

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

*Por JUAN ALTAMIRANO**

RESUMEN

Se revisa los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer, con el objeto de presentar científicamente los enfoques terapéuticos actuales. En el tratamiento de los trastornos cognitivos de la enfermedad se destaca los agentes inhibidores de la acetilcolinoesterasa, los factores neurotróficos y los inhibidores de la MAO-B. Se presenta también avances en el tratamiento de desórdenes no cognitivos, y finalmente la orientación de estudios en curso y de las investigaciones futuras.

SUMMARY

We review the advances in the physiopathology knowledge of Alzheimer's disease, with the objective to present the therapeutic approach scientifically. In the treatment of cognitive disturbances we emphasize in acetylcholinesterase inhibitor factors, neurotrophic factors and MAO-B inhibitors. We present too, the advances in treatment of non-cognitive disturbances and finally the orientation of present and future studies.

PALABRAS-CLAVE: Enfermedad de Alzheimer, inhibidores de acetilcolinoesterasa, factores neurotróficos, inhibidores de MAO-B, agonistas muscarínicos, factor de crecimiento neuronal.

KEY WORDS: Alzheimer's disease, acetylcholinesterase inhibitors, neurotrophic factors, MAO-B inhibitors, muscarinic agonist, nerve growth factor.

* Director General. Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes". Jr. Ancash 1271. Lima 1, Perú.

INTRODUCCION

Hasta hace pocos años, la Enfermedad de Alzheimer (E.A.) era considerada como una típica enfermedad degenerativa, concepto que aún podemos aceptar con ciertas observaciones, pues con los avances en el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad, actualmente se vislumbra factores genéticos, metabólicos e inclusive inflamatorios. Anteriormente, las posibilidades terapéuticas eran nulas, ante la idea de que "lo degenerativo no tenía tratamiento", y sólo era factible el manejo sintomático de los aspectos conductuales. Sin embargo, ahora se abren nuevas perspectivas, y si bien aún disponemos de pocos fármacos para tratar esta terrible enfermedad que afecta a lo más importante del ser humano, su inteligencia, en unos años más el arsenal terapéutico será vasto.

Las investigaciones realizadas en la llamada "Década del Cerebro" han comenzado a dar sus frutos, sobre todo en enfermedades como la de Alzheimer que ha merecido especial apoyo. Los conceptos clásicos están cambiando radicalmente. En los estudios sobre fisiopatología de E.A., existen varias líneas de trabajo, a través de las cuales se está intentando llegar a la explicación del proceso patológico. Su comprensión dará lugar a posibilidades terapéuticas con contenido lógico, científico y posiblemente exitoso, pues se orientarán a la génesis de la enfermedad. Entre las diferentes hipótesis de trabajo se consideran mecanismos que revisaremos a continuación, muy brevemente, los mismos que sirven de base en la búsqueda de nuevas posibilidades de tratamiento.

La hipótesis colinérgica^{1,2} postula la inicial y selectiva afección del sistema

colinérgico, del núcleo basal de Meynert y su proyección al hipocampo y a la corteza cerebral. Ello explica principalmente los trastornos de memoria, y el posterior compromiso de otras funciones cognitivas. Las evidencias son múltiples y se ha demostrado anormalidades en la síntesis, liberación y catabolismo de la acetilcolina (ACh), así como trastornos en sus receptores de membrana. Estos hallazgos son el sustrato de las anormalidades clínicas^{3,4}.

En la hipótesis amiloide^{5,6} se involucra a todos los mecanismos por los cuales el metabolismo de la proteína precursora de amiloide sigue un curso anormal, para luego depositarse en tejidos como los vasos arteriales y a nivel intraneuronal, formando parte del proceso de muerte neuronal. La relación entre el depósito de amiloide y E. A., comienza con la descripción histopatológica del mismo Alois ALZHEIMER en 1907, hasta la actual relación con las mutaciones cromosómicas⁷.

