

SNLG
Regioni **15**

Sindrome Demenza
Diagnosi e trattamento

LINEA GUIDA
Consiglio Sanitario Regionale

REGIONE
TOSCANA



Data di pubblicazione: 2011
Data di aggiornamento: 2015

Regione Toscana - Giunta Regionale

Direzione diritti di cittadinanza e coesione sociale

Coordinamento «Processo Regionale Linee Guida»

Pierluigi Tosi

Consiglio Sanitario Regionale - Ufficio di Presidenza

Antonio Panti

Cristiana Baggiani

Simona Dei

Giuseppe Figlini

Gian Franco Gensini

Danilo Massai

Grazia Panigada

Branka Vujovic

Settore Consulenza giuridica, ricerca e supporto organismi di governo clinico

Katia Belvedere

Hanno collaborato

Maria Bailo

Giuseppina Agata Stella

Realizzazione redazionale

Simonetta Pagliani (redazione)

Giovanna Smiriglia (grafica)

Zadig srl - via Ampère 59 - 20131 Milano - www.zadig.it

Autori dell'aggiornamento 2015

- Antonio Bavazzano**, coordinatore del Centro regionale di coordinamento della Rete assistenziale delle persone con demenza, Regione Toscana
- Carlo Adriano Biagini**, medico geriatra, presidente regionale Associazione italiana psicogeriatra (AIP), direttore UO Geriatria, AUSL 3 Pistoia
- Ubaldo Bonuccelli**, direttore UOC Neurologia, dip AI Neuroscienze, AOU Pisa, dip Medicina clinica e sperimentale, Università di Pisa
- Laura Bracco**, responsabile Centro di riferimento regionale per lo studio e la diagnosi della malattia di Alzheimer e dei disturbi cognitivi dell'adulto, SOD Neurologia 1, AOU Careggi, Firenze
- Donatella Calvani**, direttore ff UOC Geriatria, Azienda USL 4-Prato, presidente SIGG (Società italiana di geriatria e gerontologia) sezione Toscana
- Giovanni Carriero**, medico di Medicina generale, Azienda USL 7 Siena
- Maria Chiara Cavallini**, SOD Cardiologia e medicina geriatrica, DAI medico-geriatrico, AOU Careggi, Firenze
- Maria Teresa Dotti**, dipartimento Scienze mediche, chirurgiche e neuroscienze, Università di Siena
- Luciano Gabbani**, direttore DAI medico-geriatrico, direttore SOD Geriatria per la complessità assistenziale, AOU Careggi, Firenze
- Niccolò Marchionni**, ordinario di Geriatria, Università degli Studi di Firenze
- Manlio Matera**, presidente dell'Associazione italiana per la malattia di Alzheimer (AIMA), Firenze
- Sandro Mauri**, medico neurologo, medico di Medicina generale, Firenze
- Fabio Monzani**, professore Medicina interna e geriatria, direttore UOC Geriatria, AOU Pisa
- Enrico Mossello**, medico geriatra, ricercatore dipartimento di Cardiologia e medicina geriatric, AOU Careggi, Firenze
- Maristella Piccininni**, medico neurologo, UO Neurologia, coordinatrice ambulatori disturbi cognitivi ASL 10 Firenze
- Cristina Rossi**, direttore SOS Assistenza infermieristica, Firenze
- Gabriele Siciliano**, professore associato di Neurologia, dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, DAI di Neuroscienze, AOU Pisana e Università degli Studi di Pisa
- David Simoni**, Psicologo neuropsicologo
- Sandro Sorbi**, medico neurologo e psichiatra, professore ordinario di Neurologia, Università degli Studi di Firenze
- Alessandro Tiezzi**, neurologo UO Neurologia, ospedale San Donato, Azienda USL 8 Arezzo
- Gloria Tognoni**, UO Neurologia, AOU Pisana
- Luigi Tonelli**, medico epidemiologo, Consiglio sanitario regionale

Autori della precedente edizione:

- | | |
|------------------------|-----------------------|
| Antonio Bavazzano | Enrico Mossello |
| Carlo Adriano Biagini | Luigi Murri |
| Laura Bracco | Alessio Nastruzzi |
| Giovanni Carriero | Maristella Piccininni |
| Maria Chiara Cavallini | Cristina Rossi |
| Andrea Fagiolini | Gabriele Siciliano |
| Carlo Faravelli | David Simoni |
| Antonio Federico | Sandro Sorbi |
| Luciano Gabbani | Paolo Stefani |
| Niccolò Marchionni | Gloria Tognoni |
| Monica Marini | Luigi Tonelli |
| Sandro Mauri | Sandra Vannucci |

Hanno dichiarato conflitti d'interesse i seguenti autori:

Ubaldo Bonuccelli (sperimentatore dal 2011 al 2015 per la Roche e la Lilly, consulente nel 2015 della Zambon)

Enrico Mossello (sperimentatore dal 2013 al 2015 per Novartis e per Lundbeck, dal 2011 al 2013 per Servier)

Sandro Sorbi (sperimentatore attualmente per Lilly, Merck, Boeringher, TEVA e Roche)

Chiara Cavallini (sperimentatrice dal 2012 al 2015 per Lundbeck)

Presentazione

L'esigenza di indirizzare i comportamenti medici attraverso linee guida e indirizzi diagnostico-terapeutici nasce da molteplici ragioni, tra le quali il fenomeno della variabilità della pratica clinica, la crisi di credibilità della professione medica e dei servizi sanitari in genere, la forte necessità di miglioramento della qualità dell'assistenza e la razionalizzazione delle risorse disponibili per la spesa sanitaria, in uno scenario di spesa in costante crescita.

Tuttavia, affinché le linee guida possano realmente migliorare la qualità dell'assistenza (in un'equilibrata integrazione tra l'imperativo dell'efficacia e le esigenze di autonomia professionale), è necessario che siano utilizzate quali strumenti di governo clinico adeguatamente calati nei diversi contesti assistenziali e tesi a valutare, a mezzo di adeguate strategie, la qualità delle prestazioni erogate dai servizi.

L'elaborazione, l'aggiornamento e l'implementazione delle linee guida diventano, pertanto, i punti chiave dell'impegno della Regione Toscana nel percorso di miglioramento dell'efficienza nell'uso di risorse scarse, senza compromettere la qualità professionale dell'assistenza.

L'Assessore al Diritto alla Salute
Stefania Saccardi

Guida ai livelli di prova e forza delle raccomandazioni (Secondo il Sistema Nazionale Linee Guida-SNLG)

Livello di prova

- I** Prove ottenute da più studi controllati randomizzati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi.
- V** Prove ottenute da studi di casistica senza gruppo di controllo.
- VI** Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle linee guida.

Forza delle raccomandazioni

- A** L'esecuzione della procedura diagnostica o terapeutica è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II).
- B** Si nutrono dubbi sul fatto che la procedura o l'intervento debba sempre essere raccomandato, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D** L'esecuzione della procedura o intervento non è raccomandata.
- E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura o intervento.

Informazioni scientifiche alla base delle raccomandazioni

Sono state consultate le più recenti e accreditate linee guida e posizioni di consenso disponibili, espresse dalle maggiori Società scientifiche specializzate in patologie neurologiche:

- Dementia Study Group of the Italian Neurological Society;
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) 86: Management of patients with dementia, febbraio 2006;
- Royal College of Physicians;
- Royal Australian College of General Practitioners;
- US Preventive Services Task Force (USPSTF);
- Workgroup on Guideline for Alzheimer's Disease Management, 2008;
- European Federation of the Neurological Societies (EFNS);
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Clinical Guidelines;
- Dementias and Neurodegenerative Diseases Research Network (DeNDroN) Primary Care Study Group;
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE);
- Cochrane Database of Systematic Reviews;
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke.

Sono stati, inoltre, consultati studi italiani e internazionali di coorte e studi clinici randomizzati, reperiti con ricerca su Medline.

Indice

Presentazione	pag.	5
Guida ai livelli di prova e forza delle raccomandazioni	«	6
Epidemiologia	«	9
Pianificazione dell'assistenza sanitaria	«	11
Prevenzione primaria e secondaria della demenza: i nuovi studi europei	«	12
Diagnosi	«	14
Il sospetto diagnostico	«	14
Depressione e deficit cognitivo	«	15
<i>Delirium</i>	«	17
Cause di demenza	«	20
Esami di laboratorio	«	23
Esami per immagini e biomarcatori	«	23
Ricorso alle strutture di secondo livello	«	25
Trattamento	«	26
Terapia farmacologica	«	26
Sintomi <i>core</i>	«	26
Inibitori dell'acetilcolinesterasi	«	27
Memantina	«	28
Farmaci biologici	«	28
Tecniche non invasive di stimolazione cerebrale	«	29
Sintomi associati	«	29
Antidepressivi	«	30
Antipsicotici	«	32
Stabilizzatori dell'umore	«	32
Benzodiazepine	«	33
Terapie non farmacologiche	«	33
La cura dei disturbi del comportamento	«	36
Bibliografia	«	38

Epidemiologia

La demenza è una condizione clinica correlata all'invecchiamento che interessa dall'1 al 5 per cento della popolazione sopra i 65 anni.

Frequentemente rilevata solo in fase clinicamente avanzata, è associata a una mediana di sopravvivenza dal momento della diagnosi di 3,3-11,7 anni (più di frequente 7-10).

Incidenza e prevalenza attuali della demenza sono riportate nella tabella 1.

Il World Alzheimer Report del 2010 ha stimato che, se rimanessero invariate l'incidenza della malattia e la tendenza all'invecchiamento delle popolazioni, entro il 2030 il numero assoluto degli affetti da demenza dovrebbe raddoppiare. E', tuttavia, probabile che la stima debba essere corretta sulla base dell'andamento demografico e dei tassi d'incidenza.

Per quanto concerne la demografia, il World Population Ageing delle Nazioni Unite (Prince 2013) indica che in tutti i paesi sono uniformemente in atto una riduzione della proporzione dei nati e un parallelo incremento della proporzione dei soggetti anziani. Nella popolazione mondiale, i soggetti con oltre 60 anni di età sono passati dal 9,2% del 1990, all'11,7% del 2013 e sono attesi in una percentuale superiore al 20% nel 2050. La rettangolarizzazione delle piramidi delle età, tanto dei paesi a sviluppo elevato quanto di quelli a basso sviluppo, per gli anni 1970, 2013 e (stimato) 2050, confermano la transizione demografica in atto e quindi l'incremento relativo degli anziani. Tuttavia, esistono concrete dimostrazioni che le proiezioni demografiche sono spesso gravate da un elevato margine di errore, prevalentemente riferibile a previsioni di mortalità e di saldo migratorio non confermate dai dati reali. Questo rende meno attendibile la stima della futura consistenza assoluta delle classi di età e di conseguenza, nel caso della demenza, del numero di affetti.

Per quanto riguarda la stima dell'incidenza attesa, occorre tenere presente che sembra essere in atto una tendenza recessiva nei paesi occidentali, nel corso degli ultimi decenni. Lo stesso andamento non sembra invece essersi manifestato nelle aree del mondo a minore indice di sviluppo, dove le previsioni dell'OMS risultano sottostimare i dati reali.

L'UK Cognitive Function and Ageing Study (CFAS), condotto su un ventennio in tre aree popolate del Regno Unito, ha documentato un declino dell'incidenza di 2 punti percentuali nelle aree

Tabella 1. Incidenza e prevalenza della demenza, per genere

Età	Incidenza %		Prevalenza %	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
60 - 64	0,2	0,2	0,4	0,4
65- 69	0,2	0,3	1,6	1,0
70 - 74	0,6	0,5	2,9	3,1
75 - 79	1,4	1,8	5,6	6,0
80 - 84	2,8	3,4	11	12,6
85 - 89	3,9	5,4	12,8	20,2
90+	4	8,2	22,1	30,8

studiate, che viene riferito dagli autori a un migliore controllo dei fattori di rischio cardiovascolare e anche a un più alto livello di formazione culturale della popolazione (Matthews 2013).

Il Rotterdam study, che ha seguito due coorti di pazienti, avviate una nel 1990 e una nel 2000, ha rilevato una minore incidenza nella coorte di avvio più recente, probabilmente connessa a interventi preventivi (Hofman 2015).

Alle stesse conclusioni erano giunti in precedenza ricercatori del Karoliska Institutet, al termine di uno studio condotto in alcune zone di Stoccolma (Qiu 2013).

Negli USA, il più attento controllo dei fattori di rischio ha pressoché dimezzato negli ultimi 20 anni gli eventi cardiovascolari acuti, tra cui l'ictus e, per estensione, la demenza vascolare.

Un'analisi di popolazione ha valutato che il controllo del diabete potrebbe ridurre del 3% i casi incidenti di demenza di Alzheimer, il controllo dell'ipertensione li ridurrebbe del 5% e la promozione dell'attività fisica del 13%. Esiste, inoltre, una significativa correlazione tra fibrillazione atriale e demenza e, per quanto non sia ancora documentato, è pensabile che l'efficace e tempestiva anticoagulazione contenga l'incidenza della seconda.

Sulla base di quanto detto, in merito all'aleatorietà dei dati demografici e alle nuove previsioni di incidenza, non è possibile confermare le previsioni di prevalenza indicate per i decenni a venire nella prima edizione di questa linea guida, anche in considerazione della persistente assenza di strumenti terapeutici di provata efficacia. Per questi motivi, allo stato attuale, la pianificazione dell'assistenza sanitaria per gli affetti da demenza non può che limitarsi al breve termine.

Pianificazione dell'assistenza sanitaria

Nell'ambito delle patologie croniche, oltre al progressivo declino delle funzioni cognitive, dà particolare rilievo alla demenza la frequenza di gravi disturbi del comportamento.

