

# Alzheimer Hastalığında Kognisyonu Artırıcı Tedaviler

Prof. Dr. Engin EKER<sup>1</sup>

## ÖZET

Alzheimer hastalığının tedavisi ile ilgili araştırmaların başlıca odak noktası kognitif durumu artırmaktır. Özellikle kolinesteraz inhibitörleri ile ilgili tedaviler bu amaca yöneliktir. Yakın zamana kadar kolinesteraz inhibitörleri olarak elimizde iki ilaç bulunmaktadır. Bu sayı yakın zamanda çok artacaktır. Ayrıca nonkolinerjik tedavi yaklaşımlarından hastaların yararlandığına ait yayınlar vardır. Bu alternatif tedaviler arasında E-Vitamini, nonsteroid antiinflamatuarlar, östrojen, monoaminooksidaz inhibitörleri, antiamiloid tedaviler, kalsiyum kanal blokerleri vardır. Bu yazımızda Alzheimer hastalığında tedavi alternatiflerini gözden geçireceğiz.

**Anahtar Kelimeler:** Alzheimer, tedavi, kognisyon  
**Bull.Clin.Psychopharmacol.** 8:3 (119-123), 1998

## SUMMARY

### COGNITIVE ENHANCING THERAPIES IN ALZHEIMER'S DISEASE

Cognitive enhancement has been the major focus of Alzheimer Disease (AD) treatment research, and cholinergic therapy. Specifically treatment with cholinesterase inhibitors, has remained at center stage. Currently, there are two clinically available cholinesterase inhibitor drugs and over a dozen cholinergic drugs in development by the pharmaceutical industry. In recent years, non-cholinergic medications have also been demonstrated to provide clinical benefit to AD patients. These alternatives include such diverse treatments as alpha-tocopherol (vitamin E), nonsteroidal anti-inflammatory agents, and estrogen replacement therapy. Drugs targeting the underlying structural damage associated with AD (ie,  $\beta$  - amyloid blocking agents) are also in development. In this paper, we will review the current treatments available for AD patients.

**Key Words:** Alzheimer, treatment, cognition  
**Bull.Clin.Psychopharmacol.** 8:3 (119-123), 1998

Son birkaç yıldır Alzheimer hastalığının gerek kognitif ve gerekse davranış ve psikiyatrik semptomları ile ilgili yoğun çalışmalar yapılmakta, günde internette Alzheimer hastalığı ile ilgili ortalama dört yeni yayın görülmektedir. Bu derlememizde hastalığın kognitif yıkımını düzeltici teavilerden söz ettikten sonra, derginin bir sonraki yayınında hasta, yakınları ve bakıcıları için büyük sorunlar oluşturan davranış bozuklukları ve psikiyatrik semptomların tedavisinden söz edilecektir. Böyle bir derlemenin son yıllardaki geropsikofarmakolojideki gelişmelerinin de bir özeti olacağını düşünmekteyiz.

### *Alzheimer hastalığında Bellek ve Diğer Kognitif Fonksiyonları Düzeltmeye Yönelik Tedavi*

Alzheimer hastalığının tam nedeni bilinmemesine rağmen hastalığın tedavisinde kolinerjik ajanların kullanılmasının nedeni, hastalıkta en belirgin nörotransmitter eksikliğinin asetilkolin olmasından

kaynaklanmaktadır (1). Kolinerjik nöronlarda azalmalar, kortikal alanlarda plak yoğunluğu ve demans değerlendirme ölçek sonuçları ile paralellik göstermektedir. Kolinerjik eksiklik anormal amiloid yapının oluşmasında da rol oynayabilir. Ancak Alzheimer hastalığında diğer nörokimyasal ve yapısal bozuklukların da olabileceği unutulmamalıdır.

Kolinerjik nörotransmisyonla ilgili üç tip araştırma yapılmaktadır:

1. Asetilkolin prekürsörlerinin (prekürsör yüklemesi) verilmesiyle kolinerjik nörotransmisyonu artırmaya yönelik çalışmalar,
2. Asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonu ile sinaptik asetilkolin yıkımını azaltan çalışmalar
3. Kolinerjik reseptörler üzerine etki eden ajanların kullanımı (kolinerjik agonistler)

### *Kolinerjik Prekürsörler*

Alzheimer hastalığında lesitin (fosfatidil kolin)

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Geropsikiyatri Bilim Dalı

gibi kolinerjik prekürsörlerin etkisini araştıran çalışmalar bu maddenin yararlı olmadığını göstermiştir (2). Yakın zamanda yine bir asetilkolin prekürsörü olan sitidin difosfat kolin in hastalara üç ay boyunca günde 100 mg verilmesinin yararlı olabileceğini bildiren bir çalışma vardır (3).

