

## مقاله مروری

## گیاهان دارویی و فرآورده‌های طبیعی در درمان دمانس

مازیار سیدیان<sup>۱</sup>، فتانه سادات بطحایی<sup>۲</sup>، شاهین آخوندزاده<sup>۳\*</sup>

۱- متخصص مغز و اعصاب، مرکز تحقیقات روانپزشکی، بیمارستان روزبه، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- پزشک عمومی، کارشناس مسؤول انتشارات دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- دانشیار گروه روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران (مرکز تحقیقات روانپزشکی) و محقق پژوهشکده گیاهان دارویی

\*آدرس مکاتبه: تهران، خیابان کارگر جنوبی، بیمارستان روزبه، مرکز تحقیقات روانپزشکی و خیابان انقلاب اسلامی، خیابان قدس، خیابان بزرگمهر غربی، شماره ۹۷، صندوق پستی: ۱۴۴۶-۱۳۱۴۵، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی  
پست الکترونیک: s.akhond@neda.net

## چکیده

درمان‌های دارویی رایج نتایج جالبی در درمان بیماری‌های دمانس نشان نداده‌اند، لذا طب مکمل و به خصوص داروهای گیاهی می‌تواند دریچه امیددی برای درمان دمانس محسوب گردد. یکی از مهمترین گیاهان دارویی مورد استفاده در دمانس گیاه *Ginkgo biloba* L. می‌باشد. علاوه بر این طب سنتی غرب تاکید زیادی بر روی دو گیاه *Melissa officinalis* L. و *Salvia officinalis* L. دارد که هر دو گیاه اثرات کولینرژیک از خود نشان داده است. در این مقاله، مروری بر روی گیاهان دارویی و فرآورده‌های طبیعی مورد استفاده در درمان دمانس خواهیم داشت.

گل‌واژگان: گیاهان دارویی، دمانس، بیماری آلزایمر



## مقدمه

می‌کنند. اما برخی مواقع بر اثر افزایش عملکرد استیل کولین

در بخش‌های دیگر بدن، اثرات جانبی حادی را دربردارند.

## درمان‌های مطرح شده طبیعی

در حال حاضر دو درمان طبیعی با تکیه بر اسناد علمی مهم برای بیماری آلزایمر در نظر گرفته شده که عبارتند از: جینکو و فسفاتیدیل سرین. البته *Huperzine* و *Vinpocetine* که از لحاظ تکنیکی مواد طبیعی به‌شمار نمی‌روند نیز می‌توانند باعث بهبود فعالیت‌های ذهنی در افراد مبتلا به دمانس باشند. استیل ال - کارنی تین نیز همانند این داروها زمانی به‌عنوان دارویی موثر برای این بیماری تلقی می‌شد اما مطالعات اخیر نشان می‌دهد که این دارو اثربخشی ندارد.

## جینکو

اثبات شده‌ترین گیاه دارویی برای بیماری دمانس، گیاه *Ginkgo biloba* L. است. مطالعات متعدد دو سویه کور با کنترل دارونما، نشان داده‌اند که جینکو در درمان اشکال مختلف دمانس موثر می‌باشد [۱, ۲, ۳, ۴]. یکی از بزرگترین مطالعات انجام شده مطالعه‌ای در ایالات متحده بود که روی بیش از ۳۰۰ فرد مبتلا به آلزایمر یا دمانس غیرآلزایمر صورت گرفت. طی این مطالعه به بیماران ۳ بار در روز ۴۰ میلی‌گرم از عصاره جینکو بیلوبا یا دارونما داده می‌شد نتایج حاصل بهبودی حایز اهمیتی (البته نه چندان شگرف) را در گروه تحت درمان در برداشت. از سوی دیگر یک مطالعه نسبتاً وسیع در استفاده از جینکوبیلوبا بدون نتیجه ماند [۵]. در این مطالعه ۲۴ هفته‌ای دوسویه‌کور با کنترل دارونما که روی ۲۱۴ فرد مبتلا به دمانس خفیف تا متوسط یا عموماً بیماران مبتلا به

