

CHE COSA SI CONOSCE DELLE CAUSE DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER E DELLE ALTRE DEMENZE? QUALI POSSIBILITÀ DI CURA?

Antonio Guaita
Geriatra, Direttore Fondazione Golgi Cenci di Abbiategrasso

Quante sono in Italia le persone ammalate di demenza?

In Italia la prevalenza della demenza oscilla fra 5,9 e 7,1 % degli ultra sessantaquattrenni, è quindi diversa a seconda degli studi, sia italiani che europei; nella tabella 1 la distribuzione per età di due studi italiani e una meta analisi europea, a confronto:

Tab. 1 Prevalenza (%) di ammalati di demenza nelle classi di età indicate

Età(anni)	Studio Tuscany ¹	Studio Conselice ²	EURODE M ³
64-69	1,1	0,7	1,04
70-74	1,4	1,8	4,01
75-79	7	2,4	5,70
80 - 84	10,6	7,8	13,00
85- 89	20,6	23,4	21,60
>90	27,8	66,7	32,20

Poiché gli italiani di questa età sono più di 13 milioni all'ultimo censimento, parliamo di circa un milione di persone. La nostra popolazione sta invecchiando per cui, vedendo la distribuzione delle persone con demenza per età, questo numero è destinato ad aumentare. Di questi la maggioranza, più della metà, sono malati di Alzheimer.

Come è stata scoperta e perché porta il nome di “Malattia Alzheimer”?

La malattia di Alzheimer oltre ad essere tutt'ora una diagnosi che implica consumo di tempo e di risorse sanitarie, rimane un enigma patogenetico. Eppure il quadro neuropatologico era stato ben descritto già nella prima segnalazione di Alois Alzheimer nel 1906 al 37° congresso della società tedesca di psichiatria a Tubingen, dove aveva portato la descrizione di un caso clinico di demenza in una donna di 51 anni, Auguste D. che aveva studiato anche dal punto di vista neuropatologico con altri due patologi, Perusini e Bonfiglio. Il cervello di questa malata era atrofico e caratterizzato dalla presenza di placche e di grovigli neuro fibrillari: queste lesioni, individuate allora, sono ancora oggi considerate le principali caratteristiche neuropatologiche della malattia di Alzheimer. In realtà negli anni successivi non vi fu molto interesse ad approfondire questa segnalazione e fino agli anni 70, venne a lungo tenuto separata la “demenza di Alzheimer”, come malattia pre senile, e la “demenza senile” fortemente legata all'invecchiamento, nonostante che il substrato neurobiologico fosse lo stesso. Ci sono voluti due passi successivi per arrivare alla attuale definizione di malattia di Alzheimer, correlando il substrato neuropatologico al quadro clinico, a prescindere dall'età. Il primo a partire dalla fine degli anni 60, dovuto ad una serie di lavori molto noti e citati dei ricercatori britannici Roth, Blessed e Tomlison⁴ che stabilirono degli schemi i e delle scale di valutazione sia per quantificare la gravità del deterioramento cognitivo che per calcolare la gravità delle lesioni cerebrali, cercando anche di dimostrare una correlazione fra loro. Il

secondo passo è stato nel 1976, con la pubblicazione di un editoriale di Katzman su Archives of Neurology ⁵ dove si chiedeva di non usare il termine demenza senile perché sia dal punto di vista neuropatologico che del quadro clinico era indistinguibile dalla malattia di Alzheimer. Questo editoriale cambiò le cose e portò ad una revisione numerica impressionante della prevalenza e della incidenza della malattia di Alzheimer, che diveniva la demenza più frequente e la 4° causa di morte per gli anziani. Non solo: diveniva anche, ufficialmente, una malattia distinta e diversa dall'invecchiamento per la quale si potevano e dovevano trovare cause e fattori di rischio e quindi possibilità preventive e terapeutiche.

