

## Enfermedad de Alzheimer: Actualización en terapia farmacológica

Patricio Fuentes G, Andrea Slachevsky Ch.

### *An update on the pharmacological treatment of Alzheimer disease*

*Dementia in general, especially Alzheimer disease and vascular dementia, are diseases of high prevalence with severe socio-economic consequences in all countries. In recent years, due to the obtention of new pharmaceutical products acting on different brain neurotransmitters, there has been important changes in the therapy of these diseases. Although these drugs do not stop disease progression, there is consistent evidence of their usefulness in cognitive, behavioral and functional domains and of their pharmaco-economical justification. This article reviews the main drugs available for Alzheimer disease and some future therapeutic perspectives (Rev Méd Chil 2005; 133: 224-30).*

**(Key Words:** *Alzheimer disease; Dementia; Neurotransmitters*)

Recibido el 15 de abril, 2004. Aceptado en versión corregida el 22 de septiembre, 2004.  
Unidad de Neurología Cognitiva y Demencias, Servicio de Neurología, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

La demencia corresponde a un trastorno de las capacidades cognitivas, acompañado de alteraciones conductuales y de disminución de la autonomía. Dos conceptos fundamentales la caracterizan: i) la persona ha experimentado un deterioro de su nivel previo de funcionamiento y ii) hay interferencia significativa con el trabajo o actividades sociales habituales<sup>1</sup>. Esta es una patología de alta frecuencia y que afecta principalmente a los mayores de 65 años de edad. En Estados Unidos y Europa, las demencias tienen una prevalencia estimada de 1 a 5% en los mayores de 65 años, cifra que se va duplicando cada 4 años hasta alcanzar una tasa de 30% a los 80 años<sup>2</sup>. En Chile, se estima que más de 100.000 personas presentan en la actualidad una demencia<sup>3,4</sup>. Por otra parte, la enfermedad de Alzheimer representa una de las 10 primeras causas de muerte en este grupo

etario<sup>5</sup>. Desde el punto de vista de salud pública, las demencias constituyen uno de los grandes desafíos actuales y futuros, debido a su elevada frecuencia y a la enorme repercusión económica que provocan, transformándose en la tercera enfermedad más costosa, después de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer<sup>6,7</sup>.

Las demencias tienen múltiples etiologías y se pueden clasificar principalmente en función de sus mecanismos causales o de la localización anatómica del mayor compromiso neurológico. Desde el punto de vista etiopatogénico, cabe destacar las demencias de causa primaria o neurodegenerativa, definidas como aquellas con pérdida de estructura o función de las neuronas, de causa desconocida y progreso lento, entre las cuales la enfermedad de Alzheimer, las degeneraciones frontales y la enfermedad por cuerpos de Lewy son las más importantes<sup>1</sup>.

Últimamente se ha producido un cambio radical en la aproximación terapéutica de la enfermedad de Alzheimer, debido al desarrollo de nuevas moléculas, presumiéndose, en el futuro, la aparición sucesiva de muchos otros agentes. Estos medicamentos no

*Correspondencia a:* Andrea Slachevsky Ch. Unidad de Neurología Cognitiva y Demencias, Servicio de Neurología Hospital del Salvador. Av Salvador 364, Providencia, Santiago, Chile. Fono: 3404231. Fax: 2233741.  
E-mail: aslachevsky@adsl.tie.cl

sólo han provocado mejoría significativa de las funciones cognitivas, de los trastornos del comportamiento y de la funcionalidad de estos pacientes, sino que además cuentan con una clara justificación fármaco-económica<sup>7</sup>. Se ha calculado, a modo de ejemplo, que el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer con inhibidores de colinesterasas (AChEI) durante 3 años, con dosis altas de rivastigmina, se traduce en un ahorro total de 1.100 libras esterlinas por cada paciente tratado<sup>8</sup>.

Entonces, debido a la aparición de nuevas moléculas antidemenciantes y a la justificación fármaco-económica de su uso, parece pertinente presentar una actualización sobre el uso de estos fármacos.

