

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В статье приведены современные данные о причинах развития, методах диагностики и подходах к лечению болезни Альцгеймера. Особое внимание уделено патогенетической и симптоматической терапии этого заболевания, а также нелекарственным методам лечения.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, этиология, патогенез, ранняя диагностика, базисное симптоматическое лечение, ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы, блокаторы NMDA-рецепторов, акатинола мемантин, гантенерумаб, холина альфосцерат, Глиатилин.

I.S. PREOBRAZHENSKAYA, MD, Prof., Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health of Russia
MODERN APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND THERAPY OF ALZHEIMER DISEASE

The article presents modern data on the causes of development, diagnostic methods and treatment approaches of Alzheimer's disease. Special attention is given to pathogenetic and symptomatic therapy of this disease, as well as non-drug treatments.

Keywords: Alzheimer's disease, etiology, pathogenesis, early diagnosis, basic symptomatic treatment, central acetylcholinesterase inhibitors, NMDA receptor-blockers, akatinol memantine, Gantenerumab, alpha glycerol phosphoryl choline, Gliatilin.

Блезнь Альцгеймера (БА) – самая частая причина снижения когнитивных функций в пожилом возрасте. Частота БА неуклонно возрастает, что связано с несколькими причинами – старением населения, распространением сердечно-сосудистой патологии, а также с некоторыми особенностями получения и усвоения информации, физической и психической активности человека в современном мире. Рост заболеваемости БА настолько высок, что ВОЗ объявила XXI в. веком эпидемии БА [2, 3, 16, 24, 25, 32].

Исследования, проведенные к настоящему времени, позволили узнать многое о БА. Так, БА – генетически детерминированное заболевание, в основе которого лежит отложение в веществе головного мозга амилоидного белка – токсичного соединения, состоящего из 42 аминокислот и являющегося причиной гибели нервных клеток [2, 8, 19, 20]. Основные генетические дефекты при БА так или иначе связаны с катаболизмом предшественника амилоидного белка – соединения, в норме представленного в мембране и цитоскелете нейрона. В результате недостаточной или, напротив, избыточной активации ферментов, ответственных за катаболизм предшественника амилоидного белка, вместо растворимых субъединиц образуется нерастворимый и, как было сказано выше, токсичный амилоидный белок. Типичными мутациями, влияющими на образование амилоидного белка, являются мутации гена, кодирующего непосредственно предшественник амилоидного белка БА (amyloid precursor protein, APP, 21-я хромосома), а также генов, кодирующих ферменты, метаболизирующие APP: пресенилин 1 (14-я хромосома), пресенилин 2 (1-я хромосома). Носительство четвертой изоформы аполипопротеина Е (АПОЕ 4) прямо не связано с амилоидным каскадом, но, как показали многочисленные исследова-

ния, люди с гетеро- или гомозиготным носительством этой изоформы имеют достоверно более высокие шансы заболеть БА [29].

До недавнего времени существовала гипотеза, согласно которой частота развития БА непосредственно зависит от возраста. Проведенные недавно эпидемиологические исследования «80+» и «90+» показали [18], что зависимость развития БА от возраста не является линейной. Так, действительно, частота развития БА увеличивается с возраста 50 до 75–80 лет; у людей старше 80 и тем более старше 90 лет частота распространения БА, напротив, снижается. Таким образом, БА не связана напрямую с естественным старением человека; здоровое долголетие без снижения памяти типично для старых людей.

БА – генетически детерминированное заболевание, в основе которого лежит отложение в веществе головного мозга амилоидного белка – токсичного соединения, состоящего из 42 аминокислот и являющегося причиной гибели нервных клеток

Ферменты, участвующие в метаболизме церебрального ацетилхолина, ускоряют отложение амилоидного белка в головном мозге, поэтому вначале он откладывается в структурах, богатых ацетилхолином, – медиобазальных отделах лобной коры и ядре Мейнерта. Эти структуры, в свою очередь, в значительной степени вовлечены в процессы памяти. Таким образом, нарушение памяти становится первым и затем – при дальнейшем развитии заболевания – наиболее значимым симптомом БА. Морфологически отложение амилоидного белка в головном мозге проявляется сенильными бляш-

ками (собственно отложением амилоидного белка), нейрональной дегенерацией, образованием нейрофибриллярных сплетений (возможно, как следствие нейродегенерации), микроглиальной активацией [2, 8, 16, 19, 20, 32]. Нейрофибриллярные сплетения состоят преимущественно из тау-протеина – белка, являющегося основой цитоскелета нейрона.

