

ACTUALITĂȚI ÎN ABORDAREA TERAPEUTICĂ A DEMENTEI ALZHEIMER

LETIȚIA VLĂDUȚIU¹, FELICIA IFTENE²

¹Centrul de Recuperare și Reabilitare Neuropsihiatrică
pentru Demență Alzheimer, Beclean, Jud. Bistrița-Năsăud

²Disciplina de Psihiatrie pediatrică, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Articolul prezintă principalele modalități de abordare terapeutică a demenței Alzheimer, începând cu aspectele legate de metodele nonfarmacologice incluzând îngrijirile paliative, extrem de importante, psihoterapeutice, cu accent pe psihoterapia cognitiv-comportamentală și meloterapie și încheind cu terapia farmacologică. Se discută terapia simptomatică, cea etiologică, noile medicamente în curs de experimentare pe animale, precum și medicația noncolinergică.

Cuvinte cheie: demență Alzheimer, medicație, psihoterapie, îngrijiri paliative.

CURRENT ISSUES IN THE MANAGEMENT OF ALZHEIMER'S DEMENTIA

Abstract

This article presents the main therapeutic approaches to Alzheimer's dementia, from issues related to non-pharmacological methods including palliative care, which is extremely important, psychotherapeutic methods focusing on cognitive-behavioral psychotherapy and melotherapy and ending with pharmacological therapy. Symptomatic therapy, pathogenic therapy, the new products undergoing animal testing and non-cholinergic medication are discussed.

Keywords: Alzheimer's dementia, medication, psychotherapy, palliative care.

Obiectivele principale ale tratamentului demenței Alzheimer (DA) vizează ameliorarea abilităților funcționale, facilitarea utilizării resurselor cognitive și reducerea dependenței față de îngrijitori. Abordarea terapeutică trebuie să fie multidisciplinară cuprinzând aspecte: medicale, sociale, psihologice, psihoterapeutice, consiliere, aspecte privind modificarea ambianței de acomodare, etc.

Există mai multe tipuri de terapii pentru persoanele cu demență: nonfarmacologice și farmacologice, vizând refacerea deficitelor neurotransmițătorilor și corectarea tulburărilor psihice/neurologice [5].

Terapia non-farmacologică

Cuprinde toate aspectele medicale, sociale, psihologice, cele privind ambianța, incluse într-un plan individual de intervenție care, la rândul lui, este format din:

plan de îngrijire, plan de recuperare și plan de integrare/reintegrare socială. Aici sunt cuprinse date privind: starea de sănătate fizică, eventuala depresie sau anxietate, durerile sau disconfortul, efectele secundare ale medicației, biografia individuală, factorii psihologici, factorii fizici de mediu, analiza comportamentală și funcțională în relație cu îngrijirea și îngrijitorii [12,19].

Planul individual de intervenție este întocmit de către o echipă multidisciplinară constituită din: psihiatru, medic de familie, psiholog, fiziokinetoterapeut, logoped, ergoterapeut, asistent social, asistent medical, infirmier, îngrijitor autorizat sau membru al familiei. Acest plan se revizuieste regulat, în medie la 3-6 luni, frecvența fiind stabilită de comun acord cu îngrijitorii. În funcție de rezultatele evaluării se decide menținerea persoanei cu demență pentru îngrijire, la domiciliu, în centre de zi sau centre rezidențiale specializate.

Îngrijirea paliativă se aplică de la diagnosticarea persoanei cu demență până la deces pentru ameliorarea calității vieții persoanelor cu demență [12,19]. Este nevoie

Articol intrat la redacție în data de: 26.03.2010

Primit sub formă revizuită în data de: 08.07.2010

Acceptat în data de: 14.07.2010

Adresa pentru corespondență: letitiavladutiu@yahoo.com

de consiliere atât pentru bolnav, cât și pentru aparținători sau îngrijitori. Pe bolnav consilierea îl poate ajuta să accepte diagnosticul, să-și construiască strategii împreună cu persoanele de îngrijire și medicul curant pentru a face față situației, pentru a-și elabora unele planuri de viitor privind: aspectele financiare, locul de îngrijire, testament etc. Elaborarea acestor strategii se face în funcție de rezultatele expertizei medico-legale psihiatrice care decide prezența sau nu a discernământului persoanei cu demență și încredințarea sau nu a tutelei îngrijitorilor/aparținătorilor [8,10,22]. Planul întocmit trebuie să asigure pacientului cu DA o viață cât mai ușoară, confortabilă, să includă sfaturi, pentru a ajuta persoana în cauză să fie independentă, să facă față activităților zilnice cât mai mult timp posibil. De asemenea, se impune includerea în acest plan a medicamentelor necesare pentru ameliorarea dispoziției (depresie, anxietate, apatie, euforie) și a problemelor comportamentale (agitația psihomotorie, agresivitate fizică/verbală și vagabondaj) [5,12].