#### *Kolinesteraz İnhibitörleri*

Alzheimer hastalığında kognitif semptomların tedavisinde en fazla kullanılan ilaçlar kolinesteraz inhibitörleridir. Çeşitli kolinesteraz inhibitörleri dünya ilaç piyasasında bulunmakta olup yakın zamanda yenileri de çıkacaktır.

Takrin ve donepezil FDA tarafından onaylanmış ve merkezi kolinerjik nörotransmisyonu artıran hafif ve orta derecede kognitif yıkım gösteren Alzheimer hastalarında yararlı olduğu gösterilmiş iki ajandır. İğlaçlar kognitif fonksiyonu düzeltirler, hastaların günlük yaşam aktivitesini artırır.

#### *Takrin (Cognex)*

Takrin, bir aminoakridin türevidir. Reversibl nonspesifik kolinesteraz inhibitörüdür. İlacın etkisi 7 saattan daha az sürer. İlaç yaklaşık hafif ve orta derecede kognitif yıkım gösteren 2000 Alzheimer hastasına verilmiştir. Hastaların yaklaşık %30'unda plaseboya oranla 6 ay kadar süren bir düzelme saptanmıştır (4). Hastaların yaklaşık 1/5'inde kolinerjik yan etkiler görülmüştür. Bunların başında gastrointestinal rahatsızlıklar gelir.

Ayrıca vakaların %29'unda geriye dönüşebilen serum transaminaz düzeylerinde normalin üç misli yükselmeler görülmüştür (5). Ancak hastaların %90'ı ilacı iyi tolere edebilmektedirler. Takrinin başlangıç dozu günde 4 kez 10 mg'dır. Doz yavaş yavaş günde 160 mg'a kadar çıkarılabilir. Belli aralıklarla alanin aminotransferaz tayinleri yapılmalıdır.

#### *Donepezil (Aricept)*

Donepezil ikinci kuşak bir kolinesteraz inhibitörüdür. Takrine göre inhibitör etkisi daha uzundur. 1000 hastayı aşan bir çalışma grubundan oluşan üç merkezde yapılan bir çalışmada donepezil, plaseboya oranla, kognitif fonksiyonlarda belirgin bir düzelmeye yol açmıştır (6). Bu düzelme 12 ile 24 hafta içinde oluşmuştur. Hepatoksik etki görülmemiştir. İğlaç başlangıçta bir ay süre ile günde 5 mg, daha sonra günde 11 mg önerilmiştir. Yüksek doza çok çabuk çıkıldığında ilaç daha etkin olurken, kolinerjik yan etkiler de hastalardaki davranış bozukluklarını artırabilir.

#### *Rivastigmin (ENA 713) (exelan)*

İlacın özellikle hipokampus ve korteksteki asetilkolin içeren alanlar üzerinde etkinliği vardır. İğlaç bir psödoirreversibl karbamat-selektif asetilkolinesteraz'ın bir alt tip inhibitörüdür. Rivastigmin, 10

ülkede 3000 hasta üzerinde 6 aydan daha fazla bir sürede denenmiştir (7). İlacın günde 612 mg verilmesiyle hem kognitif fonksiyonlarda, hemde günlük aktivitelerde düzelme görülmüştür. Vakaların %65'i çalışmayı tamamlamıştır. İğlacın dozu arttıkça daha fazla düzelme görülmüş, ancak kolinerjik yan etkiler daha belirgin hale gelmiştir (8).

#### *Metrifonat*

Metrifonat bir organofosfor bileşigidir. İlacın kendisi kolinesterazı inhibe etmez. Fakat uzun etkili bir kolinesteraz inhibitörüne metabolize olur (2,2 dimetil diklorovinil fosfat). Kolinesteraz inhibisyon yarılama süresi 2 aydır. Bu da ilacın etkisinin süregen olduğunu gösterir.

Farlow ve ark. (1998) yüksek doz metrifonatın (60/80 mg günde) kognitif fonksiyonlarda doza bağlı düzelme oluşturduğunu bildirmişlerdir (9). Yan etkiler diğer asetilkolinesteraz inhibitörlerine oranla daha azdır. 26 haftalık çift-kör, plasebo kontrollu çalışmada vakaların sadece %6'sı yan etkiler nedeni ile ilacı almaya devam edememişlerdir.

