

TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Resumen. El objetivo final de todas las intervenciones terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer (EA) es la optimización de las funciones adaptativas y la mejoría de la calidad de vida. La estrategia general respecto al empleo de las intervenciones farmacológicas para tratar los síntomas neuropsiquiátricos en la EA es: 1) Evaluación exhaustiva de los síntomas neuropsiquiátricos presentes; 2) Establecimiento de una jerarquía de síntomas objetivos basada en las tasas de síntomas e impacto en el cuidador; 3) Identificación de los agentes adecuados para abordar los síntomas objetivos sobre la base de los factores individuales; 4) Empleo de la dosis inicial más baja posible, con una valoración gradual de las dosis; y 5) Cambio de una sola variable de fármaco a la vez. Con respecto al tratamiento de los síntomas psicóticos, la introducción reciente de nuevos agentes antipsicóticos (p. ej., risperidona) ha sustituido en gran medida el empleo de agentes antipsicóticos tradicionales (p. ej., tioridacina) en la EA. La agitación psicomotora y la agresividad pueden tratarse con una gran variedad de fármacos, entre los que se encuentran agentes antipsicóticos, anticonvulsivantes y antidepressivos. Los inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina constituyen el tratamiento de elección para los síntomas depresivos. Los inhibidores de las colinesterasas han mostrado tener un efecto positivo en pacientes con alucinaciones, ansiedad y apatía. [REV NEUROL 2002; 34: 846-50] **Palabras clave.** Anticonvulsivantes. Antidepressivos. Antipsicóticos. Enfermedad de Alzheimer. Inhibidores de las colinesterasas.

TRATAMENTO DOS SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Resumo. O objetivo final de todas as intervenções terapêuticas na doença de Alzheimer (DA) é a otimização das funções adaptativas e a melhoria da qualidade de vida. A estratégia geral para a utilização das intervenções farmacológicas para tratar os sintomas neuropsiquiátricos da DA: 1) A avaliação exhaustiva dos sintomas neuropsiquiátricos presentes, 2) O estabelecimento de uma hierarquia de sintomas objetivos baseada nas taxas de sintomas e no impacto sobre o cuidador, 3) A identificação dos agentes adequados para abordar os sintomas objetivos sobre a base dos factores individuais, 4) A utilização da dose inicial mais baixa possível com uma avaliação gradual da dose e 5) A alteração de uma só variável de fármaco de cada vez. Relativamente ao tratamento dos sintomas psicóticos, a introdução recente de novos agentes antipsicóticos (por exemplo a risperidona) suplantou em grande medida a utilização de agentes antipsicóticos tradicionais (por exemplo a tioridacina) na DA. A agitação psicomotora e a agressividade podem ser tratadas com uma grande variedade de fármacos entre os quais encontramos os agentes antipsicóticos, os anticonvulsivantes e os antidepressivos. Os inibidores selectivos da reabsorção da serotonina constituem o tratamento de eleição para os sintomas depressivos. Os inibidores das colinesterasas demonstraram possuir um efeito positivo em doentes com alucinações, ansiedade e apatia. [REV NEUROL 2002; 34: 846-50] **Palavras chave.** Anticonvulsivantes. Antidepressivos. Antipsicóticos. Doença de Alzheimer. Inibidores das colinesterasas.

Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

O.L. López^a, J.T. Becker^b

TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

Summary. Objective. To review the experience of the last twenty years in the treatment of Alzheimer's disease (AD). Methods. Literature review. Results. The neuropathological bases of AD are centered on two important pathophysiological mechanisms: 1) Structural damage (e.g., senile plaques, neurofibrillary tangles, neuronal loss, inflammatory processes), and 2) Loss of cholinergic neurons (and acetylcholine depletion) in the nucleus basalis of Meynert, which sends cholinergic projections to all areas of the neocortex, especially the temporal lobes and frontal and parietal association areas. The indemnity of this system is essential for normal cognitive functioning. At this moment, the only long-term treatment available for AD are acetylcholinesterase inhibitors (CEIs) (e.g., tacrine, donepezil, rivastigmine, galanthamine). There are being investigated several treatments that may alter the development of neurofibrillary tangles and neuritic plaques (e.g., peripherally administered antibodies against beta amyloid proteins). Nerve growth factors may have the capability of improving neuronal survival, although their form of administration remains a problem. Amelioration of oxidative stress and CNS inflammatory processes may slow down the rate of neurodegeneration. Conclusion. All suspected mechanisms of the metabolic cascade of AD have been explored with specific and non-specific treatments. Current treatments (e.g., CEIs) still have to prove that their effects can last for long periods of time. With the advent of further understanding of the neurodegenerative processes that cause AD, new treatments that may slow down the progression of the disease will be available. [REV NEUROL 2002; 35: 850-9]

Key words. Alzheimer's disease. Anti-inflammatories. Cholinesterase inhibitors. Ginkgo biloba. Treatment.

Recibido: 08.03.01. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 04.01.02.

^a Doctor en Medicina. ^b Doctor en Ciencias Médicas. Departamentos de Neurología y Psiquiatría. Escuela de Medicina. Universidad de Pittsburgh, Pennsylvania, EE.UU.

Correspondencia: Óscar L. López, MD. University of Pittsburgh School of Medicine. 3501 Forbes Ave., Suite 830. Oxford Building. Pittsburgh, PA 15213, USA. Fax: 4123 831 755. E-mail: lopezol@msx.upmc.edu

© 2002, REVISTA DE NEUROLOGÍA

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de memoria en los adultos pueden aparecer a partir de lesiones que interrumpan los circuitos que conectan las estructuras involucradas en la codificación y la recuperación de informaciones que han sido adquiridas recientemente, así como aquellos circuitos involucrados en la transferencia de información para su almacenamiento a largo plazo. La estructura más importante de este sistema es el complejo hipocampo-corteza entorrinal [1]. Otras

zonas implicadas en los procesos de la memoria incluyen la amígdala, la corteza paralímbica, los núcleos talámicos, los cuerpos mamilares, el fórnix, los núcleos hipotalámicos, el núcleo basal de Meynert (nbM) y el estriado ventral [1]. Por lo tanto, los trastornos amnésicos pueden ocurrir con lesiones en cualquier lugar de este sistema y pueden ser ocasionadas por una gran variedad de causas (p. ej., infecciones, exposición a sustancias tóxicas, medicaciones, avitaminosis, traumatismos craneales, enfermedades cardiovasculares, tumores o trastornos neurodegenerativos). Sin embargo, la enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de los trastornos amnésicos en los adultos. Ciertamente, las deficiencias focales de la memoria preceden a la aparición de la demencia [2] y los déficit episódicos (primero) y semánticos (después) de la memoria son el sello distintivo del síndrome de demencia de la EA [3]. Se ha comunicado que la EA puede afectar hasta un 10% de la población mayor de 65 años [4], y se ha calculado que, para el año 2040, 14.000.000 de estadounidenses padecerán la EA. Por lo tanto, se están realizando esfuerzos significativos para desarrollar medicamentos que puedan tratar o aliviar los síntomas de la EA.

BASES NEUROPATOLÓGICAS DE LOS TRASTORNOS COGNITIVOS EN LA EA

Aunque se desconocen las causas primarias de la EA, se han producido avances significativos en los últimos años que amplían nuestra comprensión acerca de los factores genéticos y ambientales asociados a esta enfermedad, y acerca de los mecanismos fisiopatológicos que pueden conducir a ella. Esto último constituye un aspecto crítico de la investigación porque ha ayudado a concebir terapias que pueden combatir o frenar el desarrollo progresivo de la EA, y dan esperanzas de que puedan interferir en su aparición en las poblaciones vulnerables de edad avanzada. Los cambios neuropatológicos y bioquímicos en la EA se pueden dividir en dos grupos generales: los cambios estructurales y las alteraciones en los sistemas neurotransmisores.

Cambios estructurales

Los cambios estructurales incluyen las alteraciones del metabolismo de amiloide, los ovillos neurofibrilares (ONF), las placas neuríticas (PN), la pérdida de sinapsis y la muerte neuronal, especialmente en las áreas de asociación cortical y en partes del sistema límbico. En la neocorteza, se pierden principalmente neuronas mayores, aunque se producen también algunas alteraciones en las neuronas pequeñas [5,6]. Sin embargo, es importante destacar que no todas las zonas cerebrales responden del mismo modo a la patología de la EA. El β -amiloide se acumula en zonas afectadas y no afectadas del cerebro, pero sólo produce una respuesta inflamatoria en la corteza de asociación y en las regiones límbicas, lo que conduce a la destrucción del neurópilo y a la formación de PN [7]. El proceso de la EA parece iniciarse en la corteza entorrinal, y sigue por un orden jerárquico al hipocampo, al lóbulo temporal anterior y a la corteza frontal y parietal [8-10]. El daño inicial más importante es una desconexión entre el hipocampo y la corteza entorrinal [11]. Como el hipocampo está conectado con terminales aferentes de otras zonas corticales a través de la corteza entorrinal, la lesión inicial de la EA priva al hipocampo de la información procedente de esas otras zonas corticales.

