questi farmaci sono efficaci nel breve termine, tuttavia possono determinare esaurimento funzionale delle cellule beta, aumento ponderale e perdita progressiva di efficacia nel tempo.

### **Glinidi**

I glinidi sono secretagoghi insulinici a breve durata d'azione che agiscono su specifici recettori delle cellule beta pancreatiche, inducendo un rapido rilascio di insulina. La loro azione è principalmente postprandiale, risultando particolarmente utile nel controllo dell'iperglicemia dopo i pasti [91].

Rispetto alle sulfaniluree presentano una durata d'azione più breve e un rischio inferiore di ipoglicemia grave, sebbene possano anch'essi essere associati a incremento ponderale [91].

### **Inibitori dell'alfa-glucosidasi**

Gli inibitori dell'alfa-glucosidasi agiscono a livello intestinale rallentando l'idrolisi dei carboidrati complessi e il conseguente assorbimento del glucosio [91]. Questo determina una riduzione della glicemia postprandiale senza aumentare il rischio di ipoglicemia.

Gli effetti indesiderati più comuni sono di natura gastrointestinale, correlati alla fermentazione dei carboidrati non assorbiti [91].

### **Agonisti del recettore GLP-1**

Gli agonisti del recettore del GLP-1 mimano l'azione dell'incertina fisiologica. Stimolano la secrezione insulinica in modo glucosio-dipendente, sopprimono la secrezione di glucagone, rallentano lo svuotamento gastrico e aumentano il senso di sazietà [91].

Questi effetti determinano, non solo una riduzione significativa della glicemia, ma anche una perdita di peso. Inoltre esercitano azioni favorevoli su infiammazione, metabolismo lipidico e funzione cardiovascolare, suggerendo effetti pleiotropici che vanno oltre il controllo glicemico [91].

### **Inibitori del SGLT-2**

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 riducono la glicemia bloccando il riassorbimento del glucosio a livello del tubulo prossimale renale, favorendone l'escrezione urinaria. Questo meccanismo è indipendente dall'insulina e determina anche perdita calorica, riduzione del peso corporeo e diminuzione della pressione arteriosa.

Oltre agli effetti metabolici, questi farmaci mostrano proprietà protettive a livello cardiovascolare e renale, contribuendo a ridurre la progressione della malattia renale cronica e il rischio di scompenso cardiaco [91].

### **Terapia combinata e prospettive terapeutiche**

L'impiego combinato di farmaci con meccanismi d'azione differenti consente un controllo glicemico più efficace e una migliore protezione d'organo. In particolare, la combinazione di agonisti del GLP-1 e inibitori del SGLT-2 sembra offrire effetti complementari su metabolismo glucidico, peso corporeo e funzione cardiorenale.

L'approccio terapeutico moderno al diabete di tipo 2 si basa sulla diagnosi precoce, sull'inizio tempestivo di terapie combinate e su una progressiva personalizzazione del trattamento [91]. L'obiettivo non è esclusivamente il controllo glicemico, ma anche la prevenzione delle complicanze e la modifica del decorso della malattia, con una crescente attenzione verso strategie che possano, in futuro, avvicinarsi a un controllo metabolico ottimale e duraturo [91].

### **3.4.6 Musicoterapia**

Oltre ai trattamenti farmacologici e alle modifiche dello stile di vita, che rappresentano la base della gestione del diabete di tipo 2, negli ultimi anni si è sviluppato un crescente interesse per interventi non farmacologici in grado di supportare il benessere psicofisico dei pazienti. In questo contesto, la musicoterapia attiva emerge come una strategia innovativa e promettente, in grado di agire simultaneamente su più livelli: emotivo, cognitivo e fisiologico [96]. La musicoterapia attiva si caratterizza per il coinvolgimento diretto del paziente in attività musicali strutturate, quali il canto, la recitazione ritmica o il canto corale, affiancate dall'ascolto di musica strumentale selezionata in modo coerente e ripetitivo. Questa modalità di intervento favorisce la partecipazione, stimola l'interazione sociale e promuove un coinvolgimento emotivo più profondo rispetto all'ascolto passivo, rappresentando così un'esperienza immersiva che può modulare in modo positivo lo stress e l'umore [96].

A livello fisiologico è stato osservato come la partecipazione attiva a sessioni musicali possa ridurre i livelli di cortisolo, indicatore oggettivo di stress e migliorare la regolazione dello stato emotivo [96]. Sul piano psicologico la musica favorisce una diminuzione della percezione soggettiva dello stress, generando stati di rilassamento, calma e benessere generale [96]. La componente interattiva delle sessioni, in particolare il canto corale in modalità coordinata e partecipativa, sembra inoltre accrescere la motivazione e la soddisfazione dei pazienti, elementi fondamentali per il mantenimento della continuità e dell'aderenza all'intervento.

Sul piano cognitivo, la musicoterapia attiva può sostenere la memoria di lavoro verbale e l'attenzione focalizzata, domini che risultano frequentemente compromessi nei soggetti con diabete di tipo 2 a causa di alterazioni corticali e rallentamento neurale correlati alla malattia. La partecipazione attiva a sessioni musicali, pur richiedendo interventi più intensivi e prolungati per ottenere miglioramenti consistenti e stabili, fornisce stimoli cognitivi significativi, contribuendo al mantenimento delle funzioni esecutive e alla resilienza mentale [96]. L'esperienza dell'intervento suggerisce inoltre, che la combinazione di familiarità con i brani, ripetizione regolare e interazione di gruppo, rappresenti un fattore chiave per massimizzare gli effetti positivi sia sul piano emotivo, sia su quello cognitivo [96].

In sintesi, la musicoterapia attiva si configura come una strategia complementare efficace per il trattamento integrato del diabete di tipo 2, capace di ridurre lo stress, sostenere le funzioni cognitive e migliorare il benessere psicologico dei pazienti. Tuttavia, per consolidare questi risultati e definire protocolli ottimali in termini di durata, frequenza e contenuti musicali, sono necessari studi su larga scala e interventi più mirati, che possano chiarire le condizioni in cui la musicoterapia esercita i suoi effetti più benefici.

## 4. Cure palliative

### 4.1 Fondamenti e filosofia delle cure palliative

Le cure palliative costituiscono un modello assistenziale centrato sulla persona, orientato a migliorare la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie nel contesto di una malattia potenzialmente letale [97]. Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, esse mirano a prevenire e alleviare la sofferenza attraverso l'identificazione precoce, la valutazione accurata e il trattamento appropriato dei problemi fisici, psicologici, sociali e spirituali [97]. Tale definizione, evolutasi nel tempo, riflette un progressivo spostamento verso un approccio globale, personalizzato e accessibile, in cui la persona viene considerata nella sua interezza e non solo nella dimensione clinica della malattia.