#### *Alzheimer hastalığında diğer nörotransmitterlerle yapılan tedavi araştırmaları*

Alzheimer hastalığında kolinerjik nörotransmitter fonksiyonunda olduğu gibi nonkolinerjik nörotransmitter fonksiyonlarında da bozukluk oluşabilir. Hastalığın tedavisinde katekolamin nörotransmitterleri, aminoasitler (eksitator ve inhibitörler) ve peptidler denenmiştir.

#### *Katekolaminler*

Alzheimer hastalığında monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAO) bir dereceye kadar etkileri olduğu gösterilmiştir. Selegilin (L-deprenil) nisbeten selektif MAOB inhibisyonu olan bir MAO inhibitörüdür 5-10 mg Selegilin nörepinefrin düzeyi üzerine bir etkisi olmaksızın dopamin ve diğer nörotransmitterleri artırır. Selegilin'in demans hastalarında davranış üzerindeki etkileri araştırıldığında hastaların daha uyumlu oldukları ve hastalardaki anksiyete, depresyon ve ajitasyonun azaldığı gözlenmiştir (10). Selegilin'in kognisyonu arttırdığına işaret eden çok az çalışma vardır (11). Selegilin'in son yıllarda Parkinson hastalığında motor fonksiyonu iyileştirmede yeri olduğu gösterilmiş ve Selegilin'in hem nörotransmitter etkisi ve hem de süregen antioksidan etkisi olabileceği bildirilmiştir. Selegilin'in bu antioksidan etkisinden biraz sonra söz edilecektir.

#### *Eksitator Aminoasitler*

Glutamat reseptörünün bir alt tipi olan N-metil D-Aspartat (NMDA)'nın bellek fonksiyonunda rolü vardır. Alzheimer hastalığında beynin kortikal ve hipokampal NMDA reseptörlerinin sayısında azalma vardır. NMDA reseptörlerinin uyarılması

belleği artırdığı gibi, aşırı uyarılması beyin hasarına yol açabilir. NMDA agonistlerini (sikloserin ve milasemid) kullanarak yapılan çalışmalar başarısızlıkla sonlanmıştır (12).

#### **Peptid'ler**

Alzheimer hastalığında çeşitli nöropeptid nörotansmitterler sisteminin bozulmuş olduğu bilinir. Bu nöropeptidler arasında arginin, vasopressin, somatostatin, corticotropin-releasing faktör, nöropeptide P maddesi vardır. Nöropeptidler diğer nörotansmitter sistemlerini (örneğin kolinerjik ve katekolaminerjik) module ederler. Alzheimer'de arginine vasopressin ve çeşitli analoglarının kongnisyon üzerindeki etkileri ayrıntılı bir şekilde araştırılmıştır. Bu maddelerin kullanımı enerji artmasına ve mizaçta düzelmeye bağlı olarak davranışta orta derecede iyileşmeye yol açar. Ancak bellekte hiç düzelmeye olmaz veya çok hafif bir düzelmeye görülür.

Endojen opium türevleri de peptid nörotansmitter rolü oynarlar. Bir opium reseptör antagonisti olan naloxone ile Alzheimer hastalığında kognitif fonksiyonda bir düzelmeye olduğu bildirilmişse de, bu bulgular daha sonra yapılan kontrollü çalışmalarla onaylanmamıştır. Benzer negatif sonuçlar agonist-antagonist özelliğe sahip naltrexone içinde geçerlidir.

#### **Alzheimer hastalığında diğer tedaviler**

Alzheimer hastalığında merkezi nöronal dejenerasyon söz konusudur. Bu dejenerasyonda söz konusu olan nöron kaybına oksidatif hasar, immünojenik ve inflammatuar cevap, otodestruktif ajanların açığa çıkması rol oynar. Tedavideki amaç nöron yıkımını önlemektir.

#### **Antioksidan Ajanlar**

Birçok maddeler nöronlar için toksik olan serbest oksijen radikallerini temizleyicisi olarak fonksiyon yapabilirler. Bunların en başında selegiline, idebonon ve ginkgo gelir. Antioksidant vitaminler de araştırılmıştır.