Sistemas neurotransmisores

Uno de los hallazgos más importantes en el cerebro de los pacientes con la EA es la pérdida de neuronas colinérgicas en el nbM

[12]. El nbM envía proyecciones colinérgicas a todas las zonas de la neocorteza, especialmente a los lóbulos temporales y áreas de asociación frontal y parietal, y la integridad de este sistema resulta esencial para el funcionamiento cognitivo normal. Otros neurotransmisores se ven afectados durante la EA, como la serotonina y la norepinefrina. Se especula que ambos se encuentran asociados a los síntomas de la conducta y no al deterioro cognitivo de la EA [13,14].

MECANISMOS COLINÉRGICOS

La mayoría de los estudios neuropatológicos han encontrado que la pérdida de neuronas colinérgicas tiene variaciones considerables en la EA. Existe una reducción significativa de neuronas colinérgicas en los lóbulos temporales (>75%), y una pérdida menor en los lóbulos parietal y frontal y en la región insular (40-75%), seguidas por las zonas motoras primarias y somatosensoriales (<30%) [15,16]. Los estudios bioquímicos han hallado una pérdida significativa de actividad de la acetilcolintransferasa (ChAT) cortical y de acetilcolinesterasa (AChE) en los pacientes con EA [17]. La ChAT se encuentra sólo en las neuronas colinérgicas presinápticas, mientras que la AChE se encuentra en las vías colinérgicas presinápticas y postsinápticas [18]. Las reducciones mayores de enzimas colinérgicas tienden a ocurrir en las zonas corticales, especialmente en las zonas del lóbulo temporal. Resulta interesante que, mientras hay una reducción significativa de la densidad de los receptores nicotínicos [19,20], la densidad global de los receptores muscarínicos (M) permanece relativamente estable. Sin embargo, la densidad del receptor muscarínico M2 parecía encontrarse disminuida [21]. Se cree que este último se encuentra principalmente en el botón presináptico y puede servir para realizar una función autorreguladora. En cambio, los receptores M1 se encuentran fundamentalmente en el lado postsináptico y su densidad se mantiene estable durante la EA. Sin embargo, su función podría estar alterada. La densidad de los receptores M3 es normal o está aumentada (sobrerregulados) [22].

TERAPIA FARMACOLÓGICA PARA LA COGNICIÓN ***Compuestos que pueden modificar los cambios estructurales*** ***Las placas neuríticas y los ovillos neurofibrilares***

La comprensión de la patología molecular y de la alteración de la neurotransmisión ha conducido a los investigadores a delinear varios enfoques terapéuticos para la EA. Se han sugerido compuestos que pueden modular el procesamiento de la proteína β -amiloide por medio de la inhibición de la actividad de las secretasas (en las PN) [23] o la prevención de la agregación de amiloide [24], o que pueden inhibir las cinasas/fosfatasa que participan en la hiperfosforilación de las proteínas tau (en los ONF) [25,26]. Un enfoque nuevo de interés son los anticuerpos administrados periféricamente contra las proteínas β -amiloide en el sistema nervioso central [27,28]. Este tratamiento, que tiene una eficacia probada en modelos animales [29,30], tuvo que interrumpirse en seres humanos debido a los efectos secundarios. No obstante, se cree que este tipo de tratamiento todavía sigue siendo prometedor.

Inflamación

Hay muchas evidencias que señalan que los mecanismos inflamatorios contribuyen a la patología de la EA: 1. Estudios demográficos han mostrado que el empleo de esteroides y de fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) reducen el riesgo de con-

traer EA [31,32]; 2. Citocinas inflamatorias, proteínas que forman parte de la cascada del complemento, α -1-antiquimotripsina y células gliales activadas se asocian a la presencia de las PN [33,34], y se ha sugerido que el proceso inflamatorio es necesario en el metabolismo de la placa amiloide [35]; 3. Los marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva y el factor de necrosis tumoral alfa aumentan en el suero de los pacientes dementes [36,37]. Existen actualmente varios ensayos que investigan si las medicaciones antiinflamatorias pueden demorar el comienzo de la EA. Un estudio doble ciego comparativo con placebo llevado a cabo en un número reducido de pacientes mostró que la indometacina, un AINE que penetra en la barrera hematoencefálica, mejoró la función cognitiva en los pacientes con EA después de un seguimiento de seis meses [38]. Sin embargo, dos ensayos clínicos recientes mostraron que ni la prednisona [39], ni el diclofenac/misoprosol [40] mejoraron la función cognitiva en los pacientes. Se están llevando a cabo en la actualidad estudios con inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX2), que ocasionan menos efectos secundarios que los AINE tradicionales y los esteroides. La COX2 es una enzima clave en la síntesis de los prostanoideos, y además de su efecto antiinflamatorio, parece modular el estrés oxidativo provocado por el amiloide [41,42]. Otros fármacos que modulan los procesos inflamatorios propuestos para el tratamiento de la EA son los medicamentos contra la malaria [43] y la colchicina [44]. Esta última tiene también una actividad antiamiloide [45], y además parece tener una acción bloqueadora del receptor del ácido γ -aminobutírico [46].

Estrógenos

Varios estudios indican que los esteroides ováricos desempeñan un papel crítico en los procesos de la memoria de los individuos sanos y en la EA: 1. Estudios experimentales han hallado que los estrógenos y las progestinas estimulan la sinaptogénesis en el hipocampo de los modelos animales [47] y modulan el sistema colinérgico [48]; 2. La ovariectomía y los niveles de 17- β -estradiol modulan los niveles de β -amiloide en el cerebro humano [49]; 3. Los estrógenos aumentan la activación de los lóbulos parietales superiores y reducen la activación en los lóbulos parietales inferiores y en el lóbulo frontal derecho durante el almacenamiento de material no oral en los estudios de exploración por neuroimágenes funcionales [50]; 4. Estudios demográficos han hallado que mujeres posclimáticas que han recibido terapias de sustitución de estrógeno (TSE) corren menos riesgo de contraer la EA [51,52]; 5. Las TSE pueden mejorar la respuesta al tratamiento con los inhibidores de las colinesterasas (ICE) [53]. Sin embargo, dos estudios comparativos con placebo han mostrado que las TSE no modificaron el curso y la progresión de la EA [54,55]. Por lo tanto, la evidencia de que disponemos en este momento sugiere que las TSE pueden demorar la aparición de la EA (aunque esto necesita ser confirmado por medio de estudios prospectivos), y no producen ningún efecto sobre su curso una vez que la enfermedad es clínicamente evidente.

Factores de crecimiento neuronal (FCN)

Parece ser que los FCN están disminuidos en las neuronas colinérgicas del nbM [56,57], lo que sugiere una falta de sustento trófico para esta población neuronal específica [58]. Además, estudios experimentales han mostrado que se puede reducir el daño en el hipocampo de los modelos animales mediante compuestos de FCN [59] y que la administración intraventricular de FCN en pacientes con EA puede mejorar la función cognitiva

[60,61]. Sin embargo, el problema principal del empleo de compuestos de FCN es que la mayoría de ellos no pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Por lo tanto, el uso de FCN en la EA continúa siendo un campo de experimentación hasta que se encuentren formas nuevas de administración [62]. Desafortunadamente, los resultados preliminares del estudio de fase II llevado a cabo con leteprinim, un FCN, fueron negativos (véase Alzheimer's Association Webpage: www.alz.org). No obstante, algunos investigadores han propuesto el uso de otros agentes orales que pueden aumentar la actividad de los FCN, como la idebenona y la propentofilina. Otros compuestos neurotrópicos, como el monosialogangliósido GM-1 no han dado muestras de ser eficaces en los pacientes con EA [63].

Modulación de los sistemas neurotransmisores

Síntesis de acetilcolina (ACh)

El botón presináptico colinérgico contiene la enzima ChAT, que toma el acetyl-CoA de la mitocondria y la colina a través de un sistema de absorción de alta afinidad para elaborar ACh. La ACh se concentra en vesículas y es transportada a la membrana presináptica para ser liberada después de la despolarización. La ACh se esparce a través de la hendidura sináptica y estimula el receptor colinérgico postsináptico. Entonces su actividad se detiene con hidrólisis de acetato y colina por AChE, que se encuentra presente en las membranas pre y postsinápticas. Por lo tanto, la administración de ICE prolonga la semivida de la ACh. La AChE sólo se encuentra presente en el cerebro y en los glóbulos rojos. Las esterasas no específicas (pseudocolinesterasa, butirilcolinesterasa) se encuentran presentes en la periferia, especialmente en el tracto gastrointestinal, y se piensa que son responsables de muchos de los síntomas gastrointestinales de los pacientes que toman ICE.