Исследования последних лет показывают, что тау-протеин может быть не только морфологическим эквивалентом гибели церебральных нейронов, но и сам, и даже в значительной степени, вовлекаться в патогенез БА. Так, клинико-морфологические наблюдения пациентов с клиническими проявлениями БА показали, что в ряде случаев при типичной картине болезни нет отложений церебрального амилоидоза. Было выдвинуто предположение, что не только отложение токсического амилоидного белка, но и измененное, патологическое строение тау-белка и, как следствие, нейронального цитоскелета лежит в основе развития БА: нейроны в таком случае менее жизнеспособны, подвержены гибели, в том числе и при отложении церебрального амилоида. Роль тау-протеина в развитии БА – одна из важнейших тем исследования БА последних лет. Предпринимаются попытки функциональной нейровизуализации с определением строения церебрального тау-белка и его концентрации интрацеребрально и в ликворе, а также взаимосвязи клинических симптомов и уровня тау-белка и т. д. [14].

БА – медленно текущее заболевание. Первым проявлением болезни является изменение уровня амилоида и тау-протеина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов, при этом уровень амилоидного белка снижается, а уровень тау-протеина повышается (табл. 1) [15]. Неизвестно, когда точно, считая от момента развития БА, появляются эти симптомы, однако непосредственно клинические проявления: легкая забывчивость, субъективное ощущение плохой памяти – развиваются в среднем через 10–15 лет от дебюта БА. Часто на этапе первых клинических проявлений БА нейропсихолог еще не может диагностировать заболевание, поскольку существующие нейропсихологические методы исследования недостаточно чувствительны к столь легким нарушениям памяти. В этой связи пациент, субъективно ощущающий снижение памяти, должен быть осмотрен дважды с интервалом в 6 меся-

цев, и при сохранении либо усилении впечатления о снижении памяти ему должна быть рекомендована дополнительная диагностика с определением уровня маркеров БА (амилоид и тау-белок) в ЦСЖ.

Патогенетическая антиамилоидная терапия направлена на снижение уровня амилоидного белка в веществе головного мозга либо на уменьшение его продукции вследствие изменения активности ферментов, участвующих в его создании и расщеплении (активация α -секретазы либо ингибирование β - и γ -секретаз)

Факторами, провоцирующими развитие БА, являются сопутствующая сердечно-сосудистая патология, в том числе и перенесенные пациентом инсульты, черепно-мозговая травма, низкий уровень образования. В развитии сердечно-сосудистой патологии и БА много общего. Так, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, курение, низкая физическая активность, гипергомоцистеинемия являются факторами риска как для сосудистого поражения головного мозга, так и для БА. Инсульт, как и черепно-мозговая травма, может быть фактором, провоцирующим развитие уже существующей, но пока не проявляющейся клинически БА.

Низкий уровень образования и снижение умственной активности в современном информационном пространстве, предположительно, снижают количество межнейрональных взаимодействий и синаптических церебральных связей. При развитии нейродегенеративного поражения головного мозга у пациента с низкой познавательной активностью когнитивный резерв, то есть количество нейронов, потенциально способных взять на себя функцию погибших клеток, будет меньше, чем когнитивный резерв пациента, постоянно получающего интеллектуальные нагрузки. В таком случае декомпенсация наступит раньше и первые симптомы болезни разовьются тогда, когда пациент с высоким когнитивным резервом будет еще казаться здоровым.