Debe tenerse en cuenta sí, que el tratamiento farmacológico incluye tanto los trastornos cognitivos como los conductuales<sup>9</sup>. En esta revisión, sólo nos referiremos al tratamiento de los síntomas cognitivos de las demencias.

Además, debe señalarse que, si bien esta actualización estará centrada en el aspecto farmacológico, debemos mencionar que las estrategias no farmacológicas, como intervenciones grupales psico-educativas o técnicas de neuro-rehabilitación han experimentado también en el último tiempo validaciones promisorias<sup>10</sup>.

#### INTERPRETACIÓN PATOGENICA Y POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS

La enfermedad de Alzheimer (EA) se caracteriza por una precisa selectividad neuronal que explica sus manifestaciones clínicas, alterándose primero las regiones hipocampales, lo que determina el trastorno mnésico<sup>11</sup>. Desde los estudios de Perry, publicados en 1986 y los de Bartus y cols, publicados en *Science* en 1982, los déficits de la acetilcolina han sido considerados como un elemento funcional de importancia central en la enfermedad de Alzheimer<sup>12,13</sup>. La acetilcolina está implicada en varios procesos mnésicos, existiendo en la enfermedad de Alzheimer una disminución de la concentración de este neurotransmisor en varias regiones cerebrales, tales como el núcleo de Meynert, el hipocampo y córtex parietal y frontal<sup>14-16</sup>. La etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer aún no está claramente establecida e históricamente se han planteado numerosas y diferentes hipótesis fisiopatológicas. Tariot propone la siguiente explicación sobre el origen de la enfermedad de Alzheimer<sup>17</sup>. "La enfermedad

comenzaría relativamente temprano en la vida y sería la resultante de la confluencia de estresores genéticos o ambientales, que varían en el tiempo en los diferentes individuos y que aumentan con la edad. Independiente de estas causas próximas, es gatillada una cascada de eventos fisiopatológicos, lo que finalmente converge en vías de señalización celular comunes y anomalías bioquímicas que conducen a la disfunción celular, a la falla de la neurotransmisión, a la muerte celular y a la expresión clínica".

La teoría etiopatogénica dominante durante la pasada década ha sido la así llamada "hipótesis de la cascada amiloidogénica", que señala que una disregulación del metabolismo de la proteína precursora del amiloide, en el sistema nervioso central, conduce a la formación de las llamadas placas neuríticas o seniles, que corresponden a depósitos extraneuronales anormales con un centro amiloideo, rodeado por neuritas distróficas y componentes inflamatorios<sup>18</sup>. Esta acumulación anormal sería, además, responsable de una secuencia de procesos patológicos, no bien determinados, que se expresaría en la aparición de ovillos neurofibrilares, que corresponden a depósitos intraneuronales de una proteína del citoesqueleto, denominada tau, muerte celular, mayor reactividad de la glia y una reacción inflamatoria paralela<sup>19,20</sup>.

Como la hipótesis de la cascada amiloidea no permite explicar la integralidad de la etiopatogenia de la enfermedad, se ha agregado la hipótesis de "tau y ovillos neurofibrilares", que postula que la fosforilación anormal de la proteína tau sería responsable de la formación de ovillos y la consecuente muerte neuronal<sup>21</sup>. Si bien las hipótesis de la cascada amiloidea y de tau han sido consideradas propuestas distintas para explicar fisiopatológicamente la enfermedad de Alzheimer, datos recientes indican una eventual conexión entre la APP y la proteína tau<sup>21</sup>. Además de lo anterior, otros autores han postulado también como fenómeno fundamental en la enfermedad de Alzheimer algunos procesos inflamatorios<sup>22</sup>.

#### TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El tratamiento presente de la EA ha estado principalmente orientado a corregir la disrupción de la neurotransmisión<sup>17</sup>. Dos neurotransmisores, la acetilcolina y el glutamato, están relacionados con la

función de memoria y aprendizaje y han sido objeto de intervención farmacológica. Los propósitos de la terapia colinérgica se han orientado en disponer de precursores de la acetilcolina, en estimular con agonistas pre y postsinápticos o en inhibir las colinesterasas, destructoras de la acetilcolina. Las dos primeras opciones de tratamiento no lograron permanecer debido a fenómenos de intolerancia o a la falta de eficacia clínica demostrada.

