

Alzheimer Hastalığının İlaçla Tedavisi

Nevzat YÜKSEL*

ÖZET

Alzheimer hastalığı en sık görülen demans nedenidir. Nedenleri de tam olarak bilinmemektedir. Etkin bir tedavisi de yoktur. Ancak bazı yöntemler belirtileri azaltabilmekte ve hastaların yaşam kalitesini arttırabilmektedir.

Alzheimer hastalığı'nda bazı beyin bölgelerinde asetil kolin yetersizliğinin saptanması bu nörotransmitterin seviyesinin artırılması veya kolinesterazın inhibisyonunun hastalığı tedavi edeceği görüşüne neden olmuştur.

Bu grupta ilk ilaç takrindir. Bir ölçüde hastalara yardımcı olmakla birlikte karaciğer enzimlerini önemli ölçüde yükseltmektedir. Metrifonat da diğer bir kolin esteraz inhibitörü olup yan etkileri göreceli olarak daha azdır. Rivastigmin bilişsel işlevleri önemli ölçüde düzeltmektedir.

Östrojen Alzheimer hastalığını önlemekte, geciktirmekte ve tedavi etmektedir. Menapoz sonrası östrojen alan kadınlarda Alzheimer hastalığı olasılığı almaktadır. Non steroid antiinflamatuar ilaçlar da benzer etkide bulunmaktadır. Antioksidanlar ve ginko biloba diğer seçeneklerdir. Bu yöntemler birlikte kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer hastalığı, takrin, rivastigmin, donepezil, metrifonat

KLİNİK PSİKİYATRİ 2000;3:137-141

SUMMARY

Psychopharmacological Treatment of Alzheimer's Disease

Alzheimer's disease is the most common form of dementia. Because of its causes are not well understood, there is no cure.

* Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ANKARA

But some kinds of treatments are available to improve the quality of life for patients.

It was discovered that patients with Alzheimer's disease, at some brain regions acetylcholine is lacking. This is why, some scientists think that either increasing acetylcholine or inhibiting cholinesterase might help the treatment of Alzheimer's Disease.

Tacrine may help somewhat but only for a minority of people with Alzheimer's Disease. However, it substantially increases levels of liver enzymes. Donepezil is another cholinesterase inhibitor. It only affects acetylcholine in the brain. Metrifonate has fewer side effects. Rivastigmine shows significant cognitive improvements.

Female sex hormone estrogens, prevents, delays, treats Alzheimer's disease. Several studies show that women who take estrogens after menopause have low incidence Alzheimer's disease.

Some studies show that people, who take nonsteroid anti-inflammatory agents, have low rates of Alzheimer's disease. These drugs together with antioxidants and ginkgo biloba are the other treatment choices. These treatments can be combined.

Key Words: Alzheimer's disease, tacrine, rivastigmine, donepezil, metrifonate.

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçları üç temel gruba ayırabiliriz:

1. Merkezi kolinerjik etkili ilaçlar.

a- Kolin esteraz inhibitörleri

• Yalancı geri dönüşlüler

- Karbamatlar (rivastigmin)

- Geri dönüşlü olanlar
 - Takrin
 - Donepezil
- Geri dönüşsüz olanlar
 - Organo fosfor bileşikleri (metrifonat)

b- Muskarinik ve nikotinik agonistler

- Xanomelin
- Milamelin

2. Nörotoksik maddelerin inhibisyonu

- E vitamini
- Monoamin oksidaz inhibitörleri (selegilin)

3. Diğerleri

- Estrojen
- Non-steroid-antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID)
- Antidepresanlar

Kolinerjik nöral iletimin bellek ve diğer bilişsel işlevlerde işe karıştığı bilinmektedir. Örneğin skopolaminle kolinerjik iletimin inhibisyonu belleği olumsuz yönde etkiler. Bunun tersine asetil kolin yıkımının enzim inhibisyonu ile durdurulması veya kolinerjik agonistlerin verilmesi belleği olumlu yönde etkilemektedir. Bunun yanında kolin esteraz inhibitörlerinin nikotinik ve muskarinik reseptörlerin uyarılması yolu ile de nöral koruyucu etki yaptığı ileri sürülmektedir. Nörotrofik rejenerasyon bu şekilde artar. Bu etkileri ile amiloid prekürsör protein (APP) ve β amiloid oluşumunu da düzenler. Ancak Alzheimer hastalığında tek bozukluk kolinerjik yetersizlik değildir. Bu nedenle kolinerjik iletimin artırılması tek başına yeterli olmamakta, bu grup ilaçların etkinliği sınırlı kalmaktadır (Davis 1998, Small 1998, Whitehouse 1998).