Hipótesis energética (mitocondrial): se ha encontrado trastornos mitocondriales, que aún no se define si son parte inicial del proceso patógeno, o son el resultado de otros procesos. Asimismo, se postula que existen depósitos de oxidación anormales que se relacionan con la muerte neuronal, a semejanza de lo que ocurre en la enfermedad de Parkinson. Hipótesis inflamatoria, cuyo sustento está en el hallazgo de citocinas implicadas en la muerte neuronal⁸ y su posible relación con observaciones epidemiológicas sobre el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE) que retardarían el inicio y curso de la E.A.⁹. Hipótesis neurotrófica¹⁰, surge del descubrimiento de diversos factores que participan en la prevención de la muerte neuronal en pacien-

tes con Enfermedad de Alzheimer. Se postula además su acción selectiva sobre los sistemas colinérgicos y sobre el crecimiento de terminaciones nerviosas. Los más estudiados son el factor de crecimiento nervioso (NGF), la neurotrofina 3, neurotrofina 4/5, factor de crecimiento fibroblástico y factores neurotróficos ciliares.

En el cuadro clínico de la E.A., hay 3 aspectos a remarcar: los trastornos de memoria, que por su importancia los separamos; los trastornos cognitivos y los trastornos conductuales. Obviamente las alteraciones de la memoria son parte principal de los trastornos cognitivos. En esta revisión sobre terapéutica de la E.A., dividiremos el tratamiento farmacológico en dos líneas de trabajo. La primera dirigida a mejorar los trastornos cognitivos, directamente relacionados con las alteraciones primarias del cerebro; y la segunda, dirigida al tratamiento de las anormalidades conductuales, también denominadas no cognitivas por algunos autores y que incluyen fundamentalmente el uso de psicofármacos.

TERAPEUTICA DE LOS ASPECTOS COGNITIVOS

Agentes colinérgicos

Su uso se fundamenta en la demostración del compromiso selectivo del núcleo basal de Meynert¹¹, sistema colinérgico que se extiende a la corteza cerebral. Esto dio lugar a tempranas pruebas terapéuticas utilizando el precursor de la ACh, la colina, bajo la hipótesis que suministrando abundante precursor podría conseguirse mayores niveles colinérgicos corticales. Sin embargo los estudios realizados por SMITH *et al.*¹², RENVOIZE &

JERRAN¹³ entre otros, presentan resultados negativos. Del mismo modo, los resultados de trabajos realizados con lecitina reportados por BRINKMAN *et al.*¹⁴, DISKEN *et al.*¹⁵ y LITTLE *et al.*¹⁶ fueron desfavorables.

Otra estrategia posterior fue utilizar inhibidores de la acetil colinoesterasa (AChE) que algunos autores han llamado "Primera generación de agentes terapéuticos para la E.A."⁴⁵. Entre ellos destaca la fisostigmina que se usó por vía oral, endovenosa y subcutánea, en escaso número de pacientes y con resultados diversos¹⁷. Estos ensayos comenzaron en 1981 y se extendieron hasta finales de esa década. Casi simultáneamente comenzaron a emplearse las aminoacridinas: tetrahydroaminoacridina (THA) y su análogo hidroxilado HRP-029. La THA es un potente inhibidor reversible de la AChE y tiene efectos directos en los receptores muscarínicos y posiblemente también en los nicotínicos. Se cree que tendría efecto en otros neurotransmisores disminuyendo la recaptación de la noradrenalina, serotonina y dopamina.

Las primeras pruebas terapéuticas con THA¹⁷ mostraron resultados satisfactorios en el rendimiento de los pacientes en pruebas neuropsicológicas, pero tempranamente también mostraron hepatotoxicidad en un tercio de los probandos a dosis de 75 a 150 mg/día⁴⁶. El estudio multicéntrico americano realizado por DAVIS *et al.*¹⁸ en 632 pacientes con probable E. A., mostraron resultados modestos, sin efectos clínicos globales y la mitad de ellos presentaron efectos indeseables diversos. Es el trabajo de FARLOW *et al.*¹⁹ realizado con diseño doble de 12 y 30 semanas, con THA Tacrine (Cognex[®]), con grupos de 468 y 663 pacientes respectivamente, el que proporciona infor-