Los AChEI, que inhiben la degradación de la acetilcolina a nivel del espacio sináptico, perduran hasta el día de hoy como las formas de tratamiento más aceptadas. La primera de estas drogas utilizadas fue tacrina. En 1986, Summers y cols publicaron un primer estudio abierto con 17 pacientes, en que demostraron una mejoría cognitiva significativa con esta sustancia<sup>23</sup>. No obstante, en un metaanálisis del Cochrane Database de 2000, se concluyó que los datos eran insuficientes para establecer que tacrina fuese un tratamiento efectivo para la enfermedad de Alzheimer<sup>24</sup>. Además, este medicamento presentaba varios inconvenientes en su uso, como la frecuencia de la administración, que debe ser cada 6 h, la metabolización exclusivamente hepática, lo que conlleva interacciones medicamentosas y hepatotoxicidad, y además, frecuentes efectos adversos gastrointestinales. Tacrina actualmente está en desuso y se reservaría únicamente para los pacientes que no toleran ninguno de los nuevos AChEI<sup>19</sup>.

La segunda generación de AChEI, orientada especialmente al tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer leve a moderada, incluye al donepezilo y la rivastigmina. El donepezilo se metaboliza en el hígado por las isoenzimas 2D6 y 3A4 del sistema citocromo P450, por lo que son relevantes algunas interacciones medicamentosas, debiendo usarse con precaución en insuficiencia hepática y renal. Como los principales efectos adversos son gastrointestinales, se aconseja administrarlo junto con las comidas. En 2001, se publicaron dos ensayos doble ciego, controlados con placebo y con un año de seguimiento, que mostraron mejoría significativa en cognición y en actividades de la vida diaria<sup>25,26</sup>. Adicionalmente, el tratamiento con este agente por un año, fue asociado con 38% de reducción en el riesgo de declinación funcional comparado con placebo<sup>25</sup>. En un metaanálisis reciente, en que se incluyeron 16 estudios, con 4.365 participantes y ensayos efectuados por 12 a 52

semanas de duración, se concluyó que los pacientes tratados obtenían beneficios estadísticamente significativos en actividades de la vida diaria, en funciones cognitivas y en conducta<sup>27</sup>.

El tercer AChEI aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer fue la rivastigmina, droga que además inhibe la butirilcolinesterasa. Su metabolización no requiere del citocromo P450 y ocurre primariamente por la propia colinesterasa.

En un metaanálisis, que incluía 8 ensayos con 350 participantes y dosis de 6 a 12 mg diarios de rivastigmina, por 26 semanas de tratamiento, comparado con placebo, se mostró beneficios significativos en las funciones cognitivas en los pacientes tratados. Los autores concluyeron que la rivastigmina era beneficiosa en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada<sup>28</sup>.

La galantamina, última droga anticolinesterásica aprobada por la FDA, posee un mecanismo de acción dual, que consiste en la inhibición de acetilcolinesterasa y la modulación de un receptor nicotínico presináptico, lo que promovería una mayor liberación del neurotransmisor. El ciclo metabólico es similar al del donepezilo y debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. En un metaanálisis, que incluyó 7 ensayos, de los cuales 6 estaban en fase II o III, se observó un efecto positivo en actividades de la vida diaria, en función cognitiva y en la conducta de pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada. El porcentaje de efectos adversos gastrointestinales fue similar al de los otros anticolinesterásicos con un beneficio terapéutico también comparable<sup>29</sup>.

Las respuestas terapéuticas con el uso de AChEI son variables entre los pacientes, no existiendo en la actualidad datos confiables que permitan discriminar previamente entre pacientes respondedores y no respondedores. Se estima que entre 40 y 50% de los pacientes presenta una mejoría estadísticamente significativa. Los pacientes que responden logran mantenerse cercanos a la línea de base hasta, por lo menos, 12 a 18 meses de tratamiento, tanto en mediciones cognitivas como en no cognitivas<sup>19</sup>. Se ha observado que aquellos individuos con inicio tardío del tratamiento suelen tener una respuesta inferior a aquellos con un inicio precoz<sup>9</sup>. Algunos reportes recientes sugieren que los AChEI pueden también tener, además de los efectos

paliativos o sintomáticos, leves efectos enlentecedores de la progresión de la enfermedad<sup>30</sup>.