Inhibidores de acetilcolinesterasa

Durante varias décadas, se han publicado trabajos que muestran que se puede modular la actividad del sistema colinérgico, especialmente mediante el empleo de los ICE. Estudios experimentales han mostrado que la fisostigmina (agonista colinérgico e inhibidor de la acetilcolinesterasa) puede aumentar el rendimiento de la memoria [64], y los efectos de la escopolamina (antagonista colinérgico) sobre el sistema nervioso central pueden ser revertidos con fisostigmina [65,66] en los individuos que no están afectados por la demencia. Por lo tanto, según estos trabajos experimentales y el hecho que la ACh es el neurotransmisor más afectado durante la EA, ha sido posible el desarrollo de los ICE como línea principal de tratamiento de la EA. Ciertamente, en 1986, Summers et al [67] demostraron que el empleo a largo plazo (durante 12 meses) de la tacrina pudo mejorar la función cognitiva en los pacientes con EA. En 1993, la Food and Drug Administration (FDA, según las siglas en inglés de la Administración para los Alimentos y los Fármacos) de los Estados Unidos aprobó este medicamento como primer tratamiento paliativo de la EA [68]. En años recientes, se han aprobado otros tres ICE: el donepecilo [69], la rivastigmina [70] y galantamina [71]. Resulta interesante que, aunque uno de los primeros enfoques del tratamiento de la EA fue la administración de betamecol intraventricular (agonista colinérgico), los resultados de estos estudios sólo han mostrado mejorías cognitivas mínimas con aumento de la sintomatología depresiva [72,73].

Los ICE son tipos distintos de agentes. Por ejemplo, la fisostigmina es un carbamato; la tacrina y la velnacrina son acridinas; el donepecilo es una piperidina; la rivastigmina y la eptastigmina son

carbamatos; el metrifonato es un organofosforado y la galantamina es un alcaloide fenantreno [74]. También difieren en el enlace químico que forman con AChE. La tacrina, la velnacrina y el donepecilo son inhibidores de alta afinidad y el metrifonato es un inhibidor irreversible. Se ha comunicado también que la galantamina es un modulador alostérico de los receptores nicotínicos [74]. Además de la mejoría cognitiva, parece que los ICE mejoran los síntomas psiquiátricos de los pacientes [75]. Esto parece estar mediado a través del aumento del nivel cortical de ACh o de la inhibición de monoamina oxidasa A y B, o de ambos [76].

Estudios experimentales en modelos animales [77] y en seres humanos [78] han mostrado que los agonistas muscarínicos M1 selectivos pueden mejorar la función cognitiva (p. ej., la xanomelina, la oxotemorina, la milamelina, la arecolina) [79-81]. Estudios doble ciego comparativos con placebo han mostrado que la xanomelina mejora la función cognitiva en los pacientes con EA [82-84]. Sin embargo, este compuesto parece tener un mejor efecto sobre los síntomas psiquiátricos que sobre la función cognitiva [84]. En cambio, otros agonistas muscarínicos [85] y nicotínicos (por el método transdérmico) [86] no han mostrado eficacia en los pacientes con EA.

Otros compuestos colinérgicos

Se han propuesto una gran variedad de terapias para mejorar la actividad colinérgica en los pacientes con EA. La administración de colina y lecitina aumentan la disponibilidad de colina, pero los tratamientos de suplementación alimentaria no han mejorado la función cognitiva en los individuos afectados por la EA [87-94]. Es interesante señalar que, a pesar de los resultados negativos con el empleo de estos compuestos, ha habido varios estudios que han utilizado colina o lecitina asociadas con otros tratamientos para la EA. Ciertamente, uno de los primeros estudios que demostraron la eficacia a largo plazo de las ICE utilizaron tacrina asociada con lecitina [67]. Sin embargo, es importante observar que los ensayos con fármacos modernos no utilizan ningún complemento dietético.

La citicolina o CDP-colina, que se descompone en colina y citidina al penetrar en el organismo humano, parece promover la biosíntesis de la ACh, estimula la transmisión sináptica al facilitar la formación de membranas y atenúa la liberación del ácido araquidónico (efecto neuroprotector) [95-97]. Existen algunos estudios que han mostrado que esta medicación mejora la función cognitiva en los individuos sanos [98], en la EA [99] y en la enfermedad cerebrovascular [100]. Sin embargo, los datos actuales se limitan a estudios breves y parece ser que este compuesto tiene una mejor eficacia en la enfermedad cerebrovascular que en la EA [101]. La 4-aminopiridina es otro fármaco que estimula la liberación de ACh pero no ha dado muestras de mejorar la función cognitiva en los pacientes con la EA [102].

Agonistas de catecolamina

Debido a que los estudios clínicos han hallado que el sistema noradrenérgico se encuentra involucrado en el proceso de aprendizaje [103] y que los estudios neuropatológicos han hallado pérdida de neuronas adrenérgicas en los cerebros de pacientes con EA [103,104], se ha pensado que los agonistas adrenérgicos pueden mejorar la función cognitiva en los pacientes con esta enfermedad. Sin embargo, estudios llevados a cabo con receptores agonistas alfa 2 (clonidina) han mostrado resultados negativos [105]. De manera similar, los primeros estudios del uso de psicoestimulantes (anfetaminas) en individuos de edad avanzada con afectaciones cognitivas no han dado muestras positivas [106].

Compuestos que modulan el estrés oxidativo

Hay una cantidad de mecanismos que protegen el cuerpo humano del daño causado por los radicales libres, como la superóxido dismutasa y las catalasas y el glutatión reducido. Se producen daños en los tejidos cuando se pierde el equilibrio entre estos mecanismos. Como el daño por los radicales libres aumenta con la edad, y existe alguna evidencia del aumento de la peroxidación de los lípidos en los casos de EA [107], el empleo de una medicación que pueda modular el estrés oxidativo ha sido un paso lógico para el tratamiento paliativo de la enfermedad. Lo que es más importante, la mayoría de los compuestos que pueden modular el estrés oxidativo pueden tener también efectos en otros pasos metabólicos que conducen a la pérdida de neuronas.

Acetil-L-carnitina (ALC)

El ALC, que es estructuralmente similar a la ACh, desempeña un papel fundamental en el metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y los aminoácidos, y estimula las funciones de las sustancias reactivas *scavenger* (sustancias que reaccionan con y eliminan determinadas moléculas, radicales, etc.) naturales para reducir los radicales oxidados [97]. Estudios llevados a cabo con grupos pequeños de pacientes mostraron que el ALC mejora la función cognitiva [108,109]. Sin embargo, un estudio multicéntrico de ALC comparativo con placebo, realizado durante un año con pacientes con EA, mostró que aquellos que fueron tratados con ALC progresaron al mismo ritmo que los usaron placebo. No obstante, en un análisis secundario por grupo etario que comparó la aparición temprana de la EA (<65 años) con la aparición tardía (>66 años), mostró que aquellos con aparición temprana en tratamiento con ALC tendían a progresar más lentamente que los pacientes con aparición temprana y que usaron placebo [110].

Vitamina E

Un trabajo llevado a cabo por el Alzheimer's Disease Cooperative Study (Estudio Cooperativo de la Enfermedad de Alzheimer) con dos antioxidantes, α -tocoferol (vitamina E) y selegilina, mostró un posible efecto positivo de la vitamina E en la EA [111]. Los autores hallaron que el tiempo para alcanzar los objetivos secundarios (muerte, ingreso a una residencia o pérdida de la capacidad para realizar dos de las tres actividades de la vida cotidiana en la escala de puntuación clínica de la demencia) era más largo en los casos de los pacientes que tomaban vitamina E que en aquellos que tomaban selegilina, ambos fármacos o placebo. Sin embargo, el uso de vitamina E o selegilina no modificó el deterioro cognitivo. Estos fármacos fueron seleccionados para el estudio porque la vitamina E es un *scavenger* de radicales libres que limita la peroxidación de los lípidos en las membranas [112] y la selegilina inhibe la desaminación oxidativa. Resulta interesante que los estudios preventivos hayan mostrado que la combinación de las vitaminas E y C puede reducir el riesgo de contraer demencia vascular, pero no EA [113]. Es importante destacar que el tema sobre el uso de vitaminas en demencia no está terminado. Hacen falta estudios que confirmen independientemente estas observaciones.

Inhibidores de monoamina oxidasa B (MAO-B)

Hay varios trabajos que encontraron que la selegilina (L-deprenil), inhibidor selectivo de la MAO-B con actividad antioxidante, mejora la función cognitiva [114,115] y la conducta en los pacientes con EA [116]. Sin embargo, otros estudios no han confirmado estos hallazgos [117]. La milacemida, otro inhibidor de la

MAO-B y profármaco de la glicina, no ha dado muestras de eficacia en el tratamiento de la EA [118].

Idebenona

Se trata de un derivado de la benzoquinona que se comercializa actualmente en Europa, Asia y América del Sur [119]. Estudios experimentales han mostrado que la idebenona aumenta el metabolismo de la glucosa en el cerebro [120] y que mejora los déficit neurológicos después de ocurrido un ictus cerebral [121,122], probablemente a través de un mecanismo antioxidante [123,124] y del aumento de los niveles de los FCN en el cerebro [125,126]. Estudios comparativos con placebo han mostrado que la idebenona mejora la función cognitiva en pacientes con la EA, incluso después de un año de seguimiento [127,128]. Sin embargo, hay necesidad de examinar más esta medicación con estudios multicéntricos y comparativos con placebo para determinar sus efectos posibles en la función cognitiva, especialmente cuando se asocian a inhibidores de la colinesterasa.