În fazele inițiale, de mare importanță este psihoeucația membrilor familiei și a altor persoane de îngrijire, care trebuie să cunoască cât mai bine această afecțiune, să știe ce expectanțe realiste și realizabile pot avea, cum pot face față problemelor cu care se pot confrunta, pe măsură ce apar. Obiectivele tratamentului de întreținere al demenței sunt menținerea în siguranță a persoanei afectate la domiciliu cât mai mult timp posibil, asigurarea permanentă a unui suport și a unei îndrumări pentru persoanele de îngrijire, frecventarea centrelor rezidențiale.

La domiciliu se vor lua măsuri pentru adaptarea ambianței familiale, pentru a crește calitatea vieții și siguranța persoanei cu demență într-un mediu familial sigur. Camerele trebuie să fie ordonate, cu căi libere. Pentru a ajuta persoana cu demență să se orienteze se pot folosi calendare, liste, se pot plasa hârtii cu lipici sau semne cu desene în toată casa, pentru a-i veni în ajutor să-și amintească locurile în care sunt diferite obiecte, baia sau bucătăria. Este bine să se asigure o bună luminozitate prin lămpi de veghe în dormitor, în camerele de baie și pe holuri, lămpi care să fie aprinse noaptea. De asemenea se va asigura o bună stare de nutriție printr-o alimentație corectă, la timp, inclusiv gustări la ora 11 și după masa. În cazul în care persoana cu DA nu poate să utilizeze o lingură sau o furculiță se va prepara mâncarea astfel încât să poată fi servită cu degetele. Atât cât este posibil se va evita hrănirea pe tub, încurajând astfel alimentarea și hidratarea pe cale orală. Pentru tulburările de somn este indicat ca persoana cu demență să fie ținută trează și activă în timpul zilei [29].

Pentru problemele de control sfincterian (incontinență urinară și fecală) se încurajează persoana să meargă la toaletă la ore regulate, de exemplu la fiecare două ore, fie însoțită, fie doar amintindu-i-se. Toaleta și baia ar fi bine să fie marcată clar cu semne (desene, cuvinte). În cazul în care incontinența este deja instalată se poate folosi pampers sau lenjerie intimă absorbantă. La intervenția

paliativă există patru stadii de care trebuie să se țină cont pentru a ajuta persoana cu demență [5,12]. În stadiul unu (de supervizare și stimulare), performanța activităților de întreținere a casei proprii și înțelegerea afacerilor financiare lipsește. De aceea, pacientul trebuie pus sub tutelă și încurajat să-și mențină rutina activităților zilnice și pe cea a igienei personale. În stadiul doi al bolii (stadiul de intervenție), pacientul nu se mai poate întreține și nu se mai poate exprima adecvat, legat de diverse situații. Din această cauză, îngrijitorii trebuie să preia inițiativa, să îi direcționeze activitățile în vederea stimulării funcțiilor care nu au fost pierdute, incluzând: aromaterapia, stimulare multi-senzorială, utilizarea terapeutică a muzicii, dansului, terapia asistată cu animale, masaj etc. Stadiul trei este stadiul de preluare parțială a activităților de către îngrijitor. În acest stadiu, pacientul devine incapabil să efectueze independent activități de rutină, ca igiena personală ș.a., fiind capabil să efectueze doar componente ale acțiunilor cu supraveghere constantă și uneori chiar cu ajutor din partea îngrijitorilor. În stadiul patru al bolii activitățile sunt preluate total de către îngrijitor, însă nu mulți pacienți ajung în acest stadiu, deoarece survine decesul, de obicei, printr-o tulburare comorbidă [5,12].

Este preferabil ca persoanele cu demență să fie îngrijite la domiciliu. Dar pe măsură ce boala se agravează ele riscă să se rățească, motiv pentru care membrii familiei trebuie să opteze pentru internarea într-un centru specializat în tratarea demenței sau să apeleze la serviciile de nursing la domiciliu 24 de ore din 24. Acest lucru este dificil având în vedere situația financiară a fiecăruia, capacitatea emoțională și alte variabile.

