



Trattamento farmacologico e non farmacologico della demenza di Alzheimer: evidenze

Parte II. Trattamento non farmacologico

Pharmacological and non pharmacological treatment for Alzheimer's disease: an update

Part II. Non pharmacological treatment

C. FAGHERAZZI, P. STEFINLONGO, R. BRUGIOLO

Unità Operativa Geriatria, Unità Valutativa Alzheimer, Azienda Ulss 12 terraferma veneziana (VE)

Parole chiave: Demenza • Trattamento farmacologico e non farmacologico

Key words: Dementia • Pharmacological and non pharmacological treatment

La terapia non farmacologica

I modesti vantaggi dimostrati dagli AchEI e da altre molecole, hanno imposto di valutare attentamente anche altre strategie potenzialmente efficaci su esiti assistenziali rilevanti. Di qui lo svilupparsi di tecniche rivolte alle componenti cognitive, affettive e comportamentali della demenza. Fino a poco più di dieci anni fa si sottolineava, in maniera piuttosto generica, la necessità di esercitare le abilità per non perderle o comunque per non perderle troppo rapidamente, partendo dall'assioma "use it or lose it" ed utilizzando modelli protesici o di stimolazione globale aspecifica con target aspecifici. Ma approcci scarsamente differenziati rispetto al livello di compromissione cognitiva ed obiettivi aspecifici rappresentavano di per sé un limite. L'approccio cominciò a mutare con la scoperta che il deterioramento tipo Alzheimer, almeno nelle prime fasi, coinvolge alcune abilità, mentre ne risparmia altre. Una serie di evidenze cliniche e sperimentali, fondate sulla dimostrazione di un risparmio della memoria procedurale rispetto a quella dichiarativa, hanno consentito di identificare interventi mirati a rallentare il deterioramento cognitivo caratterizzante la malattia di Alzheimer¹⁻³. Lo scopo consiste nel sostenere ed attivare quelle funzioni mentali non completamente deteriorate, intervenendo sulle potenzialità residue senza mai dimenticare che stiamo parlando di malattia progressiva e degenerativa e che pertanto il termine riabilitazione va inteso come⁴: 1) massimizzare la capacità a mantenere ruolo e autonomia nel proprio ambiente; 2) agevolare il miglior adattamento possibile per ogni differenza fra capacità raggiunta e desiderata. Più che parlare di riabilitazione sarebbe appropriato parlare di attivazione cognitiva, non

prefiggendosi un vero e proprio recupero delle varie abilità compromesse, ma il rallentamento del progredire della malattia.

Nell'insieme queste terapie si caratterizzano per il coinvolgimento attivo della persona curata e si fondano sulla preliminare valutazione delle potenzialità residue su cui fondare l'intervento. Interessano ambiti di applicazione che coinvolgono le abilità cognitive, il tono dell'umore, svariati aspetti comportamentali (es gestione dell'aggressività), le attività sia di base (*Activities of Daily Living* - ADL) sia strumentali (*Instrumental Activities of Daily Living*: IADL) della vita quotidiana. Se molte sono le tecniche di stimolazione cognitiva ed affettiva proposte per i pazienti con Alzheimer, è anche vero che scarse sono le evidenze circa la loro validità, il che non vuol per forza dire che sono poco efficaci, almeno fino a quando non vi saranno corposi studi con ben definiti e standardizzati protocolli d'intervento, strumenti di valutazione, indicatori di risultato. Non solo, nella pratica clinica di questi pazienti è opportuno stabilire un intervento "su misura" per ogni soggetto, valutandone il profilo cognitivo (grado di deterioramento, abilità maggiormente compromesse), gli obiettivi da perseguire (valutando per ogni singolo paziente le caratteristiche neuropsicologiche, effettivo-motivazionali, comportamentali), il trattamento più idoneo al raggiungimento degli obiettivi prefissati. Infatti ogni strategia si rivolge meglio a determinati obiettivi e possiede una sua specifica metodologia, inoltre, essendo ben noto come lo stato emotivo del paziente influenzi la memoria, le funzioni cognitive in genere e la stessa qualità di vita, agli interventi rivolti in modo specifico alle prestazioni mnesiche, è fondamentale affiancare interventi cognitivi e cognitivo-comportamentali finalizzati al controllo dei sintomi non cognitivi.

Prima di considerare alcune di queste tecniche, vanno ricordati i concetti che stanno alla base della riabilitazione (o riattivazione) cognitiva, ovvero sia la *plasticità cerebrale* e, soprattutto, la *riserva naturale* che ha i suoi pilastri nel fenomeno della ridondanza e nel concetto di funzione trofica dei neuroni. Il cervello può bilanciare per molto tempo gli effetti del depauperamento neuronale attraverso un importante meccanismo di compensazione ("plasticità") ed opportune stimolazioni sono in grado di indurre una proliferazione dei dendriti neuronali producendo pertanto nuove interazioni tra le cellule cerebrali⁵. Tuttavia il principio della

compensazione sfruttato nella neuro-riabilitazione, è poco indicato nel tipico deterioramento generale della MA. Infatti nelle demenze non si può contare sulla crescita delle fibre nervose per raggiungere nuove terminazioni e sulla proliferazione sinaptica come risposta alla compromissione dei circuiti neuronali usuali. Tali considerazioni hanno per molto tempo indotto ad escludere la possibilità di riattivazione cognitiva nei dementi anche se in realtà in alcune aree cerebrali, quali l'ippocampo, vi sarebbero cellule nervose "staminali" in grado di moltiplicarsi se adeguatamente stimolate, configurando un'altra forma di plasticità che apre nuove ed interessanti prospettive per il trattamento delle malattie degenerative. In ogni caso ciò che al momento appare più importante, nell'affrontare il capitolo della riattivazione cognitiva dei soggetti con demenza, è il cosiddetto fenomeno della *ridondanza*, secondo il quale ogni funzione può essere assolta da più circuiti neuronali per cui, qualora il principale subisca un danno, possono subentrare in sostituzione i circuiti accessori che formano una sorta di *riserva naturale* del cervello. La ridondanza cerebrale dipende sia dal numero delle *connessioni interneuronali* (maggiori sono le connessioni, maggiori sono le strategie a disposizione per una data abilità), sia dalla loro *forza* (non basta avere creato molte connessioni, bisogna averle mantenute attive, averle esercitate più volte)⁶. Altro elemento costitutivo della riserva neuronale è la *funzione trofica* dei neuroni: ogni neurone ha bisogno di essere circondato da altri neuroni il più possibile attivi, così da esserne "nutrito".

LA TERAPIA DI RI-ORIENTAMENTO NELLA REALTÀ

La metodologia del ri-Orientamento nella Realtà (ROT) è stata ideata da Folsom nel 1958, presso il *Veterans Administration* (Topeka, Kansas), per i veterani di guerra e successivamente sviluppata negli anni '60 come tecnica specifica di riabilitazione per i pazienti confusi o con deterioramento cognitivo⁷⁻¹¹. Nell'ambito degli interventi riabilitativi psicosociali rivolti alla persona, è la più diffusa terapia cognitiva impiegata nei pazienti con confusione mentale e deterioramento cognitivo¹¹⁻¹⁵. È finalizzata a riorientare il paziente rispetto a sé, alla propria storia, all'ambiente circostante e a produrre un aumento di attenzione, partecipazione al contesto di vita, aderenza alla realtà¹⁶. I migliori candidati alla ROT sono i pazienti con deterioramento cognitivo lieve o