Questo aspetto della malattia scompensa l'intero ambiente di vita della persona, impedisce o complica le normali attività familiari, determina una forte domanda di istituzionalizzazione. Ogni tipo di supporto, sia privato, con il ricorso alle cosiddette badanti, sia di ricovero in RSA, viene investito dal progressivo aumento delle demenze.

Una presa in carico precoce, una forte personalizzazione e una costante revisione del piano di intervento possono consentire il contenimento del disturbo comportamentale, favorire l'assistenza al malato consentendogli di rimanere nel proprio ambiente, con un supporto di servizi assistenziali commisurato al suo grado di disabilità.

Si deve intendere, con ciò, che una patologia con forti risvolti sociali, della durata media di 8/10 anni, progressiva, fino alla difficoltà delle cure di fine vita, necessita di un costante tutoraggio.

Un progetto generale di cura della demenza deve necessariamente partire dagli aspetti propriamente clinici, quali la diagnosi e il trattamento farmacologico e non farmacologico.

In parallelo, si rendono necessari specifici servizi dedicati alle diverse fasi della malattia, ai problemi familiari e ai luoghi delle cure.

In sintesi, si deve ipotizzare un sistema che, tenendo conto della situazione ambientale e sociale del singolo paziente, garantisca:

- diagnosi e presa in carico tempestive;
- terapia non farmacologica e farmacologica;
- educazione del paziente e soprattutto del *caregiver*;
- affidamento a un *team* territoriale con specifiche competenze;
- competenze specialistiche sanitarie e sociali finalizzate alla consulenza per il monitoraggio e la gestione delle fasi di scompenso;
- disponibilità di strutture socio-sanitarie dedicate all'accoglienza temporanea;
- nuclei residenziali e semi-residenziali edificati secondo specifiche indicazioni architettoniche e organizzative.

Il governo clinico della malattia richiede dunque un approccio sistematico, che integri le competenze della medicina generale e dei servizi specialistici per la cura delle demenze.

Questa linea guida, dedicata alla diagnosi tempestiva e alla terapia farmacologica e non farmacologica della demenza, è diretta al medico di famiglia (che può identificare per primo i segni clinici del decadimento cognitivo e che resta il principale responsabile della salute del paziente nell'intero percorso di cura) e ai servizi dove sono concentrate le competenze cliniche, psicologiche, infermieristiche e sociali specialistiche per la cura delle demenze.

Prevenzione primaria e secondaria della demenza: i nuovi studi europei

A causa della mancanza di una terapia farmacologica risolutiva, sia l'OMS nel 2012 sia il G8 dementia summit del 2013 hanno evidenziato la prevenzione come elemento chiave per contrastare l'epidemia di demenza.

Numerose prove disponibili individuano sette fattori di rischio, potenzialmente modificabili, associati all'insorgenza della demenza di Alzheimer:

- il diabete;
- l'ipertensione in età adulta;
- l'obesità in età adulta;
- il fumo;
- la depressione;
- la bassa scolarizzazione;
- l'inattività fisica.

Sulla base di queste prove e sui dati dello studio finlandese CAIDE (Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia) è stato ideato un sistema che stima in un adulto il rischio di sviluppare la demenza in età avanzata (Kivipelto 2013); in seguito sono state sviluppate altre scale. L'obiettivo principale nel loro uso è individuare interventi di prevenzione rivolti ai soggetti più a rischio di sviluppare la malattia, oltre a fornire informazioni facilmente comprensibili sui fattori di rischio per la popolazione in generale.

Allo stato attuale, non è possibile trarre conclusioni ma, sull'esperienza dei risultati positivi ottenuti per alcune malattie croniche, viene sottolineata la necessità di studi controllati per verificare la reale efficacia degli interventi rivolti a modificare fattori di rischio, ipotizzando un possibile declino della prevalenza della demenza, specie se in associazione a un potenziamento dei fattori protettivi (come l'attività fisica e la scolarizzazione).

Molti studi epidemiologici suggeriscono, infatti, che un alto livello d'istruzione, un'elevata complessità occupazionale e l'impegno in attività cognitivamente e fisicamente stimolanti, sono associati a un rischio ridotto di sviluppare demenza, enfatizzando il ruolo protettivo della riserva cognitiva.

Nel gennaio 2015, è iniziato il progetto MIND-AD, con l'obiettivo di identificare una possibile prevenzione e strategie per la demenza definite su misura per soggetti a differente rischio.

Il progetto si basa su esperienze e dati provenienti da cinque studi d'intervento europei in corso su AD, LiPIDiDiet (Therapeutic & Preventive Impact of Nutritional Lipids on Neuronal and Cognitive Performance in Ageing, Alzheimer's Disease and Vascular Dementia) (Germania, Finlandia, Paesi Bassi, Svezia), Hatice (Healthy Ageing Through Internet Counselling in the Elderly) - Healthy Ageing Through Internet Counselling in the Elderly (Finlandia, Francia, Paesi Bassi, Svezia) e i già citati FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) (Finlandia), MAPT (MultiDomain Alzheimer Preventive Trial) (Francia) e PreDIVA (Prevention of dementia by intensive vascular care) (Paesi Bassi).

Tutti questi studi stanno testando in soggetti anziani, cognitivamente normali, gli effetti di inter-

venti multimodali per incentivare il cambiamento dello stile di vita con programmi di attività fisica (comprese le esercitazioni per migliorare l'equilibrio posturale), di educazione all'alimentazione, di *training* cognitivo e di attività sociali.

Tra i vari quesiti ancora aperti, una delle grandi controversie è se esista una finestra critica per attuare questi interventi e se, eventualmente, i fattori di rischio e/o quelli protettivi possano avere un peso diverso in base all'età.

Diagnosi

Il sospetto diagnostico

La diagnosi di una sindrome demenziale non conclamata è raramente di certezza. Il rischio di sottodiagnosi è rilevante, tanto nell'ambito delle cure primarie (Connolly 2011), quanto in ospedale (Douzenis 2010) e nelle strutture residenziali (Lithgow 2012).

Per converso, esiste un rischio di sovradiagnosi, in particolare ove sia presente una forma depressiva in una situazione di danno cerebrale organico minore (Garcia 1981). Questo rischio assume oggi particolare rilievo essendo lo *screening* del deterioramento cognitivo uno degli aspetti delle politiche sanitarie attuali, con finanziamenti e incentivi *ad hoc* (Le Couteur 2013). E' quanto viene segnalato nel 2012 al governo inglese da rappresentanti dei medici delle cure primarie con una lettera aperta (Brunet 2012), nella quale viene anche suggerito di destinare gli ingenti finanziamenti dello *screening* della demenza a interventi sanitari che garantiscano un migliore rapporto costo/beneficio.

Una revisione sistematica della US Preventive Services Task Force (USPSTF) ha concluso che possono essere rilevati in maniera attendibile i segni del decadimento cognitivo (Boustani 2003) attraverso il colloquio e un breve test.

La diagnosi tempestiva consente di elaborare e sperimentare interventi, anche farmacologici, prima che il danno neuronale sia avanzato e dunque inemendabile (Dubois 2007).

E' rilevante la questione delle demenze trattabili, alcune delle quali sono potenzialmente reversibili se identificate e trattate il prima possibile (Kabasakalian 2009). La diagnosi tempestiva di demenza permette una migliore gestione di alcune fondamentali implicazioni psicologiche e pratiche della malattia, influendo anche sull'equilibrio del contesto familiare e sociale in cui il malato è inserito (Ashford 2007).

Raccomandazione 1

Il medico di medicina generale conosce il profilo cognitivo/comportamentale dei suoi assistiti e può identificare i segni clinici del decadimento cognitivo al loro insorgere, anche avvalendosi delle segnalazioni dei familiari.

Raccomandazione A, basata su prove di livello I

Esistono situazioni cliniche che possono frequentemente convertirsi in demenza, come il Mild Cognitive Impairment (MCI), una condizione comune nella popolazione anziana: la prevalenza varia dal 10% al 20% in persone di età superiore a 65 anni (Petersen 2011, Plasmann 2008).

La diagnosi di MCI può essere posta per un individuo che lamenti un disturbo cognitivo soggettivo, confermato da un osservatore esterno, che sia di entità tale da non interferire con le abituali attività e con l'autonomia nelle attività strumentali della vita quotidiana. La valutazione neuropsicologica evidenzia la compromissione di 1 o più domini cognitivi, come la memoria, le funzioni esecutive, l'attenzione, il linguaggio o le abilità visuo-spaziali (Albert 2011).

L'MCI è considerato una fase di transizione tra l'invecchiamento normale e la demenza: il tasso

di conversione è di circa il 10% l'anno (Petersen 2011, Mitchell 2009, Plassmann 2008). Esiste, tuttavia, una quota rilevante, stimata intorno al 30% dei casi, di MCI reversibile (Manly 2008). La prevalenza dell'MCI aumenta con l'età ed è maggiore negli individui di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile. Fattori di rischio aggiuntivi sono il basso livello di scolarità, patologie vascolari (quali diabete e ipertensione arteriosa), l'essere portatori del genotipo apoE4, il deficit di vitamina D, i disturbi respiratori durante il sonno (Yaffe 2011).

A tutti i pazienti con sospetto MCI dovrebbero essere fatti un'accurata anamnesi clinica e farmacologica e un esame obiettivo focalizzato alla valutazione delle funzioni cognitive e dello stato funzionale, con l'obiettivo di distinguere l'invecchiamento fisiologico, la demenza e forme potenzialmente reversibili di MCI (depressione, MCI iatrogeno, disturbi tiroidei e deficit vitamina B12 e di folati) (Mc Carten 2013, Holsinger 2007).

Ai fini di una corretta definizione della prognosi dell'MCI è cruciale un'accurata caratterizzazione neuropsicologica (Mitchell 2009). Dati più recenti suggeriscono che la coesistenza di una ridotta velocità del cammino e di un lieve deficit cognitivo (cosiddetta Motoric Cognitive Risk syndrome) identifica un sottogruppo di pazienti a rischio di demenza particolarmente elevato (Verghese 2014). L'utilizzo di biomarcatori liquorali e del *neuroimaging* morfologico e funzionale può essere di supporto per l'identificazione dei soggetti a rischio di sviluppare demenza, anche se il loro utilizzo è da riservare a casi selezionati, in ambito specialistico.

L'utilizzo del *neuroimaging* per fare diagnosi di MCI non è raccomandato (Albert 2011), anche se alcuni studi mostrano che la presenza di atrofia ippocampale nelle sequenze T1-pesate (Ferreira 2015) o di un *pattern* metabolico tipico della malattia di Alzheimer alla PET con fluorodesossiglucosio (Perani 2014) è predittiva di una conversione a demenza. Recentemente, la PET che utilizza traccianti per l'amiloide ha dimostrato un'elevata sensibilità, ma una limitata specificità, soprattutto nei soggetti di età più avanzata, nel predire lo sviluppo di demenza in corso di MCI (Zhang 2014, Jansen 2015).

La riduzione dei livelli del peptide Abeta42 associata a un incremento dei livelli di fosfo-tau, si è rivelata accurata, soprattutto al di sotto dei 70 anni, nel predire l'evoluzione in Alzheimer (Ferreira 2014).

Raccomandazione 2

**Il MMG ha un ruolo determinante nel promuovere interventi di prevenzione che ritardino o preven-
gano la conversione dell'MCI a demenza attraverso la riduzione dei fattori di rischio cardiovasco-
lari, incoraggiando uno stile di vita attivo sia da un punto di vista fisico che mentale e sociale e
attivando misure di prevenzione delle patologie somatiche.**

Raccomandazione A, basata su prove di livello I

Depressione e deficit cognitivo

Dati di letteratura indicano che, di tutti i pazienti con demenza iniziale, il 67% soffriva anche di un certo grado di depressione e che la maggior parte di essi aveva una storia precedente di depressione (Rosnes 2010).

Uno studio prospettico su oltre 22.000 pazienti con disturbi depressivi, anche bipolari, ha documentato che ciascun episodio acuto comporta un incremento del 13% del rischio di sviluppare demenza negli anni successivi (EBMH 2005).

Per converso, la depressione può, soprattutto nel paziente anziano, manifestarsi fin dalle fasi iniziali con deficit cognitivi, che possono regredire in seguito al trattamento antidepressivo.

L'intrecciarsi della sintomatologia può rendere complessa la diagnosi differenziale che si chiarisce monitorando il paziente nel tempo (Steffens 2007).

Una metanalisi del *database* of Abstracts of Reviews of Effects (DARE 2009) ha verificato che i medici di medicina generale sono in grado di escludere correttamente la presenza di una situazione depressiva nella maggioranza dei pazienti non affetti, soprattutto se utilizzano la Geriatric Depression Scale a 15 *item* (Sheikh 1986).

Raccomandazione 3

Quando rileva alterazioni cognitivo-comportamentali, il medico di medicina generale dovrebbe valutare la presenza di sintomi depressivi, eventualmente avvalendosi di strumenti psicometrici e di altre competenze professionali. E' consigliabile l'uso della Geriatric Depression Scale a 15 *item*.

Raccomandazione A, basata su prove di livello III

Tabella 2. Geriatric Depression Scale Short Form (GDS-FS)

		Si	No
1	E' soddisfatto della sua vita?	0	1
2	Ha abbandonato molte delle sue attività e dei suoi interessi?	1	0
3	Ritiene che la sua vita sia vuota?	1	0
4	Si annoia spesso?	1	0
5	E' di buon umore per la maggior parte del tempo?	0	1
6	Teme che le stia per capitare qualcosa di brutto?	1	0
7	Si sente felice per la maggior parte del tempo?	0	1
8	Si sente spesso indifeso e abbandonato?	1	0
9	Preferisce stare a casa piuttosto che uscire a fare cose nuove?	1	0
10	Pensa di avere più problemi di memoria della maggior parte delle persone?	1	0
11	Pensa che sia bello stare al mondo, adesso?	0	1
12	Si sente un po' inutile così come lei è o vive oggi?	1	0
13	Si sente pieno di energia?	0	1
14	Pensa di essere in una situazione priva di speranza?	1	0
15	Pensa che gli altri stiano, per lo più, meglio di lei?	1	0
Punteggio 0-5 = normale; punteggio >5 = depresso			

Delirium

La demenza va distinta dal *delirium*, pur potendo coesistere con questo (SIGN 2006): fino al 60% dei residenti delle case di riposo di età superiore ai 75 anni può presentare *delirium* in qualsiasi momento.

