

Alzheimer Hastalığının Tedavisi

Doç. Dr. M. Fevzi ÖZTEKİN*

Alzheimer hastalığının (AH) patofizyolojisi hakkında bilgilerimiz arttıkça güncel tedavi olanakları da artmaktadır. Tedavide diğer dejeneratif hastalıklarda olduğu gibi başlıca iki yol mevcuttur.

1. Alzheimer hastalığına bağlı primer veya sekonder olarak ortaya çıkan belirtilere yönelik tedaviler (ör; bellek bozukluğu, depresyon veya ajitasyon). Bu tedavilerin temelinde nörotransmitter kökenli tedaviler bulunur. Bunların alta yatan nörodejeneratif süreç üzerinde bir etkileri yoktur ve semptomatik iyileştirmeye yöneliktir.

2. İkinci tedavi yöntemi ise hastalık sürecini yavaşlatmaya veya hastalığın ortaya çıkışını geciktirmeye yönelik tedavilerdir (Samuel ve ark. 1997).

SEMPTOMATİK TEDAVİLER

Nörotransmitterler ve Nöropeptidler

Alzheimer hastalığında çeşitli nörotransmitter sistemlerinde bozukluklar olduğu bilinmektedir. Tedavide hala kullanılan ilaçlar veya gelecekte kullanılabilecek tedaviler bu nörotransmitter sistemlerinde görülen eksiklikleri gidermeye yönelik olacaktır. Tablo 1'de AH'de bozukluğu bilinen nörotransmitter sistemleri gösterilmiştir.

Asetilkolin (ACh): Serebral korteksin kolinerjik uyarılması büyük oranda nükleus bazalis aracılığı ile olur (Mesulam ve ark. 1988). Alzheimer hastalığında kortikal asetilkolinesteraz (AChE) ve kolinasetiltransferaz (CAT) düzeyleri ileri derecede azalmıştır (Hausen ve ark. 1988). AH'de nükleus bazaliste sıklıkla nörofibriler yumak ve senil plak birikimi yanında nöron ve sinaps kaybı da görülür. Lewy-body ile birlikte olan tipinde ise nükleus bazaliste de Lewy-body birikimi görülür (Perry ve ark. 1994). AH'de kolinerjik aktivite azlığı ve demansın ağırlığı arasında ciddi bir korelasyon bulunmuştur (Mountjoy 1986). Nükleus bazalisi geçici olarak tahrip edilen laboratuvar hayvanlarında dikkat, öğrenme ve hafıza bozuklukları AH'yi anımsatır bir biçimde gözlenmiştir (Saper ve ark. 1985).

Bu bilgiler ışığında AH'de mevcut olan kolinerjik eksikliğin tedavisi ile hafıza ve algılama gücündeki azalmanın ortadan kaldırılması ilk adımı oluşturabilir. Bu amaçla asetilkolini yıkan AChE enziminin inhibisyonu öncelikli tedavi hedefi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Asetilkolin Esteraz İnhibitörü İlaçlar

Takrin (Tetrahydroaminoacridine)

AH'de kullanımı çok merkezli üç çift kör çalışma sonucunda ortaya çıkan ve plaseboya oranla ADAS-Cog (Alzheimer Disease Assesment Scala-Cognitive Component) skorlarında istatistiksel

* SSK Ankara Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği, ANKARA

Tablo 1. Alzheimer hastalığında etkilenen temel nörotransmitter ve nöropeptidler

Nörotransmitter veya nöropeptid	En yoğun bulunduğu bölge	AH'deki temel aksonal projeksiyonlar	Güncel veya gelecekteki tedavi
Asetilkolin (ACh)	Meynert'in nükleus bazalisi, septal çekirdekler	Neokorteks, talamus, striatum, hipokampus	1. AChE inhibisyonu - takrin - rivastigmin - donepezil 2. ACh salınımını arttırmak - DUP 996 3. Beyin muskarinik reseptörlerinin selektif agonistleri 4. Trofik destek - NGF
Noradrenalin (NA)	Lokus seruleus	Neokorteks, talamus, limbik mezokorteks	1. TSA'lar ve bazı SSRI ajanlar NA düzeyini arttırmak 2. L-deprenil'le MAO-B inhibisyonu NA miktarında artışa yol açar
Dopamin (DA) AH'nin Lewy-body varyantında eksikliği görülür	Substansiya nigra, ventral tegmental çekirdekler	Striatum, neokorteks, limbik mezokorteks	1. L-Dopa - Modapar, Sinemet 2. L-deprenil'le MAO-B inhibisyonu hafif bir DA artışına neden olur
Serotonin (5-HT)	Orta beyin rafe çekirdekleri	Neokorteks, talamus, retiküler formasyon	1. Reuptake inhibisyonu - SSRI'lar (trazodon) 2. Prekürsör madde temini - triptofan
N-metil-D-aspartat (NMDA) Reseptörlerin a.a. agonistleri	Neokorteks ve hipokampustaki piramidal nöronlar	Neokorteks, striatum, hipokampus	NMDA reseptörlerinin uyarılmasının düzenlenmesi
Somatostatin (Nöropeptid)	Yaygın olarak bulunan inhibitör nöronlar	Neokorteks, hipokampus	Bilinen bir tedavi yok

olarak anlamlı sonuçlar alınması üzerine FDA tarafından onaylanmıştır (Davis ve ark. 1992, Farlow ve ark. 1992, Knapp ve ark. 1994).

Takrin AChE'nin reversible bir inhibitörüdür. Hafif ve orta şiddetteki Alzheimer hastalığında kognitif fonksiyonlardaki azalmaya etkilidir. Aynı zamanda hem nikotinik hem de muskarinik reseptörler üzerine etkilidir ve sinaps aralığında-

ki kolinerjik aktiviteyi artırır. En geniş çalışmalar klinik cevabın doza bağlı olarak ortaya çıktığını göstermiştir. En yüksek günlük doz 160 mg/gün şeklindedir ve günlük 4 eşit dozda önerilmektedir (Knapp ve ark. 1994). Hastalarda %10-40 arasında bir oranda olumlu cevap alınır. Hastalığın seyri üzerinde bir etkisi gösterilememiştir.