بیماری آلزایمر معمول‌ترین علت تخریب شدید مغزی (دمانس) در سنین کهولت به‌شمار می‌رود. تخمین زده شده که حدود ۵۰ - ۳۰ درصد افراد بالای ۸۵ سال از این بیماری رنج می‌برند. علت بیماری آلزایمر شناخته نشده است، اما آزمایش‌های میکروسکوپی صورت گرفته روی مغز افرادی که به علت این بیماری فوت کرده‌اند، تخریب سلول‌های بخش تفکر مغز را به ویژه سلول‌هایی که ماده‌های شیمیایی به نام استیل کولین را آزاد می‌کنند نشان داده است.

بیماری آلزایمر با علایم نامحسوسی مانند به خاطر نیاوردن اسم‌ها و حوادث تازه شروع می‌شود و با مشکل در یادگیری اطلاعات جدید و بروز رفتارهای غیرعادی و بعدها افسردگی، عدم اختیار، اضطراب و تشویش به تدریج پیشرفت می‌کند.

طی دوران بیماری شخص به مرور توانایی انجام کارهای روزانه را از دست می‌دهد. سردرگمی، سوالات مکرر و عدم توانایی شناخت دوستان از ویژگی‌های آلزایمر نسبتاً شدید است که نهایتاً تمامی فعالیت‌های ذهنی فرد مختل می‌شود. البته علایم مشابه نیز می‌توانند بر اثر عوامل دیگری غیر از بیماری آلزایمر پدید آیند مانند سکته‌های مغزی کوچک متعدد (که مولتی انفارکت یا دمانس عروقی نامیده می‌شود) و یا الکلیسم شدید یا دلایل نادر دیگر.

البته شروع آزمایش به‌منظور کشف علل علایم تحلیل مغزی بسیار حایز اهمیت است. همچنین وضعیت‌های ساده قابل درمان مانند افسردگی نیز می‌توانند نشانه‌هایی مشابه بیماری دمانس داشته باشند. هنگامی که آلزایمر یا دمانس غیرآلزایمری تشخیص داده می‌شود ممکن است درمان با داروهایی مانند Cognex یا Aricept شروع شود، این داروها در واقع با افزایش مدت عملکرد استیل کولین، بهبود اندکی در نوع خفیف و متوسط آلزایمر ایجاد



هاپرزین A ماده شیمیایی است که از گونه مشخصی خزه به نام *Huperzia Serrata* استخراج می‌شود. هاپرزین A مانند کافئین و کوکائین یک ترکیب شیمیایی فعال دارویی استخراج یافته از گیاهی است که به دسته مشخصی به نام آلکالوئیدها تعلق دارد. این ماده بیشتر یک دارو است تا گیاه اما بدون تجویز پزشک و به عنوان یک مکمل روزانه جهت بهبود اختلال حافظه و تخریب روحی ارایه می‌شود.

بر اساس سه مطالعه دوسویه‌کور که توسط چینی‌ها روی بیش از ۴۵۰ نفر انجام شده استفاده از هاپرزین A به‌طور چشمگیری نشانه‌های بیماری آلزایمر و انواع مختلف آشفتگی را کاهش می‌دهد [۱۶، ۱۷، ۱۸]. مطالعه دوسویه‌کور دیگری نیز انجام گرفته است که موثر نبود. البته این مطالعه نسبتاً کوچک بود [۱۹].

