

Relazione sul tema “*Demenze: inquadramento generale*” agli Eventi Formativi Residenziali ECM organizzati dall’ASS N.4 Medio-Friuli per Medici, Assistenti Sociali, Psicologi, Infermieri Professionali dal titolo “*Assistenza alla persona con demenza e/o disturbi comportamentali in ambito territoriale*”, N. 3 Corsi effettuati presso l’ex Ospedale Psichiatrico di Udine nelle date 29-30 novembre 2011, 13-14 dicembre 2011, 19-20 marzo 2012.

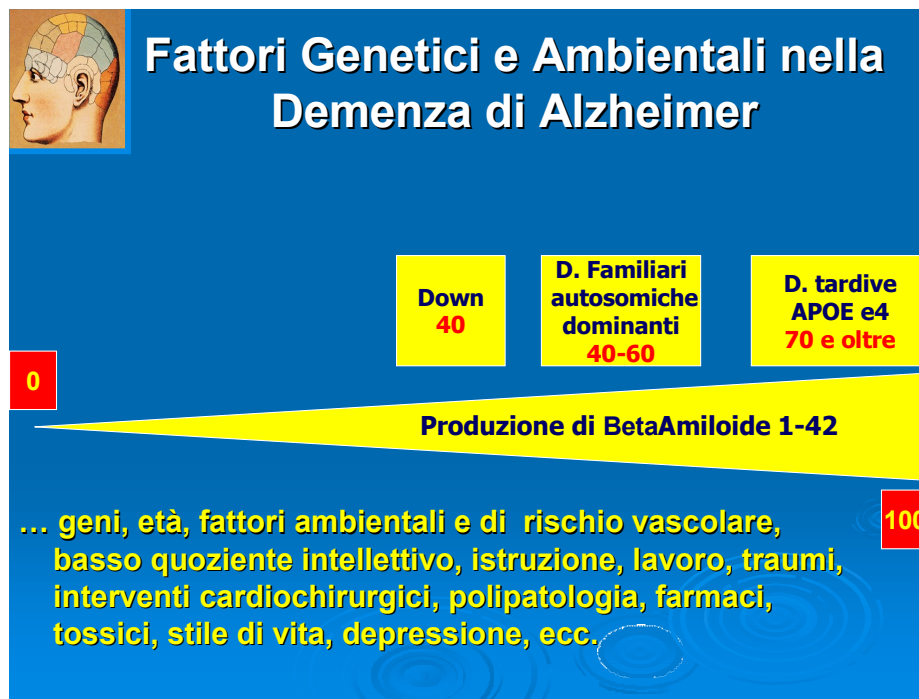
Dott. Ferdinando Schiavo. Udine. E-mail: schiavo.libero@libero.it
Aggiornamenti 2012 presenti sul sito www.alzheimerudine.it

Alcune delle domande che mi sento rivolgere spesso dai pazienti o dai loro figli e nipoti

Quali sono i fattori di rischio per la Demenza di Alzheimer? E’ una malattia ereditaria?

Il più noto fattore di rischio per demenza di Alzheimer è l’età. La natura del rapporto fra una malattia neurodegenerativa e invecchiamento è di difficile e controversa definizione (queste considerazioni non riguardano una demenza tipicamente pre-senile, la Demenza Fronto-Temporale). Appare però indubbio lo stretto legame che accomuna invecchiamento e patologia degenerativa, considerato che il rischio di demenza aumenta con l’avanzare degli anni. Le demenze più specificamente legate all’età (D. di Alzheimer, D. Vascolare, D. a corpi di Lewy, Parkinson-Demenza) vanno comunque considerate entità cliniche e non semplici, fisiologiche conseguenze dell’invecchiamento. Giustificare con il dato dell’età avanzata, che peraltro è molto soggettivo, qualsiasi modificazione delle capacità cognitive conduce all’errata interpretazione dei sintomi iniziali, alla loro sottovalutazione e ad un colpevole ritardo nel percorso che porta ad una tempestiva diagnosi. Nel più tipico, scorretto, superficiale comportamento di *Ageismo*. *Dimentica ? E’ l’età!* Fortunatamente al mondo vivono tanti anziani, alcuni noti a tutti tramite i media, con capacità intellettive rimaste integre, anziani che sconfessano l’equazione Età avanzata = Demenza.

