

Malattia di Alzheimer: la diagnosi tra ricerca, prassi clinica ed etica

Daniela Tarquini¹, Eugenio Pucci², Maddalena Gasparini³, Silvia Zullo⁴, Pietro Tiraboschi⁵, Virginio Bonito⁶, Carlo Alberto Defanti⁷, per il Gruppo di Studio in Bioetica e Cure Palliative della Società Italiana di Neurologia*

Riassunto. Nel 2011 i cosiddetti criteri di Dubois hanno introdotto, nell'ambito della ricerca, l'impiego di biomarker (in particolare la tomografia ad emissioni di positroni dell'encefalo per l'imaging dell'amiloide e il dosaggio liquorale di tau/fosfo-tau e della beta-amiloide 1-42) per la diagnosi precoce e/o preclinica della malattia di Alzheimer. Ciononostante, assistiamo a un loro crescente impiego nella prassi clinica. Ricapitolando la storia della malattia di Alzheimer, osserviamo che la diagnosi, riservata fino agli anni '60 a una rara forma di demenza a esordio presenile, è stata gradualmente estesa alla forma più comune di demenza dell'anziano. In tale modo è stata attribuito lo status di malattia a ciò che una volta veniva considerato un portato inevitabile della vecchiaia. Responsabili di questo *paradigm shift* sono stati l'allungamento della vita media, le nuove tecniche di studio *in vivo* del sistema nervoso centrale, la pressione delle grandi aziende farmaceutiche e delle associazioni dei pazienti. L'attuale mancanza di terapie *disease-modifying* e l'alta incidenza del declino cognitivo lieve, fattore di rischio per demenza, sollevano una serie di problemi di etica clinica che vanno dalla comunicazione della diagnosi all'impiego delle risorse, per affrontare i quali questo articolo si propone di fornire un quadro concettuale.

Parole chiave. Diagnosi, etica clinica, declino cognitivo lieve, malattia di Alzheimer, ricerca biomedica.

Introduzione

Il Gruppo di Studio in Bioetica e Cure Palliative della Società Italiana di Neurologia si è interessato di sovradiagnosi¹ e ha portato come esempio i nuovi criteri diagnostici di Dubois per la malattia di Alzheimer². Questi ultimi prevedono l'impiego di parametri biologici che possono essere utilizzati non solo nella diagnosi precoce (cioè in presenza del *core diagnostic criterion* dell'*early episodic memory impairment*), ma anche negli stati preclinici di malattia, caratterizzati da positività dei marker biologici in assenza di qualsiasi declino cognitivo.

Diagnosing Alzheimer's disease: from research to clinical practice and ethics.

Summary. In 2011, the so-called Dubois criteria introduced the use of biomarkers in research (in particular, brain amyloid positron emission tomography imaging and the cerebrospinal fluid levels of tau/fosfo-tau and beta-amyloid 1-42) for the early or preclinical diagnosis of Alzheimer's disease. Even so, we are looking at an increased use of these markers in clinical practice. In the 1960s, Alzheimer's disease was considered a rare form of presenile dementia, but gradually it has been recognized as the prevalent form of old-age dementia. As a consequence, what was once regarded as an inevitable outcome of old age is now recognized as a true disease. Several factors contributed to this paradigm shift, in particular a longer lifespan, new techniques of *in vivo* study of the central nervous system, and the pressure exerted by the pharmaceutical industry and patient groups. The current lack of disease-modifying therapies and the high incidence of mild cognitive impairment, which is a risk factor for dementia, raise a series of clinical ethical problems ranging from how diagnosis is communicated to how resources are used. This article offers a conceptual scheme through which these issues can be addressed.

Key words. Alzheimer's disease, biomedical research, clinical ethics, diagnosis, mild cognitive impairment.

Nel 2011 i criteri di Dubois sono stati fatti propri dai gruppi di lavoro del National Institute on Aging e della Alzheimer's Association statunitense, che hanno pubblicato una serie di raccomandazioni che esplicitamente si rivolgono all'ambito della ricerca e non alla pratica clinica³⁻⁵.

