

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA

TEZA DOCTORAT

REZUMAT

CONDUcăTOR DE DOCTORAT:

PROF. UNIV. DR. DRAGOȘ MARINESCU

DOCTORAND:

OLIVIAN STOVICEK

CRAIOVA

2011

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA

**EFICIENȚA ACTIVATORILOR ACETILCOLINICI ÎN CORECTAREA
DEFICITULUI COGNITIV DIN BOALA ALZHEIMER**

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:
PROF.UNIV.DR. DRAGOȘ MARINESCU**

**DOCTORAND:
OLIVIAN STOVICEK**

**CRAIOVA
2011**

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ

Introducere. Importanța problemei

CAPITOLUL I. IPOTEZE ETIOPATOGENICE ÎN BOALA ALZHEIMER

CAPITOLUL II. COORDONATE DIAGNOSTICE ÎN BOALA ALZHEIMER

CAPITOLUL III. ORIENTĂRI TERAPEUTICE ÎN BOALA ALZHEIMER

PARTEA SPECIALĂ

CAPITOLUL IV

IPOTEZA DE LUCRU. OBIECTIVE. COORDONATE METODOLOGICE

4.1. Ipoteza de lucru

4.2. Obiective

4.3. Material și metodă

CAPITOLUL V REZULTATE

5.1. Caracteristici demografice

5.2. Tratament procognitiv

5.3. Factori de risc

CAPITOLUL VI DISCUȚII

CAPITOLUL VII CONCLUZII

CAPITOLUL VIII BIBLIOGRAFIE

CUVINTE CHEIE: boala Alzheimer, declin cognitiv, debut precoce, tratament procognitiv, factor de risc

INTRODUCERE

Boala Alzheimer, o afecțiune degenerativă a creierului, determină de-a lungul evoluției sale declinul funcțiilor cognitive și deteriorarea progresivă a personalității asociată cu tulburări de comportament, îngrijorător fiind faptul că debutul bolii a fost stabilit la vârste din ce în ce mai tinere. Numeroase studii au evidențiat că aproximativ 50% din populația în vârstă de peste 65 ani prezintă riscul de a dezvolta o tulburare de invalidare cognitivă [1], în timp ce în urma unui studiu meta-analitic, s-a evidențiat faptul că marea majoritate a cazurilor de demență degenerativă sunt de tip Alzheimer [2].

Debutul declinului cognitiv, ca proces biologic, este continuu și lent, fiind dificil de apreciat dacă este determinat genetic, de intervenția factorilor de mediu sau este o consecință a interacțiunii acestora. Cercetările efectuate în domeniu au evidențiat o scădere importantă a neurotransmițătorilor, receptorilor și sistemelor enzimatice, deficitul colinergic central fiind bine documentat în boala Alzheimer. Subliniem utilitatea deosebită a intervenției precoce, neuroprotective, individualizate, pe baza evaluării complexe și corecte, cu interpretarea cât mai realistă a corelației între simptomatologia clinică și implicațiile socio-umane, fără a neglija aspectele etice, demnitatea pacientului și drepturile acestuia.

Expresia patologică a bolii Alzheimer se caracterizează printr-o creștere marcantă a modificărilor legate de vârstă, totuși nefiind exclusă posibilitatea ca îmbătrânirea normală și această maladie degenerativă a sistemului nervos să aibă la bază un numitor comun, exprimat prin alterarea anumitor căi. Abilitatea sistemelor de protecție depinde de anumiți factori neurotrofici [3], în producerea acestor dereglări putând interveni factori etiologici diferiți (toxici, virotici, imunologici), care acționează fie asupra determinantilor neurotrofici specifici, fie asupra receptorilor lor.

PARTEA GENERALĂ

În prezent se cunoaște faptul că boala Alzheimer este heterogenă din punct de vedere etiologic și că diferite cauze pot duce la relații clinico-anatomo-patologice diferite, inclusiv manifestările clinice, factorii de risc și răspunsul la terapia procognitivă și la cea asociată comorbidităților sunt influențate de această heterogenitate.

