

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL BOLII ALZHEIMER

D.F. Mureșanu, M.R. Buia, D. Pinte, A.D. Stan

Clinica de Neurologie „Ion Minea“ Cluj-Napoca

ABSTRACT

One century after the first patient was diagnosed with Alzheimer's disease this paper wants to make a very practical review of the knowledge accumulated in the last years of clinical and experimental research in this field. The main pathogenetical mechanisms are described as well as the main tratment strategies together with the therapeutic principles guiding to results. Advantages and disadvantages are carefully put in balance to make possible a quick and yet comprehensible and complete pass towards a better understanding of this extremely problematic form of dementia.

A trecut un secol de când Alois Alzheimer a diagnosticat prima persoană cu o boală ce continuă să ridice probleme serioase medicinei. Faptul că pacienta dr. Alzheimer a dezvoltat o formă combinată de boală Alzheimer și Parkinson a constituit o predicție a constatării ulterioare că boala Alzheimer face parte dintr-un spectru de boli neurodegenerative cu multe forme intermediare și combinate. Statisticile actuale atribuie următoarele valori: boală Alzheimer 60%; boală Parkinson cu corpi Lewy 23%; demență vasculară 7%; demențe de alte cauze 10%.

Morfopatologic frapează gradul important de atrofie cerebrală comparativ cu persoanele sănătoase.

Studii imunohistochemice și ultrastructurale au indicat faptul că, în boala Alzheimer, un eveniment patogenetic precoce este reprezentat de pierderea sinaptică în hipocamp urmat de cortexul frontal, temporal, cingulat și parietal. Această pierdere precoce a sinapselor după acest pattern anatomic a fost observată și în cazul modelelor experimentale. Pierderea sinaptică duce la pierdere neuronală cu astroglioză și microglioză reactive, apariția plăcilor de amiloid și a depozitelor neurofibrilare fiind un eveniment ulterior. Pierderea sinaptică se corelează cu nivelurile de A β 42, dar nu și cu plăcile de amiloid. De asemenea, pierderea sinaptică se corelează semnificativ cu deficitul cognitiv.

Principalele mecanisme implicate în patogeniza bolii sunt:

- deficitul de pliere ale proteinelor
- excitotoxicitatea
- inflamația
- procesele apoptotic-like

DEFICITELE DE PLIERE ALE PROTEINELOR

Plierea greșită a proteinelor este implicată în patogeniza multor tulburări neurologice: boala Alzheimer, encefalopatii spongiforme transmisibile, boala Creutzfeld-Jacob, sindromul Gertmann-Straussler-Sheinker, insomnia familială fatală, boala Parkinson, boala Huntington, boli cu deficit de serpină, polineuropatia amiloidă, amiloidoza provocată de hemodializă. Toate aceste boli exprimă tablouri clinice diferite, dar au la bază același mecanism: structura proteică helicoidală α (neagregabilă, solubilă în detergenți, sensibilă la proteoliză) este transformată în structură β (cu posibilitatea de a forma structuri fibrilare, parțial rezistente la proteoliză, insolubile în detergenți non-denaturanți) și în final în agregate care se acumulează în diverse zone celulare și diverse țesuturi.

Consecința este moartea apoptotic-like a celulei, astfel încât destinul celulei depinde de eficacitatea mecanismelor celulare de corectare a defectelor de pliere și degradarea proteinelor greșit pliate:

- sistemul ubiquitin-proteazomic (cu proteinele de șoc termic și chaperoni)
- sistemul reticulului endoplasmatic (cu chaperoni din Grps – Group Of Molecular Chaperones)

Acumularea timpurie de mici agregate intracelulare de A β sunt, mai degrabă decât plăcile de amiloid, cauza pierderii sinaptice. Monomerii implicați în plasticitatea sinaptică pot fi ușor transformați în oligomeri de către mutații, ioni, toxine sau a-sinucelină cu fosfoserină 129 ducând la leziuni sinaptice. Oligomerii trec printr-un proces de formare a polimerilor ce vor fi incluși în plăci.

