

非药物干预措施预防阿尔茨海默病的研究进展

翁 涓^{1*}, 张心仪¹, 徐加伟¹, 苏裕盛^{1,2#}

¹宁德师范学院医学院, 福建 宁德

²宁德师范学院毒物与药物毒理学重点实验室, 福建 宁德

收稿日期: 2023年3月15日; 录用日期: 2023年5月2日; 发布日期: 2023年5月9日

摘要

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 是一种常见的失智形式, 其生理学定义为 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid protein, A β) 的聚集和含Tau的神经原纤维缠结。导致典型表现形式是遗忘型认知功能损害和不太常见变体的非遗忘认知功能损害。研究人员发现了许多有效的非药物治疗 (non-pharmacologic treatments, NPT) 的手段, 并且流行病学研究已经确定了许多有希望的非药物干预的方法, 不仅有可以降低发生失智症的风险, 还可以在已经患有失智症的情况下起到作用。对失智患者的非药物干预旨在改善生活质量和福祉, 在药物治疗的领域尚无令人满意的措施下, 这些方法也变得越来越重要。本文介绍了远离孤独, 芳香疗法, 动物辅助, 针灸, 多感官刺激对AD的影响, 这些方法在行为认知功能情绪等方面对AD有一定的影响, 还可以促进沟通技巧和社会参与。这些非药物干预措施对于提高AD病患者和高风险人群的生活质量和认知功能有一定的帮助, 但仍需要更多的临床试验和长期随访来确定其安全性和有效性。

关键词

阿尔茨海默病, 非药物干预, A β

Research Progress on Non-Pharmacological Interventions to Prevent Alzheimer's Disease

Mei Weng^{1*}, Xinyi Zhang¹, Jiawei Xu¹, Yusheng Su^{1,2#}

¹School of Medicine, Ningde Normal University, Ningde Fujian

²Key Laboratory of Toxicology and Drug Toxicology, Ningde Normal University, Ningde Fujian

Received: Mar. 15th, 2023; accepted: May 2nd, 2023; published: May 9th, 2023

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 翁涓, 张心仪, 徐加伟, 苏裕盛. 非药物干预措施预防阿尔茨海默病的研究进展[J]. 自然科学, 2023, 11(3): 351-360. DOI: 10.12677/ojns.2023.113042

Abstract

Alzheimer's disease (AD), a common form of dementia, is physiologically defined by the accumulation of β -amyloid and tau-containing neurofibrillary tangles. It typically manifests as amnesic cognitive impairment and less common variants of non-amnesic cognitive impairment. Researchers have found many effective non-pharmacological treatments (NPT), and epidemiological studies have identified many promising NPT that can not only reduce the risk of developing dementia, but also improve the effect of dementia in those who already have it. NPT aimed at improving the quality of life and well-being of people with dementia are becoming increasingly important in the absence of satisfactory measures in the field of pharmacological treatment. This article introduces the effects of keeping away from loneliness, aromatherapy, animal assistance, acupuncture, and multi-sensory stimulation on advertising. These methods have certain effects on advertising in terms of behavior, cognitive function, emotion, etc., and can also promote communication skills and social participation. These NPT are helpful to improve the quality of life and cognitive function of patients with AD and high-risk populations, but more clinical trials and long-term follow-up are still needed to determine their safety and efficacy.

Keywords

Alzheimer Disease, Non-Pharmacologic Treatments, β -Amyloid Protein

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD), 一种进行性神经退行性疾病[1]。全世界约有 50 万人失智, 50%~70%的病例归因于 AD。AD 的患病率和发病率都随着年龄的增长而增加[2]。最新数据表明, 到 2050 年, 全球的失智患病率将增加两倍, 根据 AD 的生物学(而不是临床)定义, 这一估计值将高出 3 倍[3]。Aloes Alzheimer 在检查第一位患者的大脑时发现了淀粉样蛋白斑块和大量神经元的缺失, 该患者在死亡前患有记忆丧失和性格改变, 并将这种情况描述为大脑皮层的严重疾病。Emil Rappelling 在第八期精神病学手册中首次将这种疾病命名为 AD [4]。组织病理学上, AD 的定义是存在含有 β 淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)的细胞外淀粉样斑块和过度磷酸化 Tau 蛋白组成的细胞内神经原纤维缠结。根据目前公认的淀粉样蛋白级联假说, A β 病理是 AD 发病机制的主要驱动力, 然后导致 Tau 蛋白的变化, 导致疾病进展期间的神经退行性级联[5]。为了更好干预 AD, 本文主要采用了动物辅助疗法、多感官刺激、远离孤独疗法、芳香疗法和针灸疗法, 这些对 AD 都起了重要作用, 并且进一步阐明了 AD 的干预措施。因此, 本文综述的目的是阐明 AD 的影响因素以及各个疗法对 AD 的作用。

2. AD 的发病机制

2.1. 异常磷酸化的 Tau 蛋白聚集

Tau 蛋白是一种微管相关蛋白, 正常的 Tau 蛋白稳定神经元细胞骨架中的微管, 促进神经突生长、膜相互作用、促进酶锚定和促进细胞器轴突运输到神经终末。含有 Tau 蛋白的神经原纤维蛋白聚合体是