Diagnosticul de boală Alzheimer este clinic, bazat pe o examinare și o anamneză atentă, iar investigațiile precum tomografia computerizată și testele de laborator sunt importante pentru stabilirea etiologiei specifice, dar nu sunt relevante în diagnosticul per se, etiologia fiind suspectată pe baze clinice în majoritatea cazurilor. Demența de cauză

vasculară deține locul al doilea în ceea ce privește prevalența în majoritatea studiilor, chiar dacă interpretarea ar trebui reevaluată pentru a ne asigura asupra gradului în care afecțiunea vasculară însăși poate cauza demența. Există multe cazuri de demență mixtă, Alzheimer și vasculară, în acest caz boala vasculară putând agrava simptomele demenței. Unele cazuri de demență pot fi prevenite, cum ar fi demențele toxice și cele cauzate de infecții, dar după ce creierul a fost afectat structural, demența datorată acestor afecțiuni devine permanentă.

Afecțiunile care pot simula demența includ situații în care tratamentul poate elimina simptomatologia dementială, dar demența nu va dispărea sub terapia procognitivă, diferența dintre acestea fiind rapiditatea îmbunătățirii și rata mare de recuperare completă a funcțiilor cognitive sub tratament. Distincția dintre demența reversibilă și cea ireversibilă este fără îndoială importantă pentru corecta informare a familiei asupra a ceea ce trebuie să aștepte de la evoluția bolii, pentru evaluarea sprijinului necesar și disponibil și pregătirea familiei pentru acceptarea evoluției progresiv deteriorative a funcțiilor mintale ale pacientului.

Terapiile procognitive actuale sunt în principal substitutive, fiind testate diverse molecule, în vederea corectării deficitului colinergic la nivel presinaptic prin precursorii acetilcolinei, la nivel sinaptic prin inhibarea acetilcolinesterazei cât și la nivel postsinaptic, stimulând receptorii postsinaptici prin agoniști ai receptorilor muscarinici, fiind studiați de asemenea și agoniștii receptorilor nicotinic.

Dintre diferitele molecule colinergice lipsite de hepatotoxicitate, rivastigmina este un inhibitor dual de acetilcolinesterază de tip carbamat cu selectivitate cerebrală și de butirilcolinesterază, ce ar putea facilita neurotransmisia colinergică prin încetinirea degradării acetilcolinei eliberată de neuronii colinergici integri funcțional, cu efect de ameliorare în deficiturile cognitive mediate colinergic. Există dovezi că inhibarea colinesterazei poate încetini formarea de fragment de precursor amiloidogenic-amiloid (APP), fragmente care formează plăcile de amiloid, implicate în fiziopatologia bolii Alzheimer. Doza inițială recomandată este de 1,5 mg de două ori pe zi, crescută la 6 mg/zi după o lună, în condițiile absenței efectelor adverse (greață, vărsături, dureri abdominale, inapetență). Apariția formei de rivastigmină plasture a condus la scăderea aproape totală a acestor reacții adverse de tip gastro-intestinal. Donepezilul, inhibitor reversibil de acetilcolinesterază la nivel central, este considerat de peste 10 ani ca un medicament de linia I pentru tratamentul tulburărilor cognitive, efectele pozitive fiind semnalate după administrarea a 10 mg/zi timp de 40 săptămâni.

PARTEA SPECIALĂ

Datele furnizate de cercetarea clinică și fundamentală sugerează existența unor relații ale constantelor și variabilelor persoanei, bolii și intervențiilor terapeutice, cu evoluția și menținerea potențialului adaptativ al pacienților cu boală Alzheimer, descifrarea unor asemenea relații putând conduce la consecințe favorabile pentru pacient și familia lui, în sensul ameliorării deficitului cognitiv, ca și predictibilitatea rezultatelor terapeutice în funcție de factorii de risc socio-demografici și cardiovasculari.

OBIECTIVELE CERCETĂRII

Obiectivul primar al studiului a constat în identificarea corelațiilor între diagnosticul precoce și calitatea evoluției bolii Alzheimer sub tratament, în timp ce obiectivele secundare au avut în vedere identificarea factorilor de risc clinico-evolutivi și terapeutici în boala Alzheimer precum și evidențierea rolului factorilor cardio-vasculari în evoluția pacienților cu boala Alzheimer.

COORDONATE METODOLOGICE

Studiu retrospectiv al unui lot de cazuri diagnosticate cu boală Alzheimer, din evidența Spitalului Clinic de Neuropsihiatrie Craiova (Clinica I și Clinica II Psihiatrie, Clinica de Neurologie, Centrul de Sănătate Mintală), în intervalul 1 ianuarie 2006 – 31 decembrie 2010, pacienți incluși în lotul de studiu în urma aplicării normelor etice privind consimțământul informat și păstrării confidențialității asupra datelor personale.

