Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Demenza
Data 26 febbraio 2006 alle 20:38:00
Autore R. Rossi

LA DEMENZA

Rossi:
Secondo la definizione del DSM-IV la demenza è un sindrome clinica caratterizzata da deficit cognitivi multipli con compromissione della memoria, del linguaggio, delle capacità motorie (pur in presenza di funzione motoria integra), della capacità di riconoscere oggetti e persone o agnosia (pur avendo integri gli organi di senso), delle capacità di pensiero e di organizzazione della propria vita. La sindrome provoca ovviamente una grave compromissione della vita sociale e di relazione del soggetto che finisce con il dover essere assistito e accudito nelle sue necessità personali e in tutti gli aspetti delle attività quotidiane.

Ressa:
Nella pratica quotidiana noto che è una malattia temuta persino più del cancro.

Rossi:
La demenza può insorgere a tutte le età anche se tipicamente è una malattia dell'anziano. Vengono riportate frequenze del 15% per soggetti > 65 anni e addirittura fino al 40% per pazienti > 80 anni. Tuttavia le varie casistiche danno stime molto diverse anche perché diversi sono i criteri diagnostici utilizzati e se diagnosticare la demenza nelle fasi avanzate è semplice lo è molto meno all'esordio.

Ressa:
Cominciamo a parlare della diagnosi alla quale, di solito, si perviene per segnalazione da parte dei congiunti del paziente che di solito riferiscono di comportamenti anomali.

Rossi:
Sono stati messi a punti numerosi strumenti diagnostici, tra cui il famoso "Mini Mental State Examination Test" o MMSE, che permetterebbero una diagnosi in fase abbastanza precoce.
Non è detto però che la diagnosi precoce sia necessariamente utile in sè in quanto non ci sono farmaci o trattamenti in grado di prevenire realmente il peggioramento del decadimento cognitivo.Ressa:
Questo è vero, almeno per il momento mancano farmaci davvero efficaci.
D'altra parte si deve considerare anche che una diagnosi precoce potrebbe portare ad evitare alcuni rischi connessi con il mancato riconoscimento. Si pensi per esempio al fatto di pazienti con demenze lievi-moderate che possono sperperare le loro sostanze e quelle della famiglia o provocare incidenti stradali.

Rossi:
Giusto! Questo è un aspetto rilevante che non dobbiamo dimenticare per cui acquistano importanza i sintomi di esordio che sono spesso lievi e non facili da cogliere.

Ressa:
Come esordisce la demenza?

Rossi:
L'esordio, come dicevo, può essere subdolo con sintomi sfumati come lievi deficit della memoria; qualche volta il soggetto tende a ripetere i discorsi o a non ricordare date o eventi recenti, non riesce più ad eseguire lavori complessi che prima riusciva a compiere, altre volte i sintomi iniziali sono caratterizzati da difficoltà ad orientarsi (per esempio mentre sta guidando) e gli può capitare di smarrirsi in luoghi che conosce bene, altre volte ancora mostra un certo disorientamento temporale, per cui fa fatica a ricordare il giorno della settimana o la data.

Ressa:
Mi ricordo anni fa di un paziente che era stato in vacanza al mare ed era andato a fare un passeggiata e poi non era più riuscito a trovare la pensione in cui alloggiava. I familiari lo ritrovarono la sera che vagava sulla spiaggia. Lui si è giustificato dicendo che gli era venuta voglia di "farsi un giro". Sta di fatto che nel tempo cominciarono a farsi sempre più frequenti gli episodi di perdita della memoria. Ora è in una casa di riposo, affetto da un classico quadro demenziale...Rossi:
Col tempo compaiono infatti altri sintomi. L'eloquio può diventare sempre più difficoltoso, il paziente non riesce a trovare le parole e si inceppa. Altre volte ancora la malattia può esordire con alterazioni del comportamento come sospettosità, irritabilità, indifferenza verso l'ambiente esterno.
Come accennavi, spesso sono i parenti a richiamare l'attenzione del MMG su questi aspetti, riferiscono che il loro caro non è più come prima, che ripete continuamente i discorsi o perde la memoria di quello che ha fatto anche solo poche ore prima o non riconosce i soldi o gli ambienti, spende grosse somme di danaro per acquistare oggetti inutili o che non gli servono, dimentica aperto il fornello del gas, ecc.