Asetil kolin öncüllerinden en fazla lesitin denenmiştir. Preklinik çalışmalarda lesitin beyin asetil kolin düzeyini arttırdığı görülmüştür. Ancak bu gözlemler daha sonra doğrulanmamıştır.

Kolinerjik iletiyi arttırmanın asetil kolin esterazın inhibisyonu dışında etkin bir yolu bilinmemektedir. Bu amaçla başlangıçta fizostigmin denenmiştir. Bu ilacın Alzheimer hastalığındaki etkinliği birçok araştırmacı tarafından doğrulanmıştır. Ancak yarı ömrünün çok kısa (20 dak- 2 saat) olması kullanımını sınırlamaktadır. Ayrıca bilişsel işlevleri düzelten

dozlarda gastrointestinal sistem yan etkileri de sık olarak izlenmektedir (Davis 1998, Doraiswamy ve ark. 1998, Duncan ve Siegal 1998, Windblad 1998).

KOLİN ESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

Rivastigmin

Rivastigmin fenil karbamat yapısında asetil kolin esteraz inhibitörüdür. Enzime esterik bölgesinden bağlanır. Buradan da çok yavaş ayrılır. Bu özelliği ile yalancı geri dönüşlü inhibisyona neden olduğu kabul edilir. Oral kullanımla hızla merkezi sinir sistemine geçer. Rivastigminin etkisi büyük ölçüde merkezi sinir sistemindedir. Periferik etkileri klinik açıdan önemli bir etki oluşturmaz.

Rivastigmin kortikal ve hipokampal alanlardaki asetilkolin esterazı beynin diğer bölgelerine göre daha fazla inhibe etmektedir. Ek olarak bütiril kolin esterazı da inhibe eder. Bu özelliği ile rivastigmin solunum ve ekstrapiramidal sistem yan etkilerine yol açmadan özgül olarak bellek bozukluklarını düzeltir.

Bilindiği gibi asetil kolin esterazın insanda birden fazla formu bulunmaktadır. Bunlardan en önemli olan iki tanesi G1 ve G4'dür. Alzheimer hastalığı olgularında G1 göreceli olarak artar. Rivastigmin tercihen G1 formunu inhibe etmektedir. G1 korteks ve hipokampusu daha fazla bulunmaktadır. G1 formunu tercihli olarak inhibe etmesi etkisinin hipokampus ve kortekste seçici olduğunu düşündürmektedir. Bu bölgenin bellek ve öğrenmede önemi bilinmektedir (Anand 1998).

Plazmada yarı ömrü dozla değişebilmekle birlikte bir saat kadardır. Ancak enzim inhibisyonu yaklaşık 10 saat kadar sürer. Bu özelliği günde iki kez kullanımına izin verir. Klinik etkilerine tolerans gelişmez. Oral uygulamanın ardından hızla ve tamamen emilir. En yüksek plazma düzeyine bir saatte ulaşır. Yemeklerde alınması doz konsantrasyon eğrisinde eğri altında kalan alanı yaklaşık %30 kadar arttırır. Yaşlılarda plazma yarı ömrünün bir miktar artması beklenir. Kullanım dozu etki ve toleransa göre ayarlandığından bu durum sorun olmaz. Ancak bu artış klinik açıdan önemsiz ölçülerdedir. Dozla biyoyararlanımı doza göre beklenenden daha fazla artar. Besinlerle alınması emilimini orta düzeyde arttırmaktadır. Plazma proteinlerine yaklaşık %40 gibi düşük oranlarda bağlanır. Merkezi sinir sistemine hızla geçer.

Metabolizması da asetil kolin esterazın yıkımına bağlıdır. Yıkım ürünü böbrekler yolu ile hızla atılır.

