

ZDRAVLJENJE ALZHEIMERJEVE BOLEZNI

TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

AVTORJI / AUTHORS:

Andreja Emeršič, mag. farm.^{1,2};
prof. dr. Zvezdan Pirtosek, dr. med., spec.¹;
dr. Mateja Štampelj, univ.dipl. kem.²;
prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.³

¹ Laboratorij za kognitivno nevroznanost,
Klinični oddelek za bolezni živčevja,
Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center,
Zaloška 2, 1000 Ljubljana

² Entrapharm d.o.o., Pot k sejmišču 30,
1231 Ljubljana

³ Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: borut.strukelj@ffa.uni-lj.si



Alzheimerjeva bolezen je nevrološka motnja, za katero je značilno postopno odmiranje celic v nekaterih predelih možganov (predvsem hipokampus in asociacijskih predelov možganske skorje), kar povzroči kognitivne in vedenjske spremembe. Klinično se simptomi Alzheimerjeve bolezni med posamezniki nekoliko razlikujejo, tipično pa se kažejo

POVZETEK

V preglednem članku so predstavljene odobrene zdravilne učinkovine za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni iz skupine zaviralcev holinesteraze ter antagonistov receptorjev NMDA : donepezil, galantamin, rivastigmin, takrin in memantin. V nadaljevanju so prikazane naravne zdravilne učinkovine, ki se uporabljajo predvsem kot prehranska dopolnila. Prav tako so opisane najobetavnejše sintezne učinkovine v razvoju in biološka zdravila, ki so v drugi ali tretji fazi kliničnih raziskav.

KLJUČNE BESEDE:

Alzheimer, zaviralci holinesteraze, EGCG, resveratrol, kurkumin, memantin, monoklonska protitelesa

POVZETEK

Registered drug substances for treatment of Alzheimer's disease are reviewed. They belong to a group of cholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine, galanthamine, tacrine) or antagonists of NMDA receptors (memantine). Some of most popular dietary supplements, derived from plants or animals are presented as well. In addition, we present the most promising synthetic and biological drug substances in development that undergo phase II or phase III of clinical trials.

KEYWORDS:

Alzheimer, cholinesterase inhibitors, EGCG, resveratrol, curcumin, memantine, monoclonal Abs

predvsem s sindromo demence, s postopno izgubo srednjeročnega spomina ter zmanjšano sposobnostjo opravljanja vsakodnevnih dejavnosti, dokler ni bolnik popolnoma odvisen od okolice. Najpogosteje se pojavlja pri ljudeh nad 65 let. Ocenjujejo, da je v EU 6.8 milijonov, v Sloveniji pa 22.800 bolnikov z demenco (21), ki predstavlja veliko breme za zdravstveni sistem. Tako naj bi za neporedne in posredne stroške zdravljenja in oskrbe bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo v EU porabili čez 100 milijard evrov in v Sloveniji 214.9 milijonov evrov letno, kar uvršča Alzheimerjevo bolezen med najdražje bolezni (21). Kljub velikemu številu novih bolnikov in nezadržnemu porastu bolezni v razvitem in tudi nerazvitem svetu pa je trenutno na voljo relativno skromna izbira zdravil, ki zmanjšujejo predvsem simptome, medtem, ko o vzroku nastanka bolezni vemo še relativno malo. Poleg sinteznih zdravil imamo na voljo

nekaj naravnih učinkovin, ki se tržijo predvsem kot prehranska dopolnila in zdravila brez recepta, v razvoju pa so novejša selektivnejša sintezna in biološka zdravila (1).