İlacın en önemli yan etkisi doğrudan hepatotoksik olması nedeni ile serum transaminaz düzeylerindeki asemptomatik yükselmedir. Bu etki geri dönüşlüdür ve ilaç kesildikten ya da doz azaldıktan sonra 6-8 hafta içerisinde transaminaz düzeyleri normal sınırlara döner. Takrinin en önemli periferik kolinergik yan etkileri; iştahsızlık, bulantı ve kusma, diare, hazımsızlık, abdominal huzursuzluk, terleme, miyalji ve ataksidir. Dozu azaltarak iştahsızlık, bulantı ve kusma, diare ve hazımsızlık giderilebilir. Santral sinir sistemi üzerine en önemli etkileri arasında uykusuzluk, baş ağrısı ve sersemlik hissi sayılabilir.

Başlangıçta doz yavaş yavaş arttırılmalıdır ve ilk 4 haftadan itibaren 16. haftaya kadar iki haftada bir karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Karaciğer veya peptik ülser hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Takrin oral yoldan alındıktan sonra hızla emilir ve karaciğerde Sitokrom P-450 enzim sistemi ile metabolize edilir.

Etkileşime girdiği ilaçlar: Hepatik enzimlerin indüksiyonuna neden olan ilaçlar, hepatik enzim inhibitörleri, hepatik P-450 enzim sistemi ile metabolize olan ilaçlar, antikolinergikler, kolinomimetikler ve kolin esteraz inhibitörleri, simetidin, plazma kolin esteraz ile metabolize olan nöromüsküler blok yapan ilaçlar, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, tütün ve teofilin.

Özel önlemler: Diğer akrinin türevlerine özellikle proflavin aşırı duyarlılığı olan kişiler takrine de duyarlı olabilirler. Akrinin grubu ilaçların bir kısmının karsinojenik olduğu bilindiğinden takrin de karsinojenik olabilir.

Genel anestezi verilmesi gereken durumlarda, cerrahi açıdan verilmesi gereken ilaçlarla gelişebilecek muhtemel etkileşimler bilinmediğinden ilaç cerrahi girişimden 3 gün önce kesilmelidir. Potansiyel olarak konvülsiyona neden olabileceği bilinmekle beraber böyle bir tablo ortaya çıktığında bunun takrin kullanımına mı ya da Alzheimer hastalığının kendisine mi bağlı olduğunu ayırmak mümkün değildir.

Takrin özellikle 'hasta sinus sendromu' olan kişilerde bradikardiye yol açabilir. Astım öyküsü olanlarda dikkatli olunmalıdır zira ilaç astım nöbetlerine yol açabilir (Rowland 1998).

Donepezil hidroklorid

Asetilkolin esteraz enziminin reversibl, selektif inhibitörüdür. İlaç formunda piyasaya çıkmadan önce E2020 olarak bilinmekteydi. Bu ilaç da takrin gibi hafif veya orta şiddetteki Alzheimer hastalarında kullanılır. 24 haftalık kullanımdan sonra AH'de, ADAS-Cog değerlerinde düzelme saptanmıştır. 5 mg/gün veya 10 mg/gün dozlarında kullanılırsa da 10 mg'lık dozun daha etkili olduğu kanısı hakimdir (Rogers 1998). Buna karşılık yan etkiler 10 mg'lık dozlarda daha fazladır. En önemli yan etkileri arasında bulantı ve kusma, diare, uykusuzluk, kas krampları, yorgunluk ve anoreksi sayılabilir. Bu semptomlar geçici olabilir ve eğer hafif düzeyde iseler zamanla ortadan kalkabilir. Donepezilin avantajları günde tek doz kullanılabilmesi ve transaminazların yakın takibini gerektirmemesidir. Simetidin, warfarin, digoksin ve teofilin ile etkileşime girmez.

Özel önlemler: Donepezil bir kolin esteraz inhibitörü olduğundan gastrik asiditeyi ve buna bağlı olarak kanama riskini artırır. Astım bronşiale ya da prostat hipertrofisi olan hastalarda semptomların artışına yol açabilir. Anestezi sırasında kullanılan diğer kolinergik ilaçların etkilerini arttırabilir (Rowland 1998).

Rivastigmin

Beyinde daha fazla aktivite gösteren bir AChE inhibitörüdür. Gönüllü çalışmaları santral sinir sisteminde periferik oranla daha yüksek oranda AChE inhibisyonu yaptığını göstermektedir (%40 santral, %10 plazma AChE inhibisyonu). Ayrıca rivastigmin, AChE'nin G1 enzimatik formunu öncelikli olarak inhibe eder ki bu formun Alzheimer hastalığında daha ön planda olduğu bilinmektedir. Hayvan çalışmalarına göre de Rivastigmin, AChE'yi özellikle korteks ve hipokampusta daha belirgin şekilde inhibe eder ki bu bölgeler AH'de patolojinin en yoğun olduğu bölgelerdir (Polinsky 1998).

Rivastigmin oral yolla alındıktan sonra hızla emilir fakat hızlı metabolize edildiğinden ancak %35 oranında bir biyoyararlılık düzeyi vardır. Santral sinir sistemine yayılımı tamdır ve oral yolla verildikten 1-2 saat sonra BOS'ta AChE inhibisyonu saptanabilir (Cutler 1998).

Rivastigmin diğer AChE inhibitörlerinden farklı olarak tamamen metabolize olarak böbrekler yolu ile vücuttan atılır ve metabolizmasının hepatik sitokrom P-450 sistemi üzerine etkisi yoktur. Bu da P-450 sistemi ile metabolize olan ilaçlarla etkileşime girmesi ihtimalini çok azaltır. Günlük kullanım dozu 12 mg'dır ve iki dozda verilmesi önerilmektedir (Polinsky 1998).

Metrifonat

Metrifonat bir öncül ilaçtır ve enzimatik olmayan yollarla AChE inhibitörü haline dönüşür. 30 yıldan beri şistosomiazis tedavisinde kullanılmaktadır. Son yıllarda AH'de etkili olduğu gösterilmiştir (Cutler 1998). Yüksek dozlarda (2.5 mg/kg) gastrointestinal ve çizgili kaslar üzerine yan etkisi görülmüşse de 1.5 mg/kg dozlarda bu etkileri çok azalmıştır.