lieve-moderato, privi di deficit sensoriali e disturbi comportamentali che possano pregiudicare la partecipazione alle sedute riabilitative^{17 18}. Sul piano teorico si fonda in parte sulle teorie cognitive, le quali si pongono l'obiettivo di modificare comportamenti maladattativi e di migliorare il livello di autostima del paziente facendolo sentire ancora partecipe di relazioni sociali significative e riducendone la tendenza all'isolamento^{19 20}. Dal punto di vista tecnico tramite ripetute stimolazioni multimodali, verbali, visive, scritte, musicali, punta a rafforzare le informazioni di base del paziente rispetto alle coordinate spazio-temporali ed alla storia personale con l'obiettivo di riorientare il paziente rispetto a sè, alla propria storia e all'ambiente circostante. Rafforzando le informazioni del paziente rispetto alle coordinate S/T e alla sua storia personale, porta a migliorare l'autostima e a farlo sentire partecipe di relazioni sociali significative. Il livello di stimolazione deve essere modulato rispetto alle risorse del paziente e vengono distinte due modalità terapeutiche della ROT tra loro complementari: ROT informale e ROT formale (ROT in classe)^{21 22}. Proprio l'associazione di queste due modalità si è dimostrata maggiormente efficace²³. Un ulteriore potenziamento del programma può essere ottenuto aggiungendo in combinazione altre tecniche quali la Reminiscenza e la Rimotivazione^{24 25} configurando la metodica anche detta 3-R; oppure può essere affiancata al *Procedural Memory Training*, alla riabilitazione motoria²⁶ o essere inserita nel contesto della terapia occupazionale. La *ROT informale* prevede un processo di stimolazione continua che implica la partecipazione di operatori sanitari e familiari, i quali, durante i loro contatti col paziente, nel corso delle 24 ore, forniscono ripetute informazioni al demente. Vengono inoltre fornite facilitazioni temporale-spaziali nell'ambiente di vita del demente quali calendari, foto, colori alle stanze, segnali chiaramente leggibili che fungono da protesi mnesiche^{23 27-30}. Come intervento complementare alla ROT informale, è stata sviluppata una *ROT formale*, che consiste in sedute giornaliere di 45 minuti, condotte in gruppi di 4-6 persone, omogenee per grado di deterioramento, durante le quali un operatore impiega una metodologia di stimolazione standardizzata, finalizzata a riorientare il paziente rispetto alla propria vita personale, all'ambiente ed allo spazio. La critica maggiore che viene rivolta alla ROT consiste nel fatto che, a fronte di un miglioramento nelle prestazioni cognitive, non è stato dimostrato alcun

impatto sul piano funzionale e sulle abilità quotidiane al punto che per alcuni l'efficacia della ROT è legata essenzialmente all'entusiasmo degli operatori³¹⁻³³. Tuttavia già nel 1982 una rassegna della letteratura evidenziava che la ROT, pur offrendo scarsi miglioramenti sul piano funzionale, è in grado di migliorare l'orientamento nonché la memoria per fatti personali^{20 34 35}. A supporto dell'efficacia della ROT, una meta-analisi condotta dalla *Cochrane Library*¹⁸, esaminando gli studi randomizzati controllati, ha concluso che la ROT è efficace sia sulla cognitività sia sul piano comportamentale. Sono stati segnalati, sia pure raramente, effetti collaterali da ROT: i pazienti, sollecitati a orientarsi nello spazio e nel tempo, possono infatti mostrare segni di irritabilità o accentuare il livello di confusione e di depressione³³. In questi casi, approcci alternativi quali la validazione o la reminiscenza possono essere più appropriati.

PROCEDURAL MEMORY TRAINING

È un intervento di stimolazione cognitiva finalizzato a sostenere ed incrementare l'apprendimento procedurale, sensoriale e motorio. Quando si parla di memoria procedurale o implicita, ci si riferisce alle conoscenze acquisite senza coscienza di consapevolezza e senza vincolo al ricordo del momento in cui è avvenuto l'apprendimento di procedure ed abilità percettive, motorie e cognitive³⁶; per es. l'atto di nuotare non è facilitato dal ricordo della volta in cui imparammo, né il perfezionamento di una sequenza motoria come quella per esempio richiesta mentre si scia è favorito dalla consapevolezza della propria attività muscolare. È stato inoltre dimostrato che la memoria procedurale (implicita), è separata da quella dichiarativa (esplicita), tanto che una può essere danneggiata senza che l'altra ne sia coinvolta. I due processi mnesici funzionano quindi in modo diverso; infatti l'apprendimento procedurale non è influenzato da molti fattori che sono invece importanti per l'apprendimento dichiarativo, quali per esempio la profondità di elaborazione ed il grado di apprendimento. Da qui l'ipotesi che esistano almeno due distinti sistemi anatomico-funzionali che gestiscono le informazioni mnesiche, uno relativo alla memoria procedurale (memoria senza consapevolezza) e un altro alla memoria dichiarativa³⁷, che riconoscono come aree critiche, rispettivamente, cervelletto e gangli della base (per la memoria procedurale), regioni temporali mediali e diencefalo (per la memoria episodica). Ipotesi supportata da più lavori, quali

per esempio lo studio di Perani ³⁸ condotto su 18 pazienti affetti da MA, che ha dimostrato che il livello di metabolismo del glucosio nei gangli della base, nella corteccia associativa frontale e nel cervelletto è associato all'apprendimento di abilità motorie. È inoltre noto che pazienti con lesioni cerebellari e dei gangli della base possono manifestare un deficit selettivo nell'apprendimento di abilità motorie in assenza di deficit mnesici ³⁹ e viceversa pazienti affetti da amnesia possono presentare un normale apprendimento di abilità motorie ⁴⁰. La strategia principale nel supporto alla memoria procedurale è quella della *task analysis*, che consiste nella scomposizione di un'azione complessa in atti semplici tra di loro concatenati in una sequenza logico-funzionale. Tuttavia non dobbiamo pensare ad un procedimento *step by step*, è diverso che insegnare una procedura ad un bambino, non si tratta infatti di apprendere, bensì di recuperare ciò che già si sa ma che si è scordato. Molti studi sul *procedural memory training* (PMT) hanno riportato risultati incoraggianti, ma privi di validità ecologica, in quanto basati sull'addestramento di attività ininfluenti nel vivere quotidiano (per es. costruire un puzzle al computer). La stimolazione della memoria procedurale dev'essere finalizzata al potenziamento delle abilità della vita quotidiana e in questo ambito Zanetti ⁴¹ ha verificato l'efficacia di un programma di stimolazione motoria in un gruppo di MA lievi e lievi-moderati, dimostrando un significativo miglioramento nei tempi d'esecuzione di tredici attività di base e strumentali della vita quotidiana (vestirsi, lavarsi, preparare il caffè, ecc.) dopo adeguato training. Anche in pazienti di grado severo ed istituzionalizzati sono stati riscontrati risultati confortanti ⁴² e in effetti il PMT sembra potersi ben adattare ai deficit delle varie fasi di malattia: può essere rivolto alle IADL nei pazienti con deterioramento lieve ⁴³, o alle ADL nei malati più deteriorati; indurrebbe inoltre modesti benefici nella memoria.

SPACED-RETRIEVAL

È un'altra tecnica che probabilmente utilizza soprattutto la memoria procedurale. Consiste nel recupero di una stessa informazione, per esempio l'associazione nome-faccia, ad intervalli di tempo via via crescenti. Questo tipo d'intervento si è dimostrato efficace nell'identificazione di oggetti, nell'associazione nome-faccia, nella collocazione spaziale di oggetti, nella programmazione di attività quotidiane (memoria prospettica) ³.

TERAPIA CONTESTUALE (MILIEU THERAPY)

È un intervento cognitivo-comportamentale che sfrutta la tecnica del condizionamento operante con l'obiettivo di adattare il contesto sociale-affettivo. Rientra nell'ambito degli interventi cognitivo-comportamentali. Si propone di migliorare non tanto l'ambiente fisico quanto l'atmosfera sociale ed affettiva; consiste nel modificare/modulare il contesto in cui vive il paziente in modo da renderlo compatibile con le sue capacità funzionali e, al tempo stesso, modificare le aspettative terapeutiche sia delle persone che si prendono cura dei pazienti sia dei pazienti stessi ⁴⁴⁻⁴⁶. Applica i principi e le procedure di un modello di apprendimento sviluppato da Skinner e definito come condizionamento operante, in contrasto al modello di condizionamento classico di Pavlov. La tecnica del condizionamento operante si basa sul rinforzo positivo di comportamenti adeguati. Implica l'uso di rinforzi positivi generalizzati e diretti per ottenere e mantenere un comportamento adattativo adeguato, e di rinforzi negativi per scoraggiare o inibire il ripetersi di atteggiamenti o reazioni controproducenti. Necessita di un'attenta analisi delle relazioni tra gli eventi o i contesti ambientali e delle conseguenze sul comportamento dei pazienti.

