

# Demenciák megelőzésének gyógyszeres és egyéb lehetőségei: irodalmi összefoglaló

CSUKLY GÁBOR<sup>1</sup>, SIRÁLY ENIKŐ<sup>1</sup>, HIDASI ZOLTÁN<sup>1</sup>, SALACZ PÁL<sup>1</sup>, SZABÓ ÁDÁM<sup>1,2</sup> ÉS CSIBRI ÉVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

<sup>2</sup> Semmelweis Egyetem, MR Kutatóközpont, Budapest

**Háttér:** Jelenleg közel 34 millió ismert Alzheimer-beteg van a világon, az elkövetkező 40 évben ez a szám várhatóan meg fog háromszorozódni. A növekedés egyik fő oka a társadalom öregedése mint általános tendencia Európában éppúgy, mint az Egyesült Államokban. **Célkitűzés és módszerek:** Jelen összefoglalóban áttekintettük az elmúlt 10 év tudományos eredményeit, és tárgyaljuk azokat a gyógyszeres és egyéb módszereket, melyek a demenciák megelőzésében hatékonyak lehetnek. **Eredmények:** A gyógyszeres módszerek közül kiemelendők a béta-szekretáz gátló szerek, az aktív és passzív immunizációk, melyek közül jelen pillanatban több is fázis III-as stádiumban van. Érdemes még megemlíteni az intranazális inzulinterápiát, ahol az eddig elvégzett vizsgálatok biztató eredményeket hoztak. A diétás módszerek közül a mediterrán diéta tartása lehet hatásos. Jelenleg az elmúlt tíz évben elterjedt kognitív tréning módszerek tűnnek a leginkább hatékonyaknak. Ezek a tréningek az egész életen át működő agyi plaszticitásra épülnek. **Következtetés:** Összességében elmondhatjuk, hogy világszerte ígéretes gyógyszerfejlesztések folynak a demenciák megelőzésére, egyelőre azonban még nem sikerült áttörést elérni. Jelenleg a kockázati tényezők csökkentése jelenti az igazi lehetőséget, ezért fontos kiemelni a magasvérnyomás-betegség kezelését, az elhízás és cukorbetegség megelőzését, valamint a rendszeres testmozgást és a szellemi tevékenységek rendszeres gyakorlását, más néven kognitív tréninget.

(*Neuropsychopharmacol Hung 2014; 16(3): 121–126*)

**Kulcsszavak:** demencia, kognitív tréning, megelőzés, enyhe kognitív deficit, béta-szekretáz, immunizáció

## BEVEZETÉS: DEMENCIÁK EPIDEMIOLÓGIÁJA, JELENTŐSÉGE ÉS TÍPUSAI

Jelenleg közel 34 millió ismert Alzheimer-beteg van a világon, az elkövetkező 40 évben ez a szám várhatóan meg fog háromszorozódni (Barnes & Yaffe, 2011). A demenciában szenvedők száma a becslések szerint Magyarországon is több százezer fő (Ersek et al., 2010). A növekedés egyik fő oka a társadalom öregedése mint általános tendencia Európában éppúgy, mint az Egyesült Államokban. Az elmúlt 50 évben a 65 év feletti populációba tartozók száma megháromszorozódott, és a becslések szerint a következő 50 évben ez a tendencia folytatódni fog. A demenciák prevalenciájára vonatkozó adatok változóak, de abban megegyeznek, hogy idősebb korban a betegség egyre gyakoribbá válik. 60 és 65 éves kor között a férfiak 1.6%-ánál, a nők 0.5%-ánál alakul ki a demencia valamelyik formája. 70 és 74 éves életkor között ezek az

arányok 4.6 és 3.9%, míg 80 és 84 éves életkor között a veszélyeztetettség valószínűsége 12.1%, illetve 13.5%. 90 éves kor felett az emberek legkevesebb egyharmada válik érintetté (Alzheimer Europe, 2013). Az idősebb társadalmakban a betegek ellátása egyre komolyabb társadalmi, gazdasági problémát jelent. A Nemzetközi Alzheimer Társaság becslése szerint 2008-ban a demenciákkal kapcsolatos költségek mintegy 177 milliárd eurót tettek ki (Alzheimer Europe, 2009).