Plasebo kontrollü çift kör yapılan bir başka çalışmada ise 2 hafta 2.0 mg/kg yükleme dozu ardından 0.65 mg/kg'lık dozlarda ilacın iyi tolere edildiği görülmüş; ADAS-Cog skalasında plasebo grubuna oranla belirgin farklılık bulunmuştur. Bu dozlarda kognitif fonksiyonlarda düzelme yanında davranış üzerinde de olumlu etkileri bulunmuştur (Morris 1998).

Fizostigmin

Tersiyer bir amin olan fizostigmin kısa etkili bir AChE inhibitördür ve ciddi sistemik yan etkisi bulunmamaktadır (Sano 1993). Oral fizostigminin uzun süreli kullanımının kognitif fonksiyonlardaki kaybı geciktirdiği bildirilmiştir (Harrell 1990). Yeni çıkan ve uzun etkili kontrollü salımlı preparatlarla yapılan çok merkezli bir çalışmada orta düzeyde bir klinik iyileşme gösterilmiştir (Thal ve ark. 1996).

Üzerinde çalışmaların yürütüldüğü diğer AChE inhibitörleri arasında galantamin sayılabilir.

Asetilkolin Salınımının Arttırılması

Asetilkolinin presinaptik uçtan salınımının arttırılması araştırma safhasındadır. Bu amaçla linopirdin DUP996 ve onun daha potent analogları olan XE991 ve DMP543 üzerinde araştırmalar sürmektedir. Bu ajanların özel K⁺ kanallarını bloke ederek etkilerini gösterdikleri düşünülmektedir. En önemli yan etkisi muhtemelen kolinerjik mekanizmalar sonucu açığa çıktığı düşünülen tremordur (Zacsek ve ark. 1998).

Beyindeki Muskarinik Reseptörlerin Selektif Agonistleri

Bu amaçla geliştirilmeye çalışılan ilaçlar halen deneme döneminindedir. Bunlardan M₁ agonisti Sabkomdin (SB-202026) marmoset cinsi maymunlarda vizüel ayırım testinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeye neden olmuştur (Harries ve ark. 1998).

Santral sinir sisteminde asetilkolin salınımının negatif feedback ile presinaptik M₂ reseptörleri tarafından kontrol edildiği düşünülmektedir (Lachowicz ve ark. 1999).

Bioaminerjik Sistemlere Yönelik Tedavi

Biyoaminerjik yollardaki eksikliğin kanıtları arasında lokus seruleustan korteks ve hipokampusu projekte olan noradrenerjik sistemdeki azalma, rafe çekirdeklerindeki hücre kaybı ve nörofibriler yumaklar ve AH'de beyindeki azalmış serotonin ve 5-hidroksiindolasetikasit konsantrasyonları sayılabilir (Bell 1998). Bu nedenle Alzheimer hastalığında görülen semptomların bir kısmından bu sistemlerdeki eksikliklerin sorumlu olabileceği düşünülebilir.

Noradrenalin medial forebrain bundlede aktif olan bir nörotransmitterdir ve eksikliği halinde dikkat ve problem çözmek için gerekli aktivasyonda azalma ortaya çıkar. Alzheimer hastalığında kontrol grubuna göre temporal lob (Francis ve ark. 1985) ve putamende (Langlais ve ark. 1993) azaldığı bulunmuştur.

Dopaminin Lewy-body ile birlikte olan AH varyantlarında kaudat ve putamende kontrol grubuna göre azalmış olduğu görülmüş fakat saf AH'de bu azalma saptanmamıştır (Langlais ve ark. 1993). Hem noradrenalin hem de dopamin mitokondriyal bir enzim olan monoamin oksidaz (MAO) ile yıkılır ve bu enzimin inhibisyonu ile monoaminlerin eksikliklerinin giderilebileceği düşünülmektedir. MAO-A enziminin inhibisyonu AH'nin semptomatolojisinden biri olan depresyonu etkili bir şekilde önler fakat MAO-A inhibitörlerinin kullanımı (fenelzin, tranilsipromin, izokarboksazid) ciddi hipertansif komplikasyonları önlemek için diyetin yakından takibi ve semptomimetik ilaçlardan kaçınmayı gerektirdiğinden demanslı hastalarda kullanımı ileri derecede sınırlıdır (Bauer ve ark. 1994).

Selegilin

Selegilin oral yolla kullanılan ve geri dönüşsüz olarak MAO-B enzimini bloke eden, terapötik olarak Parkinson hastalığında kullanılan bir ilaçtır. Az sayıdaki kontrollü çalışmaya göre AH'de kognitif fonksiyonlar üzerine küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu görülmüştür (Knoll ve ark. 1993, Burke ve ark. 1993). Antioksidan olarak ta davranabilir, oksidatif deaminasyonu engelleyerek nöronal hasarı azaltır ve adrenerjik stimülasyonla kognitif fonksiyonu düzeltir. Kullanımı 10 mg/gün ikiye bölünmüş dozlar halindedir. Uykusuzluğu engellemek için sabah ve öğlen verilmelidir.

İlaç etkileşimleri: Trisiklik antidepresanlar ile kullanılırsa tremor, ajitasyon, hiperpreksi ve bilinç dalgalanmalarına yol açar. Selektif serotonin gerilim inhibitörleri (SSRI) ile kullanıldığında ise ajitasyona, deliryuma, otonom sinir sisteminde düzensizliğe ve kaslarda rijiditeye yol açar. Trisiklik antidepresanlar ve SSRI'lar kesildikten ancak 5 hafta sonra selegilin tedavisine başlanabilir. Meperidin ile birlikte kullanılmamalıdır.

Yan etkileri: Bulantı, sersemlik hissi ve uyku bozukluklarıdır. Peptik ülser hikayesi bulunan kişilerde ülseri aktive edebilir. Tiramin içeren yiyeceklerle kullanılır ise ağır hipertansif krizler görülebilir. En önemli yararlı etkisi serbest radikalleri azaltarak koruyucu etki yapmasıdır.

Levy-body varyantında antiparkinsonien tedavinin (L-Dopa, bromokriptin, pergolid gibi dopamin agonistleri) kognitif ve motor semptomlar üzerine çok az bir etkisi vardır ve bu nedenle yaygın kullanımı yoktur.

