

La malattia di Alzheimer tra mito e realtà

Diego Papurello¹

Introduzione

Il progressivo invecchiamento della popolazione, grazie alle migliorate condizioni di vita e ai progressi della medicina che determinano una riduzione della mortalità per le malattie acute, aumenta la prevalenza delle malattie croniche, in primo luogo delle malattie neurologiche degenerative di cui l'età rappresenta il più importante fattore di rischio, tra le quali primeggia la demenza di Alzheimer, definita da alcuni come l'epidemia del terzo millennio e dichiarata priorità globale nel corso del G8 tenutosi nel Regno Unito (2013). La prevalenza della demenza nei paesi industrializzati è circa dell' 8% negli ultrasessantacinquenni e sale ad oltre il 20% dopo gli ottanta anni.

Come è facile comprendere l'argomento viene dibattuto diffusamente sui mass media, latori spesso di una informazione non corretta

¹ Medico Chirurgo, specialista in Neurologia, Direttore Neurologia A dell'ASLTO4 Ciriè/Lanzo, Counselor filosofico diplomato ISFiPP.

responsabile di ingenerare nell'opinione pubblica una visione distorta non solo del "fenomeno" demenza ma anche dell'invecchiamento fisiologico, innescando spesso ansie ingiustificate. Invecchiare significa necessariamente indementire oppure esiste una linea di demarcazione fra l'invecchiamento "fisiologico" e la demenza? Quanto è affidabile una diagnosi di demenza? Esistono forme e gradi diversi di demenza? La scienza e la medicina possono prevenire o rallentare il processo che una volta innescato porta alla demenza? E a tal fine esistono risorse alternative? Può la filosofia contribuire alla gestione dell'invecchiamento e della demenza?

Obiettivo di questa breve esposizione non è quello di dare una risposta esauriente a tutte queste domande quanto piuttosto chiarire alcuni aspetti dell'invecchiamento, della vecchiaia e della "demenza" con l'obiettivo di migliorarne l'approccio, adottando un atteggiamento critico e propositivo per superare pregiudizi e allarmismi che costituiscono un problema oltre il problema, senza al tempo stesso sottovalutare un fenomeno in espansione che direttamente o indirettamente coinvolge tutti quanti, cogliendo l'occasione per proporre alcuni stimoli di riflessione filosofica che potranno essere riportati in tempi successivi.

Sull'invecchiamento e sulla vecchiaia

L'invecchiamento è «l'insieme di vari cambiamenti che avvengono nelle cellule e nei tessuti con l'avanzare dell'età, responsabili di un aumento del rischio di malattia e morte» (*Dizionario di Medicina Treccani*, 2010, Vol.1, pag. 630).

L'inizio dell'invecchiamento biologico nell'uomo coincide con la fine della fase dell'accrescimento e procede interessando più velocemente alcuni apparati (sistema cardiocircolatorio e respiratorio) rispetto ad altri (apparato muscolare).

Sono molti i meccanismi biochimici che si ritiene siano alla base dell'invecchiamento, i più accreditati dei quali sono i processi ossidativi che alterano le macromolecole organiche e le mutazioni del patrimonio genetico che conducono ad uno dei due eventi finali che sono l'apoptosi (morte programmata della cellula ad un certo punto della sua evoluzione vitale) e la necrosi (morte delle cellule e dei tessuti che avviene per effetto di una causa "accidentale" e caratterizzata da definite alterazioni strutturali irreversibili).

A livello di tessuti l'invecchiamento si caratterizza per la riduzione dei processi proliferativi e la comparsa dei fenomeni degenerativi cui conseguono ipotrofia (riduzione volumetrica) dei tessuti parenchimali e alterazioni della struttura dei tessuti connettivi e di sostegno (es. rughe a livello cutaneo, osteoporosi a livello osseo) e accumulo di sostanze (per esempio sostanza amiloide). Fattori genetici

condizionano la velocità di invecchiamento biologico: è stato dimostrato che la velocità di accorciamento dei telomeri (strutture di protezione del DNA che si trovano alle estremità dei cromosomi) da cui dipende l'invecchiamento, è sotto controllo genetico: ad una maggior velocità di accorciamento corrisponde una maggior velocità dell'invecchiamento.