Riferendosi soprattutto ma non solo alla malattia di Alzheimer, la più diffusa fra le demenze, ci si pongono alcune domande.

Quali sono le cause della demenza ?

Con il termine “demenza” la medicina non definisce una malattia, ma solo un insieme di sintomi (“sindrome”) che può avere molte cause come molte sono le condizioni in cui si può avere una perdita delle funzioni cognitive (ma per definire la “demenza” deve essere tale da configurare un chiaro peggioramento rispetto alle condizioni precedenti e di gravità sufficiente a rendere la persona non più capace di affrontare i normali ruoli sociali e personali della vita quotidiana). Le più comuni cause sono la demenza di Alzheimer e la demenza vascolare, che rappresentano più dell'80% delle demenze. Nella *demenza di Alzheimer* l'ipotesi più accreditata, oggi, è che le cellule in certe parti del cervello prima diminuiscono l'efficienza e il numero delle “sinapsi” (cioè i “contatti” fra cellula e cellula), poi muoiono probabilmente per l'azione di una sostanza tossica, la “beta amiloide”, derivata da una proteina normalmente presente nelle membrane cellulari (detta APP) che viene “tagliata” da uno o due enzimi nel punto sbagliato, trasformandola in un veleno cellulare. Questa ipotesi è tutt'ora in discussione, perché non si è trovata una relazione fra gravità del danno cognitivo e accumulo di placche di beta amiloide nel cervello. Un altro segnale caratteristico presente nel cervello dei malati di Alzheimer sono i cosiddetti “grovigli neurofibrillari”, che si formano a partire da una altra proteina del citoscheletro, la “tau”, che subisce probabilmente un eccesso di fosforilazione dovuta all'azione di neurotrasmettitori eccitatori, (acido glutammico) o anche della stessa beta amiloide. Questi grovigli sono un segnale diretto della morte cellulare e si trovano in quantità in altre demenze, soprattutto di quelle che colpiscono la zona frontotemporale. Nella *demenza vascolare* la causa diretta della morte delle cellule cerebrali è rappresentata da una o più ischemie e infarti cerebrali. Oggi in realtà si tende a rivalutare l'azione dei danni vascolari anche nella demenza di Alzheimer, per cui in certi casi la distinzione fra le due forme di demenza non è facile o addirittura impossibile (demenze miste), soprattutto nelle età molto avanzate dove convivono spesso degenerazione cellulare e danni vascolari.

A che punto è la ricerca sulla cura della malattia di Alzheimer e altre demenze ?

La ricerca farmacologica è oggi estremamente attiva, ogni giorno escono decine di articoli che parlano di acquisizioni sulla malattia ma resta ancora molta strada da fare.

Alcuni farmaci che agiscono anche se solo deboli e sintomatici sono stati trovati, come gli anticolinesterasici, che sono in grado di modificare un poco la curva di discesa delle prestazioni mentali nelle fasi lievi moderate della demenza. Sfortunatamente questi farmaci non sono utili per la prevenzione, cioè non fanno nulla se dati in fase pre clinica.

Sono già stati pubblicati anche i dati dei primi farmaci che agirebbero sul meccanismo patogenetico della demenza di Alzheimer, che impediscono la formazione della sostanza tossica *beta amiloide*, visibile come “placche” nel cervello e l'accumulo di proteine dello scheletro cellulare (proteine TAU) che si alterano per un processo di iperfosforilazione e sono visibili come *grovigli neurofibrillari*. Il condizionale è d'obbligo perché mentre abbondano le prove indiziarie, non abbiamo in realtà nessuna certezza definitiva. Purtroppo, infatti, i dati degli studi suddetti sono tutti negativi⁶. Ci si sta chiedendo il perché e può essere che da queste apparenti sconfitte ne venga alla fine qualcosa di buono.

