

Demans Tedavisinde Son Gelişmeler

Dr. Oğuz TEKİN
Dr. Bünyamin IŞIK
Dr. Adem ÖZKARA
Fatih Üniversitesi, Beştepe
Aile Hekimliği BD

A- Bellek Bozukluğunun Tedavisi

Alzheimer hastalığının ve senil demansın patolojisinde beyindeki kolinerjik innervasyonun en büyük kaynağı olan önbeyin bazalindeki nöronların presinaptik yapılarının kaybı önemli rol oynar. Bu nöronların özelleşmiş bir kısmı olan Meynert'in Nukleus Bazalis nöronların dejenerasyonu beynin kolinerjik eksikliğinde büyük öneme sahiptir.(a) Alzheimer'daki kolinerjik hipofonksiyon, beta-amiloid birikimi ve hiperfosforile tau protein gibi diğer patolojilerle ilişkili görülmektedir. Bu noktadan hareketle kolinerjik yapının desteklenmesi bellek bozukluğunun tedavisinde özellikle üzerinde durulan konu olmuştur.

1- Muskarinik Yolla Etki Eden İlaçlar

Amiloid formasyonu, M1 muskarinik asetilkolin reseptörlerinin G-proteinlerle birleşmesini önlemektedir. Bu durum sinyal geçişini azaltmakta, nonamiloid amiloid prekursor

proteini azaltmakta ve sonuçta daha fazla amiloid protein birikimine yol açmaktadır.

Selektif Muskarinik M1 Reseptör Agonistleri
M1 selektif muskarinik agonistler AF102B, AF150(S) ve AF267B, beyindeki nonamiloid amiloid prekursor proteini artırmakta, tau protein hiperfosforilasyonunu azaltmakta ve kognitif fonksiyonlarda düzelmeye sağlamaktadır.(1) Amiloid peptidlerin üretimini azaltmaları ve alfa-sekretaz aktivitesini artırmaları nedeniyle Alzheimer hastalığının gidişini değiştirmektedirler.(2) Bu ajanlar ayrıca Alzheimer'daki davranış bozukluklarını da düzeltmektedir. Toksikitelevinin nispeten az olması bir avantaj gibi görülmektedir.

Xanomeline

343 hasta üzerinde yapılan plasebo kontrolü bir çalışmada 225 mg dozdaki Xanomeline Alzheimer'da kognitif fonksiyon, ajitasyon, delüzyon, halüsinasyon ve davranış bozukluklarında anlamlı düzelmeler sağlamıştır.(3)

M1 selektif kolinerjik agonist olan anomeline ile 4 ay süren plasebo kontrollü başka bir araştırmada tedavi sonrası manyetik rezonans spektroskopisi ile parietal lob gri cevher sitozolik kolin düzeyinde ve Kognitif testlerde anlamlı düzelmeler izlenmiştir.(4)

Talsaklidin

Selektif muskarinik M1 agonistidir. Non amiloidik alfa-sekretaz yolunu stimüle eder. Bu yolla beyin amiloid beta peptid seviyesini düşürerek olumlu etki sağlar. Çift-kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada tedavi öncesi ve sonrası BOS'ta amiloid beta peptid ölçülmüş ve tedavi grubunda anlamlı düşmeler izlenmiştir.(5)

Selektif Muskarinik M2 Reseptör Antagonistleri

Presinaptik M2 muskarinik reseptörlerin blokajı, asetilkolin sinaptik aralıkta asetilkolin seviyesini artırarak etkili olmaktadır. SCH 72788, yarışmalı yolla etki eden M2 antagonistidir. Bu ilacın demansta görülen kognitif bozulmada etkili olacağı düşünülmektedir.(6)

2- Kolinesteraz İnhibitörleri

Takrin

FDA'nın demans tedavisi için onay verdiği 3 ilaçtan biridir. Alzheimer hastalığının semptomlarının tedavisinde yararlıdır. Takrinle tedavi edilenlerdeki başarı oranı ApoE epsilon4 geni negatif olanlarda pozitif olanlardan daha yüksek bulundu.(7)

663 hasta üzerinde yapılan 30 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada 40, 80 ve 120 mg/gün dozlarında Takrin uygulanmış ve hepsi de plaseboya oranla anlamlı etkinlikte bulunmuştur. Etki, doz arttıkça artmaktaydı.(8) Takrinin olumlu etkisi ilk 3 ayda başlamakta ve gittikçe artmaktadır.(9)

