



درمان‌های دارویی بیماری آلزایمر: وضع موجود و افق‌های آینده

آرش مولا^{۱*}

^۱ گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

چکیده

زمینه: بیماری آلزایمر با کاهش تدریجی توانایی‌های ذهنی و اختلالات رفتاری مشخص می‌گردد و شایع‌ترین نوع زوال عقلی می‌باشد. این مطالعه مروری، درمان‌های کنونی برای نقایص شناختی و اختلالات رفتاری و روش‌های درمانی جدید در درمان این بیماری بررسی خواهد شد. مواد و روش‌ها: در این مطالعه مروری کارآزمایی‌های بالینی شاهدهی موردی و همچنین مطالعات باز که دارای اعتبار کافی بودند بررسی شدند. از کلید واژه‌های آلزایمر، اختلال شناختی، اختلال رفتاری و کارآزمایی بالینی در سایت‌های معتبر PUBMED، EMBASE جهت جستجو استفاده شد.

یافته‌ها: در برخی مطالعات تأثیر مثبت خفیفی برای منع‌کننده‌های کولین‌استراز در درمان اختلالات شناختی بیماری آلزایمر گزارش شده است. ممانتین، آنتاگونیست گیرنده NMDA، دارویی دیگری است که تأثیر مثبت در درمان آلزایمر متوسط تا شدید داشته است. تحقیقات در زمینه القای نوروزن در مغز بیماران آلزایمر در مرحله مقدماتی می‌باشد. داروهای ضدروانپزشی تأثیر مثبت در کنترل اختلالات رفتاری این بیماران دارند، اما با عوارض جانبی جدی همراه هستند. بجز کار با مازپین، هیچ‌یک از داروهای ضدتشنج تأثیر مثبت روی این بیماری نشان نداده است. در میان داروهای ضدافسردگی اثرگذار بودن سیتالوپرام در یک کارآزمایی بالینی به اثبات رسیده است.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج ناامیدکننده درمان‌های کنونی برای اختلالات شناختی بیماران آلزایمر مطالعات بیشتری جهت یافتن درمان‌های بی‌خطرتر و مؤثرتر لازم است. داروهای ضد روان‌پریشی، که درمان رایج برای اختلالات رفتاری بیماران آلزایمر هستند، با عوارض جدی همراه می‌باشند. بنابراین یافتن داروهای بهتر و مؤثرتر در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: آلزایمر، اختلالات شناختی، اختلالات رفتاری، درمان دارویی

دریافت مقاله: ۸۹/۵/۲۴ - پذیرش مقاله: ۸۹/۷/۶

*بوشهر، بخش روانپزشکی، بیمارستان فاطمه الزهراء، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

مقدمه

بیماری آلزایمر که با اختلال پیشرونده قوای ذهنی و اختلالات رفتاری مشخص می‌گردد شایع‌ترین فرم دمانس (زوال عقلی) می‌باشد (۱). میزان بروز اختلال آلزایمر به شکل هشدار دهنده‌ای در حال افزایش است و در حال تبدیل شدن به یک دغدغه اجتماعی در بسیاری از کشورهاست (۲). درمانهای دارویی هم برای درمان اختلالات شناختی و هم برای علاج ناهنجاریهای رفتاری در این بیماری بکار می‌رود. در این مطالعه مروری سعی شده است که درمانهای دارویی کنونی و دورنمای درمانی بیماری آلزایمر در آینده مرور شود.

مواد و روش کار

برای تحقیق حاضر از کلید واژه‌های آلزایمر، اختلال شناختی، اختلال رفتاری و کارآزمایی بالینی در سایت‌های معتبر PUBMED، EMBASE جهت جستجو استفاده شد. از مطالعات کارآزمایی بالینی یا باز به شرط داشتن اعتبار کافی استفاده شد. از مجموع ۱۰۳ مقاله یافت شده ۴۵ مقاله دارای اعتبار کافی جهت استفاده در مطالعه تشخیص داده شد.

بحث

الف) درمان‌های دارویی برای اختلالات شناختی

سه استراتژی اصلی برای درمان نقایص شناختی در بیماری آلزایمر عبارتند از جایگزینی کمبود استیل کولین، محافظت از نورونها و ایجاد نورون‌های جدید (تولید نورونهای جدید).

