

Dr. Esen Saka TOPÇUOĞLU  
Dr. Kaynak SELEKLER

# ALZHEIMER HASTALIĞI

## ALZHEIMER DISEASE

### ÖZET

65 yaş üzerindeki popülasyonda %3-11 prevalansı olan Alzheimer Hastalığı yaşlılığın önemli bir problemidir. Son yıllarda yapılan çok sayıda araştırmalar sonucu hastalığın klinik özellikleri, nöropatolojisi, genetiği ve tedavisi hakkında yeni bilgi birikimleri oluşmuştur. Bu derlemede söz konusu gelişmeler özetlenecektir.

**Anahtar Sözcükler:** Alzheimer Hastalığı, Epidemiyoloji, Patogenez, Genetik, Klinik, Tedavi.

### ABSTRACT

The prevalence of Alzheimer's disease ranges from 3-11% in persons over ages 65 years and is a significant problem in aging. A great deal of research has been conducted recently; and the knowledge of the clinical characteristics, neuropathology, genetics, and possible treatments has accumulated. In this review these improvements will be summarised.

**Key Words:** Alzheimer's Disease, Epidemiology, Pathogenesis, Genetics, Clinics, Treatments.

---

Geliş: 28.10.1998

Kabul: 11.11.1998

Hacettepe Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı-ANKARA

**İletişim:** Prof. Dr. Kaynak SELEKLER: Hacettepe Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı-ANKARA  
Tel: (0312) 3104197 Fax: (0312)3093451

---

Yaşlı popülasyonun arttığı topluluklarda demans önemli bir sağlık problemidir. En sık demans nedeni olan ve tüm vakalarının %50-70'ini oluşturan Alzheimer hastalığı (AH) 65 yaş üzeri kişilerde %3-11, 85 yaş üzerinde ise %20-47 gibi yüksek bir prevalansa sahiptir (12). İlk tanımlandığı zamanlarda, presenil demans nedeni olarak bilinen hastalığın aslında gelişme riski; diğer yaşla gelişen tüm hastalıklardan daha kesin bir şekilde yaşla artmaktadır ve hastalık gerçek bir senil demans nedenidir. Hastalığın erken başlangıçlı formları otozomal dominant genetik geçiş özelliğine sahip olup, vakaların ancak %3-5'ini oluştururlar. Kesin tanının ancak progresif demans bulguları olan vakalarda biyopsi ya da otopsi ile Alzheimer hastalığına özgü patolojik bulguların saptanması ile konulabilmesine rağmen; klinik kriterler ve laboratuvar teknikleri ile ancak olası Alzheimer Hastalığı tanısına varılabilmektedir.

### EPİDEMİYOLOJİ

Batı Avrupa ve Birleşik Amerika'da yapılan çalışmalarda demansların %50-70'inin Alzheimer hastalığı olmasına karşılık, Japonya ve Rusya'da multi infarkt demansların daha fazla olduğu bildirilmiştir (12). Türkiye'de ise hastalığın sıklığı, bu alanda henüz epidemiyolojik bir çalışma yapılmadığı için bilinmemektedir.

Alzheimer Hastalığının gelişiminde ortaya konan kesin risk faktörleri yaş, aile öyküsü ve kişinin ApoE s4 aleline sahip olmasıdır (2,12,29). Bunlardan yaş en önemli risk faktörü olup hastalığın prevalansı, 65-85 yaşları arasında her beş senede bir iki katına çıkmaktadır. Aile öyküsünde özellikle birinci derecede akrabaların etkilenmesi önemlidir, bu durumda risk dört kat artmaktadır (11). Kolesterol transportunda görevli bir protein olan Apolipoprotein E'nin e4 aleli; normal beyaz popülasyonda %16, Alzheimer hastalarında ise %35-50 sıklıkta bulunması nedeniyle hastalığın majör faktörlerindendir (20).

