

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Μπουγέα Αναστασία

Α΄ Νευρολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο,
Ιδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών

Περίληψη

Ο παγκόσμιος πληθυσμός γερνάει και ο επιπολασμός της άνοιας αυξάνεται. Δεδομένης της ελλιπούς αποτελεσματικότητας της συμβατικής φαρμακευτικής θεραπείας, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον προς τις μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις της Συμπληρωματικής και Εναλλακτικής Ιατρικής. Ο σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της Συμπληρωματικής και Εναλλακτικής Ιατρικής σε άτομα με άνοια. Τα ευρήματα των περισσότερων μελετών δείχνουν ότι τα άτομα με νόσο Alzheimer (NA) μπορούν να επωφεληθούν χωρίς παρενέργειες. Ωστόσο, απαιτούνται μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες που θα επιβεβαιώσουν τα αποτελέσματα υπερβαίνοντας τους μεθοδολογικούς περιορισμούς (μικρό δείγμα, απουσία βιοδεικτών/follow up, διαφορετικά πρωτόκολλα παρεμβάσεων/εργαλείων μέτρησης).

Λέξεις ευρετηρίου: συμπληρωματική και εναλλακτική ιατρική, νόσος Alzheimer (NA), Θεραπείες νου-σώματος, Ayurveda

COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE THERAPIES

Bougea Anastasia

First Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, Aeginition Hospital,
Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens

Abstract

The global population is aging and the prevalence of dementia is increasing. Given the lack of efficacy of conventional drug therapy, there is a growing interest in non-pharmacological interventions of the Complementary and Alternative Medicine. The purpose of this review is to evaluate the efficacy of the Complementary and Alternative Medicine in people with dementia. The findings of most studies showed that people with Alzheimer's disease can benefit of the above interventions without side effects. However, larger prospective studies are needed to confirm these results by overcoming methodological limitations (small sample, absence of biomarkers/follow up, different protocols/measures).

Key words: complementary and Alternative Medicine, Alzheimer's disease, Mind-Body Therapy, Ayurveda

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μία διαρκώς αυξανόμενη στροφή των ατόμων με άνοια προς τις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις λόγω του χαμηλού κόστους και της απουσίας παρενεργειών σε σύγκριση με την κλασική φαρμακευτική αγωγή τους. Το Εθνικό Κέντρο για τη συμπληρωματική και εναλλακτική ιατρική (National Center of Complementary and Alternative Medicine – NCCAM) στις Η.Π.Α. χρησιμοποιεί τον εξής ορισμό: «Η συμπληρωματική και εναλλακτική ιατρική είναι ένα σύνολο διάφορων ιατρικών και άλλων συστημάτων ιατρικής περίθαλψης, πρακτικών και προϊόντων που δεν αποτελούν, προς το παρόν, μέρος της συμβατικής ιατρικής» [1]. Σε μια πολυκεντρική μελέτη 32 χωρών, η χρήση των CAM κυμαίνεται από 10% -50%, με υψηλά ποσοστά ικανοποίησης άνω του 80% στην Ευρώπη, την Ασία και τις ΗΠΑ [2]. Η χρήση της CAM αναφέρεται ότι είναι ακόμη υψηλότερη στα άτομα με άνοια και ειδικότερα με νόσο Alzheimer (NA), ως του συχνότερου, παγκοσμίως, τύπου ανοϊκού συνδρόμου [2]. Ο προϋπολογισμός των CAM εκτοξεύθηκε στο 3000% (1990-2000) με ετήσιες δαπάνες

\$47 δις στις ΗΠΑ, ενώ αποτελεί πλέον υποχρεωτική η ένταξή τους στα δημόσια συστήματα υγείας [1].

Η CAM περιλαμβάνει μη φαρμακευτικές μεθόδους όπως η ρεφλεξολογία, η αγιουρβεδική ιατρική, η χειροπρακτική, τα συμπληρώματα/βότανα διατροφής, ο βελονισμός και οι θεραπείες χαλάρωσης. Οι ερευνητές έχουν βρει παρόμοια συνολικά ποσοστά χρήσης αυτών των μεθόδων CAM, αλλά διαφορετικές προτιμήσεις για τις μεθόδους μεταξύ διαφορετικών εθνικοτήτων ατόμων με ΝΑ [3]. Σκοπός αυτής της εργασίας ήταν η ανασκόπηση των θεραπειών της CAM για την αποτελεσματικότητα τους σε άτομα με ΝΑ όσο αφορά την γνωστική λειτουργία και την ποιότητα ζωής τους.