Takrin, olumlu etkileri yanında yan etkileri sık gözlenen bir ilaçtır. Bir çalışmada 4 yıl müddetle 225 demanslı hastaya Takrin uy-

gulanmış ve yan etkiler gözlenmiştir. Hepatik yan etkiler %33, kolinerjik yan etkiler %29, nöropsikiyatrik yan etkiler %12 ve genel yan etkiler %28 oranında görülmüştür.(10) Takrinin hepatik yan etkilerinin urodeoksikolik asit ile önlenmesi mümkün görülmektedir.(11)

Donepezil

162 hasta üzerinde 24 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada 5 ve 10 mg/günlük dozda kognitif fonksiyonlarda 12. haftadan başlayan anlamlı etkililik gözlenmiştir.(12) 290 hastada 24 haftalık 5 ve 10 mg/gün dozdaki Donepezil tedavide oldukça etkili ve yan etkisi düşüktür.(13) Uzun süre (144 ay) kullanımını da denemiş ve güvenilir bulunmuştur.(14)

225 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada Donepezil kognitif fonksiyonlar üzerinde gene etkili bulunmuş ve yan etkisi %10 (çoğu gastrointestinal) gibi düşük oranda gözlenmiştir.(15)

Donepezilin günde tek doz kullanımını da bir diğer avantajdır. Kognitif fonksiyonlar üzerine etkinliğinin 24 hafta gibi kısa zamanda başlaması, tolerabilitesinin yüksek, yan etkilerinin az oranda ve ılımlı olması nedenleri ile hafif ve orta şiddette Alzheimer hastalığının tedavisinde Donepezil ilk seçilecek ilaçlar arasındadır.(16)

Donepezilin Alzheimer'daki psikotik davranış bozuklukları üzerine etkileri de araştırılmış ve psikotropik özellikleri ile davranış bozukluklarında yararlı etkileri bulunmuştur.(17)

Lewy cisimcikli demansta Donepezilin etkinliği Alzheimer'dakinden daha da yüksek bulunmuştur.(18)

Rivastigmin

Rivastigmin, ikinci kuşak asetil kolin inhibitörlerindedir. Hafif ve orta derecede Alzheimer'da etkili bulunmuştur. 3-12 mg/gün

dozda plaseboya oranla anlamlı düzelme sağlanmıştır.(19) Tedavi sırasında gözlenen yan etkiler özellikle gastrointestinaldir (bulantı-kusma, iştahsızlık). (20)

Rivastigmin, ayrıca Lewy cisimcikli demans da da denenmiş (3-12 mg/gün) ve anlamlı yararlılık (delüzyon, apati, ajitasyon ve halüsinasyonlar dahil) gözlenmiştir.(21)

Galantamin

Galantamin, Yeni bir ajandır asetilkolinesteraz ve bir miktar da nikotinik reseptör blokajı ile dual etki gösterir. 18-36 mg/gün dozda plasebo kontrollü bir çalışmada günlük aktivite ve davranışlar da dahil plasebodan çok yüksek anlamlılıkta sonuçlar elde edilmiştir.(22) Alzheimer'ın semptomlarının ilerlemesini azalttığı gözlenmiştir. Yan etkiler çoğunlukla gastrointestinal idi ve hepatotoksite site gözlenmedi.

Metrifonat

Uzun etkili asetilkolinesteraz inhibitörüdür. 60-80 mg dozda kognitif fonksiyonları düzeltmede plasebodan daha etkili bulunmuştur. Bir başka çalışmada önce 2.5 mg/kg 2 hafta verilmiş sonra da 1 mg/kg 4 hafta devam edilmiştir. Gözlenen yan etkiler, diyare, bulantı, bacak krampları idi.(23) Yan etkiler çoğunlukla hafif ve geçici idi. En çok dikkati çeken yan etki kalp hızında azalma idi. Metrifonat tedavisi ayrıca halüsinasyonlar, ajitasyon, depresyon, apati ve abartılı motor davranış üzerine de anlamlı derecede etkilidir.(24)

Tedaviye Başlama

İlerlemiş demansın getireceği bakım yükü ve masraf göz önüne alındığında demans tedavisi tanı konduğu anda başlamalıdır. Hafif ve orta derecede demans tedaviye daha iyi cevap verir. Tedavinin etkililiği 2 ay sonra SMMT ile takip edilmeli ve düzelme yoksa tedaviye son verilmelidir.