Cosa è la vecchiaia? «L'età più avanzata della vita nella quale si ha un progressivo decadimento dell'organismo» (*Vocabolario Treccani il Conciso*, 1998, pag. 1871). Tale definizione è abbastanza vaga e risulta difficile darne una definizione in termini biologici (a che punto si colloca nel processo dell'invecchiamento?). Risulta pertanto più facile definirla in termini anagrafici (convenzionalmente si è vecchi dopo i 65 anni ma tale limite è stato recentemente portato a 75 dalla Società Italiana di Geriatria) oppure pensionistici (oltre i 67 a., almeno per ora), oppure, non senza qualche difficoltà, in termini psicologici (si è vecchi quando si manca di progettualità).

In cosa consiste l'invecchiamento cerebrale? L'invecchiamento cerebrale consiste in una serie di alterazioni che si possono sinteticamente così riassumere:

- Diminuzione irreversibile del numero dei neuroni
- Rallentamento progressivo nella produzione di neurotrasmettitori

- Funzionamento sempre meno efficace dei meccanismi di regolazione omeostatica
- Aumento progressivo delle cellule gliali che si sostituiscono ai neuroni
- Comparsa di “placche” dette senili perché ritenute esclusive dell’età avanzata
- Riduzione del metabolismo e del flusso cerebrale.
- Alterazioni neuroelettrofisiologiche (es.: rallentamento dell’attività elettrica di fondo registrabile con le tecniche elettroencefalografiche)

Ma altrettanto importanti, oltre ai suddetti fattori naturali, sono i fattori culturali, come afferma Vittorino Andreoli (15 aprile 2015, Incontro con gli assistenti sociali): «la vecchiaia è espressione di una biologia in un ambiente, inteso come un intreccio di interazioni psicologiche, politiche, sociali, culturali».

Lo stesso concetto è espresso da Eccles (riportato dal documento del Comitato Nazionale per la Bioetica del 2006): «La vecchiaia è un concetto relativo che risulta dalla interazione di molti fattori [...] Per cui non esiste un’età tipica del suo apparire».

L’invecchiamento costituisce pur sempre un fattore di rischio di malattia e di morte a causa della riduzione delle riserve funzionali di organi ed apparati e progressiva inadeguatezza delle funzioni

omeostatiche e adattive (CNB, 2006). Daniel Callahan (1993, pag. 47) afferma: «Vite più lunghe e salute peggiore; malattie più lunghe e malattie più lente; vecchiaia più lunga e demenza crescente». Si comprende perciò che in molti anziani la paura di morire si associ alla paura di vivere. Tuttavia le migliorate condizioni di vita e i progressi della medicina fanno sì che un crescente numero di anziani possa godere di buona salute fino ad età molto avanzate. I rilievi epidemiologici evidenziano infatti che i tassi di mortalità fra gli ultra 65enni si stanno riducendo di circa l'1% ogni anno e i tassi di disabilità di circa il 2% (Fries, 2003). È perciò prevedibile che un crescente tasso di persone sia destinato a morire in età molto avanzata di morte "naturale" cioè in assenza di malattie identificabili e al raggiungimento del completo esaurimento delle riserve organiche e del complessivo collasso del sistema biologico.

Sulle Demenze

È utile riferirsi alla definizione di demenza (o disturbo neurocognitivo maggiore), così come attualmente riportata nel DSM 5: «Evidenza di un significativo declino cognitivo rispetto ad un precedente livello in uno o più domini (attenzione complessa, funzioni esecutive, memoria ed apprendimento, linguaggio, funzione percettivo motoria o cognizione sociale) basato sulla preoccupazione dell'individuo, o di un informatore attendibile o di un clinico, documentata da test

neuropsicologici attendibili o da altra valutazione clinica quantificata, in grado di interferire con le attività quotidiane, non attribuibile a delirium e non meglio spiegabile da un altro disturbo mentale (es. disturbo depressivo maggiore, schizofrenia)». Più sinteticamente che il nucleo sintomatologico delle demenze è costituito da:

- 1) compromissione cognitiva nei diversi domini sopra elencati;
- 2) disturbi comportamentali: apatia, deflessione del tono umore, deliri, irritabilità, aggressività.

La demenza così definita si configura come il comune denominatore di numerose condizioni patologiche che si possono molto schematicamente e includere in due gruppi (vedi tabella):

- A) Demenze primarie, in cui la demenza costituisce il nucleo sintomatologico fondamentale, spesso caratterizzate da un substrato anatomopatologico e quadro sindromico specifico;
- B) Demenze associate invece a fattori causali ben precisi (demenze secondarie).