#### وینپوستین

وینپوستین ترکیب شیمیایی است که مانند دانه‌های مختلف گیاهان آفریقایی از ماده‌ای به نام وینکاسین که در برگ‌های مراتع پریونیکل (معدن وینکا) یافت می‌شود، مشتق می‌شود و جهت درمان اختلال حافظه به کار می‌رود. این ماده که بیش از ۲۰ سال پیش در نیجریه مورد استفاده قرار می‌گرفته اکنون در اروپا به شکل دارویی تحت عنوان کاپونتون (Cavinton) فروخته می‌شود. در آمریکا این ماده به عنوان یک «مکمل روزانه» در دسترس است، البته طبق هیچ توضیح مستدلی نمی‌توان آن را در رده مکمل‌های روزانه قرار داد. وینپوستین به مقدار چشمگیری در طبیعت موجود نیست و تولید آن مستلزم انجام عملیات شیمیایی در آزمایشگاه است. مطالعات دوسویه‌کور متعددی صورت گرفته که وینپوستین را به‌عنوان دارویی در درمان بیماری آلزایمر و بیماری‌های مربوط معرفی کرده است.

اختلال حافظه وابسته به سن صورت گرفت و طی آن بیماران حدود ۱۶۰ میلی‌گرم یا ۲۴۰ میلی‌گرم از عصاره جینکو را طی یک دوز در روز مصرف می‌کردند، استفاده از جینکو در این مطالعه هیچ اثری نداشت اما این مطالعه به صرف وجود نواقص متعدد در طراحی به شدت مورد انتقاد قرار گرفته است [۶].

#### فسفاتیدیل سرین

فسفاتیدیل سرین (PS) یکی از بیشترین موادی است که در ساختار و حفاظت غشاهای سلولی دخالت دارد. مطالعات دوسویه‌کور صورت گرفته بر روی بیش از ۱۰۰۰ فرد نشان می‌دهد که PS ماده‌ای موثر در درمان بیماری آلزایمر و سایر انواع دمانس می‌باشد. وسیع‌ترین این مطالعات، مطالعه‌ای است که روی ۴۹۴ فرد سالخورده مبتلا در شمال شرقی ایتالیا طی ۶ ماه صورت گرفته است [۷].

طبق آزمایش‌های استاندارد تمامی این افراد از دمانس خفیف تا متوسط رنج می‌بردند. درمان شامل مصرف روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم از ماده PS یا دارونمای آن بود. در گروهی که PS مصرف کردند بهبودی محسوسی در رفتار و فعالیت‌های روحی نسبت به افرادی که از دارونمای آن استفاده کرده بودند مشاهده شد همچنین افسردگی در آنها بهبود یافت.

این نتایج با بسیاری از مطالعات کوچکتر دوسویه‌کور که روی بیش از ۵۰۰ تن از افراد مبتلا به آلزایمر و انواع دیگر دمانس‌های مرتبط با سن صورت گرفته است مطابقت دارند [۸، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵]. به هر حال شواهدی مبنی بر این مسئله که فسفاتیدیل سرین که هم اکنون در دسترس است با نوعی که قبلاً در این مطالعات به‌کار گرفته شده یکسان نمی‌باشد.

#### هاپرزین A



حال با توجه به یک نگاه کلی روی اطلاعات به نظر می‌رسد ال کارنیتین (مکمل) ممکن است روی افرادی که در سنین غیر معمول جوانی به آلزایمر مبتلا شده‌اند اثراتی داشته باشد، لذا محققان مطالعه دیگری به دنبال این مطالعه انجام دادند. این مطالعه دوسویه‌کور با کنترل دارونما که یکسال به طول انجامید اثرات ال کارنیتین را روی ۲۲۹ بیمار مبتلا به آلزایمر ناگهانی زودرس بررسی کرد. متاسفانه در این آزمایش نیز اثرات مثبتی مشاهده نشد [۳۹].

بررسی مطالعات گذشته نتایج فزاینده‌ای را در مطالعات نشان می‌دهد، به این معنی که ممکن است استیل-ال-کارنیتین در درمان آلزایمر خفیف موثر باشد [۴۰]. طبق بررسی دیگری نتیجه بدست آمده نشان داد که اگر استیل-ال-کارنیتین در درمان هر نوع از آلزایمر موثر واقع شود این تاثیرات جزیی‌تر از آن است که بتواند تغییر عملی در برداشته باشد [۴۱].