Интересны данные о взаимосвязи эмоционального состояния пациентов и БА. Так, несколько исследований показали, что пациенты с БА достоверно более тревожны в течение жизни [34]. У них также достоверно чаще встречаются нарушения сна, преимущественно в виде бессонницы. Этот факт тем более интересен, учитывая, что колебания концентрации амилоидного белка в веществе головного мозга и ЦСЖ цикличны и зависят от времени суток – ночью уровень амилоидного белка в ЦСЖ повышается. Таким образом, сон – состояние, способствующее естественному выведению амилоидного белка из вещества головного мозга [33]. Исследования особенностей сна у пациентов на ранних стадиях БА и на доклиническом этапе представляются исключительно важными, – возможно, снижение количества и качества сна может быть первым симптомом БА.

Частота распространения БА в популяции одинакова вне зависимости от расы и страны проживания. Однако

Таблица 1. Стадии болезни Альцгеймера

1. Клиническая стадия:

- стадия деменции
- стадия умеренных когнитивных нарушений
- стадия повышенной забывчивости

2. Инструментальная (доклиническая) стадия:

- атрофия больших полушарий головного мозга
- гипоперфузия, гипометаболизм вещества больших полушарий головного мозга

3. Нейрохимическая (доинструментальная) стадия:

- изменение концентрации биомаркеров в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ)
- генетические изменения

существуют данные о низком уровне заболеваемости и распространенности БА в некоторых странах [2, 29, 31]. Предполагается, что различия в заболеваемости БА являются следствием разной распространенности сердечно-сосудистой патологии, сосудистых факторов риска и прямо не связаны с БА.

Очевидно, что БА должна быть выявлена как можно раньше [2, 25, 32]. Существующие методы нейропсихологического исследования позволяют определить типичные для этого заболевания признаки только на этапе умеренных когнитивных расстройств. Таким образом, необходимо создавать другие нейропсихологические шкалы, пригодные для ранней диагностики БА, а также использовать в диагностике методы, помогающие выявить БА максимально рано: анализ биомаркеров в ЦСЖ, функциональную магнитно-резонансную томографию – для выявления атрофии медиальных отделов височной доли, гиппокампа, миндалина, задней части поясной извилины [11, 17, 28], позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), позволяющую выявить функционально гипоактивные зоны коры головного мозга (оценка перфузии и метаболизма глюкозы) и непосредственно отложение амилоидного белка в головном мозге (с использованием питебургской субстанции В) [12, 17]. Важными представляются также и новые методы генетической диагностики этого заболевания, определение генов, значимых для развития этого заболевания.

Результаты двойного слепого рандомизированного многоцентрового исследования ASCOMALVA показали высокую эффективность комбинации холина альфосцерата и донепезила

Очевидно, что для установления диагноза БА не требуется наличия у пациента деменции.

С целью максимально ранней и точной диагностики БА В. Dubois и соавт. были предложены новые, т. н. исследовательские, критерии БА (табл. 2).

Таблица 2. Исследовательские критерии диагноза болезни Альцгеймера (по В. Dubois и соавт., 2007) [2, 25]

Нарушения памяти:

- постепенно прогрессирующие (в течение не менее шести месяцев), по свидетельству пациента или родственников;
- подтвержденные нейропсихологическим тестированием; при этом нарушения касаются только эпизодической памяти и не корректируются подсказками при воспроизведении или представлением множественного выбора

Один из следующих признаков:

- атрофия медиальных отделов височной доли по данным нейровизуализации;
- специфические для БА изменения в ЦСЖ (уменьшение содержания амилоидных олигомеров, увеличение содержания тау-протеина);
- гипометаболизм височно-теменных отделов или церебральный амилоидоз по данным ПЭТ

Данные критерии позволяют с высокой степенью достоверности устанавливать диагноз БА у пациентов на стадии умеренных когнитивных нарушений и деменции. К сожалению, более легкие формы БА пока могут быть выявлены лишь инструментально.

Гантенерумаб легко проникает через гематоэнцефалический барьер, связывается с амилоидным белком и активирует микроглию. Микроглиально-опосредованный механизм фагоцитоза бляшек может выступать основным механизмом действия данного лекарственного препарата

Современный подход к лечению БА основывается на необходимости назначения как можно более раннего патогенетического лечения. К патогенетическому лечению данного заболевания относятся препараты, уменьшающие выраженность сердечно-сосудистой патологии, сосудистых факторов риска, и препараты, уменьшающие амилоидогенез.