Trisiklik antidepresanlar AH'de görülen depresyonu tedavi için kullanılırlar. Etkilerini noradrenalin geri alımını engelleyerek gösterdikleri düşünülmektedir (Edwards 1993). SSRI'lar ve özellikle venlafaksin noradrenalin düzeyini artırırlar.

Ajitasyon, AH'de sık görülen bir başka önemli semptomdur. Mood dalgalanmaları, uykusuzluk, huzursuzluk, inatlaşma, halüsinasyonlar ve deliryuma kadar varabilen tablolar görülebilir. Bu semptomlar için dopamin reseptörlerini bloke eden nöroleptikler verilebilir. AH'de aminojerjik nörotransmitterlerde eksiklik bulunması nedeni

ile hem tedavi edici etkiye hem de akatizi, tardif diskinezi ve parkinsonizm gibi ekstrapiramidal yan etkilere karşı Alzheimer hastaları daha hassastırlar ve bu ilaçlar mümkün olan en düşük dozda kullanılmalıdırlar. Yeni atipik nöroleptikler (klozapin, risperidon) Alzheimer hastalığında reseptörlere daha seçici olarak bağlandıkları için daha az yan etki ile kullanılabilirler.

Klozapin, trisiklik bir dibenzodiazepin türevidir. Santral dopaminergic antagonistik etkisi çok azdır. Kendine has bir reseptör bağlanma özelliği vardır. D₄ reseptör antagonisti, serotonin reseptör antagonisti, α_2 reseptör blokajı ve kısmi M₁ kolinerjik agonist aktiviteleri vardır. Klozapin limbik dopamin reseptörlerine, striatal dopamin reseptörlerine oranla daha fazla bağlanır. Doza bağlı en önemli yan etkisi sedasyondur. Ayrıca sersemlik hissi, vertigo, baş ağrısı, tremor, görme bozukluğu, taşikardi, EKG değişiklikleri, hipotansiyon, senkop, kabızlık bulantı ve ağır idiosenkratik agranülositozdur. Agranülositoz açısından ilk 3 ay haftalık takip gerektirir. Doz yavaş yavaş arttırılmalıdır. 25 mg ile başlanır ve her hafta 12.5 veya 25 mg arttırılarak ortalama 100 mg'a ulaşılır. Günlük toplam doz 300 mg'ı aşmamalıdır (Ford ve Fahn 1998).

İndolaminler

Serotoninerjik nöronlar (5-HT) beyin sapındaki dorsal rafe çekirdeklerinde yoğunlaşmıştır ve Alzheimer hastalığında bu bölge de klasik olarak etkilenir. Serotonerjik sistem yaygın olarak neokorteks, hipokampus ve striatuma projekte olur (Jellinger 1990). Serotonerjik sistemin bozulması ile nörodejeneratif hastalıkların kliniğinde görülen depresyon ve kognitif fonksiyonlardaki azalmadan sorumlu tutulur (Mayeux ve ark. 1986). Selektif serotonin gerilim inhibitörleri bu amaçla kullanılırlar.

Eksitator aminoasitler

Glutamat ve aspartat beyinde eksitator aminoasitler olarak görev yaparlar ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini uyarırlar. Hipokampusun görev yapması için nöronlar arasındaki NMDA reseptörleri aracılığını gerektiren eksitator bağlantılara ihtiyaç vardır. Alzheimer hastalığında lezyonlar hipokampus ve neokortekte yoğunlaşmış olduğundan bu bölgelerdeki glutamat ve aspartat reseptörlerinin aşırı uyarılması nöronal

Tablo 2. Potansiyel tedavi mekanizmaları

Mekanizma	AH'deki muhtemel rolü	Potansiyel tedavi
APP gelişimi sonucunda Ab birikimi ve/veya nörotoksitesi	Familial AH'de APP mutasyonları AH'nin transgenetik modeli, Down sedromunda AH'ye benzeyen lezyon görülmesi	Sekretazların inhibisyonu veya Ab birikiminin engellenmesi veya atılması
TAU epitoplarmın fosforilasyonunun NFT gelişimine yol açması	AH demansı ile NFT'nin sıklığının beyin çeşitli bölgelerinde bulunması arasındaki kolerasyon	Kinazların inhibisyonu veya fosfatazların uyarılması
Apolipoprotein E polimorfizmi	AH'de ApoE ε4 alleli potansiel bir risk faktörüdür	ApoE ε4 aktivitesinin engellenmesi, ApoE ε3 aktivitesinin artırılması
Östrojen eksikliği	Kontrollü çalışmalarda östrojen replasman tedavisinin etkileri	Kadın AH'de östrojen replasman tedavisi
Nörotrofik faktörler	Nöronal bütünlüğün korunması için trofik destek gereklidir	Nörotrofik faktörleri artırma ör; NGF
İnflamasyon	Senil plaklarda kompleman birikiminin bulunması	NSAID, Prednison
Serbest radikal toksisitesi	Serbest radikaller nedeniyle AH'de β-amiloid toksisitesi ve lipid hasarının görülmesi, AH'de mitokondriyal hasar	L-deprenil ile MAO inhibisyonu, antioksidan C, E ve β karoten gibi vitaminler
Kalsiyum toksisitesi	İntrasellüler kalsiyum artışına bağlı β-amiloid toksisitesi	Kalsiyum kanal blokerleri

aktivitenin azalmasına hatta hücre ölümüne neden olabilir (Greenamyre 1991, Miulli ve ark. 1993). NMDA reseptörleri ile uyarılan yolların aşırı uyarılması, serbest radikallerin aşırı miktarda birikmesine ve zamanla hücre ölümüne yol açar (Greenamyre 1991). Alzheimer'li hastalara NMDA modülatörlerinden milacemid ve D-sikloserin verilmiş fakat kognitif fonksiyonlarda bir düzelme sağlanamamıştır (Dysken ve ark. 1992, Randolph ve ark. 1994). Buna karşılık yakın zamanlarda ise NMDA reseptörlerinin glisin alt grubunu oluşturan glisin bölgesinin D-sikloserin ile uyarılması reseptörün aktive edilmesi ile kognitif fonksiyonlarda düzelme elde edilebilmiştir. Plasebo kontrollü çift kör çalışma ile D-sikloserin 100 mg/gün dozunda uygulanmıştır (Tsai ve ark. 1999).