3- Yeni Araştırmalar

Ginkgo Biloba

Ginkgo Biloba, anti PAF, serbest radikal giderici ve kolinerjik fonksiyonları düzenleyici etkisi olan farmakolojik yapıya sahiptir. Demans tedavisinde 120 mg dozda (3x40 mg) 52 hafta boyunca plasebo kontrolü ile uygulanmış kognitif performansta ve sosyal fonksiyonlarda anlamlı iyileşme gözlenmiştir.(25) 55 yaş üzerindeki hastalarda kısa süreli yapılan bir çalışmada 6 hafta süre ile 180 mg/gün Ginkgo alan kişilerde kognitif fonksiyonlarda aynı yararlılık gözlenmiştir.(26) Bir başka çalışmada 240 mg/gün'lük dozun fonksiyonel iyileşmede en etkili olduğu görülmüştür.(27) Ginkgo glikozitlerinin hippocampal bölgedeki nöronları koruyucu etkisi gösterilmiş ve bu etkinin anti-oksidan özelliği ile bağlantılı olduğu düşünülmüştür.(28)

HMG COA Redüktaz İnhibitörleri

Kolesterol ve Abeta-amiloid protein Alzheimer ile bağlantılıdır.(29) Abeta amiloid proteinin beyinde birikimi ve toplanması Alzheimer'ın sebebidir.(30) Abeta aynı zamanda daha fazla fibril oluşumunda da etkilidir. Statinlerle yapılan çalışmalar, bunların kolesterol seviyesini değiştirerek Abeta-amiloid protein seviyelerini düşürdüğünü göstermiştir.(31)

Statin tedavisi ile Alzheimer hastalığının gelişme insidansında %70 oranında azalma gözlenmiştir.(32) Ayrıca pleji riskini de azaltıkları gösterilmiştir.

Pravastatin ile yapılan bir çalışmada 20 mg/gün'lük dozda serebral vazomotor aktivitede artma bulunmuştur. Bu artış özellikle serebral küçük damarlardaydı.(33) Bir başka çalışmada Simvastatin ve Lovastatin'in hippocampus ve mikst kortikal nöronlarda intrasellüler ve ekstrasellüler Abeta 42 ve Abeta 40 seviyelerini düşürdükleri ve bu yolla Alzheimerda etkili oldukları bildirilmiştir.(34) Lovastatin ile yapılan plasebo kont-

rollü geniş bir çalışmada 40 ve 60 mg/gün dozlarda etkinlik plasebodan anlamlı derecede fazla idi.(35) Ayrıca Lovastatinin intrasellüler kolesterol/protein oranını azalttığı da gösterilmiştir.

B- Demanstaki Semptomların Tedavisi

Demansta davranış bozuklukları bellek bozukluğundan daha tehlikeli olabilir. En sık bozukluk apati (%72), daha sonra ise sırası ile ajitasyon (%60), anksiyete (%48), irritabilite (%42), disfori ve abartılı motor davranışlar (%38), disinhibisyon (%36), delüzyonlar (%22) ve halüsinasyonlar (%10) oranındadır. Ajitasyon, disfori, apati ve abartılı motor davranışlar kognitif bozulma ile koreledir.(36)

Ajitasyon

Demansta ajite davranışlar ve irritabilite yüksek oranda görülür. Altta yatan patoloji deliryum, konfüzyonel durum, depresyon, delüzyonel düşünceler, çevresel faktörler veya insomniya olabilir. Nöroleptikler standart tedaviyi oluşturur. Haloperidol, bu konudaki klasik ilaçtır. 1-5 mg/gün Haloperidol ile yapılan çalışmada günlük 4 mg ve üzerinde ekstrapiramidal yan etkiler daha sık gözlenmiştir. Ayrıca kognitif fonksiyonlarda kötüleşme de gözlenmiştir.(3)

Risperidon ile 625 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada plaseboya karşı üstünlük sağlanmıştır.