mación de resultados estadísticamente significativos en pacientes con posible E. A. El diseño de 12 semanas se orientó a confirmar la efectividad de Tacrine (Cosnex[®]) en los desórdenes cognitivos, y el diseño de 30 semanas fue para evaluar los efectos de dosis mayores en mayor tiempo. Así se demostró los beneficios de su uso en estadios clínicos I y II de la enfermedad, que no altera el curso natural de la enfermedad, y que la hepatotoxicidad y síntomas colinérgicos en el aparato digestivo se presentan en algo más de un tercio de los pacientes. Con estos resultados y los de otros trabajos es que la FDA aprobó el uso de Tacrine (Cognex[®]) en USA desde 1993 siendo la recomendación fundamental el llegar a dosis óptimas, generalmente altas, con el menor daño hepático posible, por lo que el tratamiento se inicia con cápsulas de 10 mgs 4 veces al día (40 mg/día) por 6 semanas. Se realiza dosaje de transaminasas semanalmente para detectar a los pacientes susceptibles de presentar hepatotoxicidad, se acepta la elevación de hasta tres veces el valor normal. Si las transaminasas se mantienen dentro de límites normales, se puede aumentar la dosis a partir de la sexta semana a 20 mgs 4 veces por día (80 mg/día), y se continúa con los controles seriados de transaminasas. Puede seguir elevándose la dosis a 120 mg y aún a 160 mg/día si la tolerancia hepática es satisfactoria. Parece ser que la dosis ideal fluctúa entre 80 y 120 mg/día. La hepatotoxicidad es reversible y algunas veces basta disminuir la dosis para bajar las transaminasas a cifras tolerables. En general se estima que un 30% de pacientes no podrán beneficiarse con los efectos del fármaco. La posibilidad de lentificar la progresión de la E.A. con el uso prolongado de Tacrine (Cognex[®]) a dosis de 80 a

160 mg/día, aunque en pocos casos clínicos y en un seguimiento hasta de 42 meses, ha sido reportada por NORDBERG *et al.*²⁰.

Otro fármaco actualmente en prueba en pacientes con E. A., es el eptastigmine, también inhibidor de la AChE, pero de acción prolongada. IMBIMBO & LUCHELLI²¹ encontraron en un estudio aleatorio, doble ciego, en 100 pacientes, tratados durante 4 semanas, buena tolerabilidad y resultados significativos en los disturbios cognitivos con dosis de 60 mg/día. Otro mecanismo empleado para elevar la actividad colinérgica cerebral es a través del uso de agonistas de los receptores. Es conocido que en la E.A., son los receptores nicotínicos los mayormente afectados y en mucho menor grado los muscarínicos, particularmente los M2, mayoritariamente presinápticos²². Hay hasta 5 sub-unidades de receptores nicotínicos, N1 a N5. Estos receptores se han hallado muy disminuidos en la corteza cerebral particularmente en el lóbulo temporal. Los receptores muscarínicos también tienen 5 subtipos, M1 a M5, pero sólo los subtipos M1 y M2 han recibido atención por su caracterización farmacológica²³. Con esta orientación se está realizando experimentación en animales y también algunas pruebas en ancianos sanos y en pacientes con E. A., con un agonista del receptor M1, la xanomelina²⁴⁻²⁸ y el CI-979/RU 35926²⁹. Se ha demostrado que la xanomelina a dosis de 50 mg/día es bien tolerada, pero a 100 mg causa problemas gastrointestinales en más del 50% de casos. Además puede producirse hipotensión arterial, cambios menores en la frecuencia urinaria y trastornos del sueño, particularmente de la fase REM. Futuras pruebas en grupos más grandes de pacientes con E.A., nos dirán

si podrá agregarse este fármaco al arsenal terapéutico.

Se ha realizado otras pruebas clínicas con agonistas colinérgicos como arecolina, oxotremorina, RS-86, pilocarpina y betanecol intraventricular, aún sin resultados satisfactorios¹⁷. La nicotina, por vía transdérmica, ha sido empleada con fines terapéuticos por WILSON *et al.*³⁰, reportándose mejoría en algunos aspectos cognitivos pero con empeoramiento de desórdenes conductuales, acentuación de disturbios del sueño y problemas cardiovasculares. Se requiere estudios con mayor número de pacientes para definir los posibles beneficios.