Sotto il profilo epidemiologico le demenze primarie sono di gran lunga le prevalenti e tra di esse la demenza di Alzheimer è la più frequente (vedi tabella).

DEMENZE PRIMARIE (60%)

Malattia di Alzheimer
Demenza a corpi di Lewy
Demenza fronto-temporale

DEMENZE SECONDARIE, associate a malattie neurologiche (40%)

Malattia di Parkinson, Parkinsonismi ed altre malattie neurodegenerative specifiche
Idrocefalo normoteso
Processi espansivi cerebrali
Vasculopatie cerebrali
Processi infiammatori cronici (infettivi e immunologici)
Traumi
Stati carenziali
Malattie metaboliche

La malattia di Alzheimer. I protagonisti e la storia

26.11.1901: Alois Alzheimer, medico presso il Städtische Irrenanstalt di Francoforte si imbatte nel caso di Auguste D. di anni 51 ricoverata su indicazione del medico curante perché «da lungo tempo soffre di debolezza di memoria, mania di persecuzione, insonnia ed

irrequietezza. È incapace di compiere qualsiasi forma di lavoro fisico o mentale. La sua condizione richiede le cure dell'Ospedale psichiatrico di zona». Al giovane dottor Alzheimer non sfugge la particolarità del caso A.D. costituita dall'età relativamente giovane della paziente, essendo la sua sintomatologia di riscontro frequente in soggetti molto più anziani; Alzheimer segue tutto il decorso clinico della paziente fino al suo decesso avvenuto nel 1905. Il 3 novembre 1906 presenta il caso al XXXVI congresso degli "Alienisti", corredato anche da reperti anatomo patologici riscontrati all'esame istologico, senza tuttavia suscitare un particolare interesse nei congressisti. Alzheimer prosegue tuttavia le sue ricerche avvalendosi della collaborazione di uno staff di studiosi, tra cui si annovera la figura dell'italiano Dr. Perusini, fornendo alla fine una descrizione dettagliata delle alterazioni morfologiche riscontrate all'esame autoptico di circa 170 pazienti: a livello microscopico presenza di placche amiloidi in sede extracellulare costituite da accumulo della forma monomericale di una proteina (la beta amiloide), grovigli intracitoplasmatici (depositi di proteina tau iperfosforilata), segni di neuroinfiammazione, responsabili di una progressiva riduzione delle sinapsi e perdita neuronale che, a livello macroscopico, si manifestano come atrofia. La specificità di queste alterazioni era apparsa fin da allora non elevata, potendo essere riscontrate anche in soggetti "clinicamente" normali e viceversa scarsamente rappresentate in

soggetti mentalmente deteriorati. In realtà lo stesso Alzheimer non è stato in grado di sostenere l'autonomia nosografica del caso sotto il profilo anatomo patologico ma solo clinico (demenza "presenile"), affermando che «non c'è nessun motivo plausibile per ritenere che questi casi siano provocati da un processo patologico specifico: sono psicosi senili, forme atipiche di demenza senile. Tuttavia, assumono un certo significato come entità distinte e quindi occorre riconoscerne l'esistenza».

Queste osservazioni non sfuggono al Professor Krepelin, (di cui Alzheimer fu allievo e collaboratore) il quale, pur non esprimendosi relativamente al dubbio se si trattasse di una forma di invecchiamento precoce oppure di una patologia a sé stante, ne approfitta per coniare nel 1910 il termine di "malattia di Alzheimer" citandola nel suo testo e adducendola come ulteriore prova a sostegno della teoria della genesi organica delle malattie psichiatriche (di cui allora era il principale fautore), in netta contrapposizione alla nascente interpretazione psicoanalitica delle stesse. Per molti anni tuttavia la Neurologia non ha riservato un grande interesse per le demenze e la comunità scientifica, pur senza sminuire la componente biologica, ha valorizzato maggiormente gli aspetti psicosociali dell'invecchiamento e della demenza. A partire dagli anni '60, causa l'aumento della durata della vita, il fenomeno dell'invecchiamento cerebrale e delle demenze ha assunto proporzioni crescenti e preoccupanti, per cui

l'urgenza di porre rimedio al fenomeno ha permesso il recupero della concezione nosografica Krepeliniana di demenza di Alzheimer sulla base della quale impostare la ricerca scientifica, nella speranza di ottenere farmaci in grado di curare o di rallentare l'evoluzione della stessa e finanche dell'invecchiamento inteso esso stesso come malattia (*senectus ipsa est morbus!*). Un ruolo fondamentale nell'affermarsi di questo orientamento è da attribuirsi allo sviluppo delle tecniche diagnostiche che si sono nel frattempo rese disponibili.