Il *delirium* è una condizione età correlata che riguarda oltre il 30% della popolazione anziana con una patologia acuta o cronica scompensata (RCP 2006); è uno stato confusionale che si sviluppa in un arco di tempo variabile da ore a giorni (sebbene in alcuni soggetti possa essere improvviso) e che fluttua nel corso della giornata.

Il *delirium* è generalmente conseguenza diretta di una condizione medica sistemica o della somministrazione o interruzione di farmaci. In particolare, deve essere sospettato in presenza di patologie infettive, recenti interventi chirurgici, traumi, scompensi metabolici, stati allucinatori acuti, sospensione o introduzione di trattamenti farmacologici (RACGP 2003).

La diagnosi differenziale con la demenza è importante, dal momento che il *delirium* è trattabile e potenzialmente reversibile.

Il box 1 riporta la definizione di *delirium* secondo i criteri del DSM-V.

Box 1. Definizione di *delirium* (Manuale diagnostico e statistico delle malattie mentali, 5ª edizione - DSM-V)

Disturbo dell'attenzione (ridotta capacità di dirigere, focalizzare, sostenere e spostare l'attenzione) e della consapevolezza (ridotto orientamento nell'ambiente), che si sviluppa in un breve periodo di tempo (solitamente ore o giorni), rappresenta una variazione rispetto alla condizione di base e tende a fluttuare in gravità nel corso del giorno, associato ad almeno un altro deficit cognitivo (per esempio, disturbo della memoria, dell'orientamento, del linguaggio, delle abilità visuospatiali, della percezione). Il disturbo non è meglio spiegato da un disturbo cognitivo preesistente (stazionario o in evoluzione). Vi è evidenza da anamnesi, esame obiettivo o risultati di laboratorio che il disturbo è una diretta conseguenza di un'altra condizione medica, di intossicazione o sospensione di sostanze (inclusi i farmaci), di esposizione a tossine o di altre molteplici eziologie.

Raccomandazione 4

Un *delirium* è sospettabile nei soggetti che presentano un profilo clinico/comportamentale analogo a quello descritto nei criteri diagnostici del DSM-V.

Raccomandazione A, basata su prove di livello III

I criteri per la diagnosi di demenza secondo il National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup 2011 si riferiscono alla presenza di disturbi cognitivi o comportamentali che:

- interferiscono con lo svolgimento delle attività abituali;
- rappresentano un declino rispetto a un precedente livello funzionale;
- non sono spiegati da *delirium* o patologia psichiatrica maggiore;
- sono presenti in anamnesi e confermati da una valutazione oggettiva;

- coinvolgono almeno due delle seguenti aree cognitivo-comportamentali:
 - memoria
 - ragionamento e pianificazione
 - funzioni visuo-spaziali
 - linguaggio
 - personalità e comportamento (agitazione, apatia, comportamenti ossessivi o socialmente inappropriati).

Caratteristiche del danno cognitivo sono:

- esordio graduale dei disturbi (mesi o anni);
- peggioramento nel tempo;
- deficit cognitivo prevalente all'esordio in una delle seguenti categorie:
 - presentazione amnesica (tipica): deficit di apprendimento e richiamo di nuove informazioni
 - presentazione non amnesica: presentazione afasica (deficit preminente nella capacità di trovare le parole) o presentazione visuo-spaziale preminente (agnosia per oggetti e volti, simultagnosia, alessia) o disfunzione esecutiva (deficit preminentemente a carico di ragionamento, giudizio, soluzione di problemi);
- assenza di caratteristiche tipiche di altre demenze (per esempio una grave malattia cerebrovascolare).

Raccomandazione 5

Una demenza è sospettabile nei soggetti che presentano un profilo clinico analogo a quello descritto nei criteri per la definizione di demenza del National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup, 2011.

Raccomandazione A, basata su prove di livello I

Esistono prove scientifiche (PSTF 2003) sull'utilità di effettuare tempestivamente, a livello delle cure primarie, una valutazione clinica e un colloquio mirato in tutte le situazioni in cui siano presenti segni di decadimento cognitivo o segnalazione di questi da parte dei familiari.

Per tale fine, il medico di medicina generale si può avvalere di strumenti psicometrici semplici (Holsinger 2007) con l'obiettivo di raggiungere precocemente un sospetto diagnostico e, quindi, la messa in atto di interventi terapeutici e assistenziali potenzialmente utili (Löppönen 2003).

Secondo prove di letteratura, anche un'intervista strutturata iniziale condotta da infermieri può rilevare accuratamente i deficit cognitivi suggestivi di una demenza (Page 2008).

Raccomandazione 6

Il medico di medicina generale formula il sospetto diagnostico di demenza attraverso l'anamnesi, l'esame obiettivo generale, la ricerca di eventuali fattori causali iatrogeni e una intervista strutturata.

Raccomandazione A, basata su prove di livello I

Figura 1. Intervista diagnostica per demenza

Questionario da sottoporre alla persona che conosce meglio il paziente			
1	Ha difficoltà a ricordare recenti conversazioni, eventi e appuntamenti?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
2	Ha difficoltà a ricordare il giorno della settimana o la data attuale?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
3	Ripone frequentemente gli oggetti in luoghi inappropriati?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
4	E' più ripetitivo nel parlare?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
5	Ha difficoltà nel seguire un pensiero complesso o nell'eseguire compiti che richiedono numerose azioni?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
6	E' incapace di rispondere a problemi banali insorti a casa o sul lavoro	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
7	Si mostra stranamente poco riguardoso delle regole sociali di comportamento?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
8	Ha difficoltà nell'orientamento durante la guida dell'automobile?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
9	Tende a perdersi anche in luoghi familiari?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
10	E' passivo, non reagisce adeguatamente alle differenti situazioni e si mostra indifferente e distaccato?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
11	Interpreta in modo sbagliato stimoli uditivi e visivi?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
12	E' più irritabile e sospettoso del solito?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
13	Ha difficoltà sempre maggiori a trovare le parole che esprimono ciò che vuole comunicare ("sulla punta della lingua") ed a seguire le conversazioni?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO

TEAM MULTIPROFESSIONALE

Se la risposta è SI ad almeno una delle domande precedenti



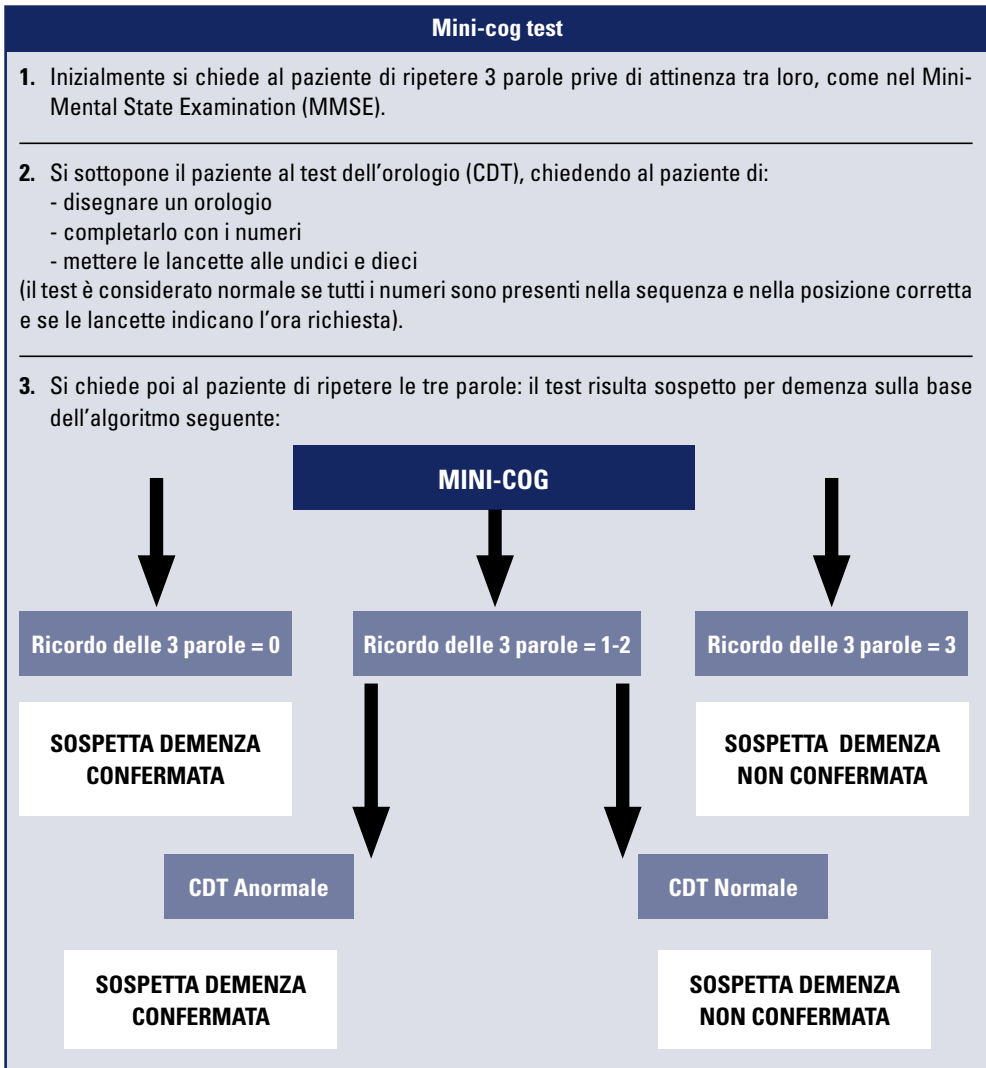
Valutazione cognitiva iniziale

Da Musicco et al. 2004.

Per la valutazione cognitiva iniziale è utile la somministrazione del Mini-Cog Test (Borson 2000), che consente di verificare la memoria a lungo e a breve termine, la capacità di rappresentazione visiva e spaziale, la capacità di attenzione e le funzioni esecutive.

Il test, della durata di pochi minuti, consiste nell'apprendimento di tre parole, nel disegno del quadrante di un orologio e nel ricordo delle tre parole.

Figura 2. Algoritmo del punteggio Mini-Cog



Cause di demenza

Molte situazioni patologiche possono determinare demenza (ART 2010).

Delle forme di demenza a esordio dopo i 60 anni, il 60% è correlato a malattia di Alzheimer, il 15-20% è determinato da patologia cerebrovascolare (demenza vascolare) o da malattia a corpi di Lewy. Le forme a esordio precoce più frequenti sono del tipo fronto-temporale seguite dalla malattia di Alzheimer. Nella tabella 3 vengono descritti i sintomi precoci delle forme di demenza non Alzheimer e nella tabella 4 i dieci sintomi precoci della malattia di Alzheimer.

Tabella 3. Sintomi precoci delle demenze non Alzheimer (BMJ 2015)

Demenze fronto temporali	<ul style="list-style-type: none"> - più frequente nei soggetti più giovani (50-60 anni) - l'aspetto più comune è un cambiamento del comportamento con modificazione della personalità; aspetti caratteristici sono impulsività e disinibizione - la memoria è di regola intatta
Demenze vascolari*	<ul style="list-style-type: none"> - elevato numero di segni e sintomi riferibili alla zona cerebrale lesa e all'estensione del danno - i sintomi possono svilupparsi improvvisamente oppure avere un esordio insidioso (malattia dei piccoli vasi) - può esserci perdita di memoria, ma in misura inferiore alla malattia di Alzheimer - possono coesistere disturbi del linguaggio, disturbi visuo-spaziali e di altre funzioni cognitive - sono frequenti modificazione dell'umore e apatia
Demenza con corpi di Lewy	<ul style="list-style-type: none"> - l'aspetto chiave sono le allucinazioni visive complesse: in fase iniziale le allucinazioni compaiono nei momenti di stress fisico (per esempio infezioni) oppure compaiono di notte e possono associarsi a sintomi percettivi sottili (illusioni) - è presente parkinsonismo (tremore, movimenti rallentati, instabilità): il tremore può essere poco evidente, ma i soggetti con iniziale demenza corpi di Lewy hanno movimenti lenti e facilità alle cadute - possono esserci fluttuazioni delle capacità cognitive di difficile distinzione da forme di <i>delirium</i> - possono esserci disturbi del sistema autonomo (ipotensione posturale) - possono esserci disturbi del sonno con rapidi movimenti degli occhi e agitazione, anche molti anni prima la comparsa della demenza
Demenza in corso di malattia di Parkinson	<ul style="list-style-type: none"> - l'80% dei soggetti affetti da malattia di Parkinson sviluppa una demenza - i sintomi sono simili a quelli della demenza a corpi di Lewy
Atrofia corticale posteriore	<ul style="list-style-type: none"> - è una forma meno comune di malattia di Alzheimer che riguarda i soggetti di 50-60 anni - nel corso della malattia si manifestano agnosia visiva (mancato riconoscimento dei visi, di oggetti), aprassia, acalculia, alessia - memoria tipicamente conservata
Altre forme di demenza poco comuni	<ul style="list-style-type: none"> - demenza alcolica - malattia di Creutzfeldt-Jakob - malattia cognitiva da HIV - corea di Huntington - sindrome corticobasale - paralisi sopranucleare progressiva - sclerosi multipla - malattia di Niemann Pick del tipo C - idrocefalo normoteso**

* la demenza vascolare può coesistere con la malattia di Alzheimer e in questo caso si parla di demenza mista.