Ταξινόμηση των Εναλλακτικών - Συμπληρωματικών θεραπειών CAM

Οι εναλλακτικές - συμπληρωματικές θεραπείες καλύπτουν μια μεγάλη ποικιλία από θεραπευτικές πρακτικές. Για τη διευκόλυνση κατά τη μελέτη τους, η παρούσα ανασκόπηση έγινε βάσει της διεθνούς ταξινόμησής τους [1]:

1. Θεραπείες νου-σώματος (π.χ. διαλογισμός, γιόγκα, taichi, qigong, guided imagery).
2. Ολιστικά ιατρικά συστήματα (π.χ. ομοιοπαθητική).
3. Πρακτικές βασισμένες στο σώμα (π.χ. ρεφλεξολογία, χειροπρακτική, μασάζ).
4. Ενεργειακές θεραπείες (π.χ. θεραπευτικό άγγιγμα, βελονισμός, ηλεκτρομαγνητικό πεδίο).
5. Πρακτικές βασισμένες στην επικοινωνία θεραπευτή-ασθενούς (π.χ. υπνοθεραπεία).
6. Πρακτικές βασισμένες στον τρόπο ζωής και έκφρασης (π.χ. μουσικοθεραπεία, αρωματοθεραπεία, δραματοθεραπεία).
7. Συνδυαστικές θεραπευτικές προσεγγίσεις (π.χ. παραδοσιακή Κινέζικη ιατρική, Ayurveda).

Θεραπείες νου-σώματος (π.χ. διαλογισμός, yoga, taichi, qigong, νοερή απεικόνιση)

Σύμφωνα με τη θεωρία της νευροπλαστικότητας, η επανάληψη της άσκησης βοηθά τα άτομα με άνοια στην αποκατάσταση των λειτουργιών του εγκεφάλου [4]. Η yoga είναι ένα πανάρχαιο ινδικό ολιστικό σύστημα ασκήσεων και διαλογισμού, όπως το Sukshmanvayāma (για την στάση του σώματος), το Prāṇāyāma, (αναπνευστικές ασκήσεις) και ο διαλογισμός Nāḍānusandhva (μάντρα: ΟΜ διαλογισμός) που επικεντρώνεται στην σωματική υγεία και στη νοτική ευεξία. Το Tai Chi Chuan είναι μία αρχαία κινέζικη μέθοδος εκγύμνασης του νου και σώματος, για μυϊκή και νοτική ενδυνάμωση. Το Qigong αποτελεί τον συνδυασμό συντονισμένης αναπνοής και σωματικών κινήσεων για να επιτύχουν τη εσωτερική ηρεμία και θεραπεία του σώματος. Η μεγαλύτερη μετα-ανάλυση εξέτασε την αποτελεσματικότητα του διαλογισμού, Tai Chi, Qigong και Yoga στις νοτικές λειτουργίες

ατόμων με ήπια νοτική διαταραχή (HND) (n = 1.412), με ΝΑ (n = 20), αδιευκρίνιστου νοτικού status (n = 1.368) και υγιών μαρτύρων (n = 763) [4]. Το Qigong βελτιώνει την νοτική λειτουργία, τη βραχυπρόθεσμη μνήμη και τη μνήμη εργασίας. Το Tai Chi και η Yoga βελτιώνουν την εκτελεστική λειτουργία και την ταχύτητα επεξεργασίας. Η νοερή απεικόνιση επιστρατεύει την έμφυτη δύναμη της φαντασίας, έτσι ώστε ο ασκούμενος να εντοπίζει τον νοσογόνο ανασταλτικό παράγοντα και να τον εξαλείψει. Στην μοναδική μελέτη οι συμμετέχοντες με ΝΑ πραγματοποίησαν επιτυχώς βασικές ασκήσεις της απεικόνισης, όμως, η διαταραχή της επεισοδικής και της σημασιολογικής μνήμης, σε συνδυασμό με τα εκτελεστικά ελλείμματά τους εμπόδισε να εκτελέσουν πιο σύνθετους τύπους της νοερούς απεικόνισης [5].