AD 的主要标志之一[6]。Tau 磷酸化受 Tau 激酶和磷酸酶活性之间的平衡调节。干扰这种平衡被认为是 Tau 磷酸化异常的起源,从而可能导致 Tau 聚集[7]。其特征方面包括 Tau 蛋白聚集成成对的螺旋细丝 - 陷入神经纤维缠结,这些可以可视化通过特殊染色技术对尸体进行局部染色和 AD 中的 Tau 以多种方式被修饰,例如通过磷酸化 - 蛋白水解和泛素化。异常磷酸化可能是第一个也是最关键的修改;另外两种修改可能是由身体的防御系统[8]。

其中 Tau 磷酸化是 Tau 最常见的翻译后修饰。Tau 蛋白的磷酸化调节微管的组合和组装。Tau 磷酸化的增加可能导致对微管的亲和力降低,最终导致骨架的不稳定[9]。在溶液中正常的 Tau 蛋白与过度磷酸化的 Tau 蛋白相结合,形成大的细丝缠绕。在 AD 中, Tau 蛋白被过度磷酸化,然后在神经元中积累并形成成对的螺旋丝。Tau 蛋白失去了与微管结合的能力,从而导致神经变性[10]。

2.2. β 淀粉样蛋白

$A\beta$ 是淀粉样前体蛋白(Amyloid precursor protein, APP)在被 β 和 γ 分泌酶连续切割后加工的产物。修正的淀粉样蛋白级联假说倾向于尽量减少溶性 $A\beta$ 作为神经毒性物质,有利于低 n 组装原纤维中间体[11]。因为可溶性 $A\beta$ 的寡聚体可能通过直接膜相互作用或通过结合一种假定的受体与细胞表面相互作用,使信号转导级联受损、神经元活性改变和小胶质细胞释放神经毒性介质,从而导致早期的细胞凋亡[12]。 $A\beta$ 失稳会导致 $A\beta$ 积累和聚集成可溶性低聚物和不溶性原纤维。前者具有突触毒性,可诱导 Tau 过度磷酸化,而后者沉积在老年斑中并引发促炎反应,从而导致氧化应激、神经元变性和神经炎症[13]。

$A\beta$ 是一种关键的引发剂,通过积累和聚集触发 AD 的进展。其中 $A\beta$ 破坏突触可塑性,抑制海马长时程增强。从人 AD 脑中获得的可溶性 $A\beta$ 促进小鼠海马切片中的长期抑郁,这会降低突触[14]。 $A\beta$ 肽自发聚集并沉积到可溶性寡聚物、原纤维和细胞外老年斑(seruleplaque, SP)中,最终导致神经元死亡[15]。

2.3. 脑血管功能障碍

脑血管功能障碍与 AD 的发展密切相关,至少 50% 的 AD 病例中存在血管异常如高血压和动脉粥样硬化,会造成额外的损害,导致进行性脑灌注不足。随着时间的推移,稳态和血流动力学的破坏会破坏脑血管,从而干扰大分子的输送,进而引发 AD [16]。

2.3.1. $A\beta$ 直接以可溶形式存在改变脑血管功能

在过度表达突变形式的人 APP 的转基因小鼠(APP 小鼠)中, $A\beta$ 的产生增加导致血管氧化应激和血管舒张功能丧失主要分子,超氧化物,触发其他反应性氧生成物种的合成以及一氧化氮的隔离,从而损害静息脑血管张力和无相关膨胀[17]。

2.3.2. 载脂蛋白 E4 等位基因

AD 的最大危险因素之一是载脂蛋白 E4 (ApolipoproteinE4, APOE4)等位基因。APOE4 基因型对血管淀粉样蛋白有负面影响。研究发现 AD 携带者 APOE4 等位基因中淀粉样蛋白高于非携带者[18]。证实了, APOE4 等位基因加速了未受损老年人血脑屏障的破坏,在更大程度上,也加速了 AD 患者的血脑屏障破坏[19]。

APOE4 对血脑屏障的影响在首次使用抗 $A\beta$ 单克隆抗体的随机临床试验中显示,与安慰剂组相比,治疗组的核磁共振成像表现(脑水肿、微出血和皮质浅表铁沉着)发生率更高,统称为淀粉样相关成像异常[20]。因为淀粉样蛋白相关成像在 APOE4 携带者中,异常的可能性是其两倍,所以血脑功能障碍与 APOE4 有关。

2.4. 神经炎症因子

神经炎症在 AD 的发病机制中起着重要作用,其中影响因素为小胶质细胞与星形细胞的变化。

2.4.1. 小胶质细胞

脑中聚集在淀粉样斑块周围的小胶质细胞的增殖和激活是 AD 的一个显著特征[21]。小胶质细胞的两个重要功能方面是免疫防御和稳态维持。此外，在神经发生、神经元回路的形成和维持神经元健康方面都发挥着重要作用。通过研究 APP 中 IL-1 β 的过度表达/PS1 小鼠模型和 IL-6 过表达之间的差异表明，小胶质细胞介导的炎症可能具有神经毒性或神经保护性[22]。小胶质细胞在修复中枢神经系统(central nervous system, CNS)损伤方面发挥关键作用。在 AD 的病理状态下，A β 和多种促炎因子可激活小胶质细胞，导致多种炎症因子和神经毒素的分泌。这导致神经元损伤甚至细胞凋亡，从而引发 AD。相反，小胶质细胞可以通过吞噬 A β 来减缓 AD 的发展，从而保护 CNS [23]。研究表明，小胶质细胞在 A β 发病机制中发挥双重作用。一方面，小胶质细胞通过吞噬作用；另一方面，小胶质细胞可以通过释放神经毒性蛋白酶和炎症因子。A β 本身是小胶质细胞激活和神经炎症的诱导剂，被认为是 AD 发展的潜在和统一因素 [24]。

