

ALZHEİMER HASTALIĞI : FARMAKOLOJİK VE ETİYOLOJİK YENİ GELİŞMELER

ALZHEİMER'S DISEASE : NEW PHARMACOLOGICAL AND ETIOLOGICAL CONTRIBUTIONS

Dr.Sami EREN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
Gazi Tıp Dergisi 2 : 53-59, 1991

ÖZET : Alzheimer hastalığının patogeneğinde santral kolinerjik, noradrenerjik, serotoninerjik, dopaminerjik, GABA erjik sistemler ile birçok endogen faktörün rol oynadığı gösterilmiştir. Etiyolojik açıdan ise, özellikle genetik faktörler ile Alüminyum başta olmak üzere çok sayıda maddenin olası rolleri üzerinde durulmaktadır.

Bu derlemede, tüm demans olgularının önemli bir bölümünü oluşturan Alzheimer hastalığı farmakolojik, etiyolojik ve terapötik yeni gelişmeler ışığı altında gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler : Alzheimer hastalığı

Tüm demans olgularının % 40-60'nı oluşturan Alzheimer hastalığı ilk olarak 1906'da Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır (Adasal, 1973). Genel olarak 65-70 yaşından sonra başlar (senil tip), 65 yaşından önce başlayana ise presenil tip adı verilir. 65 yaş üzeri bireylerde Alzheimer hastalığı (AD = Alzheimer's Disease) prevalansı % 1-6 olarak bildirilmektedir (Gelder ve ark. 1989; Hender-son, 1990; Öztürk, 1988).

İlk yıllarda genellikle sinsi olan belirtiler küçük unutkanlıklar şeklinde başlar ve fizyolojik yaşlanmadan ayırmak güçtür. Dezoryantasyon genellikle ilk erken sinyal olup, zamanla bellek bozuklukları artar, kişisel bakım ve sosyal davranış zayıflar, günlük yaşamda başkasına bağımlı hale gelirler an-

SUMMARY : Many endogenous factors have been shown to be involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease including central cholinergic, noradrenergic, serotonergic, dopaminergic, GABA nergic systems. Genetic factors and aluminium have also been proposed as the cause of Alzheimer's disease.

In this review the author has summarized the literature data consisting of the recent pharmacological, etiological and therapeutic contributions in Alzheimer's disease.

Key Words : Alzheimer's disease

cak bazı hastalar ağır kognitif yetersizlik göstermelerine rağmen iyi bir sosyal görünüm sürdürebilirler. Uykusuzluk ve gece uyanmaları olabilir, geç devrelerde entellektüel zayıflama ve kişilik değişikliği belirginleşir, konuşma ve görme düzensizlikleri artar (Crystal ve ark. 1989; Gelder ve ark. 1989; Goldman, 1988; Zenbilci, 1985). Ruhsal durumda depresyon (Mackenzie, 1989; Rovner, 1989), öfori yada labilite hakimdir. Hastaların 1/3'nün hastalıkları süresince psikotik semptomlar gösterebildikleride bildirilmiş ve böyle olgularda kognitif bozulmanın daha hızlı seyrettiği vurgulanmıştır (Editorial, 1989; Rubin, 1990). Paryetal lob disfonksiyonuna ait fokal belirtiler ve konvülsif nöbetler oluşabilir (Adasal, 1973; Çifter, 1986).

artmış, diğer prostaglandinlerin düzeylerinde ise anlamlı değişiklikler saptanmamıştır (Iwamoto ve ark. 1989).

AD'lilerin temporal loblarında glukozun fosforilasyonunda primer azalma mevcuttur. Bunun, azalmış heksokinaz aktivitesi nedeniyle, beyinin glukozu enerji kaynağı olarak kullanmasında yetersiz kalmasına yol açtığı gösterilmiştir (Friedland, 1989). Glukoz metabolizmasındaki değişimlere çok duyarlı olan asetilkolin'in sentezinde rol olan enzim düzeylerindeki azalmanın glukoz metabolizması bozukluklarına bağlı olabileceği de bazı araştırmacılar tarafından varsayılmaktadır (Marcus ve ark. 1989).

AD'de lipolitik enzim değişiklikleride saptanmış ve nöron membranlarında mono ve diasilgliserol lipaz ile lizofosfolipaz aktivitesi yüksek bulunmuştur (Farooqui ve ark. 1990).