#### سایر درمان‌های طبیعی پیشنهادی

طبق دو مطالعه کوچک دوسویه‌کور که توسط یک گروه انجام شده نتایج حاصله مبنی بر این است که گیاهان مریم‌گلی و بادرنجبویه می‌توانند در بهبود فعالیت‌های ادراکی در افراد مبتلا به آلزایمر خفیف تا متوسط موثر باشند [۴۲، ۴۳].

شواهد مقدماتی دال بر این مطلب است که اگر ویتامین E روزانه به میزان گسترده‌ای حدود ۲۰۰۰ IU مصرف شود می‌تواند پیشرفت آلزایمر را کاهش دهد [۴۴]. با توجه به این نکته که استفاده از این مقدار ویتامین می‌تواند خطرات بالقوه خونی داشته باشد لذا نظارت پزشکی در استفاده از آن ضروری است.

یک مدرک بسیار ابتدایی حاکی از این است که N-acetylcysteine (NAC) نیز می‌تواند جهت کاهش پیشرفت بیماری آلزایمر موثر باشد [۴۵].

متاسفانه بسیاری از این مطالعات از نواقص عمده‌ای در طراحی و گزارش برخوردار هستند [۲۷-۲۰]. با مروری بر تاریخچه این مطالعات می‌توان سه مطالعه با کیفیت قابل قبول را که روی ۷۲۸ فرد صورت گرفته، شناسایی کرد [۲۰]. شاید بهترین آنها یک آزمایش دوسویه کوربا کنترل دارونمای ۱۶ هفته‌ای بود که روی ۲۰۳ فرد مبتلا به دمانس خفیف تا متوسط صورت گرفت و در آن بهبود چشمگیری در گروه تحت درمان مشاهده شد [۲۱]. اما حتی این مطالعه نیز به سبب بسیاری محدودیت‌های تکنیکی دارای نواقصی بود و نویسندگان گزارش نتیجه گرفتند که هنوز نمی‌توان وینپوستین را به عنوان یک داروی تثبیت شده در نظر گرفت. هم اکنون آزمایش‌های متعدد مطلوب‌تری در حال اجرا است [۲۰].

#### استیل-ال-کارنیتین

کارنیتین یک شبه ویتامین است که اغلب در درمان آنژین، نارسای احتقانی قلب و دیگر امراض قلبی استفاده می‌شود. نوع ویژه‌ای از کارنیتین به نام استیل-ال-کارنیتین به‌طور گسترده‌ای در درمان دمانس مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعات دوسویه یا یک سویه کور روی بیش از ۱۴۰۰ نفر گزارش شده است [۲۹، ۳۰، ۳۱، ۳۲، ۳۳، ۳۴، ۳۵، ۳۶، ۳۷، ۳۸، ۳۹].

به هر صورت در حالی که مطالعات اخیر مزایای ناچیز این دارو را نشان داده‌اند دو مطالعه با ارزش و وسیع در این زمینه استفاده از این دارو را کاملاً بی‌اثر یافته‌اند. اولین مطالعه یک آزمایش دوسویه‌کور با کنترل دارونما بود که روی ۴۳۱ شخص در طی یکسال صورت گرفت [۴۰]. در مجموع استیل-ال-کارنیتین بهتر از دارونما نبود.



فسفاتیدیل کولین جهت درمان بیمای آلزایمر پیشنهاد می‌شود، اما نتایج مطالعات مثبت نبوده است [۴۸]. با این حال نوع ویژه‌ای از کولین بهبودی بیشتری را حاصل کرده است. طی یک مطالعه دوسویه کور ۶ ماهه که روی ۲۶۱ شخص مبتلا به آلزایمر انجام شده است، استفاده از کولین الفوسکریت به مقدار ۴۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز بهبودهایی در فعالیت‌های ادراکی افراد در مقایسه با دارونمای آن نشان داده است [۴۹].