Îngrijirea integrată și coordonată poate să fie aplicată după "Ghidul de Dezvoltare a Serviciilor" [19] care oferă cadrul pentru planificarea și implementarea îngrijirii primare, a îngrijirii acasă, servicii specializate pe timp de zi, adăpostire și extra-îngrijire, tehnologie de asistență, îngrijire specializată în sistem rezidențial, îngrijire intermediară și reabilitare, îngrijire în spitale generale, servicii specializate de sănătate mintală.

În ceea ce privește persoanele de îngrijire, acestea trebuie să solicite susținerea din partea membrilor familiei sau a prietenilor, să apeleze la consiliere profesională pentru a putea să depășească momentele de suprasolicitare fizică/psihică sau perioadele stresante. Este nevoie de evaluare, intervenție și sprijin practic pentru persoanele de îngrijire [19].

Terapia cognitiv-comportamentală

Obiectivele terapiei cognitiv-comportamentale vizează: reducerea simptomelor comorbide (depresie, anxietate), reducerea simptomelor psihotice, îmbunătățirea eficienței personale, a stimei de sine și reducerea autostigmatizării. Este o combinație teoretico-metodologică, fundamentată științific, a terapiei comportamentale cu terapia cognitivă, cu aplicații în patologie și sănătate, așadar

are un caracter clinic (tratarea bolilor) și un profund caracter educațional [2]. În cazul demenței Alzheimer scopul major este încetinirea maximal posibilă a declinului cognitiv și ameliorarea comportamentală.

Intervenția cognitivă poate fi abordarea corectă în cazul persoanelor cu tulburări cognitive, fiind cunoscut potențialul ei în amânarea producerii declinului cognitiv. Procesul de deteriorare cognitivă fiind ireversibil în cazul demenței, este evident de ce chiar și o amânare a acestui declin poate fi un enorm câștig. În ceea ce privește intervenția cognitivă trebuie să se facă diferența între antrenamentul cognitiv, reabilitarea cognitivă și stimularea cognitivă. În cazul persoanelor cu demență se pot utiliza doar reabilitarea cognitivă și stimularea cognitivă, deoarece acestea se adaptează foarte bine la modelul individualizat al deteriorării fiecărui subiect.

Literatura ce compară tratamentul medicamentos cu terapia de management comportamental (BMT) indică faptul că în unele cazuri BMT poate avea efect în

ameliorarea simptomelor, ca și intervenția farmaceutică simptomatică [8].

Terapia comportamentală și-a demonstrat eficiența în managementul tulburărilor de comportament (agitație psihomotorie, agresivitate fizică/verbală) și tulburări ale dispoziției afective (în principal depresie și anxietate, mai rar stări de euforie exagerată) [2,3]. Acestea pot fi schimbate prin identificarea și implicarea persoanei cu DA în activități plăcute, planificate în raport cu statusul cognitiv al individului. Psihoterapia pentru pacientul cu demență Alzheimer în stadiul inițial poate ușura simptomele de depresie, furie, negare și anxietate.

Meloterapia

Meloterapia în relațiile terapeutice este folosită ca un mod de exprimare psihologică, cognitivă, socială și fizică a nevoilor pacientului (Asociația Americană de Terapie prin Muzică). Tehnicile meloterapiei variază, folosindu-se instrumente muzicale, cântecul și improvizatia. Efectele

Tabel 1.

