

# Alzheimer Hastalığında Kullanılan İlaçlar ve Farmakolojik Özellikleri

Sevim ERCAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

Ergin DİLEKÖZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

İletişim:

Sevim Ercan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Farmakoloji Anabilim Dalı

ANKARA

Alzheimer hastalığı, serebral korteksi yaygın bir şekilde innerve eden kolinerjik nöronların progresif dejenerasyonunun eşlik ettiği, kognitif fonksiyonların ve belleğin bozulması ile seyreden bir ileri yaş hastalığıdır. Bu hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların temel etki mekanizmalarını açıklayabilmek için Alzheimer hastalığının gelişmesinde rolü olan faktörleri şu şekilde sıralayabiliriz:

Alzheimer hastalığı olan kişilerin beyinde, nörofibriller düğümlerin ve amiloid plakların çok belirgin olarak arttığı bilinmektedir. Amiloid (senil) plakların artışı ile hastalığın şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır (7). Amiloid plakların oluşumunu sağlayan amiloid  $\beta$  protein, amiloid prekürsor proteinden proteazlar ile oluşmaktadır. Nöron kültürlerinde yapılan bir çalışmada, sentetik amiloid proteinin gösterdiği ve mikrogial hücrelerden sitokinlerin oluşumunu stimule ettiği gösterilmiştir (7). Oluşan sitokinlerden IL-1 proinflamatuvar bir mediatör olup prostaglandinlerin, lökotrienlerin ve nitrik oksidin sentezini artırır (29). Amiloid plakların etrafında oluşan inflamasyonda bu inflamatuvar mediyatörlerin artması sorumlu tutulabilir. 21. kromozom üzerine genetik olarak amiloid prekürsor protein geninin etkilemesi sonucu oluşan presenilin-1'in,  $\beta$  amiloid protein sentezini anormal olarak artırdığı belirlenmiştir (13). Apolipoprotein E'nin  $\epsilon$  4 izoformunda Alzheimer hastalığında bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (32).

Amiloid  $\beta$  protein'in sentetik fragmanları ile yapılan *in vitro* çalışmalarda, fragman beta 25-35'in nörodejenerasyon yaptığı, mikrogial aktivasyona neden olduğu ve intrasellüler  $Ca^{+2}$  u ( $Ca^{+2}$ 'i) artırdığı saptanmış, L-tipi  $Ca^{+2}$  kanal blokürlerinin bu etkiyi önlediği gösterilmiştir (34). Sıçan kortikal ve hipokampal nöron kültürlerinde bu fragmanın toksik olduğu gözlenmiş, "patch-klamp" teknik ile  $Ca^{+2}$  akımının, beta 25-35 fragmanı ile iki kat arttığı belirlenmiştir. Amiloid peptidin serbest oksijen radikali (ROS) birikimine neden olduğu gözlenmiş, kalsiyum kanal blokürü Nimodipin  $Ca^{+2}$ 'u bloke ederken, ROS'ları

değiştirmedeği, buna karşın E vitaminin ROS' u azalttığı gözlenmiştir (41). L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının aktivasyonu sonucu  $Ca^{+2}$  inflaksının artması, amiloid plakların etrafında asetilkolin esteraz aktivitesinin artmasına neden olduğu, diltiazem, verapamil, nifedipin gibi L-tipi  $Ca^{+2}$  kanal blokürlerinin asetilkolin esteraz ekspresyonunu azalttığı saptanmıştır (23). Alzheimer hastalığında  $Ca^{+2}$  homeostazisinin bozulmasının sonucunda presenilin-1 geninin mutasyonunun nöronları amiloid ile oluşan apoptozise karşı duyarlı hale getirebileceği gözlenmiş,  $Ca^{+2}$  antagonisti Verapamil ile sarkoplazmik retikulumdan  $Ca^{+2}$  saliverilmesini inhibe eden Dantrolenin bu duyarlılık artışını azalttığı belirlenmiştir (14).