2.4.2. 星形胶质细胞

星形胶质细胞是分布在整个 CNS 的胶质细胞，能够表达丰富的受体阵列、溶质载体蛋白、离子通道和第二信使系统[25]。同时星形胶质细胞能够控制突触神经递质水平并维持神经元周围的离子交换，从而实现有效的突触信号转导。此外，星形胶质细胞可以在突触间隙释放神经活性分子为胶质递质，并增强突触信号[26]。在 AD 中，许多研究表明反应性星形胶质细胞显著存在，星形胶质细胞反应性的初步特征由炎症分子引发的躯体肥大和过程[27]。因此，反应性星形胶质细胞的存在影响着 AD。星形胶质细胞和 A β 之间的相互作用是一个复杂的过程。A β 低聚物和原纤维能够减少星形胶质细胞释放谷胱甘肽。而星形胶质细胞通过多种机制介导 A β 的清除。星形胶质细胞主要通过表达大量的转运蛋白和受体、内体溶酶体途径和间接分泌 APOE 作为伴侣蛋白，通过 LRP1 促进 A β 的清除[28]。证据表明，星形胶质细胞参与了 A β 病理，其中主要机制包括 A β 的产生和清除。一方面，反应性星形胶质细胞释放炎症介质并诱导氧化应激，这两者都有助于 A β 的产生和积累；另一方面，星形胶质细胞功能障碍和神经保护潜能的丧失有助于 A β 的清除[29]。

3. 非药物干预的理念及现状

非药物干预(non-pharmacologic treatments, NPT)被认为是一种安全的治疗选择，副作用更少，非药物干预源于各种学科，每个学科都试图积极影响 AD 的认知、情绪和其他行为和心理症状。这些干预措施可分为四类：整体技术、简短心理治疗、认知方法和替代方法[30]。这些方法在改善患者症状和生活质量方面发挥着重要作用[31]。

3.1. 远离孤独疗法

孤独是一种主观感觉，源于期望和实际社会关系之间的感知差异。虽然孤独本身并不具有临床疾病的地位，但它与一系列负面的健康结果有关[32]。有相当多的经验证据表明，孤独是 AD 和其他相关症发展的可改变的危险因素，且可能会加强早期发现和干预[33]。例如在两项使用正电子发射断层扫描成像的横断面研究中，孤独感与较高的脑 A β 负荷有关，尤其是在 APOE4 携带者中，以及更大的 tau 病理学，这表明孤独可能是老年人 AD 病理性脑变化的敏感临床标志物。此外，感知孤独感可预测 AD 相关基因表达，即使在控制基线认知能力下降后也是如此[34]。有报告显示孤独与 AD 之间存在显著关系，与非孤独者相比，孤独者中 AD 的过度“风险”范围为 15%至 64% [35]。孤独的人比不那么孤独的人更容易患上 AD [36]。有研究人员根据年龄、性别和感知孤独的基线报告调整的比例风险回归模型(Cox 回归模型)显示(这些结果以具有 95%置信区间(confidence interval, CI)的风险比(hazard ratio, HR)表示)AD (HR = 1.69,

95% CI 1.20~2.37)的风险增加,在调整了一系列潜在的混杂因素,并排除基线前5年内发病失智的受试者(以考虑反向因果关系的可能性)后,发生AD的风险仍然显著(HR = 1.51, AD的95% CI为1.44~4.36)[37]。孤独对认知衰退或AD有不利影响,此外,孤独对AD风险的影响大小与其他公认的认知下降和AD风险因素相当,包括不运动,听力损失等[38]。也有患AD的患者谈到人际关系和熟悉的人给他们的处境带来安慰[39]。因此远离孤独可以改善AD患者的生活质量并且起到干预作用。

3.2. 芳香疗法

芳香疗法是植物疗法学科的一部分(将整株植物或部分植物用于药用),并使用来自芳香植物(如薰衣草、柠檬香蜂草、薄荷、甜马郁兰和玫瑰)的纯精油来帮助缓解健康问题并改善总体生活质量[40],通过透皮给药或吸入吸收精油可激活自主神经系统,诱发边缘系统和下丘脑的反应[41]。芳香疗法的临床应用历史悠久,对严重失智的人,以减少激越。这是一种非药理学方法,已被广泛用于治疗失智患者的失眠,减少行为障碍和改善社会参与[42]。

3.2.1. 常见精油类型

薰衣草油可以改善睡眠障碍。柠檬精油会影响维生素E的抗氧化作用,改善皮肤附近血管的状态[43]。且薰衣草和柠檬香蜂草油的组合对老年人的易怒相关躁动有效[44]。鼠尾草、薰衣草和迷迭香已经显示出抗焦虑、抗炎、抗氧化和神经保护作用。它们还显示出治疗常见神经系统疾病的潜力,包括AD、帕金森病、偏头痛和认知障碍[45]。Pengelly 等人的一项研究,迷迭香粉(750毫克),最接近正常烹饪消费的剂量,对28名老年人(平均年龄,75岁)的记忆速度(有效从情景和工作记忆中恢复信息所需的时间)显示出积极影响,这是衰老过程中认知功能的有用预测指标。这些结果指出了进一步研究不同剂量迷迭香在较长时间内对记忆和认知的影响的价值[46]。