Somatostatin ve Diğer Nöropeptidler

Somatostatin korteks ve hipokampustaki iri nöronlarda yoğun olarak bulunur. Başka etki-

lerinin yanında beyinde yaygın olarak bulunan inhibitör gama aminobütirik asidi primer nörotransmitteri olarak kullanan nöronları modüle eder (Chan-Palay 1987). Alzheimer hastalığında somatostatin ve diğer birçok nöropeptidlerin düzeyi azalmıştır (Kowell ve ark. 1988). Bu nöropatolojik değişikliklerin klinik etkileri bilinmediğinden bunları düzeltmeye yönelik tedaviler geliştirilememiştir.

Ergoloid Mesilatlar

Ergoloid mesilatlar (Hidergine) demans ve yaşa bağlı olarak ortaya çıkan hafıza bozuklukları için kullanılan ilk ilaçtır. Etki mekanizması belli değildir. Serebral vazodilatasyona yol açabilir; alfa-adrenerjik aktiviteyi bloke edebilir ve kolin-erjik aktiviteyi artırabilir. Hidergin ile yapılan klinik araştırmaların analizi sonucunda az da olsa olumlu bir etkisi olduğunu düşündürmektedir (Schneider ve Olin 1994).

Hidergine: Ergoloid mesilatlar dihidroergokorin, dihidroergokristin, dihidroergokriptin ve dihidro-beta-ergokriptinin mesilat formlarının karışımından meydana gelir. Günlük kullanım dozu 3 mg'dır. Gastrointestinal sistemden hızla emilir. Karaciğerde metabolize edilir. Yan etkileri arasında iştahsızlık, bulantı ve kusma, bradikardi, deri döküntüleri sayılabilir. Kalp yetmezliği, deliryum karaciğer yetmezliği ve gebelikte kullanımı kontrendikedir.

HASTALIĞIN SEYRİNİ YAVAŞLATAN VEYA BAŞLAMASINI GECİKTİRMEYE YÖNELİK TEDAVİLER

Alzheimer hastalığına yönelik etkin tedaviler halen geliştirilme aşamasında olmasına rağmen AH'nin nöropatolojisiyle ilgili olarak hastalığın başlamasını önlemeye veya progresyonu yavaşlatmaya yönelik birçok potansiyel tedavi mekanizmaları düşünülebilir. Tablo 2'de muhtemel tedavi mekanizmaları sunulmuştur.

Amiloid Prekürsor Protein ve Beta-Amiloid

Alzheimer hastalığının nedeni olarak düşünülen beta-amiloid protein, çok daha büyük olan amiloid prekürsor proteinden bir çok sekretaz enziminin etkisi sonucu açığa çıkar. Bu sekretazların engellenmesi beta-amiloid miktarını düşürerek koruyucu etkide bulunabilir (Samuel ve ark. 1997). Bu amaçla geliştirilmiş ilaçlar henüz bulunmamakla birlikte araştırmalar sürmektedir. Daha da önemli olabilecek bir yaklaşımda beta-amiloidin daha nörotoksik olan formlarını engellemek veya ortamdan beta-amiloidin uzaklaştırılmasını sağlamak yönünde olabilir. Melatoninin bazı undifferansiyel hücre kültürlerinde beta-amiloid proteinin salınımını engellediği gözlenmiştir (Song ve ark. 1997).

Gene flupirtine ile rat embriyolarından elde edilmiş kortikal nöron kültürlerinde beta-amiloidin toksik parçası Abeta 25-35'e bağlı apoptozun %50 oranında azaldığı gösterilmiştir (Muller ve ark. 1997).

Tau

Nöronlar içerisinde nörofibriler yumakların birikimi, büyük bir ihtimalle AH'deki hücre ölümünden sorumludur. Nörofibriler yumaklar Tau proteininden yapılmışlardır ve eğer yüksek

oranda fosforilasyona uğramaları halinde normal koşullarda bağlanmaları gereken mikrotübüllere bağlanamazlar. Serbest kalan Tau kendi kendine agregasyona uğrar ve çift sarmallar "paired helical filaments" (PHF) oluşturur (Samuel ve ark. 1997). Tau proteinin fosforilasyonu kinaz ve fosfataz enzimlerinin arasındaki dengeye bağlıdır. Kinazların inhibisyonu veya fosfatazların etkisinin artırılması PHF oluşumunu azaltır. Buna yönelik geliştirilmiş bir ilaç yoktur.

Apolipoprotein E

Apo E hem periferik dokularda hem de beyinde bulunan ve kolesterol taşıyıcısı olarak görev yapan bir proteindir. Periferde karaciğer, beyinde ise astrositler tarafından sentezlenir (Mahley 1998). Apo E nin 3 allelik tipi vardır (ε2, ε3, ε4). Her bir ebeveyninden bir allel alındığı için 6 kombinasyon mümkündür. ε4 allelinden sadece birine haiz kişilerin oranı %24'tür (ε4/ε3 veya ε4/ε2). ε4/ε4 oranı ise sadece %3'tür. Alzheimer hastalığı olanlarda ise bu oran %40-65'e yükselir. ApoE ε4 allelinin beta-amiloide ε2 ve ε3'e oranla daha kolay bağlandığı ve bu yolla fibril oluşumu etkilediği düşünülmektedir (Strittmatter ve ark. 1993).

Buna karşılık ApoE ε3'ün Tau proteinine bağlanış biçimi mikrotübül fonksiyonunu etkilemez ama mikrotübüllerin fosforilasyonunu ve dolayısıyla da çift sarmalların oluşumunu engeller. ApoE ε4 Tau proteinine bağlanmaz ve bu nedenle koruyucu etkisi yoktur. Bu da nöronu nörofibriler tangle oluşumuna duyarlı hale getirir (Strittmatter ve ark. 1994).

ApoE ε4'ün AH patogenezindeki rolü daha iyi aydınlatıldığında hastalığı geciktirici yeni etkin tedaviler geliştirilebilir.

Östrojenler

Alzheimer hastalığında östrojenlerin rolü hipokampal ve kolinerjik nöronlarda östrojen reseptörlerinin varlığı ile desteklenmektedir. Östrojenlerin CAT enzimini ve bazal ön beyindeki kolinerjik nöronlar üzerinde bulunan nerve growth factor (NGF) reseptörlerini etkiledikleri bildirilmiştir (Gibbs 1994). Primatlarda amigdala ve lateral septal nükleuslarda östrojen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Bu bölgelerin yoğun olarak NGF oluşturan hücrelerden meydana

geldiği ve özellikle bu bölgeye bazal ön beyinden kolinerjik nöronların projekte olduğu ve bu nedenle Alzheimer hastalığında östrojenin modülatör rolü olabileceği öne sürülmektedir (Blurton-Jones ve ark. 1999).