A demenciák leggyakoribb formája az Alzheimer-kór vagy Alzheimer Demencia (AD), ami az esetek több mint feléért felelős. Az Alzheimer-kór okai összetettek, részt vesznek benne genetikai és környezeti tényezők is. Bár az okok még nem pontosan tisztázottak, a végkifejlet egyértelmű, a sejtek körül amiloid plakkok jelennek meg, és az idegsejtek elpusztulnak. A folyamat az entorhinális kéreg, illetve a hippokampuszok területéről indul, ennek megfelelően a rövidtávú emlékezet érintett először. A második

leggyakoribb forma a vaszkuláris demencia, ami körülbelül az esetek 30%-áért felelős, bár vannak országok, ahol ez az arány jóval magasabb, pl. Japán, ahol kb. 50%. A vaszkuláris demenciák tulajdonképpen az agyi erek különböző okok miatt kialakult károsodása következtében alakulnak ki, melyek eredményeképpen az agy táplálék- és oxigénellátása hiányt szenved. A kezdeti tünetek igen változatosak lehetnek, attól függően, hogy az ereket érintő folyamatok az agy mely részén indulnak: a betegség kezdődhet többek között a figyelmi-, memória-, vagy exekutív funkciók zavarával, bár a pszichomotoros funkciók általános meglágyulása az egyik legtipikusabb korai tünet. Érdekes még megemlíteni a frontotemporális demenciákat is, ahol elsőként az exekutív funkciók sérülnek, mint pl. a tervezés vagy mentális flexibilitás. A kognitív zavarokhoz a betegség különböző súlyossági szintjén affektív és viselkedéses zavarok is társulnak. Végezetül elmondható, hogy a demenciák késői szakaszában a tünetek már meglehetősen hasonlóak. Mivel az Alzheimer és vaszkuláris demenciák teszik ki a megbetegedések több, mint 90%-át, ezért jelen írásunkban mi is elsősorban erre a két betegségre fókuszálunk.

Mivel a demenciákra jelenleg nincs hatékony gyógymód, az utóbbi években a hangsúly a tünetek korai detektálására, illetve a progresszió lassítására szolgáló módszerek feltérképezésére helyeződött. Ezzel párhuzamosan egyre nagyobb figyelem irányult a fiziológiás öregedés és a demencia közti enyhe kognitív zavarként (Mild Cognitive Impairment=MCI) ismert átmeneti állapotra is (Petersen et al., 1999). Ez a megtartott globális kognitív funkciók és mindennapi aktivitás mellett a kognitív képességek neuropszichológiai tesztekkel objektívizálható enyhe károsodását jelenti (Petersen, 2004). Olyan kiemelt jelentőségű folyamat, amelynek indulása az egészséges idősödés patológiásba fordulásánál, lezárulta az enyhe demencia kialakulásánál határozható meg. Ezen az intervallumon belül a tünetek eloszlása és mértéke az érintettség fokától és típusától függ. A megelőző állapotok klinikai jelentőségét az érintettek átlaghoz képest nagyobb konverziós rátája adja. Míg az átlag idős populáció 1-4%-ánál alakul ki demencia évente, addig ez az arány az enyhe kognitív zavar esetében 10-15%.

## A PREVENCIÓ GYÓGYSZERES ÉS DIÉTÁS LEHETŐSÉGEI

A jelenleg rendelkezésre álló (törzskönyvezett) gyógyszerek, mint az acetilkolin észteráz gátlók (donepezil, rivastigmin, galantamin) és az NMDA-receptor

antagonisták (memantin) sajnos csak a folyamat lassítására képesek.