Tanto las Guías de Práctica Clínica de la Academia Americana de Neurología como del Centro de Excelencia del Reino Unido sugieren el uso de AChEI como tratamiento estándar de la enfermedad de Alzheimer<sup>9,31</sup>.

El segundo neurotransmisor directamente intervenido en la enfermedad de Alzheimer ha sido el glutamato. La memantina, recientemente aprobada por la FDA como la única droga para ser utilizada en enfermedad de Alzheimer moderada a severa, actúa a través de la neuromodulación del glutamato. Esta droga impide por una parte la excitotoxicidad neuronal que provoca el exceso crónico de glutamato y por otra promueve su actividad fisiológica en el receptor NMDA, vinculado a mecanismos de aprendizaje<sup>32</sup>. Es un medicamento de vida media corta, que experimenta escasa metabolización hepática, tiene mínima interacción con el sistema citocromo P450 y su excreción fundamentalmente es renal, lo que exige cierta precaución en pacientes con insuficiencia renal. En un ensayo randomizado, doble ciego controlado con placebo, en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a severa, el grupo tratado con memantina mostró significativo enlentecimiento en la tasa de declinación funcional y también en la cognitiva<sup>33</sup>. En un metaanálisis reciente, que incluyó 5 ensayos, los revisores concluyen que la memantina es una droga segura y que puede ser útil en demencias, aunque los estudios todavía son insuficientes<sup>34</sup>.

A manera de resumen, las principales características farmacológicas de los agentes actualmente en uso, incluyendo posología, están esquematizadas en la Tabla 1.

OTRAS LÍNEAS TERAPÉUTICAS EN EVALUACIÓN

El estrés oxidativo es otro de los mecanismos fisiopatológicos que intervendrían en la neurodegeneración propia de la enfermedad de Alzheimer, motivo que ha conducido a la realización de ensayos terapéuticos con vitamina E, selegilina, ginkgo-biloba y estrógenos.

En relación a vitamina E, en metaanálisis del Cochrane Database se estableció que sólo 1 estudio era incluíble, en el cual se obtuvo enlentecimiento en la progresión funcional pero no se observaron cambios en la esfera cognitiva, por lo tanto, los autores concluyeron que no existía todavía suficiente evidencia de eficacia de la vitamina E en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y se sugirieron futuros estudios<sup>35,36</sup>.

A pesar que se reconocen ciertas propiedades neuroprotectoras a ginkgo biloba existen pocos estudios que sean metodológicamente aceptables. En un reciente metaanálisis se concluye que los últimos ensayos mostraron resultados inconsistentes, por lo que actualmente no resulta posible recomendar su utilización en la enfermedad de Alzheimer<sup>37</sup>. Debido a aparentes efectos neuroprotectores que poseerían los estrógenos y a que,

**Tabla: Características farmacológicas de los anticolinesterásicos**

	Donepezilo	Rivastigmina	Galantamina	Memantina
Clase mecanismo de acción	Piperidínico reversible AchE <sup>1</sup>	Carbamato pseudo-irreversible AChE/BuChE <sup>1</sup>	Fenantreno reversible AchE modulación alostérica receptores de nicotina	Hidrocloruro neuromodulación del glutamato en receptor NMDA
Concentración sérica máxima	3-5 h	30 min-2 h	30-60 min.	3-7 h
Ligazón a proteínas	96%	40%	0	45%
Vida media	70-80 h	10 h	5-7 h	60-80 h
Metabolismo	Isoenzimas citocromo P450	Hidrólisis por esteratas	Isoenzimas citocromo P450	Escaso rol de citocromo P450
Dosis mg/d	5-10	6-10	8-24	20 mg
Frecuencia dosis	Una vez/día	Dos veces/día	Dos veces/día	Dos veces/día

1: Acetilcolinoesterasa. 2: Butirilcolinoesterasa.

según algunos estudios epidemiológicos, tendrían acciones preventivas de la enfermedad de Alzheimer en mujeres postmenopáusicas, se realizaron dos estudios randomizados, doble ciego, que no mostraron efectos ni en lo cognitivo, ni en lo funcional, ni en la progresión<sup>38,39</sup>.