1 SINTEZNA ZDRAVILA

1.1 ZAVIRALCI HOLINESTERAZE

Donepezil

Donepezil je najpogostejše uporabljana zdravilna učinkovina za zdravljenje blage do zmerno napredovale Alzheimerjeve bolezni iz skupine reverzibilnih zaviralcev acetilholinesteraze. Zdravilo podaljša učinek delovanja acetilholina v nevronske sinapse. Biološka uporabnost donepezila je skoraj 100 % in z lahkoto prehaja hematoencefalno bariero. Ker je razpolovna doba učinkovine 70 ur, se lahko jemlje le enkrat dnevno v odmerku 5 mg (začetni odmerek), ki se po mesecu dni lahko poveča na 10 mg. Najvišji dnevni odmerek pri napredovani stopnji Alzheimerjeve bolezni je 20 mg. Neželeni učinki so slabost, bruhanje, izguba teka ter povečana motiliteta prebavil. Kontraindiciran je pri kronični obstruktivni pljučni bolezni, astmi, ter pri srčnih aritmijah in akutnih srčnožilnih zapletih (2).

Galantamin

Galantamin je alkaloid, ki so ga prvič odkrili v cvetovih in čebulicah nekaterih vrst zvončkov in narcis iz rodu *Galanthus*, *Leucojum*, *Lycoris* in *Narcissus*. V sodobno medicino so ga leta 1951 vpeljali ruski zdravniki (3). Prvo industrijsko proizvodnjo iz naravnih rastlinskih virov je leta 1959 razvil dr. Paskov v Bolgariji in zdravilo poimenoval Nivalin. Kasneje so uspeli pripraviti tudi sintezno pridobljeni galantamin. Deluje kot kompetitivni reverzibilni zaviralec holinesteraze, obenem pa je tudi alosterični ligand nikotinskih receptorjev. Biološka uporabnost galantamina je visoka, od 80 % do 100 %, delno se metabolizira v hepatocitih z encimi CYP2D6 in CYP3A4, preko ledvic se ga izloči 95 %, ostalo z blatom. V urinu najdemo 70 % metabolitov galantamina in 30 % metabolo nespremenjenega galantamina. Na voljo je v različnih jakostih od 4 mg do 24 mg. Najpogostejši neželeni učinki so gastrointestinalnega tipa, predvsem nauzeja, bruhanje in izguba teka (4).

Rivastigmin

Rivastigmin je polsintezni derivat fizostigmina, ki so ga v devetdesetih letih razvili na univerzi Hebrew v Jeruzalemu.

Deluje kot zaviralec tako butirilholinesteraze kot tudi acetilholinesteraze. Metabolizira se preko jeter s psevdoholinesterazo in izloča v urin. Trži se v obliki peroralnih trdnih ali tekočih pripravkov, leta 2007 pa so razvili tudi transdermalno obliko obliža. Do sedaj so zdravili že več kot 7 milijonov bolnikov z blago do srednje napredovalo obliko Alzheimerjeve bolezni. Učinkovitost rivastigmina je primerljiva z donepezilom in takrinom. Najpogostejši neželeni učinek je nauzeja in bruhanje. V študiji, ki je zajela 1195 bolnikov, so primerjali peroralne odmerke rivastigmina (12 mg na dan) s transdermalnim obližem (9,5 mg na dan) ter ugotovili, da oba odmerka omogočata primerljiv farmakološki učinek, neželenih gastrointestinalnih motenj pa je pri transdermalnem odmerku le tretjino v primerjavi s skupino, ki je uživala peroralno obliko rivastigmina (5).

Takrin

Takrin je najstarejši centralno delujoč zaviralec holinesteraz, ki je dobil dovoljenje za promet za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni. Prvi ga je sintetiziral kot intravenski antiseptik dr. Adrien Albert iz Univerze v Sydneyu (22), o učinkih pri bolnikih z demenco Alzheimerjevega tipa pa je v svojih kontroverznih delih poročal Summers (23).

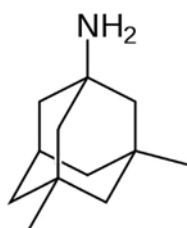
Deluje tudi kot zaviralec histaminske N-metiltransferaze. Zaradi relativno šibkega učinka, predvsem pa zaradi možnosti jetrne okvare, so ga v novejšem času zamenjali drugi zaviralci holinesteraze, predvsem donepezil. Peroralno izkazuje od 3 % do 35 % biološko uporabnost, metabolizira se z encimom CYP1A2 in izloči z urinom. Najbolj izraženi neželeni učinki so nauzea, salivacija in bruhanje, redek, a nevaren stranski učinek pa je hepatotoksičnost (6). V Sloveniji takrina ni na razpologo.