Hastalığın diğer olası risk faktörleri ise; kadın cinsiyeti, düşük eğitim seviyesi ve fazla bilişsel aktivite gerektirmeyen işlerde çalışma, Down Sendromu, bilinç kaybına neden olan kafa travması, Myokard infarktüsü öyküsü, aterosklerotik karotid hastalığı, hipertansiyon, atrial fibrilasyon, insüline bağımlı diyabet hastalığıdır (12,15,17). Bazı çalışmalarda, ileri anne yaşı, alkol kullanımı ve depresyon öyküsünün de Alzheimer hastalığı risk faktörleri arasında olduğu belirtilse de, bunların Alzheimer hastalığı ile ilişkileri tartışmalıdır (12,22).

AH'nın oluşma riskini azalttığı düşünülen faktörler ise östrojen kullanımı ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlardır (16). Sigara kullanımının son yıllara kadar AH geliştirme riskini azalttığı bildirilmişse de, bu çalışmalar prevalans çalışmaları olmaları nedeniyle eleştirilmiştir (21). Son çalışmalar sigara kullanımının Apo E e4 aleline sahip bireylerde hastalık oluşma riskini azalttığı, Apo E e4 aleline sahip olmayan bireylerde ise hastalık geliştirme riskini artırdığı şeklindedir.

### PATOGENEZ

Alzheimer Hastalığının patogenezi ile ilgili gelişmelere hastalığın patoloji bulguları yol gösterici olmuştur.

Makroskopik patoloji bulguları, özellikle korteks ve hipokampusta diffüz atrofidir. Histolojik olarak ise hücre içinde biriken nörofibriller yumaklar, ekstrasellüler yerleşimli nörotik (amiloid) plaklar, granülovakuolar dejenerasyon, sinaptik kayıp ve Meynert'in bazal nükleusu, hipokampus, asiasyon korteksinde kolinerjik hücre kaybı patoloji bulgularını oluşturur (4). Nörofibriller yumaklar, ikili helikal filamentlerden oluşup, bu filamentleri hiperfosforilize tau proteini oluşturmaktadır. Amiloid plakların ana komponenti ise "B sheat" konformasyonu ile biriken 39-43 aminoasitlik fibriller beta amiloid peptididir (AB). Amiloid plakların diğer komponentleri patolojik "chaperonlar" olarak adlandırılmakta ve AB'nın agregasyonunu, çökmesini ve toksitesini artırdığı ileri sürülmektedir. Bunlar a-1-antitripsin, apolipoprotein E, semin amiloid P komponenti, bazal membrana bağlı heparan sülfat proteoglikon ve klasik kompleman yolun elemanlarıdır (1,27).

Hastalığın patogenezinin en iyi açıklayan hipotez olan amiloid kaskad hipotezinde, anahtar nokta artmış ve uzun AB'nın oluşmasıdır. AB peptidi Amiloid prokürsör proteininin (APP) sekretazlarla koparılması sonucu oluşmaktadır. APP hemen her hücrede eksprese olan tek transmembran bölgesi olan bir proteindir. Bu proteinin  $\alpha$  ya da  $\beta$  yolu ile, daha isimleri tanımlanmamış sekretaz aktiviteleri ile kesilmesiyle; solübl APP (sAPP), "truncated" APP ve AB proteinleri salınmaktadır.  $\alpha$ -yofunda  $\alpha$ -sekretaz aktivitesi hakim olup sAPP salınımına neden olmaktadır. sAPP'nin nörit büyümesi, sinaptik kontakt gibi trofik etkileri olduğu, hücre içi kalsiyum regülasyonunda işlev gördüğü düşünülmektedir.  $\beta$ -yolunda ise  $\beta$  ve  $\gamma$ -sekretaz aktiviteleri ile AB peptidi oluşmaktadır,  $\gamma$ -sekretaz aktivitesi tarafından belirlenen AB uzunluğunun ise AB nörotoksitesini belirlediği düşünülmektedir. AB nörotoksitesinde gerekli olan fibril oluşumunun AB<sub>42</sub> ile, AB<sub>40</sub>'dan daha fazla olduğu görülmüştür. Hastalığın patogenezinde artmış B-yol aktivitesi sonucu hem sAPP'nin oluşmaması nedeniyle fizyolojik fonksiyonların yeteri kadar gerçekleştirilememesi, hem de artmış AB'nin patolojik sürece neden olması düşünülmektedir (10). AH'nın histopatolojik bulgularını oluşturan senil plaklar, nörofibrillar yumaklar, nöron kaybı artmış AB oluşumuna ikincil olarak gelişmektedir: AB'nin fibriller oluşturarak lokal mikroglia ve astrositleri aktive ettiği, bu hücrelerden salınan moleküllerin nöronlarda nörotoksik ve nörotropik etkiler oluşturduğu düşünülmektedir. Bu nörotoksik etkilere maruz kalan nöronlarda dejeneratif değişiklikler oluşmakta örneğin, tau proteini hiperfosforilize olarak "paired helical filament"leri (PHF) oluşturmaktadır. Böylece nöron soma ve nöritlerinde gelişen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler (örneğin sinaptik disfonksiyon), nöron kaybı, bir çok nörotransmitter eksikliğine ve biyokimyasal değişikliklere neden olmaktadır (27). Ayrıca AB'nin kalsiyum ve sodyum iyonlarına permeabilitesi artmış i on kanalları gibi davranarak sitotoksitesine neden oldukları düşünülmektedir (8). Sonuçta tüm kaskad nöronların programlanmış hücre ölümü -apoptoz- ile sonlanmaktadır d).