** l'idrocefalo normoteso è una forma di demenza con una prevalenza dello 0,2% nella popolazione con età 70-79 anni (5,9% negli ultraottantenni). Si tratta di un accumulo anormale di liquor nei ventricoli e nelle cavità cerebrali, caratterizzato da una pressione liquorale instabile; è prevalente nell'età senile, nel sesso maschile ed è una condizione reversibile se trattata.

E' ancora controverso, in letteratura, il dato epidemiologico sulla prevalenza relativa delle diverse forme di demenza e vi sono pochi studi sulla demenza di origine vascolare rispetto a quelli sulla malattia di Alzheimer (Rocca 2004); complica il quadro il fatto che la demenza vascolare non sia un'entità omogenea e che spesso sia associata alla malattia di Alzheimer.

Nel 2012 è stata pubblicata la linea guida europea finalizzata alla diagnosi e al management della demenza e dei disordini a essa associati (Sorbi 2012).

Tabella 4. Dieci sintomi precoci della malattia di Alzheimer (Alzheimer Association, 2009)

1	Compromissione della memoria recente, da distinguere rispetto a soggetti "normali" che presentano "dimenticanze" rapidamente reversibili
2	Difficoltà a pianificare o a risolvere problemi, anche negli atti comuni della vita quotidiana: significative solo se costanti
3	Difficoltà a portare a termine atti abitudinari della vita quotidiana, come, per esempio, raggiungere un luogo ben conosciuto con la macchina o preparare un'abituale pietanza
4	Disorientamento nel tempo e nello spazio (non riconoscere il periodo dell'anno o della settimana o un luogo noto)
5	Difficoltà al riconoscimento delle immagini (compresa la propria allo specchio)
6	Difficoltà nella costruzione di frasi e nella loro interpretazione, difficoltà nel riconoscimento di oggetti
7	Sistemazione delle proprie cose in posti inusuali
8	Progressiva perdita della capacità di giudizio, come, per esempio, la difficoltà nell'attribuire il giusto valore al denaro
9	Allontanarsi mentalmente dal lavoro e dalle attività sociali
10	Cambiamenti nel carattere

Raccomandazione 7

Nell'ambito delle attività del medico di medicina generale rientra la ricerca di tutte le condizioni patologiche che possono essere causa di disturbi cognitivi.

Raccomandazione A, basata su prove di livello VI

Nell'ipotizzare una demenza, soprattutto nella fascia più anziana di popolazione, diviene necessario valutare il rapporto tra situazione cognitivo-comportamentale e coesistenti patologie croniche (comorbilità) (CWG 2008). La comorbilità può far peggiorare rapidamente lo stato cognitivo e lo stato funzionale del paziente (Doraiswamy 2001), oltre a complicare la valutazione circa il ruolo della patologia prevalente nel determinare la disabilità (Verbrugge 1989).

E' anche utile valutare la situazione ambientale di soggetti con sospetti disturbi cognitivi: esistono

studi che rilevano come fattori d'isolamento sociale possano favorire la comparsa di disturbi della sfera cognitiva (House 1988, Fratiglioni 2000).

Nella riorganizzazione delle cure territoriali, si prospetta la necessità di un inserimento della sindrome demenza nel novero delle patologie assistite secondo il Chronic Care Model.

Raccomandazione 8

Nel formulare l'ipotesi diagnostica di demenza, il medico di medicina generale valuta la presenza di comorbilità e identifica anche elementi di rischio riferibili a isolamento sociale.

Raccomandazione A, basata su prove di livello VI

Esami di laboratorio

L'esecuzione di test di laboratorio di *routine*, per quanto scarsamente suffragata da studi clinici, è generalmente ritenuta una componente necessaria della fase iniziale di diagnosi dei disturbi cognitivi, per rilevare eventuali fattori di rischio o stati morbosi in atto (Waldemar 2007).

I disturbi cognitivi, infatti, possono essere associati a diverse situazioni dismetaboliche, infettive o tossiche che potrebbero essere suscettibili di trattamento.

Agli esami di *screening* qui di seguito elencati e selezionati in accordo alle raccomandazioni delle più recenti linee guida (Hort 2010), possono essere aggiunte, in casi individuali, rilevazioni più specifiche, quali i test sierologici per la sifilide, la ricerca di infezioni da HIV o da Borrelia:

- emocromo con formula;
- elettroliti (Na, K, Ca);
- glicemia;
- creatininemia, azotemia;
- ALT, AST, gamma GT;
- TSH;
- acido folico, vitamina B12.

Raccomandazione 9

Nel sospetto di una demenza, il medico di medicina generale propone al paziente esami ematochimici basali.

Raccomandazione B, basata su prove di livello VI

Esami per immagini e biomarcatori

Ai fini della diagnosi di malattia di Alzheimer, l'utilizzo dei biomarcatori può essere indicato in casi selezionati, dopo l'esecuzione di un'accurata valutazione neuropsicologica che abbia caratterizzato l'entità e la tipologia dei deficit cognitivi del soggetto (Padovani 2015).

L'utilizzo dei biomarcatori non è indicato in ambito clinico in assenza di deficit cognitivo oggettivabile.

RMN

Al fine di avvalorare una diagnosi clinica precoce di malattia di Alzheimer, è possibile ricercare, nelle sequenze T1-pesate, *pattern* specifici di atrofia focale, soprattutto del lobo temporo-mesiale, possibilmente utilizzando scale qualitative basate su un punteggio attribuito all'ispezione visiva (Ferreira 2015).

PET con FDG (fluoro-desossiglucosio)

Nel caso di soggetti che presentino i criteri per MCI, nei quali a seguito della valutazione clinica e neuropsicologica e dei risultati alle neuroimmagini strutturali vi sia un sospetto di malattia neurodegenerativa in fase prodromica, è possibile utilizzare a conferma l'esame PET-FDG. Sebbene i dati disponibili non siano sufficienti a suggerire il suo utilizzo routinario nella pratica clinica, anche in considerazione del costo elevato (Zhang 2014), la presenza di un *pattern* metabolico tipico di malattia di Alzheimer è predittiva di una conversione a demenza di Alzheimer. Tale esame può essere inoltre utilizzato, in caso di quadri clinici di dubbia interpretazione, come supporto nella diagnosi differenziale tra la malattia di Alzheimer e altre forme di demenza (Perani 2014).

Biomarcatori liquorali

Il ritrovamento nel liquor di una riduzione dei livelli di ABeta42 associata a un incremento dei livelli di fosfo-tau, si è rivelato accurato soprattutto al di sotto dei 70 anni nel predire lo sviluppo di malattia di Alzheimer in soggetti con Mild Cognitive Impairment (Ferreira 2014).

I biomarcatori liquorali non dovrebbero essere considerati un test di routine, anche a causa delle difficoltà tuttora presenti nella standardizzazione del loro dosaggio (Mattsson 2013) e la loro valutazione deve essere sempre considerata aggiuntiva all'esame clinico.

PET con traccianti per l'amiloide

L'*imaging* per amiloide non dovrebbe essere considerato una pratica di *routine*. Tale esame ha dimostrato un'elevata sensibilità, ma una limitata specificità nel predire lo sviluppo della malattia di Alzheimer in corso di Mild Cognitive Impairment, soprattutto in soggetti di età più avanzata (Jansen 2015). Nel sospetto di demenza, la PET con tracciante per amiloide può essere utilizzata quando il dato di presenza o assenza di patologia correlata a beta-amiloide aumenti in maniera significativa la certezza diagnostica e modifichi il trattamento. Si sconsiglia l'uso dei biomarcatori liquorali e della PET-amiloide in individui senza deficit cognitivi o con un quadro tipico di malattia di Alzheimer.

SPECT con DAT-scan

Nei casi di demenza associata a parkinsonismo, l'esame ha elevata specificità nell'identificare i casi di parkinsonismo degenerativo (demenza associata a malattia di Parkinson, demenza a corpi di Lewy,

paralisi soprannucleare progressiva, atrofia multisistemica) e distinguerli dai casi di parkinsonismo iatrogeno, parkinsonismo vascolare, idrocefalo normoteso e malattia di Alzheimer (Booth 2015).

Raccomandazione 10

Per una definizione diagnostica di demenza, il medico di medicina generale propone al paziente un esame di visualizzazione cerebrale.

Raccomandazione A, basata su prove di livello VI

Raccomandazione 11

L'utilizzo dei marcatori non è indicato in modo routinario, ma viene riservato a casi selezionati dai centri specialistici.

Raccomandazione A, basata su prove di livello VI

Ricorso alle strutture di secondo livello

Sebbene i pazienti con demenza iniziale possano essere trattati utilmente dal medico di medicina generale (Iliffe 2009), può essere indicato il ricorso a servizi specialistici per:

- la ricerca di un'eventuale causa trattabile;
- la necessità di definire la diagnosi;
- la necessità di studiare una possibile ipotesi genetica;
- il deterioramento rapido del paziente;
- la presenza di una comorbilità psichiatrica o internistica;
- l'insorgenza a un'età inferiore a 60 anni;
- la possibile esposizione professionale a metalli pesanti;
- la presenza di disturbi del comportamento.

Il Centre for Reviews and Dissemination dell'Università di York ha confermato (DARE 2009) la conclusione di un'analisi economica (Banerjee 2009) circa il rapporto costo/beneficio del ricorso alle Memory Clinics (Hejl 2002) per persone affette da demenza. Lo studio ha dimostrato un vantaggio significativo, in termini economici e di salute, del ricorso a questo servizio per la diagnosi, il trattamento e il monitoraggio delle demenze.

Raccomandazione 12

Per la conferma diagnostica, per la diagnosi differenziale fra le demenze, per l'organizzazione del piano terapeutico e per la stabilizzazione di situazioni complesse, il medico di medicina generale può avvalersi dei servizi specialistici dedicati alla cura delle demenze.

Raccomandazione A, basata su prove di livello VI

Trattamento

Terapia farmacologica

Al momento attuale, non esistono terapie capaci di guarire la demenza: obiettivo del trattamento farmacologico è rallentare la progressione della malattia e correggere i sintomi (Qaseem 2008). Adottando il criterio pratico di classificazione della linea guida SIGN 86 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) del 2005, i sintomi principali possono essere distinti in *core* (declino cognitivo e perdita di funzione) e associati (agitazione psicomotoria, aggressività, depressione, allucinazioni, disturbi del sonno e altre manifestazioni aspecifiche).

La tabella sottostante riassume le indicazioni di trattamento per i principali sintomi.

Tabella 5. Terapia sintomatica della demenza

Sintomi <i>core</i>	Terapia
declino cognitivo	donepezil, galantamina, rivastigmina, memantina
perdita di funzione	donepezil, galantamina, rivastigmina, memantina
Sintomi associati	Terapia
stato ansioso/irritabilità	SSRI, trazodone
aggressività	antipsicotici
depressione	antidepressivi
allucinazioni	donepezil, antipsicotici
disturbi del sonno	non ci sono terapie con prove di efficacia
manifestazioni aspecifiche	donepezil, galantamina, rivastigmina, memantina, antipsicotici
da linea guida SIGN 86, modificata.	

Sintomi *core*

I sintomi *core* sono quelli riportati tra i criteri per la diagnosi di demenza stilati dal National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup (McKhann 2011). Sono costituiti da: disturbi che coinvolgono almeno due delle seguenti aree cognitivo-comportamentali:

- memoria;
- ragionamento e pianificazione;
- funzioni visuo-spaziali;
- linguaggio;
- personalità e comportamento.

(vedi, per esteso, a pagina 18)

Nella malattia di Alzheimer il deficit cognitivo può avere una presentazione amnesica (tipica) o una presentazione non amnesica (afasia, agnosia, alessia, deficit nel giudizio o nel ragionamento).

I farmaci attualmente impiegati sono gli inibitori dell'acetilcolinesterasi e la memantina, la cui efficacia è dimostrata in alcune forme di demenza.

La letteratura, inoltre, riporta prove di effetti terapeutici di estratti naturali, in particolare (May 2009):

- *Ginko Biloba*;
- alcaloidi dell'*Huperzia Serrata*, *Salvia Officinalis*, *Curcuma Longa*;
- estratti della *Vinca Minor*.

Vengono proposti anche approcci nutrizionali che attualmente oggetto di una revisione Cochrane.

Inibitori dell'acetilcolinesterasi

Nella malattia di Alzheimer vi è una prevalente compromissione del sistema colinergico, con riduzione del neurotrasmettitore acetilcolina. Le molecole che inibiscono l'enzima acetilcolinesterasi possono ridurre il catabolismo dell'acetilcolina (Birkg 2003): due revisioni sistematiche con metanalisi di studi clinici randomizzati controllati (Hansen 2008, Birks 2006) rilevano che, nella demenza di tipo Alzheimer lieve e moderata, il donepezil, la galantamina e la rivastigmina ritardano in misura statisticamente significativa il declino delle funzioni cognitive e dell'autonomia nelle attività quotidiane, dopo 6-12 mesi di trattamento. Molte linee guida (Hort 2010, APA 2007, Qaseem 2008, Sorbi 2012) sottolineano come tale beneficio sia modesto dal punto di vista clinico; raccomandano, pertanto, di discutere con pazienti e familiari i benefici realisticamente attesi e i potenziali effetti avversi.