La **genetica** della Malattia di Alzheimer è complessa. Esistono forme di demenza su base genetica *ereditaria* che per fortuna sono in percentuale ridotta (max 2 %) ed hanno in genere un esordio precoce, cioè in fasce di età “presenile” (40-60 anni). Responsabili del 50 % circa di queste demenze familiari a esordio precoce sono sostanzialmente due geni localizzati rispettivamente sui cromosomi 14 e 1 (Presenilina 1 e 2). Il primo ad essere conosciuto è stato comunque quello dell’APP (Proteina Precursore dell’Amiloide), sul cromosoma 21. Questo giustifica il riscontro delle placche di amiloide sia nella Malattia di Alzheimer che nella Sindrome di Down (Trisomia 21, cioè con 3 cromosomi 21).



Nella maggioranza dei casi, però, si può parlare di una *predisposizione* genetica, una familiarità, soprattutto per quelle demenze che compaiono in tarda età, sulle quali hanno un certo peso l'influenza delle malattie, dell'ambiente e dello stile di vita. Nel cromosoma 19 c'è infatti il gene interessato alla produzione di una sostanza, l'ApolipoproteinaE (ApoE), di cui sono noti tre sottotipi principali. Di questi, l'ApoE-ε4, presente nella popolazione generale in proporzione del 15 %, rende più probabile, ma non certo, il verificarsi della malattia, mentre i portatori dell' ApoE-ε2 (7 %) ne ricevono un effetto protettivo. Solo la metà (o poco più) delle persone affette da Malattia di Alzheimer possiede nel proprio bagaglio genetico il sottotipo ε4 legato al rischio di sviluppare la malattia. Per i portatori di questo sottotipo il rischio di andare incontro alla malattia di Alzheimer è del 30 % circa, mentre scende al 10 % circa per i non portatori. Per ogni singolo soggetto è complicato far previsioni pur in presenza di familiari con tale malattia esordita in tarda età, per due motivi: **1.** perché la patologia è frequente nelle persone anziane e questo dato da solo giustifica il fatto che più elementi della stessa famiglia, raggiunta l'età a rischio, possano manifestarla. **2.** poiché a determinarla concorrono svariate cause: età e familiarità, ambiente, stile di vita, certamente, ma anche alimentazione e fattori di rischio vascolare, fra i quali ipercolesterolemia e alcune malattie spesso "silenziose" come ipertensione arteriosa, cardiopatie e diabete, che vanno accuratamente e correttamente trattate, anche in forma preventiva, traumi cranici, lunga storia di depressione, consumo di alcool e di droghe, esposizione a solventi industriali, farmaci. In fondo, *tutte le cause che in qualche modo danneggiano il cervello.*

Non meno rilevanti risultano, dai dati scientifici, la vivacità dei rapporti sociali come fattore protettivo e, all'opposto, la bassa scolarità: quest'ultima in verità non va intesa solo come anni di frequenza a scuola, ma allargata al concetto di cultura, di curiosità intellettuale, di vivacità all'apprendimento, di disponibilità alla discussione e alla volontà di espandere in qualsiasi maniera i propri orizzonti di conoscenza. Anche la bassa scolarità abbinata ad un lavoro ripetitivo, come nella catena di montaggio, fa aumentare ulteriormente il rischio di malattia.

Quali sono gli accertamenti che possono aiutarci a diagnosticare la Demenza di Alzheimer e le altre demenze ?