3.2.2. 芳香疗法实验证明

有研究表明在白天使用的迷迭香樟脑和柠檬,以及夜间使用的真正的薰衣草和甜橙。至于用法,则建议在白天使用香薰吊坠,这样即使使用者移动也能使精油的香味到达使用者,并在卧室夜间使用普通扩散器。在使用衰老加速小鼠的动物研究中,发现上述香气组合治疗可以提高记忆学习能力。在生化实验中,芳香处理小鼠的海马体和嗅球中 $A\beta$ 蛋白和磷酸化tau蛋白水平均显著降低[47]。

3.3. 针灸疗法

针灸疗法是中医中一种独特的非药物治疗,可以保护神经元免受退行性疾病(如AD)的退化并促进轴突再生。相关研究表明,针灸通过改善树突结构来提高空间学习和记忆能力[48]。针灸积极的通过各种机制对AD的影响,包括增加脑能量代谢,减少蛋白 $A\beta$ 沉积,增加促生存蛋白,减少凋亡蛋白,激活抗氧化功能,抑制神经炎症,并增加神经发生。针灸可作为AD的辅助治疗选择,避免药理学使用可能出现的副作用[49]。有研究中使用的 $A\beta$ 肽注射液可广泛应用于AD模型。本研究表明,模型大鼠(模型组在模型诱导前未接受任何预处理)的神经功能严重受损,电针和艾灸预处理明显调节了大鼠海马中的轴蛋白和 β 连环蛋白表达[50]。

针灸穴位的选择

传统的针灸疗法理论基于科学上无法检测到的能量通路,称为经络,这些通路在整个身体中相互连接,并且可以刺激沿着这些通路的数千个穴位以纠正身体和谐中的各种干扰,针灸是使用线状针刺穴位[51]。

百会(GV20)、大椎(GV14)、风府(GV16)、哑门(GV15)、神庭(GV24)可能对治疗AD有较好的治疗效

果。而这五个穴位，都与阳经与总督船的交汇有关[52]。大注和百会这两种穴位是治疗失智的常用选择。肾俞(BL23)一词的意思是肾脏将寒冷和水分输送到足太阳经络。大注、百会、肾俞，这三点与肾足太阳经有关。祖三里(胃经[ST]36)可有效调节脾、胃、肾的生理功能。百汇和祖三里是治疗失智的首选穴位。(脾脏经络[SP] 10)和四神聪(EX-HN 1)也常用于治疗失智[53]。

3.4. 动物辅助疗法

自 20 世纪 80 年代以来，动物辅助干预(animal-assisted intervention, AAI)已被用作各种医疗和心理疾病的补充疗法[54]。AAI 中包含的动物辅助治疗(animal-assisted therapy, AAT)与动物辅助活动(animal-assisted activities, AAA)和动物辅助教育，一起被广泛用于提高此类治疗的效果[55]。少数单项研究也表明，AAI 可改善失智相关的生活质量，减少激动行为，增加社会互动[56]。AAA 是指涉及满足某些要求的动物的非官方活动，其特点是具有一定程度的灵活性和自发性。AAT 是指涉及动物的干预措施，旨在改善某些患者的结局，并被纳入康复计划[57]。AAI 旨在促进社会化和情感支持、感官刺激和增强幸福感。生理上，与动物的安静互动可以帮助降低血压，增加与放松和结合相关的神经化学物质的产生，这反过来可能减少了失智症的精神行为症状(behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD) [58]。

3.4.1. 适合运用于 AAI 的动物

第一：AAT 通常需要对经过认证的治疗犬和宠物训导员进行系统培训。在治疗宠物团队的帮助下，训练了不同的功能，如平衡、行走能力等。治疗宠物经过挑选和系统培训，可在各种医疗保健环境中工作，例如护理 AD 症患者[59]。第二，宠物的兽医完成一个宠物的健康和健康检查。第三，由持牌团队评估员测试驯兽师和宠物的服从技能和资质[60]。

3.4.2. AAI 可行的证据

在使用近红外光谱法测量氧合和脱氧血红蛋白浓度变化的研究中，通过 AAI 增加的相互作用显著增加了情绪障碍患者前额叶皮层中的氧合血红蛋白浓度具有低前额叶皮层活性，这些结果表明，AAI 可能诱导前额叶皮层的生物学和生理变化[61]。还有证据表明，AAT 可能会略微减轻 AD 患者的抑郁症状[62]。并且有实验使用治疗犬的 AAT，发现可以通过最大限度地减少躁动和焦虑引起的行为(如冷漠和攻击性)来影响 AD 患者，同时改善了生活质量和与人的社交互动[63]。

3.5. 多感官刺激

多感官刺激(multi-sensory stimulation, MSS)是在专门设计的房间中提供给人们的视觉，听觉，触觉和嗅觉刺激，与空间(物理环境)和从业者“以客户为中心”方法(人类环境)的相互依存关系有关[64]。这种疗法的空间被称为“Snoezelen (多感觉刺激环境)房间”或“多感官刺激室(multi-sensory stimulation room, MSSR)”。MSS 遵循非指导性和促进性的方法，其中包括许多物体，例如光纤电缆、芳香疗法、光效应、镇静声音、不同颜色的水柱、以及用于触觉刺激的纹理球等[65]。与其他疗法相比，MSS 疗法的显著特点之一是一对一的关注和采用，这是一种非指导性的方法，鼓励患者使用自己选择的感觉刺激。所以它是少数适合患有严重或非常严重 AD 的人的方法之一[66]。