Dekarbamile yıkım ürünleri n-metilasyon ve/veya sülfü konjugasyonuna uğrar. Karaciğer mikrozomal enzimlerinin rivastigmin metabolizmasındaki rolü minimal ölçülerdedir. Bu onun etkileşme olasılığını önemli ölçüde azaltır. Bu özelliği ile diğer ilaçlara kıyasla yaşlılarda daha güvenilir olduğunu söyleyebiliriz. Karaciğer hastalarında metabolizması azalır. Böbrek hastalarında atılım yavaşlayabilir. Ancak doz hastanın toleransına göre ayarlandığından bunun sorun olmayacağı kabul edilmektedir.

Klinik kullanımda doz her hastaya göre özel olarak ayarlanmalıdır. Alzheimer hastalığında olguların önemli bir bölümünde ilerlemeyi durdurmaktadır. Yine önemli bir bölümünde klinik açıdan önemli düzelmeler saptanmaktadır. Düzeltme genel bilişsel işlevler, günlük yaşam aktiviteleri ve global işlevler açısından olmaktadır. Avrupa ve ABD'de toplam 45 merkezde yürütülen çok merkezli bir çalışmada orta ve hafif düzeyde Alzheimer hastalığı olan olgularda çift kör plasebo kontrollü olarak rivastigminin etkinliği araştırılmıştır. Plasebo grubunda kötüleşme olurken ilaç grubunda belirgin olarak düzeltme saptanmıştır. Yüksek doz ilaç alan hasta grubunda düzeltme daha belirgin olmuştur. Benzer bir çalışmada 45-89 yaşları arasında (ortalama 74.5) hafif veya orta düzeyde Alzheimer hastalığı olan toplam 699 hasta rastgele yöntemle üç gruba ayrılmıştır. Bir gruba 1-4 mg (ortalama 3.5 mg /gün), ikinci gruba 6-12 mg (ortalama 9.7 mg/gün), üçüncü gruba ise plasebo uygulanmıştır. Çalışmayı olguların %78'i tamamlamıştır. Hem düşük hem de yüksek doz ilaç alan grupta bilişsel işlevler, global işlevler ve hastalığın şiddeti anlamlı ölçüde düzelmiştir. İlaç grubunda mortalite olasılığı, önemli yan etkiler, labaratuvar parametreleri, EKG ve kardiyovasküler sistemle ilgili olarak önemli bir sorun yaşanmamıştır. Plasebo grubunda ise kötüleşme olmuştur (Rösler ve ark. 1999, Schneider 1998).

Yan etkileri büyük ölçüde dozla bağlantılı olup asetil kolin esteraz inhibisyonuna bağlıdır. Bulantı ve kusma en sık izlenen yan etkileridir. Baş ağrısı daha azdır. Ciddi bir yan etkisi ise yoktur. Yan etki nedeni ile tedaviyi bırakanların oranı ileri derecede düşüktür. Yemek sırasında almak yan etkileri kontrol için sıklıkla yeterli olmaktadır. Bazı olgularda kilo kaybı olabilmektedir. Organ toksisitesine neden olmaz. Labaratuvar parametrelerini de etkilememektedir.

Ciddi bir etkileşim olmamakla birlikte kolinerjik sistemi etkileyen ilaçlarla etkileşmesi beklenebilir.

Genel olarak günde iki kez 1.5 mg (3 mg/gün) ile başlanması önerilir. Hastanın toleransına göre doz iki haftada arttırılarak uygun doz bulunur. Tedavinin bir aşamasında tolerans sorunu yaşandığında doz artırımını ertelemek uygun bir çözüm olabilir. Önerilen en yüksek doz günde iki kez 6 mg'dır (12 mg/gün).

Ülkemizde Exelon adıyla 1.5, 3, 4.5 ve 6 mg'lık kapsüller şeklinde pazarlanmaktadır.

Takrin

Merkezi ve periferik etkili geri dönüşlü kolin esteraz inhibitörüdür. Etki süresi 4-6 saattir. Etkisi özgül değildir. Asetil kolin esteraz yanında butiril kolin esteraz ve diğer kolin esterazları da inhibe eder. Takrinin yüksek dozlarının Alzheimer hastalığında orta derecede etkin olduğunda birleşmektedir. %28 olguda asemptomatik ve geri dönüşlü, transaminaz yüksekliğine neden olur. Hepatotoksitesisi ve gastrointestinal yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle tedavinin ilk 16 haftasında haftada bir karaciğer işlev testlerine bakılmalıdır. Enzimlerin yükseldiği olgularda ilaç kesilmelidir. Alzheimer hastalığı olgularında davranışsal sorunları da olumlu etkilemektedir.