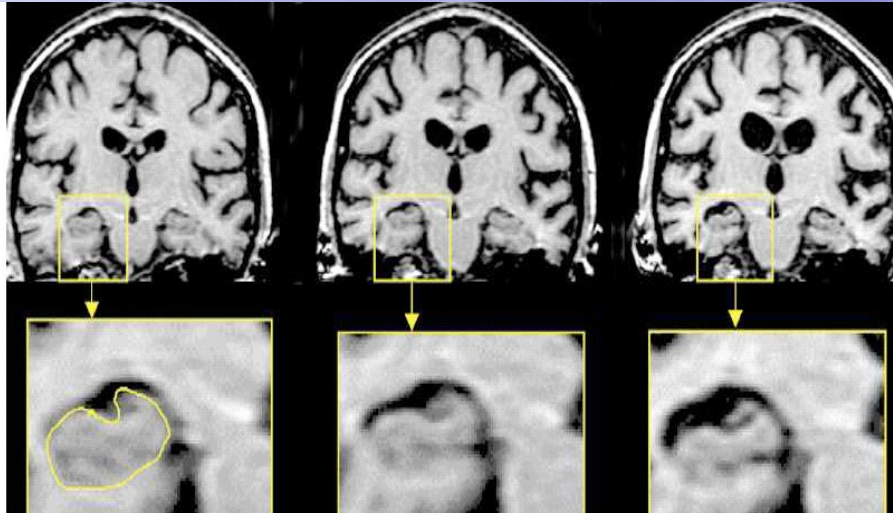
E' necessario procedere a un'esauriente raccolta della storia clinica: malattie influenti, traumi cranici, farmaci, ecc.; poi il racconto dei sintomi cognitivi o comportamentali che hanno allarmato il paziente o i familiari, a volte anche separatamente in due tempi, per non ferire il paziente stesso ! Va effettuato un accurato esame neurologico e anche generale, un test breve per valutare memoria ed altre funzioni cognitive (in genere il test MMSE, il "Mini Mental") ed eventualmente, in seguito e in casi particolari, una Valutazione Neuropsicologica estensiva.

Come primo gradino di accertamenti, se il sospetto di un'alterazione "organica" cerebrale è fondato, ovvero, se si ritiene che a determinare quel quadro possano concorrere lesioni cerebrali di vario tipo, oppure alterazioni extra-neurologiche, come ridotto funzionamento della tiroide, carenze vitaminiche, modificazioni di alcuni elettroliti come il sodio e il calcio, e cause correlate (farmaci e varie patologie internistiche), bisogna procedere all'esecuzione di alcuni idonei esami del sangue e di una TC o una Risonanza Magnetica "standard" (RM) a livello cerebrale. In casi particolari, legati anche all'età del soggetto o alle difficoltà diagnostiche, la ricerca si può estendere ad altri esami di neuroimmagine, come la SPECT o la FDG-PET. Questi ultimi due sono esami che valutano se sono presenti aree cerebrali che "funzionano meno".

Inoltre, la RM, con particolari proiezioni in grado di misurare il *volume ippocampale*, cioè lo stato anatomico di quell'area profonda dei due lobi temporali essenziale per i processi di memoria, è in grado di fornire un ulteriore contributo per avvicinarci il più possibile alla diagnosi *esclusivamente* della Demenza alzheimeriana.

1

Volumetria Ippocampale



La stessa RM, allargando le enormi potenzialità del mezzo, può fornire dati metabolici attraverso i metodi *diffusion*, *functional*, *voxel-based morphometry*. Con quest'ultimo metodo (Neurology 2011 Mar 1;76(9):822-9. Progressive regional atrophy in normal adults with a maternal history of Alzheimer disease) Honea RA ed altri autori hanno confermato la presenza di anomalie di tipo atrofico in alcune aree cerebrali particolarmente dedicate ai processi di memoria (come, appunto, l'ippocampo ed aree funzionalmente collegate) in adulti sani figli di madri che hanno sviluppato una Demenza di Alzheimer "tardiva", confermando altri lavori scientifici effettuati con FDG-PET dal *cervello in fuga italiano* emigrato in USA Lisa Mosconi e collaboratori (Neurology 2009 Feb 10;72(6):513-20. Declining brain glucose metabolism in normal individuals with a maternal history of Alzheimer disease).