1.2 ANTAGONISTI RECEPTORJEV NMDA

Memantin

Memantin uvrščamo v novejšo skupino zdravil proti Alzheimerjevi bolezni, ki delujejo kot antagonisti glutaminskih receptorjev NMDA tipa. Glutaminska kislina je pomemben biološki prenašalec signalov v nevronih, a zelo pomembna je njena optimalna koncentracija. Tako premalo, kot preveč glutamata zmanjšuje fiziološko optimalno delovanje nevronov preko privzema kalcijevih ionov. Premočno vzdraženje receptorjev NMDA vodi do prevelike koncentracije kalcijevih ionov v nevronih, kar posledično aktivira apoptozo. Memantin je nekompetitivni antagonist receptorjev NMDA kakor tudi receptorjev 5-HT3. Memantin so sintetizirali že leta 1968 v laboratorijih Eli Lilly in tri desetletja kasneje pridobili dovoljenje za promet za zdravljenje srednje do mo-

čneje izražene Alzheimerjeve bolezni. Memantin poveča stopnjo koncentracije, spomina in zmožnost opravljanja osnovnih nalog. V dnevnem odmerku 10 mg, skupaj z donepezilom rahlo zmanjša napredovanje srednje do močno izražene Alzheimerjeve bolezni. Glede neželenih učinkov memantina se bolniki največkrat pritožujejo nad glavobolom, zaprtostjo in zmedenostjo (7).



Slika 1: Kemijska struktura memantina
Figure 1: Chemical structure of memantine

ALI STE VEDELI?

- da je po podatkih Ameriške zveze bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo na svetu približno 28 milijonov evidentiranih bolnikov in da bo leta 2050 po predvidevanjih bolnikov že okoli 50 milijonov?
- da v ZDA za neposredne stroške zdravljenja enega bolnika porabijo 16.000 dolarjev letno, v Evropi 8500 dolarjev, v Aziji pa le 400 dolarjev letno?
- da postaja Alzheimerjeva bolezen s 100 milijardami dolarjev vseh stroškov letno samo v ZDA, najdražja bolezen v razvitem svetu?

Preglednica 1: Odobrene zdravilne učinkovine in njihovi neželeni učinki
Table 1: Registered drug substances and their side effects

Učinkovina	Odobrena za tip bolezni	Neželeni učinki
donepezil	vse stopnje	slabost, bruhanje, izguba teka in hitrejša motiliteta črevesja
galantamin	blaga do srednje napredovana AB	slabost, bruhanje, izguba teka
rivastigmin	blaga do srednje napredovana AB	slabost, bruhanje, izguba teka
takrin	blaga do srednje napredovana AB	možna poškodba jetrnih celic, slabost, bruhanje
memantin	srednje do močno napredovana AB	glavobol, zaprtje, zmedenost