Пациент с БА должен быть тщательно осмотрен на предмет наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии – артериальной гипертензии, гиперлипидемии, нарушения ритма сердца, гиперкоагуляции, курения, повышенной массы тела, сахарного диабета. Уменьшение выраженности сопутствующей сердечно-сосудистой патологии позволит снизить скорость прогрессии БА, а при условии назначения правильного лечения на ранних стадиях БА – отсрочить наступление деменции [2, 25, 32].

Пациент должен быть информирован о необходимости достаточной физической и умственной нагрузки. Известно, что умеренная физическая активность способствует снижению скорости прогрессии БА; в сочетании с когнитивной нагрузкой (когнитивно-моторный тренинг) она, наряду с профилактикой и лечением сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, является основным методом лечения БА на доклинической стадии, стадии легкой забывчивости и в значительной степени демонстрирует свою эффективность у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами [2, 9, 13, 26]. При достижении пациентом деменции когнитивно-моторный тренинг не следует прекращать: даже при тяжелой деменции систематические занятия оказывают положительное влияние на качество жизни пациентов, улучшают адаптацию к повседневным нагрузкам и даже несколько снижают выраженность поведенческих расстройств. Нелекарственные методы лечения когнитивных нарушений у пациентов с легкими, умеренными и тяжелыми когнитивными расстройствами получили широкое распространение в странах Европы и Америки, войдя в стандарты лечения этих пациентов [25].

Патогенетическая антиамилоидная терапия направлена на снижение уровня амилоидного белка в веществе головного мозга либо на уменьшение его продукции вследствие изменения активности ферментов, участвую-

ших в его создании и расщеплении (активация α -секретазы либо ингибирование β - и γ -секретаз). Препараты, оказывающие влияние на образование амилоидного белка, находятся в стадии экспериментальных исследований; к сожалению, эти препараты демонстрируют высокую токсичность, делающую невозможным их клиническое использование [30].

Наиболее изученный метод патогенетического лечения БА – пассивная иммунизация. Этот метод основывается на введении моно- или поликлональных антител, связывающих и выводящих из головного мозга амилоидный белок. Представлены данные клинических исследований двух препаратов – соланезумаба [27] и гантнерумаба [21, 22]. В настоящее время наиболее изученным и зарекомендовавшим себя препаратом является гантнерумаб.

Гантнерумаб – первый лекарственный препарат, созданный на основе полностью человеческих антиА β -моноклональных антител. Препарат обладает высокой способностью связывать и удалять бета-амилоид из вещества головного мозга. Гантнерумаб легко проникает через гематоэнцефалический барьер, связывается с амилоидным белком и активирует микроглию. Микроглиально-опосредованный механизм фагоцитоза бляшек может выступать основным механизмом действия данного лекарственного препарата [21, 22]. Проведенные исследования показывают высокую эффективность и достаточную безопасность этого препарата: в сентябре 2015 г. успешно

завершена стадия двойного слепого плацебо-контролируемого исследования гантнерумаба при БА, достигшей степени деменции. Исследование переведено в стадию открытых клинических исследований.

В базисной симптоматической терапии БА предпочтение отдается препаратам из группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ривастигмин, донепезил, галантамин). Основой для этого предпочтения являются выраженный ацетилхолинергический дефицит при БА, раннее и наиболее грубое страдание ацетилхолинергических структур и путей и вовлечение ферментов, участвующих в метаболизме ацетилхолина, в амилоидогенез [16, 24, 25].

Для дополнительного усиления действия ингибиторов ацетилхолинэстеразы и восполнения дефицита церебрального ацетилхолина используется холина альфосцерат

Препараты назначаются на стадии деменции. В лечении должен соблюдаться принцип назначения максимально высоких доз уже на ранних стадиях болезни, постоянное и непрерывное лечение. Препараты оказывают положительное влияние не только на выраженность когнитивных нарушений, но и на степень поведенческих расстройств, улучшают адаптацию пациента в повседневной жизни. Лечение считается эффективным при улучшении или

ГЛИАТИЛИН®

Холина альфосцерат

УНИКАЛЬНЫЙ ДОНОР АЦЕТИЛХОЛИНА (АХ) ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СОЗНАНИЯ И КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