Tabelul 1
Principalele strategii terapeutice în demențe

SIMPOTOMATIC	MODIFICATOR AL CURSULUI BOLII	PREVENTIV
Inhibitori de acetilcolinesterază	Antioxidanți (Vitamina E, Gingko Biloba)	Antiinflamatoare
		Antihipertensive
Antiglutamatergice (antagoniști NMDA)	Neurotrofine și terapie genică cu NGF (inhibarea fosforilării APP și tau prin controlul glicogen sintetaz kinazei 3 β și CDK5/25)	Antihiperlipemice (statine)
	Intervenții în procesarea β -amiloidului ($A\beta$ -imunizare activă*, pasivă**, inhibitori de λ and β secretază	Terapie estrogenică

* Trial suspendat, noi opțiuni de imunizare cu anticorpi și imunizare cu β -amiloid nontoxic/nonfibrilar sunt în curs de dezvoltare

** Testat pe model experimental animal, imunizare subcronică pasivă utilizând anticorpi monoclonali anti- $A\beta$

La ora actuală boala Alzheimer este caracterizată de pierderea sinaptică și neuronală, iar marca patologică este reprezentată de:

- plăcile de amiloid
- depozitele neurofibrilare
- corpui Lewy (22% în formele familiale)
- reactivitatea sistemului nervos: activarea microgliei, expresia citokinelor

Patogeneza bolii Alzheimer este complexă. Factorii genetici, radicalii liberi, neurotoxinele, suportul neurotrofic, toate pot contribui la declanșarea cascadei patogenetice ce duce la insuficiența neurotransmițătorilor și la formarea de plăci amiloide și depozite neurofibrilare. Aceste două efecte sunt ținta terapiei.

Principala caracteristică clinică a bolii Alzheimer este retrogeneza: un proces prin care mecanismele degenerative inversează ordinea achizițiilor cognitive din timpul dezvoltării neuropsihice normale a individului.

Strategiile terapeutice prezente și viitoare

Strategiile terapeutice au evoluat odată cu elucidarea elementelor de etiopatogeneză a bolii și a substratelor neurobiologice (figura 1).

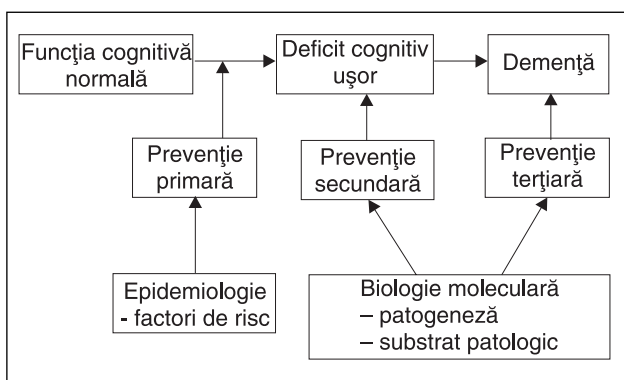


Figura 1
Strategii intervenționale în demențe

În timp ce terapia simptomatică încearcă să încalcească neurotransmițătorii deficitari, noi medicamente sunt dezvoltate pentru a opri depunerea de amiloid β 42.

ANALIZA STRATEGIILOR TERAPEUTICE

Strategiile terapeutice se clasifică în funcție de modul de acțiune și de eficacitate în:

- simptomatice (îmbunătățirea funcției cerebrale fără modificarea progresiei bolii);
- modificatoare ale cursului bolii (intervenție în evenimentele patogenetice);
- preventive (vizând apariția bolii).

Tratamentul simptomatic

Tratamentele actuale sunt în principal simptomatice, bazate pe substituția deficitului de neurotransmițător (acetilcolina). Eficacitatea inhibitorilor de acetilcolinesterază a fost evaluată prin trei simptome cheie din boala Alzheimer: capacitatea cognitivă, comportamentul și scala daily living activities, fiind raportate îmbunătățiri simptomatice de scurtă durată de până la 1 an (1).

Până acum există cinci medicamente aprobate de Food and Drug Administration (FDA) pentru tratamentul bolii Alzheimer probabile clinic, dar numai patru din ele sunt utilizate cu regularitate.