L'evoluzione delle cure palliative ha portato allo sviluppo di discipline specialistiche, tra cui l'infermieristica e la medicina palliativa, caratterizzate da competenze cliniche avanzate e da una forte componente relazionale [97]. Le radici di questo movimento si collegano al lavoro di Cicely Saunders, fondatrice del moderno *hospice*, che ha promosso una visione dell'assistenza capace di integrare scienza e umanità [97]. Secondo questa prospettiva, la qualità delle cure nel fine vita non dipende esclusivamente dal controllo dei sintomi, ma anche dalla capacità di ascoltare, comprendere e accompagnare la persona malata con presenza autentica e rispetto della sua dignità.

In questa cornice, le cure palliative si configurano come un approccio olistico, che riconosce la multidimensionalità della sofferenza e promuove un'assistenza continua, coordinata e orientata ai bisogni individuali. Esse non si limitano alla fase terminale della malattia, ma possono essere integrate precocemente nel percorso di cura, contribuendo a migliorare l'esperienza del paziente e dei familiari lungo l'intero decorso della patologia [97].

## **4.2 Bisogno globale e accesso alle cure palliative**

Nonostante il crescente riconoscimento delle cure palliative a livello internazionale, l'accesso a tali servizi rimane ancora limitato e disomogeneo. Si stima che ogni anno circa 40 milioni di persone nel mondo necessitino di cure palliative, ma solo una minoranza riesce effettivamente a riceverle [98]. Le previsioni indicano un aumento significativo della domanda nei prossimi decenni, in relazione all'invecchiamento della popolazione, alla maggiore sopravvivenza con malattie croniche e alla crescente presenza di comorbilità [99].

Sebbene le cure palliative siano sostenute da politiche sanitarie globali e riconosciute come un diritto umano fondamentale, i finanziamenti destinati alla ricerca e allo sviluppo di tali servizi risultano storicamente limitati [100]. Questa carenza ha contribuito alla formazione di una base di evidenze ancora incompleta, con conseguenze sull'organizzazione dei servizi, sulla qualità dell'assistenza e sull'equità di accesso. In questo contesto, la definizione delle priorità di ricerca rappresenta uno strumento fondamentale per orientare l'utilizzo delle risorse disponibili, promuovere lo sviluppo di conoscenze e migliorare l'efficacia degli interventi assistenziali [98].

L'individuazione delle priorità consente, inoltre, di coinvolgere diversi stakeholder, tra cui professionisti sanitari, ricercatori, decisori politici, pazienti e caregiver, favorendo la costruzione di un'agenda scientifica condivisa e orientata ai bisogni reali. Tali processi contribuiscono a promuovere l'innovazione, a rafforzare la qualità della ricerca e a sostenere lo sviluppo di modelli assistenziali più efficaci e sostenibili [98].

## **4.3 Evoluzione delle cure palliative e complessità dei bisogni assistenziali**

L'espansione delle cure palliative negli ultimi decenni è strettamente legata all'aumento delle malattie croniche gravi e delle condizioni di fragilità [101]. Già nel 2012, negli Stati Uniti oltre 117 milioni di persone convivevano con una patologia cronica severa o terminale [102]. Questi pazienti presentano frequentemente un elevato carico di sintomi, tra cui dolore, dispnea, affaticamento e disturbi psicologici,

che incidono negativamente sulla qualità di vita e sugli esiti clinici. Accanto ai bisogni fisici emergono spesso dimensioni spirituali ed esistenziali non soddisfatte, nonché difficoltà legate al coordinamento dell'assistenza e al carico assistenziale sostenuto dai familiari [101].

Le cure palliative si propongono di rispondere a questa complessità attraverso un approccio multidimensionale, che prende in considerazione tutti i determinanti della qualità di vita. Diverse organizzazioni internazionali hanno individuato specifici ambiti di intervento, tra cui dimensioni etiche, culturali, cliniche e relazionali, come guida per garantire un'assistenza di qualità [101]. Tuttavia, non è sempre chiaro in che misura tali raccomandazioni vengano effettivamente integrate nella pratica clinica e persistono lacune nella conoscenza relative alle caratteristiche dei pazienti coinvolti, alle modalità di erogazione delle cure e alle figure professionali partecipanti [101].

#### **4.4 Evidenze sugli interventi di cure palliative**

Le ricerche condotte finora hanno evidenziato benefici significativi associati agli interventi palliativi, in particolare nel fine vita. Tra i risultati più rilevanti figurano il miglioramento del controllo dei sintomi, una maggiore pianificazione anticipata delle cure e la riduzione del carico sui caregiver [103]. Nei pazienti oncologici, inoltre, è stata osservata una diminuzione della sintomatologia, dei livelli di ansia e dei ricoveri ospedalieri [104]. Tuttavia, per alcuni esiti, come la qualità di vita complessiva e l'impatto economico, le evidenze restano ancora non definitive.

Un ambito meno esplorato riguarda la struttura degli interventi palliativi, in particolare le componenti specifiche dell'assistenza e la composizione dei team che li erogano [101]. Comprendere tali elementi è fondamentale per individuare le lacune esistenti, migliorare l'organizzazione dei servizi e promuovere interventi più efficaci e mirati.

## **4.5 Musicoterapia: evidenze e implicazioni cliniche**

Fin dagli anni Settanta, con lo sviluppo delle prime unità di cure palliative in Canada, la musicoterapia ha iniziato ad essere utilizzata come intervento di supporto per pazienti affetti da patologie gravi e in fase avanzata [105]. Nel tempo questo approccio si è progressivamente integrato nella pratica clinica palliativa, in linea con la filosofia dell'assistenza centrata sulla persona e orientata al miglioramento della qualità di vita. Tuttavia, nonostante la crescente diffusione, la letteratura scientifica evidenzia ancora una limitata disponibilità di studi metodologicamente rigorosi, tale da consentire raccomandazioni pienamente basate sull'evidenza [105].

Nel contesto delle cure palliative, la musicoterapia rappresenta un intervento complementare finalizzato al mantenimento o al miglioramento della qualità di vita del paziente e dei suoi familiari. Tra gli obiettivi principali vi sono: la riduzione del disagio fisico ed emotivo, la regolazione delle emozioni, il miglioramento della comunicazione e il sostegno alla dimensione spirituale [105]. Gli interventi includono tecniche di rilassamento, visualizzazione guidata, canto, ascolto musicale e improvvisazione, adattati alle condizioni cliniche e ai bisogni individuali della persona.