گرده‌های منتشر شده توسط زنبورها، *DMAE* اینوزیتول، مگنزیوم، پرگنولون، ویتامین B<sub>1</sub> و روی نیز به عنوان داروهایی در درمان آلزایمر پیشنهاد شده‌اند اما هنوز هیچ مدرک علمی موثقی در اثبات آنها ارایه نشده است [۵۰، ۵۱].

مطالعه دوسویه کور دیگری حاکی از این است که هورمون *DHEA* به هیچ عنوان در درمان آلزایمر موثر نیست [۵۲، ۵۳].

آرموتراپی (استفاده از روغن‌های گیاهی معطر جهت درمان) نیز علایمی را در بهبود نشانه‌های رفتاری آلزایمر نشان داده است. به عنوان مثال یک مطالعه کوچک یک سویه کور با کنترل دارونما نشان می‌دهد که روغن گیاه اسطوخودوس می‌تواند در پریشانی‌های ناشی از دمانس حاد موثر باشد [۴۶]. در این مطالعه روغن اسطوخودوس به عنوان یک آرموتراپی به افراد بخشی از یک بیمارستان تجویز شد. علاوه بر آن یک مطالعه دوسویه کور با کنترل دارونما که روی ۷۱ شخص مبتلا به دمانس حاد نشان داده است که استفاده از لوسیون حاوی روغن Lemon balm نیز در کاهش پریشانی موثر است [۴۷].

همان‌گونه که در آغاز این مقاله شرح دادیم، داروهایی که در درمان آلزایمر استفاده می‌شوند روی میزان استیل کولین در بدن تاثیر می‌گذارند. بدن استیل کولین را از ماده غذایی جدا می‌سازد و بر این اساس مکمل‌های حاوی کولین یا ماده مربوط

## منابع

1. Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba. *Lancet*. 1992; 340: 1136-39.
2. Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K. Proof of efficacy of the *Ginkgo biloba* special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry*. 1996; 29: 47-56.
3. Hofferberth B. The efficacy of EGb 761 in patients with senile dementia of the Alzheimer type, a double-blind, placebo-controlled study on different levels of investigation. *Hum Psychopharmacol*. 1994; 9: 215-22.
4. Schulz V, Hansel R, Tyler VE. *Rational Phytotherapy: A Physicians' Guide to Herbal Medicine*. 3rd ed. Berlin. Germany. Springer-Verlag. 1998.
5. Van Dongen MC, van Rossum E, Kessels AG. The efficacy of ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: new results of a randomized clinical trial. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2000; 48:1183-94.
6. Le Bars P. Conflicting results on ginkgo research. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2002; 9: 19-20.