ANTIDEPRESIVE SSRI					
Medicament	Simptome non-cognitive	Doză Inițială	De Întreținere	Interval de Administrare	Efecte adverse
Fluoxentina (Prozac)	Apatie deosebit de severă	Sub 10mg 1x/zi dimineata	20-60mg 2x/zi	4 săptămâni	cefalee, insomnie, reacții maniace, erupții, etc.
Venlafaxina (Efectin)	Depresie; ca medicație de a doua alegere	75 mg 2/3x/zi după masă	150mg/zi doze divizate	4 zile - câteva săptămâni	Grețuri, anorexie, constipație, hiposalivație, hipotensiune posturală, etc.
Mirtazapina (Remeron)	Depresie; ca medicație de a doua alegere	15-45mg 1x/zi seara	25-45mg 1/2x/zi	1-2 săptămâni	Astenie, edeme, tulburări sanguine, creștere ponderală, somnolență, etc
STABILIZATORI AI DISPOZIȚIEI					
Trazadona (Trittico AC)	Agitație psihomotorie ca medicament de primă alegere	75-150mg 1/2x/zi	400 mg 1/2x/zi	3-4 zile	Cefalee, amețeli, hipotensiune arterială, greață, anorexie, etc.
Carbamazepina	Agitație psihomotorie ca medicație de a doua alegere	0,1-0,2g 1/2x/zi	400-800 mg 2/4x/zi	2 săptămâni	Somnolență, amețeli, diplopie, ataxie, anorexie, retenție urinară, etc.
Valproatul de sodiu	Agitație psihomotorie ca medicație de a doua alegere	10-15 mg/kg corp 2/4xzi (în doze mici)	400-800 mg 2/3x/zi	1 săptămână	Toxicitate hepatică, pancreatică, peteșii, hiperglicemie, tremur, etc.
ANTIPSIHOTICE ATIPICE (AA)					
Risperidona (Rispolept)	Halucinații, idei delirante; ca medicație de prima alegere	0,5 mg 2x/zi	2-4mg 2x/zi	4 săptămâni	Insomnie, agitație, constipație, greață, tulburări de vedere, etc.
Quetiapină (Seroquel)	Halucinații, idei delirante; ca medicație de a doua alegere	50mg 2x/zi	150-300 mg 2x/zi	3-4 zile	Astenie, hiposalivație, constipație, somnolență, hipotensiune ortostatică, creșterea transaminazelor
Olanzapina (Zyprexa)	Halucinații, idei delirante; ca medicație de a doua alegere	5mg 1x/zi	5-20mg 1x/zi	24 ore	Creșterea transaminazelor, hipotensiune arterială, diskinezie tardivă
DERIVAȚI DE BUTIROFENONĂ					
Haloperidolul	Halucinații, idei delirante; ca medicație de a doua alegere după antip. atipice	0,5-1,5mg 1/2x/zi	2.5-5mg 1/2x/zi	Se modifică în funcție de efect	Hipotensiune arterială, tahicardie, sindrom Parkinsonian
BENZODIAZEPINE					
Lorazepam (Anxiar) Oxazepam	Agitație psihomotorie ca monoterapie sau în asociație cu antipsihotic atipic	0,5-2mg 2/3x/zi	2,5 mg 1/3x/zi	Se modifică în funcție de efect	Precauție în boli hepatice și renale existente

pozitive ale meloterapiei includ ușurarea simptomelor comportamentale și îmbunătățesc calitatea vieții [30]. Meloterapia este asociată cu amplificarea interacțiunilor intrafamiliale și îmbunătățirea abilităților sociale. Muzica poate fi folosită pentru a facilita reminiscențele și a stimula memoria de lungă durată. Terapia poate îmbunătăți recunoașterea în contextul liniei melodice și verbalizarea gândurilor.

Modificarea ambianței de acomodare

Aceasta constituie o altă abordare care și-a dovedit eficiența în managementul tulburărilor de comportament la pacienții cu DA. Activitățile care în mod natural servesc ca activități recreative pot oferi și stimulare senzorială, de exemplu jocul de Bingo [12]. Bucătăria terapeutică a fost folosită pentru a sprijini programul de zi în așezămintele rezidențiale. „Bucătăria” este un mediu suportiv pentru pacient. Itemii cu potențial periculos, precum agenții de curățare și ustensilele trebuie să fie depozitate în dulapuri închise, cu acces restricționat, dulapurile să fie etichetate, mai joase, pentru un acces mai facil, colțurile mobilei rotunjite, iar podeaua să nu fie alunecoasă.

Modificarea mediului ambiental al pacientului poate include folosirea de aparate pentru a ajuta simptomele comportamentale, precum rătăcirea și neatenția. Pentru a preveni și împiedica rătăcirea, pictura murală poate deghiza o ușă, iar alarma poate emite un sunet atunci când ușa se deschide. Telefoanele specializate au numere mari și imagini pe butoanele de identificare a numerelor. În așezământul unei case de îngrijire semnele mari cu numele rezidentului pe ele și poza sunt de mare ajutor în încercarea rezidentului de a-și găsi camera. Totuși îngrijirea trebuie să ia în considerare stadiul bolii pacientului atunci când se operează schimbarea mediului, deoarece nevoile pacientului se schimbă în funcție de stadiul bolii.