Ressa:

Tuttavia siccome all'inizio i sintomi possono essere intermittenti e lievi può succedere che il medico, interrogando il paziente, non riesca a focalizzare bene la situazione e talora questo porta a ritenere che i parenti siano troppo apprensivi od esagerati nel riferire i sintomi.
A me è successo più di una volta.

Rossi:
E' in queste fasi che invece si dovrebbero usare i test formalizzati per diagnosticare una patologia che solo più tardi si rivelerà in tutta la sua gravità. Questo è importante non tanto perché una diagnosi precoce permetta un trattamento più incisivo ma perché, come si diceva prima, si possono evitare possibili danni da non riconoscimento. Con il progredire della malattia poi i sintomi diventano via via più pronunciati con comparsa anche di altri disturbi come aggressività, vagabondaggio, alterazioni del ritmo sonno-veglia, deliri e allucinazioni fino ad arrivare a quadri avanzati di non autosufficienza.

Ressa:
E' possibile fare uno screening di massa ad un'età definita?
Rossi:
Uno screening generalizzato è improponibile nel contesto della MG, potrebbe generare danni per i troppi falsi positivi e comunque una recente revisione dello stato dell'arte arriva a concludere che se è vero che i test di screening possono svelare demenze allo stadio iniziale è incerta l'efficacia della terapia nel rallentarne la progressione e solo nelle forme lievi gli inibitori della colinesterasi potrebbero essere utili a qualche paziente [1].

Ressa:
Insomma uno screening generalizzato potrebbe essere persino più dannoso che utile...

Rossi:
E' invece più utile pensare ad uno screening opportunistico da attuare per esempio nei pazienti in cui si sospetta una demenza iniziale ma i MMG non sono abituati ad usare il MMSE (che pure non richiede eccessivo tempo).
E' stato proposto un questionario rapido (derivato dal MMSE) che, secondo uno studio [2], permette di escludere un deterioramento cognitivo. Il test consta di sole sei domande:
1) Ripetere in ordine le tre seguenti parole: mela, penna, tavolo
2) In che anno siamo?
3) In che mese siamo?
4) In che giorno della settimana siamo?
Se il paziente non commette alcun errore si può escludere la demenza o un deficit cognitivo
Per 1-2 errori è necessario approfondire con MMSE
Per 3 o più errori la diagnosi di deficit cognitivo è certa.
Il test è sicuramente molto semplice e adatto alla MG tuttavia è abbastanza grossolano e si potrebbe modificarlo, sulla falsariga del MMSE, chiedendo alla fine al paziente di ripetere le parole dette all'inizio. Anche così però ho il sospetto che la negatività del test non sia sufficiente ad escludere i casi iniziali caratterizzati da una sintomatologia blanda e sfumata.
Direi quindi che forse sarebbe opportuno "rimpolparlo" con altre tre semplici domande (ricavate sempre dal MMSE):
1. dove siamo, in che città siamo, in che stato siamo
2. mostrare al paziente due oggetti e chiedergli di nominarli
3. chiedere al paziente di obbedire ad ordini semplici, per esempio: prenda questa penna, tracci una croce sul foglio, rimetta a posto la penna.
Se il paziente non commette errori si può escludere con sufficiente sicurezza un deterioramento cognitivo, in caso contrario si dovrà impiegare il MMSE che permette di stratificare il paziente in normale, deficit lieve-moderato e deficit grave sulla base del punteggio raggiunto. Il MMSE si può trovare in molti testi di neurologia ma anche molti programmi di gestione informatizzata della cartella clinica ne sono provvisti.

Ressa:
Attenzione!
Nel valutare i risultati di questi test bisogna sempre tener conto della scolarità del paziente e soprattutto di eventuali deficit sensoriali (visivi, uditivi).

Rossi:
Osservazione che cade a puntino. Se non si considerano questi aspetti si corre il rischio di considerare demente un anziano solo, magari, perché ci vede o ci sente poco.