#### **Selegiline**

MAOB inhibitörü selegiline sadece katekolamin nörotransmisyonu artırma dışında antioksidan ve nöron koruyucu özelliklerine bağlanan terapötik etkisi vardır. MAO ile endojen monoaminlerin oksidatif deaminasyonu hidrojen peroksidin ve hidroksil radikallerin ve superoksidin gibi diğer toksik maddelerin oluşmasına neden olur. Ayrıca MAO ile dopamin dahil bazı monoaminlerin oksidasyonu 6-hidroksi dopamin ve quinone gibi nörotoksinlerin oluşmasına yol açabilir. Selegilin'in uzun süre verilmesi MAOB aktivitesinin inhibisyonu sonucu serbest radikalleri ve nörotoksinleri azaltır. Gerçekten de bazı invitro araştırma sonuçları selegilinenin

dopamin katabolizması ile birlikte olan oksidan zararlı etkiyi azaltır. Henüz selegiline ile ilgili olarak nörodejeneratif hastalıklarda veya normal yaşlanmadaki kognitif yıkımda koruyucu etkisi ile ilgili elimizde yeterli bilgi yoktur. Yakın zamanda bir çalışmada E vitamini ve selegilini birlikte alan yaşlıların sürekli kalacakları kurumlara yerleşme sürelerinin uzadığı gösterilmiştir.

#### **Idebonon (TAK-147)**

Yakın zamanda yapılan iki çalışmada idebonon'un Alzheimer hastalarında kognitif ve global fonksiyonlar üzerinde 6-12 ay içinde olumlu etkisi olduğu görülmüştür (13).

#### **Ginkgo**

Avrupa'da çok merkezli yapılan çalışmalarda ginkgo antioksidan olarak Alzheimer hastalığında kognitif fonksiyonları artırdığı bulunmuştur (14).

#### **Antiinflammatuarlar**

Plasebo kontrollü bir çalışma indometazin gibi antiinflammatuar ilaçların Alzheimer hastalığının tedavisinde yeri olabileceğini göstermiştir. Süregen antiinflammatuar ilaçlar alan romatoid artritli hastalar, romatoid artrit olmayan kontrollere oranla Alzheimer hastalığı açısından daha düşük bir risk altındadırlar.

Ancak antiinflammatuar ilaçların gastrointestinal yan etkileri vardır. Bu alanda, daha güvenli olabilen yeni ilaçlar (örn. siklooksigenaz-2 inhibitörleri) üzerinde durulmaktadır. Bu yeni antiinflammatuarların denenmeleri gerekir.

#### **Hiderjin**

Hiderjin ile ilgili bu güne kadar yöntem açısından doğru 122 çalışma yapılmış ve bu çalışmaların 18'inde yüksek doz (günde 4,5 mg) kullanıldığında ilacın etkili olduğu saptanmıştır (15). Yüksek doz'da uzun süre verildiğinde (günde 7,5 mg gibi) sonuç alınacağı bildirilmiştir. Ancak kognitif tabloda düzelmeye yapmaktan çok ilacın mizacı düzelttiği bildirilmiştir.

#### **Kalsiyum Kanal Blokerleri**

Intrasellüler serbest kalsiyumun artması çeşitli yıkıcı enzimleri (örn. proteazları, endonukleazları, fosfolipazları) aktivite ederek yaşlılığın oluşmasına ve Alzheimer'de hücre ölümüne neden olabilir (16). Böylece intrasellüler serbest kalsiyumun bloke edilmesi, hücre ölümünü uzatabilir ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir.

Bir kalsiyum kanal blokeri olan nimodipin ile demans hastalarında yapılan çalışmalar, hiderjin ve plaseboya oranla kognitif alanda anlamlı düzelmeler göstermiştir (16). Çalışmalar devam etmektedir.

### **Antiamiloid Tedavi**

JTP-4819 propil endopeptidase'nin bir inhibitörüdür. Amiloid Prekürsör Protein 'den amiloprotein (Ab) ayıran bir proteinazı inhübe eder (17). Böylece Ab oluşumunu azaltabilir. Öte yandan bellekle ilgili birçok nöropeptidlerin fonksiyonunu artırır veya yapılarının bozulmasını engeller ve asetilkolin'in açığa çıkışını artırır. İlaçla ilgili çalışmalar devam etmektedir. İlacın başlıca önemi Ab oluşumuna doğrudan doğruya etki etmeye yönelik ilk ilaçtır.

### **Nörotrofik Faktörler**

Sinir büyüme faktörünün (SBF) Alzheimer hastalarına verilmesi kolinerjik nöronal dejenerasyonu azaltabilir ve dolayısıyla kolinerjik defisit nedeniyle oluşan davranışlar düzelir ve nöronal fonksiyon artar. SBF kan-beyin bariyerini geçemez. Bunun için taşıyıcı moleküller gerekir veya intraventriküler kateter veya pompa gerekir. İntratekal verilmesi ile ilgili çalışmalar sınırlı sonuçlar vermiştir.