Ciononostante, il trend che si va manifestando è l'impiego sempre più diffuso dei biomarker (in particolare la PET encefalo e l'esame liquorale per il dosaggio delle proteine tau e fosfotau e del peptide Abeta 1-42) anche nella prassi clinica. Lo stesso position paper della SINDEM⁶ ne esclude il ricorso routinario, ma non l'uso in centri qualificati. Nel

* Hanno partecipato alla lettura e discussione del testo i seguenti membri del Gruppo di Studio: F. Alberti, F. Bologna, R. Causarano, M. Congedo, V. Crespi, L. De Panfilis, M. Gasparini, M. Gionco, A. Lugaresi, J. Mandrioli, N. Marcello, M. Marogna, F. Marrosu, P. Nichelli, A. Pietrella, L. Pistollato, C. Porteri, A. Primavera, M. Rizzo, O. Scarpino, A. Solari, A. Tiezzi, S. Veronese.

Si precisa che l'articolo non ha raccolto l'unanimità di consensi sulle posizioni assunte.

¹UOC Neurologia, PTP Nuovo Regina Margherita, Roma; ²UOC Neurologia AV3 - ASUR Marche, Macerata; ³Ambulatorio di Neurologia, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano; ⁴CIRSFID, Università di Bologna; ⁵Neurologia V/Neuropatologia, Fondazione IRCCS C. Besta, Milano; ⁶UOC Neurologia, Ospedali Riuniti, Bergamo; ⁷Centro Alzheimer, Ospedale "Briolini", Gazzaniga (BG).

Pervenuto il 5 giugno 2014.

corso della III Conferenza Nazionale di Ricerca Sanitaria, tenutasi a Cernobbio nel novembre 2012, è stata proposta tra l'altro, l'individuazione di memory clinics qualificate per il loro impiego e l'elaborazione di linee guida per l'introduzione dei marker nella pratica clinica e per i criteri di accesso dei pazienti. Questo articolo si propone di fornire un quadro di riferimento storico e concettuale, propedeutico a una riflessione di etica clinica, alla luce del quale leggere gli sforzi attuali per giungere a una diagnosi precoce e/o preclinica della malattia di Alzheimer.

Ricapitolazione storica

La storia della malattia di Alzheimer comincia nel 1907⁷ con la comunicazione a Tubinga da parte di un collaboratore di Kraepelin di un caso di demenza a esordio precoce associata ad allucinazioni ed estese alterazioni regressive corticali. Pochi anni dopo Kraepelin avrebbe incluso la malattia di Alzheimer nel suo manuale di psichiatria⁸.

Fino agli anni '60 oggetto di pochi studi, il concetto di "malattia di Alzheimer" sopravvive nella letteratura scientifica e nei manuali come una rara forma di demenza a esordio presenile. Negli anni '60 alcuni studiosi, in particolare Blessed, Tomlinson e Roth (1968) rilevano una stretta correlazione fra il numero di placche amiloidi (sino ad allora ritenute patognomoniche della malattia di Alzheimer) presenti nel cervello degli anziani morti con demenza e il grado di demenza^{9a}. Nasce allora il concetto di "demenza senile di tipo Alzheimer" e poco dopo la denominazione "malattia di Alzheimer" viene estesa alle forme più comuni di demenza nell'anziano.

Nel 1974 viene fondato negli Stati Uniti il National Institute of Aging¹⁰ il cui direttore, Robert N. Butler, fa della malattia di Alzheimer la principale area di ricerca. Questa nuova concezione viene ampiamente disseminata sulle riviste mediche e attraverso i mass media, sui quali la parola stessa "Alzheimer" comincia a diventare familiare.

Nel 1979 viene creata la Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) e nel 1984 vengono concordati i criteri NINCDS-ADRDA (McKhann)¹¹ che a tutt'oggi sono il riferimento internazionale della diagnosi clinica di demenza.

