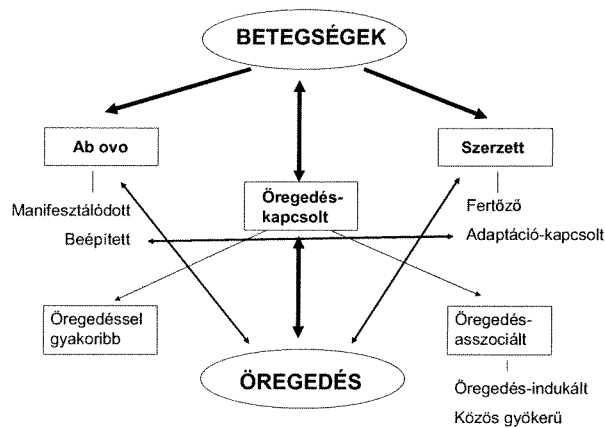


AZ ALZHEIMER-KÓR BIOLÓGIÁJA

Dr. Semsei Imre

BEVEZETÉS

Több olyan betegséget is ismerünk, melyek a kor előrehaladtával egyre fokozottabb mértékben jelentkeznek (pl.: Beeson, 1987). Nem csoda ez, hiszen több betegségtípus van, mely valamilyen formában kapcsolható az öregedéssel (1. ábra).



1. ábra. Az öregedés és a betegségek kapcsolata (Semsei, 2008).

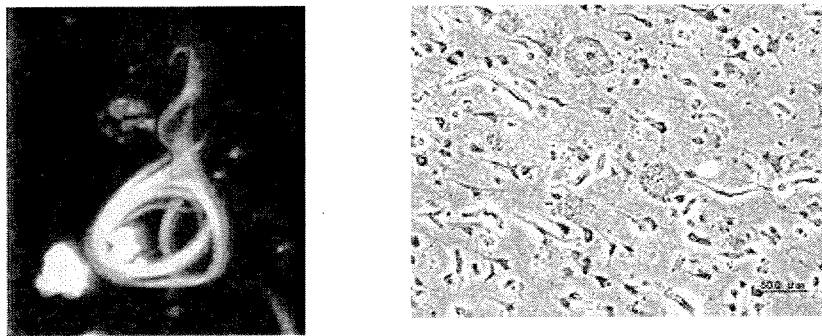
Ugyan a szív- és érrendszeri betegségek teszik ki a halálokok több mint felét, egyre több ember van, akinek különböző idegrendszeri - vagy éppen szív érrendszeri – problémái miatt értelmi tevékenységének beszűkül, a demenciának valamely formájában szenved. Ennek következtében sérülnek egyes idegi tevékenységei (pl. gondolkodás, memória, tájékozódás, felismerés, vagy éppen beszédzavar, mozgászavar, stb. terheli), mely az idős emberek kisebb-nagyobb fokú, esetenként teljes függőségét okozza.

Ez mind az érintettnek, mind környezetének (család, társadalom: egészségügyi és szociális ellátórendszer) terhet jelent. Mivel egyre nagyobb számban találkozunk demens idősokkal, ennek problémája is egyre súlyosabb lesz a társadalom számára. 2006-ban már világszerte 26,6 millió beteget regisztráltak. Az előrejelzések szerint 2050-re minden 85-ik emberből 1 Alzheimer kórban fog szenvedni (Brookmeyer és mtsai, 2007).

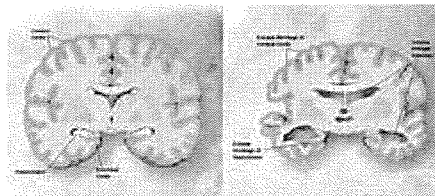
Kor	Gyakoriság Évenkénti új betegek száma/1000
65–69	3
70–74	6
75–79	9
80–84	23
85–89	40
90–	69

Általános jellemzők

Az Alzheimer kór a szenilis demenciák leggyakrabban előforduló formája, melyet Alois Alzheimer 1906-ban írt le (Berchtold és Cotman, 1998). Sok tekintetben megegyeznek tünetei a „normális” öregedés folyamatának jellemzőivel, hiszen ugyancsak szenilis plakkok jelentkezése és neurofibrilláris kötegek (1. ábra) megjelenése jellemzi (Tiraboschi és mtsai, 2004). Míg azonban az öregedés során 90 éves korra a neurokortikális sejtek mintegy 10 %-a pusztul el (Zsuga és Csiba, 2008), a betegségre esetenként akár 60 %-os pusztulás is jellemző lehet. Tehát a mennyiségi eltérések ebben az esetben minőségi különbségeket eredményeznek (2. ábra).



1. ábra. Neurofibrilláris köteg (bal oldali kép) és a szenilis plakkok Alzheimer-kóros beteg agykérgi sejtjeiben.