LOTUL DE LUCRU

În urma aplicării criteriilor de includere și de excludere a fost constituit lotul de lucru N=418 pacienți diagnosticați cu boală Alzheimer, internați în Spitalul Clinic de Neuropsihiatrie Craiova (Clinica I și Clinica II Psihiatrie, Clinica de Neurologie, Centrul de Sănătate Mintală) într-un interval de 5 ani (1 ianuarie 2006 – 31 ianuarie 2010).

APARAT STATISTIC

Pentru prelucrarea datelor s-au folosit programul Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), împreună cu suita XLSTAT pentru MS Excel (Addinsoft SARL, Paris, Franța) și programul IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY,

USA). Informațiile obținute au fost stocate în fișiere Microsoft Excel, fiind apoi prelucrate statistic, în vederea analizării relațiilor dintre datele clinice și paraclinice ale pacienților.

REZULTATE

La lotul studiat s-a constatat că numărul pacienților diagnosticați cu boala Alzheimer a fost mai mare la bărbați, semnificativ statistic față de femei (243 versus 175). În lotul N=418 se constată că procentajul pacienților cu boala Alzheimer crește pe măsură ce crește și vârsta. Cele mai multe cazuri de pacienți sunt la grupa de vârstă 65-74 ani, 158 cazuri (37,8%) urmată de grupa 75-84 ani, 151 cazuri (36,1%). Am mai constatat că în mediul urban procentul cel mai mare îl reprezintă pacienții cu nivel de educație mediu (65,13%), urmat de cel al pacienților cu pregătire superioară (26,05%). În schimb, în mediul rural predomină cazurile cu nivel de pregătire elementar (51,11%) iar pacienții cu pregătire superioară au cel mai mic procent (8,33%).

La lotul N=418 s-a constatat că la cei mai mulți pacienți, tratamentul a fost inițiat în primele 6 luni de la debut (171 pacienți – 40.91%). Un număr mai mic de pacienți, 60 cazuri (14.35%), a fost diagnosticat și tratat în intervalul cuprins între 13 și 36 de luni de la debutul simptomatologiei clinice. Un procentaj aproape egal este reprezentat de cazurile diagnosticate și tratate în intervalele 7 – 12 luni (93 pacienți), respectiv peste 36 de luni (94 pacienți).

Evoluția clinică a fost determinată în funcție de momentele evaluative la care s-a aplicat scala MMSE pentru determinarea severității deteriorării cognitive:

- M0 (includerea în studiu);
- M1 – 12 luni;
- M2 – 24 luni;
- M3 – peste 24 luni

S-a realizat analiza statistică a valorilor obținute la testul MMSE, determinându-se mediile și deviațiile standard. S-au calculat mediile la M0, M1, M2 și M3 pentru lotul N=418, pentru forma ușoară de boală (sublot A), forma moderată (sublot B) și forma severă (sublot C). Pentru forma moderată s-au calculat mediile scorurilor MMSE în funcție de forma moderat ușoară (sublot B1) și forma moderat severă (sublot B2).

Analiza terapiei medicamentoase în funcție de factorii socio-demografici

Evaluarea clinică a fost în funcție de tipul de tratament administrat, aprecierea evoluției simptomatologiei clinice având în vedere modificarea valorilor obținute la

efectuarea testului MMSE. S-a considerat ameliorare o creștere a valorilor obținute cu până la 3 puncte, în timp ce scăderea valorilor a fost interpretată ca evoluție nefavorabilă. Menținerea constantă a valorilor MMSE a fost interpretată din punct de vedere clinic ca fiind evoluție staționară. Ca terapie procognitivă s-a administrat donepezil, rivastigmină, rivastigmină plasture sau tratament asociat.