Apolipoprotein E'nin  $\epsilon$  4 izoformunun sıçanlarda hipokampal astrositlerinde ve nöronlarda intrasellüler  $Ca^{+2}$ 'u artırdığı, kortikal nöron kültürlerinde de  $Ca^{+2}$ 'u aktive ettiği, bu peptidin nörotoksik etkisinin  $Ca^{+2}$  artışı ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (34).

Bu bulgular  $Ca^{+2}$ 'un da Alzheimer hastalığında rolü olabileceğini düşündürmektedir.  $K^{+}$  kanallarının da amiloid beta toksisitesinden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (6). Ekstranöronal olarak çöken  $\beta$  amiloidin yaptığı nörotoksitenin önlenmesinde, prekürsor proteinden  $\beta$  amiloid oluşturan proteazların spesifik inhibitörlerinin bulunması tedavide önemli bir gelişmeyi beraberinde getireceği görüşünü telkin etmektedir.

Alzheimer hastalığında nöronal yollar da tahrib olmaktadır. Bu yollardan en önemlilerinden biri kolinerjik yollardır. Bu hastalıkta hem kolinerjik ve hem de non-kolinerjik nöronlarda asetilkolinesteraz aktivitesinin azaldığı, amiloid plakların etrafında ise asetilkolinesteraz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Kolinerjik nöronların kaybının yanı sıra raphe nükleuslarında serotoninerjik nöronların, locus cerelousda da noradrenerjik nöronlarda kayıplar görülür. Myoklonus' da dopamin metaboliti olan HVA ve serotonin metaboliti olan 5-HIAA

düzeylerinin BOS da azaldığı saptanmıştır. Bunun yanı sıra noradrenalin, dopamin ve serotoninin metabolize eden MAO-B aktivitesinin arttığı belirlenmiştir (44). Bu bulgular, amin yapılı asetilkolin, dopamin, noradrenalin ve serotonin düzeylerinin Alzheimer' de azaldığını göstermektedir. Amin yapıdaki nöromediatörlerin yanı sıra peptid yapıda olan substans P, somatostatin, nöropeptid Y, vasopressin, nörotensin, kolesistokinin, Leu-enkefalin, vasoaktif intestinal peptidin azaldığı saptanmıştır (39). Nörotoksik etkili olan amino asit yapıdaki glutamatın arttığı, GABA ve taurin amino asitlerinin azaldığı gözlenmiştir (1). Santral sinir sisteminin eksitator mediyatörü olan Glutamat, NMDA reseptörlerini aktive ederek NO ve ROS' ların birikmesine neden olarak nörotoksositeye katkıda bulunduğu bilinmektedir (30).

Tüm bu mediyatörlerin değiştiği göz önüne alındığında Alzheimer hastalığının radikal bir tedavisi mümkün değildir. Tedavide kullanılan ilaçları aşağıdaki gruplar altında sıralayabiliriz:

#### **1) Kolinerjik Sistem Üzerine Etkili İlaçlar:**

Alzheimer hastalığında kolinerjik defisit olması nedeniyle ilk olarak kolin ve prekürsörü olan lesitin kullanılmıştır (4,42). Ancak plazma kolin değeri anlamlı olarak yükseldiğinde çok nadir hastada minör bir terapötik etkinlik elde edilebilmiştir (22). Bunun üzerine muskarinik reseptör antagonisti olan RS86 (36) ve intraventriküler betanekolün bu hastalıktaki tedavi edici etkinlikleri incelenmiş, ancak bu ilaçların uygun efikasiteye sahip olmadıkları ileri sürülmüştür (15,25). Direkt kolinerjik agonistler iyi tolere edilmediğinden kolinesteraz inhibitörleri konusuna yönelinmiştir. Sinaptik alanda asetilkolini kolin ve asetik aside metabolize eden asetilkolinesteraz enzimi inhibe edildiğinde, kolinerjik nöronlardan salıverilen asetilkolin hedef dokuda daha fazla etkinlik gösterdiği bilinmektedir. Diğer taraftan, amiloid plaklar etrafındaki asetilkolinesteraz aktivitesinin