En uygun dozun 1 mg/gün olduğu görülmüş ve ekstrapiramidal semptomlarda plaseboya oranla bir artış gözlenmemiştir.(38)

Trazodon ile yapılan bir çalışmada 50-250 mg/gün dozda demansa sekonder ajite davranışlarda yüksek oranda iyileşme gözlenmiştir.(39) Özellikle gece ajitasyonları olan ve insomniya yakınması olan hastalarda 25 mg'lık düşük doz yarar sağlar.

Karbamazepin ile yapılan çalışmada 300

mg/gün dozda 6 hafta süre ile kullanılmış ve ajitasyon tedavisinde plaseboya oranla üstünlük elde edilmiştir.(40)

Delüzyon ve Halüsinasyon

Delüzyonlar demansta %30 oranında gözlenir ve halüsinasyonlardan daha yüksek orandadır. Demans tedavisi ile semptomlarda belli oranda iyileşme gözlenirse de eğer kişinin uyumunu bozarsa antipsikotik tedavi gerekir. Haloperidol, uzun süredir kullanılan klasik ilaç olmakla beraber ekstrapiramidal yan etkileri fazladır ve kognitif fonksiyonlarda kötüleşmeye neden olabilir. Risperidon'un, ekstrapiramidal yan etkileri daha azdır. Risperidon 0.5-1 mg ile yapılan çalışmalar psikotik semptomlarda plaseboya oranla üstünlük sağlamıştır.(41)

Bir diğer seçenek Olanzapin'dir. 2.5 mg ile başlanıp maksimum 15 mg/gün doza çıkılabilir.

Depresyon

Depresyon durumunda demans benzeri semptomlar görülebilir ve aynı şekilde demansta da depresyon gelişebilir. Depresyon tedavisinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Citalopram (10-30 mg/gün) ile yapılan uygulamada depressif duygudurum büyük oranda düzelmiştir. Yaşlı hastalarda iyi tolere edilmiştir ve emosyonel durumu stabilize etmede büyük yarar sağlamıştır.(42) Sertralin ile yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada 12 aylık bir tedaviden sonra depressif semptomlarda plaseboya oranla yüksek oranda üstünlük sağlamıştır.(43)

Fluoxetine ve Amitriptilin ile yapılan çalışmada depresyon üzerine eşit derecede etkili oldukları, ancak Fluoxetin'in daha iyi tolere edildiği gözlenmiştir.(44) Trisiklikler konfüzyonel durumu artırdıklarından genellikle SSRI grubu demansta tercih edilecek anti-depresandır.

