

Alzheimer병의 약물 치료

이화여자대학교 의과대학 정신과학교실

우 행 원

Drug Therapy in Alzheimer's Disease

Haengwon Woo, M.D.

*Department of Psychiatry, Ewha University,
College of Medicine, Seoul, Korea*

-Abstract-

Neuropathologic investigations of Alzheimer's disease(AD) have shown that cholinergic neuronal loss is seen in the nucleus basalis of Meynert, and activities of choline acetyltransferase and acetylcholine esterase are decreased in the cerebral cortex. These findings led to attempts to correct the deficiency with cholinomimetic agents and those attempts was effective in some patients. However, there have been no pharmacologic agent proved to be successful. Donepezil is the reversible acetylcholine esterase inhibitor with long half-life and high affinity to CNS, and was found to great improvement in cognitive function in clinical trials in Europe and US without compromised hepatotoxicity. The other pathophysiology of AD includes wide range of neurotransmitter imbalances and cortical atrophy, so that combined treatment approach such as cholinergic-serotonergic drug and cholinergic/somatostatinergic drug should be considered.

As a preventive approach, neurotrophic factor, which may delay degenerative process of cholinergic neuron, is clinically valuable when administrated directly into ventricles.

In many cases, amyloid deposits are seen as the distinctive neuropathology of AD, and the presence of amyloid precursor protein gene on chromosome 21 will lead to the gene therapy. As the disease advances, various degrees of neuropsychiatric disturbances become so marked and may be reduced by treatment of associated depression, anxiety, disruptive behaviors, and psychotic symptoms with appropriate psychotropic medications. However, these drugs may make patients confused, requiring reduction or withdrawal of the medication.

Key Words : Alzheimer's disease · Treatment

I. 서 론

Alzheimer병(AD)이란 인지기능이 점차적으로 쇠퇴해지면서 신경 정신의학적 장애를 동반하는

퇴행성 질환이다. 인지기능 장애는 지능, 학습 능력, 기억력, 문제 해결 능력, 지남력, 주의 집중력, 판단력 등의 장애를 말하고, 신경 정신의학적 장애는 불면, 불안, 초조, 우울, 충동성, 적개심, 망상,

환각 등의 증상과 이상 행동 등을 말한다. 다시 말해 AD는 임상적으로 신경 심리학적, 신경 정신의 학적, 신경학적 장애를 나타내면서 병리학적으로는 조직학적, 신경화학적 변화를 보이는 질환이다. 신경생리학적으로 볼 때는 다양한 신경전달물질 체계의 기능 장애가 분자 수준(molecular level), 세포 수준(cellular level)과 기관 수준(organ level)에서 일어난 결과로 생각되며, 특히 콜린성 기저전뇌(basal forebrain)의 기본 생리학 이해가 치료 약물 개발에 크게 기여할 것으로 본다. 따라서 이 질환의 약물 치료는 콜린성 치료에 중점을 두면서 그밖에 AD의 원인으로 연구되고 있는 다른 신경전달물질 즉, 단가아민성, 글루타민성, 신경펩타이드성 물질들과 뇌 기능 활성제, 소염제, 항 amyloid 약물, 신경성장촉진제 및 칼슘통로 차단제 등에 대해 설명하고자 한다.

II. 인지기능 장애의 약물 치료

(1) 콜린성 손상에 대한 약물 치료

AD에서 콜린계의 중요성은 첫째, 중추신경계에 작용하는 항 choline계 약물이나 중추신경계의 choline계 손상은 집중력과 기억력의 장애를 일으키는데 이 장애는 choline계 약물로 호전될 수 있고 둘째, AD 환자들의 부검에서 Meynert 기저핵에 choline계 신경세포의 손실이 보이고 choline acetyltransferase와 acetylcholine esterase의 활성이 감소되었으며 이러한 변화와 환자의 인지기능 장애의 정도가 비례하는 것으로(Perry *et al.*, 1978; Olton & Wenk, 1987) 증명된다. 따라서 중추신경계의 choline계 신경전달물질의 증진이 AD 병의 중요한 치료 전략으로 대두되게 되었다(Bartus *et al.*, 1985).

Choline계의 두 수용체인 nicotine 수용체와 muscarine 수용체는 서로 연합하여 학습과 기억에 관여하는데(Riekkinen *et al.*, 1990), muscarine 수용체 중 M₁ 수용체와 M₃ 수용체가 세포를 활성화하고 해마나 피질에 위치하는 점 등으로 치료의 표적이 되고(Yasuda *et al.*, 1991; Nordberg *et al.*, 1992), AD는 고친화력 nicotine 수용체의 감소와 유관하다고 한다(Yasuda *et al.*, 1991). 뿐만 아니라 choline계 손상은 AD의 신경 심리학적 장애와

신경 정신의학적 장애와도 밀접한 관계가 있는데, 기저핵이 인간의 감정기능과 관계가 있는 변연계 구심로(limbic afferents)와 대뇌 피질의 원심로(cerebral cortex efferents) 사이에 있기 때문이다.