Il numero di studi sull'impiego degli inibitori dell'acetilcolinesterasi nella demenza vascolare, in cui vi è perdita di tessuto nervoso secondaria a danno ischemico o emorragico, è limitato: tre revisioni sistematiche della Cochrane Collaboration (Malouf 2009, Craig 2008 a e b) rilevano, per donepezil, prove di un beneficio sul livello cognitivo e sull'autonomia funzionale in pazienti con demenza vascolare lieve-moderata. Una successiva metanalisi (Kavirajan 2007) mostra, tuttavia, che tali benefici sono inferiori rispetto a quelli osservati nella malattia di Alzheimer e poco significativi dal punto di vista clinico.

Alcune ricerche hanno evidenziato un'efficacia del donepezil nel controllare l'evoluzione della demenza a corpi di Lewy (Graff-Radford 2012, Mori 2012)

Nella demenza a corpi di Lewy e in quella associata a malattia di Parkinson, il dato neuropatologico caratterizzante, secondo il NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) è la presenza della proteina alfa-sinucleina all'interno di nuclei neuronali encefalici. Secondo una revisione sistematica della Cochrane Collaboration, i pazienti con demenza a corpi di Lewy, con disturbi del comportamento o problemi psichiatrici, possono trarre vantaggio dal trattamento con rivastigmina, se questa è ben tollerata. Esistono deboli prove di efficacia anche sull'utilizzo della galantamina e di donepezil.

Per quanto riguarda la demenza associata a malattia di Parkinson, una revisione della Cochrane Collaboration giudica rivastigmina efficace nel migliorare il livello cognitivo e l'autonomia nelle attività della vita quotidiana (Maidment 2006).

Tabella 6. Inibitori dell'acetilcolinesterasi

Molecola	Dosaggio	Tollerabilità	Effetti avversi
donepezil	5-10 mg/dì	buona	iperstimolazione colinergica
galantamina	4-8-12 mg x 2/dì 8-16-24 mg/dì	buona	iperstimolazione colinergica
rivastigmina formulazione in cerotto	1,5-6 mg x 2/dì 4,6-9,5 mg/dì 13,3/24h	buona	iperstimolazione colinergica

Memantina

La memantina viene assunta in dosi da 5 a 20 mg. La sua tollerabilità è buona: gli effetti avversi segnalati sono instabilità, cefalea, stipsi e sonnolenza.

Una revisione sistematica della Cochrane Collaboration (McShane 2010) ha documentato una buona tollerabilità e un effetto positivo modesto, ma clinicamente rilevabile, di memantina sul livello cognitivo e sull'autonomia funzionale di soggetti con demenza di grado moderato-grave nella forma Alzheimer, ma non nella forma vascolare. Non c'è prova della sua efficacia nella demenza fronto temporale (Diehl-Schmid 2008) e della corea di Huntington. Uno studio clinico randomizzato e controllato, in doppio cieco, sull'associazione fra donepezil e memantina, ha documentato che l'associazione di memantina e donepezil conferisce benefici significativi su livello cognitivo e autonomia nella vita quotidiana di pazienti affetti da malattia di Alzheimer moderata-grave rispetto al trattamento con il solo donepezil (Tariot 2004).

La memantina è una molecola che agisce sul sistema glutammatergico bloccando i recettori NMDA (N-metil D-aspartato)-glutammato, riducendo l'effetto eccitotossico del glutammato, principale neurotrasmettitore eccitatorio del sistema nervoso centrale (Sucher 1996).

Per quanto attiene l'uso d'integratori alimentari, è in corso una revisione Cochrane, a livello internazionale, finalizzata alla valutazione di primi risultati clinici positivi nelle forme iniziali della malattia di Alzheimer (Rijpmma 2015).

Farmaci biologici

A livello farmacologico sono in corso di studio trattamenti con farmaci biologici. Recentemente sono stati pubblicati su *New England Journal of Medicine* i risultati di due trial di fase 3 che hanno esaminato l'efficacia del trattamento con anticorpi monoclonali anti-amiloide in pazienti con malattia di Alzheimer lieve-moderata. Bapineuzumab non si è dimostrato efficace nel migliorare l'esito clinico dei pazienti in studio, nonostante sia stata osservata una riduzione nella concentrazione liquorale di fosfo tau e dei depositi di amiloide alla PIB-PET nel sottogruppo di pazienti portatori dell'allele per l'apolipoproteina E (APOE) ε4 (Salloway 2014).

Anche i *trial* che hanno utilizzato solanezumab, un altro anticorpo monoclonale anti-Aβ (proteina β-amiloide) (Aβeta) non hanno dimostrato un'efficacia di tale trattamento su esiti cognitivi o funzionali sempre in pazienti con AD lieve-moderata (Doody 2014).

Il trattamento anti-amiloide iniziato dopo lo sviluppo clinico di demenza appare tardivo e ineffi-

cace nel modificare il decorso della malattia. Poiché nella malattia di Alzheimer i depositi cerebrali di amiloide iniziano a formarsi molti anni prima dell'insorgenza dei sintomi della demenza, sono necessari studi che valutino l'efficacia degli anticorpi monoclonali anti-A β in pazienti con morbo di Alzheimer lieve o in soggetti asintomatici con positività ai biomarcatori indicativi di deposizione cerebrale di amiloide. Sono in corso studi multicentrici che valutano l'efficacia degli anticorpi monoclonali anti-A β in forme di morbo di Alzheimer familiare.

Tecniche non invasive di stimolazione cerebrale

Lo sviluppo di metodiche non invasive di stimolazione cerebrale ha indotto un crescente interesse nel loro utilizzo come potenziale strumento terapeutico per la riabilitazione cognitiva. In particolare, la stimolazione transcranica magnetica ripetitiva (rTMS) e la stimolazione transcranica a corrente continua (tDCS) sono approcci che inducono cambiamenti funzionali nella corteccia cerebrale in grado di modulare, anche in modo prolungato, l'eccitabilità neuronale. La sicurezza, la semplicità, il basso costo e l'entità dei cambiamenti di eccitabilità indotti rendono queste metodiche particolarmente adatte alle applicazioni cliniche e terapeutiche anche su larga scala. I meccanismi neurali responsabili dei miglioramenti cognitivi indotti sono principalmente sconosciuti e per questo motivo è necessario approfondire la ricerca in questo campo (Eliasova 2014).

Raccomandazione 13

Al momento della diagnosi di malattia di Alzheimer in stadio lieve e moderato, deve essere valutata la possibilità di istituire un trattamento con inibitori delle acetilcolinesterasi, la cui efficacia è stata dimostrata sui sintomi *core* della malattia. E' necessario discutere con paziente e *caregiver* i benefici realisticamente attesi e i potenziali effetti avversi della terapia. Esistono dati di efficacia degli inibitori dell'acetilcolinesterasi anche nella demenza a corpi di Lewy e nella demenza associata a morbo di Parkinson. Nei pazienti con malattia di Alzheimer moderata-grave deve essere valutata la possibilità di istituire un trattamento con memantina per il trattamento dei sintomi *core* della malattia. Non ci sono prove in merito ai cosiddetti rimedi naturali e nutrizionali.

Raccomandazione A, basata su prove di livello I

Sintomi associati

Nella demenza, una percentuale di pazienti superiore al 90% manifesta disturbi del comportamento (Lyketos 2011). Dal 1996, tali disturbi sono stati definiti con il termine di disturbi psico-comportamentali nelle demenze (spesso indicati con il termine di BPSD dall'acronimo dell'inglese Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) che include sintomi tra loro assai diversi per eziologia, manifestazione e trattamento (Finkel 1996).

E' ampiamente riconosciuto che la comparsa di BPSD aumenta enormemente il carico assistenziale (Gonzales-Salvator 1999), poiché determina un peggioramento della qualità della vita sia per

il paziente sia per il *caregiver* (Pearson 1989, Gonzales-Salvator 2000), un peggioramento della *performance* cognitiva e dell'autonomia del paziente, un aumento dei costi per la gestione del paziente (O' Brien 2001) e un maggior rischio di istituzionalizzazione (Steele 1990).

I BPSD possono comparire in tutte le fasi di malattia e possono, nello stesso paziente, variare nel tempo o essere persistenti e mantenersi per anni. La loro valutazione è di primaria importanza, poiché differenti profili comportamentali caratterizzano ciascun sottotipo di demenza, perfino nelle fasi iniziali di malattia. Infatti, una più elevata frequenza di allucinazioni e disturbi del sonno è stata osservata in soggetti con MCI di tipo non amnesico che mostrano una maggiore probabilità di progressione verso una demenza di tipo non Alzheimer (Rozzini 2008).

In letteratura vi sono due approcci per valutare i BPSD nelle demenze: un approccio che si potrebbe definire sintomatologico che individua singoli sintomi e uno sindromico, che raggruppa i singoli sintomi in *cluster* di sintomi correlati. Attualmente, nella pratica clinica è maggiormente utilizzato il secondo tipo di approccio, che individua 4 principali gruppi sindromici:

- sintomi affettivi: depressione, ansia, irritabilità, labilità emotiva;
- sintomi psicotici: deliri, allucinazioni e misidentificazioni;
- disturbi della condotta: sonno, alimentazione, sessualità;
- comportamenti specifici: vagabondaggio, agitazione/aggressività, ansia, vocalizzazione persistente, affaccendamento incongruo, perseverazioni, apatia, disinibizione.

Questi gruppi sindromici, che presentano fra loro aree di sovrapposizione, avrebbero soprattutto un significato operativo, permettendo di scegliere il farmaco più adeguato in base al *cluster* di sintomi che rendono più difficile la gestione del paziente.

Inoltre, per i disturbi del comportamento vengono proposte specifiche misure non farmacologiche, che in gran parte richiedono ancora conferme statisticamente significative.

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, vi è un consenso elevato nell'utilizzare gli antidepressivi per il trattamento dei sintomi affettivi, gli antipsicotici nel trattamento del *cluster* psicotico, dell'aggressività e dell'insonnia associata ad agitazione psico-motoria, mentre il trattamento con anticonvulsivanti dev'essere utilizzato in casi selezionati (Moscello 2014).

Le classi di farmaci attualmente impiegate per i sintomi associati sono quelle degli antidepressivi, degli antipsicotici e degli stabilizzatori dell'umore.

Antidepressivi

Una revisione Cochrane (Mottram 2006) sull'uso degli antidepressivi nella popolazione anziana ha evidenziato una minore adesione alla terapia con i triciclici (causata dagli effetti collaterali) che con gli inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina (SSRI), che agiscono aumentando i livelli di serotonina a livello sinaptico; di questa classe, la prima molecola approvata per uso terapeutico è stata la fluoxetina. Più recentemente, sono stati introdotti farmaci che aumentano anche il *reuptake* della norepinefrina (SNRI), il cui capostipite è la venlafaxina.

Non esistono in letteratura prove conclusive sull'efficacia degli antidepressivi nelle demenze.

Una revisione Cochrane (Bains 2008) ha rilevato un'efficacia debole per tutti i farmaci presi in considerazione. Tuttavia, la revisione non ha considerato i nuovi antidepressivi e pochi studi erano riferiti ai serotoninergici.

Un recente studio clinico randomizzato controllato (Rosenberg 2010) non ha rilevato effetti

significativi nel trattamento con farmaci serotoninergici sui sintomi depressivi in corso di malattia di Alzheimer. Per quanto riguarda il trattamento con antidepressivi dell'agitazione nella demenza, una revisione di 4 revisioni sistematiche di un totale di 7 studi clinici randomizzati (Best Evidence Summaries of Topics in Mental Healthcare 2007) non ha evidenziato differenze significative fra trazodone, citalopram, sertralina, fluoxetina e placebo.

Vi è ampio consenso sull'opportunità di usare trazodone e SSRI in condizioni specifiche quali ansia e irritabilità (Mossello 2014).

I serotoninergici, sebbene non approvati per questa indicazione, possono avere qualche efficacia nei comportamenti impulsivi nella demenza fronto-temporale (Mendez 2009).

Tabella 7. Farmaci antidepressivi

Classe		Principio attivo
non selettivi	triciclici	amitriptilina imipramina clormipramina
	I MAO	fenezina tranilcipromina isocarbazide selegilina
inibitori selettivi del <i>reuptake</i>	della serotonina (SSRI)	fluvoxamina fluoxetina paroxetina citalopram escitalopram sertralina
	della serotonina e della norepinefrina (SNRI)	duloxetina venlafaxina
	della norepinefrina e della dopamina (NDRI)	bupropione
	della noradrenalina (NARI)	reboxetina
bloccanti dei recettori	della serotonina e inibitori del <i>reuptake</i> della serotonina	trazodone nefazodone
	noradrenergici e serotoninergici (NASSA)	mirtazapina

Raccomandazione 14

Nel trattamento di pazienti con demenza con sintomi depressivi può essere utile il ricorso a farmaci antidepressivi, preferibilmente SSRI; in caso di agitazione può essere utile il trazodone.

Raccomandazione B, basata su prove di livello VI

Antipsicotici

Una conferenza di consenso del 2004 di 48 tra i maggiori esperti statunitensi sull'uso di psicofarmaci nella popolazione anziana (Alexopoulos 2004), per quanto concerne i disturbi del comportamento dei pazienti con demenza, ha formulato le seguenti conclusioni:

- nella demenza con manifestazioni deliranti è indicato l'uso di un solo antipsicotico atipico (risperidone, olanzapina o quetiapina);
- la durata del trattamento non dovrebbe superare le 3-6 settimane, alla dose minima efficace;
- nel caso di coesistente diabete o dislipidemia, dovrebbe essere evitata l'associazione tra clozapina e olanzapina con i neurolettici tipici;
- nei pazienti con parkinsonismo il farmaco di prima scelta è la quetiapina;
- nei pazienti con scompenso cardiaco cronico è sconsigliato l'uso di clozapina, ziprasidone e dei neurolettici tipici;
- gli antipsicotici tipici non dovrebbero essere associati a fluoxetina e paroxetina.