artmış olarak bulunması da tedavide bu grup ilaçların kullanım stratejisini ortaya koymaktadır (23). Bu amaçla i.v. veya oral Fizostigmin denenmiştir. Fizostigmin asetilkolin prekürsörleriyle birlikte kullanıldığında hafıza ve davranışta istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır. Ancak bu bulgular tekrarlanamamış ve hastaların klinik iyileşmesinde bir gelişim gözlenememiştir (8,27). 1986 yılında oral yoldan kullanılabilen santral etkili anti kolinesteraz takrin, lesitin ile kombine olarak tedavide kullanılmaya başlanmış ve hastalarda iyileşme sağladığı gözlenmiştir (10). 1993 yılında FDA tarafından da onaylanan takrin, önemli yan etkileri nedeniyle uygun bir ilaç olup olmadığı sorularının ortaya çıkmasına neden olmuştur (35).

Takrin, asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesterazın kompotetif, reversibl inhibitörüdür. Serotonin, noradrenalin, dopamin salıverilmesi ve turn-over'ının da takrin ile arttığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Hafif ve orta şiddetteki Alzheimer hastalığı olgularında %15-30 arasında düzelme yaptığı, ilerlemiş olgularda yeterli etki göstermediği saptanmıştır. Takrin ile tedavi edilen hastaların %23,5'inde transaminazların üst sınırının üç katına kadar yükseldiği, hepatotoksik olduğu belirtilmiştir. Hastaların sadece %11-12'si 6 aylık tedaviyi tolere edip klinik bir iyileşme göstermektedir. Periferik kolinerjik yan etkiler- bulantı, kusma, diyare ve abdominal ağrı başlıca yan etkiler olarak belirtilmiştir. Sitokrom P<sub>450</sub> ile aktif metabolite dönüştüğü, eliminasyon yarı ömrünün 3,5 saat olduğu dolayısıyla günlük günlük tekrarlanan dozlara gerek duyulduğu belirlenmiştir. Teofilin klerensini %50 azalttığı, Simetidin ile de takrin klerensinin %30 azaldığı dikkate alındığında ilaç-ilaç etkileşmesi yönünden dikkat edilmesi gereken bir madde olduğu gözden uzak tutulmaması gerekir. Bu yan etkiler dikkate alındığında takrin ancak hastaların tolere edebildiği sürece verilir (45). Bu yan etkileri nedeniyle yeni kolinesteraz inhibitörleri geliştirilmeye

başlanmıştır.

Donepezil beyin kolinesterazına spesifik olan, reversibl bir inhibitördür. Periferik butirilkolinesterazlar üzerine etkisi çok az olduğu ancak yarılanma ömrünün 70 saat olması nedeniyle günlük tek dozun yeterli olabileceği ileri sürülmektedir. Hastanın günlük yaşamındaki aktivitelerini, genel fonksiyonlarını, oryantasyonunu ve hafızasını, plasebo ile karşılaştırıldığında, hastaların %40'ında iyileşme sağladığı, %27'sinde değişme yapmadığı, %28'inde ise kötüleşmeye neden olduğu saptanmıştır (46). Donepezil, hafif ve orta şiddetteki olguların semptomatik tedavisinde kullanılmakta olup gece dinlenmeye geçmeden önce verilir. Karaciğer üzerine toksik etkisi şu ana kadar bilirlenmemiştir. İlaç kesilmesinin en önemli nedeni bulantı, kusma ve diyare olup, maniye tetiklediği saptanmıştır (17).

Metrifonat organizmada non-enzimatik yolla etkin şekli olan diklorvosa dönüşerek etkinlik kazanır. Bu metabolit ise güçlü bir antikolinesteraz aktivite gösterir ve kolinesteraz enzimini irreversibl olarak inhibe eder. Günlük tek doz olarak kullanılan Metrifonat, halen FDA'nın incelemesinde bulunmaktadır (11,18).