Le evidenze scientifiche disponibili suggeriscono che la musicoterapia possa produrre benefici significativi in diversi ambiti. In particolare, gli studi mostrano risultati più consistenti nella riduzione del dolore e nel miglioramento della qualità di vita [105]. Alcuni dati preliminari indicano inoltre effetti positivi sulla riduzione dell'ansia, sul benessere emotivo, sulla comunicazione, sullo stress e sulla dimensione spirituale. Tuttavia, molte revisioni sistematiche sottolineano la presenza di limiti metodologici, tra cui campioni ridotti, eterogeneità degli interventi e rischio di bias, evidenziando la necessità di ulteriori ricerche di elevata qualità [105].

Un contributo importante alla comprensione dell'efficacia della musicoterapia proviene da studi sperimentali che hanno analizzato l'impatto di interventi di rilassamento basati sulla musica in pazienti ricoverati in unità di cure palliative [105]. In uno studio randomizzato controllato, pazienti affetti prevalentemente da patologie

oncologiche avanzate sono stati assegnati a un intervento di musicoterapia oppure a un esercizio di rilassamento non musicale. L'intervento musicale, condotto da musicoterapisti qualificati, prevedeva sessioni guidate con utilizzo di suoni dal vivo e improvvisazione vocale, mentre il gruppo di controllo partecipava a un esercizio di meditazione basato sulla consapevolezza [105].

I risultati hanno evidenziato un miglioramento significativo del rilassamento percepito e del benessere soggettivo nei pazienti sottoposti a musicoterapia. Tali effetti sono stati supportati anche da indicatori fisiologici, in particolare da un aumento della variabilità della frequenza cardiaca, suggerendo una maggiore attivazione del sistema parasimpatico e una riduzione della risposta allo stress. Non sono emerse differenze significative nella percezione del dolore, probabilmente a causa dell'efficacia dei trattamenti analgesici già in atto. Entrambi i gruppi hanno mostrato un miglioramento della qualità di vita, verosimilmente attribuibile all'assistenza palliativa globale, sebbene l'effetto sia risultato leggermente maggiore nel gruppo di musicoterapia. Lo studio ha inoltre confermato la buona accettabilità dell'intervento, l'assenza di effetti indesiderati rilevanti e la sua fattibilità nel contesto clinico [105].

Nel complesso, la musicoterapia appare come un intervento complementare promettente nelle cure palliative, capace di favorire il rilassamento, migliorare il benessere e contribuire alla gestione dei sintomi. Tuttavia, la limitata robustezza metodologica di parte della letteratura e la scarsità di studi controllati su larga scala evidenziano la necessità di ulteriori ricerche [105]. In particolare, studi futuri dovrebbero adottare disegni sperimentali più rigorosi, campioni più ampi e metodologie standardizzate, oltre ad approfondire gli effetti a lungo termine e l'impatto sulle dimensioni psicologiche, spirituali ed esistenziali della persona.

L'integrazione della musicoterapia all'interno di un approccio multidisciplinare potrebbe contribuire a rafforzare il modello di cura centrato sulla persona, promuovendo un'assistenza più completa e attenta ai bisogni globali del paziente, in linea con i principi fondamentali delle cure palliative.

## **5. Musicoterapia e Telemedicina**

Negli ultimi decenni, un numero crescente di ricerche ha messo in evidenza il valore terapeutico e riabilitativo della musicoterapia nell'ambito di numerose patologie neurologiche. Gli interventi basati sulla musica sono stati progressivamente integrati nei percorsi riabilitativi con l'obiettivo di favorire il recupero delle funzioni sensorie, potenziare le capacità cognitive, ridurre i disturbi dell'umore e del comportamento e sostenere la comunicazione nei disturbi del linguaggio, come l'afasia acquisita [106,107]. L'ascolto musicale, anche in forma passiva, ha dimostrato effetti positivi su vari sintomi, tra cui dolore, ansia, depressione ed emicrania, contribuendo a una regolazione più equilibrata del sistema nervoso e a una maggiore attivazione dei meccanismi di benessere psicofisico.

Durante la pandemia di COVID-19, le restrizioni sociali e le misure di isolamento hanno imposto cambiamenti radicali nell'organizzazione dei servizi riabilitativi. I musicoterapeuti hanno dovuto riorganizzare rapidamente le proprie attività, passando da incontri in presenza a modalità a distanza [108]. Questo processo ha favorito una diffusione più ampia della telemedicina e ha portato allo sviluppo di nuove modalità di intervento digitale. In tale contesto, l'attenzione si è concentrata soprattutto sulla fattibilità, sull'accessibilità e sulle prospettive future della musicoterapia a distanza, piuttosto che sulla sola efficacia clinica [105].

Il passaggio alla musicoterapia online ha evidenziato diversi aspetti positivi. Innanzitutto, ha consentito di garantire continuità assistenziale anche nei momenti di isolamento, permettendo ai pazienti di proseguire i programmi riabilitativi senza interruzioni. Inoltre, la modalità a distanza ha migliorato l'accesso alle cure per persone con difficoltà negli spostamenti, pazienti fragili, immunocompromessi o ricoverati. La dimensione virtuale ha anche ampliato le possibilità di partecipazione, consentendo di coinvolgere persone che in condizioni normali avrebbero incontrato ostacoli logistici o geografici. Nonostante ciò, sono emerse anche numerose criticità, tra cui problemi di connessione, qualità sonora non sempre adeguata, difficoltà tecnologiche soprattutto nelle fasce di età più avanzate e la mancanza di contatto

diretto tra terapeuta e paziente, elemento spesso centrale nella relazione terapeutica [109]. Alcune tecniche basate sul movimento e sulla coordinazione ritmica si sono rivelate più difficili da applicare a distanza, soprattutto per ragioni di sicurezza e supporto fisico.

Le restrizioni legate alla pandemia hanno avuto un impatto particolarmente significativo sulle persone con demenza, accentuando isolamento, disorientamento e perdita di stimoli cognitivi. In questo scenario, diverse attività musicali svolte online, come gruppi di canto, esercizi ritmici, ascolto guidato e momenti musicali condivisi, hanno rappresentato una risorsa importante per mantenere attive le funzioni cognitive e migliorare il tono dell'umore [106]. Tali interventi hanno avuto effetti positivi non solo sui pazienti, ma anche sui caregiver, favorendo il benessere emotivo, la relazione e il senso di connessione sociale. Le modalità di erogazione sono state varie: incontri interattivi in videoconferenza, sessioni parzialmente guidate, contenuti registrati disponibili su richiesta e attività facilitate direttamente dai familiari con il supporto del terapeuta [106].