Ezért és a demenciák bevezetőben vázolt kiemelt jelentősége miatt világszerte nagy erőfeszítéseket tesznek, hogy megfelelő gyógyszeres terápiákat találjanak a megelőzésre. Számos vizsgálat zajlik, sok az ígéretes eredmény, bár az igazi áttörést még nem sikerült elérni. A jelen összefoglalóban messze a teljesség igénye nélkül próbáljuk meg áttekinteni az eddigi eredményeket.

A magasvérnyomás korai kezelése csökkenti a vaszkuláris demencia kialakulásának esélyét, és lassítja a progressziót, ugyanez nem bizonyított a szta-tinokról (Baskys & Cheng, 2012). Az elhízás és a 2-es típusú cukorbetegség kivédése lehet még hatásos (Moretti et al. 2011). Mivel az angiotenzin II gátolja az acetilkolin felszabadulást az agyban, valamint az AD-ban már feltárt gyulladásos folyamatokban is részt vehet, az angiotenzin konvertáz enzim (ACE) gátlók komoly lehetőséget jelenthetnek a megelőzésre azért is, mert a magasvérnyomás-betegség komoly rizikófaktor AD-ban is. Az ACE gátlók klinikai hatásosságát azonban még vizsgálatokkal kell bizonyítani (Kehoe & Passmore, 2012).

Mivel AD-ban az idegsejtek pusztulása erősen összefügg az amiloid plakkok megjelenésével, hosszabb ideje folynak vizsgálatok olyan szerekkel, melyek valamilyen módon az amiloid plakkokra hatnak. A béta-szekretáz gátlók (Beta-site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme = BACE1) közül aktuálisan az MK-8931 nevű szerrel folynak fázis III vizsgálatok. Az eredmények 2017-2018-ra várhatóak (Yan & Vassar, 2014). Érdekes még megemlíteni egy másik BACE1 szert, az E2609-et, aminél a fázis I vizsgálatok nemrégben fejeződtek be. Miután állatkísérletekben sikeresen eltüntették az amiloid plakkokat, számos vizsgálat folyik béta-amiloid elleni immunterápiával (aktív vagy passzív immunizációval) Alzheimer-kórban. Az AN-1792 nevű szernél sajnos jelentősen megnőtt a meningoencefalitisztek gyakorisága, ezért a vizsgálatokat le kellett állítani (Delrieu et al., 2012). Jelenleg összesen 3 aktív immunterápiás szer (ACC-001, CAD106, AFFITOPE AD02), és 3 passzív immunterápiás szer (Ponezumab, Crenezumab, BAN2401) tart fázis II-ben, valamint további 4 passzív immunterápiás szer (Bapineuzumab, Solanezumab, Gammagard IVIG, Gantenerumab) tart fázis III stádiumban (Lannfelt et al. 2014). Sajnos a négy passzív immunterápiás szerből, ami elérte a fázis III-at, két esetben (Bapineuzumab, Gammagard IVIG) nem sikerült a terápiás hatást bizonyítani enyhe vagy közepes súlyos AD-ban (Salloway et al., 2014; Panza et al.,

2014). Enyhe fokú AD-ban jelenleg is folynak vizsgálatok gantenerumabbal és solanezumabbal, bár az utóbbi szer esetén két korábbi fázis III vizsgálat már eredménytelen volt enyhe-közepes AD-ban (Doody et al., 2014; Panza et al., 2014). A tau-aggregáció gátlása is ígéretes lehet az AD megelőzésében. Jelenleg egy szerrel, a metiltioninium kloriddal (MTC) folynak fázis III vizsgálatok.

Érdemes még megemlíteni a Lu-AE58054 nevű szert, ami 5-HT<sub>6</sub> (szerotonin) receptor antagonistája és nemrég érte el a fázis III vizsgálatokat (Arnt et al., 2010).