Rivastigmin, korteks ve hipokampustaki kolinesterazı selektif olarak inhibe eden, kolinesteraz enziminin esterazik bölgesine bağlanan ancak çok yavaş ayrılan bu nedenle de pseudo-irreversibl mekanizma ile inhibisyon yapan bir ilaç olarak tanımlanmış olup, meydana getirdiği enzim inhibisyonunun beyinde 10 saat, plazmada ise 2 saat sürdüğü belirtilmiştir (3). Metabolizması hepatik mikrozomal enzim sisteminden bağımsız olduğundan, ilaç-ilaç etkileşimi azdır. Günlük 12 mg'a kadar kullanımının iyi tolere edildiği ve klinik olarak etkili olduğu saptanmıştır (3). 699 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada da hafif ve orta şiddetteki olgularda günlük aktiviteler, global fonksiyonlar ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkili olduğu ileri sürülmüştür. (2).

Nikotinin, hedef hücrelerdeki etkisini nikotinik tipteki asetilkolin reseptörlerini

aktive ederek oluşturduğu bilinmektedir. Nikotinik reseptörler  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  alt birimden oluşan katyon kanallarıyla direkt olarak kenetlenmiş reseptörlerdir.  $\text{Na}^+$  ve az derecede  $\text{Ca}^{+2}$  ve  $\text{K}^+$ u geçiren kanallardır. Bu kanalların açılması, hücrelerin depolarizasyonuna neden olur.  $\alpha$  reseptör altbiriminin en az sekiz,  $\beta$  reseptör altbiriminin ise en az üç izoformu olduğu gösterilmiştir. SSS' de egemen olan reseptörler  $\alpha_4$  ve  $\beta_2$  izoformlarıdır. Sıçan beyinde yüksek affiniteli nikotin bağlanma yerlerinin %90'ı bu nitelikte olduğu saptanmış, ve nikotinin kronik uygulamasında yüksek affiniteli reseptörlerin sayısının arttığı belirlenmiştir. Nikotinik reseptörler aktive edildiğinde, oluşan depolarizasyon sonucu voltaj bağımlı  $\text{Ca}^{+2}$  kanallarının açıldığı, dopamin, serotonin ve Noradrenalin salverilmesinin arttığı gösterilmiştir. Kognitif fonksiyonları fasilite eden nikotin, insanda bellek fonksiyonlarını da artırmaktadır. Alzheimer hastalığında frontal korteks, striatum, hipokampusda nikotinik reseptör kaybının olması, nikotin ve analoglarının tedavide denenmesine neden olmuş, erken dönemdeki hastalarda başarılı sonuçlar alınmıştır (38).

Sıçan kortikal nöronlarında nikotinin  $\beta$ -amiloid plaklarının oluşumuna bağlı nöronal sittoksisiteyi önlediği ve bu etkisinin  $\alpha_4$   $\beta_2$  nikotinik reseptör antagonistleriyle önlediği saptanmış, bu bulgular  $\alpha_4$   $\beta_2$  nikotinik reseptörlerin  $\beta$ -amiloid sitotoksisitesine karşı etkili olabileceğini göstermiştir (19). Nikotinin bu protektif etkisinde, antioksidan olarak işlev görmesinin katkısı olabileceği de ileri sürülmüştür (21).

## 2) Anti- inflamatuvar İlaçlar:

Alzheimer hastalığının patogeneğinde kronik inflamasyonun rolü olduğu bilinmektedir. Nitekim 4. ventrikül içine lipopolisakkarid infüzyonu ile oluşturulan kronik inflamasyonun hafıza üzerine olan etkileri sıçanlarda incelenmiş, steroid yapıda olmayan anti-inflamatuvar ilaçların, demansın gelişmesini geciktirdiği saptanmıştır (16).

Amyloid  $\beta$  peptidin glia hücrelerinden immün mediatörlerin saliverilmesini uyararak lokal inflamasyonu tetiklediği belirlenmiş, anti-inflamatuvar ilaçların kullanımının Alzheimer hastalığı riskini azaltabileceği ileri sürülmüştür (9). Non-selektif siklooksijenaz (COX) inhibitörü olan İndometazin'in kognitif fonksiyonları koruyucu etkisi olabileceği gösterilmiş (31), steroid yapıda olmayan anti-inflamatuvar ilaçların Alzheimer hastalığındaki semptomların ortaya çıkmasını önlediği ve/veya geciktirdiği ifade edilmiştir (5).