AD'li hastaların fibroblastlarındaki $[Ca^{2+} + Mg^{2+}]$ - ATPaz aktivitesi kontrollere oranla Ca^{2+} ya daha az afinite göstermekte ve daha yüksek konsantrasyonlarda satüre olmakta (Rizopoulos, 1988), fibroblastlar Ca^{2+} transportunda zayıflıklar göstermekte, fibroblastların Ca^{2+} uptake'i azalmış olarak tespit edilmektedir (Peterson ve ark. 1985). AD'lilerin eritrositlerindeki superoksit dizmutaz aktivitesi ise normallerden farklı bulunmamıştır (Zubenko ve Sauer, 1989).

Plazma karoten düzeyi AD'de oldukça yüksek bulunmuş ve karoteneminin tanısal değerinin olabileceği ileri sürülmüştür (Singh ve ark. 1988).

ETİYOLOJİK BULGULAR

Alzheimer hastalığının etiolojisinde birçok faktör ileri sürülmüş ve incelenmektedir.

Bazı araştırmacılar AD'nin genetik temeli olduğuna dair kanıtlar bulmuşlar ve hastaların akrabalarında incelenerek bulgular desteklenmiştir. İlginç olarak, AD'li bireylerin akrabalarında Down sendromu olguları fazla miktarda saptanmıştır. Bir kısım ailenin pedigrisi çalışması hastalığın otozomal-dominant geçiş formuna sahip olduğunu göstermektedir "Ailesel Alzheimer Hastalığı" (Kay, 1989; Patel, 1989). AD ve Down sendromunun bazı olgularda birlikteliği nedeniyle, moleküller genetik teknikleri kullanılarak yapılan çalışmalar 21. kromozom üzerinde yoğunlaşmış, Down sendromuyla ilgili gen ile SP ve serebral mikrodamarlarda saptanan Amiloid A4 proteinini kodlayan

genin 21. kromozomun aynı uzun kolu üzerinde lokalize oldukları gözlenmiştir (Kay, 1989; Selkoe, 1989). Birçok Alzheimer olgusunun etiolojisinde bazı genlerin önemli rol oynayıp oynamadığı konusunda ayrıntılı araştırmalar sürmektedir ve Ailesel AD gelişme riskiyle karşı karşıya bulunan bireylerin ortaya çıkarılması için gen sondalarının kullanılması projesi gündemdedir (Editorial, 1987).

Hücrenel bir enzim olan Enolaz matüre ve immatüre beyin dokularında farklı biçimlerde dağılan iki subünit içerir. Bu subunitler bazı AD'lilerin hücrelerinde immatür normal beyindekine uyan biçimde bulunmuştur. Ayrıca AD'li ve yaşlı Down sendromlu hastaların beyinlerinde bulunan ancak normal erişkinlerde saptanamayan ALZ 50 adındaki antikorun normal fetal nöronlarla etkileştiği saptanmıştır. Bütün bu gözlemler gelişimsel olarak düzenlenmiş büyüme mekanizmalarının AD'de yeniden bir aktivasyonuna işaret etmektedir. Ancak bunun primer bir patolojik fenomenmi yoksa bilinmeyen bazı uyarılara bir cevabı olduğu konusunda bilgiler yetersizdir (Brown, 1989).

AD etiopatogenezinde ileri sürülen non-genetik faktörlerden birisi kafa travmasıdır. Boksörlerde görülen demans kafaya gelen tekrarlayıcı darbelerle bağlanmaktadır ve kafa travması ile demans gelişimi arasında uzun yıllar süren bir latent dönem olasıdır. Kapalı kafa travmasının en yaygın patolojik sonuçlarından biri aksonal harabiyettir. Önemli aksonal harabiyetin prelinik AD semptomlarını şiddetlendirdiği ve klinik tanıya götürecektir bulguları artırdığı ya da bir dizi hücrenel bozukluğu başlattığı ve sonuçta anormal yapıda protein birikimlerine neden olabileceği düşünülmektedir (Henderson ve Finch, 1989).

AD gelişen hastaların doğumları sırasında anne-babalarının yaşları kontrollere oranla yüksek bulunmuştur. Bu nedenle, ilerlemiş yaşın kromozom anomalilerine neden olabileceği ve doğum sırasında anne-baba'nın ileri yaşta olmasının AD gelişiminde olası bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (Urakami ve ark. 1989).

AD'li hastaların doğum aylarının yılın ilk 3 ayında anlamlı bir artış gösterdiği saptanmıştır. Kış aylarında doğmuş olmanın riski artırma nedenleri konusunda birçok teori varsada, AD ile ilgi tam ve kesin olarak kurulamamıştır (Philpot ve ark. 1989).