INHIBITORII DE ACETILCOLINESTERAZĂ

Acetilcolina este implicată în multiple aspecte ale cogniției, incluzând memoria și atenția.

Primul compus aprobat a fost **tacrine** (Cognex) și fost utilizat ca tratament de primă alegere (având însă toxicitate hepatică și dezavantajul de a fi administrat de 4x/zi).

Donepezil (Aricept) a fost următorul inhibitor de acetilcolinesterază aprobat de FDA și a devenit

Tabelul 2

Tratamentul simptomatic al bolii Alzheimer

Medicament	Mecanism	Doză Inițială	De întreținere	Interval de administrare	Efecte adverse
Donepezil (Aricept)	Inhibitor de acetilcolinesterază	5 mg 1x/zi	10 mg 1x/zi	4-6 săptămâni	grețuri, vărsături, diaree, crampe musculare, anorexie
Rivastigmină (Exelon)	Inhibitor de acetilcolinesterază	1.5 mg 2x/zi	6 mg 2x/zi	2-4 săptămâni	grețuri, vărsături, diaree, pierdere ponderală, amețeli
Galantamină (Razadyne)	Inhibitor de acetilcolinesterază	4 mg 2x/zi	12 mg 2x/zi	4 săptămâni	grețuri, vărsături, diaree, anorexie, amețeli
Memantina (Namenda)	Antagonist NMDA	5 mg 1x/zi	10 mg 2x/zi	4 săptămâni	agitație, incontinență, confuzie

accesibil la mijlocul anilor 1990. Este un medicament ce poate fi administrat în doză unică zilnic și nu necesită monitorizare de laborator.

Au fost desfășurate mai multe studii asupra eficacității donepezilului și cele mai multe arată o îmbunătățire modestă a funcției cognitive măsurată pe scale cum ar fi Alzheimer's Disease Assessment Scale—Cognitive Subscale (ADAS-Cog) și Clinician's Interview-Based Impression of Change (CIBIC Plus).

Medicamentul a fost aprobat pentru tratamentul bolii Alzheimer ușoare și moderate, iar durata răspunsului la tratament a fost documentată până la 52 de săptămâni. Este incert dacă beneficiul persistă mai mult, dar studiile inițiale de 24 de săptămâni au fost extinse la 52 de săptămâni.

Studiile au indicat faptul că, dacă administrarea de donepezil este întreruptă, performanța subiectului revine la stadiul dinaintea începerii tratamentului. Aceasta indică un efect simptomatic al donepezilului asupra bolii, procesele patofiziologice nefiind afectate (2).

Un alt inhibitor de acetilcolinesterază, **rivastigmina** (Exelon), a fost aprobat de către FDA. Rivastigmina este un inhibitor pseudo-irreversibil de acetilcolinesterază și butirilcolinesterază, disociind lent de enzime. Efectul rivastigminei asupra ADAS-Cog și CIBIC Plus este aproximativ același ca și al donepezilului (2).

Al patrulea inhibitor de acetilcolinesterază, **galantamina** (Reminyl, Razadyne) este un inhibitor reversibil având și o anumită activitate pe receptorii nicotini. Dimensiunea efectului galantaminei asupra ADAS-Cog și CIBIC Plus este similar cu al donepezilului și rivastigminei. Într-un singur studiu, galantamina a avut efect statistic semnificativ asupra parametrilor activities of daily living și comportamentului (2).

ANTAGONIȘTII NMDA

Memantina (Namenda) a fost recent aprobat de FDA pentru tratamentul bolii Alzheimer moderate

și severe. Acest medicament poate fi utilizat în adău la inhibitorii de colinesterază, dar nu are efect asupra proceselor fizipatologice de la baza bolii.

Aceste două clase de medicamente par a fi la fel de eficiente în ceea ce privește efectele asupra cogniției și comportamentului și au un profil similar al efectelor adverse. Costul zilnic al medicației este aproximativ echivalent. Efectele asupra funcției cognitive sunt modeste. Oricum ele constituie modul recomandat de tratament pentru boala Alzheimer ușoară și moderată.