MSS 对认知功能行为情绪的影响

在中度认知障碍患者中，干预的益处可归因于个体化关注，而不是特定的治疗方式。然而，处于疾病晚期、机能水平非常低的人可能从感觉干预中受益更多，比如 MSS，而不是从更多的认知要求活动中受益。随着认知功能的恶化，世界是在感觉水平上体验的，需要仔细管理环境以使其可理解和舒适。因此，患有严重失智的个体特别需要适当的环境结构和刺激，这可以通过感觉干预来实现[67]。多感觉刺激

的短期效应多感觉刺激对行为领域具有短期的积极效应,例如身体上非攻击性行为、口头激动行为、攻击性行为、激动和其他全面的破坏性行为[68]。

有实验表明融入日常护理的 MSS 表明对失智症患者的情绪和健康有着广泛的影响。与接受常规护理的对照组相比,接受干预的患者其抑郁水平显著改善。同样,与对照组患者相比,接受干预的患者表现出更高层次的快乐和享受、更好的情绪和更少的悲伤[69]。且有利于感觉处理能力并减少感觉超负荷;在最后一次会议后 1 周内增加自尊心;对情绪、行为和焦虑有直接的积极影响;并改善专业人员和机构化老年人之间在早晨护理期间的沟通;干预结束后,它可以降低血压(blood pressure, BP),降低心率(heart rate, HR)、增加氧饱和度[70]。

4. AD 与 NPT

AD 是一种神经系统综合征,对社会的影响越来越大,会引起行为,认知和功能障碍[71]。虽然 AD 的药理学治疗一直以改善中重度 AD 患者的认知和行为症状为目标。其中包括抗精神病药物,以及少数经批准专门用于 AD 的药物,主要是胆碱酯酶抑制剂和美金刚。然而,治疗效果通常充其量是适度的[72]。而非药物治疗可改善 AD 患者的认知功能和行为障碍并且没有副作用,也成为一个好的选择。在非药物治疗期间,使用脑磁图对患者进行了两次扫描,以评估 NPT 对静息状态大脑活动的影响,其结果表明一些失智患者有可能在 NPT 后改善大脑功能和静息状态的大脑活动,这些变化基于神经可塑性[73]。

5. 结论与展望

综上所述,详细地阐述了 AD 的发病机制与非药物干预措施的研究进展,对于芳香疗法、远离孤独、动物辅助治疗、针灸疗法、多感官刺激等等,这些疗法在一定程度上可以降低人体患上 AD 的概率,以及可以避免 Tau 过度磷酸化、A β 聚集等等 AD 的影响因素。尽管目前没有明确的治疗措施,只能通过采取预防与干预措施,但是从生活入手,合理利用方法,在一定程度上可以对 AD 进行预防和干预。如果对 AD 不加以预防与干预,各种影响因子聚集发生作用,将会导致 AD 的患病风险增加。因此,不可忽视对 AD 相关知识的宣传以及对预防措施的掌握,并且非药物干预措施将会是未来的重要发展方向。

基金项目

本研究感谢宁德师范学院引进人才项目基金(2019Y20)、宁德师范学院引进人才项目基金(2022Y24)及 2021 年福建省社科基金西部扶持项目(FJ2021X023)支持。

参考文献

- [1] Beata, B.K., Wojciech, J., Johannes, K., *et al.* (2023) Alzheimer's Disease-Biochemical and Psychological Background for Diagnosis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 1059. <https://doi.org/10.3390/ijms24021059>
- [2] Yu, T.W., Lane, H.Y. and Lin, C.H. (2021) Novel Therapeutic Approaches for Alzheimer's Disease: An Updated Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 8208. <https://doi.org/10.3390/ijms22158208>
- [3] Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., *et al.* (2021) Alzheimer's Disease. *The Lancet*, **397**, 1577-1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
- [4] Breijyeh, Z. and Karaman, R. (2020) Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*, **25**, Article No. 5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
- [5] Bakota, L. and Brandt, R. (2016) Tau Biology and Tau-Directed Therapies for Alzheimer's Disease. *Drugs*, **76**, 301-313. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0529-0>
- [6] Mandelkow, E.M. and Mandelkow, E. (1998) Tau in Alzheimer's Disease. *Trends in Cell Biology*, **8**, 425-427. [https://doi.org/10.1016/S0962-8924\(98\)01368-3](https://doi.org/10.1016/S0962-8924(98)01368-3)
- [7] Martin, L., Latypova, X., Wilson, C.M., *et al.* (2013) Tau Protein Kinases: Involvement in Alzheimer's Disease. *Age-*