2. Ολιστικά ιατρικά συστήματα (ομοιοπαθητική)

Η ομοιοπαθητική αποτελεί την πιο δημοφιλή πρακτική της CAM που χρησιμοποιεί σκευάσματα που έχουν προέλθει από μια βασική ουσία, η οποία αναπαράγει τα συμπτώματα που στοχεύουμε να θεραπεύσουμε στον ασθενή. Μέχρι σήμερα σε μια μόνο διπλή-τυφή μελέτη ελέγχθηκαν τα επίπεδα του ομοιοπαθητικού σκευάσματος του αλουμίνιου 30C στα μαλλιά 15 ατόμων με ΝΑ για 4 εβδομάδες [6]. Ωστόσο, το μικρό μέγεθος του δείγματος, η απουσία έγκυρων μεθοδολογικών εργαλείων («βαθμολογική κλίμακα συμπεριφοράς» και «κλίμακα ενημέρωσης προσανατολισμού») και μέτρου έκβασης («δεν αναζητήθηκε θεραπευτική δράση») δεν επιτρέπουν ασφαλή συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα του ομοιοπαθητικού σκευάσματος για την άνοια.

3. Πρακτικές βασισμένες στο σώμα (π.χ. ρεφλεξολογία, χειροπρακτική, μασάζ)

Η ρεφλεξολογία είναι μια μέθοδος εναλλακτικής ιατρικής που στηρίζεται στην εφαρμογή ειδικών μαλάξεων στο πέλμα και την ράχη των ποδιών που προκαλούν ένα «αντανακλαστικό» ερέθισμα σε καθένα σημείο και όργανο του σώματος ξεχωριστά, με αποτέλεσμα την διέγερση του νευρικού και του αμυντικού συστήματος [1]. Είκοσι ένα άτομα με μετρίου σταδίου ΝΑ είχαν στατιστικώς σημαντική μείωση του σκορ του πόνου (Checklist of Nonverbal Pain Indicators) αλλά και της α-αμυλίας του σιέλου, ως δείκτη στρες, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου σε πρόγραμμα ρεφλεξολογίας για τέσσερις εβδομάδες [7]. Η χειροπρακτική ειδικεύεται στην αντιμετώπιση και πρόληψη επώδυνων συνδρόμων του μυοσκελετικού και νευρικού συστήματος [1]. Στην μεγαλύτερη μετα-ανάλυση έντεκα τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (n = 825 άτομα με ΝΑ) χειροπρακτικής υπήρξε σημαντική βελτίωση της καταθλιπτικής διάθεσης και της επιθετικότητας, αλλά όχι της σφαιρικής γνωστικής λειτουργίας (στην δοκιμασία του Mini Mental State

Examination – MMSE) [8]. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες προοπτικές μελέτες για να επιβεβαιωθούν τα οφέλη της χειροπρακτικής σε άτομα με άνοια.

4. Ενεργειακές θεραπείες (π.χ. θεραπευτικό άγγιγμα, βελονισμός, ηλεκτρομαγνητικό πεδίο)

Το θεραπευτικό άγγιγμα (Healing Touch HT) είναι ένας τύπος CAM, όπου ο θεραπευτής τοποθετεί τα χέρια του στο σώμα των ασθενών για να ομαλοποιήσουν το πεδίο ενέργειάς τους [9]. Στη μοναδική ανασκόπηση μόλις πέντε μελετών το θεραπευτικό άγγιγμα έδειξε ευεργετικά οφέλη στην διαχείριση της συμπεριφοράς των ατόμων με άνοια [9].