AD'de T-lenfosit yapı ve fonksiyonu anormallikleri ile ilgili çok sayıda rapor vardır (Leonardi ve ark. 1989; Skias ve ark. 1985). Bazı araştırmacılar ise

özellikle Herpes simpleks-AD ilişkisine dikkat çekmişler, ancak deney hayvanlarında, AD'li hastalardan alınan beyin örneklerinin inokülasyonu ile hastalığın nakledilmesi çalışmaları (Creutzfeldt - Jacob ve Gerstmann hastalıklarının aksine) başarısız olmuştur (Gautrin ve Gauthier, 1989).

AD oluşumunda rol oynadığı ile sürülen ve en çok tartışılan faktörlerden birisi de alüminyum'dur. Sanayi ve tıpta çok değişik alanlarda kullanılan alüminyum bileşiklerinin yol açtığı ensefalopati olguları ve deneysel bulgular mevcuttur ancak klinik ve histopatolojik olarak AD'ye benzerlik saptanmamıştır (Hughes, 1989a). Nöron nükleusu özellikleri nedeniyle alüminyum (Al) intoksikasyona elverişlidir ve Al'un DNA ile güçlü bir şekilde etkileşmesinin nükleus metabolizmasını bozduğu, sonuçta genetik bilginin transmisyonunun zarar gördüğü ileri sürülmektedir (Lukiw ve ark. 1989). Membran geçirgenliğini etkileyen bir genin kanbeyin engelini zayıflatmasının sonucu olarak Al'un beyine değişik yollardan anormal miktarlarda da girebileceği düşünülmektedir (Roberts, 1986). Besinlerin Al içerikleri geniş kapsamlı olarak incelenmiş, mutfak kaplarından Al çözüldüğü konusundaki endişeler nedeniyle yapılan araştırmalardan kanıt elde edilememiş, ancak soya kaynaklı bebek beslenme formüllerinin fazlaca Al içermelerinden dolayı kullanımlarında dikkatli olunması önerilmiştir (Bishop ve ark. 1989; Hughes, 1989a). Antasit kullanımı ile AD arasında ise bir ilişki bulunamamıştır. Kronik böbrek hastalıklarında görülen diyaliz ensefalopatisinin ise kullanılan Al'lu ilaçlardan değil, cihazlarda kullanılan şehir suyunundaki Al'dan ileri geldiği gösterilmiştir. Gerçekte son yıllarda şehir su donanımlarındaki Al içeriği konusunda araştırmalar yoğunlaşmış ve değişik coğrafi bölgelerdeki içme suyu Al içeriği ile demans arasında bağlantı olduğuna dair raporlar yayınlanmıştır. Toprakdan suya Al geçişini artıran asit yağmurlarında tartışılmaktadır. Sonuç olarak, Al ile ilgili bu karmaşık ve değişik verileri değerlendirebilmek için daha fazla araştırmaya gereksinim vardır, çünkü Al-AD arasındaki bir ilişkinin varlığına dair kanıtlar yetersiz ve belirsizdir (Hughes, 1989a; Hughes, 1989b).

AD patogenezinde sigaranın, malnutrisyonun, fenasetin kullanımının, düşük serum kalsiyum düzeyinin, geçirilmiş santral sinir sistemi infeksiyonlarının, serum ve dokularda düşük veya yüksek çinko düzeylerinin, AD'lilerde saptanan ve rat beyin dokusuna spesifik serum anti - beyin antikör-

larının rolünün olduğuna dair, ancak birçoğunda anlamlı ve kesin sonuçlar elde edilemeyen çalışmalarda mevcuttur (Gautrin ve Gauthier, 1989; Henderson, 1990).