Per intenderci, quindi, TC e RM cerebrale "standard" servono essenzialmente ad escludere la possibilità di "sorprese" come tumori ed ematomi, idrocefalo, lesioni vascolari, ecc., ma non a "far diagnosi" di certezza di demenza e di tipo particolare di demenza, anche se unitamente agli altri dati, possono avvicinarci ad una diagnosi di forte probabilità. Ad esempio, in un caso che presenta atrofia frontale e/o temporale cerebrale alla semplice TC, una ridotta attività funzionale alla SPECT o alla PET nelle stesse aree, un'età presenile, e manifesta sintomi comportamentali o del linguaggio con una particolare evoluzione clinica, tutti questi dati citati fanno sospettare una Demenza Fronto-Temporale.

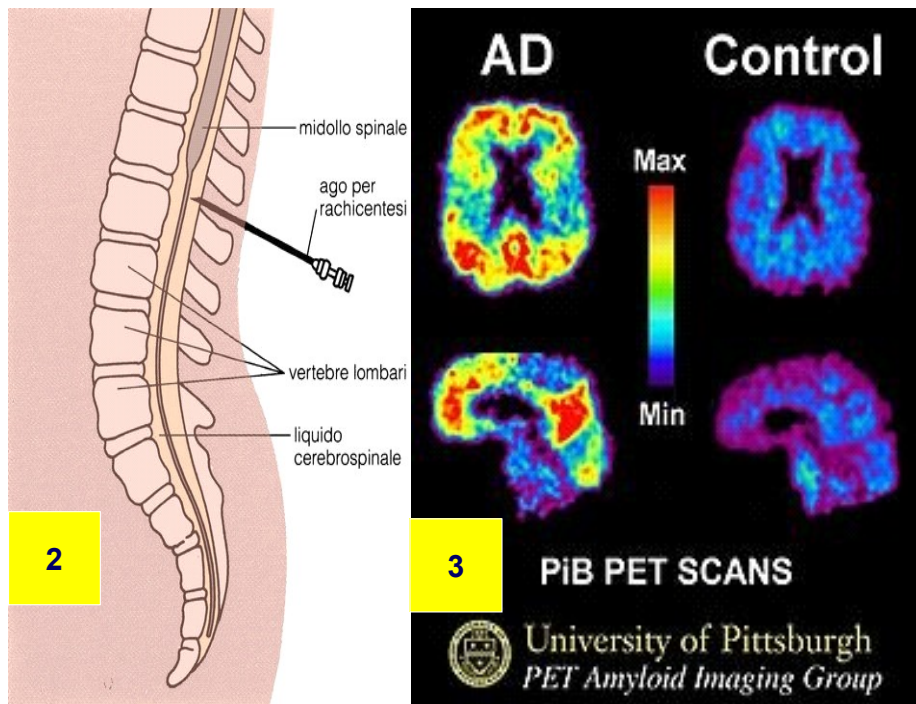
La *certezza assoluta* della diagnosi di un determinato tipo di Demenza si ottiene con l'esame autoptico (o eccezionalmente bioptico, cioè in vita...).

In verità, due delle più recenti tecnologie diagnostiche che utilizzano **Marcatore Biologici**, ma **esclusivamente per la Demenza di Alzheimer**, danno la possibilità:

- A. di procedere a una diagnosi differenziale fra Demenza di Alzheimer e altre forme di demenza
- B. di fornire inoltre l'opportunità di una diagnosi precoce (*esclusivamente, ripeto*) della Demenza di Alzheimer, con alcuni limiti.

Si tratta in breve di:

1. **un esame liquorale** (pertanto invasivo, ovvero attraverso una puntura lombare) che rivela la presenza di modificazioni dei livelli di due proteine cerebrali alterate, amiloide e tau, che rappresentano, appunto, i veri marcatori biologici della malattia
2. **un esame, la PIB-PET cerebrale**, una PET con un tracciante che mette in luce il carico del deposito cerebrale di amiloide.