Bireysel doz ayarlaması gerekir. 80-160 mg arasında kullanılır. Etkinliği büyük ölçüde doza bağlıdır.

Bulantı, kusma, diare (%16) gibi gastrointestinal sistem yan etkileri büyük ölçüde asetil kolin fazlalığına bağlıdır.

Teofilin, simetidin ve warfarin ile etkileşir. Ülkemizde bulunmamaktadır.

Donepezil

Piperidin yapısında bir asetil kolin esteraz inhibitörüdür. Diğerlerine göre daha seçici etki göstermektedir.

Kolin esterazı seçici ve geri dönüşlü olarak inhibe eder. Merkezi etkisi daha fazladır. Karaciğerde metabolize olur. Plazma en yüksek düzeyine oral alımının ardından 3 saatte ulaşır. Plazma proteinlerine %96 oranında bağlanır. Terapötik dozlarda lineer farmakokinetiği vardır. Yarı ömrü 70 saat kadar olup günde tek doz kullanıma izin vermektedir. 5 ve 10 mg'lık dozlarının etkinliği gösterilmiştir. Bu dozlarda %60-90 oranında asetil kolin esterazı inhibe etmektedir. 10 mg en yüksek dozu olup 5 mg'a göre bir üstünlüğü saptanmamıştır. Ancak yanıt alınamayan olgularda 10 mg'lık dozun denenmesinde yarar görülmektedir. 10

mg'lık dozda gastrointestinal sistem yan etkileri artmaktadır. 5 mg dozunda yan etkileri önemsizdir. Merkezi sinir sistemi asetil kolin esterazlarına yüksek oranda özgül olması bir üstünlüğüdür. Butiril kolin esterazları çok az etkiler. Bu özelliği ile takrin ve fizostigmininden ayrılır. Yan etkileri de buna bağlı olarak daha azdır. Donepezil bilişsel bozuklukları düzeltmesi yanında davranışsal belirtileri düzeltmektedir. Nadiyen davranışsal sorunlar artabilmektedir. Böbrek ve karaciğer hastalıkları metabolizmasını bozmaktadır.

Klinik araştırmalarda Alzheimer hastalığında ilerlemeyi durdurduğu, bilişsel işlevleri önemli ölçüde düzelttiği gösterilmiştir.

Donepezile bağlı kuşku içerikli sanrılar ve saldırganlık gösteren olgular yayınlanmıştır (Bauman ve Pinner 1998, Raskind 1998, Wengel ve ark. 1998).

Donepezil P450 enzim sistemi ile ve glukronizasyonla metabolize olur. İlgili enzimler ise 2D6 ve 3A4'dür. Bu enzimleri indükleyen ve inhibe eden ilaçlarla etkileşmesi beklenir.

Önemli yan etkileri periferik kolinerjik etkileri ile ilgilidir. %10-20 olguda bulantı, kusma ve ishal olmaktadır. Aynı nedenle asit salgısı da artar. Ülser gelişimi yönünden dikkatli olunmalıdır. Bunlara ek olarak uyku sorunları, yorgunluk, adeste krampları, nazal konjesyon, soğuk algınlığı belirtileri ve anoreksi de izlenir. Yan etkileri 5 mg dozunda plasebodan önemli ölçüde farklı değildir. Yan etkiler dozla artar.

Ülkemizde Aricept adıyla 5 mg'lık kapsüller şeklinde pazarlanmaktadır.

Metrifonat

Şistozomiasis için 1962'den beri kullanılmaktadır. Organofosfor yapısındadır. Kısmen seçici bir kolinesteraz inhibitörüdür. Doz titrasyonu gerektirmez. Bu ilaç beyine kolayca geçmektedir. Doza bağlı olarak kolin esterazı inhibe eder. Yan etkileri diğerlerine göre daha azdır. Bilişsel bozukluklar yanında davranışsal sorunlar üzerinde de olumlu etki yapmaktadır. Lineer bir farmakodinamiği olup 40-300 mg/gün dozunda kullanılmaktadır (Tariot 1998).