TEDAVİDEKİ GELİŞMELER

AD'nin spesifik tedavisi henüz mevcut değildir. Hastalığa etkisi olabilecek değişik ve çok sayıda ilaç rapor edilmiştir. bunlar arasında kolinerjik ilaçlar (Kolin, Lesitin, Pirasetam, Fizostigmin, Tetrahidroaminoakridin, Arekolin, Oxotremorin, RS-86), vazodilatörler (İzoksuprin, Hiderjin, Dihidroergotoksin, Siklandelat) ve Pentifilin, Piritinol sayılabilir. Ancak bu ilaçların spesifik etkilerinin olduğunu gösteren tatminkar klinik bulgular yoktur ve kullanımları önerilmemektedir (Bruno ve ark. 1986; Davis ve ark. 1987; Gelder ve ark. 1989). Öte yandan, daha yeni çalışmalarda, selektif M₁-Muskarinik reseptör agonisti AF102B'nin hayvan deneylerinde kognitif bozuklukları düzelttiği ve AD'de yararının olabileceği bildirilmiştir (Fisher ve ark. 1990). Yeni kuşak nootropik ajanlardan LO59 hayvan modellerinde oldukça potenttir ve üzerinde çalışılmaktadır (Crook, 1990). Selektif MAO-B inhibitörü L-deprenil (Benedetti ve Dostert, 1989), Nimodipin (Crook, 1990) ve santral kolinerjik aktiviteye sahip Velnakrin (Puri ve ark. 1989) AD'de halen denenmektedirler.

Yazışma Adresi : Dr.Sami EREN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı
06510 Beşevler
ANKARA-TÜRKİYE
Tel : 4- 212 81 28 / 422

KAYNAKLAR

1. Adasal R : Ruh Hastalıkları (Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, İkinci baskı) 46-47, 1973
2. Armstrong DM, Benzing WC, Evans J, Terry RD, Shields D, Hansen LA : Substance P and somatostatin coexist within neuritic plaques : Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. Neuroscience 31 (3) : 663-671, 1989