Ci sono molti dati di letteratura che collegano l'uso di antipsicotici tipici e atipici al rischio di morte cardiaca improvvisa (Baldessarini 2009).

Nel 2005, una metanalisi pubblicata da *JAMA* (Schneider 2005) ha messo in evidenza un aumentato rischio di morte per eventi cerebro vascolari acuti in soggetti affetti da demenza e trattati con neurolettici atipici e il dato è stato successivamente confermato. Il loro uso deve essere riservato a situazioni di rischio o di estrema sofferenza per il paziente o per chi lo assiste e comunque deve essere limitato nel tempo.

Raccomandazione 15

Gli antipsicotici hanno parziale efficacia nel trattamento di psicosi e aggressività associate a demenza. In considerazione degli effetti collaterali potenzialmente gravi degli antipsicotici, il loro impiego deve essere ristretto a situazioni di rischio per il paziente o per chi lo assiste e possibilmente limitato nel tempo. Devono essere evitate le associazioni di antipsicotici.

Raccomandazione A, basata su prove di livello II

Stabilizzatori dell'umore

Gli stabilizzatori dell'umore sono un gruppo disomogeneo di farmaci (sali di litio e alcuni anti-convulsivanti) che talora si sono dimostrati utili a contenere, nei pazienti con demenza, comportamenti quali agitazione, aggressività, impulsività, disinibizione e manifestazioni maniacali. La letteratura in merito all'efficacia e ai rischi dei farmaci stabilizzatori dell'umore nella demenza è in prevalenza costituita da studi osservazionali.

La lamotrigina, per cui i dati di letteratura sono ancora limitati, suggerisce che il farmaco sia abbastanza tollerato e possa essere efficace nell'agitazione dei pazienti con demenza (Sajatovic 2007).

Raccomandazione 16

Attualmente non ci sono prove per consigliare l'impiego dei cosiddetti stabilizzatori dell'umore nei disturbi comportamentali delle persone con demenza.

Raccomandazione A, basata su prove di livello V

Benzodiazepine

Nel 2009 la Società italiana di farmacologia ha sconsigliato “l'uso a lungo termine delle benzodiazepine e di farmaci affini nelle persone anziane, a causa del rischio di assuefazione, dell'impossibilità di sospensione, di mascheramento della depressione e della comparsa o dell'aggravamento di disturbi mnesici”.

Raccomandazione 17

Non esistono prove di efficacia per l'utilizzazione delle benzodiazepine in corso di demenza.

Raccomandazione A, basata su prove di livello V

Raccomandazione 18

In sintesi, curare il comportamento del paziente con demenza, mediante farmaci, richiede:

- evitare la sedazione eccessiva
- condividere il trattamento con i familiari
- raccogliere il consenso
- iniziare con un solo farmaco e con bassa dose
- scegliere un farmaco a bassa attività anticolinergica
- titolare la dose fino al raggiungimento di quella efficace
- continuare gli interventi non farmacologici

(NICE, luglio 2014)

Raccomandazione A, basata su prove di livello V

Raccomandazione 19

Quando il medico riscontra nel paziente una capacità decisionale compromessa, consiglia al fiduciario (familiare o persona vicina all'interessato) di attivare un istituto di tutela giuridica (amministratore di sostegno) nell'interesse esclusivo del paziente stesso.

Raccomandazione B, basata su prove di livello VI

Terapie non farmacologiche

Le terapie non farmacologiche (TNF) costituiscono un approccio tecnico standardizzato di comprovata efficacia, basato su prove scientifiche, che si prefigge, in modo complementare alla terapia farmacologica, di curare la persona con demenza al fine di contrastare la disabilità legata alla patologia stessa. Insieme alla valutazione multidimensionale, la storia della persona diverrà la pietra miliare su cui costruire il progetto di cura, punto di partenza di un *continuum care* tra tutti coloro, che in fasi diverse e in *setting* diversi, prendono in carico il paziente.

L'approccio farmacologico, se non inserito in un progetto di cura più globale e misurato allo stadio di malattia, si associa, spesso, alla sensazione di impotenza terapeutica: le cure farmacologiche da sole non riescono, infatti, a creare l'alleanza terapeutica tra medico e *caregiver* indispensabile a rendere operativa quella che la psicologia chiama "relazione terapeutica di aiuto" dove anche chi si prende cura viene gratificato e rinforzato nella sua condotta.

Le TNF si caratterizzano per il coinvolgimento attivo della persona curata e si fondano sulla preliminare valutazione delle potenzialità residue, allo scopo di sostenere e attivare, con un progetto di cura personalizzato, le funzioni mentali non completamente deteriorate, per mantenere la massima autonomia possibile e rallentare la progressione della disabilità.

L'atto valutativo, da semplice strumento di misurazione e descrizione, diventa lo strumento atto a individuare obiettivi di cura condivisi da tutti coloro che ruotano intorno al malato, obiettivi che varieranno non solo tra i diversi malati, ma anche per il singolo malato nell'arco della malattia. E' il passaggio dall'atteggiamento di custodia a quello di cura: *caregiver* formale e informale divengono essi stessi "la cura", attraverso la professionalizzazione del gesto.

Gli ambiti di cura delle TNF possono essere: la cognitivtà, le funzioni neuro-sensoriali, l'affettività, il linguaggio, il sonno, l'alimentazione, le funzioni motorie, l'autonomia personale, le relazioni interpersonali. Nella demenza si possono individuare diversi stadi di gravità e almeno 4 *step* importanti nel passaggio dall'autonomia alla totale dipendenza funzionale:

- MCI;
- disturbi comportamentali;
- grave deficit nelle BADL (attività di base della vita quotidiana);
- stato vegetativo.

Pertanto, gli interventi cognitivi, comportamentali e ambientali avranno un ruolo diverso nelle varie fasi di malattia.

Gli interventi di riabilitazione cognitiva comprendono numerose tecniche descritte di seguito:

- Memory training, mnemotecniche: efficaci sui deficit mnesici;
- Reality Orientation Therapy (Terapia di orientamento nella realtà - ROT);
- 3R (che integra ROT, Reminiscenza e Rimotivazione);
- Validation Therapy: affronta anche le implicazioni affettive dei deficit cognitivi del paziente e gli aspetti più relazionali.

La ROT (Reality Orientation Therapy), è la terapia cognitiva più impiegata nei pazienti con deterioramento cognitivo (Taulbee 1984, Baroni 1991, Zanetti 1995).

Si tratta di una tecnica finalizzata a ri-orientare il paziente rispetto alla sua storia personale e all'ambiente circostante. Si distingue in ROT informale, che si articola nelle 24 ore in azioni di

informazione, demandata a tutti coloro che interagiscono con il paziente e in una ROT formale che riprende gli argomenti di orientamento in modalità strutturata.

La ROT rientra nel grande capitolo della terapia contestuale (Milieu Therapy), di cui fanno parte anche la Token Economy e la terapia multidisciplinare e si associa, nel paziente con demenza, a un miglioramento delle abilità cognitive, in particolare degli aspetti verbali e di orientamento.

Tali risultati sono confermati dai dati di revisioni Cochrane (Spector 2000, 2003, 2007) che definiscono la ROT efficace sia sul piano cognitivo sia su quello comportamentale.

Risultati migliori si ottengono inserendo la ROT nel contesto di un programma di stimolazione multimodale e multidisciplinare (Zanetti 2005).

Memory training e Spaced retrieval therapy si basano sull'assunto teorico che nelle fasi iniziali della demenza di Alzheimer, la memoria procedurale sia conservata (Corkin 1984, Hirono 1997) e sono finalizzate a stimolare l'apprendimento procedurale motorio, sensoriale e cognitivo (Josephsson 1993, Ermini-Funfschilling 1995, Zanetti 1997, Hirono 1997).

La Terapia di reminiscenza trova il proprio supporto sulla teoria psicodinamica e si fonda sulla normale tendenza dell'anziano a rievocare il proprio passato. L'obiettivo consiste nella stimolazione della memoria autobiografica, utilizzando materiale visivo, olfattivo, tattile.

La Token Economy e la Terapia multidisciplinare si basano sul rinforzo di comportamenti positivi e di interventi sui fattori funzionali, sensoriali e ambientali che possono contribuire a creare un eccesso di disabilità.

La Terapia di "validazione" si basa sull'ascolto del paziente da parte del terapeuta, al fine di comprendere la sua visione della realtà e di creare con esso contatti emotivamente significativi, dando un significato al mondo in cui il paziente pensa di essere. La tecnica è particolarmente efficace al fine di migliorare la relazione con il demente grave.

La Rimotivazione è una tecnica cognitivo-comportamentale (Janssen e Giberson 1988) il cui scopo consiste nel mantenere vivi gli interessi per eventi personali e sociali di comune conoscenza. L'obiettivo principale è quello di contrastare la tendenza all'isolamento del paziente demente e depresso (Koh 1994)

La Terapia occupazionale prevede la stimolazione delle capacità residue attraverso attività che prevedono la realizzazione di un prodotto finito o lo svolgimento di una o più funzioni della vita quotidiana.

La Musicoterapia può essere impiegata con varie finalità: rilassamento, stimolazione cognitiva utilizzando il suono e il ritmo, stimolo della memoria remota attraverso l'ascolto di canzoni o brani musicali conosciuti. Viene usata anche come mezzo per facilitare la comunicazione verbale. Gli studi in letteratura sono stati rivolti a valutarne gli effetti sui disturbi psichici e comportamentali, sui deficit cognitivi, sulle competenze relazionali e sociali, sui sintomi depressivi, sulla qualità di vita e sui *caregiver*. I dati scientifici a disposizione documentano una significativa efficacia sul trattamento dei comportamenti agitati, sui disturbi affettivi e sulle capacità di comunicazione.

L'intervento ambientale (Environmental Approach) mira a contenere il disorientamento nello spazio e nel tempo e verso le persone, che è un deficit cognitivo grave e spesso responsabile di disturbi del comportamento; l'approccio ambientale è essenziale in ogni fase della malattia. Esistono linee guida per la strutturazione degli spazi chiusi (luci, colori, altezza delle stanze, arredi) e degli spazi aperti. A quest'ultimo riguardo, appare particolarmente interessante il "giardino Alzheimer" dove la scelta delle piante e l'organizzazione dei percorsi svolgono un ruolo di stimolazione sensoriale, di orientamento temporale e di trattamento del *wandering*.

In generale, l'ambiente per essere considerato una risorsa terapeutica, deve garantire la sicurezza fisica e psicologica, compensare la disabilità fisica, sensoriale e cognitiva e, allo stesso tempo, rispettare le capacità decisionali residue e il diritto alla riservatezza.

La Normalizzazione è un approccio terapeutico, basato sull'approfondita valutazione e conoscenza della persona, che tende al ripristino di uno stile di vita il più vicino possibile a quello che aveva il paziente prima di ammalarsi, in riferimento all'ambiente domestico, alle abitudini e agli interessi. Normalizzare l'ambiente può favorire il prevalere di comportamenti normali, riducendo al minimo lo stress legato al cambiamento.

La Stimolazione multisensoriale (Snoezelen), che si fonda sulla proposta di stimoli rilassanti e piacevoli indirizzati ai diversi canali sensoriali (vista, udito, olfatto, tatto) basata sulla conoscenza di precedenti esperienze gradevoli per il paziente, viene effettuata mediante diverse modalità (delirium room, snoezelen device). Tale approccio ha dimostrato efficacia sul trattamento dell'apatia e dei comportamenti agitati in reparti di degenza e nei nuclei Alzheimer, portando a una riduzione dell'uso di farmaci sedativi e della contenzione.

La cura dei disturbi del comportamento

Il trattamento dei sintomi non cognitivi BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) secondo la terapia comportamentale richiede il coinvolgimento attivo e l'educazione dei *caregiver* e una serie di terapie farmacologiche e non farmacologiche (Teri 1992). Prevede un'attenta valutazione del disturbo comportamentale, con la tipizzazione del sintomo e la definizione della sua gravità in base alla frequenza e all'intensità, fatta attraverso l'utilizzo di scale. Il sintomo deve essere contestualizzato, descrivendo la situazione ambientale (inteso come spazio e persone) in cui si viene a creare; focalizzando l'attenzione sui fatti che l'hanno preceduto e sulle conseguenze del comportamento stesso.

L'alleanza terapeutica tra operatori sanitari e socio-sanitari e la persona che assiste il paziente diviene indispensabile per individuare obiettivi di cura condivisibili e ritenuti significativi, per qualificare come terapeutica un'azione che, nei comportamenti disturbati e disturbanti, è spesso di custodia e di contenzione. Tutta la letteratura è, del resto, concorde nel rilevare che la motivazione di chi assiste è supportata dall'avere obiettivi, utilizzare strumenti e procedure standardizzati (Baroni 1991). Le terapie non farmacologiche rivolte ai disturbi comportamentali presuppongono di individuare strategie per contenerne la gravità e renderli più gestibili; prevedono interventi finalizzati a modificare l'ambiente inteso come struttura e persone, con lo scopo di facilitare il rapporto adattativo.

Facendo riferimento all'intervento psicosociale, il principio che permea tutte le terapie che a questo richiamano, è soprattutto quello di modificare i comportamenti e le aspettative delle persone (familiari, personale di assistenza) e ridurre lo stress ambientale. In quest'ottica, possono trovare un utilizzo la Token Economy e la Terapia multidisciplinare nei loro aspetti di gratificazione e di rinforzo di comportamenti positivi, di interventi su tutti i fattori (funzionali, sensoriali e ambientali) che potrebbero contribuire a creare un eccesso di disabilità.

La stessa Terapia occupazionale può, a pieno titolo, rientrare nel progetto di cura, se le attività sono ecologiche, significative, misurate alle capacità della persona a cui sono rivolte. Valorizzando l'interpretazione di Cohen-Mansfield secondo cui i disturbi comportamentali sono espressione di bisogni non soddisfatti, diventa privilegiato ogni intervento teso a rendere l'ambiente "normale" e quindi rassicurante per il malato.