Oggi in particolare ci si orienta sulle terapie biologiche come i *vaccini*. Le prime prove con vaccini attivi (cioè stimolando il sistema immunitario con una forma di beta amiloide) che nel topo sembrava agire quasi miracolosamente, nell'uomo sono state interrotte per gli effetti collaterali gravi e gli scarsi risultati. Sono ancora in corso studi importanti su diverse forme di *vaccino passivo* (cioè somministrazione di gammaglobuline) ma i risultati dei primi due studi, usciti nell'autunno 2012, sono stati assai deludenti.

Ma perché è così difficile trovare una cura efficace?

Per molte ragioni:

1 – Il cervello è fatto di cellule perenni che non si replicano e quindi le lesioni prodotte non sono reversibili, come può avvenire per la riparazione di una ferita sulla cute. Occorre quindi un intervento farmacologico prima che un danno grave sia prodotto

2 – I primi sintomi molto probabilmente si hanno quando la malattia opera nel cervello già da alcuni anni. Non sappiamo quindi quando inizia il processo patologico perché ci mancano dei “segnali” biologici o clinici sicuri e misurabili per la fase pre-clinica della demenza, per scoprire chi si ammalerà di Alzheimer : oggi però se ne stanno proponendo alcuni, ma il più sensibile deriva da un esame invasivo (puntura lombare) difficile da proporre come screening

3 – I meccanismi fino ad oggi ipotizzati per la patogenesi del danno cellulare cerebrale non hanno trovato risultati conclusivi e conferme sufficienti. Oggi ad esempio nel 30% dei casi si trovano alterazioni da malattia di Alzheimer grave nel cervello di persone che non avevano in vita nessun deficit cognitivo!

4 – La ricerca fatica ad avere modelli di studio, ad esempio animali, che sicuramente si possano trasferire sull'uomo, vista la natura particolare della malattia, che colpisce appunto il pensiero umano che è molto lontano (nella maggior parte dei casi!), da quello degli animali da laboratorio

5 – Per gli studi sull'uomo scarseggia la possibilità di studiare il cervello di persone la cui funzione cognitiva sia stata ben conosciuta in vita

Ma oggi abbiamo acquisito conoscenze sufficienti per sapere che, se non abbiamo ancora una terapia, possiamo modificare profondamente il percorso che porta alla malattia e il percorso clinico che accompagna le persone con demenza.

E' possibile modificare l'incidenza, prevenire la demenza?

In effetti vi sono sufficienti studi che dimostrano che è possibile ridurre la probabilità di ammalarsi di demenza. Come? Essenzialmente attraverso il mantenimento di una vita attiva e lo sviluppo di quella che viene chiamata “riserva cognitiva”. Si può parlare di un effetto quasi magico della attività, sia fisica che mentale, ma anche del ruolo delle emozioni positive legate agli svaghi. Si potrebbero davvero citare una massa enorme di dati, al riguardo, tenendo conto che da molto tempo nelle riviste scientifiche si parla degli effetti benefici dell'attività non più come di un problema scientifico, ma come un problema politico e sociale⁷. Uno studio canadese su oltre 4500 ultra 65enni, seguiti per 5 anni, ha dimostrato che alti livelli di attività fisica riducevano i disturbi cognitivi e la demenza di circa il 50%, rispetto ai sedentari⁸. E questo con livello di attività corrispondente ad un esercizio appena più intenso del semplice cammino, eseguito tre volte alla settimana. Non solo le attività cognitive, ma anche le attività “piacevoli” e di divertimento (leggere, giocare a giochi da tavolo, suonare strumenti musicali, danzare) risultano protettive nei confronti della demenza: ogni punto guadagnato in queste attività riduce il rischio di demenza dello 0.07 %⁹; dati confermati da altri studi simili in cui lo svago con attività almeno due volte la settimana nella mezza età, riduceva del 48% la demenza e del 38 % la malattia di Alzheimer¹⁰. Da notare che nelle maggioranza dei casi si tratta di studi longitudinali e prospettici, e quindi molto affidabili nello stabilire le associazioni con i fattori di rischio e di protezione. Sono invece molto più rari gli studi randomizzati controllati che permetterebbero conclusioni di tipo causale, che però hanno già dimostrato l'efficacia dell'attività nel mantenere migliori prestazioni cognitive negli anziani a rischio¹¹.