7. Cenacchi T, Bertoldin T, Farina C. Cognitive decline in the elderly: a double-blind, placebo-controlled multicenter study on efficacy of phosphatidylserine administration. *Aging (Milano)*. 1993;5: 123-33.
8. Delwaide PJ, Gyselynck-Mambourg AM, Hurllet A, et al. Double-blind randomized controlled study of phosphatidylserine in senile demented patients. *Acta. Neurol. Scand.* 1986; 73: 136-40.
9. Engel RR, Satzger W, Gunther W. Double-blind cross-over study of phosphatidylserine vs. placebo in patients with early dementia of the Alzheimer type. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1992; 2: 149-55.
10. Nerozzi D, Aceti F, Melia E. Phosphatidylserine and memory disorders in the aged [in Italian; English abstract]. *Clin. Ther.* 1987; 120:399-404.
11. Funfgeld EW, Baggen M, Nedwidek P. Double-blind study with phosphatidylserine (PS) in Parkinsonian patients with senile dementia of Alzheimer's type (SDAT). *Prog. Clin. Biol. Res.* 1989; 317: 1235-46.
12. Crook T, Petrie W, Wells C. Effects of phosphatidylserine in Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull.* 1992; 28: 61-6.
13. Amaducci L. Phosphatidylserine in the treatment of Alzheimer's disease: results of a multicenter study. *Psychopharmacol Bull.* 1988; 24:130-4.
14. Villardita C, Grioli S, Salmeri G. Multicentre clinical trial of brain phosphatidylserine in elderly patients with intellectual deterioration. *Clin. Trials J.* 1987; 24: 84-93.
15. Palmieri G, Palmieri R, Inzoli MR. Double-blind controlled trial of phosphatidylserine in patients with senile mental deterioration. *Clin. Trials J.* 1987; 24: 73-83.
16. Xu SS, Gao ZX, Weng Z. Efficacy of tablet huperzine-A on memory, cognition, and behavior in Alzheimer's disease. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1995;16: 391-395.
17. Zhang RW, Tang XC, Han YY. Drug evaluation of huperzine A in the treatment of senile memory disorders [in Chinese; English abstract]. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1991; 12: 250-2.
18. Zhang Z, Wang X, Chen Q. Clinical efficacy and safety of huperzine Alpha in treatment of mild to moderate Alzheimer disease, a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2002; 82: 941-4.
19. Xu SS, Cai ZY, Qu ZW. Huperzine-A in capsules and tablets for treating patients with Alzheimer disease. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1999; 20: 486-90.
20. Szatmari SZ, Whitehouse PJ. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD003119.
21. Hindmarch I, Fuchs HH, Erzigkeit H. Efficacy and tolerance of vinpocetine in ambulant patients suffering from mild to moderate organic psychosyndromes. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1991; 6: 31-43.
22. Balestreri R, Fontana L, Astengo F. A double-blind placebo controlled evaluation of the safety and efficacy of vinpocetine in the treatment of patients with chronic vascular senile cerebral dysfunction. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1987; 35: 425-30.
23. Dragunow M, Faull RL. Neuroprotective effects of adenosine. *Trends Pharmacol Sci.* 1988; 9: 193-4.
24. Fenzl E, Apecechea M, Schaltenbrand R. Efficacy and tolerance of vinpocetine administered intravenously, in addition of standard therapy, to patients suffering from an apoplectic insult. In: Krieglstein J, ed. *Pharmacology of Cerebral Ischemia: Proceedings of the International Symposium on Pharmacology of Cerebral Ischemia.* New

York. NY: Elsevier Science Publishers. 1986; pp: 430-4.

25. Manconi E, Binaghi F, Pitzus F. A double-blind clinical trial of vinpocetine in the treatment of cerebral insufficiency of vascular and degenerative origin. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 1986;30:702-709. Cited by: Hindmarch I, Fuchs HH, Erzigkeit H. Efficacy and tolerance of vinpocetine in ambulant patients suffering from mild to moderate organic psychosyndromes. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1991; 6: 31-43.
26. Peruzza M, DeJacobis M. A double-blind placebo controlled evaluation of the efficacy and safety of vinpocetine in the treatment of patients with chronic vascular or degenerative senile cerebral dysfunction. *Adv. Ther.* 1986;3:201-209. Cited by: Hindmarch I, Fuchs HH, Erzigkeit H. Efficacy and tolerance of vinpocetine in ambulant patients suffering from mild to moderate organic psychosyndromes. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1991; 6: 31-43.
27. Blaha L, Erzigkeit H, Adamczyk A. Clinical evidence of the effectiveness of vinpocetine in the treatment of organic psychosyndrome. *Hum. Psychopharmacol.* 1989;4:103-111. Cited by: Hindmarch I, Fuchs HH, Erzigkeit H. Efficacy and tolerance of vinpocetine in ambulant patients suffering from mild to moderate organic psychosyndromes. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1991; 6: 31-43.
28. Calvani M, Carta A, Caruso G. Action of acetyl-L-carnitine in neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Ann. N. Y. Acad Sci.* 1992; 663: 483-6.
29. Cipolli C, Chiari G. Effects of L-acetylcarnitine on mental deterioration in the aged: initial results [in Italian; English abstract]. *Clin. Ther.* 1990; 132: 479-509.
30. Passeri M, Cucinotta D, Bonati, PA. Acetyl-L-carnitine in the treatment of mildly demented elderly patients. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1990; 10: 75-9.