Per la complessità della persona affetta da demenza, i trattamenti non farmacologici dovranno essere misurati al bisogno dell'utente e di chi lo assiste. In ogni programma ci sarà qualche contributo di ognuna delle tecniche sopra menzionate e gli obiettivi di volta in volta individuati potranno appartenere alla sfera cognitiva, comportamentale, funzionale e anche socio-relazionale, al fine di creare un sistema di cure "in positivo", teso a individuare il potenziale di salute del malato, il potenziale di crescita dell'operatore, il potenziale di salute/crescita del familiare. Il *caregiver* e la famiglia (quando presente) sono destinatari e risorsa della cura: perché la famiglia diventi "protetica" deve essere coinvolta in un *continuum care* con azioni di formazione, informazione e deve essere supportata nel *caregiving* con interventi *counselling* e *coping*. Pari dignità deve però essere data al benessere del familiare in quanto persona e non solo in quanto fornitore di assistenza.

Sulla base della letteratura, questi interventi potranno essere eseguiti in ambito familiare e in contesto ambulatoriale. Andrà inoltre incoraggiato l'utilizzo delle terapie non farmacologiche nell'ambito dei Servizi specialistici per le demenze.

I Centri diurni Alzheimer (CDA) e i Nuclei Alzheimer in RSA, servizi temporanei rivolti a malati di demenza con gravi disturbi del comportamento, rappresentano il *setting* di cura adeguato alla fase dello scompenso comportamentale, dove è possibile instaurare un contratto terapeutico-assistenziale anche con i familiari, che pure presentano un elevato stress. Attraverso l'utilizzo delle TNF si viene a creare tra malato, *team* assistenziale, familiari ed eventuali "badanti" un sistema dinamico dove tutti sono soggetto e oggetto della cura, che potrà poi essere proseguita e trasferita nell'ambito della gestione domiciliare quotidiana al momento della dimissione del paziente dal Servizio. Secondo le linee guida inglesi sulla demenza (NICE guidelines CG42), i piani di cura dovrebbero comprendere attività di riabilitazione nelle attività di ogni giorno (ADL, activities of daily living) come vestirsi, lavarsi, conservare la continenza, nutrirsi, muoversi, in modo da massimizzare l'indipendenza del paziente, adattando le attività e i piani alle capacità residue e tentando di sviluppare nuovamente le abilità perdute.

Raccomandazione 20

Il trattamento di prima linea dei sintomi psicologici e comportamentali è non farmacologico. Al momento della diagnosi di demenza, deve essere valutata la possibilità di un trattamento non farmacologico dei sintomi cognitivi, anche se le prove di letteratura non sono ancora conclusive. E' necessario discutere con paziente e *caregiver* i benefici realisticamente attesi e prevedere momenti e strumenti di formazione e supporto ai *caregiver*. Per queste finalità il medico di medicina generale si avvale dei servizi specialistici dedicati alla cura delle demenze.

Raccomandazione A, basata su prove di livello V

Bibliografia

- Albert MS et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270-79.
- Alexopoulos GS et al. Expert Consensus Panel for using antipsychotic drugs in older patients. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: S5-99.
- APA Work Group on Alzheimer's Disease and other Dementias. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. *Am J Psychiatry* 2007; 164: S5-56.
- Ashford J et al. Should older adults be screened for dementia? It is important to screen for evidence of dementia! *Alzheimer's and Dementia* 2007; 2: 75-80.
- Ayalon L et al. Effectiveness of non pharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review. *Archives of Internal Medicine* 2006; 166: 2182-88.
- Backman L. Memory training and memory improvement in Alzheimer's disease: rules and exceptions. *Acta Neurol Scand* 1992; 39: S84-89.
- Baines S et al. Reality orientation and reminiscence therapy - a controlled cross-over study of elderly confused people. *Br J Psychiatr* 1987; 151: 222-31.
- Bains J et al. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. The last edit or substantive update on 22 October 2008.
- Ballard CG et al. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 1, 2006.
- Ballard C et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 2009; 8: 151-57.
- Baldessarini RJ et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009; 360: 2136-38.
- Banerjee S et al. Clinical and cost effectiveness of services for early diagnosis and intervention in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2009; 24: 748-54.
- Barnes JA. Effects of reality orientation classroom on memory loss, confusion and disorientation in geriatric patients. *Gerontologist* 1974; 14: 138-42.
- Baroni A. La riabilitazione geriatrica. Nuova Italia Scientifica: Firenze 1991.
- Bavazzano A et al. Functional evaluation of Alzheimer patient during clinical trials: a review. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 1998; Suppl. 6: 27-32.
- Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. Art. No:CD005593, 2006.
- Benjamin LC et al. Environments for the dementing. *Int J Ger Psych* 1990; 5: 15-24.
- Birks JS et al. Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Edited (no change to conclusions) in Issue 1, 2009.
- Bishara D et al. Expert opinion on the management of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) and investigation into prescribing practices in the UK. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2009; 24: 944-54.
- Booth TC et al. The role of functional dopamine-transporter SPECT imaging in parkinsonian syndromes. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36: 229-44.

- Borson S et al. The Mini-Cog: a cognitive “Vital Signs” measure for Dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 1021-27.
- Boustani M et al. Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003; 138: 927-37.
- Bower HM. Sensory stimulation and treatment of senile dementia. *Med J Australia* 1967; 1: 1113-19.
- Bradford A et al. Missed and delayed diagnosis of dementia in primary care: prevalence and contributing factors. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; 23: 306-14.
- Brunet MD et al. There is no evidence base for proposed dementia screening. *BMJ* 2012; 345: e8588).
- California Workgroup on Guideline for Alzheimer’s Disease Management, 2008.
- Carrié I et al. Recruitment strategies for preventive trials. The MAPT study (MultiDomain Alzheimer Preventive Trial). *J Nutr Health Aging* 2012; 16: 355-59.
- Chen R et al. Severity of depression and risk for subsequent dementia: cohort studies in China and the UK. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 373-77.
- Chenoweth L et al. Caring for Aged Dementia Care Resident Study (CADRES) of person-centred care, dementia-care mapping and usual care in dementia: a cluster-randomised trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 317-25.
- Chung JCC et al. Snoezelen for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Last assessed as up-to-date: april 22.2008.
- Cohen-Mansfield J et al. Nonpharmacological Treatment of Agitation. A Controlled Trial of Systematic Individualized Intervention. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 908-16.
- Connolly A et al. Underdiagnosis of dementia in primary care: variations in the observed prevalence and comparisons to the expected prevalence. *Aging Ment Health* 2011; 15: 978-84.
- Coons DG. Milieu therapy. In Reichel W. *Clinical aspects of aging*. Williams and Wilkins: Baltimore, 1978.
- Corkin S et al. Recent advances in the neuropsychological study of Alzheimer’s disease. In Wurtman RJ. *Alzheimer’s disease: Advances in basic research and therapy*. Center for Brain Science and Metabolism Trust: Cambridge MA, 1984.
- Craig D et al. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. The last edit or substantive update was made on 27 october 2008.
- Craig D et al. Rivastigmine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. The last edit or substantive update was made on 27 october 2008.
- Dallas S et al. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. (Protocol) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1.
- DARE 2009. Mitchell AJ et al. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 372: 609-19.
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Produced by the Centre for Reviews and Dissemination <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12009105291>
- Day CR. Validation Therapy. A review of the literature. *J Gerontol Nurs* 1997; 23: 29-34.
- Dementia 2010. Alzheimer’s Research Trust. The Stables, Station Road, Great Shelford, Cambridge, 2010.
- Department of Health. The use of antipsychotic medication for people with dementia: Time for action. Nov.2009.
- http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_108302.pdf

- Doody RS et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014; 370: 311-21.
- Douglas S et al. Non-pharmacological interventions in dementia. *Advances in Psychiatric Treatment* 2004; 10: 171-77.
- Douglas IJ et al. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study *BMJ* 2008; 337: a1227.
- Douzenis A et al. Cognitive decline and dementia in elderly medical inpatients remain underestimated and underdiagnosed in a recently established university general hospital in Greece. *Archives of Gerontology and Geriatrics Archives of Gerontology and Geriatrics* 2010; 50: 147-50.
- Dubois B et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology* 2007; 8: 734-46.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed.: DSM-IV. American Psychiatric Association: Washington DC, 1994.
- Diehl-Schmid J et al. A 6-month, open-label study of memantine in patients with frontotemporal dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 754-59.
- Doraiswamy PM et al. Prevalence and impact of medical comorbidity in Alzheimer's disease. *J of Gerontology* 2001; 57: M173-77.
- Edwards K et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study. *Dement geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 401-05.
- Eliasova I et al. Non-invasive brain stimulation of the right inferior frontal gyrus may improve attention in early Alzheimer's disease: a pilot study. *J Neurol Sci* 2014; 346: 318-22.
- Erkinjuntti T et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1283-90.
- Ermini-Funfschilling D et al. Memory Training: an important constituent of milieu therapy in senile dementia. *Gerontol Geriatr* 1995; 28: 190-94.
- Eslinger PJ et al. Preserved motor learning in Alzheimer's disease: implications for anatomy and behavior. *J Neurosci* 1986; 6: 3006-09.
- Etgen T et al. Physical activity and incident cognitive impairment in elderly persons: the INVADE study. *Arch Intern Med* 2010; 170: 186-93.
- Evid Based Mental Health 2004; 7: 76 doi: 10.1136/ebmh.7.3.76.
- Evidence Based Mental Health 2005; 8: 46 doi:10.1136/ebmh.8.2.46.
- Feil NW. Group therapy in a home for the aged. *Gerontologist* 1967; 7: 192-95.
- Feil N. Validation. The Feil Method. Edward Feil Productions: Cleveland, 1992.
- Ferreira D et al. Improving CSF biomarkers' performance for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease by considering different confounding factors: a meta-analysis. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 287.
- Ferreira D et al. AddNeuroMed consortium and the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Practical cut-offs for visual rating scales of medial temporal, frontal and posterior atrophy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Intern Med* 2015 [Epub ahead of print].
- Finkel SI et al. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr* 1996; 8: S497-500.
- Finkel S et al. Behavioural and psychological signs and symptoms of dementia (BPSD): a clinical and research update. *Int Psychogeriatrics* 2000; 12: S9-14.

- Folsom JC. Intensive hospital therapy of geriatric patients. *Current Psychiatr Ther* 1967; 7: 209-15.
- Folsom JC. Reality Orientation for elderly mental patient. *J Geriatr Psychiatry* 1968; 1: 291-307.
- Forbes D et al. Light therapy for managing cognitive, sleep, functional, behavioural, or psychiatric disturbances in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4.
- Fratiglioni L et al. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 2000; 355: 1315-19.
- Fratiglioni L et al. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004; 3: 343-53.
- Feinstein JS et al. Sustained experience of emotion after loss of memory in patients with amnesia. *PNAS* 2010; 107: 7674-7679.
- Finkel SI et al. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *International Psychogeriatrics* 1996; 8: S497-500.
- Gagnon DL. A review of Reality Orientation, Validation Therapy, and Reminiscence Therapy with the Alzheimer's client. *Physical and Occupational Therapy in Geriatrics* 1996; 14: 61-77.
- García CA et al. Overdiagnosis of dementia. *J Am Geriatr Soc* 1981; 29: 407-10.
- Gill SS et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med* 2007; 146: 775-86.
- Glickstein JK. *Therapeutic interventions in Alzheimer's disease*. Aspen Publishers: Gaithersburg, 1988.
- Gonzales-Salvator T et al. The stress and psychological morbidity of the Alzheimer's patients caregiver. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 701-10.
- Gonzales-Salvator et al. Quality of life in dementia patients in long-term care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 181-89.
- Graff MJL et al. Olde Rikkert MGM. Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers: randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333: 1196.
- Graff-Radford J et al. Imaging and acetylcholinesterase inhibitor response in dementia with Lewy bodies. *Brain* 2012; 135: 2470-77.
- Guétin S et al. Effect of music therapy on anxiety and depression in patients with Alzheimer's type dementia: randomised, controlled study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009; 28: 36-46.
- Gustafson L. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. II. Clinical picture and differential diagnosis. *Arch Gerontol Geriatr* 1987; 6: 209-23.
- Hansen RA et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 211-21.
- Hansen NV et al. Massage and touch for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4.
- Health Services and Population Research Department. Section for Evidence-Based Mental Health. Best Evidence Summaries of Topics in Mental Healthcare. www.bestinmh.org.uk
- Hejl A et al. Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 390-94.
- Herrmann N et al. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry* 2007; 52: 630-46.
- Hirono N et al. Procedural memory in patients with mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8: 210-16.