Existe evidencia *in vitro* e *in vivo* de que mecanismos inflamatorios actuarían patogénicamente en la enfermedad de Alzheimer, así como datos epidemiológicos que señalan que el uso de AINES podría reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad. Sin embargo, diferentes ensayos clínicos tanto con naproxeno, corticoides y con rofecoxib, no han demostrado utilidad en la enfermedad de Alzheimer establecida<sup>19,40</sup>.

También se ha considerado la utilización terapéutica de las estatinas, a propósito de la conocida relación entre factores de riesgo vascular y la enfermedad de Alzheimer. Además, porque niveles elevados de colesterol influirían en el metabolismo anormal del amiloide. Desafortunadamente, la utilización de estatinas como agente preventivo, no ha mostrado utilidad en disminuir la incidencia de la enfermedad<sup>41</sup>. Un estudio de 26 semanas controlado con placebo, en sujetos con enfermedad de Alzheimer y colesterol normal, reveló que la simvastatina logró disminuir el nivel de amiloide en el líquido cefalorraquídeo en casos leves, pero no en los casos severos<sup>42</sup>. Actualmente está en curso un ensayo clínico randomizado con atorvastatina cuyos resultados no son aún públicos<sup>43</sup>. Por otra parte, y vinculado también con factores de riesgo vascular, un estudio efectuado con un suplemento de folatos y cobalamina mejoró la cognición en individuos con demencia leve y homocisteína plasmática elevada, sin advertirse efectos en aquellos con niveles normales de homocisteína y demencia más avanzada<sup>44</sup>.

#### PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

Los objetivos de las principales perspectivas terapéuticas futuras apuntarán a intervenir en la cascada etiopatogénica, tanto a nivel del amiloide como de la fosforilación anormal de la proteína tau. En 1999, se advirtió que la inmunización de ratones transgénicos que hiperexpresaban APP

(proteína precursora del amiloide) y por ende, que tenían depósitos anormales de amiloide en sus cerebros, presentaban en un control posterior evidente menor cantidad de placas e incluso con desaparición de algunas de ellas<sup>45</sup>. Lamentablemente, los estudios con humanos, en fase II, debieron suspenderse por la aparición de meningoencefalitis grave en 6% de los participantes<sup>46</sup>. En un subgrupo de estos pacientes, se logró comprobar que aquellos que desarrollaron anticuerpos anti-amiloide evidenciaron mejor desempeño neuropsicológico que aquellos otros que no desarrollaron anticuerpos, razón por lo cual no se ha abandonado esta vía de investigación y actualmente se está trabajando en el desarrollo de una vacuna oral que no tendría los fragmentos nocivos que podrían haber sido gatilladores del fenómeno inflamatorio<sup>47,48</sup>. Adicionalmente, la autopsia de uno de estos sujetos reveló una sorprendente ausencia de placas amiloideas en varias áreas cerebrales<sup>49</sup>.

Se han desarrollado también otras estrategias anti-amiloideas, entre las cuales se cuentan la inhibición de beta y gamma secretasas, que son proteasas que provocan clivaje anormal de APP y consecuente depósito de amiloide insoluble; actualmente están en curso estudios en fase I y II con esta nueva clase de agentes<sup>19,50</sup>.

En relación con la fosforilación anormal de la proteína tau, se ha trabajado en la inhibición de la actividad de kinasas, pero a la fecha no hay aún ensayos clínicos con estas drogas en la enfermedad de Alzheimer<sup>17</sup>.