TERAPIA DI REMINISCENZA

È un intervento psicoterapico-riabilitativo. Attraverso il richiamo di eventi della vita personale del paziente, cerca di risolverne i conflitti del passato e di valorizzarlo, così da rafforzarne l'identità, la storia, stimolando contemporaneamente la memoria autobiografica compromessa tardivamente al contrario dei processi mnesici di codifica e di registrazione. Consiste nel richiamo verbalizzato o silente degli eventi della vita personale. Gli eventi remoti rappresentano lo spunto per stimolare le risorse mnesiche residue e per recuperare esperienze emotivamente piacevoli ⁴⁷. Può aver luogo in gruppi o come trattamento individuale ⁴⁸ e, al pari della *Validation Therapy*, trova supporto teorico nella teoria psicodinamica ⁴⁹⁻⁵¹. Si fonda sulla naturale tendenza dell'anziano a rievocare il proprio passato; il ricordo e la nostalgia, contrariamente a quanto ritenuto in passato, possono essere fonte di soddisfazione e idealizzazione così da contrastare il senso di solitudine e la depressione. Nelle prime fasi di malattia i processi mnesici più colpiti sono quelli di codifica e di registrazione (memorizzazione di materiale nuovo o appreso in contesto insolito, rievocazione per categorie, creazione e utilizzo

di associazioni semantiche). Invece il recupero di materiale appreso e consolidato in modo efficace, rimane preservato fino ai gradi di deterioramento avanzato. Progressivamente nel decorso della malattia, assisteremo I) ad una facile e ricorrente rievocazione di fatti del passato; II) ad un imporsi, nella memoria, del passato a scapito degli eventi recenti; III) alla frantumazione delle connessioni spazio-temporali con perdita di un nesso che permetta di collocare tali ricordi in un esatto momento biografico dell'individuo; IV) infine alla destrutturazione del presente con tentativi, spesso grotteschi, di ristabilire un ordine ed un significato tramite l'utilizzo delle relazioni meglio conosciute, ovvero quelle passate⁵². Può svolgersi in modo informale, spontaneamente, durante gli incontri giornalieri, oppure può essere inserita nell'ambito di un'attività strutturata, individuale o di gruppo. Mentre alcuni autori impiegano il termine *reminiscenza* e *Life Review* in modo intercambiabile, altri differenziano questi interventi^{49 53 54} in quanto la *reminiscenza* è spesso considerata un intervento psicosociale che si focalizza sulle memorie positive, mentre la *Life Review* più propriamente si riferisce ad una forma di psicoterapia nella quale la persona riflette sulla propria storia di vita al fine di rielaborare i sensi di colpa, risolvere conflitti intrapsichici, riconciliare le relazioni e trovare i significati delle precedenti esperienze. Pertanto, secondo alcuni autori, la *Life Review* si indirizza in un certo senso al "lato doloroso della *reminiscenza*"⁵³. La tecnica della *reminiscenza* richiede che i partecipanti non presentino compromissione severa delle facoltà cognitive. Per questi ultimi sono necessarie tecniche più direttive e strutturate. In questa direzione, come tecnica applicabile più ampiamente anche a pazienti con deficit cognitivi lievi, è stata elaborata la *Milestone Therapy* che sembra utile all'anziano per superare le barriere psicologiche che incontra nell'interazione all'interno di un gruppo. Si incentra selettivamente sulle esperienze positive di vita, nel tentativo di contrastare i ricordi negativi di molti anziani. I partecipanti vengono stimolati a recuperare esperienze positive del periodo di vita precedente a quello in cui è avvenuta la perdita di posizione sociale o di autonomia. La conversazione viene guidata allo scopo di recuperare gli aspetti positivi del precedente stile di vita e di paragonarli al presente⁵⁵. Nel demente la *reminiscenza* può essere affiancata in modo complementare ad altri interventi strutturati, quali l'orientamento nella realtà, l'orientamento al futuro e la di-

scussione di argomenti di attualità⁵⁶. I lavori di valutazione di efficacia della terapia di *reminiscenza* (TR) sono contraddittori sia per quanto riguarda la sfera affettiva e sociale^{57 58}, sia per quanto riguarda l'analisi della sfera cognitiva⁵⁹. Il *Consensus* degli esperti orienterebbe più per dei miglioramenti nelle abilità sociali e nel tono dell'umore piuttosto che nella sfera cognitiva, ma in generale gli studi sono scarsi e privi di valido paradigma sperimentale. Una revisione della letteratura di Spector⁶⁰, ha esaminato tutti i lavori sulla TR riportati nella *Cochrane Library*, in *Medline*, *Psychlit*, *Embase*, *Omni*, *Bids*, *Dissertation Abstract International*, *Sigle* e gli articoli più prestigiosi pubblicati dopo il 1998; sono stati inoltre contattati i maggiori esperti del settore e consultate varie riviste e siti internet: i dati riportati non sono apparsi statisticamente significativi né per la sfera comportamentale, né tanto meno per quella cognitiva.

TERAPIA DI RIMOTIVAZIONE

È una tecnica cognitivo-comportamentale²⁵ che attraverso brevi discussioni di temi di attualità tenta di rivitalizzare interessi, promuovere relazioni, così da contrastare l'isolamento²⁴. Trova spazio anche nella terapia dei disturbi dell'umore, indipendentemente dalla presenza di deficit cognitivi ed è particolarmente indicata in pazienti con deficit cognitivo lieve, sintomi depressivi non gravi, in grado di seguire una conversazione e di affrontare e discutere argomenti contingenti della realtà circostante. Viene applicata individualmente o in piccoli gruppi; è fortemente strutturata, direttiva e ripetitiva. Abitualmente richiede brevi sessioni nelle quali un tema d'attualità viene discusso.

TERAPIA DI VALIDAZIONE

Con questa tecnica proposta da Feil nel 1967, il terapeuta cerca, tramite l'ascolto, di conoscere la visione della realtà da parte del paziente, al fine di creare contatti emotivi significativi. Il principale obiettivo non consiste nel ricondurre il paziente nella realtà attuale, ma, al contrario, è quello di immedesimarsi, in modo empatico, nel suo "mondo" (magari proiettato in tempi antecedenti della sua esperienza di vita) per capirne comportamenti, sentimenti ed emozioni^{13 61-63}. La terapia di validazione (VT) risente delle teorie psicodinamiche⁶⁴ e nello stesso tempo adotta un approccio "umanistico" che ritiene che il modo in cui il soggetto vede ed interpreta la realtà circostante (realtà individuale) sia più importante

della realtà oggettiva¹⁹. Si rivolge a soggetti con compromissione cognitiva moderata-severa, non in grado di rispondere alla ROT o al *Memory training*. Neal, in una *review* del 2003, esaminando i lavori raccolti nello *Specialized Register of the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group* (CDCIG), sottolineava la mancanza di evidenze di efficacia di questa tecnica nella cura delle demenze di ogni tipo⁶⁵; tuttavia, pur mancando sufficienti dati di efficacia, la VT sembra migliorare la relazione con il demente grave. Può essere applicata sia individualmente, sia in gruppi di 5-10 partecipanti che si incontrano regolarmente. Tramite la verbalizzazione dei propri sentimenti e delle proprie emozioni, che vengono condivise dal terapeuta e dai compagni di gruppo, il paziente può recuperare l'autostima e la percezione di essere accettato come soggetto capace di relazioni significative. La VT di gruppo prevede una sessione alla settimana della durata variabile di 30-60 minuti nella quale ciascun membro svolge un ruolo specifico da concordare all'inizio della terapia⁶⁶. Ogni incontro si svolge abitualmente in quattro momenti distinti dedicati alla musica, al colloquio, all'esercizio motorio ed al cibo. Anche in questo caso possono essere affiancati interventi di stimolazione in grado di favorire l'interazione tra pazienti ed terapeuti.