Ígéretes lehet még a nazális úton alkalmazott inzulin terápia, ami csökkentheti a hippocampusban lévő szinapszisok sérülékenységét a béta-amiloiddal szemben (Freiherr et al., 2013). Klinikai vizsgálatok tapasztalatai (20 és 40 IU inzulin vs. placebo) a memória és egyéb kognitív funkciók (ADAS-Cog) javulását mutatták (Craft et al., 2012).

Az omega-3 zsírsavak, mint a dokohexaénsav (DHA) és eikozapentaénsav (EPA) neuroprotektív és antioxidáns hatásúak, valamint elősegítik a neurogenézist pontosan ott, ahol az Alzheimer-kór kezdődik, a hippocampusban (Crupi et al., 2013). A szinaptikus fehérjék expressziójára hatva elősegítik a dendrit arborizációját valamint a dendrit tüskék képződését. Klinikai vizsgálatok eredményei szerint az omega-3 zsírsavak inkább hatékonyak enyhe kognitív zavarban, egészségeseknél azonban még nem, demenciában pedig már nem. Az előbbi negatív eredmény oka azonban lehet egyszerűen az, hogy a vizsgálatok nem voltak elég hosszúak ( $\leq 2$  év) (Cederholm et al., 2013). A diétás hatások közül legjelentősebbnek a mediterrán diéta tűnik, azok körében, akik ezt betartják, úgy tűnik, hogy csökken az AD kialakulásának kockázata (Shah, 2013; Daviglus et al., 2011).

A C-vitamin bevitel is preventív hatású lehet AD-ban, de ez inkább vonatkozik a hiány kivédésére, mint a normális bevitelnél nagyobb dózisokra (Harrison, 2012). A Cochrane adatbázis összefoglalója alapján az E-vitamin jótékony hatását sem sikerült bizonyítani az AD, illetve az MCI megelőzésében (Farina et al., 2012).

A kávéfogyasztás is csökkentheti az AD kockázatát, ennek vélhető mechanizmusa az A2A adozinreceptorok blokádja, melyek hibás expressziója és működése közrejátszik a korrallal járó patológiás folyamatokban (Marques et al., 2011).

Bár ígéretesnek tűnt, a ginkgo biloba kivonat (EGb761) hosszútávú fogyasztása nem csökkenti az Alzheimer-kór kialakulásának esélyét egy nagy létszámú (n=2300) placebo kontrollált vizsgálat eredményei szerint (Vellas et al., 2012).

## RIZIKÓFAKTOROK ÉS PREVENCIÓ EGYÉB LEHETŐSÉGEI: AGYI PLASZTICITÁS ÉS KOGNITÍV TRÉNING

Egy 2011-ben megjelent összefoglaló közlemény (Barnes & Yaffe, 2011) eredményei szerint az AD esetek közel 50%-áért a következő rizikótényezők tehetőek felelőssé: cukorbetegség, elhízás, magasvérnyomás, depresszió, fizikális inaktivitás, dohányzás és szellemi inaktivitás (alacsony végzettség). Egy későbbi, 2014-ben megjelent összefoglaló szerint ha a becslésnél figyelembe vesszük a fenti tényezők közötti összefüggést, akkor az 50% 27%-ra módosul, ami még mindig igen magas érték (Norton et al., 2014). Becslések szerint ha ezeknek a rizikótényezőknek az előfordulását csökkentenénk 25%-al, akkor az AD esetek száma kb. 1.4 millióval csökkenne (Barnes & Yaffe, 2011). A hiperlipidémia további kockázati tényező, míg a mediterrán diéta, a folsavbevitel, a kis mennyiségű alkohol, illetve a testmozgás és kognitív tréning protektív hatásúak lehetnek (Daviglus et al., 2011).