Negli stessi anni viene formulata l'ipotesi della "cascata amiloide", secondo la quale il *primum movens* del processo morboso è l'accumulo intracellulare di oligomeri solubili neurotossici, seguito da deposizione extracellulare di amiloide in forma fibrillare nelle placche, danno neuronale con iperfosforilazione della proteina tau dei neurotubuli, formazione dei "grovigli neurofibrillari" e perdita neuronale.

^a L'articolo di Blessed è stato poi criticato perché erano stati inclusi nell'analisi anche soggetti con malattia mentale e, se questi venivano esclusi, questa correlazione diminuiva nettamente.

L'ipotesi sembra poi corroborata dalla scoperta dei casi genetici di malattia di Alzheimer, attribuibili a mutazioni genetiche di loci coinvolti a diverso titolo nell'amiloidogenesi (presenilina 1 e 2, APP).

Parallelamente un'altra linea di ricerca, relativa agli studi farmacologici sui neurotrasmettitori, dimostra un deficit della trasmissione colinergica nel sistema nervoso centrale e porta alla sintesi di una serie di inibitori dell'acetilcolinesterasi, alcuni dei quali in uso come trattamento sintomatico nella demenza (ai quali si è aggiunta la memantina, implicata nella trasmissione glutammatergica)¹². In Italia è stato istituito nel 2000 il Progetto Cronos¹³, studio di coorte prospettico di sorveglianza post-marketing (che ha mostrato risposte modeste a tali terapie)¹⁴ in cui sono stati individuati centri (UVA), tuttora attivi per la diagnosi e la prescrizione farmacologica.

La malattia di Alzheimer non è stata l'unico oggetto di ricerca dagli anni '70. È stata individuata la *multi-infarct dementia*¹⁵ e sono state descritte nuove malattie degenerative dell'encefalo, come la demenza a corpi di Lewy e le demenze frontotemporali. È nata così una nuova nosografia della demenza e si sono individuate alcune sindromi cliniche relativamente specifiche: a) la malattia di Alzheimer, caratterizzata da esordio iniziale amnesico e successivo coinvolgimento delle altre funzioni corticali, con risparmio motorio per gran parte del decorso; b) le demenze frontotemporali, a prevalente compromissione del linguaggio oppure del comportamento; c) la demenza a corpi di Lewy, con marcate fluttuazioni dei sintomi, allucinazioni visive e interessamento extrapiramidale; d) la demenza vascolare con progressione "a gradini", deficit neurologici focali e prevalente sintomatologia sottocorticale. Obiettivi ideali della diagnosi differenziale tra queste forme sono la formulazione di una prognosi più precisa e l'affinamento delle scelte terapeutiche.

Si è poi sviluppato il concetto di declino cognitivo lieve (*mild cognitive impairment*, MCI)¹⁶ per l'individuazione di una popolazione a rischio di evoluzione in demenza, in cui eventualmente formulare la diagnosi precoce.

Recentemente c'è stata la proposta, su cui ci troviamo d'accordo, che il termine di demenza, per la sua connotazione inevitabilmente dispregiativa, lasci il posto a un'espressione più neutra quale ad esempio "disturbo neurocognitivo" (graduabile in minore o maggiore) come nel DSM-5¹⁷.

Un esempio paradigmatico di "costruzione sociale di malattia"

Il brusco passaggio, avvenuto nei tardi anni '70, dal vecchio concetto di "demenza senile", considerata un portato inevitabile e non correggibile dell'invecchiamento, alla "malattia di Alzheimer" come causa più frequente di declino cognitivo dell'anziano, può essere a tutti gli effetti considerato come un esempio di "costruzione sociale di malattia"¹⁸.