Choline계 손상이 망상전두 부위(reticulofrontal area)에서는 섬망을, 전두엽과 측두엽에서는 정신병적 증상과 초조증, 안와전두엽에서는 충동 조절 장애를, 그리고 내측 전두엽에서는 무감동을 일으키며, 콜린성 치료로 망상이 호전되기도 하고 초조, 무감동, 불안, 억제 불능, 목적없는 행동 장애 등이 콜린 효현제로 호전되었다는 보고가 있다(Cumming, 1997).

① Choline 효현제(Cholinergic agonist)

실험동물에서 choline계 활성을 감소시켰을 때 choline 효현제의 주입이 기억과 학습을 증진시키는 효과가 있었고(Haratounian *et al.*, 1990), 대표적인 약제로는 M₁ 수용체에 작용하는 AF 102B (Fisher *et al.*, 1991), M₂ 수용체에 작용하는 BM-5(Nordstroem, 1983), 비특이적으로 muscarine 수용체에 작용하는 bethanechol (Read *et al.*, 1990)과 oxotremorine (Davis *et al.*, 1987)이 있고, arecoline (Raffaele *et al.*, 1991)은 muscarine 수용체와 nicotine 수용체 모두에 작용한다. 이를 중 arecoline과 AF 102B는 AD의 인지 기능을 향상시킨다는 임상실험 결과가 보고되었고, nicotin은 AD 환자에서 회상 능력을 향상시키거나 우울과 불안을 야기한다고 알려져 있다(Newbouse *et al.*, 1988).

② Cholinesterase 억제제

Choline계의 신경전달을 증진시키는 또 다른 방법으로는 가역적인 cholinesterase 억제제를 투여함으로써 acetylcholine의 불활성화를 막고 수용체에 대한 자극을 연장시키는 것이다. Physostigmine은 일부 환자들에서 인지기능의 일시적인 호전을 가져올 수 있는데 반감기가 짧고 혈액 농도의 개인차가 크며, 부작용이 많다(Marin & Davis, 1995). HP 029 (velnacrine maleate)는 중등도의 임상 증상 향상이 보고되었으나 간장독성이 문제가 되고 있고(Murphy *et al.*, 1991), galanthamine은 반감기가 7시간이라는 장점은 있으나(Thomsen, 1999) 임상적인 결과가 일치되지 않다(Dal-Bianco, 1991).

치료제로서는 처음으로 FDA의 공인을 받은 tetrahydroaminoacridine(tacrine)는 완서한 K통로 차단 작용 및 norepinephrine과 serotonin의 재흡수 차단 작용도 있지만(Nyback, 1988), 부작용으로 복통, 오심, 빈맥, 간장 독성 등이 보고되었다(Marin & Davis, 1995). 무감동 증상은 tacrine에 의해 호전되었다(Cumming & Kaufer, 1996).

가장 최근에 개발된 새로운 piperidine계의 donepezil(Aricept[®])은 가역적 acetylcholinesterase 억제제로 반감기가 70시간으로 1일 1회 복용한다. 오심과 설사와 같은 부작용도 경미하여 1-2일만 지나가면 다시 약물 복용이 가능하다. 중추신경계에 친화력과 흡수가 뛰어나 인지기능 향상이 여러 임상 시험에서 증명되고 있으며 간독성이 없는 이상적인 치매 환자 치료제로 대두되고 있다(Rogers *et al.*, 1996).

③ Acetylcholine 유리 촉진 물질

Acetylcholine 유리 촉진 물질은 신경세포 접합부에서 아세틸콜린 방출을 증가시키는 것으로, cholinesterase 억제제에 의한 독성이나 acetylcholine 효현제에 의한 일시적인 신경전달의 왜곡 없이 신호-반응 비율을 증가시킬 수 있다. Dcup 996(Linopiridine)은 인간에 주입시 뇌파 소견상 각성의 증가가 보고되었다(Saletu *et al.*, 1989).

(2) 단가 아민 약물들

① Noradrenaline계 약물(Noradrenergic drug)

AD 환자에서 noradrenaline이나 dopamine β -hydroxylase의 감소, 청반(locus ceruleus)에서 신경세포의 감소 등이 보고되었으므로(Bondareff *et al.*, 1982; Rossor & Iversen 1986). Noradrenaline계 약물이 시도되었지만 α -adrenaline 수용체 효현제인 clonidine (Mohr *et al.*, 1989)이나 guanfacine (Schlegel *et al.*, 1989)은 AD 환자에서 인지기능이 호전되는 효과는 없었다.

② Serotonin계 약물

AD 환자에서 봉선핵의 신경세포의 소실 및 serotonin 재흡수나 결합 장소의 감소가 보고되었지만(Cross *et al.*, 1986) zimelidine(Cutler *et al.*, 1985), citalopram(Gottfries, 1990)을 AD 환자에 투여했을 때 인지기능은 호전되지 않았다.