Non esiste nessun farmaco che possa oggi neppure lontanamente avvicinarsi a questi risultati!

In conclusione, da questi studi, si può dire che il rischio di demenza si riduce in presenza di alti livelli di attività, ma che l'effetto protettivo della attività fisica è molto potenziato dalla associazione con attività mentali sia cognitive che di svago. A questo si aggiunge che vi è un evidente effetto protettivo della scolarità e della cultura¹² rispetto allo sviluppo della demenza: si pensa quindi che se la demenza sia una sorta di “furto” del nostro patrimonio mentale, quanto più questo è grande tanto più sarà capace di sopportare le perdite iniziali legate all'azione della malattia; è questo che viene chiamato “teoria della riserva cerebrale”¹³.

Ci sono interventi utili da attuare nelle fase lieve, subito dopo la diagnosi?

In questa fase l'intervento di stimolo cognitivo è utile.

Si tratta dell'insieme delle tecniche denominate “terapia della realtà” o Reality Orientation, ultimamente senza “therapy”, del mondo di lingua inglese. L'obiettivo della RO è riorientare il paziente con l'uso di una stimolazione continua attraverso la ripetizione delle coordinate spazio temporali, sia ambientali che personali. Ma quali risultati dimostra di raggiungere la ROT? Su questo la Cochrane review afferma che per la “terapia della realtà” vi sono alcune evidenze di beneficio sia sulla cognitività che sul comportamento, ma tali benefici necessitano di un programma continuo¹⁴. Il gruppo di Spector ha pubblicato uno studio¹⁵, su 201 anziani con demenza (di cui 86 controlli) che ha dimostrato miglioramenti sia al MMSE che all'ADAS – Cog (scala specifica di qualità della vita), concludendo che la terapia cognitiva, anche al confronto con quella farmacologica è vantaggiosa. Se si fosse trattato di un farmaco sarebbe stata dimostrata l'efficacia del trattamento, con grande pubblicità sui “media”; trattandosi di un intervento non farmacologico questo non è successo.

In un altro studio pubblicato nel 2005 si sono valutati gli effetti di terapie di mantenimento a lungo termine, in 35 persone con demenza seguite per 7 settimane, 2 volte alla settimana, poi un gruppo ha proseguito per altre 16 settimane, 1 volta alla settimana, mentre un altro ha interrotto il trattamento. A lungo termine le funzioni cognitive erano significativamente migliori nel gruppo di mantenimento che in pratica conservava le abilità acquisite con la stimolazione iniziale, mentre l'altro le perdeva.¹⁶

Conclusioni solo leggermente diverse sulla qualità di vita (QoL) a seguito di stimolazione cognitiva raggiunge un altro studio randomizzato su 201 ricoverati, pubblicato nel 2006¹⁷.

In generale sono utili gli interventi più ampi e meno settoriali nella stimolazione¹⁸.

Ci sono interventi utili per le fasi severe della malattia di Alzheimer?

Nelle fasi più avanzate della demenza di Alzheimer, si possono applicare tecniche di stimolazione più basate sull'immediatezza dell'informazione sensoriale che sul significato semantico del messaggio. E' stata utilizzata per una serie di patologie, compresa la demenza, da molti anni, ma gli studi di efficacia sono relativamente recenti. In un'analisi comparativa di alcune ricerche sulla stimolazione tattile e luminosa, viene fatto il confronto fra gli effetti dell'intervento non farmacologico e quelli degli anticolinesterasici, concludendo per un'efficacia non diversa fra i due gruppi. Gli interventi stimolativi e riabilitativi con l'aggravarsi dello stadio clinico perdono di significato.