Agyunk egész életünk során megőrzi képességét az adaptív reorganizációra, azaz a szinaptikus plaszticitásra. A szinaptikus vagy más néven agyi plaszticitás olyan szinaptikus kapcsolódásokat és idegi összeköttetéseket érintő változásokra utal, melyek viselkedési, környezeti és idegrendszeri folyamatok, illetve központi idegrendszeri traumák következtében jönnek létre (Pascual-Leone et al., 2011). Ebben a kontextusban vizsgálva a kognitív tréningek olyan viselkedésnek tekinthetők, melyek megváltoztatják a szinaptikus kapcsolatokat az agyban. Az elmúlt évtized során számos vizsgálat bizonyította, hogy kognitív tréningezéssel megelőzhető, vagy legalábbis késleltethető a kognitív hanyatlás (Mahncke et al., 2006; Smith et al., 2009).

Nagyjából egy évtizeddel ezelőtt Verghese és mtsai (2003) kimutatták, hogy a mentális aktivitást igénylő szabadidő-tevékenységek (pl.: keresztrejtvény, Sudoku) csökkentik a demenciák kialakulásának kockázatát. Később McNab és mtsai (2009) közvetlen kapcsolatot tudtak kimutatni a mentális aktivitás és az agyi plaszticitás között azzal, mikor kimutatták, hogy kognitív tréning hatására a parietális és prefrontális régiókban változik a D1 receptorok dopaminkötő képessége. Anguera és mtsai (2013) egy speciálisan a célra kifejlesztett (implementált) 3D játékkal tréningeztek időseket, melyben a résztvevőknek két egymástól különböző feladatot kellett egyszerre végrehajtaniuk: autót vezetni és közben egy egyszerű figyelmi feladatot végrehajtani. Azt találták, hogy az ilyen, úgynevezett 'multitasking' feladatok

jobban fejlesztik a kognitív képességeket, mint a 2 feladat külön-külön. Kimutatták továbbá, hogy olyan kognitív képességek is fejlődtek (pl.: munkamemória), melyeket a játék közvetlenül nem is tréningezett. A tréning hatása 6 hónappal a kísérlet után is kimutatható volt, eredményeiket pedig EEG vizsgálattal is alátámasztották.

Az elmúlt évtizedben számos további vizsgálat igazolta, hogy a kognitív remediációk nemcsak egészséges időseknél, de még a rizikócsoportokban is hatékonyak lehetnek, azaz MCI-ben, illetve enyhe fokú Alzheimer kórbán is (Forster et al., 2011; Rosen et al., 2011; Hwang et al., 2012; Huckans et al., 2013).

Talán még eredményesebbek lehetnének a kognitív tréningek alkalmazásával a demenciák megelőzésében, ha kifejezetten a rizikócsoportokban, mint például koronária-szindrómán vagy sztrókon átesetteknél, illetve időskori depresszióban szenvedőknél alkalmaznánk őket. Jól megtervezett hosszú távú vizsgálatokkal nemcsak a kognitív funkciók fejlődését, de a demenciák gyakoriságának csökkentését is ki lehetne mutatni, amire eddig még nem volt példa. Koronária-betegségben szenvedő páciensek esetén például jelentősen növekszik a kognitív hanyatlás esélye a diagnózist követő években (Zheng et al., 2012; Okonkwo et al., 2010; Lima et al., 2010), ami sok esetben vaszkuláris vagy Alzheimer-típusú demencia betegségben manifesztálódik. A jelenség egyik magyarázata lehet, hogy a koronária-betegség előrejelzője az általános érbetegségnek, ami a központi idegrendszerben is jelentkezik (Tilvis et al., 2004). Koronária-betegségben gyakori a major depresszió kialakulása is, ami tovább növeli a kognitív hanyatlás kockázatát (Freiheit et al., 2012).

A fenti eredmények következményeként az edzőterem mintájára világszerte számos kognitív tréning programot nyújtó 'virtuális edzőterem' nyílt, ezek a weboldalak bárki számára elérhetőek (pl.: <http://www.happy-neuron.com/>; <http://www.cognifit.com/>; <http://www.lumosity.com/>), sőt az elmúlt években hasonló oldalak már magyar nyelven is elérhetőek (pl.: <http://www.m3w-project.eu/hu/>; <http://www.kognitiv.hu/>).