Le due metodiche sono fondate, quindi, sulla presenza di beta-amiloide-42 nell'encefalo (e nel caso dell'esame liquorale anche della proteina Tau: ambedue, alterate, provocano danni neuronali degenerativi). Purtroppo, ciò avviene sia in individui con la **Malattia associata ai sintomi della Demenza di Alzheimer**, sia in altri con la "semplice" **Malattia**. Cosa vogliono dire questi due termini, Malattia e Demenza? Semplicemente, che, nel primo caso, esistono cervelli di persone con elevati livelli di deposito cerebrale di beta-amiloide-42 i quali *manifestano i sintomi clinici della Demenza*, ed altri che pur essendo nelle stesse condizioni "anatomiche" stanno cognitivamente bene (ma sono "Malati"): nel primo caso i termini Malattia e Demenza di Alzheimer coincidono, nel secondo dovremmo definire il quadro come Malattia di Alzheimer senza demenza (o Pre-Demenza Asintomatica di Alzheimer o Stadio preclinico di Demenza di Alzheimer).

La ricerca delle alterazioni dei Marcatori Biologici, oltre all'utilizzazione nelle ricerche cliniche, è consigliata nella pratica corrente 1. per confermare una Malattia di Alzheimer in fase preclinica in pazienti cognitivamente indenni (magari con forte sospetto di malattia genetica), 2. per supportare la diagnosi di pazienti con sintomi iniziali e 3. per la diagnosi differenziale rispetto alle demenze degenerative di altra natura.

Questi due esami, come si può comprendere, non sono di "semplice" esecuzione: lo studio liquorale richiede, appunto, una puntura lombare e un laboratorio attrezzato, la PIB-PET non è ancora un esame eseguibile in tutte le strutture di Medicina Nucleare. Inoltre, a livello pratico, la PIB-PET mette in risalto l'impossibilità di costruire un modello di correlazione tra quantità di beta amiloide cerebrale e prognosi di demenza alzheimeriana. Un dato illuminante proviene da uno studio su coppie di gemelli monozigoti, confrontati con gemelli eterozigoti e un campione di fratelli non gemelli (Scheinin NM et al. *Early detection of Alzheimer disease: 11C-PIB-PET in twins discordant for cognitive impairment*. Neurology 2011). In questo lavoro alcune coppie di gemelli monozigoti, sottoposti alla PIB-PET, sono risultate abbondantemente e similmente colpite dal deposito della beta amiloide a livello cerebrale, ma non condividono i sintomi clinici, ovvero: *non sempre ambedue mostrano i segni clinici della demenza, bensì solo uno dei due gemelli!* Gli eterozigoti si comportano statisticamente come i fratelli non gemelli, i quali possono rappresentare un campione di popolazione presa a caso per utilità di confronto. Per essere chiari, a costo di ripetermi: uno dei gemelli monozigoti ha i sintomi, l'altro no, malgrado abbiano un cervello similmente compromesso alla PIB-PET.

La discordanza tra deposito cerebrale di beta amiloide e presenza o meno di sintomi cognitivi conduce in definitiva a 4 riflessioni:

1. **esiste una distinzione di cui tener conto, come già scritto, fra Malattia preclinica e Malattia "conclamata"**
2. **in soggetti con la stessa vulnerabilità genetica incidono notevolmente i Fattori Ambientali acquisiti** (stile di vita in senso ampio, malattie influenti, sostanze e medicine assunte, avvenimenti ed esperienze, ecc.) che modulano l'espressione clinica genetica e del danno neurologico conseguente evidenziato dalla PIB-PET e dai marcatori liquorali. *I geni caricano il fucile ma è l'ambiente che preme il grilletto!*