TERAPIA OCCUPAZIONALE

“La Terapia Occupazionale è un trattamento medico-riabilitativo ed educativo che riguarda coloro che sono fisicamente o mentalmente disturbati, sia temporaneamente, sia permanentemente. Il terapeuta occupazionale qualificato introduce i pazienti in attività volte a promuovere il ripristino ed il massimo uso della funzionalità, in vista della preparazione a svolgere una attività che, nell'ambito sociale e domestico, li metta in grado di partecipare alla vita privata e pubblica nel miglior modo possibile”⁶⁷. La possiamo pertanto intendere come quella branca della riabilitazione che mira al recupero fisico e psichico del paziente attraverso l'esercizio di attività finalizzate. I presupposti filosofici della terapia occupazionale (TO) sono stati riassunti dalla *Philosophical base of occupational therapy* adottata dall'*American Association of Occupational Therapy* nel 1979: “L'uomo è un essere attivo il cui sviluppo è influenzato dall'uso di attività finalizzate. La vita umana è costituita da un continuo processo di adattamento. L'adattamento è un cambiamento strutturale che promuove la sopravvivenza e la realizzazione di sé. Fattori biologici, psicologici

ed ambientali possono interrompere il processo di adattamento in ogni momento della vita. Quando ciò avviene può presentarsi una disfunzione. Le attività finalizzate facilitano il processo di adattamento. La terapia occupazionale si fonda sul pensiero che le attività finalizzate o occupazioni, includendo le componenti interpersonali ed ambientali, possono essere usate per prevenire e mediare la disfunzione ed ottenere il massimo adattamento”⁶⁸. Tramite l'introduzione di attività ed occupazioni diverse (arti, mestieri, attività domestiche e ludiche) per le quali siano state identificate delle potenzialità⁴⁵, la TO si propone non solo di far riacquistare al paziente una funzione lesa o una particolare abilità perduta, ma soprattutto di recuperarlo dal punto di vista cognitivo e funzionale, quanto più completamente possibile a sé e al suo ambiente: famiglia, lavoro, vita di relazione^{69,70}. Bach²⁶ in uno studio longitudinale controllato durato 24 settimane ha dimostrato che la terapia occupazionale associata alla riabilitazione motoria è in grado di migliorare le prestazioni cognitive, le relazioni sociali e la qualità di vita in pazienti istituzionalizzati affetti da demenza lieve o moderata.

MUSICOTERAPIA

Sono state poste varie riflessioni sulle possibili implicazioni tra l'ascolto della musica e la memoria autobiografica⁷¹: oltre a rappresentare un momento socializzante e di piacere condiviso può favorire il riemergere di ricordi e diventare, per il paziente demente, un'occasione per “ri-raccontarsi”, pur in modo frammentario, e “ri-conoscersi” in una realtà modificata dall'insorgere della malattia. La memoria autobiografica si riferisce ai ricordi personali, persiste attraverso il tempo ed è integrata dalle caratteristiche di chi siamo, di quello che abbiamo fatto, di come ci siamo adattati. È abbastanza condivisa l'idea che la memoria autobiografica sia un sistema di memoria superordinato che coinvolge network ampiamente distribuiti nella neocorteccia e nel sistema limbico. Lesioni al lobo temporo-mesiale danneggiano la memoria autobiografica, lesioni frontali incidono fortemente sulla possibilità di riorganizzarla in una struttura narrativa. L'esperienza della nostra vita si fonda su una base narrativa che non è solo reminiscenza, ma rielaborazione dell'esperienza personale. Le informazioni del mondo esterno sono continuamente poste in relazione, integrate, con le percezioni corporee, i sentimenti, i ricordi, i pensieri, le decisioni dell'individuo e la memoria permette un continuum temporale all'inter-

no della stessa storia personale dell'individuo. Nei pazienti con Alzheimer vengono soprattutto compromessi gli ultimi decenni di vita, mentre rimangono relativamente conservati i ricordi dell'infanzia, adolescenza e prima età adulta probabilmente perchè le memorie relative a questi periodi risultano essere critiche per la stabilità del sé e perciò sono rappresentate in modo ridondante⁷². Fin dall'inizio della storia dell'uomo e fin dall'inizio della vita di ogni individuo (basti pensare alle ninne nanne che le madri cantano ai loro bambini), musica e ritmo rappresentano piacere, attivazione di stimoli emotivi, relazione di reciprocità con la figura di attaccamento (per es. mamma-bambino). L'ascolto della musica, implica l'attivazione di varie aree cerebrali e sembra elaborata sinergicamente da entrambi gli emisferi, con prevalenza a destra o a sinistra a seconda che si usino strategie globali o analitiche⁷³. In particolare l'ascolto di musica familiare sembra attivare le regioni temporali bilaterali ed il giro paraippocampale che partecipano al recupero della memoria remota e all'elaborazione verbale ed emozionale di melodie conosciute, mentre le regioni parietali bilaterali e le regioni frontali dorso laterali sembrano implicate nei processi di analisi⁷⁴. L'ascolto di brani musicali scelti *ad hoc*, all'interno di un setting specifico adeguatamente condotto da persona esperta, può non solo rilassare, ma anche facilitare, attraverso il ricordo di esperienze, l'emergere di parti di sé. Può inoltre contribuire a sostenere e rinforzare quel senso di dignità che, insieme al mantenimento delle capacità residue, è uno degli obiettivi delle terapie non farmacologiche. Può anche essere utilizzata per segnalare momenti particolari della giornata quali l'ora del pranzo oppure alla sera per favorire l'addormentamento. Nel paziente demente, sono stati acquisiti risultati positivi sul piano socio-relazionale e nell'attenuazione di disturbi comportamentali, anche nei pazienti più severamente compromessi⁷⁵, ma rimane il problema della difficoltà di misurare adeguatamente un processo di questo tipo, limitandoci, attualmente, a valutare le modificazioni del tono dell'umore, la riduzione dei disturbi comportamentali, il senso di benessere osservabile o riferito dai familiari senza rendere a pieno la complessità del processo⁹. Ciò nonostante la musicoterapia è una disciplina relativamente recente, che sta sempre più comprovando come l'utilizzo del suono all'interno di una relazione terapeutica, possa apportare benefici sul piano fisico, psicologico, sociale e spirituale⁷⁶.

RUOLO DEL CAREGIVER

Per caregiver intendiamo la persona che si prende cura di un individuo malato e/o non totalmente autosufficiente (*care recipient*). È utile distinguere i caregivers professionali (o formali), dai familiari caregivers (o informali). Quest'ultimi rappresentano un tassello critico nel progetto assistenziale del paziente con MA, infatti forniscono il maggior supporto assistenziale e le loro condizioni psicofisiche impattano fortemente sul benessere complessivo del malato. Nella maggior parte dei casi sono parenti stretti con dei ruoli familiari già ben definiti, che spesso in modo improvviso e quasi sempre senza possibilità di scelta, si trovano a ricoprire un nuovo ruolo destinato a trasformare in modo radicale la relazione. Sono soprattutto donne⁷⁷, il più delle volte costrette ad abbandonare o a ridurre drasticamente l'impiego, rinunciando così a ruoli e contatti sociali che costituiscono parte integrante dell'identità di ognuno di noi. Queste rinunce possono facilmente sfociare in malumore, scontento, irritabilità e rancore⁷⁸. La responsabilità assistenziale (legata a variabili quali la gravità di malattia del *care recipient*, la presenza o meno di disturbi comportamentali, l'intensità dell'assistenza fornita e il grado di partecipazione emotiva) e la pluralità dei ruoli da coprire, possono produrre effetti negativi sulla salute dei caregivers favorendo l'insorgenza di ansia, depressione, disturbi dell'alimentazione e del sonno, problemi muscolo-scheletrici, esaurimento psicofisico⁷⁹. Sensazioni d'isolamento, di situazione senza vie d'uscita, di inadeguatezza, di "lutto anticipato" e il vivere una realtà di malattia in costante evoluzione con la necessità di sempre nuovi e più difficili equilibri, impongono forme di supporto e momenti di respiro in grado di favorire il recupero delle energie psicofisiche. A tale scopo si sono rivelati efficaci i programmi di assistenza domiciliare, i corsi di formazione, l'esperienza dei gruppi di mutuo auto-aiuto e le varie forme di respite-care (dai Centri Diurni ai veri e propri ricoveri brevi in strutture adeguate). Altrettanto utili, nell'alleviare lo stress del *caregiver*, si sono dimostrati i programmi di counseling e supporti educazionali di tipo individuale⁸⁰.