Ressa:
Va bene, siamo arrivati alla diagnosi o al suo sospetto, bisogna adesso distinguere tra le varie forma di demenza.Rossi:
Dal nostro punto di vista credo sia sufficiente dire che esistono demenze primitive e secondarie.
Tra le demenze primitive quella più nota e frequente è la demenza di Alzheimer. La causa dell'Alzheimer è sconosciuta. Nel 15-20% circa dei casi vi è familiarità ma anche nei casi sporadici si pensa vi siano delle componenti genetiche. Si ritiene che i casi ad esordio precoce siano quelli a più importante componente genetica. Nella patogenesi della malattia oggi viene data molta importanza alla proteina beta-amiloide il cui accumulo potrebbe essere la causa ultima che provoca le lesioni neuronali responsabili del decadimento cerebrale.
Altre forme di demenza primitiva come la demenza a corpi di Lewy e la demenza di Pick sono meno frequenti e conosciute. Fra le demenze primitive viene annoverata anche la demenza che accompagna il morbo di Parkinson.
Tra le demenze secondarie la più importante è la demenza vascolare in cui la compromissione delle funzioni cerebrali è legata a singoli infarti in zone importanti oppure a multipli piccoli infarti (demenza multinfartuale). Trattandosi di una malattia vascolare i fattori di rischio per questo tipo di demenza sono quelli classici: fumo, diabete, ipertensione,

ipercolesterolemia, ecc. e il loro controllo talora è in grado di rallentare l'evoluzione peggiorativa.
Altre cause di demenza secondaria sono le malattie tiroidee (ipo o ipertiroidismo), l'alcolismo, la neurosifilide, il deficit di vitamina B12, formazioni espansive cerebrali (tumori, ascessi), sindromi paraneoplastiche, le sindromi depressive, l'AIDS, ecc.

Ressa:
Come si fa a distinguere la demenza di Alzheimer da quella vascolare?

Rossi:
La differenziazione tra demenza di Alzheimer e demenza vascolare non è sempre facile. Depone per l'Alzheimer un andamento progressivo mentre nella demenza vascolare l'andamento è più spesso a scalini, intermittente, con peggioramento brusco, storia di ictus o TIA, presenza di fattori di rischio cardiovascolare e/o di malattia vascolare in altri distretti (cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica).
La TAC e la RMN possono talora contribuire alla diagnosi differenziale (specialmente se sono visibili esiti ischemici multipli magari passati clinicamente inosservati) ma tutti i sacri testi ammettono che la diagnosi di certezza di Alzheimer o di demenza vascolare può essere fatta solo con la conferma istologica (bioptica o autoptica). Esistono poi forme miste che rendono la situazione diagnostica ancora più complicata.Ressa:
Malgrado gli sforzi e le segnalazioni di atrofie selettive di varie parti del cervello, allo stato attuale dobbiamo ribadire che non si può fare diagnosi di Alzheimer con gli esami strumentali.

Rossi:
Tra gli esami da eseguire ricordiamo creatinina, glicemia, emocromo, elettroliti, TSH, dosaggio vitamina B12 e acido folico, test per l'HIV e per il treponema.
Questi test hanno lo scopo, principalmente, di escludere cause secondarie o potenzialmente trattabili di demenza (deficit di vitamina B12, tireopatie) fra cui non va dimenticata la depressione, spesso misconosciuta.
In questo senso è opportuno far eseguire anche una TAC o una RM dell'encefalo per escludere formazioni espansive. In realtà una volta escluse le cause potenzialmente trattabili con gli esami succitati è dubbio possa essere utile un ulteriore sforzo diagnostico per arrivare al sottotipo di demenza perché non vi sono reali differenze nel trattamento.

Ressa:
Parliamo un po' dei farmaci, per quello che può valere.