۱- جبران کمبود استیل کولین

بررسی بیوشیمی مغز بیماران دارای آلزایمر در دهه ۱۹۷۰ نشان داد که در سطح نئوکورتکس کمبود شدید استیل کولین و آنزیم مسوول سازنده آن کولین ترانسفراز وجود

دارد (۴). این مطالعات همراه با آشکار شدن نقش استیل کولین در حافظه و یادگیری (۵) سبب تولید فرضیه «کمبود استیل کولینی» در بیماران آلزایمر شد. چندین داروی تقویت کننده استیل کولین بعدها برای درمان آلزایمر ساخته شدند که عبارت بودند از تکرین (۶)^۱، دناپزیل (۷)^۲، ریواستیگمین (۸)^۳ و گالانتامین (۹)^۴. تمام این تقویت کننده‌های کولینرژیک برای درمان آلزایمر خفیف تا متوسط توسط FDA مورد تأیید قرار گرفته‌اند (۱۰). تکرین بدلیل ایجاد عوارض شدید مانند مسمومیت کبدی کمتر تجویز می‌شود (۱۱).

مطالعات بعدی نشان داد داروهایی که تنها کمبود استیل کولین را جبران می‌کنند، نتایج ناامیدکننده‌ای دارند (۱۲). این داروها حداکثر ۱۰ درصد بهبودی در تست Mini Mental Status Exam در طی شش ماه اول درمان ایجاد کردند (۱۳). بنابراین اختلال کولینرژیک به تنهایی مسوول اختلالات شناختی بیماران آلزایمر نمی‌باشد. (۱۴ و ۱۵) و استراتژیهای دیگر درمانی باید مورد توجه قرار گیرند.

۲- درمان‌های حفاظت‌کننده از نورونها

در این روش درمانی، هدف محافظت از نورونها در مقابل آسیب‌ها و دژنراسیون می‌باشد.

۲- الف) مماتین

مमतین یک داروی آنتی‌گونیست گیرنده NMDA می‌باشد و تأثیر خوب و تحمل‌پذیری در بیماری آلزایمر نشان داده است (۱۶). مماتین با مقابله علیه گیرنده‌های NMDA مانع آسیب منجر به مرگ نورونها می‌گردد و بدین‌ترتیب علائم آلزایمر را

¹ Tacrine² Donapezil³ Rivastigmine⁴ Galantamine

بهبودی می‌بخشد. ممانتین، تأثیر^۵ خفیف در درمان آلزایمر متوسط تا شدید در کارآزمایی‌های بالینی نشان داده است (۱۷). این تأثیر خفیف روی علائم شناختی در بیماران دارای آلزایمر ملایم نیز دیده شده است. داروی ممانتین بخوبی توسط بیماران تحمل می‌شود. به‌طور خلاصه باید گفت که ممانتین مانند مهارکننده‌های استیل کولینی تأثیر ملایمی در درمان آلزایمر خفیف تا متوسط دارد. در عین حال، ممانتین تنها داروی تأیید شده FDA برای درمان آلزایمر متوسط تا شدید می‌باشد.

۲-ب) درمان‌های ضد آمیلوئیدی

در دهه گذشته فرضیه آشبار آمیلوئیدی^۶ در تحقیقات آلزایمر جایگاه حایز اهمیتی پیدا کرده است (۱۸). این تئوری بیان می‌دارد تجمع پروتئین بتا آمیلوئید مهمترین علت آسیب‌شناسی مغز بیماران دارای آلزایمر می‌باشد که سبب یک‌سری تغییرات پاتولوژیکی نورونها و نقایص شناختی بدنال آن می‌گردد.

با توجه به این تئوری، مداخلات درمانی که بتا آمیلوئید را در مغز این بیماران کاهش دهد سبب بهبودی علائم آلزایمر می‌گردد. چندین راهکار درمانی برای تحقق این مسأله بوجود آمده است (۱۹). این راهکارهای درمانی عبارتند از مانع تشکیل بتا آمیلوئیدن شدن، مانع تجمع ذرات بتا آمیلوئید به پلاک‌های غیر محلول، مانع ورود بتا آمیلوئید به مغز از خون و تسریع در حل شدن پلاک‌های بتا آمیلوئیدی.

در درمان‌های ایمنی‌شناسی، هدف ایجاد سطح مناسبی از آنتی‌بادی‌های ضد بتا آمیلوئید می‌باشد (۲۰). اولین کارآزمایی بالینی ایمن سازی فعال^۷ در بیماران آلزایمر بدلیل عوارض جانبی جدی مانند مننژیوسفالیت نیمه کاره

رها شد (۲۱). در این مطالعه بهبودی ملایمی در وضعیت شناختی بیماران گزارش شد. اولین مطالعه ایمنی درمانی غیرفعال^۸ نیز با bapineuzumab (یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی علیه انتهای آمیلوئید بتا) همراه با عوارض جدی گزارش شد (۲۲). به‌طور واضح، مطالعات بیشتری لازم است تا داروهایی ایمن تر و مؤثرتر علیه بتا آمیلوئید تولید شود. تا الان، هیچ‌یک از درمانهای ضد آمیلوئیدی در مرحله ۳ کارآزمایی‌های بالینی موفق نبوده است اما چندین مطالعه در حال انجام می‌باشد.