Discussione

Dobbiamo constatare che venti anni di ricerche hanno prodotto un gran numero di risultati contraddittori. Non sembra ancora imminente il

concretizzarsi di terapie mirate alle alterazioni patogeneticamente rilevanti quali, per esempio, quelle correlate all'accumulo anormale di amiloide nei tessuti cerebrali. Pertanto un approccio non farmacologico riveste grande importanza per progettare validi modelli di intervento globale e comunque, anche nella speranza che di qui a breve termine possano essere disponibili interventi farmacologici più efficaci di quelli attualmente a disposizione, vi saranno spazi per interventi riabilitativi mirati, complementari e sinergici rispetto all'approccio farmacologico^{81 82} in un'ottica di approccio multidimensionale che necessariamente deve coinvolgere più figure professionali (multi professionalità).

Almeno tre aspetti in futuro dovranno essere meglio considerati⁸³: I) l'uso di una appropriata metodologia, in quanto risultati attendibili e significativi non possono prescindere dallo studio di campioni di popolazione adeguatamente numerosi e dall'utilizzo di soggetti ben caratterizzati dal punto di vista neurologico e neuropsicologico, soprattutto andranno ben distinti i soggetti con malattia di Alzheimer da quelli con *Mild Cognitive Impairment* (MCI); II) non considerare il declino cognitivo aprioristicamente correlato all'invecchiamento, innalzare pertanto il livello di attenzione per poter identificare i primi segni neuropatologici ed il rischio di sviluppare MCI e/o MA; III) sappiamo che la maggior parte degli anziani presentano deficit della memoria esplicita senza per questo poter essere classificati come MCI⁸⁴. Inoltre non tutti gli MCI evolvono in MA^{85 86}. Pertanto la sola compromissione della memoria esplicita non è utile per predire il passaggio tra questi stadi. Probabilmente tests neuropsicologici più sofisticati saranno in grado sia di individuare segni precoci di rischio per il declino cognitivo, motorio e per la perdita di funzioni, sia di identificare le aree di memoria indenni che, come abbiamo visto, possono essere a lungo preservate attraverso adeguate tecniche⁸⁷. Il mondo scientifico già si interroga sull'elaborazione di strategie per la prevenzione primaria e secondaria. Ma disegnare trials di prevenzione primaria basandosi esclusivamente sull'età, coinvolgerebbe ampi numeri di popolazione che di per sé non svilupperà in futuro né MCI né MA. Per questo si studia l'effettivo peso di fattori considerati predittivi di rischio quali l'atrofia del lobo temporale mesiale nella diagnostica per imaging (RMN, TAC), l'ipometabolismo parietale bilaterale alla PET, la diminuzione della beta amiloide, l'aumento della proteina tau nel liquido cerebro-

spinale, markers genetici e quant'altro. Parallelamente si elaborano strategie fisiche, cognitive, sociali⁸⁸, atte per esempio ad identificare e contrastare i processi aterosclerotici, a rafforzare le funzionalità residue, a fornire sistemi di assistenza innovativi e rispettosi del "vecchio". Ancora non basta, i dati autoptici postmortem ci dicono che la maggior parte dei vecchi con demenza ha più tipi di lesioni anatomopatologiche (ischemie cerebrali, Parkinson, corpi di Lewy) e se il cervello di un anziano può "gestire" a lungo la presenza di una patologia, il peso di più patologie può oltrepassare la soglia della demenza clinicamente manifesta⁸⁹. Pertanto parlare di prevenzione della malattia di Alzheimer assume un significato più concreto se si pensa anche alla prevenzione dello stroke, in particolare tenendo sotto controllo fattori di rischio quali l'ipertensione, il diabete, il fumo di sigaretta, l'obesità. Continua inoltre la ricerca sull'efficacia di un trattamento quando i soggetti siano ancora asintomatici o al massimo con segni di MCI^{90 91}. Tuttavia il passaggio dalla ricerca alla pratica non è immediato, né semplice, né lineare e spesso solo il lettore "esperto" riesce ad utilizzare i risultati dei grandi trial. Trish Groves, deputy editor del *British Medical Journal*, si chiedeva⁹² "quante pubblicazioni in particolare quelle che riportano i grandi trial randomizzati, descrivono cosa hanno fatto praticamente i ricercatori?" e commenta che solo il lettore che già conosce gli interventi analizzati nello studio clinico si trova nelle condizioni di poterli poi applicare migliorando la sua pratica o di migliorare il disegno del suo prossimo studio clinico. Un ulteriore elemento di dibattito è stato introdotto da Bruce G. Charlton⁹³, redattore della rivista *Medical Hypotheses*, che solleva dei dubbi sulla concreta validità scientifica della "peer review", la revisione paritaria che serve agli editori per selezionare le proposte di pubblicazione, sostenendo che "la vera validità scientifica può essere stabilita soltanto dopo la pubblicazione attraverso la pratica e l'applicazione". Un articolo del 2006 pubblicato nel bimestrale dell'Agenzia Italiana del Farmaco-Ministero della Salute⁹⁴ dal titolo "Ricerche cliniche, metanalisi, linee-guida: a chi credere?", sottolinea che nemmeno le metanalisi appaiono scevre da limiti, essendo spesso inadeguate a descrivere la complessità delle scelte che quotidianamente il clinico deve compiere. Riguardo alle linee guida vi sono almeno quattro aspetti critici: 1) la tempestività: talvolta quando una linea-guida viene resa nota è già superata da una o più ricerche pubblicate nel frattempo;

2) l'indipendenza: gli esperti chiamati a stilare le linee-guida hanno di solito rilevanti interessi economici e commerciali con le industrie produttrici. Senza mettere in dubbio competenza ed onestà, si può dubitare sul fatto che i loro giudizi e le loro raccomandazioni vengano in qualche modo influenzate; 3) l'interpretazione: nonostante le linee-guida vengano elaborate da esperti che consultano le stesse fonti bibliografiche, può capitare che forniscano giudizi non del tutto sovrapponibili; 4) le comorbilità: gli estensori delle linee-guida sono focalizzati al trattamento di pazienti con patologie di loro competenza e forniscono giudizi come se il paziente avesse solo quella determinata patologia.