Ο βελονισμός είναι μια αναίμακτη κινέζικη θεραπευτική μέθοδος με την ανώδυνη τοποθέτηση βελονών σε συγκεκριμένα σημεία του σώματος ή μεσημβρινών προκειμένου να «εξισορροπηθούν τα ενεργειακά πεδία» για την ψυχική-σωματική υγεία. Η πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση δώδεκα τυχαιοποιημένων μελετών 1028 ατόμων με ΝΑ έδειξε υπεροχή του βελονισμού σε συνδυασμό με αιθέρια έλαια έναντι της χρήσης των φαρμακευτικών παρασκευασμάτων της δυτικής ιατρικής σε άτομα με ΝΑ βελτιώνοντας το σκορ του MMSE και της Κλινικής Εκτίμησης Άνοιας (Clinical Dementia Rating – CDR) [10]. Ωστόσο, δεν ανευρέθηκαν σημαντικές διαφορές στην ειδική κλίμακα αξιολόγησης της ΝΑ (Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive Section – ADAS – Cog) ούτε στην ποιότητα της ζωής (Ability of Daily Living – ADL), γεγονός που εξηγεί ο υψηλός βαθμός ετερογένειας των μελετών. Είναι αναγκαία, συνεπώς, η διενέργεια μεγαλύτερων προοπτικών μελετών για την αποτελεσματικότητα σε άτομα με άνοια με αυστηρές μεθοδολογικές προδιαγραφές.

5. Πρακτικές βασισμένες στην επικοινωνία θεραπευτή-ασθενούς (π.χ. υπνωθεραπεία)

Η θεραπευτική ύπνωση, ως μορφή ψυχοθεραπείας είναι μια ειδική κατάσταση μεταβλητής συνειδητότητας, η οποία προκαλείται τεχνητά από κάποιο άλλο άτομο ή από τον ίδιο τον υπνωτιζόμενο (αυτο-ύπνωση). Επιτυγχάνεται μέσω της έντονης εστίασης σε μία σκέψη, μνήμη, εικόνα, φανταστική δραστηριότητα, λέξη, φράση ή σωματική αίσθηση. Μέχρι στιγμής, έχει δημοσιευτεί μια περίπτωση όπου η ύπνωση χρησιμοποιήθηκε επιτυχώς ως μέθοδος χαλάρωσης για τη διενέργεια οσφυονωτιαίας παρακέντησης σε άτομο με άνοια [11]. Η απουσία εκτεταμένης έρευνας πιθανώς εξηγείται λόγω των περιοριστικών παραγόντων της εξασθενημένης προσοχής και συγκέντρωσης των κλινικών αυτών πληθυσμών.

6. Θεραπευτικές βασισμένες στον τρόπο ζωής και έκφρασης (μουσικοθεραπεία, δραματοθεραπεία και αρωματοθεραπεία)

Στις ΗΠΑ, η μουσικοθεραπεία ορίζεται από την Αμε-

ρικανική Ένωση Μουσικοθεραπείας ως «την κλινική και τεκμηριωμένη χρήση μουσικών παρεμβάσεων για την επίτευξη εξατομικευμένων στόχων από έναν διαπιστευμένο επαγγελματία μουσικοθεραπείας» [12]. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 6 τυχαιοποιημένων μελετών τα πρωτόκολλα περιλαμβάνουν: ασκήσεις για τη βελτίωση της προσοχής και της μνήμης (STAM-Dem), παίξιμο μουσικού οργάνου, Μέθοδος «USequence» που περιλαμβάνει την ακρόαση συγκεκριμένων μουσικών επιλογών, μη λεκτική μουσικοθεραπεία για την τόνωση της επικοινωνίας με τον περιβάλλοντα και τη συζήτηση σχετικά με τα συναισθήματα, και τις αναμνήσεις που προκαλεί η μουσική [12]. Ωστόσο, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στις μνημονικές-επιτελικές λειτουργίες ούτε στα συμπεριφορικά συμπτώματα των συμμετεχόντων [12]. Στις παραπάνω μελέτες, η περιγραφή των πρωτοκόλλων μουσικοθεραπείας είναι ελλιπής, οι ορισμοί της μουσικοθεραπείας είναι διαφορετικοί για κάθε μελέτη, ενώ ο ορισμός της άνοιας και η κατάρτιση των θεραπειών είναι αδιευκρίνιστα.