- Hofman a et al. The Rotterdam Study: 2016 objectives and design update. *Eur J Epidemiol* 2015; 30: 661-708.
- Holsinger T et al. Does this patient have dementia? *JAMA* 2007; 297: 2391-404.
- Hort J et al. on behalf of the EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* 2010 doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x
- House JS et al. Social relationships and health. *Science* 1988; 241: 540-45.
- Huey ED et al. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology* 2006; 66: 17-22.
- Illife S et al. DeNDRoN Primary Care Studies Group. Primary Care and Dementia: 1. diagnosis, screening and disclosure. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24: 895-901.
- Janssen JA et al. Remotivation Therapy. *J Gerontol Nursing* 1988; 14: 31-34.
- Jansen WJ et al for the Amyloid Biomarker Study Group. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 1924-38.
- Josephson S et al. Supporting everyday activities in dementia: an intervention study. *Int J Geriatr Psychiatr* 1993; 8: 395-400.
- Kabasakalian A et al. Reversible dementias. *Int Rev Neurob* 2009; 84: 283-302.
- Kales HC et al. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1568-76.
- Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 13-20.
- Kavirajan H et al. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6: 782-92.
- Kertesz A et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 178-85.
- Kim Y et al. Use of gabapentin in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: a review of the evidence. *Drugs Aging*. 2008; 25: 187-96.
- Kivipelto M et al. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol* 2006 5: 735-41.
- Kivipelto M et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress. *Alzheimers Dement* 2013; 9: 657-65.
- Knopman DS et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology* 2001; 56: 1143-53.
- Koh K et al. Dementia in elderly patients: can the 3R mental stimulation programme improve mental status? *Age Ageing* 1994; 23: 195-99.
- Kong EH et al. Non pharmacological intervention for agitation in dementia: a systematic review and meta-analysis. *Aging and Mental Health* 2009; 13: 512-20.
- Landau SM et al. Association of lifetime cognitive engagement and low β -amyloid deposition. *Arch Neurol* 2012; 69: 623-29.
- Langa KM et al. Mixed Dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA*. 2004; 292: 2901-08.
- Lawlor B. Managing behavioural and psychological symptoms in dementia. Editorial. *The British Journal of Psychiatry* 2002; 181: 463-65.

- Le Couteur DG et al. Political drive to screen for pre-dementia: not evidence based and ignore the harms of diagnosis. *BMJ* 2013; 347: f125.
- Liparoti R et al. Risk of death associated with atypical and conventional antipsychotics among nursing home residents with dementia. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1340-47.
- Lithgow S et al. Estimating the prevalence of dementia: cognitive screening in Glasgow nursing homes. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27: 785-91.
- Loneragan E et al. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3.
- Lim A et al. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 564-69.
- Löppönen M et al. Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care – a more active approach is needed. *Age and Ageing* 2003; 32: 606-61.
- Lyketsos CG et al. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 708-14.
- Maidment I et al. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1, 2006.
- Malouf R et al. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Edited (no change to conclusions) in Issue 1, 2009.
- Manly JJ et al. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol* 2008; 63: 494-506.
- Marmarou A et al. Estimated incidence of normal pressure hydrocephalus and shunt outcome in patients residing in assisted-living and extended-care facilities. *Neurosurg Focus* 2007; 22: E1.
- Martinón-Torres G et al. Trazodone for agitation in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Substantive update: may 13, 2008.
- May BH et al. Herbal medicine for dementia: a systematic review. *Phytotherapy Research* 2009; 23: 447-59.
- Matthews FE et al. A two decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the cognitive function and ageing study I and II. *Lancet* 2013; 382: 1405-12.
- Mattsson N et al. Alzheimer's Association QC Program Work Group. CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program. *Alzheimers Dement* 2013; 9: 251-61.
- McCarten JR. Clinical evaluation of early cognitive symptoms. *Clin Geriatr Med* 2013; 29: 791-807.
- McKhann GM et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263-69.
- McShane R et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, Issue 2. Last assessed as up-to-date: may 12, 2010.
- Mendez MF et al. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 84-87.
- Mendez MF. Frontotemporal dementia: therapeutic interventions. *Front Neurol Neurosci* 2009; 24: 168-78, Epub Jan 26, 2009.
- Mestre T et al. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3.

- Mitchell AJ et al. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia-meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119: 252-65.
- Mittelman MS et al. Improving caregiver well-being delays nursing home placement of patients with Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 67: 1592-99.
- Moo LR. <http://sws.bu.edu/abudson/DDx-Dementia-Syllabus-2009.pdf>
- Mossello E et al. Consenso sulle “Raccomandazioni al trattamento farmacologico dei sintomi psicologici e comportamentali in corso di demenza (BPSD)” *Psicogeriatría* 2014; Suppl 1: 42-48.
- Mottram PG et al. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, Issue 1.
- Moretti et al. Rivastigmine in frontotemporal dementia: an open-label study. *Drugs Aging* 2004; 21: 931-37.
- Mowla A et al. Comparison of topiramate and risperidone for the treatment of behavioral disturbances of patients with Alzheimer disease: a double-blind, randomized clinical trial. *Journal of clinical psychopharmacology* 2010; 40: 40-43.
- Mori E et al. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Annals of Neurology* 2012; 72: 41-52.
- Musicco M et al. for the Dementia Study Group of the Italian Neurological Society. Italian Neurological Society Guidelines for the diagnosis of dementia: I revision. *Neurol Sci* 2004; 25: 154-82.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Dementia. Supporting people with dementia and their carers in health and social care. NICE clinical Guideline 42, november 2006.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke.
<http://www.ninds.nih.gov/disorders/dementiawithlewybodies/dementiawithlewybodies.htm>
- Neal M et al. Validation therapy for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Last assessed as up-to-date: august 5.2005.
- O'Brien J et al. Alzheimer's Disease and other dementia in nursing homes: levels of management and cost. *Int Psychogeriatr* 2001; 13: 347-58.
- Onder G et al. Reality orientation therapy combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2007; 187: 450-55.
- Padovani A et al. Raccomandazioni dell'Associazione italiana di psicogeriatría (AIP) e della Società italiana neurologia delle demenze (SINDEM) sulla diagnosi precoce della malattia di Alzheimer. *Psicogeriatría* 2015; 10, Supplemento 1.
- Page S et al. Nurses making a diagnosis of dementia-a potential change in practice? *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 27-33.
- Panza F et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 18: 98-116.
- Pearson JL. Functional status and cognitive impairment in Alzheimer's patients with and without depression. *J am Geriatr Soc* 1989; 34: 117-21.
- Perani D et al. A survey of FDG- and amyloid-PET imaging in dementia and GRADE analysis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 785039.
- Petersen RC et al. Mild Cognitive Impairment. Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-08.
- Petersen RC. Clinical practice: mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2011; 364: 2227-34.
- Plassman BL et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med* 2008; 148: 427-34.
- Qaseem A et al. American College of Physicians/American Academy of Family Physicians Panel

- on Dementia. Current Pharmacological Treatment of Dementia: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 148: 370-78.
- Prince M et al. World Alzheimer Report 2013 journey of caring: an analysis of long-term care for dementia. London: Alzheimer's Disease International, 2013.
- Qiu C et al. Twenty-year changes in dementia occurrence suggest decreasing incidence in central Stockholm, Sweden. *Neurology* 2013; 80: 1888-94.
- Raglio A et al. Efficacy of music therapy in the treatment of behavioral and psychiatric symptoms of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22: 158-62.
- Raina P et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Annals of Internal Medicine* 2008; 148: 379-97.
- Regione Toscana. Linee guida per la Sindrome Demenza. In: Programma Nazionale per le Linee Guida. Istituto Superiore di Sanità, 2011
- Regione Toscana Responsabile scientifico Romano del Nord. Architettura per l'Alzheimer I II volume. Edizione Regione Toscana, 2002
- Richard E et al. Prevention of dementia by intensive vascular care (PreDIVA): a cluster-randomized trial in progress. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; 23: 198-204.
- Richman L. Sensory training for geriatric patients. *Am J Occupational Therapy* 1969; 13: 254-57.
- Rijpmans A et al. Effects of Souvenaid on plasma micronutrient levels and fatty acid profiles in mild and mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy* 2015; 7: 51.
- Riley KP et al. Early life linguistic ability, late life cognitive function, and neuropathology: findings from the Nun Study. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 341-47.
- Robinson L et al. Effectiveness and acceptability of non-pharmacological interventions to reduce wandering in dementia: a systematic review. *Int J Ger Psychiatry* 2007; 22: 9-22.
- Rocca W et al. The prevalence of vascular dementia in Europe: Facts and fragments from 1980-1990 studies. *Ann Neurol* 2004; 30: 817-24.
- Rosenberg PB et al. DIADS-2 Research Group. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18: 136-45.
- Rosness TA et al. Occurrence of depression and its correlates in early onset dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010 (in press).
- Royal Australian College of General Practitioners. Guidelines. Care of Patients with Dementia in General Practice. NSW Department of Health, 2003.
- Royal College of Physicians. The prevention, diagnosis and management of delirium in older people, 2006.
- Rowan E et al. Effects of donepezil on central processing speed and attentional measures in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 161-67.
- Rozzini L et al. Neuropsychiatric symptoms in amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 32-36.
- Ruitenberg A et al. Prognosis of Alzheimer's disease: the Rotterdam study. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 188-95.
- Sàez-Fonseca JA et al. Long-term outcome of depressive pseudodementia in the elderly. *Journal of affective disorders* 2007; 101: 123-29.
- Sajatovic M et al. Lamotrigine therapy in elderly patients with epilepsy, bipolar disorder or dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 945-50.

- Salloway S et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014; 370: 322-33.
- Schneider LS et al. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005; 294: 1934-43.
- Schneeweiss S et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients *CMAJ* 2007; 176: 627-32.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with Dementia. SIGN 86, 2005.
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN). Guideline 86. Management of patients with dementia, February 2006.
- Screening for Dementia U.S. Preventive Services Task Force AHRQ Pub. No. 03-520A, June 2003.
- Sheikh RL et al. Geriatric Depression Scale (GDS). Recent evidence and development of shorter version. *Clin Gerontol* 1986; 5: 165-73.
- Sink KM et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005; 293: 596-608.
- Skolaski-Pellitteri T. Environmental intervention for demented person. *Physical and Occupational Therapy in Geriatrics* 1984; 3: 55-59.
- Sorbi S et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *European Journal of Neurology* 2012; 19: 1159-79.
- Spector A et al. Reality orientation for dementia: a systematic review of the evidence of effectiveness from randomized controlled trials. *The Gerontologist* 2000; 4: 206-12.
- Spector A et al. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003; 183: 248-54.
- Spector A et al. WITHDRAWN: Reality orientation for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD001119.
- Steele C et al. Psychiatric problems and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1049-51.
- Steffens DC et al. Geriatric depression and cognitive impairment. *Psychological Medicine* 2008; 38: 163-75.
- Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009; 47: 2015-28.
- Sucher NJ et al. NMDA receptors: from genes to channels. *Trends in Pharmacological Science* 1996; 17: 348-55.
- Sultzer DL et al. Does behavioral improvement with haloperidol or trazodone treatment depend on psychosis or mood symptoms in patients with dementia? *J Am Ger Soc* 2002; 49: 1294-300.
- Tampi R et al. Carbamazepine and oxcarbazepine for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD). (Protocol) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2.
- Tariot PN et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317-24.
- Tárraga L et al. A randomised pilot study to assess the efficacy of an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1116-21.
- Taulbee LR et al. Reality Orientation for geriatric patients. *Hosp Community Psychiatry* 1966; 17: 133-35.

- Taulbee LR. Reality orientation and clinical practice. In Burnside I. Working with the elderly: group process and techniques. Wadsworth Health Sciences Division: Monterey, 1984.
- Teri L. Behavioral treatment of depression in patients with dementia. *Alzh Dis Assoc Disord* 1994; 8: S66-74.
- Teri L et al. Management of behavior disturbance in Alzheimer disease: current knowledge and future directions. *Alzh Dis Assoc Disord* 1992; 6: 77-88.
- Teri L et al. Cognitive-behavioral interventions for treatment of depression in Alzheimer's disease. *The Gerontologist* 1991; 31: 413-16.
- The Cochrane Controlled Trials Register (CCTR/CENTRAL). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2010.
- The International Psychogeriatric Association (IPA). Behavioral and psychological symptoms of Dementia (BPSD). Developed in 1998, updated in 2002.
- Toseland RW et al. The impact of Validation Group Therapy on Nursing Home residents with dementia. *J Appl Gerontol* 1997; 16: 31-50.
- University of York. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Centre for Reviews and Dissemination, march 2009.
<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12008008106>
- University of York. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Centre for Reviews and Dissemination, July 31, 2005.
<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12005008150>
- University of York. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Centre for Reviews and Dissemination, 2007. <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=12006008440>
- University of York. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Centre for Reviews and Dissemination, 2008.
<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=12006008359>
- University of York. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Centre for Reviews and Dissemination, december 2009.
<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=22009102331>
- University of York. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Centre for Reviews and Dissemination, 2010.
<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12009108796>
- Vellas B et al. MAPT Study: A Multidomain Approach for Preventing Alzheimer's Disease: design and baseline data. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 2014; 1: 1.
- Verbrugge LM et al. Comorbidity and its impact on disability. *Milbank Quarterly* 1989; 67: 450-84.
- Verghese J et al. Motoric cognitive risk syndrome: multicountry prevalence and dementia risk. *Neurology* 2014; 83: 718-26.
- Vink AC et al. Music therapy for people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009.
- Waldemar G et al. for EFNS. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007; 14: 21-26.
- Wang PS et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005; 353: 2335-41.

- WHO. Dementia: a public health priority. World Health Organization 2012.
- Wild R et al. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. The record was last assessed up to date on 27 april 2008. <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/050930-09.asp>
- Williams J et al. Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. Evidence report/technology assessment No. 193. (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS 290-2007-10066-I.) AHRQ Publication No. 10-E005. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality 2010.
- Willis S et al. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA* 2006; 296: 2805-14.
- Wilson RS et al. Life-span cognitive activity, neuropathologic burden, and cognitive aging. *Neurology* 2013; 81: 314-21.
- Yaffe K et al. Predictors of maintaining cognitive function in older adults: the Health ABC study. *Neurology* 2009; 72: 2029-35.
- Yaffe K et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA* 2011; 306: 613-19.
- Zanetti O et al. Reality Orientation Therapy in Alzheimer's disease: useful or not?. A controlled study. *Alzheimer' Disease and Associated Disorders* 1995; 9: 132-38.
- Zanetti O et al. Procedural memory stimulation in Alzheimer's disease: impact of a training programme. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 152-57.
- Zhang S et al. 11C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7: CD010386.