③ 병합 치료

AD의 인지 기능 장애에 여러 가지 신경전달물질이 동시에 관련되며 동물 실험에서 norepinephrine과 choline계 손상이 있는 경우 clonidine과 choline양 약물을 함께 주면 효과가 있다는 보고가 있었지만(Haratounian *et al.*, 1990) 반대되는 의견도 있다.

(3) 신경펩타이드

AD에서 somatostatin, neuropeptide Y, 성장 호르몬, corticotropin releasing factor, vasopressin, beta-endorphine, thyrotropin releasing hormone의 감소가 보고됨에 따라 이들 신경펩타이드를 증가시키는 치료법이 시도되었는데, thyrotropin releasing hormone만이 약간의 인지기능 향상 효과를 보였다고 한다(Mellow *et al.*, 1989).

(4) Glutamate

Glutamate는 중요한 흥분성 신경전달물질로 학습과 기억에 중요한 역할을 하는데(Lawlor & Davis, 1992), N-methyl-D-aspartate, quisqualate, kainate 수용체를 통해 작용한다. 몇몇 AD 환자의 부검에서 N-methyl-D-aspartate 수용체 결손이 보고된 이후 glutamate의 치료효과가 연구되었다(Simpson *et al.*, 1988). 그러나 한편으로 glutamate는 N-methyl-D-aspartate와 non-N-methyl-D-aspartate 수용체를 통한 신경 독성 작용도 갖고 있으며 중추신경계의 몇몇 퇴행성 질환의 원인이 되고 신경 기능의 증가가 신경손상을 야기하기도 한다. 따라서 glutamate 치료는 복잡한 수용체 기능을 고려한 뒤에 시행되어야 할 것이다.

Glycine 효현제인 milacemide는 동물실험에서는 학습 증진 효과를 보였으나, 임상 실험에서는 인지기능의 호전은 없이 간독성만 있었고(Pomara, 1991), 동물 실험에서 N-methyl-D-aspartate 결함제를 뇌실내 주입하여 생긴 학습과 기억 장애를 oxiracetam으로 예방할 수 있었다는 보고도 있다(Paoli *et al.*, 1990).

(5) 항산화제와 비타민

아밀로이드베타단백, glutamate, 단가아민 산화 효소의 증가, 기타 다른 독성 과정에 의해 생성된

유리기가 AD에서 증가되므로(Behl *et al.*, 1992) 치료에 항산화제를 시도해 볼 수도 있을 것이다.

Monoamine oxidase-B억제제인 L-deprenyl은 MPP⁺를 감소시킴으로써 인지기능을 호전시키고 (Mangoni *et al.*, 1991), Vitamine E, idebenone는 glutamate와 아밀로이드베타단백 때문에 생기는 신경세포의 사망을 예방해 준다는 보고들이 있다(Behl *et al.*, 1992; Oka *et al.*, 1993). L-deprenyl과 vitamine E는 단독 혹은 병합투여가 AD의 진행을 지연시킬 수 있을지도 모른다.

(6) 면역학적 치료

AD가 면역 기능의 이상이나 염증 반응과 관련된다는 것은 뇌조직에서 glia나 microglia가 증가되었고(Haga *et al.*, 1989; Aisen & Davis, 1994), 노인반과 neurofibrillary tangle내에 세포막 공격성분인 C5-C9이 발견되었으며(McGeer & McGeer, 1992), 또 베타단백이 전통적 보체 경로를 활성화시킨다는 것들이(Rogers *et al.*, 1992) 그 증거들이다. 또한 세포의 중식과 염증 반응의 매개체를 생성하는 cytokine이 AD 환자에서 증가되는 데 cytokine의 하나인 interleukin은 아밀로이드전구단백의 생성을 증가시킨다(Altstiel & Sperber, 1991).

그 외에도 AD 환자의 amyloid protein내에 alpha-2 macroglobulin과 alpha-1 antichymotrypsin이 존재하는 것이 밝혀졌다(Bauer *et al.*, 1991). 임상적인 증거로는 장기간 소염제 치료를 받는 류마チ스성 관절염 환자에서 AD의 이환율이 일반 인구에 비해 낮다는 보고도 있다(McGeer *et al.*, 1992).

Indomethacin(Roger *et al.*, 1993), colchicine, hydroxychloroquine, 스테로이드 등이 치료에 시도되고 있다.

(7) 항아밀로이드 제제

AD는 neurofibrillary tangle과 과도한 세포의 아밀로이드베타단백의 축적이 특징이므로(Robakis *et al.*, 1991) 아밀로이드베타단백의 생성이나 축적을 막는 약물이 치료제가 될 가능성이 있다.