3. **“I’am fine; I’m just waiting for my disease...”** (*Sto bene; sto appunto aspettando la mia malattia...*): è parte significativa del titolo di un editoriale di Neurology del 2011 (Kwon JF, Steiner RD. *I’m fine; i’m just waiting for my disease. The new and growing class of presymptomatic patients.* Neurology 2011;77:522-3) molto critico sul significato delle diagnosi presintomatiche di malattia gravi e progressive *in individui al momento sani*. Ci si chiede: **i gemelli monozigoti malati ma senza sintomi di demenza quando svilupperanno i sintomi?** Nessuno di questi esami è in grado al momento di predirlo! Magari, aggiungo, se il gemello senza sintomi vivrà a lungo, potrà manifestarli a 92 anni e, se morirà poco prima, diranno di lui che è morto “lucido” e cognitivamente integro! Ci si domanda, con giustificata vena polemica: **ha senso proporre una diagnosi quando una persona è ancora asintomatica, togliendole con anni di anticipo la possibilità di una vita serena?** Altri, tuttavia, sostengono posizioni diverse che valorizzano la responsabilità dell’individuo rispetto al proprio futuro, anche se ciò comporta un notevole stress, soprattutto a causa delle scarse possibilità attuali di cura (Trabucchi Marco e Bianchetti Angelo. *Il confine difficile tra la Malattia di Alzheimer e le altre demenze.* Psicogeriatrics 2011; 2 – supplemento).
4. In una persona che ha superato gli 80 anni, come la stragrande maggioranza dei nostri pazienti, usualmente fragile per le diverse patologie che la affliggono, non possono certamente essere proposti di routine accertamenti sofisticati come la PIB-PET, per non parlare dell’esame liquorale, invasivo, salvo in casi clinici particolari oppure per richieste sottolineate dai familiari, ma pur sempre da discutere e condividere.

Sono soprattutto i familiari dei pazienti con storia di Demenza quelli che sollevano spesso il tema del rischio personale di sviluppare la malattia: è un naturale e comprensibile atteggiamento, anche a prescindere dalle possibilità di intervento terapeutico, e richiama la necessità di una diagnostica puntuale. Ma fino a che punto? Qui entra in gioco la personalità del familiare stesso e la sensibilità del medico, il quale ha due compiti: non può omettere queste informazioni ai familiari e deve coinvolgerli nella scelta del cammino diagnostico sia per il paziente malato che, se espressamente richiesto, per il familiare asintomatico che “vuole sapere” dei suoi rischi presenti e futuri.

In conclusione, fattori genetici e ambientali sono in gioco nel determinare alcune forme di demenza. Essi agiscono, per citare solamente i quadri clinico-patologici principali, nella Malattia di Alzheimer, nelle Demenze Fronto-Temporal, in alcune forme di Demenza Vascolare, mentre appare tuttora incerto il ruolo del determinismo genetico per la Demenza a corpi di Lewy. Se per la Demenza di Alzheimer nell’ultimo decennio sono stati fatti passi avanti per avvicinarci quanto meno ad una qualche “certezza” diagnostica, permangono difficoltà quando il caso clinico fa propendere per altre forme di demenza, peraltro prive di sicuri marcatori biologici.

Tre argomenti che mi stanno a cuore:

1. I Fattori di rischio vascolare noti... e meno noti. Da un gran numero di colleghi medici risulta tenuto in poco conto il ruolo della *ipotensione arteriosa* (ovvero la “pressione arteriosa bassa”, in particolare la diastolica, ovvero la “minima”) in soggetti anziani che lamentano sensazione di stanchezza, di stordimento, di capogiri o di precario equilibrio, di “testa confusa”, soprattutto quando stanno in piedi (va chiesto esplicitamente!). In questi casi, il rilevamento di ipotensione arteriosa presente *bilateralmente*, sia da seduti o coricati che *in piedi*, o presente solo in quest’ultima posizione, potrebbe giustificare i sintomi e soprattutto impedire danni cerebrali spesso “silenziosi” sotto il punto di vista sintomatologico, almeno fino a quando, accumulati nel tempo, si paleseranno con segni di danno funzionale cognitivo, comportamentale, motorio. Tali variazioni emodinamiche sono spesso secondarie ad alcune malattie, a terapie ipotensive, a diuretici, a psicofarmaci, a disidratazione o anemia, e *creano o fanno progredire un preesistente danno cerebrale di qualsiasi natura, se non vengono opportunamente ricercate e trattate*, magari solamente con la riduzione o la sospensione della terapia sospettata, la cura dell’anemia, farmaci in alcune condizioni particolari, una normale alimentazione e idratazione – guardare o toccare la lingua per valutare se è asciutta! In anziani con stenosi dei grossi e piccoli vasi cerebrali, quindi con un ostacolo meccanico al flusso del sangue verso il cervello, queste cause sono più incisive. Sono numerosi i lavori scientifici che confermano questo dato: decenni di attenzione alla prevenzione dell’ipertensione arteriosa ci ha indotto, come classe medica, a trascurare la possibilità di un danno ischemico-emodinamico da ipotensione arteriosa. Un recente lavoro di un gruppo italiano (cfr. Poda R et al *Standing worsens cognitive functions in patients with neurogenic orthostatic hypotension.* Neurol Sci 2012. 33; 469-473) ha confermato che l’ipotensione “in piedi” (ortostatica) riduce di almeno il 20 % le prestazioni cognitive di un campione di pazienti. E infine, la pressione arteriosa andrebbe misurata a un paziente, almeno la prima volta, bilateralmente: una differenza fra le due braccia superiore a 15 mm di mercurio è indice di rischio di patologia vascolare periferica e cerebrale (Clark CE et al. *The difference in blood pressure readings between arms and survival: primary care cohort study.* BMJ 2012; 344).