3. Benedetti MS, Dostert P : Monoamineoxidase, brain ageing and degenerative disease. *Biochem. Pharmacol* 38 (4) : 555-561, 1989
4. Berkow R, Fletcher AJ : eds. *Manuel Merck de diagnostic et therapeutique*. Premiere edition française. Sidem - Frison Roche. 1988, pp. 1418-1419
5. Bishop N, McGraw M, Ward N : Aluminium in infant formulas. *Lancet* 8636 : 490, 1989
6. Bowen DM, Steele J, Lowe S, Palmer AM : Tacrine in relation to aminoacid transmitters in Alzheimer's disease, in : *Advances in Neurology. Alzheimer's Disease*. Vol. 51, ed. RJ Wurtman (Raven Press, NewYork). 1990, pp. 91-95
7. Brayne C, Calloway P : Normal ageing, impaired cognitive function and senile dementia of the Alzheimer's type : a continuum?. *Lancet* 8597 : 1265-1267, 1988
8. Brown P : Central nervous system amyloidosis : a comparison of Alzheimer's disease and Creutzfeldt - Jacob disease. *Neurol* 39 : 1103-1105, 1989
9. Bruno G, Mohr E, Gillespie M : Muscarinic agonist therapy of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 20 : 547-565, 1986
10. Chan - Palay V : Hyperinnervation of surviving neurons of the human basal nucleus of Meynert by galanin in dementia of Alzheimer's disease and Parkinson's disease, in : *Advances in Neurology. Alzheimer's Disease*. Vol 51, ed RJ Wurtman (Raven Press, NewYork). 1990, pp. 253-255
11. Crook TH : Assessment of drug efficacy in age-associated memory impairment in : *Advances in Neurology. Alzheimer's Disease*. Vol 51, ed RJ Wurtman (Raven Press, NewYork). 1990, pp. 211-215
12. Crystal HA, Grober E, Masur D : Preservation of musical memory in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 52 : 1415-1416, 1989
13. Cutler NR, Haxby J, Narang P : Evaluation of an analogue of somatostatin (L363, 586) in Alzheimer's disease. *N.Eng J Med* 312 : 725, 1985
14. Çifter İ : Psikiyatri (Şenal Basımevi) 171-172, 1986
15. Davis KL, Hollander E, Davidson M : Introduction of depression with oxotremorin in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psyc* 144 : 468-471, 1987
16. DeKosky ST, Scheff S, Markesbery WR : Laminar organization of cholinergic circuits in human frontal cortex in Alzheimer's disease and aging. *Neurol* 35 : 1425-1431, 1985
17. Editorial : Alzheimer's disease, Down syndrome and chromosome 21. *Lancet* 8540 : 1011-1012, 1987
18. Editorial : Psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *Lancet* 8673 : 1193-1194, 1989
19. Eikelenboom P, Hack C, Rozemuller JM : Complement activation in amyloid plaques in Alzheimer's dementia. *Virchows Archiv B Cell Pathol* 56 : 259-262, 1989
20. Elble R, Giacobini E, Higgins C : Choline levels are increased in cerebrospinal fluid of Alzheimer's patients. *Neurobiol. Aging* 10 : 45-50, 1989
21. Farooqui AA, Liss L, Horrocks LA : Increased activities of lipolytic enzymes in Alzheimer's disease in : *Advances in Neurology. Alzheimer's Disease*. Vol 51 ed RJ Wurtman (Raven Press, NewYork). 1990, pp. 127-129
22. Fischer W, Wictorin K, Bjorkland A : Amelioration of cholinergic neuron atrophy and spatial memory impairment in aged rats with nerve growth factor. *Nature* 329 : 65-68, 1987
23. Fisher A, Brandeis R, Karton I, Pittel Z, Dachir S : AF102B : Rational treatment strategy for Alzheimer's disease : Recent advances in : *Advances in Neurology. Alzheimer's Disease*. Vol 51 ed RJ Wurtman (Raven Press, NewYork). 1990, pp. 257-259
24. Foster AC : Physiology and pathophysiology of excitatory aminoacid neurotransmitter systems in relation to Alzheimer's Disease in : *Advances in Neurology. Alzheimer's Disease*. Vol 51 ed RJ Wurtman (Raven Press, NewYork). 1990, pp. 97-102
25. Fox JH, Bennett DA, Goetz C, Penn RD, Savoy S : Induction of parkinsonism by intraventricular bethanecol in a patient with Alzheimer's disease. *Neurol* 39 : 1265, 1989
26. Friedland RP : Regional cerebral glucose transport and utilization in Alzheimer's disease. *Neurol* 39 : 1427-1434, 1989
27. Gauthier S, Gauthier S : Alzheimer's disease : Environmental factors and etiologic hypothesis *J Can Sci Neurol* 16 (4) : 375-387, 1989
28. Gelder M, Gath D, Mayou R : *Oxford textbook of Psychiatry*, Second edition (Oxford University Press, London). 1989, pp. 610-617
29. Goldman HH : *Review of general psychiatry*, Second edition (Appleton and Lange). 1988, pp. 255-258
30. Hefli F, Mash DC : Localization of nerve growth factor receptors in the normal human brain and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 10 : 75-87, 1989
31. Henderson AS : Epidemiology of dementia disorders, in : *Advances in Neurology Alzheimer's disease*. Vol. 51, ed RJ Wurtman (Raven Press, NewYork). 1990, pp. 15-25
32. Henderson VW, Finch CE : The neurobiology of Alzheimer's disease. *J Neurosurg.* 70 : 335-353, 1989
33. Hughes T : Aluminium and the human brain. *Practitioner* 233 : 920-923, 1989a
34. Hughes T : Aluminium encephalopathy and Alzheimer's disease. *Lancet* 8636 : 490-491, 1989b
35. Hunter R, Merrick MW, Ferrington C, Notghi A, McLuskie R : Cerebral vascular transit time in Alzheimer's disease and Korsakoff's psychosis and its relation to function. *Br J Psyc.* 154 : 790-796, 1989
36. Huynh TV, Cole G, Katzman R, Huang KP, Saitoh T : Reduced protein kinase C immunoreactivity and altered protein phosphorylation in Alzheimer's disease fibroblasts. *Arch Neurol* 46 : 1195-1199, 1989
37. Iwamoto N, Kobayashi K, Kosaka K : The formation of prostaglandins in the postmortem cerebral cortex of Alzheimer - type dementia patients. *J Neurol* 236 : 80-84, 1989
38. Kalaria RN, Andan AC, Tabaton M : Adrenergic receptors in aging and Alzheimer's disease : Increased beta - 2 receptors in prefrontal cortex and hippocampus. *J Neurochem* 53 (6) : 1772-1781, 1989
39. Kay DWK : Genetics, Alzheimer's disease and senile dementia. *Br J Psyc* 154 : 311-320, 1989
40. Lange KW, Wells FR, Rossor MN, Jenner P, Marsden CD : Brain muscarinic receptors in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Lancet* ii (November 25) : 1279, 1989
41. Leonardi A, Arata L, Bingo G, Caria M, Farinelli M, Parodi C : Functional study of T lymphocyte responsiveness in patients with dementia of the Alzheimer type *J Neuroimmunol* 22 : 19-22, 1989