## KONKLÚZIÓK

Összességében elmondhatjuk, hogy világszerte ígéretes gyógyszerfejlesztések folynak a demenciák, elsősorban az Alzheimer-kór és kórelőző állapotának az MCI-nek a megelőzésére, egyelőre azonban még nem sikerült áttörést elérni. Jelenleg a kockázati tényezők csökkentése jelenti az igazi lehetőséget, amit azonban

hajlamosak vagyunk alábecsülni, pedig a legújabb számítások szerint így harmadára lehetne csökkenteni a megbetegedések számát, ami világviszonylatban 10 milliós nagyságrendet jelent (Norton et al., 2014). Fontos kiemelni a magasvérnyomás betegség kezelését, az elhízás és a cukorbetegség megelőzését, a rendszeres testmozgást és a szellemi tevékenységek rendszeres gyakorlását, más néven kognitív tréninget.

---

**Levezető szerző:** dr Csukly Gábor, Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, 1083 Budapest, Balassa u 6. Tel.: +36208250174.  
E-mail: csugab@yahoo.com

---

## IRODALOM

1. Alzheimer Europe (10-27-2009). Cost of illness and burden of dementia - The base option. <http://www.alzheimer-europe.org/Research/European-Collaboration-on-Dementia/Cost-of-dementia/Cost-of-illness-and-burden-of-dementia>.
2. Alzheimer Europe (5-6-2013). Prevalence of dementia in Europe. <http://www.alzheimer-europe.org/Research/European-Collaboration-on-Dementia/Prevalence-of-dementia/Prevalence-of-dementia-in-Europe>.
3. Anguera, JA, Boccanfuso, J, Rintoul, JL, Al-Hashimi, O, Faraji, F, Janowich, J, et al. (2013). Video game training enhances cognitive control in older adults. *Nature*, 501, 97-101.
4. Arnt, J, Bang-Andersen, B, Grayson, B, Bymaster, FP, Cohen, MP, DeLapp, NW et al. (2010). Lu AE58054, a 5-HT6 antagonist, reverses cognitive impairment induced by subchronic phencyclidine in a novel object recognition test in rats. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13, 1021-1033.
5. Barnes, DE & Yaffe, K (2011) The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurology*, 10, 819-828.
6. Baskys, A & Cheng, JX (2012) Pharmacological prevention and treatment of vascular dementia: approaches and perspectives. *Exp Gerontol*, 47, 887-891.
7. Cederholm, T, Salem, N, Jr, & Palmblad, J (2013) omega-3 fatty acids in the prevention of cognitive decline in humans. *Adv Nutr*, 4, 672-676.
8. Craft, S, Baker, LD, Montine, TJ, Minoshima, S, Watson, GS, Claxton, A et al (2012) Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol*, 69, 29-38.
9. Crupi, R, Marino, A, & Cuzzocrea, S (2013) n-3 fatty acids: role in neurogenesis and neuroplasticity. *Curr Med Chem*, 20, 2953-2963.
10. Daviglus, ML, Plassman, BL, Pirzada, A, Bell, CC, Bowen, PE, Burke, JR et al (2011) Risk factors and preventive interventions for Alzheimer disease: state of the science. *Arch Neurol*, 68, 1185-1190.
11. Delrieu, J, Ousset, PJ, Caillaud, C, & Vellas, B (2012) 'Clinical trials in Alzheimer's disease': immunotherapy approaches. *J Neurochem*, 120 Suppl 1, 186-193.
12. Doody, RS, Thomas, RG, Farlow, M, Iwatsubo, T, Vellas, B, Joffe, S et al (2014) Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 370, 311-321.
13. Ersek, K, Karpati, K, Kovacs, T, Csillik, G, Gulacsi, AL, & Gu-