시도되는 약으로는 lysomotropic property를 갖는 colchicine과 hydroxychloroquine(Caporaso *et*

al., 1992), protein kinase C 활성도를 증가시키려는 phorbol dibutyrate과 okadaic acid 그리고 Alzheimer amyloid β/A_4 의 칼슘 통로 활성화를 차단하는 tromethamine이 있다(Buxbaum *et al.*, 1990).

(8) Neurotrophic factors

AD나 다른 신경계의 퇴행성 질환에서 신경세포의 생존을 증진시킬 수 있는 neurotrophic factors가 병태생리나 치료에 중요하다고 시사되고 있다(Vantini, 1992).

신경성장인자를 투여한 결과 기억력이 향상되며 전두엽과 측두엽의 나코틴 결합이나 국소뇌혈류량이 증가되었다는 보고가 있지만 뇌실내 주입에 따른 부작용 및 장기간 투여의 결과를 모른다는 제한점이 있다(Olson *et al.*, 1992).

(9) Chelate화 약물

알루미늄과 신경계의 퇴행성 질환간의 관련성이 보고되고 있으며, 알루미늄의 주입은 choline계에 신경독성효과를 나타낸다(Clayton *et al.*, 1992). 따라서 알루미늄을 감소시키는 chelating desferroxamine mesylate가 AD의 치료제로 시도되고 있으나 효과는 의문시되고 있다(Kruck, 1993).

(10) 칼슘 통로 차단제

칼슘은 신경 전달물질의 합성, 방출, 신경세포의 활동 전압, 수용체 친화력, 기억 저장 등에 중요하며 칼슘 항상성의 손상이 AD를 포함한 신경계의 퇴행성 질환의 병태생리에 매우 중요한 것으로 지적되어 왔다. 또한 저혈당, 저산소증, 신경홍분성 독성 물질의 분비 등의 최종적인 공통 경로가 과도한 칼슘의 유입으로 인한 신경세포의 죽음이라 알려졌고, 칼슘의 유입은 tau에서의 neurofibrillary tangle과 같은 변화와 관련되어 있다(Cheng & Matteson, 1992). 따라서 신경세포로의 과도한 칼슘 유입을 예방하는 칼슘통로 길항제가 치료제로 시도되어 볼만하다. Nimodipine(Tollefson, 1990), nifedipine(Weiss *et al.*, 1990)의 예방적 효과가 보고되었고, 신경성장인자도 과도한 칼슘 유입으로 인한 신경세포의 사망을 예방한다(Cheng & Matteson, 1992).

III. 정신 증상의 약물 치료

(1) 정신병적 증상과 이상 행동의 치료

AD에서 정신병적 증상의 이환율은 30-40%이며, 말기로 갈수록 더 높아지는데(Cumming *et al.*, 1987; Wragg & Jeste, 1989), 피해 망상과 환시가 흔하고(Wragg & Jeste, 1989), 치매의 진행을 빠르게 한다(Lopez *et al.*, 1991). 중등도 이상의 치매를 보이는 환자들에서는 언어적 혹은 물리적 공격성, 초조, 비협조, 홍분, 파괴적 행동 등이 자주 나타난다(Ryden, 1988).

1) 항정신병 약물

AD에서 보이는 망상, 환각, 파괴적 행동이 정신 불열병의 증상과 흡사하므로 항정신병 약물을 사용하게 되는데, 위약에 비해 효과가 좋기는 하지만 소수의 환자에서만 효과를 나타내며(Schneider *et al.*, 1990), 인지기능의 악화를 초래할 수 있고, 추체외로 증상이 나타난다(Devanand *et al.*, 1989). Thioridazine이나 loxapine을 투여받은 정신병적 증상을 동반한 AD 환자들에서 의심과 적개심은 감소했지만, 이는 위약에 의해서도 감소되는 증상이며, 항정신병 약물을 투여받은 환자의 1/3에서만 호전되었다(Barnes *et al.*, 1982).

2) 기타의 약물

① Benzodiazepines

AD 환자들에게 oxazepam, haloperidol, diphenhydramine을 8주간 투여하였더니, 긴장, 홍분, 공격성, 증가된 운동성 등의 증상이 모두 감소되었지만, haloperidol이나 diphenhydramine 보다는 못했고(Cocaro *et al.*, 1990), benzodiazepine을 투여받은 군과 약물 사용을 충단한 집단을 비교한 결과 오히려 투여받지 않은 집단에서 기억력이 더 좋았고 나머지 증상은 유의한 차이가 없었다고 하므로 소수의 환자에서만 short-acting benzodiazepines이 도움이 되며, 나머지 환자는 약물을 끊는게 낫다고 하겠다(Salzman, 1992).

② Buspirone

파괴적 행동을 보이는 AD 환자의 일부에서는 buspirone에 의해 증상이 호전되므로(Hermann & Eryavec, 1993), 보다 철저한 연구가 필요한 듯하다.

③ Serotonin

Trazodone(Simpson & Foster, 1986)와 fluvoxamine(Olaffson *et al.*, 1992)은 우울증이 동반되지 않은 치매 환자에서도 위약에 비해 초조, 불안, 안절부절 등의 증상을 완화시키는 효과가 있다.