Alzheimer hastalığında, glutamatın artması (28), bu amino asid yapıdaki mediyatörün NMDA reseptörlerini aktive etmesi sonucu sitotoksositeye neden olan Nitrik Oksit saliverilmesi nedeniyle, bu endojen mediyatörün de inflamasyona katkıda bulunabileceği gözden uzak tutulmamalıdır. Bu durum, nitrik oksit sentez inhibitörlerinin ve IL-1 antagonistlerinin de tedavide yer alabileceğini telkin etmektedir.

Steroid yapıda olmayan anti-inflamatuvar ilaçların COX inhibisyonu yapması nedeniyle Alzheimer hastalığında COX enzimleri incelenmiştir. Hipokampus ve kortekste COX-2'nin up-regulation'u olduğu saptanmış ve Alzheimer hastalığında COX-2 ekspresyonunun arttığı belirlenmiş (47), COX-2'nin Alzheimer hastalığında nöronal fonksiyonlar üzerinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Aynı bir çalışmada ise, mikroglial hücrelerde COX-1 ekspresyonunun arttığı ve bu artışın  $\beta$ -amiloid oluşumu ile ilgili olabileceği saptanmış, insan beyninde ekspresyona uğrayan COX-1'in Alzheimer hastalığından sorumlu olabileceği ifade edilmiştir (48). Bu bulgular, steroid yapıda olmayan anti-inflamatuvar ilaçların bu hastalığın tedavisinde önemli yeri olabileceğini telkin etmektedir. İleri sürülen bir görüş de, bu grup ilaçların monosit sitotoksitesini inhibe etmek suretiyle yararlı etki gösterebileceği yönündedir (20).

### 3) Ca Antagonistleri:

Alzheimer hastalığında abetanın

nörodejenerasyon ve mikroglial aktivasyona neden olduğu, bunun sonucu intraselüler  $Ca^{+2}$  birikiminin arttığı bilinmektedir.  $Ca^{+2}$  birikimi lipid peroksidasyonu aktive etmekte, oluşan lipid peroksitler serbest oksijen radikallerinin oluşumunu tetiklemekte, açığa çıkan bu serbest oksijen radikalleri de hücre tahribatına neden olarak  $Ca^{+2}$  birikimine neden olmaktadır. Abetanın serbest radikal oluşumunu arttırdığı artan bu radikallerin de L-tipi voltaj bağımlı kanallar aracılığıyla  $Ca^{+2}$  influks'ına neden olduğu gösterilmiştir (43). İntraselüler  $Ca^{+2}$  artışını önlemek amacıyla, L-tipi voltaj bağımlı kanallarını inhibe eden verapamil, nifedipin ve diltiazem kullanılmıştır. Bu grup ilaçlar, Alzheimer hastalığında görülen intraselüler  $Ca^{+2}$  artışını inhibe etmiştir. Ancak verapamilin abetanın proliferatif etkisini önlediği de gözlenmiştir (34). Kan- beyin engelini geçerek serebral damarlarda daha fazla etkili olan Nimodipin'in Alzheimer hastalığında hafıza ile ilgili fonksiyonları kısmen düzelttiği ileri sürülmüştür (12).

Serbest radikal tutucusu olan E vitamininin, bu oksijen radikalleri tarafından oluşturulan nörotoksositeyi ve  $Ca^{+2}$  uptake'ini azalttığı gözlenmiştir (43). Ancak E vitamininin etkili olmadığını ileri süren çalışmalarda mevcuttur. Nikotin (21) ve güncel olarak önem kazanmış olan estrojenin (9) de serbest radikal tutucusu olarak etkili olabileceği üzerinde durulmaktadır.