31. Salvioli G, Neri M. L-acetylcarnitine treatment of mental decline in the elderly. *Drugs Exp. Clin. Res.* 1994; 20: 169-6.
32. Spagnoli A, Lucca U, Menasce G. Long-term acetyl-L-carnitine treatment in Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41: 1726-32.
33. Vecchi GP, Chiari G, Cipolli C. Acetyl-L-carnitine treatment of mental impairment in the elderly: evidence from a multicenter study. *Arch Gerontol Geriatr.* 1991; 2: 159-68.
34. Thal LJ, Carta A, Clarke WR. A 1-year multicenter placebo-controlled study of acetyl-L-carnitine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 47: 705-11.
35. Sano M, Bell K, Cote L. Double-blind parallel design pilot study of acetyl-levocarnitine in patients with Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 1992; 49: 1137-41.
36. Campi N, Todeschini GP, Scarzella L. Selegiline versus L-acetylcarnitine in the treatment of Alzheimer-type dementia. *Clin. Ther.* 1990; 12: 306-14.
37. Rai G, Wright G, Scott L. Double-blind, placebo controlled study of acetyl-l-carnitine in patients with Alzheimer's dementia. *Curr. Med. Res. Opin.* 1990; 11: 638-47.
38. Bonavita E. Study of the efficacy and tolerability of L-acetylcarnitine therapy in the senile brain. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1986; 24: 511-6.
39. Thal LJ, Calvani M, Amato A. A 1-year controlled trial of acetyl-l-carnitine in early-onset AD. *Neurology* 2000; 55: 805-10.
40. Thal LJ, Carta A, Clarke WR. A 1-year multicenter placebo-controlled study of acetyl-L-carnitine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 47: 705-11.
41. Hudson S, Tabet N. Acetyl – L- Carnitine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; CD003158.
42. Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M. Melissa officinalis extract in the treatment of patients with mild to moderate



- Alzheimer's disease: a double-blind, randomised, placebo controlled trial. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74: 863-6.
43. Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M. Salvia officinalis extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2003; 28: 53-9.
44. Sano M, Ernesto C, Thomas RG. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1216-22.
45. Stough C, Neuropsychological changes after 30-day *Ginkgo biloba* administration in healthy participants. *Int. J. Neuropsychopharm.* 2001; 4: 131-4.
46. Holmes C, Hopkins V, Hensford C, et al. Lavender oil as a treatment for agitated behaviour in severe dementia: a placebo controlled study. *Int. J. Geriatr Psychiatry*. 2002; 17: 305-8.
47. Ballard CG, O'Brien JT, Reichelt K. Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a double-blind, placebo-controlled trial with Melissa. *J. Clin. Psychiatry*. 2002; 63: 553-8.
48. Heyman A, Schmechel D, Wilkinson W. Failure of long term high-dose lecithin to retard progression of early-onset Alzheimer's disease. *J. Neural. Transm. Suppl.* 1987; 24: 279-86.
49. 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: 178-93.
50. Ferris SH, Sathananthan G, Gershon S. Senile dementia: treatment with Deanol. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1977; 25: 241-4.
51. Fisman M, Mersky H, Helmes E. Double-blind trial of 2-dimethylaminoethanol in Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry* 1981; 138: 970-2.
52. Knopman D, Henderson VW. DHEA for Alzheimer's disease: a modest showing by a superhormone. *Neurology* 2003; 60: 1060-1.
53. Wolkowitz OM, Kramer JH, Reus VI. DHEA treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 60: 1071-6.