Alzheimer Hastalığının yaklaşık %5'ini oluşturan ailevi Alzheimer olgularında da bulunan gen mutasyonlarının

amiloid plak oluşumunu, amiloid kaskad hipotezine paralel olarak artırdığı düşünülmektedir (Tablo 1).

Presenilin 1, Presenilin 2 ve APP genlerinde farklı ailelerden birden fazla mutasyon tanımlanmış olup, tüm bu mutasyonlarının ortak özellikleri sonuçta, senil plakların ana komponenti olan ve APP'nin sekretaz enzimleri ile kesimi ile oluşan AB ve uzun AB peptid sentezinin artırılmasıdır (10). Gerçekten de bu mutasyonlara sahip bireylerin plazmalarında normal bireylere oranla ve sporadik Alzheimer hastalarına oranla daha yüksek konsantrasyonda 42 aminoasitlik uzun AB peptidinin bulunduğu gösterilmiştir. Yine bu bireylerin deri hücrelerinin kültürünün, kültür ortamına daha fazla 42 aminoasitlik AB peptidini saldırdığı görülmüştür (3). Bunu destekleyen en önemli bulgu ise APP mutasyonuna sahip transgenik farelerde gözlenmiştir. Bu transgenik farelerde 42 aminoasitlik AB'nın 14, 40 aminoasitlik AB'nın ise 5 kat arttığı gösterilmiştir (1,27).

Alzheimer hastalığının patofizyolojisini açıklamaya çalışan daha bir çok hipotez olmakla birlikte, Amiloid kaskad hipotezi dahil hiçbir hastalığın patofizyolojisini tam olarak açıklayamamaktadır.

### KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Klinik olarak Alzheimer hastalığı tanısı aşağıdaki kriterlerin karşılanması halinde konulabilir (19):

- 1- Hastada klinik olarak demans tanısının konulmuş olması,
- 2- İlerleyici hafıza kaybının ve en az iki farklı bilişsel alanda fonksiyon bozukluğunun olması,
- 3- Bilinç bozukluğunun olmaması,
- 4- Hastalığın başlangıcının 40 yaş ve üzerinde olması,
- 5- Demansa neden olabilecek herhangi bir sistemik hastalığın ya da nörolojik hastalığın bulunmaması.

Bellek kaybı ya da amnezi hastalığın değişmez bulgusudur ve hastalık çoğunlukla ilk olarak yakın bellek bozukluğu ile başlar. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte lisan, hesaplama, görsel-uzaysal fonksiyonlar ve praksi ve içgörü gibi bilişsel işlev bozuklukları kliniğe eklenmektedir. Lisan bozukluğu daha çok transkortikal duyusal afazi ve anomik afazi karakterlerini göstermektedir (25). Depresyon, psikotik semptomlar, ajitasyon ve agresyon gibi davranış değişiklikleri hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabilir. Konvülsyonlar hastaların %10'unda gözlenmektedir ve daha çok myoklonik karakterdedir (5).