- ing Research Reviews*, **12**, 289-309. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.06.003>
- [8] Mandelkow, E.M. and Mandelkow, E. (1994) Tau Protein and Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging*, **15**, S85-S86. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(94\)90178-3](https://doi.org/10.1016/0197-4580(94)90178-3)
- [9] Ng, P.Y., Chang, I.S., Koh, R.Y., *et al.* (2020) Recent Advances in Tau-Directed Immunotherapy against Alzheimer's Disease: An Overview of Pre-Clinical and Clinical Development. *Metabolic Brain Disease*, **35**, 1049-1066. <https://doi.org/10.1007/s11011-020-00591-6>
- [10] Sery, O., Povova, J., Misek, I., *et al.* (2013) Molecular Mechanisms of Neuropathological Changes in Alzheimer's Disease: A Review. *Folia Neuropathologica*, **51**, 1-9. <https://doi.org/10.5114/fn.2013.34190>
- [11] Castellani, R.J., Plascencia-Villa, G. and Perry, G. (2019) The Amyloid Cascade and Alzheimer's Disease Therapeutics: Theory versus Observation. *Laboratory Investigation*, **99**, 958-970. <https://doi.org/10.1038/s41374-019-0231-z>
- [12] Passeri, E., Elkhoury, K., Morsink, M., *et al.* (2022) Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 13954. <https://doi.org/10.3390/ijms232213954>
- [13] Pinheiro, L. and Faustino, C. (2019) Therapeutic Strategies Targeting Amyloid-beta in Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, **16**, 418-452. <https://doi.org/10.2174/1567205016666190321163438>
- [14] Yamazaki, Y. and Kanekiyo, T. (2017) Blood-Brain Barrier Dysfunction and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 1965. <https://doi.org/10.3390/ijms18091965>
- [15] Sun, X., Chen, W.D. and Wang, Y.D. (2015) beta-Amyloid: The Key Peptide in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Pharmacology*, **6**, Article No. 221. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00221>
- [16] Solis, E.J., Hascup, K.N. and Hascup, E.R. (2020) Alzheimer's Disease: The Link between Amyloid-beta and Neurovascular Dysfunction. *Journal of Alzheimer's Disease*, **76**, 1179-1198. <https://doi.org/10.3233/JAD-200473>
- [17] Hamel, E., Nicolakakis, N., Aboukassim, T., *et al.* (2008) Oxidative Stress and Cerebrovascular Dysfunction in Mouse Models of Alzheimer's Disease. *Experimental Physiology*, **93**, 116-120. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2007.038729>
- [18] Love, S. and Miners, J.S. (2016) Cerebrovascular Disease in Ageing and Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathologica*, **131**, 645-658. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1522-0>
- [19] Ojo, J.O., Reed, J.M., Crynen, G., *et al.* (2021) APOE Genotype Dependent Molecular Abnormalities in the Cerebrovasculature of Alzheimer's Disease and Age-Matched Non-Demented Brains. *Molecular Brain*, **14**, Article No. 110. <https://doi.org/10.1186/s13041-021-00803-9>
- [20] Serrano-Pozo, A., Das, S. and Hyman, B.T. (2021) APOE and Alzheimer's Disease: Advances in Genetics, Pathophysiology, and Therapeutic Approaches. *The Lancet Neurology*, **20**, 68-80. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30412-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30412-9)
- [21] Hansen, D.V., Hanson, J.E. and Sheng, M. (2018) Microglia in Alzheimer's Disease. *Journal of Cell Biology*, **217**, 459-472. <https://doi.org/10.1083/jcb.201709069>
- [22] Singh, D. (2022) Astrocytic and Microglial Cells as the Modulators of Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroinflammation*, **19**, Article No. 206. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02565-0>
- [23] Li, Q., Wu, Y., Chen, J., *et al.* (2022) Microglia and Immunotherapy in Alzheimer's Disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, **145**, 273-278. <https://doi.org/10.1111/ane.13551>
- [24] Cai, Z., Hussain, M.D. and Yan, L.J. (2014) Microglia, Neuroinflammation, and beta-Amyloid Protein in Alzheimer's Disease. *International Journal of Neuroscience*, **124**, 307-321. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.833510>
- [25] Acosta, C. anderson, H.D. and Anderson, C.M. (2017) Astrocyte Dysfunction in Alzheimer Disease. *Journal of Neuroscience Research*, **95**, 2430-2447. <https://doi.org/10.1002/jnr.24075>
- [26] Carter, S.F., Herholz, K., Rosa-Neto, P., *et al.* (2019) Astrocyte Biomarkers in Alzheimer's Disease. *Trends in Molecular Medicine*, **25**, 77-95. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.11.006>
- [27] Nanclares, C., Baraibar, A.M., Araque, A., *et al.* (2021) Dysregulation of Astrocyte-Neuronal Communication in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 7887. <https://doi.org/10.3390/ijms22157887>
- [28] Batarseh, Y.S., Duong, Q.V., Mousa, Y.M., *et al.* (2016) Amyloid-beta and Astrocytes Interplay in Amyloid-beta Related Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article No. 338. <https://doi.org/10.3390/ijms17030338>
- [29] Cai, Z., Wan, C.Q. and Liu, Z. (2017) Astrocyte and Alzheimer's Disease. *Journal of Neurology*, **264**, 2068-2074. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8593-x>
- [30] Berg-Weger, M. and Stewart, D.B. (2017) Non-Pharmacologic Interventions for Persons with Dementia. *Missouri Medicine*, **114**, 116-119.