Rossi:
Il trattamento farmacologico della demenza si basa sugli inibitori della colinesterasi (galantamina, donezepil, rivastigmina), che sono stati oggetto di numerosi studi e valutazioni e i risultati sono incerti o interpretati in modo diverso. Recentemente è entrata in commercio anche la memantina, ma i dati disponibili sono pochi.
Al recente congresso di Baltimora sull'Alzheimer, ad un medico che chiedeva se questi farmaci fossero o no efficaci, gli esperti si sono divisi e alla fine il moderatore, per mettere fine alla discussione, concludeva che non ci sono certezze per rispondere alla domanda [29].
Una revisione della letteratura arriva a queste conclusioni: gli inibitori della colinesterasi hanno un effetto modesto ma future ricerche dovranno stabilire quanto questi effetti, misurati usando scale formali di valutazione, si traducono sul rischio di progressione e di istituzionalizzazione [4].
Un'altra meta-analisi [7] sostiene che sembrano esserci alcune differenze tra i vari farmaci usati nell'Alzheimer: gli inibitori della colinesterasi sono utili in circa un paziente ogni 12 trattati, ma causano effetti collaterali abbastanza intensi da portare alla sospensione della terapia in un caso ogni 16. Il donezepil sembrerebbe più efficace della galantamina, ma bisogna ammettere che questa affermazione deriva da paragoni indiretti perché mancano studi che abbiano confrontato direttamente i due farmaci.C'è poi lo studio denominato AD2000 [5] che si proponeva di determinare se il donezepil produce miglioramenti che ne giustifichino l'uso nel morbo di Alzheimer. In particolare sono stati considerati miglioramenti della disabilità, della dipendenza, del comportamento, dei sintomi psicologici, del ritardo nella istituzionalizzazione. Lo studio voleva inoltre determinare quali pazienti traggono beneficio dal farmaco, a quali dosi e per quanto tempo. Sono stati reclutati 565 pazienti affetti da morbo di Alzheimer lieve-moderato, randomizzati a donezepil o placebo. Non c'era alcun miglioramento, rispetto al placebo, sulla percentuale di pazienti istituzionalizzati e sulla progressione della disabilità.
Inoltre non si riscontrarono differenze significative tra donezepil e placebo per quanto riguarda i sintomi comportamentali e psicologici, i costi sanitari, gli eventi avversi, la morte, l'utilizzo di caregiver.
Anche un altro studio, che ha valutato il donezepil nella demenza vascolare [6], è arrivato a conclusioni tutto sommato sovrapponibili.
Secondo una recente revisione sistematica gli studi sugli inibitori della colinesterasi mostrerebbero debolezze metodologiche [18].

Ressa:
E il progetto italiano denominato CRONOS? Che risultati ha prodotto?

Rossi:
I risultati del progetto CRONOS [3] dimostrano che dopo 9 mesi di terapia solo un paziente su dieci mostra dei miglioramenti e se il paziente non risponde entro tre mesi è difficile possa rispondere con un trattamento più prolungato.
Per finire, ricordo che la FDA ha emanato un "safety warning" sulla galantamina usata nel deficit cognitivo lieve, per il cui approfondimento rimando alle voci bibliografiche [10,17,23].

Ressa:
Nella mia esperienza mi stupisco quando il paziente migliora.

Rossi:
Clinical Evidence (3° edizione italiana) è più possibilista e dà i seguenti giudizi: utili sui sintomi cognitivi sono donezepil e galantamina, probabilmente utili memantina e gingko biloba, da valutare caso per caso la rivastigmina.

Ressa:
Mah, mi sembra che ci siano alcune contraddizioni con i dati che hai riferito prima. Probabilmente è il solito discorso di studi e revisioni interpretate in maniera differente.

Rossi:
In ogni caso penso valga sempre la pena di fare un tentativo farmacologico, indipendentemente dalle evidenze di letteratura. Ovviamente l'esperienza del singolo conta fino ad un certo punto ma devo dire che in qualche paziente ho visto dei miglioramenti dopo l'inizio della terapia con inibitori della colinesterasi. Ricordo che attualmente per la loro prescrizione è necessario il Piano Terapeutico da parte delle UVA (Unità Valutative Alzheimer).

Ressa:
Ho sentito parlare anche del deficit cognitivo lieve, di cosa si tratta?

Rossi:
Il deficit cognitivo lieve viene definito come uno stato intermedio tra l'invecchiamento normale e la demenza. Si tratta di una situazione clinica poco ben definita in cui sono presenti alcuni deficit cognitivi ma la funzione globale è conservata. Di solito il disturbo lamentato è una perdita della memoria tanto che il sottogruppo meglio conosciuto è quello detto "sottogruppo amnesia". In realtà anche quando si tenta di definire meglio il deficit cognitivo lieve usando test specificamente studiati ad hoc si tratta di un calderone in cui finiscono soggetti normali con lievi deficit della memoria inquadrabili in un invecchiamento fisiologico, soggetti che hanno un difetto cognitivo non progressivo, altri che evolveranno con il tempo verso un vero e proprio Alzheimer o altre forme di demenza. In uno studio su oltre 700 pazienti la vitamina E non ha dimostrato di essere più efficace del placebo nel ridurre l'evoluzione verso l'Alzheimer mentre il donezepil sembra essere in grado di rallentare il decorso perlomeno nei primi dodici mesi di trattamento [13].