Tra di esse hanno particolare rilevanza:

- 1) il neuroimaging strutturale rappresentato da TC encefalo, Risonanza magnetica e tecniche di neuroimaging funzionale (fTRM, PET), che rispetto alle prime permettono di quantificare il flusso cerebrale e il metabolismo cerebrale, ridotti nei processi degenerativi prima ancora che questi diventino evidenziabili, talora con un pattern di distribuzione topografica specifico, con le indagini morfologiche;
- 2) i test neuropsicologici che sono fondamentali per porre diagnosi "clinica" di demenza;
- 3) dosaggio dell'amiloide, della proteina tau e fosfo-tau, e della proteina 14-3-3 a livello liquorale prelevato mediante puntura lombare che si riscontrano alterati nelle demenze secondo specifici pattern;
- 4) la ricerca di mutazioni genetiche (preseniline, beta amiloide) e dell'allele epsilon 4 delle apoproteine riconosciute causali in taluni casi di demenza di Alzheimer familiare.

Tuttavia nessuna di queste tecniche isolatamente (salvo i test genetici) ha dimostrato di possedere una specificità tale da poterle considerare come il gold standard diagnostico, per cui la loro utilità consiste essenzialmente nell'escludere una causa specifica di demenza (es. idrocefalo normoteso, processi espansivi endocranici ecc.). La diagnosi di demenza di Alzheimer è tuttora una diagnosi "clinica" e di esclusione. Del resto ancora oggi non si è pervenuti ad una interpretazione patogenetica della malattia: per molti anni si è attribuito un ruolo patogenetico fondamentale all'accumulo della sopra citata beta amiloide, in contrapposizione a coloro che invece sostenevano l'ipotesi di una alterazione della proteina tau, e molto si è investito, da parte soprattutto delle case farmaceutiche, per progettare farmaci che ne impedissero l'accumulo, ma i risultati sono stati del tutto insoddisfacenti.

Il mito

Molto clamore ha suscitato la pubblicazione nel 2008 del libro *Il Mito dell'Alzheimer* in cui l'autore, Peter J. Withhuse (considerato uno dei più autorevoli studiosi della malattia), afferma esplicitamente: «A nessuno 'viene' una ben definita malattia chiamata Alzheimer, e non ci sono evidenze che l'AD si stia diffondendo nella popolazione [...] Tra gli scienziati autorevoli che conosco, pochi credono nel mito che l'Alzheimer sia una malattia, un processo o una condizione precisa, e

molti credono, come lo credo io, che l'Alzheimer sia un'etichetta generica che comprende molti dei processi del normale invecchiamento cerebrale. L'invecchiamento cerebrale è causato dall'interazione di fattori genetici, ambientali e comportamentali. Quindi la traiettoria delle diverse persone lungo il continuum dell'invecchiamento cerebrale varia enormemente».

Whitehouse adduce (2011, pag. 22) anche le ragioni per le quali il mito della malattia di Alzheimer ha avuto origine e si è poi rafforzato fino a costituire un vero e proprio impero ("economico"): «La malattia di Alzheimer è diventata un'impresa multimiliardaria e l'etichetta di malattia di Alzheimer è in gran parte promossa dalle case farmaceutiche e da alcuni illustri accademici. Gli uni e gli altri sfruttano da un punto di vista imprenditoriale la rappresentazione iperbolica dell'AD per focalizzare l'interesse sulla demenza, massimizzare il sostegno alla ricerca e tener in piedi l'impero clinico che è stato costruito intorno».

Concordiamo con il fatto che esista, sotto la spinta di diversi stakeholders (industria farmaceutica, ricercatori, soggetti anziani stessi e loro parenti, ecc.) e favorita dalla sempre più diffusa cultura del "potenziamento", la tendenza a prevenire e "curare" con farmaci non solo la demenza ma anche le normali manifestazioni dell'invecchiamento e di quello cerebrale in particolare.