I problemi principali riguardano i disturbi non cognitivi e comportamentali, per i quali è importante attuare strategie psicosociali in grado di assicurare il benessere del malato e di chi se ne prende cura.

I disturbi non cognitivi e soprattutto quelli comportamentali rappresentano la maggiore fonte di stress per la famiglia e per il caregiver anche professionale. I farmaci antipsicotici e antidepressivi di regola non sono in grado di risolvere le situazioni più complesse, derivanti da incapacità di gestire i rapporti con l'ambiente (falsi riconoscimenti, incapacità prassiche, vagabondaggio, disturbi sensoriali, false interpretazioni, agitazione verbale). Come conseguenza di ciò si sono tentati degli approcci psicosociali secondo diversi modelli¹⁹, che potessero guidare l'azione. Qui si riportano due approcci paradigmatici di tipo globale ed alcune terapie legate a tecniche specifiche :

L'approccio protesico²⁰: il “**Gentlecare**”, proposto dalla terapeuta occupazionale canadese Moyra Jones²¹, individua come obiettivo non la prestazione ma il benessere del malato e di chi gli sta vicino, e come metodo la costruzione di una protesi di cura, che vada a costruire dall'esterno quello che il cervello ha irrimediabilmente perduto; protesi complessa come complessa è la funzione cerebrale che deve sostenere e sostituire.

La protesi di cura è costituita da :

- Spazio fisico: gli elementi caratteristici dell'ambiente per la demenza sono la sicurezza, la familiarità, la plasticità, il comfort, la chiarezza del messaggio d'uso dello spazio, tenendo conto dei frequenti disturbi anche della visione che affliggono le persone con demenza. Insomma un ambiente di tipo semplice, domestico, non hi-tec.
- Persone: chi svolge attività terapeutica con le persone affette da demenza, deve essere allenato a sviluppare in modo appropriato l'atteggiamento, la motivazione, il linguaggio, la professionalità, l'esperienza, la capacità di comunicare, osservare, analizzare e risolvere i problemi, il rispetto, il senso dell'umorismo.
- Attività: più che un elenco di iniziative, di attività di gruppo, nel “Gentlecare” si valorizzano innanzi tutto le attività “primarie”: mangiare, lavarsi, vestirsi... e poi le attività “necessarie”: riposare, dormire, avere momenti di privacy...; attività “essenziali”: muoversi, comunicare.. .; attività “significative”: tutto ciò che va dal lavoro al gioco. E' in fondo la giornata normale che va riempita di occasioni, che siano come delle domande individuali a cui il malato risponde con delle attività.

L'esperienza di applicazione di questo metodo, all'interno dei nuclei speciali di cura per Alzheimer, ha dimostrato di ridurre i disturbi del comportamento senza aumento di uso degli psicofarmaci, diminuire lo stress delle famiglie, aumentare il numero delle persone che ritornano a casa dopo un periodo di trattamento protesico nel nucleo .

La “**Validation therapy**”: la terapia di validazione venne proposta come tecnica di comunicazione con i malati di demenza da Naomi Feil. L'ipotesi che sostiene la “validation” è che la demenza riporta il malato a episodi passati del suo vissuto e a conflitti relazionali, specie familiari o con figure significative. Quindi non si tratta di riportare il malato alla realtà attuale, ma di seguirlo nel suo mondo per cercare di capire quali sono i sentimenti, le emozioni e i comportamenti che derivano da questo suo rivivere conflitti passati.

Nella Cochrane review²² del 2003, si conclude, a proposito della Validation therapy che le evidenze sono insufficienti per tirare conclusioni sulla sua efficacia, ma che alcuni studi osservazionali suggeriscono che ci possono essere effetti positivi e sarebbero necessari degli studi randomizzati controllati.