Alzheimer hastalarının nörolojik muayenesi, mental muayene bozukluğu dışında genelde normal sınırlar içerisindedir. "Snout", "glabellar", "grasp" refleksleri gibi primitif refleksler hastaların çoğunda gözlenmektedir. Ancak ekstrapiramidal bulgular, yürüme bozukluğu, myoklonus gibi bulgular ağır ve ilerlemiş vakalar dışında nadiren izlenmektedir (9).

Hastaların ortalama yaşam süresi tanı konulduktan sonra 8. 1 yıldır. Hastalar bu süre içerisinde tüm bilişsel işlevlerini kaybederek, yatağa bağımlı, inkontinan ve çevreye cevapsız hale gelir. En sık ölüm nedenleri bronkopnömonidir (25).

### TANIYA YARDIMCI TETKİKLER

Demans tanısı konan her hastada tedavi edilebilir demans nedenleri öncelikle aranmalıdır. Bu amaçla tam kan sayımı, kan biyokimyası, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12, folik asit kan düzeyleri, sifilis serolojisi ve kranial CT ya da MRI tüm hastalarda yapılmalıdır. CT ya da MRI ile yapılan nöroradyolojik inceleme subdural hematoma, intrakranial kitle, multienfarkt demans gibi diğer demans nedenlerinin dışlanmasına yardımcı olması yanısıra, Alzheimer Hastalığı tanısını da destekleyebilir. Özellikle volümetrik çalışmalarla temporal loblarda, hipokampal oluşumda atrofinin görülmesi AH tanısını destekleyen bir bulgudur. Fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinden SPECT ile serebral kan akımının, PET ile glukoz metabolizmasının temporo-parietal bölgelerde azaldığının gösterilmesi tanıya yardımcı olabilir.

Alzheimer Hastalığında yatkınlık faktörü olan Apolipoprotein E4 aleli taşıması, yine Alzheimer hastalığı düşünülen hastada tanıyı destekleyebilir. Ancak demans bulgusu olmayan bireyde tek başına tam değeri yoktur ve tarama testi olarak önerilmemektedir (20). Serebrospinal sıvıda artmış tau proteini, azalmış AB'da tanıda kullanılacak testlerdir. Ancak kesin Alzheimer hastalığı tanısı, halen özgün patoloji bulgularının gösterilmesi halinde konulabilmektedir (19).

### TEDAVİ

Alzheimer Hastalığının (AH) primer tedavisi, hastalığın hafıza ve bilişsel semptomlarına odaklanmış olup; semptomatiktir. İkincil tedavisi ise hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan depresyon, sanrılar, bunaltı, ajitasyon ve uyku bozukluğu gibi bulguların giderilmesini amaçlayıp, hastanın

Tablo-1: Ailevi Alzheimer hastalığı genleri ve gen mutasyonlarının amiloid kaskad hipotezi ile ilişkisi

Kromozom	Gen Ürünü	Başlangıç Yaşı	Etkisi
21	APP mutasyonları	erken	Aβ salınımlında artış
14	Presenilin 1 mutasyonları	erken	Aβ <sub>1-42</sub> salınımlında artış
1	Presenilin 2 mutasyonları	erken	Aβ <sub>1-42</sub> salınımlında artış
19	Apolipoprotein E4 (polimorfizm)	geç	Aβ'nin amiloid plaklarda ve vasküller amiloid çökeltilerde artması; AH'nin daha erken başlangıcı

yaşam kalitesini artırıcı, bakımını destekleyici özelliğindedir. Primer demans tedavisinde amaç hastalığın bilişsel semptomlarında iyilik, olmazsa hastalığın gidişatını durdurmak; hiç olmazsa progresini yavaşlatmaktır. Alzheimer hastalığının tedavisinde son yıllarda bu alanda birçok teropatik ajanlar denenmiş ancak hiç birinden büyük yararlanım sağlanamamıştır. Primer AH tedavisinde kullanılan ya da geliştirilen tedavi stratejileri şu ana başlıklarda incelenebilir;