La lingua inglese offre tre diversi termini per indicare la malattia: *disease*, *illness* e *sickness* con diverse connotazioni semantiche. Mentre il termine *disease* può essere inteso come malattia in senso biomedico, caratterizzata da lesione organica o da aggressione da parte di agenti esterni, *illness* costituisce l'esperienza soggettiva del malessere. Quello che conta è il male percepito dal paziente come associato alla disfunzione, non tanto la deviazione dal funzionamento normale; la perdita di capacità, il dolore, il rischio della vita associati a una particolare disfunzione inducono a valutare negativamente l'esperienza di malattia¹⁹. Invece il concetto di *sickness* considera la malattia nelle sue implicazioni sociali^{20-22 b}: l'essere umano è una persona attiva che vive in una rete di relazioni sociali, pertanto il suo star bene (assenza di malattia) si misura attraverso le capacità di portare a termine le azioni necessarie o desiderate per condurre la propria esistenza quotidiana all'interno della rete sociale. La storia della medicina insegna che il concetto di malattia che ha prevalso in un determinato periodo è influenzato da componenti sociali e fattori culturali che cambiano in risposta alle nuove scoperte scientifiche e mediche²³. Si oppongono oggi sostanzialmente due modelli. Il primo, il modello scientifico, è realista (in linguaggio filosofico: essenzialista), e concepisce le malattie come entità evidenti con una specifica "essenza", cioè con una specifica eziologia/patogenesi ed eventualmente con una terapia specifica. In quest'ottica le malattie sono piuttosto "scoperte" che "costruite".

Il secondo, il modello costruttivista, sostiene che la pratica scientifica è essenzialmente condizionata da fatti culturali e scientifici e che i suoi risultati sono più "costruiti" che "scoperti"^{24 c}.

Quanto detto si riflette sullo statuto ontologico ed epistemologico della malattia di Alzheimer. Lo studio del declino cognitivo dell'anziano, fino a poco tempo fa considerato un portato inevitabile della vecchiaia, ha evidenziato, nel cervello degli anziani deceduti, oltre a lesioni di tipo vascolare, lesioni del tipo descritto all'inizio del secolo da Alzheimer in età presenile. Ancora oggi, tuttavia, la correlazione demenza-placche non ha raggiunto evidenze conclusive; in altre parole è ancora in discussione la possibilità di un patologo di formulare con certezza una diagnosi di demenza di Alzheimer esaminando il cervello di un soggetto del quale non conosce la clinica. Qualora diventi possibile, con metodi non invasivi, riconoscere la presenza nell'encefalo di lesioni anatomiche di tipo "alzheimeriano", nella pratica clinica routinaria il proble-

ma riguarderà la decisione circa l'attribuzione o meno dello status di malato a una persona anziana cognitivamente integra che presenta anomalie che in futuro potrebbero determinare una condizione morbosa di tipo demenziale, ma che non necessariamente si manifesteranno durante la sua vita.

Passare dalla concezione delle alterazioni cognitive e comportamentali dell'anziano come effetto dell'invecchiamento ad attribuirle a una malattia di cui l'invecchiamento è un fattore di rischio, può essere considerato un *paradigm shift* nel senso di T. Kuhn^{25 d}.

Questo orientamento avviato negli anni '70 è stato determinato da una serie convergente di motivi: l'invecchiamento della popolazione; le nuove tecniche di studio *in vivo* del sistema nervoso centrale; la necessità dei ricercatori di ottenere fondi per la ricerca; la pressione delle grandi aziende farmaceutiche e delle associazioni dei pazienti.

Le ricadute della "costruzione" della malattia di Alzheimer

Questo cambiamento di paradigma si è rivelato assai efficace in diversi modi: sono attivi nel mondo moltissimi centri di ricerca sulle demenze; sono e continuano a essere imponenti gli investimenti delle grandi case farmaceutiche nella ricerca di terapie per la malattia di Alzheimer, che hanno condotto alla sintesi e all'impiego clinico di farmaci (debolmente) attivi su uno dei meccanismi del declino cognitivo (la neurotrasmissione) e, soprattutto, si spera portino alla sintesi di sostanze *disease-modifying*. Sono nati centri clinici (memory clinic negli Stati Uniti, UVA nel nostro Paese) appositamente addetti alla diagnosi/terapia farmacologica. Inoltre si è posto sempre più, anche sul piano politico (si veda la recente proposta del governo Cameron nel Regno Unito), l'accento sulla diagnosi precoce, sullo screening dei fattori di rischio, di cui la definizione di MCI e i criteri di Dubois sono espressione. Infine la centralità del modello biologico di malattia ha aperto la possibilità di occuparsi di condizioni del tutto asintomatiche (o pre-malattia): caso emblematico è quello delle persone con mutazione PSEN1 o PSEN2 o APP²⁶.