Retrospektif çalışmalar, östrojen destekleme tedavisi gören kadınlarda bu tedaviyi hiç görmeyenlere oranla AH'nin daha geç ortaya çıktığı ve belirtilerinin daha hafif olduğunu düşündürmektedir (Handerson ve ark. 1994).

Nörotrofik Faktörler

NGF'nin rezidüel kolinerjik nöronların fonksiyonlarını arttırabilme özelliği AH'nin tedavisinde yararlı olabileceğini düşündürmüştür. Kolinerjik bazal ön beyin nöronlarının NGF ile uyarılması hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir. Hayvan modellerinde intraventriküler yolla NGF verilmesi ile tüm hayvan modellerinde yaşa bağlı olarak ortaya çıkan davranışsal, biokimyasal ve histolojik defisitlerinde kısmi bir düzelme gözlemlenmiştir. NGF ile tedavi kolinasetil transferaz aktivitesinde artma (Dekler ve ark. 1992) ve kortikal asetilkolin sentezinde artışa yol açmıştır (Dekler ve ark. 1991).

Bu etkilerine rağmen NGF'nin tedavide kullanılabilmesi için önemli engeller mevcuttur. NGF'nin intraventriküler yolla verilmesi gereklidir ki bu da ağır bir işlemdir. Oldukça önemli yan etkiler görülebilir ki bunlar arasında APP ekspirasyonunda artma (Mobley ve ark. 1988), serebral kan damarlarının sempatik uyarılmasında artış (Isaacson ve ark. 1990), duyuşsal nöronlardan ve dorsal kök ganglionlarından nöritlerin filizlenmesi (Lewin ve ark. 1993) ve santral sinir sistemindeki NGF'ye duyarlı nöronların stimülasyonu sayılabilir (Williams 1991).

Antiinflamatuvar İlaçlar

Beyin dokusunun inflamatuvar cevabı sınırlı olmasına rağmen AH'de major histokompatibilite komplekslerine bağlı olarak kompleman proteinlerinin üretildiğini gösteren bulgular vardır. Bu durum özellikle AH'de nörofibriler yumaklar oluşumuna hassas piramidal nöronlarda görülür (Johnson ve ark. 1992). AH'de senil plakların bulunduğu nöronların komşuluğunda bulunan mikroglia hücrelerinde major histokompatibilite komplekslerinin immünoreaktif hale

geldiğini gösteren bulgular mevcuttur ve bu mikroglial aktivasyonun nöron kaybından, sinaptik yeni düzenlemelerden ve amiloid oluşumundan sorumlu olabileceğini ileri süren görüşler vardır (Dickson ve ark. 1993, Rogers ve ark. 1992).

AH'nin patolojisinde inflamatuvar değişikliklerin etkisi olduğunu ileri süren görüşleri destekleyen klinik çalışmalar da mevcuttur. Antiinflamatuvar ilaçların muhtemel tedavi edici etkisi araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. İkizlerde yapılan bir çalışmaya göre daha önceden glukokortikoidler veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanan ikiz eşlerinde demans gelişiminin daha az olduğu gösterilmiştir (Breitner ve ark. 1994). Bir diğer çalışmada ise 6 ay süre ile indometazin ile tedavi edilen AH'nin plasebo verilenlere oranla hastalığının daha yavaş ilerlediği gösterilmiştir (Rogers ve ark. 1993). Gene Mayo klinik tarafından Rochester'de yürütülen retrospektif ve kontrollü bir diğer araştırmanın sonucunda da AH'de antiinflamatuvar ilaç kullanımının koruyucu etkisinin olduğunu düşünüldüğü ifade edilmiştir (Beard ve ark. 1998).

Serbest Radikal İnhibitörleri

Peroksit ve süperoksit gibi serbest radikaller oksidatif metabolizma sonucunda büyük oranda oksijen ve lipidlerden türeyen ve yüksek oranda reaksiyona girme kapasitesi olan maddelerdir. Genelde yüksek düzeyde oksidatif metabolizması olan nöronlar gibi hücrelerde serbest radikallere bağlı hasar görülme riski yüksektir (Jenner 1994). Bu maddeler özellikle demir ve ferritin ile birleştikleri zaman nöronal antioksidan kapasitesini aşarlar ve nörodejeneratif hastalıkların seyri esnasında sıklıkla birikim gösterirler (Connor ve ark. 1992). Savunma mekanizmalarının başlıcaları süperoksit dismutaz, glutasyon peroksidaz, redüktaz ve transferaz gibi enzimler ile serbest radikalleri indirgeyen vitamin C ve E, beta-karoten ve membran lipidleridir. AH'de serbest radikallerin etkilerinin olduğunu gösteren birçok bulgu vardır. Bunlar arasında serbest radikallerin oluşumuna yol açan β amiloid toksitesi veya nörotransmitter katabolizması, mitokondriyal fonksiyonların bozulması ve lipit peroksidasyonu sayılabilir.

İnsanlarda ve primatlarda 1-metil-4-fenit 1236

tetrahidropiridin (MPTP) alınımından sonra MAO-B tarafından metabolize edilmesi sonucu serbest radikaller ortaya çıkar ve beyinde özellikle monoaminerjik nöronlar hasara uğrar (Edwards 1993). Böyle toksik bir madde olmaksızın da MAO'nun normal katabolik aktivitesi nörotoksik serbest radikaller oluşturur. MAO-B enziminin L-deprenil (Selegiline) ile inhibe edilmesinin AH'de görülen demans üzerine küçük fakat önemli bir etkisi olduğunu göstermiştir (Burke ve ark. 1993).