- 1- Transmitter (özellikle kolinerjik) yerine koyma tedavisi
- 2- Antioksidatif tedavi
- 3- Antiinflamatuvar ilaçlar
- 4- Nörotrofik faktörler
- 5- Östrojen tedavisi
- 6- Amiloid prosesini etkileyen ilaçlar

**Kolinerjik yerine koyma tedavisi:** Kolinerjik hipoteze göre, AH'da bilişsel işlevlerin ve özellikle bellek bozukluğunun azalmış kolinerjik transmisyonundan kaynaklandığı öngörülmektedir. Antikolinerjik ilaçların bellek bozukluğuna neden olması, AH'da asetilkolin transferaz enzim aktivitesinin düşük bulunması ve AH'da nöron kaybının en belirgin olarak kolinerjik nöronlarda görülmesi bu hipotezi desteklemektedir. Gerçekten de AH'da en fazla yararlı bulunan ve üzerinde çalışılan ilaçlar kolinerjik ilaçlardır. Kolinerjik ilaçlardan günümüzde en fazla kullanılan ya da denenilen ilaçlar ise kolinesteraz inhibitörleridir (26).

Kolinesteraz inhibitörlerinden AH'da ilk anlamlı yararlanım gösteren ajan tacrine ("Cognex")'dir. ABD'de üç çok merkezli çift-kör çalışma ile etkili olduğu ortaya konulmuştur (6,7,13). Bu çalışmalar ve daha sonraki çalışmalar takrinin 80 mg ve üzerindeki dozlarda etkin olduğunu ve etkinliğin hastanın tedavi öncesi mini-mental durum muayenesi skoru ile orantılı olduğunu göstermiştir. Tacrine, aslında bir aminoakridin boyası olup, belirgin yan etkileri vardır. Bunların en önemlisi hastaların yaklaşık %40'ında gözlenen serum alanin transferaz (ALT) enziminin yükselmesidir. ALT'nin normalin 3 katına kadar yükselebildiği, yükselmenin kadınlarda daha fazla olduğu ve tedaviye başlamayı takiben ilk 7 hafta içinde geliştiği bildirilmiştir. Hastaların %75'inde ALT düzeyi, ilacı kesimi takiben normal değerlere inmektedir. Bu hastalarda tacrine'in tekrar başlanabileceği bildirilmiştir (30). İlacın diğer yan etkileri ise, bulantı, kusma, diare ve baş ağrısıdır. Tacrine'in yan etkileri yanısıra kullanım zorluğu da vardır. ALT düzeyi monitorizasyonu için iki haftada bir kan alınmasının gerekliliği, ilacın yavaş artırılarak 6 ay gibi uzun bir sürede etkin doza çıkarılması, ve dört dozda kullanım gerekliliği alternatif kolinesteraz inhibitörlerinin aranılmasına neden olmuştur.

**Donapezil (Aricept),** FDA tarafından onay alan ikinci kolinesteraz inhibitörüdür. Yararlılığı diğer kolinesteraz inhibitörleri ile ölçülebilir düzeyde olup, yan etkisi daha azdır. Günde tek doz kullanılabilmesi, hepatotoksitesi olmadığı için karaciğer enzim monitorizasyonu gerektirmemesi avantajlarıdır. Donapezil'in günde 5 ya da 10 mg tek doz kullanılması önerilmektedir (24). İlaç Aricept ticari ismi ile Türkiye'de piyasaya çıkmak üzeredir.

**Rivastigmin (Exelon),** bir başka kolinesteraz inhibitörüdür. Donapezil gibi hepatotoksitesi yoktur. Günde iki doz kullanılan ilacın 1.5, 3, 4.5 ve 6 mg kapsülleri vardır. Optimum, etkinliğinin günde 6 mg ve üzerindeki doz ile ortaya çıktığı belirtilmektedir.

Diğer üzerinde çalışılan kolinasetil inhibitörleri ise Metrifonat, Galanthamin hidrobromide ve fizostigminin kontrollü salınım formudur.