Propentofilina

Se trata de un derivado de xantina, y un inhibidor fosfodiesterasa de la reabsorción de adenosina, que modula la activación y mejora la función de las células gliales [129-131]. Además, estudios experimentales han mostrado que la propentofilina aumenta la síntesis de los FCN [132]. Estudios comparativos con placebo han mostrado de la propentofilina mejora la función cognitiva en la EA [133] y en la demencia vascular [134,135].

Agentes neuroprotectores

Existen varias líneas de investigación que sugieren un curso común para el daño neuronal en los trastornos neurológicos [136]. Una noxa puede activar los canales operados por receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), lo que ocasiona una afluencia excesiva de calcio dentro de las células y conduce al daño neuronal. Esto acarrea una liberación de glutamato (activador de los receptores de NMDA) y el ciclo continúa causando un mayor daño neuronal, que es irreversible. Por lo tanto, estos compuestos se han recomendado también para tratar la demencia vascular y el derrame cerebral [137], los déficit cognitivos provocados por el virus de la inmunodeficiencia humana [138] y otros trastornos neurológicos [139].

Como se considera que los depósitos de amiloide pueden activar el receptor de NMDA, se ha propuesto que los bloqueadores de los receptores de NMDA pueden evitar la muerte de las células neuronales en la EA. La menantina es un bloqueador no competitivo de los receptores de NMDA y modulador del sistema glutamatergico [140,141]. Sin embargo, los ensayos clínicos han mostrado que la menantina sólo resulta eficaz en las etapas tardías de la EA [142]. La D-cicloserina (un antibiótico) es otro bloqueador de receptores de NMDA [143]. Algunos estudios experimentales han mostrado que este antibiótico puede mejorar la función cognitiva en la EA [144], mientras que otros no [145].

Como la afluencia de calcio es un paso crítico para que se produzca daño neuronal, se ha propuesto que los bloqueadores de los canales de calcio pueden resultar útiles en el tratamiento de la EA [146]. Estudios en pequeña escala han hallado que la nimodipina puede mejorar la función cognitiva en la EA [147] y que tiene eficacia limitada en la demencia vascular [148].

Agentes nootrópicos

Derivados cíclicos del ácido γ -aminobutírico han sido considerados tratamientos potenciales de la demencia (p. ej., piracetam,

pramiracetam, aniracetam, oxiracetam). Estos agentes se conocen como nootrópicos, lo que quiere decir que 'actúan sobre la mente'. Su mecanismo de acción no queda claro, aunque estudios experimentales en animales de laboratorio sugieren que estimulan la síntesis y la liberación de Ach [149-152]. El prototipo de todo el grupo de agentes nootrópicos es el piracetam y algunos estudios han mostrado beneficios a corto y largo plazo con este compuesto en pacientes con EA [153,154], especialmente en las funciones de la atención y de la memoria [155]. Oxiracetam, análogo hidroxilado del piracetam, puede mejorar la función cognitiva en la EA y en la demencia vascular [156,157], aunque esto no ha sido confirmado por otras fuentes [158]. No existen estudios multicéntricos comparativos con placebo de los agentes nootrópicos.

MEDICINA ALTERNATIVA BASADA EN HIERBAS

Hay un aumento considerable del uso de medicinas basadas en hierbas en la neuropsiquiatría [159], y la que se usa con mayor frecuencia es el *Ginkgo biloba* [160]. Se estima que más de diez millones de personas tomaron *G. biloba* en los Estados Unidos en el año 1998 [161]. Es muy importante conocer que en este país se considera que el *G. biloba* es una preparación basada en hierbas y que se regula como suplemento dietético. Por lo tanto sus fabricantes no están obligados a cumplir con todo el proceso de aprobación estricto que la FDA ha establecido en el caso de los fármacos. Además, no hay ningún control sobre el contenido de los ingredientes activos de cada preparado.

Los componentes principales de *G. biloba* son los flavonoides y terpenoides, y estudios experimentales en animales de laboratorio han mostrado que estos compuestos actúan como *scavengers*, son antagonistas del factor de activación de plaquetas, proporcionan protección a las membranas, aumentan los niveles de ácido γ -aminobutírico y de descarboxilasa glutámica, y aumentan la población de receptores muscarínicos [162-164]. Existen numerosas publicaciones que han hallado una mejoría cognitiva en el tratamiento de la EA con *G. biloba* [165-170] y unas pocas han notificado falta de eficacia [171]. La mayoría de estos estudios no utilizaron las actuales medidas estandarizadas para determinar la mejoría cognitiva y se han llevado a cabo en poblaciones mixtas. Una revisión reciente de los estudios acerca de *G. biloba* concluyó que los datos actuales son limitados e poco concluyentes, y recomendó la realización de estudios adicionales [160]. En este momento, en los Estados Unidos se está realizando un estudio acerca de la prevención de la EA con *G. biloba*. Un estudio comparativo con placebo, y que fue sumamente publicitado, mostró que los pacientes que tomaron *G. biloba* no mejoraron en sus funciones cognitivas durante un período de seis semanas de seguimiento [172]. A pesar de que éste fue un estudio muy bien diseñado, el tiempo de seguimiento fue extremadamente corto y por lo tanto estos resultados no despejan completamente la duda que existe sobre el efecto de este compuesto en la EA.

OTROS TRATAMIENTOS

Prácticamente todos los mecanismos sospechosos de desencadenar la cascada patológica de la EA han sido explorados con tratamientos específicos e inespecíficos. Los primeros enfoques del tratamiento de la demencia se basaron en la premisa de que ésta era una forma de 'enfermedad vascular' y se propusieron varios 'vasodilatadores' cerebrales para su tratamiento (p. ej., papaverina,

ciclandelato, nafronil, isoxuprima, vincamina, hidergina). Este enfoque 'vascular' del tratamiento de la EA ya no es válido y ninguno de estos compuestos dio muestras de eficacia [173]. De manera similar, los tratamientos con oxígeno hiperbárico no han mostrado evidencias de mejoría cognitiva [174].

Debido a que los neuropéptidos (p. ej., vasopresina, hormona adrenocorticotrópica) y las enzimas dependientes de tiamina se ven reducidos en los cerebros de los pacientes con EA [175-177], se propuso el empleo de estos compuestos en su tratamiento [178-181]. En el tratamiento de la EA también se ha probado la naloxona, antagonista opioide que tiene el efecto de facilitar las tareas de la memoria [182]. Todos estos enfoques han tenido resultados negativos.

Las primeras observaciones sugirieron que la exposición al aluminio podía aumentar el riesgo de EA [183] debido a un posible aumento de la formación de OFN [184] y debido a su toxicidad directa sobre las neuronas y los astrocitos [185]. Sólo hubo un estudio que utilizó desferroxamina intramuscular, agente

quelante, en un ensayo doble ciego en paralelo y comparativo con placebo, durante un período de dos años en pacientes con EA [186]. Aunque parecía que la tasa de deterioro era más lenta en el grupo tratado, la metodología de este estudio resultó ser controvertida.

CONCLUSIÓN

El objetivo del tratamiento de la EA es prevenir, frenar o invertir el desarrollo del proceso degenerativo. Ha habido avances significativos en el tratamiento de la EA en los últimos 20 años. Sin embargo, en la actualidad, sólo disponemos de medicaciones que pueden frenar el proceso durante un período indeterminado. No obstante, la comunidad médica y la industria farmacéutica realizan un esfuerzo significativo para desarrollar FCN, antiinflamatorios, agentes antioxidantes y fármacos que puedan afectar la producción de PN y de ONF, y que den esperanzas para el tratamiento de la EA.