2 ZDRAVILA NARAVNEGA IZVORA

Vitamin E

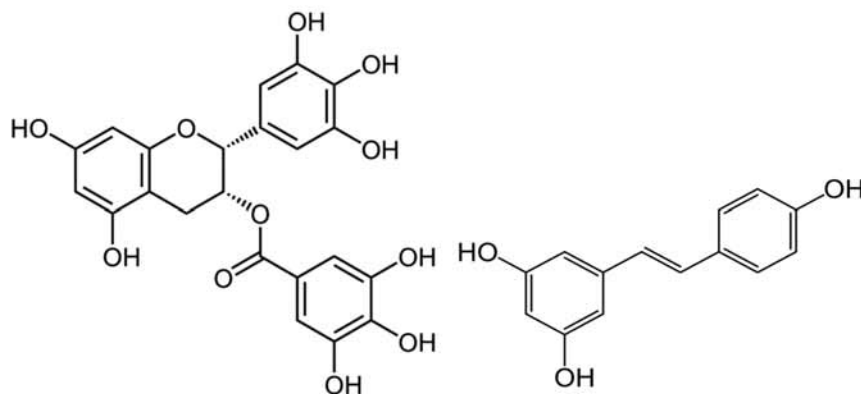
O uporabi vitamina E pri preprečevanju napredovanja Alzheimerjeve bolezni obstaja kontroveržno strokovno mnenje. Le ena klinična študija, kjer so bolniki uživali 2000 IU enot vitamina E na dan, je pokazala nekoliko daljšo fazo počasnejšega napredovanja bolezni in kasnejšo potrebo po oskrbi, a na upad kognitivnih sposobnosti jemanje vitamina E ni imelo učinka. Celo več, v pregledni študiji Cochrane so ugotovili, da dnevni odmerki vitamina E v jakosti 400 mg skozi daljši čas (ne le pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, ampak pri vseh v študijo zajetih preizkušancih) celo zmanjšajo življenjsko dobo (8), zato vitamina E kot dopolnilno zdravljenje pri Alzheimerjevi bolezni ne priporočajo.

Izvleček iz ginkga

Izvleček iz listov ginkga (*Ginkgo biloba*) že desetletja uporabljajo za izboljšanje spomina in sposobnosti učenja, verjetno zaradi izboljšanja mikrocirkulacije. Kljub nekaj kliničnim študijam, je v primeru raziskav izvlečka ginkga pri Alzheimerjevi bolezni delovanje še vedno vprašljivo. V eni od študij, ki je vključevala 236 bolnikov z blago do zmerno obliko Alzheimerjeve bolezni, so ugotovili statistično značilno izboljšanje opravljanje vsakodnevnih dejavnosti kakor tudi kognitivne sposobnosti (9). V obsežni klinični študiji, objavljeni nedavno v eni od najbolj znanstveno prestižnih revij *Lancet Neurology* so v študijo, ki je trajala poltretje leto, vključili 2854 bolnikov. Izvedli so randomizirano, dvojno slepo študijo in prišli do zaključka, da dolgoročno standardizirani izvleček iz listov ginkga ne zmanjšuje napredovanja Alzheimerjeve bolezni (10).

Epigallocatehin galat (EGCG) in resveratrol

Epigallocatehingalat (EGCG) je najpomembnejši katehin, najden v listih zelenega čaja (*Camellia sinensis* L.). Farmakološki učinki tega močnega antioksidanta so bili preučevani v številnih znanstvenih raziskavah. Poleg antiangiogenega in protitumornega delovanja izraža EGCG tudi imunomodulatorno delovanje, zmanjšal pa naj bi tudi nastanek toksičnih amiloidnih oligomerov, ki so eden od poglavitnih patoloških dejavnikov nastanka Alzheimerjeve bolezni. Tudi resveratrol, kot antioksidant, izoliran iz lupinic rdečega grozdja (*Vitis vinifera* L.), izkazuje podobne farmakološke učinke. Podobnost strukturnih elementov obeh spojin je prikazana na sliki 2.



Slika 2: Kemijski strukturi (-)-epigallocatechingallata in resveratrola
Figure 2: Chemical structures of (-)-epigallocatechingallate and resveratrol

Raziskovalci iz Univerze Leeds so v letošnjem letu potrdili predhodna opažanja drugih raziskovalcev in ugotovili, da tako EGCG kot tudi resveratrol remodelirata fibrilarno konformacijo amiloidnih oligomerov, kar vodi do nastanka nefibrilarnih oligomerov amiloidnega proteina, ki bistveno manj poškodujejo možganske celice (12, 13).