Anche nei bambini con disabilità neurologiche sono stati sperimentati programmi domiciliari basati su stimolazione multisensoriale che integravano musica, suoni, immagini e voci familiari. Questo tipo di intervento ha mostrato benefici sul ritmo sonno-veglia, sulla regolazione emotiva e sulla relazione genitore-figlio, oltre a contribuire a ridurre i livelli di stress familiare [110]. In generale, il ruolo del caregiver si è dimostrato fondamentale nella realizzazione delle attività a distanza, poiché ha facilitato la partecipazione del paziente, sostenuto l'esecuzione degli esercizi e rafforzato il legame affettivo attraverso l'esperienza musicale condivisa [106].

Sebbene il numero di ricerche disponibili sia ancora limitato, l'esperienza maturata durante la pandemia ha evidenziato il potenziale della musicoterapia in telemedicina nel superare barriere fisiche e garantire continuità assistenziale [108]. Tuttavia, restano alcune sfide rilevanti, come la qualità degli strumenti e delle risorse sonore, le difficoltà tecniche, la minore spontaneità rispetto agli incontri in presenza e l'assenza

di contatto corporeo, che rappresenta un elemento importante nella comunicazione non verbale e nella relazione terapeutica. Per questo motivo, è necessario che i professionisti sviluppino competenze specifiche nell'uso delle tecnologie digitali e che i *caregiver* ricevano adeguata formazione, soprattutto nelle attività che coinvolgono il movimento e richiedono particolare attenzione alla sicurezza [106].

In prospettiva, la musicoterapia a distanza rappresenta una valida opportunità per offrire assistenza continua alle persone con patologie neurologiche, contribuendo al miglioramento delle funzioni motorie, cognitive ed emotive e sostenendo la qualità di vita sia dei pazienti sia delle loro famiglie [106]. Sarà importante sviluppare piattaforme tecnologiche più avanzate, definire protocolli operativi chiari e standardizzati e progettare interventi personalizzati che integrino musica, stimolazione neuromotoria e contenuti significativi per ogni individuo. L'uso consapevole e strutturato della tele-musicoterapia potrà così affiancare la pratica tradizionale, ampliando le possibilità di cura e supporto anche oltre i contesti emergenziali [106].

## **6. Conclusioni**

La musicoterapia si configura oggi come una disciplina scientificamente fondata e in costante evoluzione, capace di integrare in modo armonico dimensioni biologiche, psicologiche e sociali della cura. L'analisi delle basi neurobiologiche dell'esperienza musicale ha evidenziato come la musica non rappresenti soltanto una forma di espressione artistica, ma costituisca un potente stimolo in grado di attivare estese reti cerebrali e di modulare numerosi processi fisiologici. In particolare, la regolazione di neurotrasmettitori quali dopamina, serotonina e ossitocina, insieme alla riduzione dei livelli di cortisolo, contribuisce a spiegare gli effetti positivi osservati sul benessere emotivo, cognitivo e relazionale dell'individuo.

Le evidenze cliniche disponibili dimostrano l'efficacia della musicoterapia come intervento complementare in diverse condizioni patologiche. Nei disturbi depressivi essa favorisce il miglioramento dell'umore e la riduzione dei sintomi ansioso-depressivi. Nelle malattie neurodegenerative, come il morbo di Parkinson e la malattia

di Alzheimer, contribuisce al mantenimento delle funzioni motorie, cognitive e mnemoniche, promuovendo al contempo la qualità della vita dei pazienti e dei *caregiver*. Anche nell'ambito del diabete mellito emergono risultati promettenti, soprattutto in relazione alla gestione dello stress e all'aderenza terapeutica. Un ruolo particolarmente significativo è stato inoltre riscontrato nelle cure palliative, dove la musicoterapia si dimostra uno strumento efficace nel controllo del dolore, nella riduzione dell'ansia e nel sostegno emotivo e spirituale, favorendo una presa in carico globale della persona.

L'evoluzione delle tecnologie digitali ha aperto nuove prospettive applicative, consentendo l'integrazione della musicoterapia con la telemedicina e ampliandone l'accessibilità anche in contesti territoriali o assistenziali complessi. Tale innovazione rappresenta un'opportunità significativa per garantire continuità terapeutica e personalizzazione degli interventi, pur richiedendo ulteriori studi per definirne modalità operative e standard di efficacia.

Nonostante i risultati incoraggianti, permane la necessità di approfondire la ricerca attraverso studi clinici controllati e metodologicamente rigorosi, al fine di consolidare le evidenze scientifiche, standardizzare i protocolli di intervento e favorire una più ampia integrazione della musicoterapia nei percorsi assistenziali multidisciplinari. In questa prospettiva, la collaborazione tra professionisti sanitari, ricercatori e musicoterapeuti risulta fondamentale per valorizzare pienamente il potenziale terapeutico della musica.

Nel complesso, la musicoterapia emerge come un approccio olistico e centrato sulla persona, capace di affiancare efficacemente le terapie farmacologiche tradizionali e di contribuire al miglioramento del benessere globale. La sua capacità di promuovere connessione, espressione emotiva e adattamento ai processi di malattia la rende una risorsa preziosa per una medicina sempre più umanizzata, orientata non solo alla cura della patologia, ma anche alla qualità della vita e alla dignità dell'individuo.

## Bibliografia

1. [https://www.treccani.it/enciclopedia/musicoterapia\\_\(Dizionario-di-Medicina\)/](https://www.treccani.it/enciclopedia/musicoterapia_(Dizionario-di-Medicina)/)  
Accesso: 10 Marzo 2026
2. Herholz SC, Coffey EB, Pantev C, Zatorre RJ. Dissociation of Neural Networks for Predisposition and for Training-Related Plasticity in Auditory-Motor Learning. *Cereb Cortex*. 2016; 26(7): 3125-34. doi: 10.1093/cercor/bhv138.
3. Kemper KJ, Danhauer SC. Music as therapy. *South Med J*. 2005; 98(3): 282-8. doi: 10.1097/01.SMJ.0000154773.11986.39.
4. <https://www.uniateneo.it/news/tipologie-musicoterapia> Accesso: 18 Marzo 2026
5. Altenmüller E, Schlaug G. Apollo's gift: new aspects of neurologic music therapy. *Prog Brain Res*. 2015; 217: 237-52. doi: 10.1016/bs.pbr.2014.11.029.
6. Speranza L, Pulcrano S, Perrone-Capano C, di Porzio U, Volpicelli F. Music affects functional brain connectivity and is effective in the treatment of neurological disorders. *Rev Neurosci*. 2022; 33(7): 789-801. doi: 10.1515/revneuro-2021-0135.
7. Kunikullaya UK, Pranjić M, Rigby A, Pallás-Ferrer I, Anand H, Kunnivil R, Jaschke AC. The molecular basis of music-induced neuroplasticity in humans: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2025; 175: 106219. doi: 10.1016/j.neubiorev.2025.106219.
8. Hodges, DA. Psychophysiological responses to music. In: Juslin, PN (Ed.), *Handbook of music and emotion: theory, research, applications*. Oxford University Press, Oxford, UK, 2010 pp. 279–311.
9. Salimpoor VN, Benovoy M, Larcher K, Dagher A, Zatorre RJ. Anatomically distinct dopamine release during anticipation and experience of peak emotion to music. *Nat Neurosci*. 2011; 14(2): 257-62. doi: 10.1038/nm.2726.
10. Wan CY, Zheng X, Marchina S, Norton A, Schlaug G. Intensive therapy induces contralateral white matter changes in chronic stroke patients with Broca's aphasia. *Brain Lang*. 2014; 136: 1-7. doi: 10.1016/j.bandl.2014.03.011.
11. Altenmüller E, Furuya S. Apollos Gift and Curse: Making Music as a model for Adaptive and Maladaptive Plasticity . *e-Neuroforum* 2017; 23 (2): 57-75. doi.org/10.1515/nf-2016-A054