Concordiamo che esistano diversi fattori di ordine biologico, ma anche sociali e psicologici, che possono essere concausa del processo dell'invecchiamento sia fisiologico che patologico, secondo un percorso che si svolge in diversi stadi. Questi vanno da una fase preclinica, a forme di deterioramento cognitivo minore (definito *mild cognitive impairment* da differenziare dalla *pseudodemenza* depressiva), fino a quadri di demenza conclamata. Nel capitolo delle demenze primarie esistono diversi sottotipi, alla cui base operano meccanismi patogenetici in gran parte sconosciuti e spesso, troppo disinvoltamente, attribuiamo la denominazione di Alzheimer a pazienti dementi quando non ne individuiamo la causa precisa. L'età avanzata stessa sfocia inevitabilmente nella demenza, per cui alcuni sostengono che tutti diventeremmo dementi se vivessimo abbastanza a lungo. Concordiamo anche sul fatto che non abbiamo attualmente a disposizione dei farmaci in grado di curare e neppure di rallentare, se non per un breve periodo, il decorso della malattia (faccio riferimento agli inibitori dell'acetilcolinesterasi e alla memantina), ma solo terapie ad azione sintomatica (integratori con presunta funzione neuroprotettiva, sedativi in caso di agitazione e antidepressivi). Ma ci chiediamo se sia giustificato, sulla base di suddette considerazioni e della non perfetta corrispondenza fra reperto patologico, fenomenologia clinica e dati epidemiologici, sostenere la tesi che l'Alzheimer sia un mito (e dunque inesistente come malattia), tenendo

conto che già da tempo si fa distinzione fra malattia di Alzheimer e demenza tipo Alzheimer, intendendo con la prima ciò che nel contesto anglosassone farebbe riferimento all'aspetto patologico (*disease*) e con la seconda alla sintomatologia (*illness*) cui conseguono la sofferenza per l'individuo (*sickness*) e le ricadute sociali (*handicap*). Nella lingua italiana esiste solo il termine "malattia" che è comprensivo di tutti i suddetti significati. Riteniamo, sulla base delle considerazioni esposte e di numerosi dati scientifici (cito ad esempio le sia pur rare forme di demenza geneticamente determinate che hanno una caratterizzazione anatomo patologica specifica), che la malattia di Alzheimer esista e che di essa ci si possa ammalare come di qualsiasi altra malattia e che essa rappresenti una larga percentuale delle demenze cosiddette primarie. Conveniamo invece con Whitehouse sulla la necessità di attuare tutti i provvedimenti che possano migliorare l'esistenza del paziente che sviluppa la demenza, mantenendolo il più a lungo possibile nel proprio ambiente e integrandolo nel contesto familiare e sociale, sfruttandone le residue potenzialità mentali e fisiche. Withehouse stesso enfatizza il ruolo della prevenzione, essendo stati identificati alcuni fattori di rischio sui quali è possibile agire. Si tratta dei ben noti fattori di rischio vascolare (ipertensione, diabete, dislipidemia, etilismo cronico, fumo, obesità) ma anche dei traumi cranici, specie se ripetuti (vedi demenza pugilistica), della depressione (che potrebbe essere considerata anche una manifestazione precoce di demenza) e

dell'isolamento sociale. D'altro canto sono stati riconosciuti come fattori protettivi un certo tipo di dieta (la dieta mediterranea in particolare), una costante attività fisica e l'esercizio mentale.

Negli ultimi tempi si sta affermando la cultura del favorire il benessere anche nella terza età ricorrendo ad un'azione di counseling esercitato da facilitatori dotati di competenze "geragogiche", utilizzando la terapia narrativa, l'arte terapia, la pet-therapy. A questo punto ci si può chiedere se la filosofia abbia un ruolo in questo contesto nel gestire l'invecchiamento e i problemi ad esso correlati. Cicerone, riflettendo sulla vecchiaia, scriveva (*Cato Maior De Senectute*): «In realtà, quando riassumo (la questione) nel mio animo, trovo quattro ragioni per le quali la vecchiaia appare infelice: la prima, perché allontana dalle attività; la seconda, perché rende il corpo più debole; la terza, perché priva di quasi tutti i piaceri; la quarta, perché non è molto lontana dalla morte. Di tali ragioni, se vi aggrada, vediamo ora quanto sia fondata ciascuna». Ed a conclusione delle sue convincenti argomentazioni affermava: «Le più idonee armi della vecchiaia sono le arti e la pratica delle virtù, le quali, coltivate in ogni età, quando tu sia vissuto a lungo ed intensamente, producono frutti meravigliosi, non solo perché non lasciano mai soli, neppure nell'ultimo periodo della vita - benché ciò sia davvero la cosa più importante - ma anche perché la consapevolezza di una vita ben vissuta e il ricordo di molte buone azioni sono cose gradevolissime». Da queste parole si può

dedurre che la filosofia costituisce una vera e propria consolazione nel soggetto anziano, ma quale ruolo la filosofia ed il counseling possono assumere relativamente alle demenze?