Kaynaklar

1. Alzheimer's disease and senile demantia: loss of neurons in the basal forebrain. Whitehouse PJ; Price DL; Struble RG; Clark AW; Coyne JT; Delon MR. *Science* 1982 Mar 5;215(4537):1237-9
2. *Jpn J Pharmacol* 2000 Oct;84(2):101-12. Therapeutic strategies in Alzheimer's disease: M1 muscarinic agonists. Fisher A
3. *J Neurol Transm* 2000;107(10):1201-12 Muscarinic agonists reduce tau phosphorylation in non-neuronal cells via GSK-3beta inhibition and in neurons. Forlenza OV, Spink JM, Dayanandan R, Anterton BH, Olesen OF, Lovestone S
4. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002 Jan-Feb;10(1):81-8. Brain proton magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer disease: changes after treatment with xanomeline. Frederick B, Satlin A, Wald LL, Hennen J, Boddick N, Renshaw PF
5. *Ann N Y Acad Sci* 2000;920:285-91. Treatment with the selective muscarinic agonist tal-saclidine decreases cerebrospinal fluid levels of total amyloid beta-peptide in patients with Alzheimer's disease. Hock C, Maddalena A, Heuser I, Naber D, Oerte
6. *Life Sci* 2001 Apr 27;68(22-23):2585-92. Facilitation of acetylcholine release and improvement in cognition by a selective M2 muscarinic antagonist, SCH 72788. Lachowicz JE, Duffy RA, Ruperto V, Kozlowski J, Zhou G, Clader J, Billard W, Binch H 3rd, Crobsy G, Cohen-Williams M, Strader CD, Coffin V
7. *J Neural Transm* 2001;108(4):451-8. Tacrine and rate of progression in Alzheimer's disease-relation to ApoE allele genotype. Sjogren M, Hesse C, Basun H, Kol G, Thosttrup H, Kilander L, Marcusson J, Edman A, Wallin A, Karlsson I, Troell M, Wachtmaister G, Ekdahl A, Olofsson H, Sandstrom A, Andreasen N, Minthon L, Blennow K
8. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. Knapp MJ; Knopman DS; Solomon PR; Pendlebury WW; Davis CS; Gracon SI. *JAMA* 1994 Apr 6;271(13):985-91
9. Cholinesterase inhibition for Alzheimer disease: a meta-analysis of the tacrine trials. Dementia Trialists Collaboration. Qilzibash N; Whitehead A; Higgins J; Wilcock G; Schneider L; Farlow M. *JAMA* 1998 Nov 25;280(20):1777-82
10. *Rev Neurol (Paris)* 2001 Nov;157(11 Pt 1):1365-75. Long-term treatment of Alzheimer's disease: followup of a cohort of 255 patients treated with lacrine for four years. Michel BF, Estadiu MC, Gueriot C, Berthezene P, Allain H, Bongrand MC, Bonnefoy B, Bourrin JC, Chaix L, Graa K, Lejeune A, Messana M, Pras P, Ribiere J, Rihet P, Timon-David P, Tintignac A, Vincent S, Verdier JM, Gastaut JL
11. *Therapie* 2001 Jan-Feb;56(1):29-34. Ur-sodeoxycholic acid and prevention of tacrine-induced hepatotoxicity: a pilot study. Salmon L, Montet JC, Oddoze C, Montet AM, Portugal H, Michel BF
12. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. Rogers SL; Farlow MR; Doody RS; Mohs R; Friedhoff LT *Neurology* 1998 Jan;50(1):136-45
13. *ACP J Club*. 2002 Mar-Apr;136(2):59. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E; Donepezil MSAD Study Investigators Group
14. *Arch Neurol* 2001 Mar;58(3):427-33. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. Doody RS,

- Geldmacher DS, Gordon B, Perdomo CA, Pratt RD; Donepezil Study Group
15. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000 Nov-Dec;11(6):299-313. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease. A 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. E2020 Study Group. Homma A, Takeda M, Imai Y, Udaka F, Hasegawa K, Kameyama M, Nishimura T
16. *Drugs Aging* 2000 Mar;16(3):199-226. Donepezil: a review of its use in Alzheimer's disease. Dooley M, Lamb HM
17. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000 Spring; 8(2):134-40. The relationship between donepezil and behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. Cummings JL, Donohue JA, Brooks RL
18. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000 Sep; 15(9):794-802. Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies: a preliminary study. Samuel W, Caligiuri M, Galasko D, Lacro J, Marini M, McClure FS, Warren K, Jeste DV
19. *Med Sci Monit* 2002 Feb;8(2):P11-7. An open-label study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderate probable Alzheimer's disease in the community setting. Bilikiewicz A, Opala G, Podemski R, Puzynski S, Apin J, Soltys K, Ochudlo S, Barcikowska M, Pfeffer A, Bilinska M, Paradowski B, Parnowski T, Gabryelewicz T
20. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002 Jan 5;146(1):24-7. Rivastigmine for Alzheimer disease; evaluation of preliminary results and of structured assessment of efficacy. Richard E, Walstra GJ, van Campen J, Vissers E, van Gool WA
21. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000 May; 15(5):387-92. Rivastigmine in the treatment of dementia with Lewy bodies: preliminary findings from an open trial. McKeith IG, Grace JB, Walker Z, Byrne EJ, Wilkinson D, Stevens T, Perry EK
22. *Inj J Geriatr Psychiatry* 2001 Sep;16(9): 852-7. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. Wilkinson D, Murray J
23. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000 Jan-Mar;14(1):39-45. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the safety and tolerability of metrifonate in patients with probable Alzheimer disease. The Metrifonate Study Group. Blass JP, Cyrus PA, Bieber F, Gulanski B
24. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2001 Summer;14(2):101-8. Efficacy of metrifonate in improving the psychiatric and behavioral disturbances of patients with Alzheimer's disease. Cummings JL, Nadel A, Masterman D, Cyrus PA
25. *Neuropsychobiology* 2002;45(1):19-26. Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGb 761 in Alzheimer's disease. Le Bars PL, Velasco FM, Ferguson JM, Dessain EC, Kieser M, Hoerr R
26. *J Altern Complement Med* 2000 Jun; 6(3):219-29. An examination of the efficacy of Ginkgo biloba extract EGb761 on the neuropsychologic functioning of cognitively intact older adults. Mix JA, Crews WD Jr
27. *Public Health Nutr* 2000 Dec;3(4A):495-9. Efficacy and safety of a Ginkgo biloba extract. Le Bars PL, Kastelan J
28. *Eur J Neurosci* 2000 Jun;12(6):1882-90. The Ginkgo biloba extract (EGb 761) protects hippocampal neurons against cell death induced by beta-amyloid. Bastianetto S, Ramassamy C, Dore S, Christen Y, Poirier J, Quirion R
29. Simons M, Keller P, Dichgans J, Schulz JB. Cholesterol and Alzheimer's disease: is