DHA

Dokozaheksaenojska kislina (DHA) se nahaja v ribjem olju, kjer jo je od 5 % do 10 %. Nastaja pravzaprav v algah, od koder se preko prehranske verige kopiči v ribah. DHA je najpogostejša nenasičena omega-3 maščobna kislina v možganih človeka, saj predstavlja kar 40% vseh nenasičenih maščobnih kislin, v retini pa je zastopana celo do 60%. Je osnovna sestavina nevrnske plazemske membrane. V randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki so jo izvedli raziskovalci Univerze Karolinska s 174 bolniki z Alzheimerjevo boleznijo so ugotovili, da DHA v dnevnem odmerku 1,7 g dnevno bistveno ne zmanjšuje napredovanja Alzheimerjeve boleznijo, razen pri podskupini bolnikov z zgodnjo fazo Alzheimerjeve boleznijo (14). Podobne rezultate so dobili tudi raziskovalci v obširni klinični študiji, objavljeni v reviji JAMA (15), zato menimo, da je dodatek ribjega olja, kjer je poleg DHA še eikozapentaenojska kislina (EPA), koristen v začetni fazi Alzheimerjeve boleznijo oziroma kot preventiva.

Kurkumin

Kurkumin je učinkovina, ki se nahaja v koreniki kurkume (*Curcuma longa*, Zingibaceae). Vsebnost kurkumina v posušeni koreniki je različna, od 4 do 6,8 %. Prah kurkume se, pomešan z drugimi začimbami, že tisočletja dolgo uporablja v indijski in tajski kuhinji, kot naravno zdravilo pa je zelo cenjen v komplementarni medicini Ayurveda. Kurkuminu pripisujejo protivnetno delovanje in preventivno delovanje pri preprečevanju razvoja raka debelega črevesja. Več

primerjalnih študij kaže na manjšo pojavnost Alzheimerjeve boleznijo v Indiji, kjer so zasledili 4,4 krat manj boleznijo v skupini starostnikov od 70 do 79 let, kot v enaki starostni skupini v ZDA. Ugotovili so, da so starostniki, ki redno ali vsaj občasno uživajo kurkumo v obliki curry omak, značilno bolje izpolnili test MMSE od tistih, ki kurkume nikoli ne uživajo. O delovanju kurkumina je postavljeno več hipotez. Tako naj bi kurkumin aktiviral makrofage, ki hitreje in v večji meri odstranjujejo amiloidne plake. Prav tako naj bi zmanjševal vnetne procese v povezavi s celicami glia in deloval sistemsko protivnetno z zaviranjem ciklooksigenaze COX-2 ter z zmanjšanjem izražanja proinflammatoryh citokinov (11).

3 UČINKOVINE V RAZVOJU

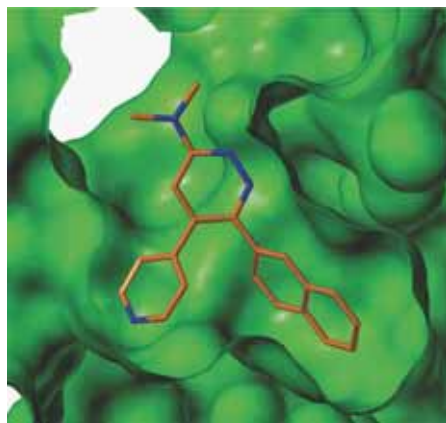
Nitromemantin

Glede na veliko število bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo v svetovnem merilu imamo pravzaprav trenutno na razpolago relativno malo učinkovin, pa še te so bile uvedene v zdravljenje že pred leti, zato raziskovalci intenzivno iščejo nove učinkovine sinteznega in naravnega izvora, ki bi bile bolj učinkovite pri zdravljenju Alzheimerjeve boleznijo. Tako so raziskovalci iz Instituta Sanford-Burnham Medical Research pripravili nitromemantin, ki je pravzaprav z nitro skupino nadgrajena molekula memantina. Po devetih letih raziskav so ugotovili, da se po nekajtedenskem vnosu nitromemantina ponovno aktivirajo sinapse, kar vodi do prevodnosti nevronov. Gre za enak molekularni mehanizem delovanja, ki ga je odkrila ta skupina raziskovalcev že pri memantinu in na osnovi katerega je leta 2003 FDA odobrila registracijo učinkovine. Nitromemantin še učinkoviteje uravnava nivo glutaminske kisline (glutamata) in deluje kot an-

tagonist glutamatnih receptorjev N-metil-D-aspartatnega tipa (NMDA receptorjev). Trenutno poteka faza I klinične študije, v pripravi pa je intenzivna klinična študija delovanja nitromemantina tako pri blagi, kot tudi pri napredovali Alzheimerjevi bolezni (16).