AH'de bu nedenle çok merkezli bir çalışma antioksidan özellikleri olan L-deprenil (10 mg/gün) ve vitamin E (2000 IU/gün) tek tek veya kombine olarak plasebo kontrollü bir çalışma ile denenmiş ve her bir ilaç tek tek veya birlikte hastalığın progresyonu üzerine 7-8 aylık bir gecikmeye yol açtığı gösterilmiştir. Tek tek kullanımında prognoz biraz daha kötü bulunmuştur (Samo ve ark. 1997)

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Fibriler β -amiloid, kalsiyum hücre girişinin nöronal düzenlenmesini etkileyerek intrasellüler kalsiyumda artışa yol açabilir ve eksitotoksik rol oynayarak hücre ölümüne yol açabilir (Abraham ve ark. 1988). Bu amaçla kalsiyum kanal blokerleri ile yapılan çalışmalar halen sürmektedir.

Diğer Ajanlar

Propentofilin mikroglyal proliferasyonu etkileyerek AH'de inflamatuvar mekanizmaları etkilediği düşünülmektedir. Koenzim Q ile bağlantılı olarak mitokondrial ATP yapımını arttıran idebenone ile ilgili çalışmalar çok merkezli olarak sürmektedir.

SONUÇ

Önümüzdeki yıllar, AH'nin tedavisinde primer patolojiye yönelik araştırmaların gelişimi ile büyük değişikliklerin olacağını göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Abraham CR, Selkoe DJ, Potter H (1998) Immunochemical identification of the serine protease inhibitor α -1-antichymotripsin in the brain amyloid deposits of Alzheimer's disease. *Cell*, 52:487-501.
- Bauer MS, Frazer A (1994) Mood disorders. *Biological Bases of Brain Function and Disease*, A Frazer, P Molinoff, A Winoler (Ed), New York, Raven Press.
- Beard CM, Waring SC, O'Brien PC ve ark. (1998) Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer's disease: a case-control study in Rochester, Minnesota, 1980 through 1984. *Mayo Clin Proc*, 73 (10): 951-955.
- Bell KL (1998) Antidementia Agents. Rowland Ed: *Current Neurological Drugs*, Williams and Wilkins.
- Blurton-Jones MM, Roberts JA, Tuszynski MH (1999) Estrogen receptor immunoreactivity in the adult primate brain: Neuronal distribution and association with p75, trk A and choline acetyltransferase. *J Comp Neurol*, 405(4):529-542.
- Breitner JCS, Gan BA, Welsh KA ve ark. (1994) Inverse association of anti-inflammatory treatments and Alzheimer's disease: Initial results of a co-twin control study. *Neurology*, 40: 227.
- Burke WJ, Roccaforte WH, Wengel SP ve ark. (1993) L-deprenyl in the treatment of mild dementia of the Alzheimer type: Results of a 15 month trial. *J Am Geriatr Soc*, 41: 1219-1225.
- Chan-Palay V (1997) Somatostatin immunoreactive neurons in the human hippocampus and cortex shown by immunogold/ silver intensification of viratone and effects on Alzheimer type demantia. *J Comp Neurol*, 260: 201-233.
- Connor JR, Snyder BS, Beard JL ve ark. (1992) Regional distribution of iron and iron-regulatory proteins in the brain in aging and Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*, 31: 327-335.
- Cutler NR, Polynsky RJ, Sramek JJ ve ark. (1998) Dose-dependent CSF acetylcholinesterase inhibition by SD2 ENA 713 in Alzheimer' disease. *Acta Neurol Scand*, 97 (4): 244-250.
- Cutler NR, Jhee SS (1998) Cyrus Petal: Safety and tolerability of metrifonate in patients with Alzheimer's disease: results of maximum tolerated dose study. *Life Sci*, 62 (16): 1433-1441.
- Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER ve ark. (1992) A double-blind placebo controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 327: 1253-1259.
- Dekker AJ, Gage FH, Thal LJ (1992) Delayed treatment with nerve growth factor improves acquisition of a spatial task in rats with lesions of the nucleus basalis magnecellularis: Evaluation of the involvement of different neurotransmitter systems. *Neuroscience*, 48: 111-119.
- Dekker AJ, Langdon DJ, Gage FH ve ark. (1991) NGF increases cortical acetylcholine release in rats with lesions of the nucleus basalis. *Neuroreport*, 2: 577-580.
- Dickson DW, Lee SC, Mattiace LA ve ark. (1993) Microglia and cytokines in neurogical disease, with special reference to AIDS and Alzheimer's disease. *Glia*, 7:75-83.
- Edwards RH (1993) Neural degeneration and the transport of neurotransmitters. *Ann Neurol*, 34: 638-645.
- Farlow M, Gracon SI, Hershey LA ve ark. (1992) A con-