Ressa:
Molti anziani con demenza presentano anche disturbi del comportamento. Cosa fare?Rossi:
I disturbi del comportamento (aggressività, allucinazioni, insonnia, agitazione psico-motoria) che spesso complicano il decorso delle fasi avanzate possono venir trattati con neurolettici. Vengono sempre più usati gli antipsicotici di ultima generazione ma non vi sono prove forti che siano più efficaci degli antipsicotici classici [8], senza contare l'aumento degli eventi avversi (soprattutto cardiovascolari e infettivi), e forse della mortalità rispetto al placebo, che sembra associato all'uso di questi farmaci nei pazienti dementi [14,15,16,19, 20].
Ma ci sono anche studi osservazionali che suggeriscono che nei dementi il rischio di morte è maggiore con gli antipsicotici tradizionali che con quelli atipici [25, 26, 27].

Ressa:
Ci sono differenze tra i vari antipsicotici nel trattamento di questi disturbi comportamentali?

Rossi:
Una revisione dell'argomento conclude che le migliori evidenze ci sono per risperidone e olanzapina ma anche che l'effetto è al più modesto e controbilanciato da un aumento del rischio di ictus [9].
A conclusioni abbastanza simili arriva anche una revisione Cochrane [21] e per la verità uno studio di popolazione smentirebbe che vi siano differenze nel rischio di ictus tra antipsicotici tipici e atipici usati nella demenza [11].
Un'altra revisione infine suggerisce di usare aloperidolo o risperidone ma a dosi basse e rivalutando periodicamente la necessità della terapia [12]. E' difficile però convincere i familiari, molto provati, che non ci sono farmaci miracolosi e che la terapia potrebbe anche essere non scevra di effetti collaterali. L'esperienza pratica è che si tratta di sintomi molto difficili da controllare, non di rado altalenanti, e che la risposta, quando c'è, si presenta del tutto imprevedibile e spesso bisogna, dopo poco tempo, sostituire il farmaco con un altro per perdita di efficacia.
Del tutto recentemente è stato pubblicato un RCT su 421 pazienti dementi con psicosi o disturbi del comportamento [22], randomizzati ad olanzapina, risperidone, quetiapina o placebo: l'efficacia dei vari trattamenti (misurata come tempo necessario per la sopensione del farmaco per qualsiasi ragione) risultò simile tra i vari trattamenti. In particolare mentre il placebo veniva smesso in media dopo 9 settimane per inefficacia, gli antipsicotici venivano smessi, in media dopo 5-8 settimane, per effetti avversi; un miglioramento venne osservato nel 32% dei pazienti trattati con olanzapina, nel 29% di quelli assegnati a risperidone, nel 26% di quelli che assuemevano quetiapina e nel 21% di quelli col placebo (tali differenze non erano significative).
Clinical Evidence fornisce le seguenti indicazioni, sui sintomi comportamentali e psichiatrici: probabilmente utile la carbamazepina, da valutare caso per caso olanzapina, aloperidolo e risperidone.
Ricordo però che nel 2008 la FDA ha emanato un warning secondo il quale sia gli antipsicotici convenzionali che quelli atipici sarebbero associati ad aumentato rischio di morte se usati negli anziani con disturbi psicotici correlati alla demenza:
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124830.htm
Ressa:
Come concluderesti questi capitolo?