DISCUȚII

Diferențele de incidență a bolii Alzheimer în funcție de sexul pacienților pot fi explicate prin nivelul educațional mai ridicat al bărbaților, comparativ cu cel al femeilor, mai ales în contexte socio-culturale diferite (constrângeri religioase, culturale, ce conduc la accesibilitate scăzută a femeilor la educație) fiind evidențiat un raport invers proporțional între nivelul educațional și prevalența bolii Alzheimer. În studiul nostru, numărul mai mic de pacienți din mediul rural se corelează cu un nivel educațional scăzut (51,11% - studii elementare, comparativ cu 8,33% - studii superioare), care determină la rândul său o conștientizare redusă a importanței și implicațiilor bolii, rezultând o rată mai mică a diagnosticării, în timp ce în mediul urban au predominat pacienții cu studii medii (65,13%) și cei cu studii superioare (26,05%). Influența factorului cultural asupra diagnosticării bolii Alzheimer este reflectat de interferența dintre tulburările cognitive și activitățile cotidiene ale pacienților din mediul urban, cu predominanță a sarcinilor cognitive, ce amplifică posibilitatea recunoașterii precoce a simptomatologiei bolii, fenomen sesizat tardiv în mediul rural și care nu influențează decizia prezentării la un consult de specialitate. În lotul de studiu, mediul de rezidență rural se corelează astfel înalt semnificativ statistic ($p < 0.001$) cu momentul tardiv al inițierii tratamentului, intervalul între inițierea tratamentului și debutul real al afecțiunii, precum și cu continuitatea terapiei.

S-a constatat o corelație semnificativă statistic între perioadele de la debut analizate și grupele de vârstă ale pacienților din lotul studiat, $N=418$. Pacienții mai tineri, din grupele de vârstă 35-44, 45-54 și 55-64 s-au prezentat la medic în primele 12 luni de la debutul clinic al bolii, fapt care s-ar putea explica prin conștientizarea tulburărilor cognitive apărute la o vârstă mai activă din punct de vedere social. Vârsta constituie un element major de predicție pentru evoluția pacienților tratați procognitiv, așa cum se demonstrează într-un studiu în care pacienții sub 75 de ani au avut la momentul inițierii tratamentului o valoare medie a scorurilor MMSE=5,3 pentru cei tratați cu donepezil și 15,2 pentru cei tratați cu rivastigmină, iar cei cu vârsta de peste 75 de ani, au avut scoruri medii MMSE=15,1 pentru ambele tipuri de terapie. Îmbunătățirea scorului MMSE după doi ani

de terapie, a depins de vârsta pacienților din studiu, cei sub 75 de ani având o îmbunătățire cu 3,4 puncte la cei tratați cu rivastigmină, respectiv 3,8 la cei tratați cu donepezil, față de pacienții cu vârste peste 75 ani care au avut o creștere de 2,0 puncte la cei tratați cu rivastigmină, respectiv 1,5 la grupul tratat cu donepezil. Diferențele sunt totuși nesemnificative statistic, putând astfel considera că lotul a avut o evoluție staționară, diferențele de evoluție după tratament apărând prin analiza factorului de risc vârstă, în condițiile în care cele două medicații au eficiență similară.[4]

Starea civilă a pacienților este un alt factor important care influențează prezentarea la medic cât mai rapid după apariția tulburărilor cognitive. Datele statistice sunt semnificative pentru lotul studiat N=418, cel mai mare procentaj din pacienții tratați în primele 6 luni de la debut fiind persoane căsătorite (51,92%) la care există un suport familial, în schimb, din grupul de pacienți tratați la peste 36 de luni de la debut, majoritatea de 43,59% a fost din rândul pacienților văduvi, care, probabil au avut o stare emoțională de neglijare a simptomatologiei. Un studiu efectuat pe 3675 pacienți cu vârste de peste 65 ani, a urmărit riscul de incidență a bolii Alzheimer la 1, 3, respectiv 5 ani în funcție de statusul marital, împărțirea făcându-se în 4 categorii: văduvi, necăsătoriți, divorțați sau separați și căsătoriți. S-a constatat un risc relativ crescut la pacienții necăsătoriți față de pacienții căsătoriți de a dezvolta boala Alzheimer. [5]

Astfel, putem observa că stabilirea diagnosticului și inițierea cât mai precoce posibil a tratamentului procognitiv față de debutul clinic al bolii, pentru o eficiență terapeutică cât mai bună, sunt influențate semnificativ statistic de nivelul de educație, de mediul de rezidență dar și de statusul familial.