NUOVE FRONTIERE

Ma è proprio di fronte alle complessità che la comunità scientifica appare in grado di raccogliere la sfida. Numerosi studi evidenziano l'efficacia degli AchEI non solo nella MA di grado lieve-moderato, ma anche nel grado severo e in altre forme di demenza quali la demenza a corpi di Lewy e la demenza vascolare. La memantina, utilizzata, per le forme moderate e severe di MA, attualmente è sperimentata anche nelle forme di grado lieve, nella demenza fronto-temporale e in quella a corpi di Lewy. Si esplorano inoltre strade diverse e le più innovative sperimentazioni si indirizzano su tre promettenti fronti: 1) molecole in grado di modulare o inibire la formazione della sostanza beta amiloide nel cervello⁹⁵⁻⁹⁹; 2) molecole in grado di inibire la fosforilazione della proteina tau, la quale, pur presente normalmente nei neuroni, si è visto esser correlata alla MA una volta fosforilata ed aggregata¹⁰⁰; 3) utilizzo del "nerve growth factor", mediante trapianto intracerebrale, o per somministrazione intranasale o intraoculare⁹⁵. Allo scopo di anticipare la diagnosi, sono stati recentemente elaborati nuovi criteri¹⁰¹ che prevedono la valutazione non solo del decadimento cognitivo e del quadro neuropsicologico, ma anche delle alterazioni biologiche della malattia, che, come è noto, iniziano anni prima dello sviluppo della demenza così da poter valutare il paziente con MA prodromica (senza manifesta espressione dementigena). Fondamentalmente, oltre al dato clinico di deficit mnesico significativo, vengono valutati la presenza o meno di atrofia temporo mesiale, le alterazioni di marcatori biologici liquorali, la diminuzione o meno del metabolismo del glucosio a livello temporo-parietale con la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET), la dimostrazione di una mutazione

causativa di MA. Tuttavia non possono sfuggire le pericolose ricadute pratiche che derivano dall'applicazione, ancora priva di un consenso diffuso, di questi criteri di diagnosi precoce¹⁰²: possono nascere discriminazioni dovute all'uso di tecnologie non molto diffuse e particolarmente costose, con la doppia risultante di appesantire gli oneri della Sanità pubblica e di discriminare in base alle disponibilità economiche. Da non sottovalutare neppure l'impatto della diagnosi su persone ancora cognitivamente integre. Ancora una volta dobbiamo constatare che la complessità non conosce scorciatoie, dobbiamo essere in grado di distinguere l'efficacia che ci deriva dagli studi di fase III, dall'efficacia pragmatica degli studi post-marketing di fase IV o dai così detti studi clinici pragmatici (basati su criteri di selezione della popolazione studiata meno rigorosi, ma più aderenti alla realtà clinica quotidiana) e, soprattutto, dal mondo reale che non ci consente di subire passivamente l'influenza dell'informazione scientifica che utilizza ciò che è statisticamente significativo e le misure del R relativo per convincere il clinico dell'efficacia di un trattamento. L'evidenza risulta pertanto dalle conoscenze derivanti dai grandi trials, ma senza integrare queste conoscenze con i dati che ci giungono dagli studi osservazionali, dai pareri degli esperti e dalla pratica clinica, non sarà facile rapportarsi adeguatamente con la moderna medicina. Una medicina che non può più permettersi una visione atomistica, in considerazione del fatto che dipende sempre più dal lavoro di teams multiprofessionali, dall'acquisizione di tecnologie ad elevato costo e dalle conseguenze dell'uso delle risorse sulla collettività. Dovremo sempre più rispondere all'emergente ruolo dei pagatori nel *decision making* sanitario, assieme ai pazienti, dovremo considerare la limitatezza delle risorse e i costi delle scelte, affrontando con coraggio la sfida, alla ricerca di un punto di equilibrio tra etica collettivistica che può spingerci verso decisioni politiche e strategiche basate esclusivamente su logiche economicistiche ed etica individuale che trova la sua espressione nella medicina ippocratica che vede nell'esclusivo rapporto medico/paziente un concetto probabilmente superato di pratica medica. Anche in questa ottica va visto lo sforzo della Regione Veneto nel riassetto dei servizi per le persone affette da decadimento cognitivo¹⁰³. Partendo dai dati regionali di prevalenza (70.238 casi di cui almeno 30.000 mal. Alzheimer, secondo studio ILSA del 2000) e d'incidenza (9600 nuovi casi all'anno, 119 nuovi casi/anno per 1000) e dalla

considerazione che circa 6000 pazienti in Veneto vengono trattati con AchEI, è stato programmato il passaggio dalle Unità Valutative Alzheimer (UVA), sorte durante il progetto Cronos, al più articolato concetto di Centro per il Decadimento Cognitivo (CDC). Viene raccomandato un CDC ogni 100.000 abitanti circa, cui corrisponde una prevalenza di 1000-1200 persone malate con i seguenti compiti generali: 1) approfondimento e rivalutazione diagnostica-funzionale del malato e della capacità di assistenza dei familiari; 2) trattamento farmacologico e non; 3) supporto familiare. Sono inoltre previste più competenze professionali: geriatrica con competenze internistiche secondo un approccio multidimensionale (cognitivo, funzionale, fisica); neurologica con capacità diagnostiche differenziali (DD) affinate;

psicologica con capacità diagnostiche differenziali affinate in materia psicologica; riabilitativa o di terapia occupazionale o educativa; infermieristica (per prevenzione e gestione delle complicanze fisiche); consulenze di uno Psichiatra e di un Giurista.

Nel concludere vengono a mente le parole pronunciate dal Presidente della Repubblica Francese Nicolas Sarkozy, durante il suo discorso in occasione della giornata Mondiale per la malattia di Alzheimer e rivolte all'Associazione francese di familiari: "verrà il tempo delle diagnosi certe, dei trattamenti efficaci. Per ora, dobbiamo contare sulle nostre forze, che sono i nostri ammalati, le famiglie, gli operatori professionali, gli amici e poi il governo tutto intero che si mobilita".

BIBLIOGRAFIA

- 1 Backman L. *Memory training and memory improvement in Alzheimer's disease: rules and exceptions*. Acta Neurol Scand 1992;39(Suppl. 1):84-9.
- 2 Camp CJ, Foss JW, Stevens AB, Reichard CC, McKittrick LA, O'Hanlon AM. *Memory training in normals and demented elderly populations: the E-I-E-I-O model*. Exp Aging Res 1993;19:277-90.
- 3 Backman L. *Utilizing compensatory task conditions for episodic memory in Alzheimer's disease*. Acta Neurol Scand 1996;165(Suppl.):109-13.
- 4 Guaita A, Vitali SF. *Cognitive rehabilitation and training in the Alzheimer's disease: facts and fantasies*. G Gerontologia 2004;52:395-400.
- 5 Bianchin L, Faggian S. *Guida alla valutazione e al trattamento delle demenze nell'anziano. Strumenti e tecniche per l'operatore*. Milano: Franco Angeli 2006; pp. 95-97.
- 6 Boccardi M. *La riabilitazione cognitiva e comportamentale nella demenza: un approccio pratico per le R.S.A.* Laboratorio di Epidemiologia e Neuroimaging IRCSS San Giovanni di Dio, Brescia 2002.
- 7 Taulbee LR, Folsom JC. *Reality Orientation for geriatric patients*. Hosp Community Psychiatry 1966;17:133-5.
- 8 Folsom JC. *Intensive hospital therapy of geriatric patients*. Current Psychiatr Ther 1967;7:209-15.
- 9 Folsom JC. *Reality Orientation for elderly mental patient*. J Geriatr Psychiatry 1968;1:291-307.
- 10 Baines S, Saxby P, Ehler K. *Reality orientation and reminiscence therapy – a controlled cross-over study of elderly confused people*. Br J Psychiatr 1987;151:222-31.
- 11 Zanetti O, Frisoni G, De Leo D, Dello Buono M, Bianchetti A, Trabucchi M. *Reality orientation therapy in Alzheimer's disease: useful or not? A controlled study*. Alzheimer Dis Assoc Disord 1995;9:132-8.
- 12 Taulbee LR. *Reality orientation and clinical practice*. In: Burnside I (ed.). *Working with the elderly: group Process and Techniques*. Monterey, Calif: Wadsworth Health Sciences Division 1984:177-86.
- 13 Woods RT, Britton PG. *Clinical psychology with the elderly*. Rockville, MD: Aspen Systems 1985, pp. 215-249.
- 14 Edelson JS, Lyons WH. *Institutional care of the mentally impaired elderly*. New York: Van Nostrand Reinhold 1985, pp. 50-76.
- 15 Donahue EM. *Reality Orientation: a review of the literature*. In: Burnside I (ed.). *Working with the elderly: group process and techniques*. Monterey, Calif: Wadsworth Health Sciences Division 1984, pp. 165-176.
- 16 Castoldi R, Longoni B. *Prendersi cura della persona con demenza*. In: *Manuale per Oss*. Milano: Casa Editrice Ambrosiana 2005, pp. 15-19.
- 17 Zanetti O, Calabria M, Cotelli M. *L'efficacia dell'associazione tra farmaci e Reality Orientation Therapy*. G Gerontol 2004;52:408-11.
- 18 Spector A, Orrel M, Davies S, Woods B. *Can reality orientation be rehabilitated? Development and piloting of an evidence-based programme of cognition-based therapies for people with dementia*. Neuropsychol Rehabilitation 2001;11:377-97.
- 19 Weiten W, Lloyd M, Lashley R. *Psychology applied to modern life: adjustment in the 90s*. 3rd ed. Pacific Grove, CA: Brooks/Cole Publishing 1990.
- 20 Zanetti O, Cotelli M, Lussignoli G. *Gli interventi riabilitativi nei pazienti con deficit cognitivi*. In: Trabucchi M (ed.). *Le demenze*. IV edn. Torino: UTET 2005, pp. 609-640.
- 21 Holden UP, Woods RT. *Reality Orientation, Psychological approaches to the confused elderly*. 2nd edn. Edinburgh: Churchill-Livingstone 1988.
- 22 Woods RT, Holden U. *Reality orientation*. In: Isaacs B (ed.). *Recent advances in geriatric medicine*. Vol. 2. Edinburgh: Churchill-Livingstone 1981, pp. 281-296.
- 23 Williams R, Reeve W, Ivison D, Kavanagh D. *Use of environmental manipulation modified informal reality orientation with institutionalized confused elderly subjects: a replication*. Age Ageing 1987;16:315-8.
- 24 Koh K, Ray R, Lee J, Nair A, Ho T, Ang PC. *Dementia in elderly patients: can the 3R mental stimulation programme improve mental status?* Age Ageing 1994;23:195-9.