Tratamientos neurotróficos

El desarrollo y el mantenimiento de los sistemas neuronales durante la embriogénesis y en la vida adulta, se realiza por acción de factores neurotróficos. El primero en ser descubierto fue el factor de crecimiento nervioso (NGF) hace 40 años¹⁰. Posteriormente han sido descritos varios más, algunos de gran interés para la E. A., como la neurotrofina 3 y la neurotrofina 4/5, que han demostrado tener relación directa con el mantenimiento del sistema colinérgico cerebral y con su potencial capacidad de crecimiento selectivo de terminaciones nerviosas a nivel cortical^{31,32}. El NGF depende de un gen localizado en el brazo corto del cromosoma 1³³. Se ha demostrado, en animales, que protege al sistema colinérgico ante la injuria; regula la actividad de la acetilcolinotransferasa en la corteza post-infarto no dañada en ratas, y sobre todo que aumenta las varicosidades e hipertrofia los sinaptosomas colinérgicos en forma casi selectiva³². HOLTZMAN *et al.*³⁴ demostraron asimismo, la posibilidad de rever-

tir los cambios degenerativos del sistema colinérgico en ratas, estudiadas como modelo experimental de la trisomía 21 del ser humano, enfermedad que como sabemos, desarrolla los cambios histopatológicos de la E. A., en la tercera y cuarta década de vida. Sin embargo, existen observaciones de posibles efectos adversos del NGF que pueden deberse a crecimiento aberrante de las terminaciones colinérgicas y que se expresa en empeoramiento de los síntomas cognitivos en ratas¹⁰. OLSON, NORBERG & VON HOLST³⁵, reportaron en 1992, el caso de un paciente con E. A., tratado con NGF mediante infusión intraventricular, durante un período de 3 meses. Los resultados no fueron satisfactorios en el aspecto cognitivo, y se presentó activación de Herpes zóster, lo que dificultó realizar observaciones confiables en mayor tiempo. Otros autores apoyan los posibles beneficios del NGF en el ser humano, en base a experimentación animal; entre ellos destaca HEFTI^{32,35}, pionero en demostrar los beneficios de este factor en las neuronas colinérgicas del núcleo de Meynert y su proyección al hipocampo.

Agentes que enlentecen la progresión de la enfermedad

Es conocido que el curso de la E. A., es de progresión inexorable, que desde el punto de vista clínico no existe tiempos definidos para pasar del estadio I al estadio II, ni del estadio II al III. También es conocido que hay diversos factores implicados en el proceso de muerte neuronal, entre los que destaca la disregulación de las kinasas proteicas que a su vez incide en aberraciones de la fosforilación proteica. Asimismo, cambios metabólicos como reducción del metabolismo energético rela-

cionado con trastornos mitocondriales y con elevación del ión calcio. Todas estas observaciones, son denominadas "alteraciones en la transducción de señales" en la E. A.³⁷. Entre los fármacos que disminuirían la velocidad de progresión de esta enfermedad están la desperoxinamine, acetil-L-carnitina, indometacina, inhibidores de la MAO-B, lazabemide y deprenil. Aún no se ha demostrado concluyentemente la efectividad de estos fármacos, se requerirá observaciones por tiempo prolongado para afirmar las premisas actuales³⁸.

En relación a los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), como la indometacina, se ha reportado observaciones interesantes. Así, en estudios histopatológicos *post mortem* de tejido cerebral de pacientes con E. A., se encontró actividad inflamatoria al identificarse macrófagos cerebrales activados, infiltrados linfocitarios y activación del complemento cerebral en ciertas áreas³⁹. Asimismo, hay observaciones epidemiológicas, como la realizada en Rochester⁹, en la que se estudió comparativamente a 302 pacientes, que comenzaron su enfermedad entre los años 1980 y 1985. Se comparó a aquellos que usaron aspirina o acetaminofen durante el año de inicio de la enfermedad, con los que no los utilizaron. Los resultados son sugestivos, pero no concluyentes, de un efecto protector de los AINE.