12. Zhang Y, Chen G, Wen H, Lu KH, Liu Z. Musical Imagery Involves Wernicke's Area in Bilateral and Anti-Correlated Network Interactions in Musicians. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 17066. doi: 10.1038/s41598-017-17178-4.
13. Speranza L, di Porzio U, Viggiano D, de Donato A, Volpicelli F. Dopamine: The Neuromodulator of Long-Term Synaptic Plasticity, Reward and Movement Control. *Cells.* 2021; 10(4): 735. doi: 10.3390/cells10040735.
14. Haber SN. Neuroanatomy of reward: a view from the ventral striatum. In: Gottred JA (Ed.), *Handbook of neurobiology of sensation and reward.* CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton, USA, 2011 pp. 235–262.
15. Mallik A, Chanda ML, Levitin DJ. Anhedonia to music and mu-opioids: Evidence from the administration of naltrexone. *Sci Rep.* 2017; 7: 41952. doi: 10.1038/srep41952.
16. Blood AJ, Zatorre RJ. Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98(20): 11818-23. doi: 10.1073/pnas.191355898.
17. Salimpoor VN, van den Bosch I, Kovacevic N, McIntosh AR, Dagher A, Zatorre RJ. Interactions between the nucleus accumbens and auditory cortices predict music reward value. *Science.* 2013; 340(6129): 216-9. doi: 10.1126/science.1231059.
18. Hurtado K, Scholpa NE, Schnellmann JG, Schnellmann RG. Serotonin regulation of mitochondria in kidney diseases. *Pharmacol Res.* 2024; 203: 107154. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107154.
19. Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hörtnagl H, Voits M, Fink H, Bader M. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science.* 2003; 299(5603): 76. doi: 10.1126/science.1078197.
20. Hoyer D, 5-Hydroxytryptamine Receptors, in: Enna SJ, Bylund DB (Eds.), *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, Elsevier, New York, 2007, pp. 1–7.
21. Nichols CD, Chapter 15 - Serotonin receptors, in: Biaggioni I, Browning K, Fink G, Jordan J, Low PA, Paton JFR (Eds.), *Primer on the Autonomic Nervous System*, Fourth Edition, Academic Press, 2023, pp. 89–92.
22. Gale JD. Serotonergic mediation of vomiting. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995; 21 Suppl 1: S22-8. doi: 10.1097/00005176-199501001-00008.

- 23.Hillsley K, Grundy D. Plasticity in the mesenteric afferent response to cisplatin following vagotomy in the rat. *J Auton Nerv Syst.* 1999; 76(2-3): 93-8. doi: 10.1016/s0165-1838(99)00016-8.
- 24.Alpini G, Invernizzi P, Gaudio E, Venter J, Kopriva S, Bernuzzi F, Onori P, Franchitto A, Coufal M, Frampton G, Alvaro D, Lee SP, Marzioni M, Benedetti A, DeMorrow S. Serotonin metabolism is dysregulated in cholangiocarcinoma, which has implications for tumor growth. *Cancer Res.* 2008; 68(22): 9184-93. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2133
- 25.Soll C, Jang JH, Riener MO, Moritz W, Wild PJ, Graf R, Clavien PA. Serotonin promotes tumor growth in human hepatocellular cancer. *Hepatology.* 2010; 51(4): 1244-54. doi: 10.1002/hep.23441.
- 26.Tai MDS, Gamiz-Arco G, Martinez A. Dopamine synthesis and transport: current and novel therapeutics for parkinsonisms. *Biochem Soc Trans.* 2024; 52(3): 1275-1291. doi: 10.1042/BST20231061.
- 27.Beaulieu JM, Espinoza S, Gainetdinov RR. Dopamine receptors - IUPHAR Review 13. *Br J Pharmacol.* 2015; 172(1): 1-23. doi: 10.1111/bph.12906.
- 28.Kebabian JW. Multiple classes of dopamine receptors in mammalian central nervous system: the involvement of dopamine-sensitive adenylyl cyclase. *Life Sci.* 1978; 23(5): 479-83. doi: 10.1016/0024-3205(78)90157-1.
- 29.Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience?. *Brain Research Reviews.* 1998; 28(3): 309-369. doi: 10.1016/S0165-0173(98)00019-8.
- 30.Love TM. Oxytocin, motivation and the role of dopamine. *Pharmacol Biochem Behav.* 2014; 119: 49-60. doi: 10.1016/j.pbb.2013.06.011.
- 31.Jones C, Barrera I, Brothers S, Ring R, Wahlestedt C. Oxytocin and social functioning. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017; 19(2): 193-201. doi: 10.31887/DCNS.2017.19.2/cjones.
- 32.Balasamy S, Atchudan R, Arya S, Gunasekaran BM, Nesakumar N, Sundramoorthy AK. Cortisol: Biosensing and detection strategies. *Clin Chim Acta.* 2024; 562: 119888. doi: 10.1016/j.cca.2024.119888.
- 33.Maratos AS, Gold C, Wang X, Crawford MJ. Music therapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD004517. doi:

- 10.1002/14651858.CD004517.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2017; 11: CD004517. doi: 10.1002/14651858.CD004517.pub3.
- 34.Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002; 34(1): 13-25. doi: 10.1016/s0896-6273(02)00653-0.
- 35.Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol*. 2001; 11(2): 240-9. doi: 10.1016/s0959-4388(00)00203-8.
- 36.Sachar EJ, Baron M. The biology of affective disorders. *Annu Rev Neurosci*. 1979; 2: 505-17. doi: 10.1146/annurev.ne.02.030179.002445.
- 37.Rios M, Fan G, Fekete C, Kelly J, Bates B, Kuehn R, Lechan RM, Jaenisch R. Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol Endocrinol*. 2001; 15(10): 1748-57. doi: 10.1210/mend.15.10.0706.
- 38.Tao X, Finkbeiner S, Arnold DB, Shaywitz AJ, Greenberg ME. Ca<sup>2+</sup> influx regulates BDNF transcription by a CREB family transcription factor-dependent mechanism. *Neuron*. 1998; 20(4): 709-26. doi: 10.1016/s0896-6273(00)81010-7.
- 39.Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(7): 597-606. doi: 10.1001/archpsyc.1997.01830190015002.
- 40.Swetlitz N. Depression's Problem With Men. *AMA J Ethics*. 2021; 23(7): E586-589. doi: 10.1001/amajethics.2021.586.
- 41.Burmeister M. Basic concepts in the study of diseases with complex genetics. *Biol Psychiatry*. 1999; 45(5): 522-32. doi: 10.1016/s0006-3223(98)00316-3.
- 42.Akiskal HS. Mood disorders: introduction and overview. In *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, B.J. Sadock and V.A. Sadock, eds. (New York: Lippincott, Williams & Wilkins), 2000 pp. 1284–1298.
- 43.Frazer A. Pharmacology of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 1997; 17 Suppl 1: 2S-18S. doi: 10.1097/00004714-199704001-00002.
- 44.Xue B, Meng X, Liu Q, Luo X. The effect of receptive music therapy on older adults with mild cognitive impairment and depression: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2023; 13(1): 22159. doi: 10.1038/s41598-023-49162-6.

- 45.Chen S, Yuan Q, Wang C, Ye J, Yang L. The effect of music therapy for patients with chronic pain: systematic review and meta-analysis. *BMC Psychol.* 2025; 13(1): 455. doi: 10.1186/s40359-025-02643-x.
- 46.Stefano GB, Zhu W, Cadet P, Salamon E, Mantione KJ. Music alters constitutively expressed opiate and cytokine processes in listeners. *Med Sci Monit.* 2004; 10(6): MS18-27
- 47.Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med.* 2020; 36(1): 1-12. doi: 10.1016/j.cger.2019.08.002.
- 48.Li-Hua P, Jallow L, Tan Y, Bajinka O. Precision medicine and music therapy for Parkinson's Disease. *Clin Park Relat Disord.* 2025; 13: 100382. doi: 10.1016/j.prdoa.2025.100382.
- 49.Abeliovich A, Hefti F, Sevigny J. Gene Therapy for Parkinson's Disease Associated with GBA1 Mutations. *J Parkinsons Dis.* 2021; 11(s2): S183-S188. doi: 10.3233/JPD-212739. Gene GBA e terapia genica
- 50.Sidransky E, Lopez G. The link between the GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol.* 2012; 11(11): 986-98. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70190-4.
- 51.Twelves D, Perkins KS, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003; 18(1): 19-31. doi: 10.1002/mds.10305.
- 52.Marras C, Beck JC, Bower JH, Roberts E, Ritz B, Ross GW, Abbott RD, Savica R, Van Den Eeden SK, Willis AW, Tanner CM; Parkinson's Foundation P4 Group. Prevalence of Parkinson's disease across North America. *NPJ Parkinsons Dis.* 2018; 4: 21. doi: 10.1038/s41531-018-0058-0.
- 53.Kaltenboeck A, Johnson SJ, Davis MR, Birnbaum HG, Carroll CA, Tarrants ML, Siderowf AD. Direct costs and survival of medicare beneficiaries with early and advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18(4): 321-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.11.015.
- 54.Tanner CM, Goldman SM, Ross GW, Grate SJ. The disease intersection of susceptibility and exposure: chemical exposures and neurodegenerative disease risk. *Alzheimers Dement.* 2014; 10(3 Suppl): S213-25. doi: 10.1016/j.jalz.2014.04.014.

55. Goldman SM. Environmental toxins and Parkinson's disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014; 54: 141-64. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-135937.
56. Morens DM, Davis JW, Grandinetti A, Ross GW, Popper JS, White LR. Epidemiologic observations on Parkinson's disease: incidence and mortality in a prospective study of middle-aged men. *Neurology.* 1996; 46(4): 1044-50. doi: 10.1212/wnl.46.4.1044.
57. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung KH, Tanner CM, Masaki KH, Blanchette PL, Curb JD, Popper JS, White LR. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA.* 2000; 283(20): 2674-9. doi: 10.1001/jama.283.20.2674.
58. Park M, Ross GW, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Nelson JS, Tanner CM, Curb JD, Blanchette PL, Abbott RD. Consumption of milk and calcium in midlife and the future risk of Parkinson disease. *Neurology.* 2005; 64(6): 1047-51. doi: 10.1212/01.WNL.0000154532.98495.BF.
59. Yang F, Trolle Lagerros Y, Belloc R, Adami HO, Fang F, Pedersen NL, Wirdefeldt K. Physical activity and risk of Parkinson's disease in the Swedish National March Cohort. *Brain.* 2015; 138(Pt 2): 269-75. doi: 10.1093/brain/awu323.
60. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA.* 2014;311(16):1670–1683. doi:10.1001/jama.2014.3654
61. Gunay MS, Ozer AY, Chalon S. Drug Delivery Systems for Imaging and Therapy of Parkinson's Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2016; 14(4): 376-91. doi: 10.2174/1570159x14666151230124904.
62. Wu Z, Kong L, Zhang Q. Research Progress of Music Therapy on Gait Intervention in Patients with Parkinson's Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(15): 9568. doi: 10.3390/ijerph19159568.
63. Braunlich K, Seger CA, Jentink KG, Buard I, Kluger BM, Thaut MH. Rhythmic auditory cues shape neural network recruitment in Parkinson's disease during repetitive motor behavior. *Eur J Neurosci.* 2019; 49(6): 849-858. doi: 10.1111/ejn.14227.
64. Devlin K, Alshaikh JT, Pantelyat A. Music Therapy and Music-Based Interventions for Movement Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019; 19(11): 83. doi: 10.1007/s11910-019-1005-0.