DİĞERLERİ

Galantamin, eptastigmin gelişim aşamasındadır (Tune ve Sunderland 1998).

Muskarinik ve nikotinik agonistler

Kolin esteraz inhibitörlerinde bradikardilerde artış

olur. Mide asit salgısı artar. Bronşiyal salgıyı arttırabilir. Süksinil kolin ve diğer kolinerjik ilaçların etkisini potansiyalize eder, antikolinerjiklerin etkisini ise azaltırlar. Bu sakıncalar nedeniyle muskarinik ve nikotinik kolinerjik agonistlerin Alzheimer hastalığında diğer bir seçenek olabileceği düşünülmektedir. Bu ilaçların M₂ muskarinik otoreseptörlerin inhibisyonunun uyarılmasından kaçınılabilmesi nedeni ile daha avantajlı olduğu ileri sürülmüştür. Ancak bu grup ilaçlar henüz araştırma aşamasındadır.

Nörotoksik maddelerin inhibisyonu

Oksidatif metabolizma sırasında oluşan serbest radikallerin Alzheimer hastalığındaki nörodejenerasyona neden olduğu ileri sürülmektedir. Bilindiği gibi beyin oksidatif strese ileri derecede duyarlıdır. Böyle bir durumda DNA bozulmaları, zarlarda hasar ve nöronal hücre ölümü oluşmaktadır. Oksidasyonda karmaşık işlevleri olan glutamin sentetaz aktivitesinde bölgesel kayıplar olduğu Alzheimer hastalığında gösterilmiştir. Aynı bulgu kontrol grubunda bulunmamaktadır. Alzheimer hastalığında yaşa bağlı olarak beyinde oksidasyona duyarlılık, serbest radikallerin ortaya çıkışı ve endojen antioksidanlarda bir yetersizlik olması sözkonusu olabilir. Nöral koruyucu etkisi olduğu düşünülen maddeler arasında monoamin oksidaz inhibitörleri (özellikle selegilin), E vitamini, askorbik asit, koenzim A vb. sayılabilir.

Monoamin oksidaz inhibitörleri

Bilindiği gibi Alzheimer hastalığında MAO-B aktivitesinde bir artış olur. Bir görüşe göre bu artış monoaminlerin deaminasyonunu da arttırır. Artan serbest radikaller hücreyi zedelenmeye karşı duyarlı hale getirir. Seçici MAO-B inhibitörü olan selegilinin Parkinson hastalığındaki etkinliğinin gözlenmesinden sonra Alzheimer hastalığında da tek başına ve E vitamini ile birlikte kullanımı denenmiştir. İki bileşiğin de bellek üzerine olumlu etkisi olduğu görülmüştür. Ancak Parkinson hastalığındaki etkisinin serbest radikaller üzerinden olup olmadığı belli değildir. Alzheimer hastalığındaki davranışsal sorunlarda plaseboya kıyasla etkinliği gösterilememiştir. Bu ilacın düşük dozda kullanımının serbest radikaller ve diğer nörotoksin düzeylerini azaltacağı düşünülmektedir. Selegilinin in vitro olarak dopamin katabolizmasına bağlı oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Alzheimer hastalığında bir alt grupta oksidasyon ve nörotoksinlere bağlı dejenerasyondan olguları koruyacağı düşünülmektedir (Xuereb ve ark. 1991).

E vitamini

Antioksidan etkisi ile hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir. Deneysel modellerde β amiloid oluşumunu engellemektedir.

DİĞER İLAÇLAR**Antiinflatuar ilaçlar**

Alzheimer hastalığında inflamatuvar süreçler ve immün sistemin işe karıştığı konusunda güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Senil plaklar ve astrositler çevresinde reaktif mikrogial hücreler ve inflamatuvar sitokinler bulunmaktadır. Bu sitokinlerden ikisi interlökin 1 ve interlökin 6 amiloid prekürsör protein sentezini arttırarak nörotoksik etkisi olan β amiloid oluşumuna neden olmaktadır. Nörobiyolojik gözlemler ve epidemiyolojik çalışmalardan çıkan sonuçlar bu ilaçların etkili olabileceğini göstermektedir. Alzheimer hastalığındaki inflamatuvar görüş ile bu ilaçların etkinliği biribiri ile uyumludur. Ancak aradaki nedensellik bağı kesin değildir.