- ★ увеличивает количество АХ за счет синтеза новых молекул
- ★ восполняет дефицит эндогенного АХ до физиологической нормы, оказывая активирующее, но НЕ возбуждающее действие
- ★ поставляет фосфатидилхолин для восстановления и стабилизации мембран нейронов
- ★ активирует факторы роста нервной ткани, усиливая нейро-, синапто- и миелиногенез
- ★ нивелирует последствия стрессовых адренергических реакций

Применяется:

- по 1 ампуле в/м в сутки в течение 9-15 дней;
- затем по 1-2 капсулы утром + 1 капсулу во второй половине дня в течение 1-6 месяцев

Форма выпуска:

- ампулы 1000 мг/4 мл, 3 ампулы в упаковке
- капсулы по 400 мг, 14 капсул в упаковке



ITALFARMACO

www.cscrussia.info

CSSE LTD
«Си Эс Си ЛТД»

Реклама

отсутствии ухудшения в течение 3 месяцев терапии. Для снижения выраженности побочных эффектов используются препараты с замедленным высвобождением активного вещества (трансдермальная система или пролонгированная пероральная форма).

Правильный подход к выявлению, диагностике и лечению БА основывается на максимально раннем, желательном доклиническом, выявлении симптомов болезни, своевременном патогенетическом лечении заболевания, профилактике сердечно-сосудистой патологии

При достижении пациентом стадии умеренной или тяжелой деменции в лечение может быть добавлен антагонист рецепторов к N-метил-D-аспартату (NMDA) акариномемантин [2, 3, 24]. Исследования показали, что препараты этой группы также эффективны в лечении легкой деменции и умеренных когнитивных расстройств. Как и ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антагонисты NMDA-рецепторов уменьшают скорость прогрессии симптомов заболевания у пациентов с БА. Хороший эффект отмечен также и в отношении коррекции поведенческих расстройств.

Для дополнительного усиления действия ингибиторов ацетилхолинэстеразы и восполнения дефицита церебрального ацетилхолина используется холина альфосцерат. Оригинальный препарат этой группы (Глиатилин) длительно изучался в международных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях и обладает достаточной доказательной базой, позволяющей свидетельствовать о доказанной эффективности его использования в комбинированной терапии БА [2–6].

Холина альфосцерат (Глиатилин) содержит до 40,5% защищенного электрически нейтрального холина. Механизм действия препарата основан на расщеплении холина альфосцерата на холин и глицерофосфат под действием ферментов кишечника. Полученный холин проникает через гематоэнцефалический барьер и попадает в головной мозг, где служит основой для образования ацетилхолина. Глицерофосфат, являясь предшественником фосфолипидов мембраны нейронов, стимулирует образование фосфатидилхолина, который восстанавливает фосфолипидный состав мембран нейронов и улучшает их пластичность [4–6].

Клиническая эффективность и переносимость холина альфосцерата была изучена в нескольких клинических исследованиях.

В мультицентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [10] была оценена эффективность холина альфосцерата в дозе 400 мг 3 раза в день при его применении в течение 180 дней. Когнитивные функции исследовались с помощью стандартных нейропсихологических шкал (Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS-Gog, Mini-Mental State Examination; MMSE, Clinical Global Impression).

В исследование был включен 261 пациент с БА в возрасте 60–80 лет (средний возраст пациентов составил $72,2 \pm 7,5$ года в основной группе и $71,7 \pm 7,4$ года в группе плацебо). 132 пациента составили основную группу, 129 пациентов – группу плацебо. Оценка состояния пациентов проводилась в начале исследования, через 90 и 180 дней от начала исследования.

Проведенное исследование показало, что у пациентов основной группы отмечалось достоверное улучшение когнитивных функций как по сравнению с базовым уровнем, так и по сравнению с группой плацебо через 90 и 180 дней лечения. В группе плацебо было зафиксировано отсутствие изменений или ухудшение состояния пациентов. Была констатирована хорошая переносимость препарата и малая частота нежелательных побочных эффектов.

L. Parnetti и соавт. [23] в обзоре 13 клинических исследований приводят данные об эффективности холина альфосцерата у 1 570 пациентов с БА и сосудистой деменцией.