Sobre la homeostasis del ión calcio, hay observaciones que relacionan su activación con muerte neuronal. Inicialmente se le involucró con el proceso anormal de la proteína precursora de amiloide, posteriormente se postuló su participación en procesos de neuroexitotoxicidad de esta enfermedad, y en los receptores NMDA. En ese sentido, se está ensayando

con fármacos bloqueadores de canales de calcio, como nimodipina, y otros agentes que actúan sobre receptores NMDA como cicloserina, d-serina, milacemide y azetidine³⁹.

Fármacos inhibidores de la MAO-B, particularmente selegilina (Deprenil[®]) parecen ser eficaces en la E. A. Su uso se fundamenta en la demostración, en estudios cerebrales *post mortem*, de aumento de la actividad de MAO-B particularmente en el hipocampo y corteza cerebral. Por otro lado, se ha demostrado que inhibiendo a la MAO-B, se disminuye la cantidad de radicales libres que son tóxicos endógenos capaces de alterar las membranas neuronales de pacientes con E. A., lo mismo ocurre en enfermedad de Parkinson. También existen reportes recientes en los cuales se postula que selegilina no sólo tendría capacidad de neuroprotección, sino también de recuperar neuronas a través de una acción "tipo trófica". En ratas se ha demostrado además que selegilina permite mayor rendimiento en pruebas cognitivas comparando con grupos control. Pero aún hay evidencias más prometedoras sobre el beneficio de selegilina al haberse realizado más de 16 pruebas terapéuticas con diversos diseños de trabajo en 790 pacientes con E. A., 450 recibieron este fármaco por un período de un año y hasta 18 meses. Los resultados muestran mejoría cognitiva y retardo en la evolución de la enfermedad⁴⁰. La combinación de selegilina e inhibidores de la AChE parece ser una buena estrategia ya que se afirma que habría efecto aditivo. Se requiere un sistema adrenérgico intacto para que los efectos colinérgicos de la fisostigmina sean óptimos, esto se ha demostrado en animales de experimentación. La casi ausencia de efectos indeseables de la selegilina hace aún más factible la combi-

nación con inhibidores de la AChE, y posibilita el empleo de dosis menores de estos últimos, evitándose de este modo los efectos hepatotóxicos. Un estudio diseñado para realizarse en dos años ha sido desarrollado por THAL *et al.*⁴¹, la muestra de pacientes se terminó de reunir en noviembre de 1993. En este trabajo se compara grupos de pacientes que reciben selegilina, vitamina E, placebo y tratamiento combinado, y se investiga aspectos como deterioro y pérdida de actividades de la vida cotidiana, necesidad de institucionalización, progresión de la demencia y muerte.

TERAPEUTICA DE LOS ASPECTOS NO COGNITIVOS Y CONDUCTUALES

Dentro de los desórdenes no cognitivos se incluye a los cambios del humor, alteraciones de la percepción (alucinaciones e ilusiones), delusiones, agresividad, apatía, desórdenes del sueño, disturbios psicosexuales, vagabundeo, incontinencia urinaria, deprivación social entre los más importantes⁴². DYSKEN *et al.*⁴³ encuentran trastornos no cognitivos en 97% de pacientes hospitalizados con E. A., repartidos de la siguiente manera: 97% presentó agresividad, 62 % ansiedad y fobias, 62% paranoias y delusiones, 59% disturbios del ritmo circadiano, 28% trastornos afectivos y 17% alucinaciones. Muchas veces son cambios que llaman la atención de la familia en primera instancia, mientras que en otros casos son referidos como posteriores a los disturbios cognitivos.

Depresión

Es uno los síntomas acompañantes más frecuentes de la E. A., y al mismo

tiempo es el primer diagnóstico diferencial que debe hacerse, allí radica tal vez su mayor importancia. Una vez definido que este proceso es parte de la E. A., su manejo es de mucha importancia. El estudio pionero de REIFFLER *et al.*⁴² utilizando imipramina y consultas semanales, demostró la mejoría en el estado anímico y en la cognición. Hay autores que recomiendan el uso de otros agentes antidepresivos como nortriptilina, fluoxetina o trazodone, fármacos con pocos efectos anticolinérgicos. El planeamiento de múltiples actividades cotidianas es sin embargo, un recurso terapéutico que ha demostrado tener mucho valor en la mejoría de estos pacientes sin requerirse el uso de farmacoterapia.