MW108

MW108, kemijsko N, N-dimetil-6-(naftalen-2-il)-5-(piridin-4-il) piridazin-3-amin, je nedavno sintetizirana spojina, ki deluje kot zaviralec p38 α MAPK kinaze. V juniju 2013 je skupina raziskovalcev pod vodstvom L.J. Van Eldika objavila rezultat dveletne raziskave v reviji PLOS One, kjer ugotavljajo, da z zaviranjem delovanja omenjenega encima lahko ponovno vzpostavijo osnovno delovanje sinaps in s tem zmanjšajo napredovanje kognitivnih disfunkcij pri Alzheimerjevi bolezni (17). MW108 je le ena od serije nizko-molekularnih sinteznih molekul, ki jih je raziskovalna skupina sintetizirala. Na sliki 3 je vidna kristalna struktura združka med zaviralcem MW108 in encimom p38 α MAPK kinazo. Trenutno izvajajo predklinične toksikološke raziskave, ki so vzpodbudne, zato se je Univerza Northwestern iz Chicaga, od koder izhaja omenjena skupina raziskovalcev, povezala s farmacevtsko industrijo za nadaljevanje raziskav na kliničnem nivoju.



Slika 3: Kristalna struktura združka med molekuljo MW108 in aktivnim mestom encima p38 α MAPK kinaze (slika iz publikacije 11, odprt dostop).

Figure 3: Crystal structure of complex between the MW108 molecule and active site of p38 α MAPK kinase (figure from publication 11, open access).

Monoklonska protitelesa proti beta amiloidu

Kljub nejasnemu izvoru nastanka bolezni sta trenutno dve proteinski molekuli »okrivljeni« za napredovanje Alzheimerjeve bolezni: beta amiloid in protein Tau. Z razvojem rekombinantnih proteinskih zdravilnih učinkovin se tako v

zadnjem desetletju razvijata dve vrsti bioloških zdravil proti Alzheimerjevi bolezni: vnos dela amiloidnega proteina ali proteina Tau kot antigena, s čemer sprožimo aktivno imunizacijo ter vnos monoklonskih protiteles proti različnim delom amiloida. Aktivna imunizacija z vnosom antigenov se je sicer v živalskih modelih izkazala kot uspešna, a so zaradi nastanka meningoencefalitisa, ki se je pojavil pri 6 % preizkušancev, eksperimentalno zdravilo AN1792 umaknili iz nadaljnjih kliničnih študij. Trenutno nekaj inovativnih farmacevtskih družb razvija monoklonska protitelesa proti različnim delom beta amiloida. V fazi III kliničnega razvoja sta humanizirani monoklonski protitelesi bapinezumab in solanezumab, ki sta usmerjeni proti N terminalnemu in sredinskemu delu beta amiloida ter monoklonsko protitelo PF-04360365, usmerjen proti karboksilnemu delu amiloida beta (peptida 1-40). Nedavno se je skupini monoklonskih protiteles pridružil še gantenerumab, ki je prvo humano monoklonsko protitelo, prav tako usmerjeno proti beta amiloidu. V zgodnji fazi kliničnih preizkušanj so še fasinunumab, fulranumab, atinumab, crenezumab, ozanezumab, ponezumab in tanezumab. Prva zdravila, ki bodo pridobila dovoljenje za promet iz skupine bioloških zdravil pričakujemo v začetku leta 2014. Glede na mehanizem delovanja pa si tudi od trenutno razvijajočih bioloških zdravil popolne ozdravitve ne moremo obetati, saj najnovejši izsledki bazične nevromedicine kažejo na to, da zmanjšanje nastanka beta amiloidnih plakov bistveno ne vpliva na preprečitev upadanja kognitivnih, funkcijskih in vedenjskih sposobnosti in vzorcev (18,19,20).