BIBLIOGRAFÍA

- Mesulam M-M. Principles of behavioral and cognitive neurology. Oxford: Oxford University Press; 2000.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-8.
- Becker JT, Boller F, López OL, Saxton J, McGonigle K. The natural history of Alzheimer's disease: description of study cohort and accuracy of diagnosis. *Arch Neurol* 1994; 51: 585-94.
- Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 1998; 51: 728-33.
- Terry RD, Peck A, DeTeresa R, Schechter R, Horoupian DS. Some morphometric aspects of the brain in senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 1981; 10: 184-92.
- Mann DM, Marcyniuk B, Yates PO, Neary D, Snowden JS. The progression of the pathological changes of Alzheimer's disease in frontal and temporal neocortex examined both at biopsy and at autopsy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1988; 14: 177-95.
- Joachim CL, Morris JH, Selkoe DJ. Diffuse senile plaques occur commonly in the cerebellum in Alzheimer's disease. *Am J Pathology* 1989; 135: 309-19.
- Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and 'pre-clinical' Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999; 45: 358-68.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239-59.
- Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buee L, Wattez A, Vermersch P, et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52: 1158-65.
- Hyman BT, Damasio AR, van Hoesen GW, Barnes CL. Alzheimer's disease and cell specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 1984; 225: 1168-70.
- Whitehouse P, Price DL, Clark AW, Coyle JT, DeLong MR. Alzheimer's disease: evidence from selective loss of cholinergic neurons in the Nucleus Basalis. *Ann Neurol* 1981; 10: 122-6.
- Zubenko G, Moosy J. Major depression in primary dementia: clinical and neuropathological correlates. *Arch Neurol* 1988; 45: 1182-6.
- López OL, Kaufer D, Reiter CT, Carra J, DeKosky ST, Palmer AM. Relationship between CSF neurotransmitter metabolites and aggressive behavior in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 1996; 3: 153-5.
- Emre M, Geula C, Mesulam M-M. Cholinergic innervation of the amygdaloid complex in the human brain and its alterations in Alzheimer's disease. *J Comp Neurol* 1993; 336: 117-34.
- Geula C, Mesulam M-M. Cortical cholinergic fibers in aging and Alzheimer's disease: a morphometric study. *Neuroscience* 1989; 33: 469-81.
- Baskin DS, Browning JL, Pirozzolo FJ, Korporeal S, Baskin JA, Appel SH. Brain choline acetyltransferase and mental function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 1121-3.
- Davies P, Maloney AJF. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976; 2: 1403.
- Schroder H, Zilles K, Maelicke A, Hajos F. Immunohisto- and cytochemical localization of cortical nicotinic cholinergic receptors in rat and man. *Brain Res* 1989; 502: 287-95.
- Schroder H, Zilles K, Luiten PGM, Strosberg AD, Aghchi A. Human cortical neurons contain both nicotinic and muscarinic acetylcholine receptors: an immunocytochemical double-labeling study. *Synapse* 1989; 4: 319-26.
- Flynn DD, Ferrari-DiLeo G, Levey AI, Mash DC. Differential alterations in muscarinic receptor subtypes in Alzheimer's disease: implications for cholinergic-based therapies. *Life Sci* 1995; 56: 869-76.
- Rodríguez-Puertas R, Pascual J, Vilaro T, Pazos A. Autoradiographic distribution of M1, M2, M3, and M4 muscarinic receptor subtypes in Alzheimer's disease. *Synapse* 1997; 26: 341-50.
- Xu HX, Sweeney D, Greengard P, Gandy S. Metabolism of Alzheimer beta-amyloid precursor protein: regulation by protein kinase A in intact cells and in a cell-free system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 93: 4081-4.
- Klunk WE, Debnath ML, Koros AM, Pettegrew JW. Chrysin-G, a lipophilic analogue of Congo red, inhibits A beta-induced toxicity in PC12 cells. *Life Sci* 1998; 63: 1807-14.
- Nuydens R, de Jong M, Nuyens R, Cornelissen F, Geerts H. Neuronal kinase stimulation leads to aberrant tau phosphorylation and neurotoxicity. *Neurobiol Aging* 1995; 16: 465-75.
- Lee VMY. Regulation of tau phosphorylation in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 777: 107-13.
- Bard F, Cannon C, Barbour R, Burke RL, Games D, Grajeda H, et al. Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nat Med* 2000; 6: 916-9.
- Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400: 173-7.
- Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE, Ugen KE, Dickey C, Hardy J, et al. A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408: 982-5.
- Chen G, Chen KS, Knox J, Inglis J, Bernard A, Martin SJ, et al. A learning deficit related to age and beta-amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408: 975-9.
- Anthony JC, Breitner JCS, Zandi PP, Meyer MR, Jurasova I, Norton MC, et al. Reduced prevalence of AD in users of NSAIDs and H2 receptor antagonists: The Cache County Study. *Neurology* 2000; 54: 2066-71.
- McHeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: A review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996; 47: 425-32.
- McGeer PL, McGeer EG. The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer's and other neurodegenerative disease. *Brain Res Rev* 1995; 21: 195-6.
- Mrak RE, Sheng JG, Griffin WST. Glial cytokines in Alzheimer's disease: review and pathogenic implications. *Hum Pathol* 1995; 26: 816-23.
- Aisen PS, Davis KL. Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease: implications for therapy. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1105-13.
- Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-47.
- Collins JS, Perry RT, Watson B, Harrell LE, Acton RT, Blacker D, et al. Association of a haplotype for tumor necrosis factor in siblings with late-onset Alzheimer disease genetics initiative: The NIMH Alzheimer disease genetics initiative. *Am J Med Genetics* 2000; 96: 823-30.

38. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, Berry DL, McGeer PL, Kaszniak AW, et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 1609-11.
39. Aisen PS, Davis KL, Berg JD, Schafer K, Campbell K, Thomas RG, et al. A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 54: 588-93.
40. Scharf S, Mander A, Ugoni A, Vajda F, Christophidis N. A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 53: 197-201.
41. Ho L, Pieroni C, Winger D, Purohit DP, Aisen PS, Pasinetti GM. Regional distribution of cyclooxygenase-2 in the hippocampal formation in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*. 1999; 57: 295-303.
42. Ho L, Osaka H, Aisen PS, Pasinetti GM. Induction of cyclooxygenase (COX)-2 but not COX-1 gene expression in apoptotic cell death. *J Neuroimmunol* 1998; 89: 142-9.
43. Aisen PS. Inflammation and Alzheimer's disease: mechanisms and therapeutic strategies. *Gerontology* 1997; 43: 143-9.
44. Aisen PS, Marin D, Fusco M, Baruch B, Ryan T, Davis KL. A pilot study of colchicine in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res* 1996; 2: 153-6.
45. Kisilevsky R. Anti-amyloid drugs: potential in the treatment of diseases associated with aging. *Drugs Aging* 1996; 8: 75-83.
46. Weiner JL, Buhler AV, Whatley VJ, Harris RA, Dunwiddie TV. Colchicine in a competitive antagonist at human recombinant gamma-aminobutyric acidA receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284: 95-102.
47. McEwen BS, Alves SE, Bulloch K, Weiland NG. Ovarian steroids and the brain: implications for cognition and aging. *Neurology* 1997; 48: S8-S15.
48. Urani A, Privat A, Maurice T. The modulation by neurosteroids of the copolamine-induced learning impairment in mice involves an interaction with sigma1 (sigma1) receptors. *Brain Res* 1998; 799: 64-77.
49. Petanceska SS, Nagy V, Fraill D, Gandy S. Ovariectomy and 17 beta-estradiol modulate the levels of Alzheimer's amyloid beta peptides in brain. *Neurology* 2000; 54: 2212-7.
50. Shaywitz S, Shaywitz BA, Pugh KR, Fulbright RK, Skudlarski P, Mencl WE, et al. Effect of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks. *JAMA* 1999; 281: 1197-202.
51. Waring SC, Rocca WA, Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG, Kokmen E. Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD: a population-based study. *Neurology* 1999; 52: 965-70.
52. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348: 429-32.
53. Schneider LS, Farlow MR, Henderson VW, Pogoda JM. Effects of estrogen replacement therapy on response to tacrine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46: 1580-4.
54. Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, Elble RJ, Reyes PF, Shoupe D, et al. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2000; 54: 295-301.
55. Wang PN, Liao SQ, Liu RS, Liu CY, Chao HT, Lu SR, et al. Effects of estrogen on cognition, mood, and cerebral blood flow in AD: a controlled study. *Neurology* 2000; 54: 2061-6.
56. Murer MG, Boissiere F, Yan Q, Hunot S, Villares J, Faucheux B, et al. An immunohistochemical study of the distribution of brain-derived neurotrophic factor in the adult human brain, with particular reference to Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1999; 88: 1015-32.
57. Scott SA, Mufson EJ, Weingartner JA, Skau KA, Crutcher KA. Nerve growth factor in Alzheimer's disease: increased levels throughout the brain coupled with declines in nucleus basalis. *J Neurosci* 1995; 15: 6213-21.
58. Hock C, Heese K, Hulette C, Rosenberg C, Otten U. Region-specific neurotrophin imbalances in Alzheimer disease: decreased levels of brain-derived neurotrophic factor and increased levels of nerve growth factor in hippocampus and cortical areas. *Arch Neurol* 2000; 57: 846-51.
59. Fournier J, Steinberg R, Gauthier T, Keane PE, Guzzi U, Coude FX, et al. Protective effects of SR 57746A in central and peripheral models of neurodegenerative disorders in rodents and primates. *Neuroscience* 1993; 55: 629-41.
60. Eriksdotter JM, Nordberg A, Amberla K, Backman L, Ebendal T, Meyerson B, et al. Intracerebroventricular infusion of nerve growth factor in three patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9: 246-57.
61. Jonhagen ME. Nerve growth factor treatment in dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14: S31-S38.
62. Nabeshima T, Yamada K. Neurotrophic factor strategies for the treatment of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14: S39-S46.
63. Ala T, Romero S, Knight F, Feldt K, Frey WH. GM-1 treatment of Alzheimer's disease: a pilot study of safety and efficacy. *Arch Neurol* 1990; 47: 1126-30.
64. Smith CM, Coogan JS, Hart S. Effects of physostigmine on memory test performance in normal volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1986; 90: 364-6.
65. Crowell EB, Ketchum JS. The treatment of scopolamine-induced delirium with physostigmine. *Clin Pharmacol Ther* 1967; 8: 409-14.
66. Duvoisin RC, Katz R. Reversal of central anticholinergic syndrome in man by physostigmine. *JAMA* 1968; 206: 1963-5.
67. Summers WK, Majovski LV, Marsh GM, Tachiki K, Kling A. Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *N Engl J Med* 1986; 315: 1241-5.
68. Farlow M, Gracon SI, Hershey LA, Lewis KW, Sadowsky CH, Dolan-Ureno J. A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *JAMA* 1992; 268: 2523-9.
69. Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Donepezil Study Group. *Dementia* 1996; 7: 293-303.
70. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *Br Med J* 1999; 318: 633-8.
71. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A five-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000; 54: 2269-76.
72. Harbaugh RE. Intracerebroventricular bethanechol chloride administration in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 531: 174-9.
73. Penn RD, Martin EM, Wilson RS, Fox JH, Savoy SM. Intraventricular bethanechol infusion for Alzheimer's disease: results of double-blind and escalating-dose trials. *Neurology* 1988; 38: 219-22.
74. Taylor P. Development of acetylcholinesterase inhibitors in the therapy of Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 51: S30-S35.
75. Cummings JL. Cholinesterase inhibitors: A new class of psychotropic compounds. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 4-15.
76. Soares JC, Gershon S. THA-historical aspects, review of pharmacological properties and therapeutic effects. *Dementia* 1995; 6: 225-34.
77. DeLapp N, Wu S, Belagaje R, Johnstone E, Little S, Shannon H, et al. Effects of the M1 agonist xanomeline on processing of human beta-amyloid precursor protein (FAD, Swedish mutant), transfected into Chinese hamster ovary-m1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244: 156-60.
78. Farde L, Suhara T, Halldin C, Nyback H, Nakashima Y, Swahn CG, et al. PET study of the M1-agonists [¹¹C] xanomeline and [¹¹C] butylthio-TZTP in monkey and man. *Dementia* 1996; 7: 187-95.
79. Wettstein A, Spiegel R. Clinical trials with the cholinergic drug RS 86 in Alzheimer's disease (AD) and senile dementia of the Alzheimer type (SDAT). *Psychopharmacology* 1984; 84: 572-3.
80. Bymaster FP, Carter PA, Peters SC, Zhang W, Ward JS, Mitch CH, et al. Xanomeline compared to other muscarinic agents on stimulation of phosphoinositide hydrolysis in vivo and other cholinomimetic effects. *Brain Res* 1998; 795: 179-90.
81. Raffaele KC, Berardi A, Asthana S, Morris P, Haxby JV, Soncrant TT. Effects of long-term continuous infusion of the muscarinic cholinergic agonist arecoline on verbal memory in dementia of the Alzheimer type. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27: 315-9.
82. Bodick NC, Offen WW, Shannon HE, Satterwhite J, Lucas R, van Lier R, Paul SM. The selective muscarinic agonist xanomeline improves both the cognitive deficits and behavioral symptoms of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11: S16-S22.
83. Veroff AE, Bodick NC, Offen WW, Sramek JJ, Cutler NR. Efficacy of xanomeline in Alzheimer disease: cognitive improvement measured using the Computerized Neuropsychological Test Battery (CNTB). *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998; 12: 304-12.
84. Bodick NC, Offen WW, Levey AL, Cutler NR, Gauthier SG, Satlin A, et al. Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1997; 54: 465-73.
85. Thal LJ, Forrest M, Loft H, Mengel H. Lu 25-109, a muscarinic agonist, fails to improve cognition in Alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 54: 421-6.
86. Snaedal J, Johannesson T, Jonsson JE, Gylfadottir G. The effects of nicotine in dermal plaster on cognitive functions in patients with Alzheimer's disease. *Dementia* 1996; 7: 47-52.
87. Little A, Levy R, Chuaqui-Kidd P, Hand D. A double-blind, placebo-controlled trial of high-dose lecithin in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 736-42.
88. Smith CM, Swase M, Exton-Smith AN. Choline therapy in Alzheimer's disease. *Lancet* 1978; 2: 318.
89. Renvoize EB, Jerram T. Choline in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1979; 301: 330.
90. Fovall P, Dysken MW, Lazarus LW. Choline bitartrate treatment of Alzheimer type dementias. *Comm Psychopharmacol* 1980; 4: 141-5.