- lacs, L (2010) [Epidemiology of dementia in Hungary] *Ideggyógy Sz*, 63, 175-182.
14. Farina, N, Isaac, MG, Clark, AR, Rusted, J, & Tabet, N (2012) Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*, 11, CD002854.
  15. Forster, S, Buschert, VC, Teipel, SJ, Friese, U, Buchholz, HG, Drzezga, A et al. (2011) Effects of a 6-month cognitive intervention on brain metabolism in patients with amnesic MCI and mild Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 26 Suppl 3, 337-348.
  16. Freiheit, EA, Hogan, DB, Eliasziw, M, Patten, SB, Demchuk, AM, Faris, P et al (2012) A dynamic view of depressive symptoms and neurocognitive change among patients with coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry*, 69, 244-255.
  17. Freiherr, J, Hallschmid, M, Frey, WH, Brunner, YF, Chapman, CD, Holscher, C, et al (2013) Intranasal insulin as a treatment for Alzheimer's disease: a review of basic research and clinical evidence. *CNS Drugs*, 27, 505-514.
  18. Harrison, FE (2012) A critical review of vitamin C for the prevention of age-related cognitive decline and Alzheimer's disease *J Alzheimers Dis*, 29, 711-726.
  19. Huckans, M, Hutson, L, Twamley, E, Jak, A, Kaye, J, & Storzbach, D (2013) Efficacy of Cognitive Rehabilitation Therapies for Mild Cognitive Impairment (MCI) in Older Adults: Working Toward a Theoretical Model and Evidence-Based Interventions. *Neuropsychol Rev*, 23, 63-80.
  20. Hwang, HR, Choi, SH, Yoon, DH, Yoon, BN, Suh, YJ, Lee, D et al (2012) The effect of cognitive training in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: a preliminary study. *J Clin Neurol*, 8, 190-197.
  21. Kehoe, PG & Passmore, PA (2012) The renin-angiotensin system and antihypertensive drugs in Alzheimer's disease: current standing of the angiotensin hypothesis? *J Alzheimers Dis*, 30 Suppl 2, S251-S268.
  22. Lannfelt, L, Relkin, NR, & Siemers, ER (2014) Amyloid- $\beta$ -directed immunotherapy for Alzheimer's disease. *J Intern Med*, 275, 284-295.
  23. Lima, LM, Carvalho, M, Ferreira, CN, Fernandes, AP, Neto, CP, Garcia, JC et al (2010) Atheromatosis extent in coronary artery disease is not correlated with apolipoprotein-E polymorphism and its plasma levels, but associated with cognitive decline. *Curr Alzheimer Res*, 7, 556-563.
  24. Mahncke, HW, Connor, BB, Appelman, J, Ahsanuddin, ON, Hardy, JL, Wood, RA et al (2006) Memory enhancement in healthy older adults using a brain plasticity-based training program: a randomized, controlled study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 12523-12528.
  25. Marques, S, Batalha, VL, Lopes, LV, & Outeiro, TF (2011) Modulating Alzheimer's disease through caffeine: a putative link to epigenetics. *J Alzheimers Dis*, 24 Suppl 2, 161-171.
  26. McNab, F, Varrone, A, Farde, L, Jucaite, A, Bystritsky, P, Forssberg, H et al (2009) Changes in cortical dopamine D1 receptor binding associated with cognitive training. *Science*, 323, 800-802.
  27. Moretti, A, Gorini, A, & Villa, RF (2011) Pharmacotherapy and prevention of vascular dementia. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 10, 370-390.
  28. Norton, S, Matthews, FE, Barnes, DE, Yaffe, K, & Brayne, C (2014) Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurology*, 13, 788-794.
  29. Okonkwo, OC, Cohen, RA, Gunstad, J, Tremont, G, Alosco, ML, & Poppas, A (2010) Longitudinal trajectories of cognitive decline among older adults with cardiovascular disease. *Cerebrovasc Dis*, 30, 362-373.
  30. Panza, F, Logroscino, G, Imbimbo, BP, & Solfrizzi, V (2014) Is there still any hope for amyloid-based immunotherapy for Alzheimer's disease? *Curr Opin Psychiatry*, 27, 128-137.