Calitatea vieții pacienților și aparținătorilor pare a fi însă semnificativ influențată (2).

TRATAMENTUL MODIFICATOR AL CURSULUI BOLII

Vitamina E – Cercetări considerabile au indicat că leziunile oxidative sunt prezente în creierul pacienților cu boală Alzheimer. În consecință, utilizarea antioxidantilor în tratamentul bolii Alzheimer a câștigat în popularitate. Există date epidemiologice sugerând că antioxidanții ar putea fi asociați cu o incidență mai scăzută a bolii Alzheimer.

Un trial clinic de mare anvergură a fost condus pe pacienți cu boală Alzheimer moderată, acest studiu arătând că vitamina E și selegilina au fost eficiente în întârzierea progresiei bolii Alzheimer moderate. Acest unic studiu pozitiv cu vitamina E trebuie interpretat în contextul unei metaanalize recente a vitaminei E, indicând că dozele zilnice de 400 UI sau mai mult conduc la un risc crescut de deces de cauză cardiovasculară. Probabil că rezultatele negative pe sistemul cardiovascular se datorează faptului că preparatele farmaceutice conțin o singură izoformă a vitaminei E din cele 8 existente în natură (3).

TRATAMENTE VIZÂND β -AMILOIDUL

Există mai multe posibilități de a interfera cu producția și clearance-ul β -amiloidului:

- blocarea activității β și λ secretazelor
- terapia de imunizare
- terapia neuroprotectoare cu factori neurotrofici împotriva fosforilării proteinei precursoră a amiloidului și hiperfosforilării proteinei tau

INHIBITORII β ȘI λ SECRETAZELOR

Mai mulți inhibitori de λ secretază au fost identificați și pot fi utilizați în studii clinice. Oricum, consecințele toxice survin deoarece λ secretaza este esențială pentru transducția semnalului Notch pentru procesarea factorului de creștere epidermal (ErbB4) și a multor altor substrate.

Eli Lilly and Co. au dezvoltat un inhibitor funcțional de λ secretază - LY450139. Rezultatele unui studiu multicentric, dublu-orb, placebo-controlat de 12 săptămâni cu această moleculă (30 mg în doză unică zilnică) administrată ca terapie adițională la inhibitorul de acetilcolinesterază standard al pacientului a produs, la un grup limitat de pacienți, modificări măsurabile ale β -amiloidului în plasmă și lichid cefalo-rahidian, dar nu a produs nici o modificare a scorului ADAS-Cog. (4)

TERAPIA DE IMUNIZARE

În 1999 Schenk et al. (5) au imunizat împotriva β -amiloidului un șoarece transgenic care supra-exprima o formă mutantă de proteină precursoră a amiloidului, prezentând multe din caracteristicile patologice ale bolii Alzheimer. S-a demonstrat reducerea semnificativă a formării plăcilor de β -amiloid în viața adultă dacă imunizarea a avut loc la naștere. Șoarecii imunizați în decursul vieții au prezentat o reducere a progresiei bolii sugerând regresia patologiei de la bază.

Un trial clinic randomizat a fost inițiat într-un studiu de fază II multicentric internațional asupra imunoterapiei active cu vaccin împotriva β -amiloidului-42 (AN1792) plus adjuvant (QS-21) în 2001. Studiul a fost oprit în primele luni ale anului 2002 după ce a fost descoperită o meningo-encefalită subacută la aproximativ 5% dintre subiecții imunizați. În timp ce imunizarea activă a fost întreruptă, subiecții au fost urmăriți clinic și s-a sugerat că dezvoltarea unui nivel suficient de anticorpi ar putea încetini progresia bolii. În plus au fost efectuate câteva autopsii asupra unor pacienți din studiu, sugerând clearance-ul anumitor plăci amiloide. De asemenea, s-a constatat că subiecții cu niveluri mai ridicate de anticorpi au prezentat reduceri mai importante ale volumului cerebral pe

imaginile de rezonanță magnetică, indicând faptul că unele tipuri de procese de clearance al amiloidului au afectat volumul cerebral.