L ITERATURA

1. Kogoj A, Žmuc-Veranič L. Dileme pri zdravljenju Alzheimerjeve bolezni. *Zdrav vestn* 2006; 75: 469-74
2. Rojas-Fernandez CH. Successful use of donepezil for the treatment of dementia with Lewy bodies. *Ann Pharmacother*, 2001; 35:202-205.
3. Mashkovsky MD, Kruglikova-Lvova RP. On the pharmacology of a new alkaloid galantamine. *Farmakologia Toxicologia* 1951; 14:27-30.
4. Scott LJ, Goa KL. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs* 2000; 60:1095-1122.
5. Finkel SI. Effects of rivastigmine on behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease. *Clin Ther* 2004; 26:980-990.
6. Qizilbash N, Whitehead A, Higgins J et al. Cholinesterase inhibition for Alzheimer's disease: a meta-analysis of the tacrine trials. *JAMA* 1998; 280:1777-1782.
7. Johansson C, Ballard C, Hansson O, et al. Efficacy of memantine in PDD and DLB: an extension study including

- washout and open-label treatment. *Int J Geriatr Psych* 2011; 26: 206-213.
8. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dallal D et al. Meta Analysis: High dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Annals of Internal Medicine* 2005; 142:37-46.
 9. Minarič A, Doljak B. Centralni živčni sistem. V knjigi: Sodobna fitoterapija (Samo Kreft, Nina Hočevar Glavač, ur). Slovensko farmacevtsko društvo, 2013. 30-70.
 10. Vellas B, Coley N, Ousset PJ et al. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 2012; 11: 851-859.
 11. Mishra S, Paslanivelu K. The effect of curcumin on Alzheimer's disease: an overview. *Ann Indian Acad Neurol* 2008; 11: 13-19.
 12. Rushworth JV, Griffiths HH, Watt NT et al. Prion protein-mediated toxicity of amyloid-beta oligomers requires lipid rafts and the transmembrane LRP1. *J Biol Chem* 2013; 288:8935-8951.
 13. Bieschke J, Russ J, Friedrich RP et al. EGCG remodels mature alpha-synuclein and amyloid -beta fibrils and reduces cellular toxicity. *Proc Natl Acad sci USA* 107, 7710-7715.
 14. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006; 63:1402-1408.
 15. Quinn JF, Raman R, Thomas RG et al. Docosahexaenoic Acid Supplementation and Cognitive Decline in Alzheimer Disease. *JAMA* 210; 304: 1903-1911.
 16. Talantova M, Sanz-Blasco S, Zhang X et al. Aβ induces astrocytic glutamate release, extrasynaptic NMDA receptor activation, and synaptic loss. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:2518-27.
 17. Watterson DM, Grum-Tokars VL, Roy SM et al. Development of novel in vivo probes to address CNS protein kinase involvement in synaptic dysfunction. *PLoS One*, 2013; 8: e66226 (v tisku)
 18. Panza F, Frisardi V, Imbimbo BP et al. Bapinezumab: anti - beta-amiloid monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease. *Immunotherapy* 2010; 2: 767-782.
 19. Delrieu J, Ousset PJ, Vellas B. Gantenerumab for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12, 1077-1086.
 20. Panza F, Frisardi V, Solfrizzi V et al. Immunotherapy for Alzheimer's disease: from anti-beta-amyloid to tau-based immunization strategies. *Immunotherapy* 2012; 4:213-238.
 21. Bon J, Koritnik B, Bresjanac, et al. Stroški možganskih bolezni v Sloveniji v letu 2010. *Zdr Vestn* 2013; 82: 164-175.
 22. Albert A. *The Acridines: Their Preparation, Physical, Chemical, and Biological Properties and Uses*. London, Edward Arnold & Co, 1951.
 23. Summers WK, Viesselman JO, Marsh GM, Candelora K. Use of THA in treatment of Alzheimer-like dementia. *Biological Psychiatry* 1981;16:95-98.