İndometazinle yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada indometazin grubunun daha az bilişsel bozulma gösterdiği bulunmuştur. Benzer gözlemler ibuprofenle de gösterilmiştir. Romatoid artrit olgularında Alzheimer hastalığı daha seyrekdir. Bu ilaçlar kolinesteraz inhibitörleri ile kombine olarak da kullanılabilir.

Bazı hayvan modellerinde glukokortikoidlerin

hipokampal nöronal hasar eşliğini değiştirdiği bulunmuştur. Bu gözlemlerden prednizonun da kullanılabileceği ileri sürülmektedir.

Estrojen replasman tedavisi

Estrojenin etkinliği de nörobiyolojik araştırmalar ve epidemiyolojik çalışmalara dayanır. Menapoz sonrası estrojen replasmanının Alzheimer hastalığı riskini azalttığı bulunmuştur. Ancak estrojen kullanarak demanstan korunmak olanaklı değildir.

Antidepresanlar

Alzheimer hastalığında noradrenerjik ve serotonerjik sistemle ilgili bozukluklar da bulunmaktadır. Örneğin birçok beyin alanlarında noradrenalin ve serotonin düşük bulunmaktadır. Bu gözlemler Alzheimer hastalığının katekolamin bozukluklarına göre sınıflandırılabileceğini düşündürmektedir. Bu sistemlerle ilgili düzensizlikler Alzheimer hastalığı olgularındaki uyku sorunları, depresyon, iştah sorunları, ajitasyon ve psikotik belirtilere de katkıda bulunur. Bu gözlemlere dayanarak kolinesterazlarla antidepresan kombinasyonlarının terapötik etkiyi arttıracığı düşünülebilir.

DİĞER YAKLAŞIMLAR

Çin'de yüzyıllar boyu ginkgo biloba yapraklarının ekstrelerinin beyin için yararlı olduğuna inanılmış ve kullanılmıştır. Klinik öncesi çalışmalar bunun antioksidan ve antiinflatuar etkisinin olduğunu göstermektedir (Grosberg ve Lake 1998, Kurz 1998).

KAYNAKLAR

- Anand R (1998) Rivastigmine. Clinical efficacy and tolerability. *Clinician*, 16(5): 14-22.
- Bouman WF, Pinner G (1998) Violent behavior associated with donepezil. *Am J Psychiatry*, 155: 1626.
- Davis KL (1998) Future therapeutic approaches to Alzheimer's Disease. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 11): 14-16.
- Doraiswamy PM, Steffens DC, Pitchuman S ve ark. (1998) Early recognition of Alzheimer's Disease: What is consensual? What is controversial? What is practical? *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 13):6-18.
- Duncan BA, Siegal AP (1998) Early diagnosis and management of Alzheimer Disease. *J Clin Psychiatry*, 59:(Suppl 9):15-21.
- Grossberg GT, Lake T (1998) The role of the psychiatrist in Alzheimer's Disease. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 9): 3-6.
- Kurz A (1998) Benefit of drug treatments for patients with Alzheimer's Disease. *Clinician*, 16(5):7-13.
- Raskind MA (1998) Psychopharmacology on non cognitive abnormal behaviors in Alzheimer's Disease. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 9): 28-32.
- Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A ve ark. (1999) Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's Disease: international randomised controlled trial. *BMJ*, 318: 633-638.
- Schneider LS (1998): New therapeutic approaches to cognitive impairment. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 11): 8-13.
- Small GW(1998): The pathogenesis of Alzheimer's Disease. *J Clin Psychiatry*, 59 (Suppl 9): 7-14.
- Tariot PN (1998): Evaluating response to metrifonate. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 9): 33-37.
- Tune LE, Sunderland T(1998) New cholinergic therapies: Treatment tools for the psychiatrist. *J Clin Psychiatry*, 59(suppl 13): 31-35.
- Wengel SP, Roccaforte WH, Burke WJ ve ark. (1998) Behavioral complications associated with donepezil. *Am J Psychiatry*, 155: 1626.
- Whitehouse PJ (1998): The cholinergic deficit in Alzheimer's Disease. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 13): 19-22.
- Winblad B (1998): Treatment decisions in Alzheimer's Disease. *Clinician*, 16(5): 2-6.
- Xuereb JH, Perry RH, Candy JM ve ark. (1991) Nerve cell loss in the thalamus in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Brain*, 114: 1363-1379.