TERAPIA DE NEUROPROTECȚIE CU FACTORI NEUROTROFICI

Factorii neurotrofici constituie o familie ce cuprinde numeroase molecule având diverse structuri. Clasificarea lor se face în funcție de structură și efecte:

Familia Neurotrofinelor

- Nerve growth factor
- Brain-derived neurotrophic factor
- Neurotrofine: NT-3, NT-4/5, NT-6
- Cytokine neuropoietice (neurokines)
- Familia Ciliary neurotrophic factor
- Leukemia inhibitory factor și cholinergic differentiation factor
- Cardiotrofina-1
- Oncostatina M
- Growth promoter activity factor
- Tumor necrosis factor

Liganzi pentru familia de receptori ai epidermal growth factor (p185erbB2, p160erbB3, p180erbB4)

Neureguline

- Noul factor de diferențiere a heregulinei
- Acetylcholine receptor-inducing activity
- Glial growth factors

Fibroblast growth factors

Transforming growth factors: (transforming growth factor-beta)

- Glial cell line-derived neurotrophic factor
- Neurturin (omolog al glial cell line-derived neurotrophic factor)
- Persephin (identic cu glial cell line-derived neurotrophic factor și neurturin)
- Osteogenic Protein-1
- Bone morphogenetic proteins și growth differentiation factors

Insulin-like growth factors

Platelet-derived growth factor

Hepatocyte growth factor

Neurotransmițători și neuromodulatori

Serine protease inhibitors: protease nexin-1

Familia hedgehog de proteine inductoare

Proteine implicate în sinaptogeneză: agrin, laminin 2, and ARIA (ACh-inducing activity)

Neuroimmunophilins

Pigment epithelium-derived factor

Activity-dependent neurotrophic factor

Angiogenesis growth factor

Gangliozide

EFECTELE NEUROTROFICE ȘI NEUROPROTECTOARE ALE CEREBROLYSIN

În practica clinică, singurul produs conținând un amestec de fragmente active de diferiți factori neurotrofici (peptide cu greutate moleculară mică) este Cerebrolysin. Trialuri clinice recente au arătat că Cerebrolysin îmbunătățește statistic semnificativ simptomatologia la pacienții cu boală Alzheimer ușoară și moderată (6,7,8,9).

Cercetarea experimentală susține puternic efectele neuroprotectoare și neurotrofice ale Cerebrolysin pe modele experimentale de boală Alzheimer (10,11,12,13). Efectele neuroprotectoare ale Cerebrolysin se datorează reducerii producției de A β 42. Această reducere este controlată prin scăderea transportului APP la nivelul sinapsei. Se știe că doar APP fosforilat poate fi transportat în interiorul celulei. Astfel Cerebrolysin reduce fosforilarea APP prin scăderea activității CDK5 și a GSK3b. Acest mecanism a fost elucidat prin studiile efectuate de către Masliah et al. (San Diego University) (12).

NERVE GROWTH FACTOR (NGF)

Dr. Tuszynski și Dr. Irvine au prezentat rezultatele primilor pacienți tratați cu NGF prin instilare printr-o gaură de trepan cu implantarea NGF ca și terapie genică ex-vivo direct în creierul pacientului – în nucleul lui Meynert. Investigatorii au utilizat fibroblaști primari de la pacienți cu boală Alzheimer în stadiu timpuriu și au modificat genetic aceste celule să producă și să secrete NGF pentru a încerca să amelioreze pierderea de celule colinergice. Tomografia cu emisie de pozitroni a evidențiat un metabolism crescut al glucozei comparativ cu nivelul de bază, indicând un efect colinergic al NGF. Testele cognitive la 6 și 18 luni au arătat un declin mai redus decât cel așteptat, însă nici o îmbunătățire cognitivă statistic semnificativă.

TERAPIA PROFILACTICĂ

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)

Studii epidemiologice au indicat că utilizarea antiinflamatoarelor nonsteroidiene ar putea proteja împotriva dezvoltării bolii Alzheimer.