Delusiones y paranoia

Son síntomas frecuentes y deben ser advertidos a la familia y a los cuidadores de estos enfermos, pues de no ser así, se generan graves problemas de interrelación y aun abandono del paciente. Su comprensión y tolerancia son los aspectos más importantes. Desde el punto de vista farmacológico, se ha demostrado la efectividad del uso de antipsicóticos, particularmente de las butirofenonas como el haloperidol⁴³, se reporta que controla estos cuadros hasta en un 55%. Las dosis son variables e individuales.

Vagabundeo y conductas violentas

Habitualmente se presenta vagabundeo a partir del estadio II de la enfermedad. Se complica frecuentemente con caídas y extravíos. No hay un tratamiento farmacológico efectivo y es preferible no intervenir. Sólo queda advertir

a la familia y a los cuidadores de estos riesgos. Manifestaciones tales como agitación y agresividad verbal y física pueden causar grandes molestias si no se advierte a la familia y a los cuidadores. Son estos síntomas donde tiene importancia la personalidad premórbida del paciente⁴⁴. Son causa de demanda de tratamiento, y se recomienda el empleo de neurolépticos.

Incontinencia urinaria y trastornos del sueño

La incontinencia urinaria se presenta en estadios avanzados de la enfermedad, habitualmente en el III. No existen fármacos para evitarla, se recomienda instruir a la familia para realizar un programa de visitas al urinario cada 2 horas y evitar las infecciones urinarias. Las alteraciones del sueño no son muy frecuentes, en algunos casos puede presentarse insomnio. De ser así puede usarse inductores del sueño, de acción corta para evitar somnolencia durante el día.

TERAPEUTICA EN UN FUTURO PROXIMO

La gran cantidad de información que se está presentando en los últimos meses y sobre todo la que aparecerá próximamente, nos traerá perspectivas insospechadas, dentro de las cuales, obviamente, son las medidas preventivas las que atraerán la mayor atención. Al respecto se está trabajando en torno a marcadores biológicos que permitan detectar a los individuos con factores de riesgo de hacer la enfermedad durante la tercera edad. Hasta ahora lo más avanzado es el estudio de los mecanismos del alelo 4 de la apolipoproteína E (APOE4)⁷ en la génesis de la enfermedad. El consejo genético tendrá entonces un lugar prioritario en una enfermedad hasta ahora no concebida como tal. Entre tanto, como mencionara THAL³⁸ se busca agentes que impidan el depósito de beta amiloide o mejoren su remoción, fármacos que estabilicen los neurofilamentos, agentes que mejoren la regeneración sináptica colinérgica entre otros.

RESUME

En partant de la fisiopathologie, une révision des connaissances actuelles en traitement de la maladie d'Alzheimer est fait. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, les facteurs neurotrophiques et les inhibiteurs de la MAO-B. Le traitement des manifestations non-cognitives, les investigations en cours sont présentés.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde die Physiopathologie der Alzheimer Krankheit untersucht. Der Verfasser behauptet, dass sehr wichtig die Kenntnisse über kognitive Beschwerden, die Acetylcholinesterase Hemmung, die neurotrophische Faktoren und die MAO-B Hemmende sei. Schliesslich hat man die zukünftigen Untersuchungen diskutiert.