④ 항초증 및 항경련 제제

(Antimanic & Anticonvulsant Drug)

양극성장애의 조증기에 보이는 과잉 행동이나 공격적 행동이 AD나 기타 치매 환자에서 보이는 초조 등과 유사한 점이 있어 항초증제를 시도해 볼 만한데, carbamazepine(Marin & Greenwald, 1989)이나 valproate(Mellow *et al.*, 1993)가 효과가 있었다는 입상 보고도 있다.

(2) 우울증과 항우울제

AD 환자에서 홍미 저하, 사고나 집중력의 저하, 무감동증, 정신운동성 지체, 수면 장애 등의 증상이 흔한데 이런 우울증 자체가 인지기능을 더 악화시킬 수 있다(Cohen *et al.*, 1982).

AD에서 동반된 우울증은 삼환계 항우울제(Reifler *et al.*, 1986), 단가아민제제(Jenike, 1985), 전기경련요법(Snow & Wells, 1981)에 반응한다고 한다. 삼환계 항우울제는 인지기능의 호전 없이 우울한 기분, 일상 생활동작을 증가시킨다(Reifler *et al.*, 1989). 환자들에서 단가아민 산화효소가 증가되어 있는 것이 단가아민 산화효소 억제제 사용의 근거가 되며, choline성 부작용이 적다는 장점이 있지만 음식 제한이 필요하다(Jenike, 1985).

최근에 개발된 venlafaxine은 choline 수용체나 noradrenaline 수용체에 영향은 미치지 않으면서 noradrenaline과 serotin의 재흡수를 모두 차단시키는 항우울제로 비치매성 노인 우울증 환자에서 choline성 부작용이나 저혈압을 유발시키지 않아 매우 좋은 항우울제로 부상했다(Cantu *et al.*, 1994; Cusack *et al.*, 1994).

IV. 결 론

AD에서 많은 약물들이 AD에 대한 치료제로 연구되었으나 아직까지 효과가 뚜렷이 입증된 약물은 없다. 다만 이 질환에서 인지기능 장애가 주로 대뇌 기저부의 choline성 신경세포의 손상에

의해 기인된 것이라는 가설과 함께 여러 가지 기전을 갖는 choline성 약물들이 개발되었고 일부에서는 다소간의 효과가 입증되기도 하였다. 최근에는 수용체 특이성이 높고 반감기가 길며 투여방법이 간단한 이상적인 약물로 donepezil이 개발되어 유럽과 미국에서 사용하고 있으므로 기대를 걸어 볼 만하다.

또한 현재 진행중인 연구의 방향에 비추어 볼 때 새로운 치료법으로 가능성 있는 방법은 여러 신경전달물질에 작용하는 약물의 병합 치료, 신경성장요소 및 유전공학적 치료 등을 들 수 있다. 즉, choline성 신경세포 외에도 다양한 신경전달물질의 이상이나 뇌 피질 위축 등이 보고됨에 따라 AD의 병태생리는 한 가지 신경 전달물질이나 뇌의 일부분에 국한된 것이 아니라 비특이적으로 광범위한 뇌 영역과 신경전달물질을 포함할 것이라고 생각되고 있다. 따라서 choline성/serotonin성, choline성/somatostatin성 약물의 병합 치료가 시도된다. 신경세포의 재생 능력이 낮다는 것을 고려하여 최근에는 퇴행성 경과를 지연시키는 방법이 임상에 더 필요하다고 여겨지고 있다. 이러한 역할을 하는 것의 하나가 신경성장요소이다. 신경성장요소는 동물 실험에서 수술후 발생하는 choline성 신경세포의 변성을 보호하는 효과가 입증되었으며, choline성 신경세포의 성장, 재생 및 유지에 필수적인 단백질이다. 아직까지는 직접 뇌 실내로 투여해야 하는 방법상의 문제가 있으나 이런 문제점이 해결된다면 새로운 치료 방법으로 등장하게 될 것이다. 근래 AD를 일으키는 유전자가 21번 염색체에 존재한다는 것이 확인되었고, 중요한 신경계 병변의 하나인 beta-아밀로이드 단백의 유전자를 규명하려는 연구들이 활발하므로 이 질환에 대한 유전자 치료가 가능한 날이 멀지 않았을 것이라 기대해 본다.

AD에서 인지 기능 장애 외에 여러 행동 장애의 이환율이 높고 환자 치료에 중요한 영향을 미치는데도 불구하고 특별한 약물 치료가 아직까지 개발되지 못하고 있다. AD에서 보이는 정신병적 증상이나 과민적 행동, 우울 증상이 우울증이나 정신분열증에서 보이는 증상과 유사하다고 하여 비슷한 방법의 치료가 시도되었으나 반응 정도나 부작용의 출현 등이 달랐다.