- [31] Shigihara, Y., Hoshi, H., Poza, J., *et al.* (2020) Predicting the Outcome of Non-Pharmacological Treatment for Patients with Dementia-Related Mild Cognitive Impairment. *Aging (Albany NY)*, **12**, 24101-24116. <https://doi.org/10.18632/aging.202270>
- [32] Akhter-Khan, S.C., Tao, Q., Ang, T., *et al.* (2021) Associations of Loneliness with Risk of Alzheimer's Disease Dementia in the Framingham Heart Study. *Alzheimer's & Dementia*, **17**, 1619-1627. <https://doi.org/10.1002/alz.12327>
- [33] Avila-Villanueva, M., Gomez-Ramirez, J., Avila, J., *et al.* (2022) Loneliness as Risk Factor for Alzheimer's Disease. *Current Aging Science*, **15**, 293-296. <https://doi.org/10.2174/1874609815666220304195049>
- [34] Zhang, Y., Tatewaki, Y., Liu, Y., *et al.* (2022) Perceived Social Isolation Is Correlated with Brain Structure and Cognitive Trajectory in Alzheimer's Disease. *Geroscience*, **44**, 1563-1574. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00584-6>
- [35] Victor, C.R. (2020) Is Loneliness a Cause or Consequence of Dementia? A Public Health Analysis of the Literature. *Frontiers in Psychology*, **11**, Article ID: 612771. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.612771>
- [36] Sutin, A.R., Stephan, Y., Luchetti, M., *et al.* (2020) Loneliness and Risk of Dementia. *Journals of Gerontology—Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, **75**, 1414-1422. <https://doi.org/10.1093/geronb/gby112>
- [37] Sundstrom, A., Adolffsson, A.N., Nordin, M., *et al.* (2020) Loneliness Increases the Risk of All-Cause Dementia and Alzheimer's Disease. *Journals of Gerontology—Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, **75**, 919-926. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbz139>
- [38] Lara, E., Martin-Maria, N., De la Torre-Luque, A., *et al.* (2019) Does Loneliness Contribute to Mild Cognitive Impairment and Dementia? A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Ageing Research Reviews*, **52**, 7-16. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.03.002>
- [39] Moyle, W., Kellett, U., Ballantyne, A., *et al.* (2011) Dementia and Loneliness: An Australian Perspective. *Journal of Clinical Nursing*, **20**, 1445-1453. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2010.03549.x>
- [40] Ball, E.L., Owen-Booth, B., Gray, A., *et al.* (2020) Aromatherapy for Dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **8**, D3150. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003150.pub3>
- [41] Yang, M.H., Lin, L.C., Wu, S.C., *et al.* (2015) Comparison of the Efficacy of Aroma-Acupressure and Aromatherapy for the Treatment of Dementia-Associated Agitation. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **15**, Article No. 93. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0612-9>
- [42] Fung, J. and Tsang, H.W. (2018) Management of Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia by an Aroma-Massage with Acupressure Treatment Protocol: A Randomised Clinical Trial. *Journal of Clinical Nursing*, **27**, 1812-1825. <https://doi.org/10.1111/jocn.14101>
- [43] Jimbo, D., Kimura, Y., Taniguchi, M., *et al.* (2009) Effect of Aromatherapy on Patients with Alzheimer's Disease. *Psychogeriatrics*, **9**, 173-179. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8301.2009.00299.x>
- [44] Ebihara, T., Yamasaki, M., Kozaki, K., *et al.* (2021) Medical Aromatherapy in Geriatric Syndrome. *Geriatrics & Gerontology International*, **21**, 377-385. <https://doi.org/10.1111/ggi.14157>
- [45] Faridzadeh, A., Salimi, Y., Ghasemirad, H., *et al.* (2022) Neuroprotective Potential of Aromatic Herbs: Rosemary, Sage, and Lavender. *Frontiers in Neuroscience*, **16**, Article ID: 909833. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.909833>
- [46] Ghasemzadeh, R.M. and Hosseinzadeh, H. (2020) Therapeutic Effects of Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) and Its Active Constituents on Nervous System Disorders. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, **23**, 1100-1112.
- [47] Urakami, K. (2022) Dementia Prevention and Aromatherapy in Japan. *Yonago Acta Medica*, **65**, 184-190. <https://doi.org/10.33160/yam.2022.08.001>
- [48] Wang, L.Y., Pei, J., Zhan, Y.J., *et al.* (2020) Overview of Meta-Analyses of Five Non-Pharmacological Interventions for Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **12**, Article ID: 594432. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.594432>
- [49] Teja, Y., Helianthi, D.R. and Nareswari, I. (2021) The Role of Medical Acupuncture Therapy in Alzheimer's Disease. *Medical Acupuncture*, **33**, 396-402. <https://doi.org/10.1089/acu.2021.0014>
- [50] Zhou, H., Sun, G., Kong, L., *et al.* (2014) Acupuncture and Moxibustion Reduces Neuronal Edema in Alzheimer's Disease Rats. *Neural Regeneration Research*, **9**, 968-972. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.133148>
- [51] Harris, M.L., Tittler, M.G. and Struble, L.M. (2020) Acupuncture and Acupressure for Dementia Behavioral and Psychological Symptoms: A Scoping Review. *Western Journal of Nursing Research*, **42**, 867-880. <https://doi.org/10.1177/0193945919890552>
- [52] Yin, W., Lv, G., Li, C., *et al.* (2021) Acupuncture Therapy for Alzheimer's Disease: The Effectiveness and Potential Mechanisms. *The Anatomical Record (Hoboken)*, **304**, 2397-2411. <https://doi.org/10.1002/ar.24780>
- [53] Wuli, W., Harn, H.J., Chiou, T.W., *et al.* (2021) Chinese Herbs and Acupuncture to Improve Cognitive Function in Alzheimer's Disease. *Tzu Chi Medical Journal*, **33**, 122-127. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_51_20
- [54] Yakimicki, M.L., Edwards, N.E., Richards, E., *et al.* (2019) Animal-Assisted Intervention and Dementia: A Systematic