BIBLIOGRAFIA

1. ZUBENKO GS *et al.* (1989): "A brain regional analysis of morphometric and cholinergic abnormalities in Alzheimer's disease". *Arch. Neurol.* 46: 634-638. - 2. SPARKS DL *et al.* (1992): "Monoaminergic and cholinergic synaptic markers in the nucleus basalis of Meynert (nbM): normal age-related changes and the effect of heart disease and Alzheimer's disease". *Ann. Neurol.* 31: 611-620. - 3. DE KOSKY, ST., SCHEFF, SW. & MARKESBERY, WR. (1985): "Laminar organization of cholinergic circuits in human frontal cortex in Alzheimer's disease and aging". *Neurology* 35: 1425-1431. - 4. FARLOW, M. *et al.* (1992): "A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease". *JAMA* 268: 2523-2529. - 5. IQBAL, K. & WISNIEWSKI, HM. (1983): "The Standard Reference". En *Alzheimer's Disease*. Reisberg B, Free Macmillan Publishing Co, Inc. New York. - 6. BUSH, A. *et al.* (1992): "An abnormality of plasma amyloid protein precursor in Alzheimer's disease". *Ann. Neurol.* 32: 57-65. - 7. ROSES, A. (1994): "The Alzheimer Diseases". En *Current Neurology* 14: 111-141. - 8. MASLIAH, E. *et al.* (1990): "Differential involvement of protein kinase C isozymes in Alzheimer's disease". *J. Neurosci.* 10: 2113-2124. - 9. BEARD CM. *et al.* (1994): "Non-steroid anti-inflammatory drug use and Alzheimer's disease in Rochester, Minnesota". *Neurobiology of Aging*, 15 (suppl 1): s45. - 10. TUSZYNSKI, MH & GAGE H. (1994): "Neurotrophic factors and neuronal loss. Potencial relevance to Alzheimer's disease". En *Alzheimer Disease*. Ed. Terry, Katzman and Bick. Raven Press Ltd. New York. - 11. DAVIES, P. & MALONEY, A. (1976): "Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease". *Lancet* 2: 1403. - 12. SMITH, CM. *et al.* (1978): "Choline therapy in Alzheimer's disease". *Lancet* 2: 318. - 13. RENVOIZE, EB & JERRAM, T. (1979): "Choline in Alzheimer's disease". *N. Engl. J. Med* 301:330. - 14. BRINKMAN, SD. *et al.* (1982): "Lecithin and memory training in suspected Alzheimer's disease". *J. Gerontol.* 37: 4-9. - 15. DISKEN, MW. *et al.* (1982): "Lecithin administration in Alzheimer's disease". *Neurology* 32: 1203-1204. - 16. LITTLE, A. *et al.* (1985): "A double-blind, placebo-controlled trial of high-doselecithin in Alzheimer's disease". *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 48: 736-742. 17. THAL, L. (1994): "Clinical trials in Alzheimer's disease". En *Alzheimer Disease*. Ed. Terry, Katzman and Bick. Raven Press, Ltd. New York. - 18. DAVIES, K. *et al.* (1992): "A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease". *N. Engl. J. Med.* 327: 1253-1259. - 19. FARLOW, M. *et al.* (1992): "A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group". *JAMA.* 268: 2523-2529. - 20. NORDBERG, A. (1994): "Long-treatment with tacrine delays progression of Alzheimer's disease as determined by cognitive tests, EEG and PET". *Neurobiology of aging.* 14 (suppl): s81. - 21. IMBIMBI, BP. & LUCCHELLI, PE. (1994): "Chronic low dose eptastigmine in Alzheimer's disease: relationship between acetylcholinesterase inhibition and cognitive effects". *Neurobiology of aging.* 14 (suppl): s100. - 22. GEULA, CH & MESULAM, M. (1994): "Cholinergic system an related neuropathological predilection patterns in Alzheimer's disease". En *Alzheimer Disease*. Ed. Terry, Katzman and Bick. Raven Press, Ltd., New York. - 23. GOYAL, RK. (1989): "Muscarinic receptor subtypes. Physiology and clinical implications". *N. Engl. J. Med.* 321: 1022-1029. - 24. BODICK, NC., CHANNON, HC. & SYMANOWSKI, S. (1994): "Xanomeline, a potent and specific M1 agonist in the treatment of mild and moderate Alzheimer's disease". *Neurobiology of aging.* 14 (suppl): s148. - 25. MITCH, CH. *et al.* (1994): "Xanomeline: a potent and selective M1 muscarinic agonist in vitro". *Neurobiology of aging.* 14 (suppl): s104. - 26. CUTLER, NR. *et al.* (1994): "The safety and tolerance of Xanomeline tartrate, an M1-specific cholinergic agonist, in patients with Alzheimer's disease". *Neurobiology of aging.* 14 (suppl): s104. 27. SATTERWHITE, JH. (1994): "Safety, tolerance, and pharmacokinetic of Xanomeline tartrate, a novel muscarinic M1 agonist in healthy elderly subjects". *Neurobiology of aging.* 14 (suppl): s104. - 28. BODICK, NC. & SATTERWHITE, JH. (1994): "Single and multiple dose safety, pharmacodynamics and pharmacokinetics of xanomeline, a novel muscarinic M1 agonist in healthy male subjects". *Neurobiology of aging.* 14 (suppl): s104. - 29. GRACON, S. & HOOVER, T (1994): "Clinical development of a muscarinic agonist: CI-979/RU35926". *Neurobiology of aging.* 14 (suppl): s148. - 30. WILSON, AL. *et al.* (1994). "Transdermal nicotine administration in Alzheimer's disease: effects on cognition, behavior, and cardiac function". *Neurobiology of aging.* 14 (suppl): s81. - 31. CUELLO, AC. (1994): "Experimental trophic therapy. Protection of cholinergic phenotype and cortical synaptic remodeling". *Neurobiology of aging.* 14 (suppl): s82. - 32. HEFT, F. (1994): "Neurotrophic factor therapy of Alzheimer's disease". *Neurobiology of aging.* 14 (suppl): s82. - 33. FRANCKE, U. *et al.* (1983): "The human gene for the beta subunit of nerve growth factor is located on the short arm of chromosome 1".