**Muskarinik ve nikotinik kolinerjik reseptör agonistleri:** AH'da kolinerjik sistemin artırılmasının bir yolu da direk kolinerjik reseptörlerin uyarılmasıdır. Öğrenme ve bellekte rol oynayan kortikal ve hipokampal yapılarda bulunan MI reseptörlerinin, kolinerjik inputun azalmasına rağmen sağlam kaldığı gösterilmiştir. AH'da bu nedenle MI reseptör agonistlerinin etkili olabileceği düşünülmüştür. Selektif MI agonisti olan **Xanomoline** orta ve hafif şiddette Alzheimer hastalarında denenmiş ve hastalarda hem bilişsel testlerde, hem de klinik skorlarda yararlanım olduğu gözlenmiştir. Ancak hastalarda ilaca bağlı gelişen senkop atakları ve gastro-intestinal yan etkiler ilacın kullanımını zorlaştırmaktadır (26). Yine hafıza ve öğrenmede önemli rol oynadığı düşünülen nikotinik reseptörlerin agonistleri de AH tedavisinde araştırılmaktadır. Bunlardan **ABT-418**, AH'da klinik çalışmalarda denenmektedir (18).

**Monoaminerjik yerine koyma tedavisi:** MAO-B inhibitörü **selejilin**'in AH'da bilişsel bozukluklarda, 5-hidroksitriptamin geri alım inhibitörü **citalopram**'ın ise duygusal bozukluklarda etkin olduğu bildirilmiştir (18).

**Antioksidan tedavi ve Büyüme Faktörleri:** "**Nerve growth factor**" (NGF), ilk olarak intratekal, daha sonra nazal sprey olarak kullanılmıştır. İntratekal kullanımda meninks kalınlaşması, nazal kullanımda şiddetli ekstremitte ağrısı yan etkileri vardır. **Propentofilin** ve idebenone gibi antioksidan maddelerin NGF'yi uyarıcı etkilerinden dolayı AH'da yararlı olabileceği düşünülmektedir (14).

**Östrojenin** "Nerve growth" faktör şahtının uyardığı ya da antioksidan fonksiyon gördüğü düşünülmektedir. Aynı zamanda östrojen kolinasetiltransferaz aktivitesini artırmaktadır. Yapılan bir pilot çalışmada östrojenin Alzheimer hastalarında verbal bellekte iyilik yaptığı bildirilmiştir. Aynı zamanda östrojen kullanan kadınların tacrine tedavisinden daha fazla yararlandığı belirtilmektedir. Alzheimer hastalarında östrojen tedavisi klinik çalışmaları sürmekte olup, primer tedavi olarak halen östrojen tedavisi Alzheimer hastalığında önerilmemektedir (14).

**Antiinflamatuvar ilaçlar:** Epidemiyolojik çalışmalarda Romatoid artritli hastalarda AH görülme sıklığının az olması ve AH patogeneğinde inflamatuvar olayların yer alması nedeniyle antiinflamatuvar ilaçlar AH tedavisinde denenmiştir. Bu ilaçlardan **indometazin**'in AH progresini yavaşlattığı gösterilmiştir (23).

Amiloid prosesini etkilemesi beklenen herhangi bir ilaç henüz klinikte denenmemiştir.