Наибольшая эффективность отмечена при комбинации холина альфосцерата и ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Так, результаты двойного слепого рандомизированного многоцентрового исследования ASCOMALVA (Effect of association between a ChE-I and choline alfoscerate on cognitive deficits in Alzheimer's disease associated with cerebrovascular injury – «Влияние комбинации ингибиторов ацетилхолинэстеразы и холина альфосцерата на когнитивные расстройства при БА, сочетающейся с цереброваскулярным заболеванием») показали высокую эффективность комбинации холина альфосцерата и донепезила [5]. Пациенты получали донепезил и плацебо (группа плацебо) или донепезил и холина альфосцерат (основная группа); эффективность терапии оценивалась через 3, 6, 9 и 12 месяцев лечения. Когнитивные функции, поведение пациентов, повседневная активность и адаптация оценивались с помощью стандартных шкал (MMSE, ADAS-Gog, Neuropsychiatric Inventory, Basic Activities of Daily Living scale, Instrumental Activities of Daily Living rating scale). Было установлено, что использование комбинации донепезила и холина альфосцерата имеет преимущества над приемом только донепезила.

Глицерофосфат, являясь предшественником фосфолипидов мембраны нейронов, стимулирует образование фосфатидилхолина, который восстанавливает фосфолипидный состав мембран нейронов и улучшает их пластичность

Важнейший момент лечения – психологическая адаптация пациентов с БА и их родственников к новым условиям жизни и возможному дальнейшему развитию заболевания. Появление депрессии у пациента и его ухаживающего лица является обязательным; врачу необходимо предупреждать об этом, своевременно выявлять признаки выгорания или депрессии, оказывать необходимую поддержку. Хороший эффект получен в группах совмест-

ных занятий пациентов и их ухаживающих лиц (школа пациентов).

Таким образом, правильный подход к выявлению, диагностике и лечению БА основывается на максимально раннем, желателно доклиническом, выявлении симптомов болезни, своевременном патогенетическом лечении заболевания, профилактике сердечно-сосудистой патологии. В лечение пациентов обязательно должны быть

включены нелекарственные методы лечения (психотерапия, психологическая поддержка, когнитивно-моторный тренинг). При достижении пациентом стадии деменции лечение в первую очередь должно быть направлено на снижение скорости прогрессии болезни и уменьшение дефицита церебрального ацетилхолина: ингибиторы ацетилхолинэстеразы в качестве моно- или комбинированной терапии с препаратами холина альфосцерата. 