91. Thal LJ, Rosen W, Sharpless S, Crystal H. Choline chloride fails to improve cognition in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1981; 44: 24-9.
92. Brinkman SD, Smith RC, Meyer JS. Lecithin and memory training in suspected Alzheimer's disease. *J Gerontol* 1982; 37: 4-9.
93. Dysken MW, Fovall P, Harris CM, Davis JM, Noronha A. Lecithin administration in Alzheimer's disease. *Neurology* 1982; 32: 1203-4.
94. Weintraub S, Mesulam M-M, Auty R. Lecithin in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1983; 40: 527-8.
95. Rao AM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Lipid alterations in transient forebrain ischemia: possible new mechanisms of CDP-choline neuroprotection. *J Neurochem* 2000; 75: 2528-35.
96. Baskaya MK, Dogan A, Rao AM, Dempsey RJ. Neuroprotective effects of citicoline on brain edema and blood-brain barrier breakdown after traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2000; 92: 448-452.
97. Calvani M, Carta A. Clues to mechanism of action of acetyl-L-carnitine in the central nervous system. *Dementia* 1991; 2: 1-6.
98. Spiers PA, Myers D, Hochanadel GS, Lieberman HR, Wurtman RJ. Citicoline improves verbal memory in aging. *Arch Neurol* 1996; 53: 441-8.
99. Álvarez XA, Mouzo R, Pichel V, Pérez P, Laredo M, Fernández-Novoa L, et al. Double-blind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped Alzheimer's disease patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and cerebral perfusion. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1999; 21: 633-44.
100. Warach S, Lettignow LC, Dashe JF, Pullicino P, Lefkowitz DM, Sabounjian L, Harnett K, Schwiderski U, Gammans R. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Citicoline 010 investigators. Ann Neurol* 2000; 48: 713-22.
101. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP choline) for cognitive and behavioral disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD000269.
102. Davidson M, Zemishlany Z, Mohs RC. 4-aminopyridine in the treatment of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 485-90.
103. Stein L, Belluzzi JD, Wise CD. Memory enhancement by central administration of norepinephrine. *Brain Res* 1975; 84: 329-35.
104. Chan-Palay V, Asan E. Alterations in catecholamine neurons of the locus coeruleus in senile dementia of the Alzheimer type and in Parkinson's disease with and without dementia and depression. *J Comp Neurol* 1989; 287: 373-92.
105. Mohr E, Schlegel J, Fabbrini G, Williams J, Mouradian MM, Mann UM, et al. Clonidine treatment of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1989; 46: 376-8.
106. Crook T, Ferris S, Sathananthan G. The effect of methylphenidate on test performance in the cognitively impaired aged. *Psychopharmacol Bull* 1977; 13: 46-8.
107. Friedlich AL, Butcher LL. Involvement of free oxygen radicals in beta-amyloidosis: an hypothesis. *Neurobiol Aging* 1994; 15: 443-55.
108. Sano M, Bell K, Cote L, Dooneief G, Lawton A, Legler L, et al. Double-blind parallel design pilot study of acetyl levocarnitine in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1992; 49: 1137-41.
109. Spagnoli A, Luca U, Menasce G, Bandera L, Cizza G, Forloni G, et al. Long-term acetyl-L-carnitine treatment in Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41: 1726-32.
110. Thal LJ, Carta A, Clarke WR, Ferris SH, Friedland RP, Petersen RC, et al. A 1-year multicenter placebo-controlled study of acetyl-L-carnitine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 47: 705-11.
111. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 1216-22.
112. Yoshida S, Busto R, Watson BD, Santiso M, Ginsberg MD. Postischemic cerebral lipid peroxidation in vitro: modification by vitamin E. *J Neurochem* 1985; 44: 1593-601.
113. Masaki KH, Losonczy KG, Izmirlian G, Foley DJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology* 2000; 54: 1265-72.
114. Tariot PN, Sunderland T, Weingartner H. Cognitive effects of selegiline in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 91: 489-95.
115. Burke WJ, Roccaforte VH, Wengel SP, Bayer BL, Ranno AE, Willcockson NK. L-deprenyl in the treatment of mild dementia of the Alzheimer type: results of a 15-month trial. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 1219-25.
116. Lawlor BA, Aisen PS, Green C, Fine E, Schmeidler J. Selegiline in the treatment of behavioural disturbance in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 319-22.
117. Freedman M, Rewilak D, Xerri T, Cohen S, Gordon AS, Shandling M, Logan AG. L-deprenyl in Alzheimer's disease: Cognitive and behavioral effects. *Neurology* 1998; 50: 660-8.
118. Dysken M, Mendels J, LeWitt P. Milacemide: a placebo-controlled study in senile dementia of the Alzheimer type. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 503-6.
119. Bergamasco B, Scarzella L, LaCommare P. Idebenone: a new drug for the treatment of cognitive impairment in patients with dementia of the Alzheimer type. *Funct Neurol* 1994; 9: 161-8.
120. Nagai Y, Toshida T, Narumi S, Tauyayama S, Nagaoaka A. Brain distribution of Idebenone and its effect on local cerebral glucose utilization in rats. *Arch Gerontol Geriatr* 1989; 8: 257-72.
121. Otomo E, Nanja E, Saso S, Narikawa H, Terao T, Yoshino Y, Sakuma T, Tsuchiya M, Nozaka M, Haynski M, Asada T, Merugo M. Clinical evaluation of Idebenone in patients with cerebrovascular disease. *Ther Res* 1985; 2: 703-15.
122. Otomo E, Abe H, Araki G, Ito E, Omae T, Nishimura T, Hasegawa K. Usefulness of CV-2619 tablets in patients with cerebrovascular disorders, etc. Non-blind controlled trial in comparison with calcium hopatanate. *Therapeutic Res* 1985; 3: 117-36.
123. Bruno V, Battaglia G, Copani A, Sortino MA, Canonico PL, Nicoletti F. Protective action of idebenone against excitotoxic degeneration in cultured cortical neurons. *Neurosci Lett* 1994; 178: 193-196.
124. Weiland E, Schutz E, Armstrong VW, Kuthe F, Heller C, Oellerich M. Idebenone protects hepatic microsomes against oxygen radical-mediated damage in organ preservation solution. *Transplantation* 1995; 60: 444-51.
125. Yamada K, Nitta A, Hasegawa T, Fuji K, Hiramatsu M, Kameyama T, et al. Orally active NGF synthesis stimulators: potential therapeutic agents in Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 1997; 83: 117-22.
126. Nitta A, Murakami Y, Furukawa Y, Kawatsura W, Hayashi K, Yamada K, et al. Oral administration of idebenone induces nerve growth factor in the brain and improves learning and memory in basal forebrain-lesioned rats. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1994; 349: 401-7.
127. Weyer G, Babej-Dolle RM, Hadler D, Hofmann S, Herrmann WM. A controlled study of 2 doses of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 1997; 36: 73-82.
128. Senin U, Parnetti L, Barbagallo-Sangiorgi G, Bartorelli L, Bocola V, Capurso A, et al. Idebenone in senile dementia of the Alzheimer type: a multicenter study. *Arch Gerontol* 1992; 15: 249-60.
129. Ringheim GE. Glial modulating and neurotrophic properties of propentofylline and its application to Alzheimer's disease and vascular dementia. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 903: 529-34.
130. Schubert P, Ogata T, Miyazaki H, Marchini C, Ferroni S, Rudolph K. Pathological immuno-reactions of glial cells in Alzheimer's disease and possible sites of interference. *J Neural Transm Suppl* 1998; 54: 167-74.
131. Mcrae A, Ling EA, Schubert P, Rudolph K. Properties of activated microglia and pharmacologic interference by propentofylline. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998; 12: S15-S20.
132. Wirtz-Brugger F, Giovanni A. Guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate mediated inhibition of cell death induced by nerve growth factor withdrawal and beta-amyloid: protective effects of propentofylline. *Neuroscience* 2000; 99: 737-50.
133. Marcusson J, Rother M, Kittner B, Rossner M, Smith RJ, Babic T, et al. A 12-month, randomized, placebo-controlled trial of propentofylline (HWA 285) in patients with dementia according to DSM III-R. The European Propentofylline Study Group. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8: 320-8.
134. Black RS, Barclay LL, Nolan KA, Thaler HT, Hardiman ST, Blass JP. Propentofylline in cerebrovascular dementia. *Am Geriatr Soc* 1992; 40: 237-44.
135. Bachynsky J, McCracken P, Lier D, Alloul K, Jacobs P. Propentofylline treatment for Alzheimer disease and vascular dementia: an economic evaluation based on functional abilities. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14: 102-11.
136. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994; 330: 613-22.
137. Mobius HJ. Pharmacologic rationale for memantine in chronic cerebral hypoperfusion, especially vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13: S172-S8.
138. Lipton SA. Memantine prevents HIV coat protein-induced neuronal injury in vitro. *Neurology* 1992; 42: 1403-5.
139. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well-tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist—a review of preclinical data. *Neuropharmacology* 1999; 38: 735-67.
140. Muller WE, Mutschler E, Riederer P. Noncompetitive NMDA receptor antagonists with fast open-channel blocking kinetics and strong voltage-dependency as potential therapeutic agents for Alzheimer's disease. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28: 113-24.
141. Gortelmeyer R, Pantev M, Parsons CG, Quack G. The treatment of dementia syndrome with akatinol memantine, a modulator of the glutamatergic system: preclinical and clinical results. In von Wild K, ed. *Spektrum der Neurorehabilitation*. Munich: W. Zuckschwerdt Verlag; 1993. p. 50-6.
142. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 135-46.