참 고 문 헌

- Aisen PS, Davis KL : Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease ; implications for therapy. *Am J Psychiatry* 1994 ; 151 : 1105-1113
- Altstiel L, Sperber K : Cytokines in Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1991 ; 15 : 481-495
- Barnes R, Veith R, Okimoto : Efficacy of antipsychotic medications in behaviorally disturbed dementia patients. *Am J Psychiatry* 1982 ; 139:1170-1174
- Bartus RT, Deam RL, Pontecorvo MJ : The cholinergic hypothesis ; A historical overview, current perspective and future directions. *Am NY Acad Sci* 1985 ; 444 : 332-358
- Bauer J, Strauss S, Schreiter - Gasser U : Interleukin-6 and α -2-macroglobulin indicate an acute phase response in Alzheimer's diseases. *FEBS Lett* 1991 ; 285 : 111-114
- Behl C, Davis J, Cole GM : Vitamin E protects nerve cells from amyloid β protein toxicity. *Biochen Biophys Res Common* 1992 ; 186 : 944-950
- Bondareff W, Mountjoy CQ, Roth M : Loss of neurons of origin of the adrenergic projection to cerebral cortex nucleus locus coeruleus in senile dementia. *Neurology* 1982 ; 32 : 164-168
- Buxbaum JD, Gandy SE, Cicchetti P : Processing of Alzheimer β /A4 amyloid precursor protein ; Modulation by agents that regulate protein phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 6003-6006
- Cantu TC, Korek JS, Romanoski AJ : Focus on Venlafaxine ; A new option for the treatment of depression. *Hosp Formul* 1994 ; 29 : 25
- Caporaso GL, Gancy SE, Buxbaum JD : Chloroquine inhibits intracellular degradation but not secretion of Alzheimer β /A4 amyloid

- precursor protein. *Proc Natl Sci USA* 1992 ; 89 : 2252-2256
- Cheng B, Matteson MP : Glucose deprivation elicits neurofibrillary tangle-like antigenic changes in hippocampal neurons ; Prevention by NGF and BFGF. *Exp Neurol.* 1992 ; 117 : 114-123
- Clayton RM, Sedowofia SKA, Rankin JM : A long term effect of aluminum in the fetal mouse brain. *Life Sci* 1992 ; 51 : 1921-1928
- Coccaro EF, Zembishlany E, Thorne A : Pharmacologic treatment of noncognitive behavioral disturbance in elderly demented patients. *Am J Psychiatry* 1990 ; 147 : 1640-1645
- Cohen RM, Weingartner HW, Smallberg A : Efforts and cognition in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1982 ; 39 : 593-597
- Cross AJ, Crow TJ, Ferrier IN : The selectivity of the reduction of serotonin S₂ receptors in Alzheimer type dementia. *Neurobiol Aging* 1986 ; 7 : 3-7
- Cumming JL, Kaufer D : Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease. *Neurology* 1996 ; 47 : 816-833
- Cumming JL : Cholinergic basis for behavioral changes in Alzheimer's disease, Alzheimer's disease management, Algorhythmic strategies for diagnosis and treatment, *American Psychiatric Association 50th Annual Meeting*, 1997
- Cumming JL, Miller B, Hill MA : Neuropsychiatric aspects of multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 1987 ; 44 : 389-393
- Cusack B, Nelson AR, Chelson E : Binding of antidepressants to human Brain receptors : Focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology* 1994 ; 114 : 559
- Culter NR, Haxby J, Kay AD : Evaluation of zimelidine in Alzheimer's disease ; Cognitive and biochemical measures. *Arch Neurol* 1985 ; 42 : 744-748
- Dal-Bianco P, Maly J, Wober C et al : Galanthamine treatment in Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl* 1991 ; 33 : 59-63
- Davis KL, Hollander E, Davidson M : Induction of depression with oxotremorine in Alzheimer's disease patients. *Am J Psychiatry* 1987 ; 4 : 1-4
- Devanand DP, Sackeim HA, Brown RP : A pilot study of haloperidol treatment of psychosis and behavioral disturbance in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* ; 1989 46 : 854-857
- Fisher A, Brandeis R, Karton I : (\pm)-cis-2Methyl-Spiro(1,3-oxathiolane-5,3'), guinuclidine, an M1 selective cholinergic agonist, attenuates cognitive dysfunctions in an animal model of Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther* 1991 ; 257 : 392-403
- Funk KF, Schmidt J : Cholinergic effects of nootropics. *Biomed Biochem Act* 1988 ; 47 : 417-425
- Gottfries CG : Disturbance of the 5-hydroxytryptamine metabolism in brains from patients with Alzheimer's dementia. *J Neural Trasm Suppl* 1990 ; 30 : 33-43
- Haga S, Akai K, Ishii T : Demonstration of microglial cells in and around senile neuritic plaques in the Alzheimer's brain ; and immunohistochemical study using a novel monoclonal antibody. *Acta Neuropathol* 1989 ; 77 : 569-575
- Haratounian V, Kanof PD, Tsuboyama G : Restoration cholinomimetic activity by clonidine in cholinergic plus adrenergic lesioned rats. *Brain Res* 1990 ; 507 : 261-266
- Hermann N, Eryavec G : Buspirone in the management of agitation and aggression associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 1993 ; 1 : 249-253
- Hollister LE, Yesavage J : Eroloid mesylates for senile dementias ; Unanswered questions.