- ²⁵ Janssen JA, Giberson DC. *Remotivation therapy*. J Gerontol Nurs 1988;14:31-4.
- ²⁶ Bach D, Bach M, Bohmer F, Fruhwald T, Grilc B. *Re-activating occupational therapy: a method to improve cognitive performance in geriatric patients*. Age Ageing 1995;24:222-6.
- ²⁷ Salter CL, Salter CA. *Effects of an individualized activity program on elderly patients*. Gerontologist 1975;15:404-6.
- ²⁸ Woods RT. *Reality orientation and staff attention: a controlled study*. Br J Psychiatr 1979;134:502-7.
- ²⁹ Johnson CH, McLaren SN, McPherson FM. *The comparative effectiveness of three version of classroom reality orientation*. Age Ageing 1981;10:33-5.
- ³⁰ Reeve W, Iverson D. *Use of environmental manipulation and classroom and modified informal reality orientation with institutionalized confused elderly patients*. Age Ageing 1985;14:119-21.
- ³¹ Hanley IG, McGuire RJ, Boyd WD. *Reality orientation and dementia: a controlled trial of two approaches*. Br J Psychiatr 1981;138:10-1.
- ³² Gubrium JF, Ksander M. *On multiple realities and reality orientation*. Gerontologist 1975;15:142-5.
- ³³ Dietch JT, Hewett LJ, Jones S. *Adverse effects of reality orientation*. J Am Geriatr Soc 1989;37:974-6.
- ³⁴ Powell-Proctor L, Miller E. *Reality orientation: a critical appraisal*. Brit J Psychiatr 1992;140:457-63.
- ³⁵ Zanetti O, Metitieri T, Bianchetti A, Trabucchi M. *Reality orientation therapy for patients with dementia: a longitudinal study*. Neurobiol Aging 1998;19:102-3.
- ³⁶ Baddeley A. *La memoria umana*. Bologna: Il Mulino 1990.
- ³⁷ Squire LR. *Memory and Brain*. New York: Oxford University Press 1987.
- ³⁸ Perani D, Bressi S, Cappa SF, Vallar G, Alberoni M, Grassi F, et al. *Evidence of multiple memory systems in the human brain: a [18F] FDG PET metabolic study*. Brain 1993;116:903-19.
- ³⁹ Pascual-Leone A, Grafman J, Clark K, Stewart M, Luo JS, Hallett M. *Procedural learning in Parkinson's disease and cerebral degeneration*. Ann Neurol 1993;34:594-602.
- ⁴⁰ Hirono N, Mori E, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T, Ikeda M, et al. *Procedural memory in patients with mild Alzheimer's disease*. Dement Geriatr Cogn Disord 1997;8:210-6.
- ⁴¹ Zanetti O, Zanieri G, Di Giovanni G, De Vreese LP, Pezzini A, Metitieri T, et al. *Effectiveness of procedural memory stimulation in mild Alzheimer's disease patients: a controlled study*. Neuropsychol Rehabil 2001;11:263-72.
- ⁴² Cester A. *Un nuovo percorso per le demenze: l'esperienza del gruppo di studio del Progetto Picchiattelli*. Biella: Studio Vega 2001.
- ⁴³ Faggian S. *Il procedurale Memory Training nella malattia di Alzheimer*. Atti del Primo Corso di Riabilitazione Cognitiva, 47° Congresso Nazionale della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria, 2002.
- ⁴⁴ Coons DG. *Milieu therapy*. In: Reichel W (ed.) *Clinical aspects of aging*. Baltimore: Williams and Wilkins 1979, pp. 115-127.
- ⁴⁵ Szekais B. *Treatment approaches for patients with dementing illness*. In: Kiernat JM. *Occupational therapy and the older adult. A clinical manual*. Maryland: Aspen Publication 1991, pp. 192-219.
- ⁴⁶ Ermini-Funfschilling D, Meier D. *Memory training: an important constituent of milieu therapy in senile dementia*. J Gerontol Geriatr 1995;28:190-4.
- ⁴⁷ Gagnon DL. *A review of reality orientation, validation therapy, and reminiscence therapy with the Alzheimer's client. Physical and occupational therapy*. Geriatrics 1996;14:61-77.
- ⁴⁸ Poulton J, Strassberg D. *The therapeutic use of reminiscence*. Intern J Group Psychotherapy 1986; 36:381-97.
- ⁴⁹ Kovach C. *Promise and problems in reminiscence research*. J Gerontol Nurs 1990;16:10-4.
- ⁵⁰ Boylin W, Gordon S, Nehrke M. *Reminiscing and ego integrity in institutionalized elderly*. The Gerontologist 1967;16:118-24.
- ⁵¹ Santrock J. *Life-span development*. 4th edn. Dubuque I.A.: William C. Brown 1992.
- ⁵² Bianchin L, Faggian S. *Guida alla valutazione e al trattamento delle demenze nell'anziano. Strumenti e tecniche per l'operatore*. Milano: Franco Angeli 2006, pp. 143-151.
- ⁵³ Lashley ME. *The painful side of reminiscence*. Geriatric Nursing 1993;14:138-41.
- ⁵⁴ Osborn C. *Reminiscence: when the past meets the present*. J Gerontol Nurs 1989;15:6-12.
- ⁵⁵ Lowenthal RI, Marrazzo RA. *Milestoning: evoking memories for resocialization through group reminiscence*. The Gerontologist 1990;30:269-72.
- ⁵⁶ Goodstein RK. *Individual psychotherapy and the elderly*. Psychotherapy 1982;19:412-8.
- ⁵⁷ Goldwasser N, Auerbach S, Harkins S. *Cognitive, affective and behavioral effects of reminiscence group therapy on demented elderly*. Int J Aging Hum Dev 1987;10:385-400.
- ⁵⁸ Brennan PI, Steinberg LD. *Is Reminiscence adaptive? Relations among social activity level, Reminiscence, and morale*. Int J Aging Hum Dev 1984;18:99-109.
- ⁵⁹ Moss SE, Polignano E, White CL, Minichiello MD, Sunderland T. *Reminiscence group activities and discourse interaction in Alzheimer's disease*. J Gerontol Nurs 2002;28:36-44.
- ⁶⁰ Woods B, Spector A, Jones C, Orrell M, Davies S. *Reminiscence therapy for dementia*. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD001120.
- ⁶¹ Feil NW. *Group therapy in a home for the aged*. Gerontologist 1967;7:192-5.
- ⁶² Day CR. *Validation therapy. A review of the literature*. J Gerontol Nurs 1997;23:29-34.
- ⁶³ Toseland RW, Diehl M, Freeman K, Manzanares T, Nalleppa M, McCallion P. *The impact of Validation Group Therapy on Nursing Home residents with dementia*. J Appl Gerontol 1997;16:31-50.
- ⁶⁴ Goudie F, Stokes G. *Understanding confusion*. Nursing Times 1989;85:35-7.
- ⁶⁵ Neal M, Briggs M. *Validation therapy for dementia*. Cochrane Database Syst Rev 2003;(3):CD001394.
- ⁶⁶ Feil N. *Validation. The Feil Method*. Cleveland: Edward Feil Productions 1992.