- Review. *Clinical Nursing Research*, **28**, 9-29. <https://doi.org/10.1177/1054773818756987>
- [55] Rodrigo-Claverol, M., Malla-Clua, B., Marquilles-Bonet, C., *et al.* (2020) Animal-Assisted Therapy Improves Communication and Mobility among Institutionalized People with Cognitive Impairment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, Article No. 5899. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165899>
- [56] Nordgren, L. and Engstrom, G. (2014) Animal-Assisted Intervention in Dementia: Effects on Quality of Life. *Clinical Nursing Research*, **23**, 7-19. <https://doi.org/10.1177/1054773813492546>
- [57] Park, S., Bak, A., Kim, S., *et al.* (2020) Animal-Assisted and Pet-Robot Interventions for Ameliorating Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*, **8**, Article No. 150. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8060150>
- [58] Scales, K., Zimmerman, S. and Miller, S.J. (2018) Evidence-Based Nonpharmacological Practices to Address Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Gerontologist*, **58**, S88-S102. <https://doi.org/10.1093/geront/gnx167>
- [59] Nordgren, L. and Engstrom, G. (2012) Effects of Animal-Assisted Therapy on Behavioral and/or Psychological Symptoms in Dementia: A Case Report. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, **27**, 625-632. <https://doi.org/10.1177/1533317512464117>
- [60] Buettner, L.L., Fitzsimmons, S. and Barba, B. (2011) Animal-Assisted Therapy for Clients with Dementia. *Journal of Gerontological Nursing*, **37**, 10-14. <https://doi.org/10.3928/00989134-20110329-05>
- [61] Kim, S., Nam, Y., Ham, M.J., *et al.* (2021) Neurological Mechanisms of Animal-Assisted Intervention in Alzheimer's Disease: A Hypothetical Review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **13**, Article ID: 682308. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.682308>
- [62] Lai, N.M., Chang, S., Ng, S.S., *et al.* (2019) Animal-Assisted Therapy for Dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2019**, CD013243. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013243.pub2>
- [63] Swall, A., Ebbeskog, B., Lundh, H.C., *et al.* (2017) Stepping Out of the Shadows of Alzheimer's Disease: A Phenomenological Hermeneutic Study of Older People with Alzheimer's Disease Caring for a Therapy Dog. *International Journal of Qualitative Studies on Health and Well-Being*, **12**, Article ID: 1347013. <https://doi.org/10.1080/17482631.2017.1347013>
- [64] Takeda, M., Tanaka, T., Okochi, M., *et al.* (2012) Non-Pharmacological Intervention for Dementia Patients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, **66**, 1-7. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2011.02304.x>
- [65] Maseda, A., Cibeira, N., Lorenzo-Lopez, L., *et al.* (2018) Multisensory Stimulation and Individualized Music Sessions on Older Adults with Severe Dementia: Effects on Mood, Behavior, and Biomedical Parameters. *Journal of Alzheimer's Disease*, **63**, 1415-1425. <https://doi.org/10.3233/JAD-180109>
- [66] Maseda, A., Sanchez, A., Marante, M.P., *et al.* (2014) Effects of Multisensory Stimulation on a Sample of Institutionalized Elderly People with Dementia Diagnosis: A Controlled Longitudinal Trial. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, **29**, 463-473. <https://doi.org/10.1177/1533317514522540>
- [67] Sanchez, A., Marante-Moar, M.P., Sarabia, C., *et al.* (2016) Multisensory Stimulation as an Intervention Strategy for Elderly Patients with Severe Dementia: A Pilot Randomized Controlled Trial. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, **31**, 341-350. <https://doi.org/10.1177/1533317515618801>
- [68] Silva, R., Abrunheiro, S., Cardoso, D., *et al.* (2018) Effectiveness of Multisensory Stimulation in Managing Neuropsychiatric Symptoms in Older Adults with Major Neurocognitive Disorder: A Systematic Review. *JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*, **16**, 1663-1708. <https://doi.org/10.1112/JBISRIR-2017-003483>
- [69] Sanchez, A., Millan-Calenti, J.C., Lorenzo-Lopez, L., *et al.* (2013) Multisensory Stimulation for People with Dementia: A Review of the Literature. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, **28**, 7-14. <https://doi.org/10.1177/1533317512466693>
- [70] Machado, B.M. and Castro, C. (2022) Use of Multisensory Stimulation in Institutionalized Older Adults with Moderate or Severe Dementia. *Dementia & Neuropsychologia*, **16**, 202-212. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-dn-2021-0022>
- [71] Rodriguez-Gonzalez, V., Gomez, C., Hoshi, H., *et al.* (2021) Exploring the Interactions between Neurophysiology and Cognitive and Behavioral Changes Induced by a Non-Pharmacological Treatment: A Network Approach. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **13**, Article ID: 696174. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.696174>
- [72] Herholz, S.C., Herholz, R.S. and Herholz, K. (2013) Non-Pharmacological Interventions and Neuroplasticity in Early Stage Alzheimer's Disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **13**, 1235-1245. <https://doi.org/10.1586/14737175.2013.845086>
- [73] Shigihara, Y., Hoshi, H., Shinada, K., *et al.* (2020) Non-Pharmacological Treatment Changes Brain Activity in Patients with Dementia. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 6744. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63881-0>