- Ann Intern Med* 1984 ; 100 : 894-898
- Jenike MA : Monoamine oxidase inhibitors as treatment for depressed patients with primary degenerative dementia Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1985 ; 162 : 763-764
- Kruck TPA : Aluminum in Alzheimer's disease. Is there a link? *Nature* 1993 ; 363 : 119
- Lawlor Ba, Davis KL : Does modulation of glutamatergic function represent a viable therapeutic strategy in Alzheimer's disease? *Biol Psychiatry* 1992 ; 31 : 337-350
- Lopez UL, Becker JT, Brenner RP : Alzheimer's disease with delusions and hallucinations : Neurophysiological electroencephalographic correlates. *Neurology* 1991 ; 41 : 906-912
- Mangoni A, Grassi MP, Frattola L : Effects of a MAO-B inhibitor in the treatment of Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 1991 ; 312 : 100-107
- Marin DB, Greenwald BS : Carbamazepine for aggressive agitation in demented patients. *Am J Psychiatry* 1989 ; 46 : 805
- Marin DB and Davis KL : Experimental therapeutics, cholinesterase inhibitors. *Psychopharmacology* : The 4th generation of progress. Raven Press. New York, 1995, p 1419
- McGeer PL, McGeer EG, Rogers J : Does antiinflammatory treatment protect against Alzheimer's disease? In : Khachaturian ZS, Blass JP. eds. *Alzheimer's disease : New treatment strategies*. New York, Marcel Dekker, 1992, pp 165-171
- McGeer PL, McGeer EG : Complement proteins and complement inhibitors in Alzheimer's disease. *Res Immunol* 1992 ; 143 : 621-624
- Mellow AM, Solano-Lopez C, Davis S : Sodium valproate in the treatment of behavioral disturbance in dementia. *J Geria Psychiatry Neur* 1993 ; 6 : 28-32
- Mellow AM, Sunderland T, Cohen RM : Acute effects on high-dose thyrotropin releasing hormone infusions in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology* 1989 ; 98 : 403-407
- Mohr E, Schlegel J, Fabbrini G : Clonidine treatment of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1989 ; 46 : 376-378
- Murphy MF, Hardiman ST, Nash RJ : Evaluation of HP029 velnacrine meleate in Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sc* 1991 ; 253-262
- Newhouse PA, Sunderland T, Tariot PN : Intravenous nicotine in Alzheimer's disease ; a pilot study. *Psychopharmacology* 1989 ; 95 : 171-175
- Nordberg A, Alafuxoff I, Winblad B : Nicotinic and muscarinic subtypes in the human brain ; Changes with aging and dementia. *J Neurose Res* 1992 ; 103-111
- Nordstroem O, Alberts P, Westlind A : Presynaptic antagonist - postsynaptic agonist at muscarinic cholinergic synapses. *Mol Pharmacol* 1983 ; 24 : 1-5
- Nyback H, Ohman G, Nordgren J : Preliminary experiences and results with THA for the amelioration of symptoms of Alzheimer's disease. In Giacobini E, Becker R eds : *Current research in Alzheimer therapy*. New York, Taylor Francis, 1988, pp 231-236
- Oka A, Belliveau MF, Rosenberg PA : Vulnerability of oligodendroglia to glutamate Pharmacology. Mechanisms and prevention. *J Neurosc* 1993 ; 13 : 1441-1453
- Olaffson K, Jorgensen S, Jensen HV : Fluvoxamine in the treatment of demented elderly patients : a double-bind, placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1992 ; 85 : 453-456
- Olson L, Nordberg A, Von Holst H : Nerve growth factor affects C-nicotine binding, blood flow, EEG and verbal episodic memory in and Alzheimer patient. *J Neurol Transm* 1992 ; 4 : 79-95
- Olton DS, Wenk GL : Dementia; Animal model