Στη μοναδική τυχαιοποιημένη μελέτη με δεκαεννέα άτομα με ΝΑ μετρίου σταδίου που συμμετείχαν σε εβδομαδιαίο πρόγραμμα χοροθεραπείας για εννέα εβδομάδες, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην επίδοσή τους στις δοκιμασίες της οπτικοχωρικής λειτουργίας και του σχεδιασμού (Clock Drawing Test) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, όχι όμως και στις μνημονικές δοκιμασίες (Word List – delayed recall) [13]. Σύμφωνα με την ανασκόπηση της Cochrane, απαιτούνται μελέτες υψηλής μεθοδολογικής ποιότητας, μεγάλο δείγμα και σαφήνεια στην περιγραφή του πρωτοκόλλου της παρέμβασης για να εκτιμηθεί κατά πόσο η θεραπεία του χορού είναι αποτελεσματική μη φαρμακευτική μέθοδος για την άνοια [13].

Η αρωματοθεραπεία είναι μια μέθοδος CAM, στην οποία χρησιμοποιούνται αιθέρια έλαια φυτών για την αντιμετώπιση σωματικών ενοχλημάτων και την εξισορρόπηση των συναισθημάτων [1]. Οι Akhondzadeh και συνεργάτες ανέφεραν σημαντικές διαφορές των ADAS-cog και CDR μετά από 4, 6 και 12 εβδομάδες που συνεπαγόταν βελτίωση σε νοητικές λειτουργίες της ομάδας αρωματοθεραπείας (*Melissa officinalis*) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [14]. Η εισπνοή αιθέριων ελαίων λεβάντας και λεμονιού επίσης βελτίωσε την ποιότητα του ύπνου σε άτομα με ΝΑ [14]. Η μελέτη των Takeda και συνεργατών κατέληξε σε μεγαλύτερη ανεξαρτησία των συμμετεχόντων σύμφωνα με την βαθμολογία της ADL και βελτίωση της σχέσης με τον περιβάλλοντά τους [15].

7. Συνδυαστικές θεραπευτικές προσεγγίσεις (Ayurveda)

Η Ayurveda [άγιου (ayu) = ζωή + βέδα (veda) = γνώση ή επιστήμη] είναι μια «εναλλακτική» ιατρική ινδική πρακτική που στοχεύει στην εξισορρόπηση νου-ψυχής και σώματος. Τα πιο δημοφιλή βότανα

που έχουν μελετηθεί στην ΝΑ περιλαμβάνουν: Turmeric (Curcuma longa ή κουρκουμίνη), Brahmi (Bacopa monnieri ή βότανο της χάριτος), and guggulu (φυτό Commiphora mukul) με αντιοξειδωτικές, νευροπροστατευτικές δράσεις [16]. Η αποτελεσματική συγγέντρωση της κουρκουμίνης, που χρειάζεται για την ανακοπή του σχηματισμού και σταθεροποίηση των ινιδίων του β-αμυλοειδούς κυμαίνεται μεταξύ 100-1000 nanomol/L στα πειραματόζωα καθιστά την κουρκουμίνη θεραπευτικό στόχο για τη θεραπεία της ΝΑ [17]. Μικρές κλινικές δοκιμές σε εθελοντές με ήπια γνωστική έκπτωση χωρίς άνοια, έχουν δείξει περιορισμένα αποδεικτικά στοιχεία για το ποώδες φυτό Brahmi, τα οποία υποστηρίζουν, βελτιωμένη ανάκληση της ελεύθερης μνήμης, χωρίς να υπάρχουν ενδείξεις, που να υποστηρίζουν άλλες γνωστικές-επισχυτικές επιδράσεις [44]. Μια μελέτη έδειξε ότι το guggulipid έχει σημαντικό προστατευτικό αποτέλεσμα σε ζωικό μοντέλο της άνοιας που προκαλείται από τη στρεπτοζοτοκίνη, λόγω της μείωσης της χοληστερόλης [45]. Είναι εμφανές ότι η συντριπτική πλειοψηφία των παραπάνω μελετών δεν στηρίζεται σε κλινικούς πληθυσμούς με ΝΑ είτε άλλων τύπων άνοιας, οπότε δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητά τους.

Συμπεράσματα

Αν και οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις της CAM είναι ασφαλείς για τα άτομα με άνοια, τα ευρήματα των μελετών ήταν μικτά, αφού παρέχουν ενδείξεις ότι μπορούν να επωφεληθούν, ενώ άλλες όχι. Θα πρέπει να επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες λόγω των μεθοδολογικών περιορισμών των μελετών (μικρό δείγμα, ασαφής ορισμός του ανοϊκού συνδρόμου, διαφορετικά μεθοδολογικά εργαλεία/κλίμακες, ελλιπής περιγραφή των πρωτοκόλλων, απουσία βιοδεικτών και follow up).