Terapia farmacologică

Ținta terapiei farmacologice în DA este mecanismul patogenetic ce duce la insuficiența neurotransmițătorilor, la formarea plăcii amiloide și depozite neurofibrilare. Terapia medicamentoasă va viza atât simptomele non-cognitive cât și cele cognitive [8,18,22].

Tratament simptomatic în boala Alzheimer

Se recomandă modificarea comportamentului (agresivitate fizică/verbală, stări de agitație psihomotorie),

a dispoziției afective (stări de depresie, anxietate, apatie) și a insomniei, prin utilizarea: antidepresivelor, stabilizatorilor dispoziționali, antipsihotice și benzodiazepine.

Tratamentul etiologic în boala Alzheimer

Până acum există cinci medicamente aprobate de Food and Drug Administration (FDA) pentru tratamentul bolii Alzheimer, dar numai patru dintre ele sunt utilizate cu regularitate. Aricept-ul și Reminyl-ul sunt inhibitori specifici și rapid reversibili ai AchE, Exelon-ul este un inhibitor lent reversibil de AchE, Memantina este un antagonist ai receptorilor neuronalni la NMDA (N-metil-D-aspartat) [18]. Primul compus aprobat a fost **tacrine** (Cognex), dar are dezavantajul de a fi utilizat de patru ori pe zi și toxicitate hepatică crescută.

Inhibitorii de acetilcolinesterază se recomandă în tratamentul bolii Alzheimer forma ușoară (scor MMSE \geq 21) și moderată (scor MMSE 10-20), unde și investigațiile neuroimagingice evidențiază atrofia cerebrală predominantă la nivelul hipocampusului și a lobului temporal, existând situații în care CT-ul nu este modificat pentru vârsta pacientului [3]. Nu există date suficiente care să susțină utilizarea acestor agenți la pacienții cu formă severă (scor MMSE \leq 9).

Galantamina potențează neurotransmisia colinergică pe două căi distincte: modularea receptorilor nicotici și inhibiția acetilcolinesterazei. Potențând răspunsul receptorilor nicotici la Ach galantamina favorizează creșterea eliberării Ach în spațiul sinaptic și influențează eliberarea altor neurotransmițători: glutamat, serotonină, Gaba [9]. Scăzând degradarea Ach, crește astfel nivelul de Ach disponibil în spațiul sinaptic. Un studiu comparativ între tratamentul cu galantamina și donepezil în boala Alzheimer formă moderată (pacienți cu scor MMSE între 10 și 20), arată superioritatea galantaminei ca responsivitate în cogniție [31].

De asemenea, un alt studiu tot din 2008 arată eficiența Galantaminei în Boala Alzheimer cu tulburări cerebrovasculare, comparativ cu placebo, privitor la performanțele cognitive și comportamentale [28]. Eficacitatea rivastigminei a fost studiată la pacienți cu boala Alzheimer formă severă, comparativ cu placebo, într-un studiu pilot dublu-orb, randomizat, rezultatele arătând beneficiile globale semnificative ale rivastigminei cu ameliorarea simptomatologiei [14]. Rezultatele

Tabelul 2

Medicament	Mecanism	Doză Inițială	De Întreținere	Interval de Administrare	Efecte adverse
Donepezil (Aricept)	Inhibitor de acetilcolinesterază	5mg 1x/zi	10mg 1x/zi	4-6 săptămâni	Grețuri, vărsături, diaree, crampe musculare, anorexie
Rivastigmină (Exelon)	Inhibitor de acetilcolinesterază	1,5mg 2x/zi	6mg 2x/zi	2-4 săptămâni	Grețuri, vărsături, diaree, Pierdere ponderală, amețeli
Galantamină (Reminyl)	Inhibitor de acetilcolinesterază	4mg 2x/zi	12mg 2x/zi	4 săptămâni	Grețuri, vărsături, diaree Anorexie, amețeli
Memantina (Ebixa)	Antagonist NMDA	5mg 1x/zi	10mg 2x/zi	4 săptămâni	Agitație, incontinență, confuzie

tratamentului cu antagoniști ai receptorilor neuronali la NMDA (N-metil-D-aspartat) Memantina (Ebixa) sunt încă contradictorii.