### 4. Diğerleri :

Alzheimer hastalığında sinir büyüme faktörü (NGF)'nin kolinerjik nöronların devamının sağlanması yönünde etkili olabileceği üzerinde durulmaktadır. NGF'nin intrakraniyal infüzyonunun lezyona bağlı kolinerjik nöron kaybını önlediği gösterilmiştir (24,33). Üç ay süre ile NGF uygulaması yapılan üç hastada klinik, psikolojik, nörofizyolojik ve nöroradyolojik yönden yapılan incelemelerde; beyinde Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile alınan sonuçlarda nikotin bağlanması anlamlı olarak arttığı saptanmış, kognitif fonksiyonların düzeldiği gözlemiştir (10).

Ancak NGF'nin intrakraniyal olarak uygulanması pratikte kullanılabilirliği açısından sorun teşkil etmektedir.

Alzheimer hastalığında azaldığı gösterilen somatostatin replasmanı için de Oktreotid kullanımının yararlı olabileceği ileri sürülmüş ise de (26) bu tedavi şekli ile ilgili bilgiler henüz yetersizdir.

Serotonin ve metaboliti olan 5-HIAA düzeyinin Alzheimer hastalığında azalması ve MAO-B aktivitesinin artması dikkate alınarak MAO-B inhibitörleri olan Selejilin ve Lazabemid'in tedavideki yeri incelenmiş, bu ilaçların hastalar tarafından iyi tolere edilebildiği saptanmıştır (37). Ancak tedavide önemli yeri olup olmadığını ileri sürebilmek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Alzheimer hastalığında ortaya çıkan uyku bozukluğu, ajitasyon, psikoz, halüsinasyon, delüzyon, şüphecilik, ümitsizlik, intihar düşüncesi, anksiyete ve depresyon gibi davranışsal problemlerin ortadan kaldırılması için kullanılan ilaçları nöroleptikler, antidepresanlar ve antikonvülzanlar olarak sınıflayabiliriz. Bu ilaçlar hastalığın etiolojisine yönelik olmayıp sadece davranışla ilgili sorunları azaltmak amacıyla kullanılırlar.

Amin, peptid, amino asit, doymamış yağ asidi, serbest oksijen radikalleri gibi bir çok endojen mediyatörün ve  $Ca^{+2}$ ,  $K^{+}$  gibi iyonların etiolojisine katkıda bulunduğu Alzheimer hastalığının radikal tedavisinin zor olduğu aşıkardır. Abeta oluşumunun önlenmesi, NGF'nin indüklenmesi yönünde kaydedilebilecek yeni genişmeler, tedavide de önemli atılımları beraberinde getirecektir.