Quali insegnamenti trarre da tutto ciò?

Concludendo, il nostro *caveat* non va ovviamente interpretato come una critica al progresso della

^b Michael Bury²⁰ afferma: «Mentre la malattia ha un carattere estremamente individuale, la sua esperienza prende inevitabilmente caratteristiche sociali, in quanto gli individui interagiscono nel corso del tempo con l'ambiente fisico e sociale» (si veda anche sul punto B. Hofmann (2002)²¹ e L. Nordenfelt (1994)²².

^c Per un costruttivista le malattie sono risultati di un processo medico, psicologico, politico e sociologico che è influenzato dalla cornice culturale e dallo stato dell'arte della biomedicina, dalle norme socio-culturali e dai valori e dai presupposti filoso-

fici. In questa prospettiva, le malattie non hanno un'essenza: esse sono costruite dai medici e dai ricercatori sotto l'influenza dei fattori clinici, psicologici, politici e sociologici²⁴.

^d Nel suo libro *Struttura delle rivoluzioni scientifiche* del 1962, Thomas Kuhn definisce un paradigma scientifico come: "risultati scientifici universalmente accettati che una comunità di ricercatori, per un certo periodo, riconosce come modello a cui si riconducono problemi e soluzioni", da cui il concetto di "cambiamento di paradigma"²⁵.

ricerca scientifica, ma come un invito ai clinici a rispettare la soglia che divide il lavoro clinico quotidiano dalla ricerca. Nulla impedisce al clinico di essere anche ricercatore, ma i due ambiti devono essere ben separati: per il momento la ricerca di marker biologici, specialmente di quelli ottenibili solo per via invasiva come l'esame liquorale, dovrebbe aver luogo solo nel quadro di un protocollo di ricerca, almeno fino a che il valore predittivo degli stessi non sia ben accertato (vedi anche Vanacore et al.²⁷).

Così come riteniamo si debba distinguere rigorosamente il piano della diagnosi precoce da quello della diagnosi preclinica. È chiaro che se, unanimemente, la comunità scientifica concordasse non solo sull'assoluta patogenicità della proteina amiloide, ma anche sul suo ruolo primario (*upstream event*), allora la sperimentazione di terapie "anti-amiloide" dovrebbe essere proposta (e in parte lo si sta facendo) in fasi ben più precoci di quanto si sia fatto finora, prima che altri fenomeni "a valle" (accumulo di proteina tau, perdita di sinapsi, morte cellulare) si siano innescati da tempo così da rendere l'approccio "anti-amiloide" tardivo, insufficiente, parziale o addirittura inutile.

L'ipotesi "amiloidocentrica" potrebbe essere convalidata o falsificata con studi di prevenzione primaria, nei quali i candidati ideali sarebbero i soggetti presintomatici portatori di mutazione (FAD). Costoro infatti sono giovani, hanno essenzialmente una monodisproteinopatia (iperaccumulo di amiloide) e non vi è il "rumore di fondo" presente nelle forme sporadiche, specie a esordio molto tardivo, costituito da qualche lacuna, alcuni infarti più grandi, la deposizione di altre proteine anomale (come l'alfa-sinucleina), un certo grado di riassorbimento transependimale, a configurare in sostanza dei quadri misti.

Quanto alla diagnosi allo stadio di MCI (MCI dovuto a malattia di Alzheimer), gli esami di medicina nucleare e dei marcatori liquorali, una volta che fosse ben dimostrato il loro valore predittivo e fossero standardizzate le rispettive metodiche, potrebbero comunque essere utili ai fini di un corretto inquadramento che permetta di evitare terapie inutili o dannose e che risponda al rispetto dell'autonomia decisionale del paziente che chiede una diagnosi tempestiva. In questi casi sarebbe comunque opportuno, per un criterio di equità, esplicitare i criteri di selezione dei pazienti che possano accedere ad essi. L'incidenza del MCI infatti è tale (51-76,8 per 1000 persone-anno²⁸) da rendere non sostenibile in termini di spesa l'esecuzione routinaria indiscriminata di tali esami.