### **Propentofilin**

Propentofilin hem adenosine alımını ve hem de fosfodiesterazı inhübe eden bir ksanthine derivesidir. İntrasinaptik adenosinin artması adenosine reseptör stimülasyonunu artırırken, eksitator aminoasit iletimini azaltır. Ayrıca Sinir Büyüme Faktörü'nü stimüle edebilir ve serbest radikal yapımını inhübe eder (18). Klinik çalışmalarda Alzheimer ve vasküler demanslı hastalarda 6-12 ay süreyle verilmesinde kognitif ve global fonksiyonlarda düzelme görülmüştür. İlacın kolinesteraz inhibitörlerine oranla avantajları olduğu bildirilmiştir. Yan etkileri kolinesteraz inhibitörlere oranla daha azdır. İlacın pratik hekimler tarafından bile kullanılabilmesi, Alzheimer hastalığında ve vasküler demanslı hastalarda kullanılabilirliği ileri sürülmektedir.

### **Membran Artırıcılar**

Hücre membranlarına etki eden ajanların araştırılması süregelmektedir. Alzheimer hastalarının beyinlerinde kolinerjik innervasyon alanlarında iskelet için koruyucu etkileri olan ve nörotrofik aktivite hücre membranlarının komponentleri olan gangliosidler belirgin olarak azalmışlardır. Gangliosid GM-1'nin nörotrofik faktörlere karşı nöronal yapımı ve nöronal plastisiteyi artıran özelliği vardır. Yaşlanma tedavisinde yararlıdır (19). Membran akıma değiştirebilen bir fosfolipid olan fosfotidilserin çok merkezli bir çalışmada ileri derecede yıkım gösteren hastaların yararlanacağı bildirilmiştir (20).

### **Maden tutucular**

İnsanda Ab'nun nörotoksitesi merkezi sinir sisteminde birikmesi ile ilgili olabilir. Bazı epidemiyolojik çalışmalar alüminyumun Alzheimer hastalığı-

nun patogenizinde bir risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür. Çinko ve demir gibi diğer metallerin de Alzheimer'de risk faktörleri arasında sayılabileceği bildirilmiştir. Ancak mekanizma belirgin değildir. Alüminyum, demir ve çinko Ab agregasyonunu artırmaktadır. Alüminyumla ilgili gözlemler maden tutucu ajanların denemesine yol açmıştır. Sonuçlar tartışmalıdır (21).

### **Transplant Stratejiler**

Fötal merkezi sinir sistemi dokusu, periferik nöral ve paranöral doku ve kültür hücre materyali hastalanmış beyinde rejenerasyon ve fonksiyonda artmaya yol açabilir. Beyine bu maddeler transplante edildiği zaman çeşitli mekanizmalarla terapötik etki yaparlar. Kimyasal jeneratör olarak etki ederler (ör. büyüme faktörleri) ya da glial hücrelerin jeneratörü olarak etki ederek nöronal fonksiyonu artırır veya beyinde aksonları rejenerer ederler.

### **Ostrojenler**

Ostrojenler kognitif fonksiyonu artırabilirler. Bu etkilerini kolinerjik nöronları koruyarak ve besleyerek gösterirler. Ön çalışmalar östradiol, östron ve konjuge östrojenlerin Alzheimer hastalığında veya kognitif fonksiyonu artırdıklarını göstermiştir (22). Öte yandan takrin ile birlikte konjuge östrojen alanlar hormon, almayanlara oranla daha fazla cevap vermişlerdir (23). Bu çalışmada konjuge östrojen (premarin) 1,625 mg verilmiştir.

### **Dolaşım Sistemini Etkileyen Tedavi**

Bunlar arasında CO<sub>2</sub> ve karbonik anhidraz inhibitörleri, antikoagulanlar, nikotinik asid, tokoferol (VitE) hiperbarik O<sub>2</sub>, papaverin, ve diğer çeşitli vazodilatörler vardır. Bunların hiçbirisinin etkili olduğu ispat edilmemiştir.