Βιβλιογραφίες

1. National Center for Complementary and Alternative Medicine. Complementary, alternative, or integrative health: what's in a name? National Institutes of Health, 2008. <http://nccam.nih.gov/health/whatiscom?nav=gsa> (accessed September 2014)
2. Peltzer K., Pengpid S., "Prevalence and determinants of traditional, complementary and alternative medicine provider use among adults from 32 countries", *Chin J Integr Med* 24(8):584-590, 2018.
3. Kelley B.J., Knopman D.S., "Alternative Medicine and Alzheimer's Disease", *Neurologist* 14(5): 299-306, 2008.
4. Chan J.S.Y., Deng K., Wu J., Yan J.H., "Effects of Meditation and Mind-Body Exercises on Older Adults' Cognitive Performance: A Meta-analysis", *Gerontologist* 59(6):e782-e790, 2019.
5. Hussey E.P., Smolinsky J.G., Piryatinsky I., Budson A.E., Ally B.A., "Using mental imagery to improve memory in patients with Alzheimer disease: trouble generating or remembering the mind's eye?", *Alzheimer Dis Assoc Disord* 26(2):124-34, 2012.
6. Davies A.E., "A pilot study to measure aluminium levels in hair samples of patients with dementia and the influence of aluminium 30c compared with placebo", *Br Horn Res Group Comm* 18: 42-46, 1988.
7. Hodgson N.A., Andersen S., "The clinical efficacy of reflexology in nursing home residents with dementia", *J Altern Complement Med* (3):269-75, 2008.
8. Margenfeld F., Klocke C., Joos S., "Manual massage for persons living with dementia: A systematic review and meta-analysis", *Int J Nurs Stud* 96:132-142, 2019.
9. Kumarappah A., Senderovich H., "Therapeutic Touch in the Management of Responsive Behavior in Patients With Dementia", *Adv Mind Body Med* 30(4):8-13, 2016.
10. Zhou S., Dong L., He Y., Xiao H., "Acupuncture plus Herbal Medicine for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Am J Chin Med* 45(7):1327-1344, 2017.
11. Simon E.P., Canonico M.M., "Use of hypnosis in controlling lumbar puncture distress in an adult needle-phobic dementia patient", *Int J Clin Exp Hypn* 49(1):56-67, 2001.
12. Fusar-Poli L., Bieleninik Ł., Brondino N., Chen X.J., Gold C., "The effect of music therapy on cognitive functions in patients with dementia: a systematic review and meta-analysis", *Aging Ment Health* 22(9):1097-1106, 2018.
13. Karkou V., Meekums B., "Dance movement therapy for dementia", *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD011022, 2017.
14. Akhondzadeh S., Noroozian M., Mohammadi M., et al., "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* 74: 863-866, 2003.
15. Takeda A., Watanuki E., Koyama S., "Effects of Inhalation Aromatherapy on Symptoms of Sleep Disturbance in the Elderly with Dementia", *Evid Based Complement Alternat Med* 2017:1902807, 2017.
16. Farooqui A.A., Farooqui T., Madan A., Ong J.H., Ong W.Y., "Ayurvedic Medicine for the Treatment of Dementia: Mechanistic Aspects", *Evid Based Complement Alternat Med* 2018:2481076, 2018.
17. Ono K., Hasegawa K., Naiki H., Yamada M., "Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro", *J Neurosci Res* 75(6):742-50, 2004.

18. Pase M.P., Kean J., Sarris J., Neale C., Scholey A.B., Stough C., "The cognitive-enhancing effects of *Bacopa monnieri*: a systematic review of randomized, controlled human clinical trials", *J Altern Complement Med* 18 (7): 647-52, 2012.
19. Saxena G., Singh S.P., Pal R., Singh S., Pratap R., Nath C., "Gugulipid, an extract of *Commiphora rawhitii* with lipid-lowering properties, has protective effects against streptozotocin-induced memory deficits in mice", *Pharmacol Biochem Behav* 86: 797-805, 2007.