  31. Pascual-Leone, A, Freitas, C, Oberman, L, Horvath, JC, Halko, M, Eldaief, M et al (2011) Characterizing brain cortical plasticity and network dynamics across the age-span in health and disease with TMS-EEG and TMS-fMRI. *Brain Topogr*, 24, 302-315.
  32. Petersen, RC (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 256, 183-194.
  33. Petersen, RC, Smith, GE, Waring, SC, Ivnik, RJ, Tangalos, EG, & Kokmen, E (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56, 303-308.
  34. Rosen, AC, Sugiura, L, Kramer, JH, Whitfield-Gabrieli, S, & Gabrieli, JD (2011) Cognitive training changes hippocampal function in mild cognitive impairment: a pilot study. *J Alzheimers Dis*, 26 Suppl 3, 349-357.
  35. Salloway, S, Sperling, R, Fox, NC, Blennow, K, Klunk, W, Raskind, M et al (2014) Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 370, 322-333.
  36. Shah, R (2013) The role of nutrition and diet in Alzheimer disease: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc*, 14, 398-402.
  37. Smith, GE, Housen, P, Yaffe, K, Ruff, R, Kennison, RF, Mahncke, HW et al (2009) A cognitive training program based on principles of brain plasticity: results from the Improvement in Memory with Plasticity-based Adaptive Cognitive Training (IMPACT) study. *J Am Geriatr Soc*, 57, 594-603.
  38. Tilvis, RS, Kahonen-Vare, MH, Jolkkonen, J, Valvanne, J, Pitkala, KH, & Strandberg, TE (2004) Predictors of cognitive decline and mortality of aged people over a 10-year period. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 59, 268-274.
  39. Vellas, B, Coley, N, Ousset, P J, Berrut, G, Dartigues, J F, Dubois, B et al (2012) Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurology*, 11, 851-859.
  40. Verghese, J, Lipton, RB, Katz, MJ, Hall, CB, Derby, CA, Kuslansky, G et al (2003) Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med*, 348, 2508-2516.
  41. Yan, R & Vassar, R (2014) Targeting the  $\beta$  secretase BACE1 for Alzheimer's disease therapy. *Lancet Neurology*, 13, 319-329.
  42. Zheng, L, Mack, WJ, Chui, HC, Heflin, L, Mungas, D, Reed, B et al (2012) Coronary artery disease is associated with cognitive decline independent of changes on magnetic resonance imaging in cognitively normal elderly adults. *J Am Geriatr Soc*, 60, 499-504.

## Pharmacological and other options in preventing dementia: a literature review

**Background:** At present 34 million people live with Alzheimer's disease around the world. This figure is expected to triple in the next 40 years. The major cause of this increase is the well-known aging of the society in Europe and in the US as well. **Aims and Methods:** In this paper we review the results of the last 10 years, and discuss those pharmaceutical and other methods, which can be effective in the prevention of dementias. **Results:** The most important pharmaceutical agents are beta secretase inhibitors, and active and passive immunizations. Several drugs in these groups are in phase III at the moment. The results from studies with intranasal insulin are also encouraging. As a non-drug option Mediterranean diet can be effective. However at present cognitive trainings seem to be the most effective in the prevention of dementias. These remediation therapies are based on the lifelong plasticity of the human brain. **Conclusions:** In summary we can conclude that there are promising drug developments in progress for the prevention of dementias, but the breakthrough has not been achieved yet. At present the best option is decreasing risk factors, that is treatment of hypertension, prevention of obesity and diabetes, and cognitive trainings are recommended for prevention.

**Keywords:** dementia, cognitive training, prevention, mild cognitive impairment, beta secretase, immunization