Utilizarea unui vaccin terapeutic este preconizată pentru tratarea bolnavilor deja diagnosticați și nu profilactic (unii bolnavi dezvoltând postvaccin proces de encefalită gravă 5% [27]). În prezent este în curs un studiu cu un vaccin mai puțin toxic de tip A β [32].

Tratamente în curs de dezvoltare

În prezent se fac cercetări pe modele experimentale pe șoareci cu Xaliprodin, care ar reduce procesul de neurodegenerare, cu Tramiprosat (3APS sau Alzhemed) care ar preveni acumularea de plăci toxice și cu R-flurbiprofen-care ar reduce producția de beta-amiloid toxic în favoarea unor polipeptide mai scurte [11,18].

Terapii noncolinergice

Dintre acestea se utilizează: antioxidante (vitamina E) [25], estrogeni [17,20], medicamente hipocolesterolemizante (Statine) [14], neurotrofe (Cerebrolizin) [1,21,23,24]. De asemenea sunt în cercetare preparate extrase din plante: Ginkgo Biloba Egb761 [7] (eficiența acestuia a fost arătată prin studii clinice randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, în ameliorarea simptomelor cognitive din boala Alzheimer ușoară și moderată). Eficiența produșilor chimici de sinteză (antagoniști ai ionilor de calciu, Piracetam, Pyritinol-hidroclorat, Nicergolin) nu a putut fi încă dovedită [8]. Antiinflamatoarele nesteroidice (Indometacin, Aspirină, Ipubrofen) ar scădea riscul apariției demenței Alzheimer, dar nu există studii randomizate care să demonstreze acest lucru [19].

Bibliografie

1. Bae CY, Cho CY, Cho K., Hoon Oh. B., Choi K.G., Lee H.S., Jung S.P., Kin D.H., Lee S., Choi G.D., Cho H. and Lee H., (2000), A double blind, placebo-controlled, multicenter study of Cerebrolysin for Alzheimer's disease, *J AM Geriatr Soc.* 48:1566-71
2. David D. , (2006), *Tratat de psihoterapii cognitive-comportamentale*, Ed. Polirom, București
3. DSM IV-TR(2000) Editura Asociația Psihiatrilor Liberi din România
4. Francis-Turner L and Valouskova V., (1996), Nerve growth factor and nootropic drug Cerebrolysin but not fibroblast growth factor can reduce spatial memory impairment elicited by fimbria-fornix transection: short-term study. *Neurosci Lett.* 202:193-6
5. Franssen E.; Souren L., (2004), *Broken Connections: Alzheimer's Disease: Part II*, Informa Healthcare, UK
6. Goldsilver P. M., Gruneir M.R.B., (2001), Early stage dementia group: An innovative model of support for individuals in the early stages of dementia, *Comprehensive Rehabilitation and Mental Health Services (COTA)*, Toronto, Ontario, Canada, *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, Vol. 16, No.2, 109-114, (2001)
7. Kanowski S., Hoerr R., (2003), Ginkgo biloba extract EG 761 in dementia: intent-to-treat analyses of a 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized trial, *Pharmacopsychiatry* 36:297-303, 2003
8. Kaplan –Saddock (2005)- *Comprehensive Textbook of psychiatry*, eighth edition on CD
9. Kertesz A., Morlog,D., Light, M. Blair,M. Davidson,W., Jesso, S., Brashear,R. (2008), Galantamine in Frontotemporal Dementia and Primary progressive Aphasia, *Dementia and geriatric cognitive disorders*;2:178-185, DOI:10.1159/000113034, 14 ian 2008,
10. Legea 487/2002, Legea sănătății mintale și a protecției persoanelor cu tulburări psihice,
11. Lemaire L, Fournier J, Ponthus C, et al., (2002), Magnetic resonance imaging of the neuroprotective effect of xaliprodin in rats, *Invest Radiol* 2002;37:321-327
12. Lichtenberg P.A., Murman D.L. Mellow A.M., (2002), *Handbook of dementia, psychological, neurological and psychiatric perspectives*, Wiley and Sons INC,
13. Livitenko I.V., Odinak M.M., Mogilnaya, V. I., Emelin A. Yu., (2008), Efficacy and safety of Galantamine for dementia in Patients with Parkinson's Disease, *Department of Nervous Diseases, Military Medical academy, St Petersburg, Neuroscience and Behavioural Psychology*, Vol. 38, Nr. 9.
14. Lopez-Pousa S., Vilalta-Franch J., Hernandez B., Rapatz G., (2005), Eficacitatea rivastagminei la pacienții cu boală Alzheimer severă: un studiu pilot dublu-orb, randomizat, Hospital Santa Caterina, Girona, Spania, *Brain Aging RO*, Vol. 2, Nr. 4, 2004/ Vol.3, Nr.1, 2005.
15. Masse I, Bordet R, Deplanque d, Al Khedr A, Richard F, Libersa C, Pasquier F, (2005), Lipid lowering agents are associated with a slower cognitive decline in Alzheimer's disease, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2005;76:1624-1629
16. Masliah E, Armasolo F, Veinbergs I, Mallory M and Samuel W(1999), Cerebrolysin ameliorates performance deficits, and neuronal damage in apolipoprotein E-deficient mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 62:239-45
17. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al., (2000) Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer's Disease Cooperative Study, *JAMA* 2000;1007-1015
18. Mureșanu D.F., Buia M.R., Pinteș D., Stan A.D., (2007) *Tratatul farmacologic al bolii Alzheimer*, Clinica de Neurologie „Ion Minea” Cluj Napoca, *Revista Română de Neurologie-Vol.VI*, Nr.1, 2007
19. National Institute for Health and Clinical Excellence, (2006), *Quick reference Guide, Dementia, Supporting people with dementia and their carers in health and social care*, SCIE, UK
20. Paganini-Hill A, Henderson VW, (1996) Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease, *Arch Intern Med* 1996;156:2213-2217
21. Panisset M., Gauthier S., Moessler H. and Windisch M.,(2002), Cerebrolysin in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind placebo/controlled trial with neurotrophic agent, *J Neural Transm.* 109:1089-104
22. Predescu V.,(1998), Psihiatrie, Ed. Medicală, București
23. Ruether E., Husmann R., Kinzler E., Diabl E., Klingler D., Spatt J., Ritter R., Schimdt R., Taneri Z., Winterer W., Koper D., Kasper S., Rainer M and Moessler H., (2001), A 28-week, double blind, placebo-controlled study with Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease, *Int. Clin Psychopharmacol.*, 16:253-63
24. Ruether E., Alvarez X.A, Rainer M and Moessler H., (2002), Sustained improvement of cognition and global function in patients with moderately severe Alzheimer's disease: a double blind, placebocontrolled study with the neurotrophic agent