۳- ایجاد نورون‌سپیس

هیپوکاسپوس که معمولاً در بیماری آلزایمر دچار تغییرات آتروفیک می‌گردد با اختلال حافظه در بیماری آلزایمر ارتباط دارد (۲۳). نورونهای هیپوکاسپوس از آن‌جهت که توانایی باز ایجاد خود را دارند، منحصر به فرد هستند (۲۴). مطالعات مختلفی وجود دارد که نشان می‌دهد داروهای منع‌کننده باز جذب سروتونین می‌توانند باز ایجاد نورونهای هیپوکاسپوس را تقویت کنند (۲۷-۲۰) و در نتیجه حافظه را بهبود می‌بخشد. مولا و همکاران در یک مطالعه کارآزمایی بالینی نشان دادند که تقویت سیستم سروتونینی سبب بهبودی توانایی‌های ذهنی بیماران دارای اختلال ذهنی خفیف می‌شود (۲۸). در یک مطالعه دیگر، نشان داده شد که استفاده همزمان منع‌کننده‌های سروتونینی و منع‌کننده‌های استیل کولینتر از بهتر از منع‌کننده‌های استیل کولینتر به تنهایی فعالیتهای روزانه و عملکرد بیماران آلزایمر را بهبودی می‌بخشد (۲۹). با توجه به شواهد گسترده‌ای که در مورد نقش سروتونین در شناخت و حافظه وجود دارد، اشمیت و همکاران نتیجه گرفتند که تقویت سروتونین باید در درمانهای تقویت حافظه به‌عنوان یک هدف بالقوه در نظر گرفته شود (۳۰).

^۵ Passive immunotherapy

^۶ Amyloid Cascaide

^۷ active immunization

^۸ Passive immunotherapy

ب) درمان‌های دارویی برای درمان اختلالات رفتاری

تخمین زده می‌شود که ۶۰ تا ۸۰ درصد بیماران دارای دمانس دارای اختلالات رفتاری و روان‌شناسی در زمانی حین بیماری شان هستند و این امر در بیماران بستری بیشتر دیده می‌شود (۳۱). اختلالات رفتاری از مهمترین عوامل در کنترل این بیماران می‌باشد و می‌توانند ایجاد مشکلات فراوان برای نگهدارنده‌های آنها نماید (۳۲).

۱- ضد روان پریش‌ها

کارآزمایی‌های بالینی زیادی در مورد اثر ضد روان‌پریش‌ها بر اختلالات رفتاری بیماران دارای آلزایمر وجود دارد. مرور این کارآزمایی‌ها نشان می‌دهد که رسپریدون و الاتزاپین در کاهش خشونت و بی‌قراری بیماران آلزایمر مؤثر هستند اما این داروها همراه با عوارض جانبی جدی مانند حوادث مغزی عروقی همراه بوده‌اند (۳۳). اگرچه این داروها تأثیر خفیفی بر اختلالات رفتاری این بیماران دارند، اما بدلیل افزایش عوارض جانبی نباید به‌طور روتین برای بیماران دارای آلزایمر استفاده شوند. زمانی باید این داروها را بکار برد که سود آنها بیشتر از زیان آنها باشد. درمان اختلالات رفتاری بیماران دارای آلزایمر یک ضرورت اجتناب ناپذیر می‌باشد اما، ضدروان پریش‌ها که معمولاً برای این منظور بکار می‌روند، درمان‌های رضایت بخشی نیستند (۳۴). لذا یافتن درمان‌های جایگزین برای ضد روان‌پریش‌ها یک اولویت درمانی می‌باشد.

۲- ضد تشنج‌ها

اخیراً دسته داروهای ضد تشنج با توجه به عوارض کمتر جهت سالمندان مدنظر قرار گرفته‌اند (۳۵). درمیان ضد تشنج‌ها، تنها کار با مازپین در درمان اختلالات رفتاری در مطالعات کارآزمایی بالینی کنترل شده مؤثر نشان داده

شده است اما سدیم والیرات باوجودی که در مطالعات باز^۹ تأثیر مثبت نشان داده بود در کارآزمایی‌های بالینی بعدی مؤثر نشان داده نشد (۳۶). تأثیر توپیرامات در کنترل اختلالات رفتاری بیماران دارای آلزایمر در یک مطالعه کارآزمایی بالینی به اندازه تأثیر رسپریدون نشان داده شده اما مطالعات بیشتری لازم است تا این نتایج اثبات شوند (۳۷). در آن مطالعه توپیرامات در دوز پائین (۵۰-۱۰۰ mg) سبب تحلیل حافظه نگشت. سایر مطالعات در زمینه تأثیر ضد تشنج‌ها مقدماتی می‌باشند و مطالعات بیشتر برای این امر در آینده لازم است.