2. Farmaci e Cognitività. Alcuni farmaci agiscono negativamente su un mediatore chimico del cervello decisivo per i processi cognitivi, l'**Acetilcolina**. Sono quindi degli **Anticolinergici**. Numerose sostanze farmacologiche posseggono un'azione anticolinergica e in alcune tale azione è robusta, come nel (nomi commerciali) Disipal, Akineton, Artane, Kemadrin, Tremaril, Sormodren, da non usare MAI nelle demenze, anche se associate a Parkinsonismo. Si tratta di farmaci un tempo usati per "evitare" il Parkinsonismo da Antipsicotici Tradizionali (vedi dopo: Serenase, Haldol, Clopixon, Moditen, Trilafon, ecc.) e nella stessa Malattia di Parkinson, ma oramai riservati ad un uso motivato e temporaneo nei soggetti più giovani con questa malattia, in quanto, negli anziani e/o nelle forme evolute di Malattia di Parkinson o di vari Parkinsonismi, possono aggravare o provocare i sintomi cognitivi ed anche quelli comportamentali. Altri medicamenti possiedono un'azione anticolinergica meno potente, come diversi psicofarmaci antidepressivi (Laroxyl, Anafranil, ad esempio), antistaminici, antispastici, alcuni farmaci utili o addirittura salvavita, come il diuretico Furosemide-Lasix, cardioattivi come la digitale (Lanoxin, Lanitop), anticoagulanti (Sintrom e Coumadin), cortisonici, teofillina, codeina, alcuni antibiotici, ecc. A varie dosi o associati tra loro, farmaci con queste caratteristiche, se somministrati in anziani fragili e con iniziale demenza, anche se misconosciuta o sottovalutata, anziani che si trovano nelle più svariate condizioni cliniche legate a infezioni, febbre, traumi, disidratazione, possono favorire l'insorgenza di un Episodio Confusionale (Delirium). Il Delirium è un disordine frequente e temibile, in grado di indurre, con una evoluzione a cascata oppure a circolo vizioso, un peggioramento clinico dello stato cognitivo e generale, e di accrescere il grado di invalidità e portare persino alla morte.

Alcuni lavori scientifici recenti: 1. Cancelli I et al. *Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients*. Neurol. Sci 2009; 30, 87-92. 2. Boudreau DM et al. [Concomitant use of cholinesterase inhibitors and anticholinergics: prevalence and outcomes](#). J Am Geriatr Soc. 2011 Nov;59 (11):2069-76).

3. Farmaci e Parkinsonismo. Altri farmaci possono provocare disturbi extrapiramidali a carico del movimento (EPS), negli anziani in particolare il **Parkinsonismo**, agendo sul mediatore cerebrale **Dopamina**. *Tale alterazione motoria può peraltro modificare le condizioni cognitive rallentane i processi o comunque compromettendole.*