La **musicoterapia** : trova sempre più applicazione fra le attività proposte, con risultati positivi²³, utile per evocare ricordi ed esperienze di vita, migliorando così lo stato d'animo e l'autostima, ma anche diminuendo lo stress e favorendo il rilassamento, la comunicazione e il movimento. L'uso “ambientale” della musica va attuato con grande cautela; se non gestito correttamente di solito peggiora e non migliora stati d'animo e comportamenti sia dei pazienti che del personale.

La “**Pet Therapy**”: il contatto con gli animali si è dimostrato utile in disturbi cognitivi e comportamentali di varia origine ed età, e vi sono dati testimoniali che indicano la stessa utilità anche per le persone con demenza²⁴. La sua funzione è sia di stimolo ad attività (dalla carezza , alla passeggiata, alla alimentazione, al gioco) ma anche di ricordi, senza trascurare lo stimolo sensoriale (tattile, olfattivo, visivo) e la grande interazione affettiva che un animale può comportare.

Quale utilità hanno dunque oggi gli studi e le ricerche ?

*L'esempio dello “Studio Longitudinale **INVE**chiamento **CE**rebrale ad **Ab**biategrasso (**INVECE**.AB), con la collaborazione della Federazione Alzheimer Italia.*

Se è vero che oggi sono ancora molte le cose che non sappiamo in merito ai fattori che favoriscono o proteggono dalla demenza, è indispensabile eseguire studi che rivalutino le stesse persone in tempi successivi (studi longitudinali) e non fare l'errore di confrontare

generazioni che hanno avuto storie culturali diverse. Per cercare risposte a questi problemi è in corso lo studio di tutti i 1700 residenti di Abbiategrasso nati fra il 1935 e il 1939. Questa età è stata scelta in quanto “età di passaggio” fra fase adulta e anziana della vita, seguire queste persone nel tempo può fornire informazioni fondamentali (sappiamo ad esempio che la presenza della demenza all’incirca raddoppia nei cinque anni successivi). Di queste persone nel 2010 ne sono state reclutate 1321 (80,2%: un ottimo risultato), attuando una valutazione clinica, psicologica, sociale e biologica. Sono stati rivalutate nel 2012 e nel gennaio febbraio del 2013 (poco meno di 1100 su 1294 ancora residenti, 85%);saranno poi seguite fino al 2015.

Il progetto quindi si propone di:

- definire se esiste e quali caratteristiche abbia una fase pre clinica della demenza, come distinguerla dall’invecchiamento cerebrale normale;
- valutare prevalenza e incidenza della demenza in una popolazione specifica per età e residenza, seguita nel tempo;
- valutare degli elementi biografico sociali, le abitudini di vita, la presenza di eventi stressanti, il tono dell’umore, la vita di relazione e le attività quotidiane e di svago in modo da poterne valutare il peso nella storia degli individui, confrontando chi tende a perdere le funzioni cognitive rispetto a chi le mantiene;
- individuare i possibili fattori di rischio e i markers clinici e biologici per la demenza, accanto ai fattori di protezione per un invecchiamento mentale di successo, tramite valutazioni cliniche, neuropsicologiche, biologiche, strumentali e neuropatologiche, con l’ esecuzione di autopsia e prelievo encefalico per lo studio e la costituzione di una “brain bank” per coloro che ne daranno il consenso;
- valutare l’efficacia delle attività di stimolazione psicofisica per il mantenimento delle funzioni cognitive.

Il progetto, iscritto al registro internazionale dei trial clinici del National Institute of Health di Whashington e approvato dal comitato etico della Università di Pavia, ha sede presso la Fondazione Golgi Cenci e l’Istituto Golgi di Abbiategrasso, promosso e sostenuto dalla Federazione Alzheimer..