Cicerone non poteva immaginare le problematiche che si sarebbero generate a distanza di due millenni correlate all'aumento della durata della vita e determinate dallo stesso progresso scientifico/medico/tecnologico e che sono oggi affrontati dalla bioetica, disciplina "ponte" fra le sue basi fondanti che sono la filosofia e la competenza tecnico scientifica, secondo la definizione del suo fondatore, Potter. Basti pensare alle problematiche che riguardano la comunicazione di una diagnosi fatta in fase precoce, considerando che non esistono terapie efficaci, alla liceità di determinati provvedimenti atti a prolungare la vita di soggetti ormai gravemente dementi (vedi posizionamento della PEG, terapie rianimatorie in caso di complicanze internistiche, ortopediche, ecc.). La Legge 219/2017 sulle disposizioni anticipate di fine vita offre a ogni cittadino l'opportunità di esprimersi, ancorché in buona salute, relativamente a ciò che vorrebbe o che non vorrebbe gli si facesse in termini di terapia medica in caso di gravi patologie, tra le quali ovviamente rientra il deterioramento cognitivo avanzato. Nell'addivenire ad una determinazione consapevole e responsabile occorre operare una riflessione squisitamente filosofica. Sono tutte situazioni in cui il counseling filosofico potrebbe essere di fondamentale aiuto. E di

altrettanto aiuto potrebbe esserlo nella prevenzione e cura del cosiddetto *burnout* che colpisce coloro che sono addetti alla cura di soggetti dementi, i cosiddetti *caregivers* (parenti, personale di assistenza). E per il Paziente? Il counseling potrebbe aiutare il malato nelle prime fasi della malattia ad accettare la malattia mediante un percorso che porti ad una maggiore consapevolezza per una programmazione del proprio futuro.

Riflessioni conclusive

Fare diagnosi basandosi su riscontri strumentali è un po' l'obiettivo della medicina moderna, grazie alle tecnologie di cui si dispone. La diagnosi tecnologica basandosi su di una concezione organicista o essenzialista di malattia ha il vantaggio di poter includere il paziente in una certa categoria, di poterne seguire l'evoluzione quantificandone le variazioni, di effettuare studi su vasta scala, ma comporta il rischio di ridurre il soggetto ad un insieme di sintomi (più spesso di deficit) che reclamano la necessità di una terapia, che nel caso dell'Alzheimer è attualmente inesistente o scarsamente efficace. Scrive Borri (2012, pag. 168): «La concezione organicista (o essenzialista) della malattia non è un'impostazione neutra che si limita a descrivere l'individuo: se la salute mentale è concepita come integrità neuronale, allora tutto ciò che mina questa integrità (placche senili, grovigli neurofibrillari, atrofia progressiva) riduce e infine cancella l'individuo».

D'altro canto le diagnosi possono essere fatte con riferimento ad un modello "costruttivista" di malattia, influenzata da fattori medici, sociologici e filosofici tipici di un certo periodo e pertanto cangianti. Entrambi i modelli si prestano alle costruzioni di "miti" difficili da rimuovere. Avvertiamo, specie per quanto riguarda le malattie psichiatriche, la necessità di un nuovo paradigma di malattia che permetta di formulare diagnosi che valorizzino l'essenzialità e la singolarità dell'individuo.

Bibliografia

American Psychiatric Association, *DSM V. Manuale diagnostico Statistico dei Disturbi Mentali*, V edizione, Raffaello Cortina editore, Milano, 2014

Borri Matteo, *Storia della malattia di Alzheimer*, Il Mulino, Bologna, 2012

Benini Arnaldo, *La mente fragile*, Raffaello Cortina, Milano, 2018

Callahan Daniel, *The trouble dream of life. Living with mortality*, Simon and Shuster, NY, 1993

Fries J.F., *Measuring and monitoring success in compressing morbidity*, *Ann. Intern. Med.*, 139:455, 2003

Kandel Eric R., *La mente alterata: cosa dicono di noi le anomalie del cervello*, Raffaello Cortina Editore, Milano 2018

Whitehouse P. J., *Il mito dell'Alzheimer*, Milano, 2011