Rossi:
In maniera sconsolata.
In definitiva questi malati potrebbero trarre più beneficio dalla pratica di attività ricreative e intellettuali in strutture

adeguate, che però attualmente sono poco diffuse, e che dovrebbero essere gestite da personale specializzato a seguire questo tipo di malati. Uno studio ha dimostrato per esempio l'utilità della terapia occupazionale [24]. Un altro aspetto importante è l'assistenza che le istituzioni (comuni, ASL) dovrebbero dare alle famiglie che scelgono di tenere a casa il malato. Si tratta di malati molto difficili che assorbono tempo, risorse ed energie e che spesso vengono istituzionalizzati perché la struttura odierna della famiglia non è più in grado di prendersi cura di loro. L'assistenza ad un malato demente mette a dura prova la resistenza fisica e psicologica del caregiver e può portare ad una vera e propria sindrome da burn-out.
Più che di farmaci questi pazienti e i loro familiari hanno quindi bisogno di servizi efficienti di assistenza sociale. Aiutare il paziente a rimanere inserito nel suo contesto relazionale e familiare con attività occupazionali manuali e intellettuali (lavori di giardinaggio per esempio o ascoltare musica o letture o giocare a carte), di blanda attività fisica, con una terapia di gruppo che faciliti la socializzazione ed eviti al paziente di sentirsi e di trovarsi isolato ed emarginato sono sicuramente risposte da migliorare, mentre va evitata l'enfatizzazione dei farmaci che per ora, purtroppo, sembrano costituire solo una soluzione parziale.BIBLIOGRAFIA

1. US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2003; 138:927-937
2. Callahan CM, et al. Med Care 2002;40:771-81
3. Progetto Cronos: i risultati dello studio osservazionale. Bollettino di Informazione sui Farmaci 2004, 5-6:183-188
4. Trinh NH et al. JAMA. 2003; 289:210-216
5. AD2000 Collaborative Group.Lancet 2004; 363: 2105-2115
6. Wilkinson D et al.Neurology 2003; 61:479-86.
7. Lanctot KL et al. CMAJ 2003;169: 557-64
8. Lee PE et al. BMJ 2004; 329:75
9. Sink KM et al. JAMA 2005 Feb 2; 293:596-608
10.Mayor S. BMJ 2005 Feb 5; 330:276. http://www.bmj.com/content/330/7486/276.3
11.Gill SS et al.BMJ 2005 Feb 26; 330:445
12.Byrne GJ. Australian Prescriber 2005 Number 3; 28:67–70
13.Petersen RC et al. for the Alzheimer’s Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and Donepezil for the Treatment of Mild Cognitive Impairment. N Engl J Med 2005 Jun 9; 352:2379-2388
14.Focus. Bollettino di Farmacovigilanza n. 37, febbraio-maggio 2004. In: http://www.sfm.univr.it/
15.E. Wooltorton. Health and Drug Alerts. CMAJ 2002 Nov 26: 167:1269
16.E. Wolltorton. Health and Drug Alerts. CMAJ 2004 Apr 27, 170:1395
17.MedWatch. 2005 Safety alerts for drugs, biologics, medical devices, and dietary supplements: Reminyl (galantamine hydrobromide). Rockville, Md.: Food and Drug Administration, 2005. In: www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Reminyl.
18. Kaduszkiewicz H et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer disease: systematic review of randomized clinical trilas. BMJ 2005 Aug 6; 331: 321-327.
19. Singh S et al. Health and Drug Alerts. Increased mortality among elderly patients with dementia using atypical antipsichotics. CMAJ 2005 Aug 2; 173:252.
20. Schneider LS et al. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia. Meta-analysis of randomised placebo controlled trials. JAMA 2005 Oct 19; 294:1934-1943.
21. Ballard C, et al. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1):CD003476.
22. Schneider LS et al. for the CATIE - AD Study Group. Effectiveness of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Alzheimer's Disease. N Engl J Med 2006 Oct 12; 355: 1525-1538.
23.http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/reminylDDLmarch.pdf
24. Graff MJL et al. Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers: randomised controlled trial. BMJ 2006 Dec 9;333:1196
25. Gill SS et al. Antipsychotic Drug Use and Mortality in Older Adults with Dementia. Ann Intern Med 2007 Jun 5; 146:775-786
26. Wang PS et al. Risk of Death in Elderly Users of Conventional vs Atypical Antipsychotic Medications. N Engl J Med 2005 Dec 1; 353: 2335-2341
27. Schneeweiss S et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. CMAJ 2007 Feb 27; 176:627-32
28. Rabins PV et al. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Alzheimer's Disease and Other Dementias. Am J Psychiatry 164: A48 . Dec. 2007. http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/data/164/12/A48/DC2/1
29. Satolli R. L'efficacia dei farmaci per l'Alzheimer. Occhio Clinico 2004. N. 8, pag. 8.