65. Thaut, M. (2008). *Rhythm, Music, and the Brain: Scientific Foundations and Clinical Applications* (1st ed.). Routledge. doi: 10.4324/9780203958827
66. Raglio A. Music Therapy Interventions in Parkinson's Disease: The State-of-the-Art. *Front Neurol.* 2015; 6: 185. doi: 10.3389/fneur.2015.00185.
67. DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2019; 14(1): 32. doi: 10.1186/s13024-019-0333-5.
68. Aisen PS, Cummings J, Jack CR Jr, Morris JC, Sperling R, Frölich L, Jones RW, Dowsett SA, Matthews BR, Raskin J, Scheltens P, Dubois B. On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Res Ther.* 2017; 9(1): 60. doi: 10.1186/s13195-017-0283-5.
69. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, Luis M, Harwood DG, Loewenstein D, Waters C, Jimison P, Shepherd E, Sevush S, Graff-Radford N, Newland D, Todd M, Miller B, Gold M, Heilman K, Doty L, Goodman I, Robinson B, Pearl G, Dickson D, Duara R. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002; 16(4): 203-12. doi: 10.1097/00002093-200210000-00001.
70. Rami L, Sala-Llonch R, Solé-Padullés C, Fortea J, Olives J, Lladó A, Peña-Gómez C, Balasa M, Bosch B, Antonell A, Sanchez-Valle R, Bartrés-Faz D, Molinuevo JL. Distinct functional activity of the precuneus and posterior cingulate cortex during encoding in the preclinical stage of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012; 31(3): 517-26. doi: 10.3233/JAD-2012-120223.
71. Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED, Growdon ME, Jang JY, Rabinovici GD, Kramer JH, Weiner M, Miller BL, Seeley WW. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain.* 2010; 133(Pt 5): 1352-67. doi: 10.1093/brain/awq075.
72. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2020; 18(11): 1106-1125. doi: 10.2174/1570159X18666200528142429.
73. Mullane K, Williams M. Alzheimer's disease (AD) therapeutics - 1: Repeated clinical failures continue to question the amyloid hypothesis of AD and the current understanding of AD causality. *Biochem Pharmacol.* 2018; 158: 359-375. doi: 10.1016/j.bcp.2018.09.026.

74. Crews L, Masliah E. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet.* 2010; 19(R1): R12-20. doi: 10.1093/hmg/ddq160.
75. Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Curr Neuropharmacol.* 2016; 14(1): 101-15. doi: 10.2174/1570159x13666150716165726.
76. Ittner A, Ittner LM. Dendritic Tau in Alzheimer's Disease. *Neuron.* 2018; 99(1): 13-27. doi: 10.1016/j.neuron.2018.06.003.
77. Kanatsu K, Tomita T. Molecular mechanisms of the genetic risk factors in pathogenesis of Alzheimer disease. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2017; 22(1): 180-192. doi: 10.2741/4480.
78. Rajasekhar K, Govindaraju T. Current progress, challenges and future prospects of diagnostic and therapeutic interventions in Alzheimer's disease. *RSC Adv.* 2018; 8(42): 23780-23804. doi: 10.1039/c8ra03620a.
79. Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, Broersen K, Linder M, Tamayol A, Malaplate C, Yen FT, Arab-Tehrany E. Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(22): 13954. doi: 10.3390/ijms232213954.
80. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA.* 2019; 322(16): 1589-1599. doi: 10.1001/jama.2019.4782.
81. Matziorinis AM, Koelsch S. The promise of music therapy for Alzheimer's disease: A review. *Ann N Y Acad Sci.* 2022; 1516(1): 11-17. doi: 10.1111/nyas.14864. Epub 2022 Jul 18.
82. Koelsch S. A coordinate-based meta-analysis of music-evoked emotions. *Neuroimage.* 2020; 223: 117350. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.117350.
83. Bäckman L, Nyberg L, Lindenberger U, Li SC, Farde L. The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: current status and future prospects. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006; 30(6): 791-807. doi: 10.1016/j.neubiorev.2006.06.005.
84. Rogenmoser L, Kernbach J, Schlaug G, Gaser C. Keeping brains young with making music. *Brain Struct Funct.* 2018; 223(1): 297-305. doi: 10.1007/s00429-017-1491-2.
85. Skyler JS. Diabetes mellitus: pathogenesis and treatment strategies. *J Med Chem.* 2004; 47(17): 4113-7. doi: 10.1021/jm0306273.

86. Toi PL, Anothaisintawee T, Chaikledkaew U, Briones JR, Reutrakul S, Thakkinstian A. Preventive Role of Diet Interventions and Dietary Factors in Type 2 Diabetes Mellitus: An Umbrella Review. *Nutrients*. 2020; 12(9): 2722. doi: 10.3390/nu12092722.
87. Mayfield J. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: new criteria. *Am Fam Physician*. 1998; 58(6): 1355-62, 1369-70.
88. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001; 358(9277): 221-9. doi: 10.1016/S0140-6736(01)05415-0. Erratum in: *Lancet*. 2001 1; 358(9283): 766.
89. Gerich JE. Contributions of insulin-resistance and insulin-secretory defects to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78(4): 447-56. doi: 10.4065/78.4.447.
90. Arky RA. Prevention and therapy of diabetes mellitus. *Nutr Rev*. 1983; 41(6): 165-73. doi: 10.1111/j.1753-4887.1983.tb07145.x.
91. Weinberg Sibony R, Segev O, Dor S, Raz I. Drug Therapies for Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(24): 17147. doi: 10.3390/ijms242417147.
92. Freinkel N, Phelps RL, Metzger BE. In: *Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn*. Sutherland HW, Stowers JM, Editors, Springer-Verlag, New York, 1979 pp. 1-31.
93. Lenzen S, Jörns A. Therapy concepts in type 1 diabetes mellitus treatment: disease modifying versus curative approaches. *J Mol Med (Berl)*. 2024; 102(12): 1451-1455. doi: 10.1007/s00109-024-02494-w.
94. Jörns A, Wedekind D, Jähne J, Lenzen S. Pancreas Pathology of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) in Patients and in a LADA Rat Model Compared With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2020; 69(4): 624-633. doi: 10.2337/db19-0865.
95. Rigby MR, Hayes B, Li Y, Vercruysse F, Hedrick JA, Quattrin T. Two-Year Follow-up From the T1GER Study: Continued Off-Therapy Metabolic Improvements in Children and Young Adults With New-Onset T1D Treated With Golumumab and Characterization of Responders. *Diabetes Care*. 2023; 46(3): 561-569. doi: 10.2337/dc22-0908.