۳- ضد افسردگی‌ها

مطالعات بیوشیمی نشان داده‌اند که کاهش انتقال دهنده عصبی سروتونین در ایجاد خشونت، اختلالات خواب، افسردگی و رفتارهای جنونی در بیماران آلزایمر نقش دارد (۳۸-۳۹). در مرور متون پزشکی، چندین کارآزمایی بالینی در مورد نقش ضد افسردگی‌های سروتونینی در کنترل اختلالات رفتاری پیدا شد. فلوواکسامین در این زمینه موفق نبوده است (۴۰). اما چندین مطالعه باز و یک مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور نقش مثبت سیتالوپرام را در درمان اختلالات رفتاری بیماران دارای آلزایمر نشان داده‌اند (۴۱ و ۴۲). مطالعات کارآزمایی بیشتر و بزرگتری برای اثبات تأثیر داروهای ضد افسردگی سروتونینی در درمان اختلالات رفتاری بیماران آلزایمری لازم است.

۴- تقویت کننده‌های شناختی

تفاوت آماری معناداری بین داروهای تقویت کننده استیل کولینی و دارونما در کنترل اختلالات رفتاری بیماران دارای آلزایمر در ۱۴ مطالعه کارآزمایی بالینی مشاهده گشت (۴۳). این تأثیر درمانی بین ۲ تا ۶/۲ نمره در

^۹ Open study

بتابلاکرها، بوسپیرون و ترکیبات استروژنی مطالعات کافی در مورد اثرگذار بودنشان وجود ندارند (۴۵).
با توجه به نتایج نا امید کننده درمان‌های کنونی برای اختلالات شناختی بیماران آلزایمر مطالعات بیشتری جهت یافتن درمان‌های بی خطرتر و مؤثرتر لازم است. داروهای ضد روان پریشی، که درمان رایج برای اختلالات رفتاری بیماران آلزایمر هستند، با عوارض جدی همراه می‌باشند. بنابراین یافتن داروهای بهتر و مؤثرتر در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد.

Neuropsychiatry Inventory گزارش شده است. با توجه به محدودیت‌های استفاده از ضد روان پریشیها و عوارض جانبی همراه آنها، داروهای تقویت کننده استیل کولین می‌توانند در این زمینه بیشتر مورد مطالعه قرار گیرند. ممانتین نیز نشان داده است که می‌تواند علایم رفتاری را در بیماران آلزایمر بطور خفیف بهتر کند (۴۴).

۵- سایر درمان‌ها

دسته بنزودیازپین‌ها تنها باید در صورت نیاز و کوتاه مدت استفاده شوند. در مورد سایر داروها مثل ترازادون،

References:

1. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci* 2009; 11: 111-28.
2. Bowen DM, Smith CB, White P, et al. Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain* 1976; 99: 459-96.
3. Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976; 2: 1403.
4. Perry EK, Gibson PH, Blessed G, et al. Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia. Choline acetyltransferase and glutamic acid decarboxylase activities in necropsy brain tissue. *J Neurol Sci* 1977; 34: 247-65.
5. Drachman DA, Leavitt J. Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging. *Arch Neurol* 1974; 30: 113-21.
6. Summers WK. Tacrine, and Alzheimer's treatments. *J Alzheimers Dis* 2006; 9:439-45.
7. Tsuno N. Donepezil in the treatment of patients with Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 591-8.
8. Birks JJ, Grimley Evans J, Iakovidou V, et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD001191.
9. Prvulovic D, Hampel H, Pantel J. Galantamine for Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6:345-54.
10. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD005593.
11. Mimica N, Presecki P. Side effects of approved antidementives. *Psychiatr Danub* 2009; 21:108-13.
12. Meltzer CC, Smith G, DeKosky ST, et al. Serotonin in aging, late-life depression, and Alzheimer's disease: the emerging role of functional imaging. *europsychopharmacology* 1998; 18: 407-30.
13. Neugroschl JA, Kolevzon A, Samuel SC, et al. In: Sadock BJ, Sadock VA editors. *Comprehensive Text Book of Psychiatry*. 8th ed. Philadelphia: LWW; 2005: 1068-92.
14. Wenk GL, Pierce DJ, Struble RG, et al. Age-related changes in multiple neurotransmitter systems in the monkey brain. *Neurobiol Aging* 1989; 10: 11-9.
15. Palmer AM, DeKosky ST. Monoamine neurons in aging and Alzheimer's disease. *J Neural Transm Gen Sect* 1993; 91: 135-59.
16. Thomas SJ, Grossberg GT. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 367-77.
17. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD003154.
18. Creed MC, Milgram NW. Amyloid-modifying therapies for Alzheimer's disease: therapeutic progress and its implications. *Age (Dordr)* 2010; 32: 365-84.
19. Giuffrida ML, Caraci F, De Bona P, et al. The monomer state of beta-amyloid: where the Alzheimer's disease protein meets physiology. *Rev Neurosci* 2010; 21: 83-93.
20. Cribbs DH. Abeta DNA vaccination for Alzheimer's disease: focus on disease prevention. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9: 207-16.
21. Lemere CA, Maier M, Jiang L, et al. Amyloid-