Cu toate acestea nici unul din trialurile clinice randomizate nu a fost capabil să coroboreze aceste rezultate. În plus, s-a pus problema siguranței inhibitorilor de ciclooxigenază 2 și a altor AINS. Această categorie de medicamente nu este la ora actuală recomandată nici pentru tratamentul nici pentru profilaxia bolii Alzheimer în dezvoltare.

Au existat speculații conform cărora AINS ar avea proprietăți specifice de scădere a β -amiloidului și astfel ar putea fi utile în tratamentul bolii Alzheimer printr-un mecanism alternativ.

Tratamentul cu estrogeni

Au existat anumite evidențe epidemiologice indicând că femeile post-menopauză care urmează tratament de substituție cu estrogeni ar putea fi protejate de dezvoltarea unei maladii Alzheimer. Este posibil ca estrogenii să aibă un rol neuroprotector în amânarea debutului bolii, dar datele privind utilizarea estrogenilor ca și tratament pentru boala Alzheimer nu sunt pozitive.

Un trial clinic randomizat, dublu-orb, placebo-controlat în boala Alzheimer ușoară și moderată a eșuat în a demonstra beneficiile terapiei de substituție cu estrogeni pe parcursul a 12 luni. Nu au existat modificări ale rezultatelor în acest studiu și s-a pus problema trombozei venoase profunde ca și efect advers posibil.

Un trial clinic adițional mai mic, de 6 săptămâni, a eșuat de asemenea în a demonstra beneficiile prin găsirea vreunui efect benefic pentru tratamentul bolii Alzheimer cu estrogeni. În prezent nu există date care să sugereze că estrogenii sunt utili în tratamentul bolii Alzheimer și nu sunt recomandați la ora actuală pentru acest scop. Există studii longitudinale în desfășurare privind un posibil efect profilactic al estrogenilor în reducerea riscului de dezvoltare a demenței, dar aceste date urmează să fie disponibile (14,15).

Terapia de scădere a colesterolului

Două studii clinice retrospective au indicat că există o scădere în prevalența bolii Alzheimer asociată utilizării de statine în scopul reducerii hipercolesterolemiei.

Wolozin et al. au comparat prevalența bolii Alzheimer probabile la un grup de pacienți ce au primit statine cu pacienți ce primeau medicație pentru tratamentul hipertensiunii sau al bolilor cardiovasculare. Au descoperit faptul că probabilitatea de a dezvolta boală Alzheimer a fost cu 60-73% mai redusă la grupul tratat cu statine.

Jick et al. au arătat într-o analiză caz-control că riscul demenței era cu 70% mai mic la pacienții ce utilizau statine comparativ cu pacienții cu hiperlipemie netratată sau pacienți ce primeau alte medicamente hipolipemice (fibrati, colestiramină, acid nicotinic).

Studii pe animale au relevat o asociere a producției de β -amiloid și a celei de colesterol. Depleția

colesterolului pare să inhibe căile amiloidogenice (β și λ secretazele) stimulând în schimb calea non-amiloidogenică (α secretaza).

Un alt studiu randomizat, placebo-controlat, dublu-orb, a investigat posibilitatea ca statinele să modifice metabolismul colesterolului și să reducă nivelurile de A β în lichidul cefalorahidian a 44 de pacienți cu boală Alzheimer (până la 80 mg de simvastatin zilnic sau placebo timp de 26 de săptămâni). Simvastatina a scăzut semnificativ nivelurile de A β 42 în lichidul cefalorahidian al pacienților cu boală Alzheimer ușoară, reducerea A β 42 fiind corelată cu reducerea 24S-hidroxicolesterolului.

Masse et al. a publicat un studiu demonstrând că tratamentul cu agenți hipolipemianți este asociat cu o progresie mai lentă a declinului cognitiv la pacienții cu boală Alzheimer tratați astfel. Populația de studiu a cuprins 342 de pacienți cu boală Alzheimer; 129 tratați cu agenți hipolipemianți; 105 cu hiperlipemie netratată și 108 cu profile lipidice normale.