- A. I farmaci incriminabili nei Parkinsonismi appartengono a varie classi e si somministrano per diverse malattie o sintomi: psicosi e turbe comportamentali, vomito e dispepsia, vertigini, emicrania e cefalea a grappolo, aritmie cardiache, epilessia, depressione, ipertensione arteriosa.
- B. Appare tuttora rilevante il parkinsonismo da uso prolungato nei disturbi comportamentali degli Antipsicotici Tradizionali (AT) come (cito in questo caso i nomi commerciali) Serenase e Haldol, i più impiegati, poi Entumin, Clopixon, Anatensol (non più in commercio dalla fine del 2008), Trilafon, Moditen, Largactil, Talofen (gli ultimi due provocano EPS in maniera ridotta) ed altri ancora. Tuttavia, risulta abbastanza lacunosa, ancora nel 2012, la conoscenza di Parkinsonismo determinato da quelli che mi diverto (amaramente) a chiamare *farmaci trappola*:
- C. da una lato gli AT stessi "mascherati": si tratta sia di molecole di cui non è sempre conosciuto, da parte della classe medica, l'appartenenza alla categoria degli AT (es. Levopraid e simili come Dobren, Deniban, Solian, Sereprile, poi lo stesso Plasil e simili come Randum, Geffer, Motilex ecc.), sia di combinazioni di sostanze, fra cui appunto un AT, in prodotti commerciali dai nomi spesso accattivanti e fuorvianti: Mutabon ansiolitico, Dominans, Deanxit, e poi Difmetrè, Agradil (che, come Alius e Vesalium, non è più in commercio), Torecan, Stemetil.
- C. dall'altro, molecole con strutture chimiche ed azioni diverse, come (cito la sostanza chimica e poi il nome commerciale) gli antivertiginosi Flunarizina (Flugeral, Fluxarten, Flunagen, Gradient, Issium, Sibelium...quanti nomi e conseguenti difficoltà nella raccolta dell'anamnesi per una molecola apparentemente innocente!) e Cinnarizina (Stugeron, Cynazin, Toliman); l'Amiodarone (Cordarone e Amiodar) e la Mexiletina (Mexitil), utili nelle Aritmie cardiache; l'Ac. Valproico (Depakin, Depamag) nella cura dell'Epilessia; Alfa-metil-DOPA (Aldomet) e Reserpina (poco usati da anni nella terapia dell'Ipertensione arteriosa); alcuni serotoninergici adoperati nella cura della Depressione, gli SSRI Fluoxetina (Prozac), Fluvoxamina (Maveral e Fevarin), Paroxetina (Sereupin, Daparox, Stiliden e altri nomi commerciali ...); il Litio, usato nelle Psicosi cicliche e nelle Cefalea a grappolo.

Tra le letture consigliate:

- [Bondon-Guitton E](#) et al. Drug-induced parkinsonism: a review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. Mov Disord. 2011 Oct;26(12):2226-31.
- Geraud et al. *Effect indésiderables neurologiques causés par les médicaments*. EMC Neurologia 17-161-C-10. 1999
- Gerber PE, Lynd LD. *Selective SSRI induced movement disorders*. Ann. Pharmacother. 32 (6); 692-8. 1998.
- Llau M-E et al. *Syndromes parkinsoniens d'origine médicamenteuse: expérience d'un Centre Régional de Pharmacovigilance sur dix ans*. Rev. Neurol. Nov;150(11):757-62. 1994.
- Vittorio Mapelli. *Invecchiamento e consumo dei farmaci*. Edizione Il sole 24 Ore. 2005

- Micheli F. et al. “*Flunarizine and Cinnarizine induced extrapyramidal reactions*”. Neurology 1987
- Onder G. et al. *ADE as cause of hospital admissions results from the Italian group of pharmacoepidemiology in the elderly (GIFA)*. J Am Geriatr Soc, 50:1962 – 1968; 2002.
- Schiavo F. “*Anziani fragili ed effetti neurologici indesiderati da farmaci*”. Rivista di Psicogeriatria 2007 Suppl. “*La protezione della persona fragile*” n. 2. Maggio-Agosto; 102 -107. www.psicogeriatria.it.
- Schiavo F. *Gli Anziani Fragili, il Neurologo e gli Eventi Avversi da Farmaci*. Quaderni europei del nuovo welfare. Quaderno n.16 marzo 2011. www.newwelfare.org.