Administrarea tratamentului procognitiv în primele 6 luni de la debutul real al bolii a condus, pentru lotul studiat N=418, la un procent de 87,72% de cazuri cu evoluție favorabilă la un an de tratament, în timp ce inițierea tratamentului după 3 ani de la debut a fost asociată cu o evoluție nefavorabilă. În funcție de analiza valorilor obținute după efectuarea testului MMSE la includerea pacienților în studiu (M0), la 12 luni de tratament (M1), după 24 luni de tratament (M2), respectiv la peste 24 luni de tratament (M3), se poate afirma că per total lot N=418, evoluția a fost staționară, în timp ce cazurile cu forma ușoară (sublot A) au evoluat favorabil, cele încadrate la forma moderat ușoară (sublot B1) au avut o evoluție staționară, iar pacienții cu forma clinică moderat severă (sublot B2) și forma severă (sublot C) au avut o evoluție nefavorabilă. Așadar, este foarte importantă inițierea cât mai precoce a tratamentului pentru o protecție ulterioară cât mai bună a funcției cognitive.

Nu s-a putut stabili o relație certă sau semnificativă statistic între tipul de medicație administrată (donepezil sau rivastigmină) și evoluție, fapt care demonstrează că forma clinică a bolii este direct răspunzătoare de evoluția în timp a simptomatologiei cognitive. Acest aspect concordă cu datele din literatură care arată că nu există diferențe semnificative statistic între terapia cu donepezil și cea cu rivastigmină. [6] Alte cercetări au demonstrat o eficiență similară și pentru forma de rivastigmină plasture, dar cu avantajele reducerii reacțiilor adverse gastrointestinale prezente la terapia cu administrare orală. [7]

Un număr mare de studii din literatura de specialitate ridică problema asocierii dintre factorii de risc vasculari și boala Alzheimer. Dintre acești factori de risc, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, fumatul, dislipidemia și hipercolesterolemia par a juca un rol cheie în patogenia bolii Alzheimer. [8] [9]

CONCLUZII

1. Lotul de studiu N=418 a prezentat o frecvență mai mare a bărbaților (58.13%), față de femeii (41,87%), diferență înalt semnificativ statistic față de populația generală ($p < 0,0001$), predominanța femeilor din mediului urban (62,86%) ($p < 0,05$), a pacienților căsătoriți (68.66%), precum și a nivelului educațional mediu (54.55%).
2. În lotul de studiu N=418 se remarcă o pondere semnificativ mai mare a bărbaților în grupele de vârstă 45-54 ani, respectiv 75-84 ani, iar a femeilor în grupa de vârstă 65-74 ani ($p < 0,05$), în timp ce în funcție de mediul de rezidență a predominat mediul urban la grupa de vârstă 65-74 ani, iar mediul rural la grupa de vârstă 75-84 ani ($p = 3,16 \times 10^{-6}$, $p < 0,001$).
3. Precocitatea stabilirii diagnosticului a fost influențată semnificativ statistic de nivelul de educație superior ($p = 6,64 \times 10^{-7}$, $p < 0,001$), de mediul de rezidență urban ($p = 1,34 \times 10^{-13}$, $p < 0,001$), statusul marital căsătorit ($p = 1,39 \times 10^{-13}$, $p < 0,001$) și vârsta pacienților ($p = 4,66 \times 10^{-9}$, $p < 0,001$).
4. Evoluția bolii după primul an de la stabilirea diagnosticului și inițierea tratamentului a fost influențată de mediul de rezidență urban și studiile superioare pentru evoluție ameliorată ($p < 0,001$), respectiv mediul rural și studiile elementare pentru evoluție staționară ($p < 0,001$).
5. La doi ani de la inițierea terapiei antidemențiale, evoluția nefavorabilă a bolii a fost influențată de sexul masculin ($p < 0,05$) și nivelul de educație ($p = 1,50 \times 10^{-7}$, $p < 0,001$).