Pe parcursul unei perioade de observație, ratele anuale de reducere (înrautățire) ale Mini Mental State Examination au fost de 1.5 puncte pentru pacienții tratați cu agenți hipolipemianți, 2.4 puncte pentru pacienții cu hiperlipemie și 2.6 puncte pentru pacienții cu profil lipidic normal.

Aceste diferențe semnificative statistic sugerează că pacienții cu tratament hipolipemiant au beneficiat de un efect pozitiv de încetinire a declinului funcției cognitive prin mijloace terapeutice independente de acțiunea hipolipemiantă. De asemenea este sugerat că lipidemia nu afectează evoluția bolii Alzheimer atâta vreme cât nu există o componentă vasculară activă separat (16, 17).

Simptomele noncognitive

Relativ puține date există despre acest subiect, dar situația este pe cale să se schimbe. Simptome noncognitive cum ar fi anxietatea, depresia și psihoză pot atârna greu pe umerii pacienților și aparținătorilor.

US Department of Health a încercat realizarea unei metaanalize care să stabilească relația între diversele terapii și întârzierea debutului sau/și încetinirea progresiei bolii Alzheimer. Agenții terapeutici au fost clasificați în trei categorii:

- agenți modifikatori ai neurotransmisiei colinergice cum ar fi inhibitorii de acetilcolinesterază;
- agenți modifikatori ai neurotransmițătorilor noncolinergici/neuropeptidelor;
- alți agenți farmacologici – au fost evaluați în trialuri clinice și pot fi prescriși pentru utilizarea clinică.

BIBLIOGRAFIE

1. Winblad B – Maintaining functional and behavioral abilities in Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Ass Disorders*, vol 15, suppl 1: 34-40, 2001
2. Santaguida P, Raina P, Booker L, Patterson C, Baldassarre F, Cowan D, Gauld M, Levine M, Unsal A – Pharmacological Treatment of Dementia, AHRQ Publication No. 04-E018-2 April 2004
3. Sano M, Salloway S – Moving from treatment to prevention in Alzheimer's disease with vitamin E and estrogen. *Psychiatric Times* 1999;
4. Siemers E, Quinn J, Kaye J, et al – Effect of LY450139, a functional gamma-secretase inhibitor, on plasma and cerebrospinal fluid concentrations A-beta and cognitive functioning in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Neurology*. 2004;62(suppl5):A174. Abstract S17.001.
5. Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al – Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999;400:173-177
6. Ruether E, Husmann R, Kinzler E, Diabl E, Klingler D, Spatt J, Ritter R, Schmidt 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.
7. Ruether E, Alvarez XA, Rainer M and Moessler H (2002) – Sustained improvement of cognition and global function in patients with moderately severe Alzheimer's disease: a double-blind, placebo-controlled study with the neurotrophic agent Cerebrolysin. *J Neural Transm Suppl*. 265-75.
8. Panisset M, Gauthier S, Moessler H and Windisch M (2002) – Cerebrolysin in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind placebo-controlled trial with a neurotrophic agent. *J Neural Transm*. 109:1089-104.
9. Bae CY, Cho CY, Cho K, Hoon Oh B, Choi KG, Lee HS, Jung SP, KimDH, Lee S, Choi GD, 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.
10. Windisch M (2000) – Approach towards an integrative drug treatment of Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl*. 59:301-13.
11. Satou T, Itoh T, Tamai Y, Ohde H, Anderson AJ 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 Neural Transm*. 107:1253-62.
12. 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.
13. Francis-Turner L and Valouskova V (1996) – Nerve growth factor and neurotrophic 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.
14. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al – Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: A randomized controlled trial: Alzheimer's Disease Cooperative Study. *JAMA* 2000; 283:1007-1015
15. Paganini-Hill A, Henderson VW – Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 1996;156:2213-2217
16. Fassbender K, Simons M, Bcrgmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, Runz H, Kuhl S, Bertsch T, von Bergmann K, Hennerici M, Beyreuther K, Hartmann T – Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:5856-5861.
17. Masse I, Bordet R, Deplanque D, Al Khedr A, Richard F, Libersa C, Pasquier F – Lipid lowering agents are associated with a slower cognitive decline in Alzheimer's disease, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2005;76:1624-1629