96. Tumuluri I, Hegde S, Nagendra HR. Effectiveness of Music Therapy on Focused Attention, Working Memory and Stress in Type 2 Diabetes: An Exploratory Study. *Int J Yoga*. 2017; 10(3): 167-170. doi: 10.4103/0973-6131.213471.
97. Moran S, Bailey ME, Doody O. Role and contribution of the nurse in caring for patients with palliative care needs: A scoping review. *PLoS One*. 2024; 19(8): e0307188. doi: 10.1371/journal.pone.0307188.
98. Hasson F, Nicholson E, Muldrew D, Bamidele O, Payne S, McIlfratrick S. International palliative care research priorities: A systematic review. *BMC Palliat Care*. 2020; 19(1): 16. doi: 10.1186/s12904-020-0520-8.
99. Knaul FM, Farmer PE, Krakauer EL, De Lima L, Bhadelia A, Jiang Kwete X, Arreola-Ornelas H, Gómez-Dantés O, Rodríguez NM, Alleyne GAO, Connor SR, Hunter DJ, Lohman D, Radbruch L, Del Rocío Sáenz Madrigal M, Atun R, Foley KM, Frenk J, Jamison DT, Rajagopal MR; Lancet Commission on Palliative Care and Pain Relief Study Group. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief-an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report. *Lancet*. 2018; 391(10128): 1391-1454. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32513-8. Erratum in: *Lancet*. 2018; 391(10136): 2212. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30616-0.
100. McIlfratrick S, Muldrew DHL, Hasson F, Payne S. Examining palliative and end of life care research in Ireland within a global context: a systematic mapping review of the evidence. *BMC Palliat Care*. 2018; 17(1): 109. doi: 10.1186/s12904-018-0364-7.
101. Phongtankuel V, Meador L, Adelman RD, Roberts J, Henderson CR Jr, Mehta SS, Del Carmen T, Reid MC. Multicomponent Palliative Care Interventions in Advanced Chronic Diseases: A Systematic Review. *Am J Hosp Palliat Care*. 2018; 35(1): 173-183. doi: 10.1177/1049909116674669.
102. Ward BW, Schiller JS, Goodman RA. Multiple chronic conditions among US adults: a 2012 update. *Prev Chronic Dis*. 2014; 11:130389.
103. Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, Shugarman LR, Wilkinson A, Mularski RA, Morton SC, Hughes RG, Hilton LK, Maglione M, Rhodes SL, Rolon C, Sun VC, Shekelle PG. Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2008; 148(2): 147-59. doi: 10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00010. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2009 3; 151(9): 674.

- 104.Higginson IJ, Evans CJ. What is the evidence that palliative care teams improve outcomes for cancer patients and their families? *Cancer J*. 2010; 16(5): 423-35. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181f684e5.
- 105.Warth M, Keßler J, Hillecke TK, Bardenheuer HJ. Music Therapy in Palliative Care. *Dtsch Arztebl Int*. 2015; 112(46): 788-94. doi: 10.3238/arztebl.2015.0788.
- 106.Vinciguerra C, Federico A. Neurological music therapy during the COVID-19 outbreak: updates and future challenges. *Neurol Sci*. 2022; 43(6): 3473-3478. doi: 10.1007/s10072-022-05957-5.
- 107.Sihvonen AJ, Särkämö T, Leo V, Tervaniemi M, Altenmüller E, Soinila S. Music-based interventions in neurological rehabilitation. *Lancet Neurol*. 2017; 16(8): 648-660. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30168-0.
- 108.Ohannessian R, Duong TA, Odone A. Global Telemedicine Implementation and Integration Within Health Systems to Fight the COVID-19 Pandemic: A Call to Action. *JMIR Public Health Surveill*. 2020; 6(2): e18810. doi: 10.2196/18810.
- 109.Cole LP, Henechowicz TL, Kang K, Pranjić M, Richard NM, Tian GLJ, Hurt-Thaut C. Neurologic Music Therapy via Telehealth: A Survey of Clinician Experiences, Trends, and Recommendations During the COVID-19 Pandemic. *Front Neurosci*. 2021; 15: 648489. doi: 10.3389/fnins.2021.648489.
- 110.Bompard S, Liuzzi T, Staccioli S, D'Arienzo F, Khosravi S, Giuliani R, Castelli E. Home-based music therapy for children with developmental disorders during the COVID-19 pandemic. *J Telemed Telecare*. 2023; 29(3): 211-216. doi: 10.1177/1357633X20981213.

## ***Ringraziamenti***

Non sono mai stato particolarmente bravo con i discorsi solenni, quindi se vi aspettate qualcosa di perfetto e super formale... mi dispiace deludervi. Quello che scrivo viene davvero dal cuore.

Un grazie speciale va alla professoressa Viglio che mi ha seguito, supportato e soprattutto sopportato fin dal nostro primo incontro al secondo anno. Tra una lezione e l'altra abbiamo condiviso anche qualche "perla di saggezza", chiamiamola così... e devo dire che quelle pause mi mancheranno davvero un botto.

Grazie ai miei genitori che mi hanno sempre aiutato e sostenuto nelle mie scelte. Anche quando puntualmente arrivava la frase: "Ma non è il caso di aprire il libro?". Ecco, forse avevate anche ragione.

Grazie alle mie "stelle" che brillano in cielo: nonno e nonna. Sono sicuro che in questo momento sarete lì con un sorriso enorme, fieri come sempre.

Grazie ai miei amici, sempre pronti ad ascoltarmi ma soprattutto a distrarmi dallo studio nei momenti più critici. Un grazie speciale va ai due Ste per la costanza e la dedizione nel rispondere "sì" alla domanda: "Andiamo...?" senza nemmeno chiedere dove.

Grazie ai miei compagni di università per le pause in giardino o al bar che, tra una risata e l'altra, sono riusciti a far volare 5 anni. Auguro a tutti di trovare colleghi con cui sentirsi a casa fin dal primo giorno. P.S. mi mancherete un sacco!!!

Grazie anche alla persona con cui ho legato più di tutti fin da subito, che si è dimostrato come un fratello, che c'è sempre stato sia per un ripasso, sia per uno sfogo anche al di fuori dal contesto universitario. Grazie Tia <3

Grazie Lu per le mille pagine di appunti passate, anche se a volte qualche virgola in più avrebbe fatto comodo...

E un grazie va anche a Lubo per aver gestito in modo così strategico i miei impegni pre-sessione, permettendomi di dormire serenamente fino a mezzogiorno. Un'organizzazione impeccabile, davvero impeccabile!

Desidero ringraziare tutte le persone che mi hanno accompagnato lungo questo percorso e non solo, contribuendo in modi diversi, ma sempre significativi, alla mia crescita personale e accademica. Ognuno di voi, con la propria presenza, il proprio supporto o anche solo con un piccolo gesto, ha lasciato un segno importante nel mio cammino. Grazie per avermi aiutato a diventare la persona che sono oggi, una persona che può piacere oppure no, ma che porta con sé un pezzo di ciascuno di voi. Sono convinto che ogni incontro, ogni esperienza condivisa, abbia rappresentato un tassello fondamentale nella costruzione della mia identità.

Conserverò tutto questo con gratitudine, certo che nulla di ciò che ho vissuto insieme a voi andrà perduto.

Grazie davvero.