Esiste un rischio concreto di medicalizzare, specie nell'età avanzata, molte situazioni che potrebbero essere ritenute pressoché normali nel corso dell'invecchiamento, rischio accresciuto dall'esistenza di possibili conflitti di interesse da parte dei ricercatori, il cui legame con grandi industrie farmaceutiche è spesso rilevante, e dalla volontà degli uomini politici, non di rado in risposta alle istanze delle associazioni di malati, di agire in senso "pre-ventivo". Ne è un esempio molto chiaro la recente proposta del governo Cameron, a cui accennava-

mo, di avviare il cosiddetto "Dementia case finding scheme"^{29,30} in assenza dei criteri internazionali per l'accettabilità di uno screening (i criteri Wilson-Jungner dell'Organizzazione Mondiale della Sanità) e anzi dopo una dichiarazione del National Screening Committee britannico, secondo cui una tale iniziativa non dovrebbe essere intrapresa³¹. Da questa proposta è nato un vivace dibattito ospitato dal BMJ (2012-2013) avviato da una lettera di un gruppo di medici di medicina generale in cui venivano sottolineati i possibili gravi inconvenienti: eccesso di indagini, aumento di spese sanitarie, problemi dei falsi positivi, conseguenze psicologiche sul paziente e sulla dinamica familiare^{32,33}. Per non parlare del fatto che i benefici della diagnosi precoce o preclinica, nel rispetto dell'autonomia del paziente, andrebbero soppesati nei confronti dei potenziali danni considerando l'assenza di una terapia *disease-modifying* e la necessità di adeguati contesti e competenze nella comunicazione della diagnosi, come accade già nelle forme genetiche³⁴.

In accordo con altri autori, riteniamo che nella genesi del declino cognitivo dell'anziano si dovrebbe dare maggiore importanza a un insieme di fattori patogeni ben noti: ipertensione arteriosa, obesità, diabete, ictus, bassa riserva cognitiva³⁵ ("ipotesi del poligono dinamico") il cui controllo sarebbe di una certa utilità non solo ai fini della prevenzione della demenza. Recenti lavori^{36,37} sulla riduzione di prevalenza di un deterioramento cognitivo in persone di pari età, ma nate in epoche successive, sembrerebbero confermare indirettamente che uno stile di vita più sano e un accesso universalistico alle cure mediche possano ridurre di per sé l'incidenza della demenza.

Attualmente, un approccio clinico olistico alla demenza non esclude affatto la caratterizzazione biologica (Alzheimer, Lewy, vascolare, ecc.), quando possibile, e non preclude l'accesso alla sperimentazione di trattamenti *disease-modifying*, ma deve dare priorità a interventi sui fattori di rischio modificabili e a interventi sintomatici e di presa in cura globale nel contesto psicosociale (fino a prevedere l'impiego delle cure palliative), interventi che potrebbero risultare penalizzati da un eccessivo investimento sulla diagnostica.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano l'Associazione Marchigiana Sclerosi Multipla e Altre Malattie Neurologiche per il sostegno fornito alle riunioni organizzative.

Bibliografia

1. Congedo M, Gasparini M, Marcello N, et al. L'eccesso diagnostico: comunicazione insufficiente, diagnosi precoci e reperti occasionali. *La Neurologia Italiana* 2012; 3: 14-8.
2. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revisiting the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-46.

3. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 257-62.
4. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, 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.
5. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of 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: 280-92.
6. Musicco M, Padovani A, Sorbi S, et al. Position paper of the Italian Society for the Study of Dementias (SINDEM) on the proposal of a new lexicon on Alzheimer disease. *Neurol Sci* 2012; 33: 201-8.
7. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie* 1907; 64: 146-8.
8. Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. Leipzig, vol I 1909, vol II 1910.
9. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968; 114: 797-811.
10. National Institute on Aging. NIA Timeline. <http://www.nia.nih.gov/about/nia-timeline> [ultimo accesso 21 maggio 2014].
11. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
12. Tan CC, Yu JT, Wang HF, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2014; 41: 615-31.
13. Protocollo di monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico per la malattia di Alzheimer. D.M. del 20 luglio 2000. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* n. 204, 1 settembre 2000.
14. AIFA-Ministero della Salute. Progetto Cronos: i risultati dello studio osservazionale. *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* 2004; XI: 183-8.
15. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974; 2: 207-10.
16. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-8.
17. American Psychiatric Association DSM-5. *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali - V edizione*. Milano: Raffaello Cortina Editore, 2014.
18. George DR, Qualls SH, Camp CJ, Whitehouse PJ. "Constructive" reflections on the new clinical and research diagnostic guidelines. *Gerontologist* 2013; 53: 378-87.
19. Culver CM, Bernard G. *The philosophy in medicine. Conceptual and ethical issues in medicine and psychiatry*. Oxford: Oxford University Press, 1982.
20. Bury M. *Health and illness*. Cambridge: Polity Press, 2005: 152.
21. Hofmann B. On the triad disease, illness and sickness. *J Med Philos* 2002; 27: 651-73.
22. Nordenfelt L. On the disease, illness and sickness distinction: a commentary on Andrew Twaddle system of concepts. In: Twaddle A, Nordenfelt L (eds). *Studies on Health and Society* n. 18, 1994.
23. Wulff HR. The concept of disease: from Newton back to Aristotle. *Lancet* 1999; 354 (Suppl): SIV50.
24. Von Glasersfeld E. *The construction of knowledge: contributions to conceptual semantics*. Seaside, CA: Intersystems Publications, 1987.
25. Kuhn T. *The structure of scientific revolutions*. Chicago, IL: The University of Chicago Press, 1962. Trad. it. *La struttura delle rivoluzioni scientifiche*. Torino: Einaudi, 1969.
26. Ertekin-Taner N. Genetics of Alzheimer's disease: a centennial review. *Neurol Clin* 2007; 3: 611-67.
27. Vanacore N, Traversa G, Satolli R, et al. Alzheimer e EMA: consultazione pubblica. http://www.partecipasalute.it/cms_2/node/3045 [ultimo accesso 22 maggio 2014].
28. Luck T, Luppa M, Briel S, Riedel-Heller SG. Incidence of mild cognitive impairment: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 29: 164-75.
29. Department of Health. UK Government Prime Minister's challenge on dementia. www.dh.gov.uk/health/2012/03/pm-dementia-challenge [ultimo accesso 22 maggio 2014].
30. Kmietowicz Z. Cameron launches challenge to end "national crisis" of poor dementia care. *BMJ* 2012; 344: e2347.
31. UK National Screening Committee. The UK NSC policy on Alzheimer's disease screening in adults. Jun 2010. www.screening.nhs.uk/alzheimers [ultimo accesso 22 maggio 2014].
32. Brunet MD, McCartney M, Heath I, et al. Open letter to the prime minister and chief medical officer for England. There is no evidence base for proposed dementia screening. *BMJ* 2012; 345: e8588.
33. Le Couteur DG, Doust J, Creasey H, Brayne C. Political drive to screen for pre-dementia: not evidence based and ignores the harms of diagnosis. *BMJ* 2013; 347: f5125.
34. Post D, Whitehouse PJ, Binstock RH, et al. The clinical introduction of genetic testing for Alzheimer disease: An ethical perspective. *JAMA* 1997; 277: 832-6.
35. Fotuhi M, Hachinski V, Whitehouse PJ. Changing perspectives regarding late-life dementia. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 649-58.
36. Christensen K, Thinggaard M, Oksuzyan A, et al. Physical and cognitive functioning of people older than 90 years: a comparison of two Danish cohorts born 10 years apart. *Lancet* 2013; 382: 1507-13.
37. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, et al.; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Collaboration. 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.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Daniela Tarquini
UOC Neurologia
PTP Nuovo Regina Margherita
Via Morosini, 30
00153 Roma
E-mail: dantarquini@gmail.com