- beta immunotherapy for the prevention and treatment of Alzheimer disease: lessons from mice, monkeys, and humans. *Rejuvenation Res.* 2006; 9: 77-84.
22. Frisardi V, Solfrizzi V, Imbimbo PB, et al. Towards disease-modifying treatment of Alzheimer's disease: drugs targeting beta-amyloid. *Curr Alzheimer Res* 2010;7: 40-55.
23. Erkinjuntti T, Lee DH, Gao F, et al. Temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 305-10.
24. Gould E, McEwen BS, Tanapat P, et al. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J Neurosci* 1997; 17: 2492-8.
25. Jacobs BL, van Praag H, Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 262-9.
26. Manev R, Uz T, Manev H. Fluoxetine increases the content of neurotrophic protein S100beta in the rat hippocampus. *Eur J Pharmacol* 2001; 420: R1-2.
27. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, et al. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20: 9104-10.
28. Mowla A, Mosavinasab M., Pani A.: Study the effects of fluoxetine on the cognition of patients with mild cognitive impairments: a double-blind, placebo controlled, clinical trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2007 ; 27: 67-70.
29. Mowla A, Mousavinasab M, Haghshenas H, et al. Does Serotonin augmentation have any effect on cognition and activities of daily living in Alzheimer's dementia? A double-blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 484-7.
30. Schmitt JA, Wingen M, Ramaekers JG, et al. Serotonin and human cognitive performance. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 2473-86.
31. Lawlor B. Managing behavioral and psychological symptoms in dementia. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 463-5.
32. Schulz R, O'Brien AT, Bookwala J, et al. Psychiatric and physical morbidity effects of dementia caregiving: prevalence, correlates, and causes. *Gerontologist* 1995; 35: 771-91.
33. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD003476.
34. Carson S, McDonagh MS, Peterson K. A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioral symptoms of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 354-61.
35. Sommer BR, Fenn HH, Ketter TA. Safety and efficacy of anticonvulsants in elderly patients with psychiatric disorders: oxcarbazepine, topiramate and gabapentin. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6:133-45.
36. Pinheiro D. Anticonvulsant mood stabilizers in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). *Encephale* 2008; 34: 409-15.
37. Mowla A, Pani A. Comparison of topiramate with risperidone for treatment of Behavioral disturbances of patients with Alzheimer's disease: A double-blind randomized clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 40-3.
38. Lawlor BA. Serotonin and Alzheimer's disease. *Psychiat Ann* 1990; 20: 567-70.
39. Pollock BG, Rosen J, Mulsant BH. Antipsychotics and selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of behavioral disturbances in dementia of the Alzheimer type: a review of clinical data. *Consultant Pharmacist* 1999; 11: 1251-8.
40. Olafsson K, Jorgensen S, Jensen HV, et al. Fluvoxamine in the treatment of demented elderly patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 453-6.
41. Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders: a Nordic multicentre study. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 894-901.
42. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 460-5.
43. Grimmer T, Kurz A. Effects of cholinesterase inhibitors on behavioral disturbances in Alzheimer's disease: a systematic review. *Drugs Aging* 2006 ; 23: 957-67.
44. Schmidt R, Baumhackl U, Berek K, et al. Memantine for treatment of behavioral disturbances and psychotic symptoms in moderate to moderately severe Alzheimer dementia: a naturalistic study in outpatient services in Austria. *Neuropsychiatr* 2010; 24: 125-31.
45. Herrmann N, Lanctot KL. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry* 2007; 52: 630-46.