- Science* 222: 1248. - 34. HOLTZMAN, DM. *et al.* (1993): "Nerve growth factor reverses neuronal atrophy in a Down syndrome model of age-related neurodegeneration". *Neurology* 43: 2668-2673. - 35. OLSON, L. *et al.* (1992): "Nerve growth factor affects 11-C-nicotine binding, blood flow, EEG, and verbal episodic memory in an Alzheimer patient (case report)". *J. Neurol. Transm.* 4: 79-95. - 36. HEFTI, F. (1986): "Nerve growth factor (NGF) promotes survival of septal cholinergic neurons after fimbrial transection". *J. Neurosci.* 6: 2155-2162. - 37. HORSBURGH, K. & SAITOH, T. (1994): "Altered signal transduction in Alzheimer disease". En *Alzheimer Disease*. Ed. Terry, Katzman and Bick. Raven Press, Ltd., New York. - 38. THAL, LJ. (1994): "Treatment strategies for Alzheimer's disease". *Neurobiology of aging*. 14 (suppl): s39. - 39. KACHATURIAN, Z., PHELPS, CH & BUCKHOLTZ, NS. (1994): "The prospect of developing treatments for Alzheimer disease". En *Alzheimer Disease*. Ed. Terry, Katzman and Bick. Raven Press, Ltd., New York. - 40. ROUNDTABLE (1994): "Selegiline in Alzheimer's disease". *Neurobiology of aging*. 14 (suppl): s66-s67. - 41. (1994): "The use of selegiline in Parkinson's and Alzheimer's disease - common links". *Neurobiology of aging*. 14 (suppl): s67. - 42. RABINS, P. (1994): "Noncognitive symptoms in Alzheimer disease. Definitions, treatments, and possible etiologies". En *Alzheimer Disease*. Ed. Terry, Katzman and Bick. Raven Press, Ltd., New York. - 43. DYSKEN, MW. *et al.* (1994): "Haloperidol treatment of behavioral disturbances in Alzheimer patients". *Neurobiology of aging*. 14 (suppl): s81. - 44. CHATTERJEE, A., STRAUSS, ME. & SMYTH, KA. (1992): "Personality changes in Alzheimer's disease". *Arch. Neurol.* 49: 486-491. - 45. DAVIS, K. & HAROUTUNIAN, V. (1991): "The therapeutics in Alzheimer's disease". En *Alzheimer's Disease: Basic Mechanisms, Diagnosis and therapeutic strategies*. Ed. Iqban, McLachlan, Winblad and Wisniewski. John Wiley & Sons Ltd. - 46. AHLIN, A. *et al.* (1991): "THA in Alzheimer's dementia: clinical, biochemical and pharmacokinetic findings". En *Alzheimer's Disease: Basic mechanisms, diagnosis and therapeutic strategies*". Ed. Iqban, McLachlan, Winblad and Wisniewski. John Wiley & Sons Ltd.-