42. Lukiw WJ, Kruck T, McLachlan D : Aluminium and the nucleus of nerve cells *Lancet* i (April 8) : 781, 1989
43. Mackenzi TB : Differences between patient and family assessments of depression in Alzheimer's disease. *Am J Psych* 146 : 1174-1178, 1989
44. Mandybur TI : Cerebral amyloid angipathy and astrocytic gliosis in Al Alzheimer's disease. *Acta Neuropath* 78 : 329-331, 1989
45. Marcus DL, Leon M, Goldman J, Logan J, Christman DR, Wolf AP : Altered glucose metabolism in microvessels from patients with Alzheimer's disease. *Annals Neurol* 26 (1) : 91-94, 1989
46. Olson JM : Vision - related problems may offer for earlier diagnosis of Alzheimer's disease. *JAMA* 261 (9) : 1259, 1989
47. Özkan T : Psikiyatride Biyolojik Tedavi (Final Ofset Matb Nobel Tıp Kitabevi). 1989, pp. 14-15
48. Öztürk MO : Ruh sağlığı ve bozuklukları (Nurol Matbaacılık A.Ş. Ankara). 1988, ss. 323-341
49. Patel SV : A family with Alzheimer's disease. *Br J Psych* 155 : 405-408, 1989
50. Peabody CA, Deblois T, Tinklenberg J : TRH and Alzheimer's disease. *Am J Psych* 143 : 262-263, 1986
51. Peterson C, Gibson G, Blass J : Altered calcium uptake in cultured skin fibroblasts from patients with Alzheimer's disease. *N Eng J Med* 312 : 1063-1065, 1985
52. Philpot M, Rottenstein M, Burns A : Season of birth in Alzheimer's disease. *Br J Psych* 155 : 662-666, 1989
53. Price DL, Koo E, Wagster M, Walker LC, Wenk GL, Applegate MD : Behavioral, cellular and molecular biological studies of aged nonhuman primates, in : *Advances in Neurology. Alzheimer's disease. Vol 51 ed RJ Wurtman (Raven Press, New York). 1990, pp. 83-87*
54. Puri S, Hsu R, Ho I : The effect of food on the bioavailability of Velnacrine in healthy elderly man : a potential Alzheimer agent. *J Clin Pharmacol* 29 : 956-960, 1989
55. Reed BR, Jagust W, Scab J : Memory and regional blood flow in midly symptomatic Alzheimer's disease. *Neurol* 39 : 1573-1539, 1989
56. Rizopoulos E, Chambers J, Martinez A : Kinetic properties of the $Ca^{2+} + Mg^{2+} - ATPase$ in Alzheimer's disease and normal fibroblasts at low free calcium. *Brain Res Bull* 21 : 825-828, 1988
57. Roberts E : Alzheimer's disease may begin in the nose and may be caused by aluminosilicates. *Neurobiol Aging* 7 : 561-567, 1986
58. Rovner BW : Depression and Alzheimer's disease. *Am J Psych* 146 : 350-353, 1989
59. Rubin EH : Psychopathology of senil dementia of the Alzheimer type, in : *Advances in Neurology. Alzheimer's disease. Vol 51 ed RJ Wurtman (Raven Press, New York). 1990, pp. 53-59*
60. Sahakian B : The effects of nicotine on attention, information processing and short - term memory in patients with Alzheimer's disease. *Br J Psych* 154 : 797-800, 1989
61. Selkoe DJ : Aging, amyloid and Alzheimer's disease. *N Eng J Med* 320 : 1484-1487, 1989
62. Singh S, Mulley GP, Losowsky MS : Carotenaemia in Alzheimer's disease. *Br Med J* 297 : 458-459, 1988
63. Skias D, Bania M, Reder A : Senil dementia of Alzheimer's type : reduced T8+ cell mediated suppressor activity. *Neurol* 35 : 1635-1638, 1985
64. Sparks DL : Aging and Alzheimer's disease. Altered cortical serotonergic binding. *Arch Neurol* 46 : 138-140, 1989
65. Urakami K, Adachi Y, Takahashi K : A community - based study of parental age of the birth of patients with dementia of the Alzheimer type. *Neurol* 46 : 38-39, 1989
66. Whalley LJ : Drug treatments of dementia. *Br J Psych* 155 : 595-611, 1989
67. Zenbilen N : *Sinir Sistemi Hastalıkları. İkinci baskı (İstanbul). 1985, ss. 402-407*
68. Zubenko GS, Mossy J, Martinez J, Rao GR, Kopp U, Hanin I : A brain regional of morphologic and cholinergic abnormalities in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 46 : 634-638, 1989
69. Zubenko GS, Sauer P : SOD-1 activity and platelet membrane fluidity in Alzheimer's disease. *Biol Psych* 25 : 671-678, 1989