### **Kombinasyon Tedavileri**

Kolin prekürsörleri kolinesteraz inhibitörleri ile birlikte verilebilir. Hayvan çalışmaları, kolinesteraz inhibitörlerine etkisinin oluşması için noradrenerjik sistemin sağlam olması gerektiğini düşündürmektedir (6). Bunun için bir kolinesteraz inhibitörüne bir monoaminerjik ajanın ilavesi düşünebilir. Diğer ilaç kombinasyonları MAOB inhibitörleri, antioksidanlar, antiinflammatuarlar, kolinerjikler ve diğerleri önerebilir.

Kolinerjik agonistler, kolinesteraz inhibitörleri ile denenebilir.

### **KAYNAKLAR**

1. Davies P., Maloney A.J.F.: Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976, 2: 1403-1404.
2. Brinkman S., Sniff R., Meyer J. et al. Lecithin and memory training in suspected Alzheimer's disease. *J. Gerontol.* 1982, 37:4-9.

3. De la Morena E. Efficacy of CDP-choline in the treatment of senile alterations in memory. *Ann NY Acad Sci* 1993;640:233-236.
4. Schneider LS.: Clinical pharmacology of amino-acridines in Alzheimer's disease, *Neurology* 1993; 43 (Suppl 14): 64-79
5. Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, Gracon SI, Lewis KW. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA*. 1994;271:992-998.
6. Rogers SL, Friedhof LT., Apter JT., et al.: The efficacy and safety of Donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Dementia*. 1996;7:2993-303.
7. Anand R., Gharabawi G.: Efficacy and safety results of the early phase studies with Exelan an overview. (ENA-713) in Alzheimer's disease: *Drug Dev Clin Pract*. 1996, 8 (2):1-14.
8. Schneider L., Tariot P.: Treatment of dementia in *Clinical Geriatric Psychopharmacology* Third Ed. Carl Salzman, Williams SYMBOL 38 of "Symbol" Wilkins Philadelphia, 1998, 510-542.
9. Farew MR., Cyrus PA., Gulanski R.: Metrifonate improves the cognitive deficits of Alzheimer's Disease Patients in a dose related-manner Oral presentation. In annual Scientific Meeting of American Geriatric Society 1998, May 6-9 San Diego, USA.
10. Schneider LS, Cleck VE, Zemansky: A pilot study of low dose L-deprenyl in Alzheimer's disease. *J Geriatr. Psychiat and Neurology* 1991;4:143-148.
11. Martini E, Pataky I, Sztilagyi K, Venter: Brief information on an early phase II-study with deprenyl in demented patients. *Pharmacopsychiatry* 1987;20:256-257.
12. Dysken MW, Mendels J, LeWitt P, et al. Milacemide: a Placebo-controlled study in senile dementia of the Alzheimer type. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40:503-506.
13. Gutzman H., Lrzigkeit H., Hadler D. Long term treatment of Alzheimer's disease with idebenone. *Neurobiol Aging*. 1996, 17 (4S):S141.
14. Itil TM, Eralp E, Tsambis E, et al. Central nervous system effects of ginkgo biloba. *Am J ther*. 1996, 3: 63,73.
15. Hallister L, Yesavage J. Ergoloid mesylates for senile dementias: unanswered questions. *Ann Intern Med* 1990;100:894-898.
16. Grobe-Einsler R, Traber J. Clinical results with nimodipine in Alzheimer's disease. *Clin Neuropharm* 1992;15 (suppl 1, pt A):416A-417A.
17. Toide K, Iwamoto Y, Fujiwara T, Abe H. JTP-4819: a novel prolyl endopeptidase inhibitor with potential as a cognitive enhancer. *J Pharmacology Exp Ther* 1995;274 (3):1370-1378.
18. Rother M, Kittner B, Rudolphi K, et al. HWA 285 (propentofylline) a new compound for the treatment of both vascular dementia and dementia of the Alzheimer type. *Ann NY Acad Sci* 1996;777:404-409.
19. Argentino C, Sacchetti ML, Toni D, et al. GMI ganglioside therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 1989;20:1143-1149.
20. Amaducci L, and the SMID Group Phosphatidylserine in the treatment of Alzheimer's disease results of a multicenter study. *Psycho-pharmacol Bull* 1988;24:130-134.
21. Cardelli M, Russell ML, Bagne C, et al. Chelation therapy: unproved modality in the treatment of Alzheimer-type dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33:548-551.
22. Ohkura T, Isse K, Akazawa K, et al Evaluation of estrogen treatment in female patients with dementia of the Alzheimer type. *Endocr J* 1994;41(4):361-371.
23. Schneider LS, Farlow MR, Henderson VW, Pogoda JM. Effects of estrogen replacement therapy on response to tacrine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;46:1580-1584.