Cerebrolysin, Neural Transm Suppl. 265-75

25. Sano M., Salloway S., (1999), Moving from treatment to prevention in Alzheimer's disease with vitamin E and estrogen, *Psychiatric Times* 1999

26. Satou T., Itoh T., Tamai Y., Ohde H., Anderson A. J. and Hashimoto S. (2000), Neurotrophic effects of FPF-1070 (Cerebrolysin) on cultured neurons from chicken embryo dorsal root ganglia, ciliary ganglia, and sympathetic trunks, *J Neurol Transm*, 107:1253-62

27. Schenk D., Barbour R., Dunn W., et al., (1999), Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse, *Nature*, 1999; 400:173-177

28. Timo E., Serge G., Roger B., Kurz A., Hammond G., Scwalen S., Young Zhu, Brashear R., (2008) Galantamine treatment in Alzheimer's disease with cerebrovascular disease: responder analyses from a randomized, controlled trial (GAL-INT-6), *Journal of Psychopharmacology* 1-8, Sage Publications,

Los Angeles, London, New Delhi, Singapore.

29. Vecchierini M.F., (2010), Sleep disturbances in Alzheimer's disease and other dementias, *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2010 Mar; 8(1):15-23

30. Wall M., Duffy A., (2010), The effects of music therapy for older people with dementia, *St. Vincent's Hospital, Athy, Co Kildare, Ireland, Br J Nurse*, 2010 Jan 28-Feb 10; 19(2):108-13.

31. Wilcock G., Howe I., Coles H., Lilienfeld S., Truyen L., Zhu Y., Bullock I. and Members of the Gal-GBR-2 Study Group, (2003), A long-term comparison of Galantamine and Donepezil in the treatment of Alzheimer's disease, *Drugs aging* 2003; 20 (10): 777-789.

32. Wisniewski T., Boutajangout A., (2010), Vaccination as a therapeutic approach to Alzheimer's disease, *New York University School of Medicine, Department of Neurology, New York, NY, USA, Mt. Sinai, J Med*. 2010 Jan; 77(1):17-31