- trolled trial of tacrine in Alzheimer's disease, *JAMA*, 268: 2523-2529.
- Ford B, Fahr S (1998) Agents for treating Parkinson's Disease and other movement disorderders. *Current Neurologic Drugs*, L Rowland (Ed), Williams and Wilkins, s. 346.
- Francis PT, Palmer AM, Sims NR (1995) Neurochemical studies of early onset Alzheimer's disease. *N Eng J Med*, 3:7-11.
- Gibbs RB (1994) Estrogen and nerve growth factor- related systems in brain. Effects on basal forebrain cholinergic neurons and implications for learning and memory processes and aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, T43:165-199.
- Greenamyre JT (1991) Neuronal bioenergetic defects, excitotoxicity and Alzheimer's disease "Use it and lose it". *Neurobiol Aging*, 12:334-336.
- Hansen LA et al. (1988) Neocortical morphometry, lesion counts and choline acetyltransferase levels in the age spectrum of Alzheimer's disease. *Neurology*, 38:48-54.
- Harrell LE, Callaway R, Morere D ve ark. (1990) The effect of long term physostigmine administration in Alzheimer's disease. *Neurology*, 40:1350-1354.
- Harries MH, Samson NH, Cilia J ve ark. (1998) The profile of sabcomeline (SB-202026), a functionally selective M1 receptor partial agonist, in the marmoset. *Br J Pharmacol*, 124 (2): 409-415.
- Henderson VW, Paganini-Hill A, Emanuel CK ve ark. (1994) Esrogen replacement therapy in older women: Comparison between Alzheimer's disease cases and nondemented control subject. *Arch Neurol*, 51:896-900.
- Isaacson LG, Saffran BN, Crutcher KA (1990) Intracerebral NGF infusion induces hyperventilation of cerebral blood vessels. *Neurobiol Aging*, 11: 51-55.
- Jellinger K (1990) Changes in subcortical nuclei in Parkinson's disease. Function and dysfunction in basal ganglia, AJ Franks, JW Ironside, RHS Mindham (Ed), New York, St Martin's Press and Manchester University Press.
- Jenner P (1994) Oxidative damage in neurodegenerative disease. *Lancet*, 344:796-798.
- Johnson SA, Lampert-Etchells M, Pasiretti GM ve ark. (1992) Complement mRNA in the mammalian brain: Responses to Alzheimer disease and experimental lesioning. *Neurobiol Aging*, 13: 641-648.
- Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR ve ark. (1994) A 30 week randomised controlled trial of high dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA*, 271:985-991.
- Knoll J (1993) The pharmacological basis of the beneficial effects of deprenyl(selegilin) in Parkinson's and Alzheimer's disease. *J Neurol Transm*, 40(Suppl):69-91.
- Kowell NW, Flint-Beal M (1988) Cortical somatostatin, neuropeptid Y and NADPH diaphorase neurons: Normal anatomy and alterations in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 23: 105-114.
- Lachowicz JE, Lowe D, Duffy RA ve ark. (1999) SCH 57790: a novel M2 receptor selective antagonist. *Life Sci*, 64 (6-7): 535-539.
- Langlais PJ, Thal L, Hansen L ve ark. (1934) Neurotransmitters in basal ganglia and cortex of Alzheimer's disease with and without Lewy bodies. *Neurology*, 43: 1927-1934.
- Lewin GR, Ritter AY, Mendell LM (1993) Nerve growth factor induced hyperalgesia in the neonatal and adult rat. *J Neurosci*, B:2136-2148.
- Mahley RW (1988) Apolipoprotein E Cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*, 240: 622-630.
- Mayeux R, Stern V, Cote L ve ark. (1984) Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease. *Neurology*, 34: 642-646.
- Mesulam MM, Geula C (1988) Nucleus basalis (Ch4) and cortical cholinergic innervation in the human brain: Observations based on the distribution of acetylcholinesterase and choline acetyltransferase. *J Comp Neurol*, 275: 216-240.
- Miulli DE, Norwell DY, Schwartz FN (1993) Plasma concentrations of glutamate and its metabolites in patients with Alzheimer' disease. *J Am Osteopath Assoc*, 93:670-676.
- Mobley WC, Neve RL, Prusiner SB ve ark. (1988) Nerve growth factor increased in RNA levels for the prion protein and the β -amyloid protein precursor in developing hamster brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 85:9811-9815.
- Morris JC, Cyrus PA, Orazem J ve ark. (1998) Metrifonate benefits cognitive, behavioral and global function in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 50(50):1222-1230.
- Mountjoy CO (1986) Correlations between neuropathological changes and neurochemical changes. *Br Med Bull*, 42: 81-85.
- Muller WE, Romero FJ, Perovic S ve ark. (1997) Protection of flupirtine on beta-amyloid-induced apoptosis in neuronal cells invitro: prevention of amyloid-induced glutathione depletion *J. Jun Neurochom*, 68 (6): 2371-2377.
- Perry EK, Harontunian V, Davis KL ve ark. (1994) Neocortical cholinergic activities differentiate Lewy body demantia from classical Alzheimer's disease. *Neuroreport*, 5: 747-749.
- Polinsky RJ (1998) Clinical pharmacology of rivastigmine a new-generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Ther*, 20(4):634-647.
- Rogers SL, Farlow MR, Doody RS ve ark. (1988) and the Donepezil Study Group: A 24 week double-blind placebo controlled trial of donepezil inpatients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 50:136-145.
- Rogers J, Cooper NR, Webster S ve ark. (1992) Complement activation by β -amyloid in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89:10016-10020.
- Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR ve ark. (1993) Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology*, 43: 1609-1611.

Rowland LP (1998) *Current Neurological Drugs*, Williams and Wilkins, s.222-223.

Sano M, Ernesto C, Thomas RG ve ark. (1997) for the members of the Alzheimer's disease Cooperative Study: A controlled trial of selegiline, alpha tocopherol or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 336:1216-1222.

Sano M, Bell K, Marder K ve ark. (1993) Safety and efficacy of and physostigmine in the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Neuropharmacol*, 16: 61-69.

Saper CB, German DC, White (1985) Neuronal pathology in the nucleus basalis and associated cell groups in senile demantia of the Alzheimer's type: Possible role in cell loss. *Neurology*, 35: 1089-1095.

Samuel W et al. (1997) *Alzheimer Disease: Biochemical and pharmacologic Aspects*. p. 551-563 *Behavioral Neurology and Neuropsychology*, E Feinberg, MJ Farah (Ed), McGraw-Hill.

Schneider LS, Olin JT (1994) Overview of clinical trials of hyderygine in dementia. *Arch Neurol*, 51:787-798.

Song W Labiri DK (1997) Melatonin alters the metabolism of the beta-amyloid precursor protein in the neuroendocrine cell line PC 12. *J Mol Neurosci*, (2): 75-92.

Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Goedret M ve ark. (1994)

Hypothesis: Microtubule instability and paired helical filament formation in the Alzheimer's disease brain are related to apolipoprotein E genotype. *Exp Neurol*, 125:163-171.

Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D ve ark. (1993) Apolipoprotein E: High avidity binding to Beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci*, 90:1977-1981.

Thal LJ, Schwartz E, Sano M ve ark. (1996) for the Physostigmine Study Group: A multicenter double-blind study of controlled release physostigmine for the treatment of symptoms secondary to Alzheimer's disease. *Neurology*, 47: 1389-1395.

Tsai GE, Falk WE, Gunther J ve ark. (1999) Improved cognition in Alzheimer's disease with short term D-cyloserine treatment. *Am J Psychiatry*, 156:467-469.

Williams L (1991) Hypophagia is induced by intracerebroventricular administration of nerve growth factor. *Exp Neurol*, 113:31-37.

Zaczek R, Chorvat RJ, Saye JA ve ark. (1998) Two new potent neurotransmitter release enhancers, 10, 10-bis (4-pyridinyl methyl)-9- (10H)- anthracenone and 10-10 bis (2-fluoro-4-pyridinylmethyl -9-(10h) anthracenone comparison to linopirdine. *J Pharmacol Exp Ther*, 285(2):724-730.