ЛИТЕРАТУРА

- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М., 2001, 160 с.
- Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М., 2014, 224 с.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции, руководство для врачей. 3-е изд. М.: «МЕДпресс-информ», 2011: 53-75.
- Amenta F, Tayebati SK, Vitali D, Di Tullio MA. Association with the cholinergic precursor choline alfoscerate and the cholinesterase inhibitor rivastigmine: an approach for enhancing cholinergic neurotransmission. *Mech Ageing Dev*, 2006, 127: 173-179.
- Amenta F. et al. The ASCOMALVA trial: association between the cholinesterase inhibitor donepezil and the cholinergic precursor choline alfoscerate in Alzheimer's disease with cerebrovascular injury: interim results. *J. Neurol. Sci.*, 2012 Nov 15, 322(1-2): 96-101.
- Amenta F et al. Association with the cholinergic precursor choline alfoscerate and the cholinesterase inhibitor rivastigmine: an approach for enhancing cholinergic neurotransmission. *Mech Ageing Dev*, 2006, 127(2): 173-9.
- Barnes DE, Yaffe K, Belfor N, Jagust WJ, DeCarli C, Reed BR, and Kramer JH. Computer-Based Cognitive Training for Mild Cognitive Impairment: Results from a Pilot Randomized, Controlled Trial Alzheimer Dis Assoc Disord. Author manuscript; available in PMC 2010 Jul 1. Published in final edited form as: *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2009 Jul-Sep, 23(3): 205-210.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1991, 82: 239-259.
- Colcombe S & Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychological science*, 2003, 14(2): 125-130.
- De Jesus Moreno Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther*, 2003, 25(1): 178-193.
- Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP, Forchetti C, Wilson RS, Bennett DA, Beckett LA, de Toledo-Morrell L. 2001.MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 22: 747-754.
- Edison P, Archer HA, Hinz R, Hammers A, Pavese N, Tai YF, et al. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: an [¹¹C]PIB and [¹⁸F]FDG PET study. *Neurology*, 2007, 68: 501-508.
- Gates N, Fiatarone Singh MA, Sachdev PS & Valenzuela M. The effect of exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2013, 21(11): 1086-1097.
- Iqbal K, del C Alonso A, Chen S et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 2005 January 3, 1739(Issues 2-3): 198-210.
- Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 119-128.
- Jay L, Whitwell JL. Dementia and Alzheimer's disease: A new direction. The 2010. Foster Memorial Lecture. *Longitudinal imaging: change and causality. Curr Opin Neurol*, 2008, 21: 410-416.
- Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, Klunk WE. Brain Imaging in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspective Medicine*, 2012 April, 2(4): a006213.
- Kawas CH, Kim RC, Sonnen JA, Bullain SS, Trieu T, Corrada MM. Multiple pathologies are common and related to dementia in the oldest-old: The 90+ Study. *Neurology*, 2015 Jul 15. PMID: 26180144.
- Koenigsnecht-Talboo J, Meyer-Luehmann M, Parsadanian M, et al. Rapid microglial response around amyloid pathology after systemic anti-Abeta antibody administration in PDAPP mice. *J Neurosci*, 2008, 28(52): 14156-14164.
- Magnoni S, Brody DL. New perspectives on amyloid- β dynamics after acute brain injury. *Arch Neurol*, 2010, 67: 1068-1073.
- Novakovic D, Feligioni M, Scaccianoce S, Caruso A, Piccinin S, Schepisi Ch, Errico F, Mercuri NB, Nicoletti F, Nisticò R. Profile of gantenerumab and its potential in the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Design, Development and Therapy*, 2013, 7: 1359-1364.
- Ostrowitzki S, Deptula D, Thurjfell L, et al. Mechanism of amyloid removal in patients with Alzheimer disease treated with gantenerumab. *Arch Neurol*, 2012, 69(2): 198-207.
- Parnetti L, Amenta F, Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev*, 2001, 122: 2041-55.
- Qaseem A, Snow V, Cross JT Jr, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*, 2008, 148: 370-378.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack Jr CR, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Help. Alzheimers Dement*, 2011 May, 7(3): 280-292.
- Rosen AC, Sugiura L, Kramer JH, Whitfield-Gabrieli S, Gabrieli JD. Cognitive Training Changes Hippocampal Function in Mild Cognitive Impairment. *A Pilot J Study Alzheimers Disease*, 2011, 26(Suppl 3): 349-357.
- Samadi H, Sultzer D. Solanezumab for Alzheimer's disease. *Expert Opin Biol Ther*, 2011, 11(6): 787-798.
- Scahill RI, Schott JM, Stevens JM, Rossor MN, Fox NC. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: Unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci*, 2002, 99: 4703-4707.
- Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, DeStefano AL, Gudnason V, Boada M, Bis JC, et al. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA*, 2010, 303: 1832-1840.
- Toyn JH, Rowley A, Matsuoka Y, Tomita T, Imbimbo BP. γ -Secretase Pharmacology: What Pharmacology Will Work for Alzheimer's Disease? *Int J Alzheimers Dis*, 2013, 2013: 849128.
- Veld BA, Launer LJ, Breteler MM, Hofman A, Stricker BH. Pharmacologic agents associated with preventive effect on Alzheimer's disease: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev*, 2002, 24: 248-268. [PubMed: 12762096].
- Weiner MW. Commentary on Diagnosis of Alzheimer's disease: two decades of progress. Central role of technology in the treatment and prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2005, 1: 112-113.
- Lulu Xie et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*, 2013, 342: 373.
- Noh HJ, Joo EY, Kim ST et al. The Relationship between Hippocampal Volume and Cognition in Patients with Chronic Primary Insomnia. *J Clin Neurol*, 2012, 8(2): 130-138.