143. Riekkinen P, Ikonen S, Riekkinen M. D-cycloserine, a partial NMDA receptor-associated glycine-B site agonist, enhances reversal learning, but a cholinesterase inhibitor and nicotine has no effect. *Neuroreport* 1998; 9: 3647-51.
144. Tsai GE, Falk WE, Gunther J, Coyle JT. Improved cognition in Alzheimer's disease with short-term D-cycloserine treatment. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 467-9.
145. Fakouhi TD, Jhee SS, Sramek JJ, Benes C, Schwartz P, Hantsburger G, Herting R, Swabb EA, Cutler NR. Evaluation of cycloserine in the treatment of Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1995; 8: 226-30.
146. Brorson JR, Bindokas VP, Iwama T, Marcuccilli CJ, Chisholm JC, Miller RJ. The Ca²⁺ influx induced by beta-amyloid peptide 25-35 in cultured hippocampal neurons results from network excitation. *J Neurobiol* 1995; 26: 325-38.
147. Tollefson GD. Short-term effects of the calcium channel blocker nimodipine (Bay-e-9736) in the management of primary degenerative dementia. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 1133-42.
148. Pantoni L, Rossi R, Inzitari D, Bianchi C, Beneke M, Erkinjuntti T, et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a subgroup analysis of the Scandinavian multi-infarct dementia trial. *J Neurol Sci* 2000; 175: 124-34.
149. Friedman E, Sherman KA, Ferris S, Schneck MK. Clinical response to choline plus piracetam in senile dementia: relation to red-cell choline levels. *N Engl J Med* 1981; 304: 1490-1.
150. Wurtman RJ, Magil SG, Reinstein DK. Piracetam diminishes hippocampal acetylcholine levels in rats. *Life Sci* 1981; 28: 1091-3.
151. Ferris SH, Reisberg B, Crook T. Pharmacologic treatment of senile dementia choline: L-Dopa, piracetam and choline plus piracetam. In Corkin S, ed. *Alzheimer's disease: a report of progress* (Aging, Vol. 19). New York: Raven Press; 1982. p. 475-81.
152. Bartus RT, Dean RL, Sherman KA. Profound effects of combining choline and piracetam on memory enhancement and cholinergic function in aged rats. *Neurobiol Aging* 1981; 2: 105-11.
153. Chouinard G, Annable L, Ross-Chouinard A. A double-blind placebo-controlled study of piracetam in elderly psychiatric patients. *Psychopharmacol Bull* 1981; 17: 129.
154. Croisile B, Trillet M, Fondarai J, Laurent B, Manguiere F, Billardon M. Long-term and high-dose piracetam treatment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 301-5.
155. Growdon JH, Corkin S, Huff FJ, Rosen TJ. Piracetam combined with lecithin in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1986; 7: 269-76.
156. Baumel B, Eisner L, Karukin M. Oxiracetam in the treatment of multi-infarct dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989; 13: 673-82.
157. Falsaperla A, Pret P, Oliani C. Selegiline versus oxiracetam in patients with Alzheimer-type dementia. *Clin Ther* 1990; 12: 376-84.
158. Green RC, Goldstein FC, Auchus AP, Presley R, Clark S, van Tuyl L, et al. Treatment trial of oxiracetam in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1992; 49: 1135-6.
159. LaFrance WC, Lauterbach EC, Coffey CE, Salloway SP, Kaufer DI, Reeve A, et al. The use of herbal alternative medicines in neuropsychiatry. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 2000; 12: 177-92.
160. Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA. The efficacy of *Ginkgo biloba* on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 1409-15.
161. Glisson J, Crawford R, Street S. The clinical applications of *Ginkgo biloba*, St. John's wort, saw palmetto, and soy. *Nurse Pract* 1999; 24: 28-46.
162. Klein J, Charrerlee SS, Loffeholz K. Phospholipid breakdown and choline release under hypoxic conditions: inhibition by bilobalide, a constituent of *Ginkgo biloba*. *Brain Res* 1997; 755: 347-50.
163. Sasaki K, Hata S, Haga M. Effects of bilobalide on gamma-aminobutyric acid levels and glutamic acid decarboxylase in mouse brain. *Eur J Pharmacol* 1999; 367: 165-73.
164. Taylor JE. Neuromediator binding to receptors in the rat brain: the effect of chronic administration of *Ginkgo biloba* extract. *Presse Med* 1986; 15: 1491-3.
165. LeBars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of *Ginkgo biloba* for dementia. North American EGB Study Group. *JAMA* 1997; 278: 1327-32.
166. Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 1991; 41: 773-80.
167. Kanoeski S, Hermann WM, Stephan K, Wierich W, Horr R. Proof of efficacy of the *Ginkgo biloba* special extract EGB 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 47-56.
168. Wesnes K, Simmons D, Rook M, Simpson P. A double-blind placebo-controlled trial of tanakan in the treatment of idiopathic cognitive impairment on the elderly. *Hum Psychopharmacol* 1987; 2: 159-69.
169. Hofferberth B. Einfluss von *Ginkgo biloba* Extract auf neurophysiologische und psychometrische Messergebnisse bei Patienten mit hirnororganischen. *Psychosyndrom ein Doppelblindstudie gegen Placebo*. *Drug Res* 1989; 39: 918-22.
170. Vorberg G, Schenk N, Schmidt U. Wirksamkeit eines neuen *Ginkgo biloba* Extraktes bei 100 Patienten mit zerebraler insuffizienz. *Herz Gefasse* 1989; 9: 936-41.
171. van Dongen MCJM, van Rossum E, Kessels AGH, Sielhorst HJG, Knipschild PG. The efficacy of *Ginkgo* for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: new results of a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 1183-94.
172. Waters C. Cognitive enhancing agents: current status in the treatment of Alzheimer disease. *Can J Neurol Sci* 1988; 15: 249-56.
173. Raskin A, Gershon S, Crook TH, Sathananthan G, Ferris S. The effects of hyperbaric and normobaric oxygen on cognitive impairment in the elderly. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 50-6.
174. Mazurek MF, Beal F, Bird ED, Martin JB. Vasopressin in Alzheimer's disease: a study of postmortem brain concentrations. *Ann Neurol* 1986; 20: 665-70.
175. Bissette G, Reynolds G, Kilts CD, Widerlov E, Nemeroff CB. Corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in senile dementia of the Alzheimer type. *J Am Med Assoc* 1985; 254: 3067-9.
176. Nolan KA, Black RS, Sheu KFR, Langberg J, Blass JP. A trial of thiamine in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1991; 48: 81-3.
177. Tinklenberg J, Pfefferbaum A, Berger P. 1-desamino-D-arginine vasopressin (DDAVP) in cognitively impaired patients. *Psychopharmacol Bull* 1981; 17: 206-7.
178. Peabody C, Thiemann S, Pigache R. Desglycinamide-9-arginine-8 vasopressin (DGAVP, Organon 5667) in patients with dementia. *Neurobiol Aging* 1985; 6: 95-100.
179. Desouza EG, Whitehouse PJ, Kuhar MJ, Price DL. Reciprocal changes in corticotropin-releasing factor (CRF)-like immunoreactivity and CRF receptors in cerebral cortex of Alzheimer's disease. *Nature* 1986; 319: 593-5.
180. Tinklenberg J, Pigache R, Berger P, Kopell B. Desglycinamide-9-arginine-8-vasopressin (DGAVP, Organon 5667) in cognitively impaired patients. *Psychopharmacol Bull* 1982; 18: 202-4.
181. Reisberg B, Ferris SH, Anand R. Effects of naloxone in senile dementia: a double-blind trial. *N Engl J Med* 1983; 308: 721-2.
182. McLachlan DR, Bergeron C, Smith JE, Boomer D, Rifat SL. Risk for neuropathologically confirmed Alzheimer's disease and residual aluminum in municipal drinking water employing weighted residential histories. *Neurology* 1996; 46: 401-5.
183. Savory J, Exley C, Forbes WF, Huang Y, Joshi JG, Kruck T, McLachlan DR, Wakayama I. Can the controversy of the role of aluminum in Alzheimer's disease be resolved? What are the suggested approaches to this controversy and methodological issues to be considered? *J Toxicol Environ Health* 1996; 48: 615-35.
184. Levesque L, Mizzen CA, McLachlan DR, Fraser PE. Ligand specific effects on aluminum incorporation and toxicity in neurons and astrocytes. *Brain Res* 2000; 877: 191-202.
185. McLachlan DRC, Dalton AJ, Kruck TPA, Bell NY, Smith WL, Kalow W, et al. Intramuscular w in patients with Alzheimer's disease. *Lancet* 1991; 337: 1304-8.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Resumen. Objetivos. Revisar la experiencia de los últimos 20 años en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA). Método. Revisión de la bibliografía. Resultados. Las bases neuropatológicas de la EA se centran en dos mecanismos fisiopatológicos importantes: 1. El daño estructural (por ejemplo, placas seniles, nudos neurofibrilares, pérdida de células neuronales, procesos inflamatorios), y 2. La pérdida de neuronas colinérgicas (con reducción de acetilcolina) en el núcleo

TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Resumo. Objectivo. Rever a experiência dos últimos vinte anos no tratamento da doença de Alzheimer (DA). Método. Revisão da literatura. Resultados. As bases neuropatológicas da DA centram-se em dois mecanismos fisiopatológicos importantes: 1) a lesão estrutural (por exemplo: placas senis, nós neurofibrilares, perda de células neuronais, processos inflamatórios) e 2) perda de neurónios colinérgicos (com redução de acetilcolina) no núcleo basal de

basal de Meynert (nbM), que envía proyecciones colinérgicas hacia todas las zonas de la neocorteza, especialmente a los lóbulos temporales y a las áreas de asociación frontal y parietal. La inmunidad de este sistema es esencial para la función cognitiva normal. En este momento, el único tratamiento a largo plazo disponible para la EA son los inhibidores de la acetilcolinesterasa (ICE); por ejemplo, tacrina, donepezil, rivastigmina, galantamina. Se están investigando varios tratamientos que podrían modificar el desarrollo de los nudos neurofibrilares y de las placas neuríticas (p. ej., anticuerpos administrados periféricamente contra las proteínas β -amiloides). Los factores de crecimiento neuronal podrían tener capacidad para mejorar la supervivencia neuronal, aunque su modo de administración sigue siendo un problema. La reducción del estrés oxidativo y de los procesos inflamatorios del sistema nervioso central podría frenar el desarrollo progresivo de la enfermedad. Conclusiones. Se han explorado todos los mecanismos sospechosos de desencadenar la cascada metabólica de la EA con tratamientos específicos e inespecíficos. Los tratamientos actuales (p. ej., con los ICE) deben demostrar aún que sus efectos pueden durar períodos largos. A medida que incrementamos nuestra comprensión de los procesos neurodegenerativos que causan la EA, aumentará la disponibilidad de tratamientos que puedan frenar el desarrollo progresivo de la enfermedad. [REV NEUROL 2002; 35: 850-9]

Palabras clave. Antiinflamatorios. Enfermedad de Alzheimer. Ginkgo biloba. Inhibidores de las colinesterasas. Tratamiento.

Meynert (nbM), que envia projeções colinérgicas para todas as zonas do neurocórtex, especialmente para os lobos temporais e para as áreas de associação frontal e parietal. A imunidade deste sistema é essencial para a função cognitiva normal. Actualmente, o único tratamento a longo prazo disponível para a DA são os inibidores da acetilcolinesterase (ICE). Por exemplo, tacrina, donepezil, rivastigmina, galantamina. Estão a ser investigados vários tratamentos que possam alterar o desenvolvimento dos nós neurofibrilares e das placas neuríticas (por exemplo: anticorpos administrados periféricamente contra as proteínas β -amilóide). Os factores de crescimento neuronal poderiam ter capacidade para melhorar a sobrevivência neuronal, embora o seu modo de administração continue a constituir um problema. O alívio do stress oxidativo e dos processos inflamatórios do sistema nervoso central pode travar a evolução da doença. Conclusões. Foram explorados todos os mecanismos suspeitos de desencadear a cascata metabólica da DA com tratamentos específicos e não específicos. Os tratamentos actuais (por exemplo: com ICE) devem demonstrar que os seus efeitos podem durar períodos prolongados. Com a maior compreensão dos processos neurodegenerativos que causam a DA, haverá disponibilidade de novos tratamentos que possam travar a evolução da doença. [REV NEUROL 2002; 35: 850-9]

Palavras chave. Anti-inflamatórios. Doença de Alzheimer. Ginkgo biloba. Inibidores da acetilcolinesterase. Tratamento.