- there a link? *Neurology* 2001 Sep 25;57(6): 1089-93
30. Golde TE, Eckman CB. Cholesterol modulation as an emerging strategy for the treatment of Alzheimer's disease *Drug Discov Today* 2001 Oct 15;6(20):1049-1055
31. Simons M, Keller P, Dichgans J, Schulz JB. Cholesterol and Alzheimer's disease: is there a link? *Neurology* 2001 Sep 25;57(6): 1089-93
32. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4):CD003160. Update of: *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3)CD003160. Statins for the prevention of Alzheimer's disease. Scott HD, Laake K
33. *Stroke* 2001 Dec 1;32(12):2817-20. Pravastatin improves cerebral vasomotor reactivity in patients with subcortical small-vessel disease. Sterzer P, Meintschel F, Rosler A, Lanfermann H, Steinmetz H, Sitzer M
34. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4):CD003160. Update of: *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD003160. Statins for the prevention of Alzheimer's disease. Scott HD, Laake K
35. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001 Jun; 4(2):127-30. Treatment with controlled-release lovastatin decreases serum concentrations of human beta-amyloid (A beta) peptide. Friedhoff LT, Cullen EL, Geoghagen NS, Buxbaum JD
36. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. Mega MS; Cummings JL; Fiorello T; Gornbein J. *Neurology* 1996 Jan;46(1):130-5
37. A pilot study of haloperidol treatment of psychosis and behavioral disturbance in Alzheimer's disease. Devanand DP; Sackeim HA; Brown RP; Mayeux R. *Arch Neurol* 1989 Aug;46(8):854-7
38. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. Katz IR; Jeste DV; Mintzer JE; Clyde C; Napolitano J; Brecher M. *J Clin Psychiatry* 1999 Feb; 60(2):107-15
39. *J Am Geriatr Soc* 2001 Oct;49(10):1294-300. Does behavioral improvement with haloperidol or trazodone treatment depend on psychosis or mood symptoms in patients with dementia? Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, Wheatley MV, Mahler ME
40. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. Tariot PN; Erb R; Podgorski CA; Cox C; Patel S; Jakimovich L; Irvine C. *Am J Psychiatry* 1998 Jan;155(1):54-61
41. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. Katz IR; Jeste DV; Mintzer JE; Clyde C; Napolitano J; Brecher M. *J Clin Psychiatry* 1999 Feb; 60(2): 107-15
42. Treatment of depression in elderly patients with and without dementia disorders. Gottfrides CG; Karlsson I; Nyth AL. *Int Clin Psychopharmacol* 1992 Jun;6 Suppl 5:55-64
43. Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of sertraline in the treatment of depression complicating Alzheimer's disease: initial results from the depression in Alzheimer's disease study [In Process Citation]. Lyketsos CG; Sheppard JM; Steele CD; Kopunek S; Steinberg M; Baker AS; Brandt J; Rabins PV. *Am J Psychiatry* 2000 Oct; 157(10): 1686-9
44. A double-blind, randomized, fixed-dose trial of fluoxetine vs. amitriptyline in the treatment of major depression complicating Alzheimer's disease. Taragano FE; Lyketsos CG; Mangone CA; Allegri RF; Comesana-Diaz E. *Psychosomatics* 1997 May-Jun;38(3):246-52.