Finalmente, ha surgido una asociación todavía controvertida entre cobre, hierro y zinc y la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer<sup>51</sup>. Se ha publicado recientemente un estudio con clioquinol, un agente quelante que inhibe la unión del zinc y del cobre al betaamiloide, en que se encontró en una pequeña muestra de pacientes significativa disminución de los niveles plasmáticos de esta proteína y mejoría de rendimiento en la escala ADAS-cog<sup>52</sup>. No obstante, otros estudios *in vivo* muy recientes, sugieren más bien un efecto terapéutico del cobre, por lo que expertos aconsejan la pronta realización de ensayos terapéuticos con suplementos de cobre en la enfermedad de Alzheimer<sup>53,54</sup>.

REFERENCIAS

1. KNOPMAN DS, BOEVE BF, PETERSEN RC. Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1290-308.
2. RITCHIE K, LOVESTONE S. The dementias. *Lancet* 2002; 360: 1759-66.
3. INE, Resultados Censo 2002, <http://www.ine.cl/cd2002/index.php>. [Consultado el 12 de abril del 2004]
4. MANGONE CA, ARIZAGA R, ALLEGRI R, OLLARI J. La demencia en Latinoamérica. *Rev Neurol Arg* 2000; 25: 1085-112.
5. FOLEY D, BOCK D, LANSKA D. Trends in dementia mortality from two National Mortality Followback Surveys. *Neurology* 2003; 60: 709-11.
6. DARTIGUES JF, HELMER C, DUBOIS B, DUYCKAERTS C, LAURENT B, PASQUIER F ET AL. Alzheimer's disease: a public health problem: yes, but a priority? *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158: 311-5.
7. LEIFER BP. Early diagnosis of Alzheimer's disease: clinical and economic benefits. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: S281-8.
8. FENN P, GRAY A. Estimating long term costs saving from treatment of Alzheimer's disease. A modelling approach. *Pharmacoeconomics* 1999; 16: 165-74.
9. DOODY RS, STEVENS JC, BECK C, DUBINSKY RM, KAYE JA, GWYTHYER L ET AL. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1154-66.
10. HEBERT R, DUBOIS MF, WOLFSON C, CHAMBERS L, COHEN C. Factors associated with long-term institutionalization of older people with dementia: Data from the Canadian Study of Health and Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M693-9.
11. BRAAK H, BRAAK E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991; 82: 239-59.
12. PERRY EK. The cholinergic hypothesis - ten years on. *Br Med Bull* 1986; 42: 63-9.
13. BARTUS RT, DEAN RL, BEER B, LIPPA AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982; 217: 408-14.
14. AIGNER TG. Pharmacology of memory: cholinergic-glutamatergic interactions. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5: 155-60.
15. WHITEHOUSE PJ, PRICE DL, CLARK AW, COYLE JT, DELONG MR. Alzheimer's disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 1981; 10: 122-6.
16. HERHOLZ K, WEISENBACH S, ZUNDORF G, LENZ O, SCHRODER H, BAUER B ET AL. *In vivo* study of acetylcholine esterase in basal forebrain, amygdala, and cortex in mild to moderate Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2004; 1: 136-43.
17. TARIOT PN, FEDEROFF HJ. Current treatment for Alzheimer's disease and future prospects. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003; 17 Suppl 4: S105-13.
18. HARDY J, SELKOE DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297: 353-6.
19. GROSSBERG GT, DESAI AK. Management of Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 331-53.
20. MACCIONI RB, MUÑOZ JP, BARBEITO L. The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Arch Med Res* 2001; 32: 367-81.
21. MUDHER A, LOVESTONE S. Alzheimer's disease: do tauists and baptists finally shake hands? *Trends Neurosci* 2002; 25: 22-6.
22. AKIYAMA H, ARAI T, KONDO H, TANNO E, HAGA C, IKEDA K. Cell mediators of inflammation in the Alzheimer's disease brain. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14 Suppl 1: S47-53.
23. SUMMERS W, MAJOVSKI L, MARSH G. Oral tetrahydroaminoacrydine treatment of senile dementia, Alzheimer type. *N Engl J Med* 1986; 315: 241-5.
24. QIZILBASH N, BIRKS J, LÓPEZ-ARRIETA J, LEWINGTON S, SZETO S. Tacrine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000202.
25. MOHS RC, DOODY RS, MORRIS JC, IENI JR, ROGERS SL, PERDOMO CA ET AL. A 1-year, placebo-controlled, preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001; 57: 481-8.
26. WINBLAD B, ENGEDAL K, SOININEN H, VERHEY F, WALDEMAR G, WIMO A ET AL. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001; 57: 489-95.
27. BIRKS JS, MELZER D, BEPPU H. Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001190.
28. BIRKS J, GRIMLEY EVANS J, IAKOVIDOU V, TSOLAKI M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001191.
29. OLIN J, SCHNEIDER L. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD001747.