- of the cognitive impairments produced by degeneration of the basal forebrain cholinergic system. In : Meltzer HY ed. *Psychopharmacology* : the third generation of progress, New York, Raven Press, 1987, pp 941-953
- Paoli F, Spignili G, Pepeu G : Oxiracetam and D-pyroglutamic acid antagonize a disruption of passive avoidance behavior induced by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist 2-amino-5-phosphonovalerate. *Psychopharmacology* 1990 ; 100 : 130-131
- Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G : Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br Med J* 1978 ; 2 : 1457-1459
- Pomara N, Mendels J, Lewitt PA : Multicenter trial of milacemide in the treatment of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry suppl* 1991 ; 29 : 718
- Raffaele KC, Berardi A, Morris P : Effects of acute infusion of the muscarinic cholinergic agonist arecoline on verbal and visuospatial function in dementia of the Alzheimer's type. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1991 ; 15 : 643-648
- Read SL, Frazee J, Shapira J : Intracerebroventricular bethanechol for Alzheimer's disease - Variable dose-related responses. *Arch Neurol* 1990 ; 47 : 1025-1039
- Reifler BV, Larson E, Teri L : Alzheimer's disease and depression. *J Am Geriatr Soc* 1986 ; 14 : 855-859
- Reifler BV, Teri L, Raskind M : Double-blind trial of imipramine in Alzheimer's disease patients with and without depression. *Am J Psychiatry* 1989 ; 146 : 45-49
- Riekkinen P Jr, Sirvio J, Aaltonen M : Effects of concurrent manipulations of nicotinic and muscarinic receptors on spatial and passive avoidance learning. *Pharmacol Biochem Behav* 1990 ; 37 : 405-410
- Robakis NK, Anderson JP, Lawrence MR : Expression of the Alzheimer amyloid precursor in brain tissue and effects of NGF and EGF on its metabolism. *Clinical Neuropharmacol* 1991 ; 14 suppl : 15-23
- Rogers J, Kirby LC, Hempleman Sr : Clinical trial of indometacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993 ; 43 : 1609-1611
- Rogers J, Schultz J, Brachova L : Complement activation and β -amyloid-mediated neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Res Immunol* 1992 ; 143 : 623-630
- Rogers SL, Doody R, Mohs R : F2020 produces both clinical global and cognitive test improvement in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease : results of a 30-week phase III trial. *Neurology* 1996 ; 46 : Abstract S14
- Rogers SL, Friedhoff LT, the Donepezil Study group : The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease - results of a US multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia* 1996 ; 7 : 293-303
- Rosser M, Iversen LL : Non-cholinergic neurotransmitter abnormalities in Alzheimer's disease. *Br Med Bull* 1986 ; 42 : 70-74
- Ryden MB : Aggressive behavior in persons with dementia who live in the community. *Alzheimer's Dis Assoc Disord* 1988 ; 2 : 342-355
- Saletu B, Darragh A, Salmon P : EEG brain mapping in evaluating the time course of the central action of DUP 996 : a New acetylcholine release drug. *Br J Clin Pharmacol* 1989 ; 28 : 1-16
- Salzman C, Fisher J, Nobel K : Cognitive improvement following benzodiazepine discontinuation in elderly nursing home residents. *Int J Geriatr Psychiatry* 1992 ; 7 : 89-93

- Schlegel J, Mohr E, Williams J : Guanfacine treatment of Alzheimer's disease. *Clin Neuropharmacol* 1989 ; 12 : 124-128
- Schneider LS, Olin JT, Pawluczyk S : A Double-blind crossover pilot study of L-deprenyl Selegiline combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1993 ; 150 : 21-23
- Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA : A meta-analysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc* 1990 ; 38 : 553-563
- Simpson DM, Foster D : Improvement in originally disturbed behavior with trazodone treatment. *J Clin Psychiatry* 1986 ; 47 : 191-193
- Simpson MDC, Royston MC, Denkin JFW : Regional changes in [H] D-aspartate and [H] TCP binding sites in Alzheimer's disease brains. *Brain Res* 1988 ; 462 : 850-852
- Snow SS, Wells CE : Case studies in neuropsychiatry ; diagnosis and treatment of coexistent dementia and depression. *J Clin Psychiatry* 1981 ; 42 : 11 : 439-441
- Sunderland T, Molchan S, Lawlor B : A strategy of "combination chemotherapy" in Alzheimer's disease ; Rationale and preliminary results with physostigmine plus deprenyl. *Int Psychogeriatr* 1992 ; 48 : 755-761
- Thomson T, Bickel U, Fischer JP : Galanthamine hydrobromide in a long-term treatment of Alzheimer's disease. *Dementia* 1990 ; 1 : 46-51
- Tollefson GD : Short-term effects of the calcium channel blocker nimodipine Bay-e 9736 in the management of primary degenerative dementia. *Biol Psychiatry* 1990 ; 27 : 1133-1142
- Vantini G : The pharmacological potential of neurotrophins : a perspective. *Psychoneuroendocrinology* 1992 ; 17 : 401-410
- Waragg RE, Jeste DV : Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1989 ; 146 : 557-587
- Weiss JH, Hartley DM, Koh J : The calcium channel blocker nifedipine attenuates slow excitatory amino acid neurotoxicity. *Science* 1990 ; 247 : 1474-1477
- Yasuda RP, Ciesla W, Flores LR, et al : Development of antisera selective for M4 and M5 muscarinic cholinergic receptors : distribution of M4 and M5 receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1993 ; 43 : 149-157