6. Evoluția pe termen lung sub tratament (peste doi ani) a bolii Alzheimer în lotul de studiu N=418 este influențată semnificativ statistic în mod negativ de mediul de proveniență rural al pacienților ($p=2,056 \times 10^{-9}$, $p < 0,001$) și de nivelul elementar de educație ($p=1,45 \times 10^{-13}$, $p < 0,001$).
7. Tratamentul cu rivastigmină a reprezentat prima opțiune pentru pacienții din mediul urban și nivel de educație superior, în timp ce tratamentul realizat donepezil, respectiv cu asocieri medicamentoase a fost mai frecvent întâlnit la pacienții proveniți din mediul rural și studii elementare ($p=2,6085 \times 10^{-06}$, $p < 0,001$).
8. Opțiunea terapeutică este influențată de intervalul între debutul real și cel aparent al bolii, rivastigmina fiind utilizată preponderent în cazul pacienților diagnosticați precoce și cu forme ușoare ale bolii, în timp ce la formele severe de boală diagnosticate tardiv, tratamentul antidemential a fost realizat majoritar cu asocieri medicamentoase ($p=2,11 \times 10^{-54}$, $p < 0,001$).
9. Severitatea deficitului cognitiv pe parcursul evoluției bolii a prezentat diferențe înalt semnificative în funcție de tratamentul folosit (M1 – $p=8,21 \times 10^{-20}$, M2 – $p=7,01 \times 10^{-17}$, respectiv M3 – $p=1,00 \times 10^{-22}$), evidențiind influența precocității inițierii tratamentului antidemential și a formei clinice în care s-a realizat aceasta, precum și a statusului marital al pacienților (M1 – $p=7,06 \times 10^{-6}$, M2 – $p=2,1 \times 10^{-4}$ și M3 – $p=5,24 \times 10^{-5}$), prezența familiei determinând adresarea mai rapidă la consultul de specialitate.
10. Intervalul de timp între debutul real și cel aparent al bolii, reprezentat de primul consult de specialitate și stabilirea diagnosticului a influențat înalt semnificativ statistic tipul de evoluție a bolii (M1 – $p=8,13 \times 10^{-66}$, M2 – $p=2,35 \times 10^{-35}$, respectiv M3 – $p=3,95 \times 10^{-36}$), forma clinică la prezentare reprezentând un factor major de predicție al deficitului cognitiv.
11. Factorii de risc cardiovascular comorbizi bolii Alzheimer au fost reprezentați de hipertensiune arterială (76.79%), dislipidemie – hipercolesterolemie (72,01%) fumat (34.69%), obezitate (32.78%) și diabet zaharat (16,03%), asocierea între aceștia amplificând riscul de agravare a evoluției demenței.
12. Semnificația statistică a datelor obținute confirmă importanța stabilirii precoce a diagnosticului de boală Alzheimer, a instituirii tratamentului antidemential în fazele incipiente ale bolii, precum și a managementului factorilor de risc socio-demografici și

cardio-vasculari asociați, constituind premisele unei strategii terapeutice eficiente care să asigure pacientului și familiei acestuia o mai bună calitate a vieții în contextul unei evoluții favorabile a bolii.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

1. Mahendra, B, 1987. Dementia – a survey of the syndrome of dementia. MTP Press Ltd., Lancaster, 3-5.
2. Gottfries, CG, 1990. Neuropsychopathology of ageing. *Psychopharmacology*, 86:245-252.
3. Capizzano, AA, Acion, L, Bekinschtein, T, Furman, M, Gomila, H, Martinez, A, Mizrahi, R, Starkstein, SE, 2004. White matter hyperintensities are significantly associated with cortical atrophy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 75:822-827.
4. Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Nagel J, Lane R. Effect of age on response to rivastigmine or donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Current Medical Research and Opinion* 2006, Vol. 22, No. 3 , Pages 483-494
5. C. Helmer, D. Damon, L. Letenneur, et al. Marital status and risk of Alzheimer's disease A French population-based cohort study, *Neurology* December 1, 1999 vol. 53 no. 9 1953
6. Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, Nagel J, Lane R. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Current Medical Research and Opinion* 2005, Vol. 21, No. 8 , Pages 1317-1327
7. Ejaz Nazir, Muhammad Mushtaq, A prospective study on the use of rivastigmine transdermal patch in Alzheimer's dementia in a routine clinical setting *Dementia & Neuropsychologia* Vol. 4 n° 3 - Jul/Aug/Set de 2010
8. Roman G.C. Royal DR. A diagnostic dilemma: is "Alzheimer's dementia" Alzheimer's disease, vascular dementia, or both? *The Lancet Neurology*, Volume 3, Issue 3, Page 141, March 2004
9. Ivan Casserly, Eric Topol Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *THE LANCET* , Vol 363, 1139-46, April 3, 2004, www.thelancet.com