## KAYNAKLAR

1. Adams C; Alzheimer's Disease Research; A game of connect the dots. *Gerontology* 1997; 43:8-19.
2. Amaducci L, Falchini M, Lippi A: Descriptive epidemiology and risk factors for Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1992; 139(suppl):21-25.
3. Borchelt DR, Thinakaran G, Eckman CB, ve ark: Familial Alzheimer's disease-linked presenilin 1 variants elevate Abeta 1-42/1-40 ratio in vitro and in vivo. *Neuron* 1996; 17:1005-1013.
4. Braak H, Braak E: Pathology of Alzheimer's disease, Calne DB (Ed): *Neurodegenerative Diseases*, Saunders, Philadelphia, 1994: 585-613.
5. Cummings JL, Kaufer D: Neuropsychiatric aspect of Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 47:876-883.
6. Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER, ve ark: A double blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. *N. Engl J Med* 1992; 327:1253-1259.
7. Farlow M, Gracon SI, Hershey LA ve ark: A controlled trial of Tacrine in Alzheimer's disease. *JAMA* 1992; 268:2523-2529.
8. Fraser SP, Suh YH, Djamgoz MBA: Ionic effects of the Alzheimer's disease B-amyloid precursor protein and its metabolic fragments. *Trends Neurosci* 117; 20(2):67-72.
9. Geldmacher DS, Whitehouse PJ; Evaluation of Dementia. *N. Engl J Med* 1996; 335(5):330-336.
10. Hardy J: Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trend Neurosci* 1997; 20(4): 154-159.
11. Hofman A, Schulte W, Tanja TA, ve ark: History of dementia and Parkinson's disease in 1st-degree relatives of patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1989; 39:1589-1592.
12. Kawas CH: Epidemiology of Alzheimer's Disease. in: *Dementia Update*. American Academy of Neurology 49th Annual Meeting, April 12-19, 1997 Boston, MA:1997, American Academy of Neurology Press, USA, 1997: 23-38.
13. Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, ve ark: A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271:985-991.
14. Knopman DS, Morris JC: An update on primary drug therapies for Alzheimer Disease? *Arch Neurol* 1997; 54:1406-1409.
15. La i F, Williams RS: A prospective study of Alzheimer disease in Down Syndrome. *Arch Neurol* 1989; 46:849-853.
16. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG; Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: A review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1997; 47:425-432.
17. Mendez M F, Underwood KL, Zander BA ve ark: Risk factors in Alzheimer's disease; A clinicopathologic study. *Neurology* 1992; 42:770-775.
18. Nordberg A: Pharmacological treatment of cognitive dysfunction in dementia disorders. *Acta Neurol Scand* 1996; 168(suppl):87-92.
19. Peterson RC, Graff-Radford N, Knopman D, ve ark: Case studies in Alzheimer's disease: An Interactive media approach. In *Dementia Update*. American Academy of Neurology 49th Annual Meeting, April 12-19, 1997 Boston, MA: 1997, American Academy of Neurology Press, USA, 1997: 1-47.
20. Relkin NR; The clinical utility of Apolipoprotein E genotyping in neurological practice. In; *Dementia Update*. American Academy of Neurology 49th Annual Meeting, April 12-19, 1997 Boston, MA: 1997, American Academy of Neurology Press, USA, 1997:63-75.
21. Riggs JE; Smoking and Alzheimer's disease: Protective effect or differential survival bias? *Lancet* 1993; 342:793-794.
22. Rocca WA, van Duijn CM, Clayton D, ve ark: Maternal age and Alzheimer's disease; A collaborative re-analysis of case-control studies. *International Journal of Epidemiology* 1991; 20:S21-S27.
23. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR; Clinical trials of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43:1609-1611.
24. Rogers SL, Doody R, Mohs R, ve ark; E2020 produces both clinical global and cognitive test improvement in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease: Results of the 30 week phase III trial. *Neurology* 1996; 46:A217,
25. Rossor MN: *The Dementias*. Brady WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (Ed): 2. Baskı, Butterworth-Heinemann, Newton, 1996: 1583-1610.
26. Sano M; Update on treatment of cognitive symptoms in dementia. In: *Dementia Update*. American Academy of Neurology 49th Annual Meeting, April 12-19, 1997 Boston, MA; 1997, American Academy of Neurology Press, USA, 1997: 107-115.
27. Selkoe D J: Neuropathology and molecular biology of Alzheimer Disease. In *Dementia Update*. American Academy of Neurology 49th Annual Meeting, April 12-19, 1997 Boston, MA: 1997, American Academy of Neurology Press, USA, 1997: 39-61.
28. Thal LJ, Schwartz G, Sano M ve ark: A multicenter double-blind study of controlled release physostigmine for the treatment of symptoms secondary to Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 47:1389-1395.
29. Van Duijn CM, Stijnen T, Hofman A: Risk factors for Alzheimer's disease: Overview of the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies. *International Journal of Epidemiology* 1991; 20:S4-S12.
30. Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ ve ark: Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271:992-998.