- ¹ Tognoni G, Ceravolo R, Nucciarone B, Bianchi F, Dell'Agnello G, Ghicopulos I, Siciliano G, Murri L. From mild cognitive impairment to dementia: a prevalence study in a district of Tuscany, Italy. *Acta Neurol Scand.* 2005;112:65-71.
- ² Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Sacchetti L, Mariani E, Nativio V, Talerico T, Vettori C, Macini PL. Education, occupation, and prevalence of dementia: findings from the Conselice study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002;14:90-100.
- ³ <http://www.alzheimer-europe.org/Research/European-Collaboration-on-Dementia/Prevalence-of-dementia/Prevalence-of-dementia-in-Europe>
- ⁴ Roth M, Tomlinson BE, Blessed G. (1967) The relationship between quantitative measures of dementia and of degenerative changes in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Proc R Soc Med.*, 60, 254-60
- ⁵ Katzman R. (1976) Editorial, The prevalence and malignancy of Alzheimer disease. A major killer. *Arch Neurol.*,33,217-218
- ⁶ Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol.* 2010 Jul;9(7):702-16
- ⁷ Editorial "Physical activity in old age" (editorial) *Lancet* 1986; ii : 1431,
- ⁸ D. Laurin D., R. Verreault , J. Lindsay , K. MacPherson , K. Rockwood Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons *Arch Neurol* 2001; 58 : 498 – 504
- ⁹ Verghese J; Lipton RB; Katz MJ; Hall CB; Derby CA; Kuslansky G; Ambrose AF; Sliwinski M; Buschke H Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003 ;348:2508-16
- ¹⁰ Rovio S, K reholt I, Helkala EL, Viitonen M, Winblad B, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A, Kivipelto M. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2005;4:705-11
- ¹¹ Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, Greenop KR, Almeida OP. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA.* 2008;300:1027-37
- ¹² Stern Y; Albert S; Tang MX; Tsai WY Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology* 1999;53,1942-7
- ¹³ Michael J. Valenzuela Brain Reserve and the Prevention of Dementia *Curr Opin Psychiatry.* 2008;21:296-302.
- ¹⁴ Spector A, Orrell M, Davies S, Woods B. *Reality orientation for dementia* (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 4, 2001. Oxford: Update Software
- ¹⁵ Spector A; Thorgrimsen L; Woods B; Royan L; Davies S; Butterworth M; Orrell M Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003 ; 183:248-54
- ¹⁶ Orrell M, Spector A, Thorgrimsen L, Woods B A pilot study examining the effectiveness of maintenance Cognitive Stimulation Therapy (MCST) for people with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005;20:446-51.
- ¹⁷ Woods B, Thorgrimsen L, Spector A, Royan L, Orrell M Improved quality of life and cognitive stimulation therapy in dementia. *Aging Ment Health.* 2006;10:219-26.
- ¹⁸ Farina E, Mantovani F, Fioravanti R, Pignatti R, Chiavari L, Imbornone E, Olivetto F, Alberoni M, Mariani C, Nemni R. Evaluating two group programmes of cognitive training in mild-to-moderate AD: is there any difference between a 'global' stimulation and a 'cognitive-specific' one? *Aging Ment Health.* 2006;10:211-8.
- ¹⁹

Cohen-Mansfield J *Nonpharmacologic interventions for inappropriate behaviors in dementia: a review, summary, and critique* Am J Geriatr Psychiatry 2001 ; 9:361-81

²⁰ Guaita A, Jones M A “Prosthetic” Approach for Individuals With Dementia? JAMA. 2011; 305:402-403

²¹ Jones Moyra *GentleCare* Carocci Editore, Roma 2005

²² Neal M, Briggs M. *Validation therapy for dementia* (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2 2003. Oxford: Update Software

²³

Raglio A., Manarolo G., Villani D. *Musicoterapia e malattia di Alzheimer* Ed. Cosmopolis, 2001

²⁴ Kanamori M; Suzuki M; Yamamoto K; Kanda M; Matsui Y; Kojima E et al *A day care program and evaluation of animal-assisted therapy (AAT) for the elderly with senile dementia*. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2001;16:234-9