- ⁶⁷ Sartini S, Zuffa F. *Terapia occupazionale in geriatria*. In: Alianti M. *Medicina Fisica e Riabilitazione in Geriatria*. Bologna: Gaggi 1991, pp. 23-33.
- ⁶⁸ Landi F, Bernabei R. *La riabilitazione funzionale e la terapia occupazionale in geriatria*. Roma: CEPSAG, Università Cattolica del Sacro Cuore.
- ⁶⁹ Damon J, May R. *The effects of pet facilitative therapy on patients and staff in an adult day center*. In: P. Foster (ed.) *Therapeutic activities with the impaired elderly*. New York: Harworth Press 1986, pp. 117-131.
- ⁷⁰ Fagherazzi C, Cester A. *Validità del trattamento occupazionale, per pazienti anziani degenti presso una Unità Operativa Autonoma di Geriatria ospedaliera*. *G Gerontol* 2000;48:159-68.
- ⁷¹ Tognetti A. *Musicoterapia: quale valore per il paziente con malattia di Alzheimer?* *G Gerontol* 2006;54:419-21.
- ⁷² Conway MA, Fithenaki A. *Distruption and loss of autobiographical memory*. In: Cermak LS. *Memory and its disorders*. Amsterdam: Elvier 2000.
- ⁷³ Biasutti M. *Neuroscienze, cognizione e musica*. *G Gerontol* 2005;3:506-8.
- ⁷⁴ Satoh M, Takeda K, Nagata K, Shimosegawa E, Kuzuhara S. *Positron-emission tomography of brain regions activated by recognition of familiar music*. *AM J Neuro-radiol* 2006;27:1101-6.
- ⁷⁵ Sambandhan M, Schirm V. *Music as a nursing intervention for residents with Alzheimer's disease in long-term care*. *Geriatric Nursing* 1995;16:79-83.
- ⁷⁶ Ragni S, Risi J, Bernard C, Tognetti A, Bartorelli L. *Relazioni sonore e strumenti di contatto*. *G Gerontol* 2006;54: 421-4.
- ⁷⁷ Bookwala J, Schulz R. *A comparison of primary stressors, secondary stressors, and depressive symptoms between elderly caregiving husbands and wives: The Caregivers Health Effects Study*. *Psychol Aging* 2001;15:607-16.
- ⁷⁸ Thompson SG, Galbraight M, Thomas C, Swan JJ, Vrungos S. *Caregivers of stroke patient family members: behavioral and attitudinal indicators of overprotective care*. *Psychol Health* 2002;17:297-312.
- ⁷⁹ Beach S, Shultz R, Yee J, Jackson S. *Negative and positive health effects of caring for a disabled spouse: Longitudinal findings from the Caregiver Health Effects Study*. *Psychol Aging* 2000;15:259-71.
- ⁸⁰ Yin T, Zhou Q, Bashford C. *Burden on family members: Caring for frail elderly. A meta-anlaysis of interventions*. *Nursing Res* 2002;51:199-208.
- ⁸¹ Selkoe DJ. *Alzheimer's disease: genotypes, phenotypes, and treatments*. *Science* 1997;275:630-1.
- ⁸² Castoldi R, Longoni B. *Prendersi cura della persona con demenza*. In: *Manuale per Oss*. Milano: Casa Editrice Ambrosiana 2005, pp. 15-19.
- ⁸³ Fleischman DA. *Repetition priming in aging and Alzheimer's disease: an integrative review and future directions*. *Cortex* 2007;43:889-97.
- ⁸⁴ Peterson RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. *Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. *Neurology* 2001;56:1133-42.
- ⁸⁵ Marquis S, More MM, Howieson DB, Sexton G, Payami H, Kaye JA, et al. *Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons*. *Arch Neurol* 2002;59:601-6.
- ⁸⁶ Palmer K, Wang HX, Backman L, Winblad B, Fratiglioni L. *Differential evolution of cognitive impairment in non-demented older persons*. *Am J Psychiatry* 2002;159:432-42.
- ⁸⁷ Camp CJ. *Montessori-Based Dementia Programming in long-term care: A case study of disseminating an intervention for persons with dementia*. In: Intrieri RC, Hyer L. *Clinical applied gerontological intervention in lon-term care*. New York: Springer 2006.
- ⁸⁸ Qui C, De Ronchi D, Frastiglioni A. *The epidemiology of the dementias: an update*. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:380-5.
- ⁸⁹ Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennet DA. *Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons*. *Neurology* 2007;69:2193-4.
- ⁹⁰ Castellani RJ, Zhu X, Lee HG, Moreira PI, Perry G, Smith MA. *Neuropathology and treatment of Alzheimer's disease: did we lose the forest for the trees*. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2007;75:473-85.
- ⁹¹ Cummings JL, Doody R, Clark C. *Disease-modifying therapies for Alzheimer's disease: challenges to early intervention*. *Neurology* 2007;69:1622-34.
- ⁹² Groves T. *How to do it*. *BMJ* 2007;335:0.
- ⁹³ Charlton BG. *Peer usage versus peer review*. *BMJ* 2007;335:451.
- ⁹⁴ Bollettino Italiano del Farmaco (BIF) 2006;5:217-21.
- ⁹⁵ Giacobini E, Becker RE. *One hundred years after the discovery of Alzheimer's disease. A turning point for therapy?* *Alzheimer's Dis* 2007;12:37-52.
- ⁹⁶ Siemers ER, Quinn JF, Kave J, Farlow MR, Porsteinsson A, Tariot P, et al. *Effects of a gamma-secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer's disease*. *Neurology* 2006;66:602-4.
- ⁹⁷ Geerts H. *Drug evaluation: (R)-fluriprofen-an enantiomer of flurbiprofen for the treatment of Alzheimer's disease*. *Drugs* 2007;10:121-33.
- ⁹⁸ Schroeter S, Khan K, Barbour R, Doan T, Chen M, Guido T, et al. *Immunotherapy with antibodies to N-terminal amyloid-beta peptide reduces cerebral amyloid angiopathy in PDAPP in 10th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders*. Madrid, July 15-20, 2006.
- ⁹⁹ Santa-Maria I, Hernandez F, Del Rio J, Moreno FJ, Avila J. *Tramiprosate, a drug of potential interest for the treatment of Alzheimer's disease, promotes an abnormal aggregation of tau*. *Mal Neurodegener* 2007;2:17.
- ¹⁰⁰ Golde TE. *Disease modifying therapy for AD?* *J Neurochem* 2006;99:689-70.
- ¹⁰¹ Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. *Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria*. *Lancet Neurol* 2007;6:734-46.
- ¹⁰² Trabucchi M, Bianchetti A. *I nuovi criteri per la diagnosi di Malattia di Alzheimer: dubbi e certezze*. *Psico-geriatria* 2007;III:9-10.
- ¹⁰³ Direzione Piani e Programmi Socio Sanitari. *Riassetto dei servizi per le persone affette da decadimento cognitivo*. Documento della Regione del Veneto. Marzo, 2007.