Toplantı - Kongre

- 3-7 Ekim 2000, 36. Ulusal Psikiyatri Kongresi, Belek, Antalya.
Başvuru: Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Cebeci, Ankara.
Tel/Faks: 0312 362 12 92, e-mail: psikiyatri2000@psikiyatri.net
- 1-4 Kasım 2000, 7. Ulusal Sosyal Psikiyatri Kongresi, Gümbet, Bodrum.
Başvuru: Doç. Dr. Ömer Aydemir, 1704 No: 17/7 Karşıyaka, İzmir.
Tel/Faks: 0236 239 62 72, e-mail: soaydemir@superonline.com
- 3-4 Kasım 2000, 2. Uluslararası İstanbul Psikanaliz Buluşmaları, Maçka Oteli, İstanbul.
Başvuru: İstanbul Psikanaliz Grubu
Tel-Faks: 0212 247 75 05, e-mail: turkpsikanaliz@yahoo.com
- 4-5 Kasım 2000, Cinsel İşlev Bozuklukları I. Avrupa Konvansiyonu, İstanbul.
Başvuru: Albanda Turizm & Gezi Acentası, Cinnah cad. 67/B 06680, Çankaya, Ankara.
Tel: 0312 440 56 00, Faks: 0312 439 59 35, e-mail: info@alabanda.com.tr
- 17-18 Kasım 2000, Cerrahpaşa Şizofreni Günleri, İstanbul.
Başvuru: Prof. Dr. M. Kerem Doksat, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Kocamustafapaşa, İstanbul.
Tel: 0212 586 15 39, 0212 588 48 00/2352, e-mail: doksat@superonline.com
- 21-24 Nisan 2001, II. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi, Belek, Antalya.
Başvuru: Doç. Dr. Selahattin Şenol, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara.
Tel: 0312 214 10 00/5444, e-mail: senol@med.gazi.edu.tr
- 7-10 Mayıs 2001, 8. Ulusal Sosyal Psikiyatri Kongresi, Lefkoşa, Girne.
Başvuru: Yrd. Doç. Dr. Gamze Akyüz, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, 58140 Sivas.
Tel: 0346 219 10 10/2113, Faks: 0346 219 12 84, e-mail: odogan@cumhuriyet.edu.tr
- Haziran 2001, 10. Anadolu Psikiyatri Günleri, Abant Palas Otel, Abant, Bolu.
Başvuru: Dr. Adnan Özçetin, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Bolu.
Tel: 0374 541 41 06, Faks: 0374 541 41 05, e-mail: abnt@turknet.com
- 27-29 Haziran 2001, Satellite Meeting of EEG and Clinical Neurosciences Society, İstanbul.
Başvuru: Interium, Sıraselviler Cad. Hrisovergi Apt. No: 48, Kat: 3, Daire 8, Taksim, İstanbul.
Tel: 0212 292 88 08, Faks: 0212 292 88 07, e-mail: interium@turk.net
- 11-15 Eylül 2001, XXXI. Annual Congress of European Association for Behavioral & Cognitive Therapies (EABCT), İstanbul.
Başvuru: Interium, Birlik Sok. Akyıldız Sit. No. 24/b d.7 1. Levent, 80620 İstanbul.
Tel: 0212 284 94 59-60, Faks: 90 212 280 39 61, e-mail: interium@turk.net
- 2-6 Ekim 2001, 37. Ulusal Psikiyatri Kongresi, İstanbul.
Başvuru: Interium, Sıraselviler cad. Hrisovergi apt. No: 48 Kat: 3 Daire: 8, Taksim, İstanbul.
Tel: 0212 292 88 08, Faks: 0212 292 88 07, e-mail: interium@turk.net