## KAYNAKLAR:

1. Alom J, Bahy JN, Brand N et al. Cerebrospinal fluid taurine in Alzheimer's Disease. Ann. Neurol.- 1991; 30: 735.
2. Anand R, Gharabawi G, Enz A. Efficacy and safety results of the early phase studies with Exelon (r) (ENA 713) in Alzheimer's Disease: An overview. J. Drug Dev. Clin. Pract. - 1996; 8:109-116.
3. Bloom JC, Anand R, Veach J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (Rivastigmin tartrate), a new anticholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's Disease. Int. J. Geriat Psychopharmacol. - 1998; 1: 55-65.
4. Boyd WD, Graham-White J, Blackwood G et al. Clinical effects of choline in Alzheimer senile dementia. Lancet - 1977; 2: 711
5. Breitner JCS, Gau BA, Welsh KA et al.: Inverse association of anti-inflammatory treatments in Alzheimer's Disease: Initial results of a co-twin control study. Neurology- 1994; 44: 227-232.
6. Colom LV, Diaz N, Beers DR et al. Role of potassium channels in amyloid induced cell death. J. Neurochem. - 1998; 72: 1925-1934
7. De Kosky ST, Scheff SW : Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's Disease: Correlation ith cognitive severity. Ann. Neurol.- 1990; 32:625, 632
8. Deutsch JA: A cholinergic synapse and the site of memory. Science - 1971; 174: 788-794
9. Dodel RC, Du Y, Bales KR el al: Sodium salicylate and 17 ( estradiol attenuate nuclear transcription factor NF - kappa B translocation in cultured rat astroglial cultures following exposure to amyloid Abeta (1-40) and lipopolysaccarides. J Neurochem.- 1999; 73: 1453-1460.
10. Eriksdotter JM, Nordberg A, Amberla K et al.: Intracerebroventricular infusion of nerve growth factor in three patients with Alzheimer's Disease. Dement. Geriatr. Cogn. Disord.- 1998; 9: 246-257.
11. Farlow MR, Cyrus PA, Nadel A. Metrifonate treatment of Alzheimer's Disease. Influence of APO E genotype. Neurology - 1999 53: 2010-2016.
12. Fritze J, Walden J.: Clinical findings with nimodipine in dementia: test of calcium hypothesis. J. Neurol. Transm.- 1995; 46: 439-453.
13. Green RC : Alzheimer's Disease and other dementing disorders in adults. Clin. Neurol. - 1995 3: 1-84.
14. Guo Q, Furukawa K, Sopher BL et al. Alzheimer's PS-1 mutation perturbs Calcium homeostasis and sensitizes PC 12 cells to death induced b amyloid ( peptide. Neuroreport. - 1996; 8: 379-383
15. Harbaugh RE, Reeder TM, Senter HJ et al. Intracerebroventricular bethanechol chloride infusion in Alzheimer's Disease: Results of a collaborative double-blind study. J. Neurosurg.- 1989; 71:481-486
16. Hauss-Wegrzyniak B, Vraniak P, Wenk GL: The effects of a novel NSAID on chronic neuroinflammation are age dependent. Neurobiol. Aging.- 1999; 20: 305-313.
17. Jakobsen FM, Comas-Dias L. Donepezil for psychotropic - induced memory loss. J. Clin. Psychiatry. - 1999; 60: 698-704.
18. Kayaalp SO: Tibbi Farmakoloji 8. Baskı I. Cilt