30. FARLOW M, POTKIN SG, KOUMARAS B, VEACH J, MIRSKI D. Analysis of outcome in retrieved drop-out patients in a rivastigmine versus placebo, 26-week Alzheimer's disease trial. *Arch Neurol* 2003; 60: 843-8.
31. NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE (NICE). Donepezil, Rivastigmine and Galantamine for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Technology Appraisal Guidance* 2001; 19.
32. 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 dementia. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28: 113-24.
33. REISBERG B, DOODY R, STOFFLER A, SCHMITT F, FERRIS S, MOBIUS HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-41.
34. AREOSA SA, SHERRIFF F. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003154.
35. 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's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997; 336: 1216-22.
36. TABET N, BIRKS J, GRIMLEY-EVANS J. Vitamin E for Alzheimer's disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD002854.
37. BIRKS J, GRIMLEY-EVANS J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Library* 2004.
38. HENDERSON VW, PAGANINI-HILL A, MILLER BL, ELBLE RJ, REYES PF, SHOUBE D ET AL. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2000; 54: 295-301.
39. MULNARD RA. Estrogen as a treatment for Alzheimer disease. *JAMA* 2000; 284: 307-8.
40. AISEN PS, SCHAFER KA, GRUNDMAN M, PFEIFFER E, SANO M, DAVIS KL ET AL. A pilot study of vitamins to lower plasma homocysteine levels in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 246-9.
41. SCOTT HD, LAAKE K. Statins for the reduction of risk of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD003160.
42. SIMONS M, SCHWARZLER F, LUTJOHANN D. Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: a 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Neurol* 2002; 52: 346-50.
43. SPARKS DL, CONNOR DJ, BROWNE PJ, LÓPEZ JE, SABBAGH MN. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) in the treatment of Alzheimer's disease and why it would be ill-advised to use one that crosses the blood-brain barrier. *J Nutr Health Aging* 2002; 6: 324-31.
44. NILSSON K, GUSTAFSON L, HULTBERG B. Improvement of cognitive functions after cobalamin/folate supplementation in elderly patients with dementia and elevated plasma homocysteine. *Intl J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 609-14.
45. 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.
46. SENIOR K. Dosing in phase II trial of Alzheimer's vaccine suspended. *Lancet Neurol* 2002; 1: 3.
47. HOCK C, KONIETZKO U, STREFFER JR, TRACY J, SIGNORELLA A, MULLER-TILLMANN B ET AL. Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* 2003; 38: 547-54.
48. SPINNEY L. Update on Elan vaccine for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 5.
49. NICOLL JA, WILKINSON D, HOLMES C. Neuropathology of immune Alzheimer's disease after immunization with amyloid peptide: a case report. *Nat Med* 2003; 9: 448-52.
50. DEWACHTER I, VAN LEUVEN F. Secretases as targets for the treatment of Alzheimer's disease: the prospects. *Lancet Neurol* 2002; 1: 409-16.
51. FINEFROCK AE, BUSH AI, DORAISWAMY PM. Current status of metals as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1143-8.
52. RITCHIE CW, BUSH AI, MACKINNON A, MACFARLANE S, MASTWYK M, MACGREGOR L ET AL. Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial. *Arch Neurol* 2003; 60: 1685-91.
53. BAYER TA, SCHAFER S, SIMONS A, KEMMLING A, KAMERT, TEPESTS R ET AL. Dietary Cu stabilizes brain superoxide dismutase 1 activity and reduces amyloid Abeta production in APP23 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 14187-92.
54. SENIOR K. Copper may have a positive effect on Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 8.