- Hacettepe-Taş Ankara 1998, 346.
19. Khiara T, Shimohama S, Urushitani M et al. Stimulation of ( 4 ( 2 nicotinic acetylcholine receptors inhibits ( amyloid toxicity. *Brain Res.*- 1998; 792: 331-334.
  20. Klegeris A, Walker DG, McGeer PL: Toxicity of human THP-1 monocytic cells towards neuron-like cells is reduced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Neuropharmacol.*- 1999; 38 : 1017-1025.
  21. Linert W, Bridge MH, Huber M et al. Invitro and invivo studies investigating possible antioxidant actions of nicotine: Relevance to Parkinson's and Alzheimer's Diseases. *Biochim. Biophys. Acta.* - 1999; 1454:143-152.
  22. Little A, Chuaqui-Kidd P, Levy R. Early results from a double-blind, placebo control trial of high dose lecithin in Alzheimer's Disease: In:Wurtman RJ, Corkin SH, Growdon JH (Eds): *Alzheimer's Disease: Advances in basic research and therapies.* Zurich 1984, 313
  23. Mega MS, Masterman DM, O'Connor SM et al. The spectrum of behavioral responses to Cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's Disease. *Arch. Neurol.* 1999; 56: 1388-1393
  24. Montero CN, Hefti F: Intraventricular nerve growth factor administration prevents lesion-induced loss of septal cholinergic neurons in aging rat. *Neurobiol. Aging* - 1989; 10: 739-743.
  25. Mouradian MM, Mahr E, A WJ et al. No response to high dose muscarinic agonist therapy in Alzheimer's Disease. *Neurology* - 1988; 38:606-608
  26. Mouradian MM, Giuffra M: Somatostatin replacement therapy for Alzheimer dementia. *Ann. Neurol.*- 1991; 30: 610-613.
  27. Petersen RC: Scopolamine state-dependent memory processes in man. *Psychopharmacol.* - 1979; 64: 309-314
  28. Pomara N, Singh R, Deptula D et al.: Glutamate and other CSF amino acids in Alzheimer's Disease. *Am. J. Psychiatry* - 1992; 149: 251-254.
  29. Rang HP, Dale MM, Ritter JM: *Pharmacology*, 3rd Edition, Churchill Livingstone, London- 1995 ; 214-245.
  30. Rang HP, Dale MM, Ritter JM: *Pharmacology*, 3rd Edition, Churchill Livingstone, London, 1995, 203-213.
  31. Roger J, Kirby LC, Hempelman SR et al. : Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's Disease. *Neurology* - 1993; 43: 1609-1611.
  32. Roses AD: Apolipoprotein E affects the rate of Alzheimer Disease expression: ( -amyloid burden is a secondary consequence dependent on APO - E genotype and duration of disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* - 1994; 53:429-437
  33. Seiger A, Nordberg A, von Holst H et al.: Intracranial infusion of purified nerve growth factor to an Alzheimer patient: the first attempt of a possible future treatment strategy. *Behav. Brain Res.*- 1993; 57: 255-261.
  34. Silei V, Fabrizi C, Venturini G. et al. Activation of microglial cells by PrP and (-amyloid fragments raises intracellular Ca<sup>2+</sup> through L-type Voltage sensitive Ca<sup>2+</sup> channels. *Brain Res.*- 1999; 818: 168-170
  35. Small GW: Tacrine for treating Alzheimer's Disease. *JAMA*- 1992; 268: 2564-2565
  36. Spiegel R, Azcona A, Wettstein A: First results with RS-86, an orally active muscarinic agonist in alpha subjects and then patients with dementia: In:Wurtman RJ, Corkin SH, Growdon JH (Eds): *Alzheimer's Disease: Advances in basic research and therapies.* Zurich 1984, 391
  37. Sramek JJ, Cutter NR: Recent developments in the drug treatment of Alzheimer's Disease. *Drugs Aging*- 1999; 14: 359-373.
  38. Steinlein OK, Stoodt J, deVos RA et al. Mutation screening of the CHRNA 4 and CHRNB 2 nicotinic cholinergic receptor genes in Alzheimer's Disease. *Neuroreport.* - 1999; 10: 2919-2922.
  39. Struble RG, Powers RE, Casanova MF et al. Neuropeptidergic systems in plaques of Alzheimer's Disease. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*- 1987; 46:567-584
  40. Summers WK, Majovski LV, Marsh GM et al. Oral tetrahydroaminoacridine in long term treatment of senile dementia, Alzheimer's type. *N. Engl. J. Med.*- 1986; 315: 1241-1245
  41. Suo Z, Fang C, Crawford F et al. Superoxide free radical and intracellular Ca<sup>2+</sup> mediated Abeta (1-42) induced endothelial injury. *Brain Res.* - 1997; 762: 144-152
  42. Tahl LJ, Rosen W, Sharpless NS et al. Choline chloride fails to improve cognition in Alzheimer's Disease. *Neurobiol. Aging.*- 1981; 2: 205-208
  43. Ueda K, Shinohara S, Yagami T et al.: Amyloid ( protein potentiates Ca<sup>2+</sup> influx through L-type voltage sensitive Ca<sup>2+</sup> channels: A possible involvement of free radicals. *J. Neurochem.*-1997; 68: 265-271.
  44. Volicer L, Langlais PJ, Matson WR et al. Serotonin system in dementia of the Alzheimer type: Abnormal forms of 5-Hydroxytryptophan and Serotonin in Cerebrospinal fluid. *Arch. Neurol.*- 1985; 42: 1158-1161
  45. Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ et al. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's Disease. *JAMA* - 1994; 271:992-998
  46. Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL et al: *Pharmacotherapy handbook*, Appleton & Lange Stamford Connecticut USA, 1998, 819.
  47. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG et al.: Distribution of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 mRNAs

and proteins in human brain and peripheral organs.  
Brain Res.- 1999; 832: 226-236.

48. Yermakova AV, Rollins J, Callaha LM et al.:  
Cyclooxygenase-I in human Alzheimer and control  
brain: quantitative analysis of expression by microglia  
and CA 3 Hippocampal neurons. J. Neuropathol. Exp.  
Neurol.- 1999; 58: 1135-1146.