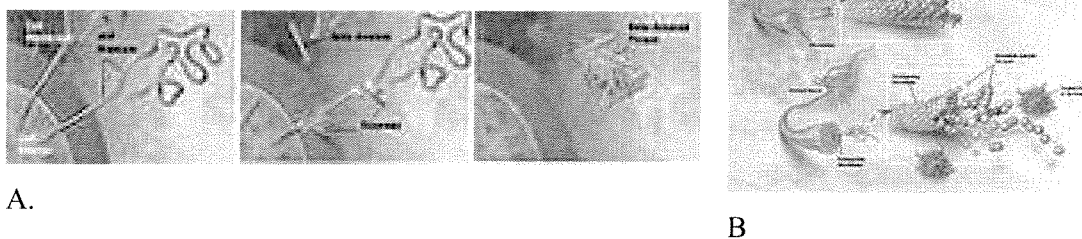
2. ábra. A normális és az Alzheimer-kórban szenvedő beteg agy képe.

Mivel a betegség korai képe könnyen keverhető az öregedés és a stressz eredményével, ma már olyan tesztek is léteznek, mely a korai fázist a betegség jelentkezése előtt akár 8 évvel is ki tudják mutatni (Bäckman és mtsai, 2004; Waldemar és mtsai, 2007). A betegség különböző fázisait különböztetik meg, mint az elő-demencia, a korai, a mérsékelt és a súlyos demencia. Természetesen mindegyik más-más jellemzőkkel, a beteg funkcionális romlásának különböző fázisaival írható le.

A BETEGSÉG PATOFIZIOLÓGIÁJA

Az Alzheimer-kórra az agykéreg és egyes szubkortikális régiók neuronjainak és szinapszisainak pusztulása jellemző. Ennek következményeként a temporális és a parietális lebeny, valamint a frontális cortex atrófiája jelenik meg (Wenk, 2003), melyet több vizsgálati formával (pl. PET, MR) is detektálni lehet (Moran, 2009). Mind az amiloid plakkok és neurofibrilláris kötegek jól láthatók mikroszkóppal a beteg agysejtjeiben és agysejtjei körül (Tiraboschi és mtsai, 2007). A plakkok: béta-amiloid peptidek és más sejtalkotók oldhatatlan csomósodásai a sejtek körül. A neurofibrilláris kötegek pedig a mikrotubulus-asszociált tau fehérjék, melyek hiperfoszforilálódtak és összetapadtak az idegsejtben. Estenként Lewy testek is kimutathatók a betegek sejtjeiben (Kotzbauer és mtsai, 2001).

Az Alzheimer-kórt helytelen térszerkezetű (misfolding) fehérjebetegségként is szokták definiálni. Abnormálisan hajtogatott A-béta és tau proteinek jellemzik az agysejteket (Hashimoto és mtsai, 2003). A plakkok kis peptidekből (39-43 aminosav) álló csomók, melyeket béta-amiloidnak nevezünk (A-béta, A β). A béta-amiloid prekursorából (APP transzmembrán fehérje) keletkezik, mely áthatol a sejtmembránon és enzimek által darabolódik (3a. ábra). Maga APP fontos az idegsejtek növekedéséhez, fenntartásához, javításához, ha azonban a betegség miatt szétdarabolódik, nem tudja funkcióját kifejtetni.



3. ábra. A béta amiloid keletkezése (A) és a mikrotubulusok dezintegrációja (B).

Másrésről az Alzheimer-kórt a tau fehérjék betegségeként is említik (Hernández és Avila, 2007), hiszen ezek a fehérjék is abnormálisan aggregálódnak. A mikrotubulusok a sejtek citoszkeletonjának részei, a sejten kívüli transzport fontos alkotóelemei. A tau fehérje ezt a szerkezetet stabilizálja foszforilált állapotában. A betegség során ez a fehérje azonban hiperfoszforilálódik, s ezzel hozzájárul a mikrotubulusok dezintegrációjához (3b. ábra).

A BETEGSÉG PATOMECHANIZMUSA

Azt, hogy a fent említett rendellenességek hogyan alakulnak ki, még nem teljesen tisztázott. Úgy tűnik, hogy a béta-amiloid peptidek az idegsejtek pusztulásának triggerelői. Toxikusak a sejt számára, megzavarják a kalcium homeosztázist és nem kívánt apoptotikus folyamatokat indítanak be (Yankner és mtsai, 1990). Az A β a mitokondriumban is felhalmozódik, megzavarván az enzimfunkciókat és a glükóz-felhasználást (Chen és Yan, 2006).

Emellett feltételezhetően a citokinek is szerepet játszanak a betegségben, hiszen ezek minden szövetkárosodás általános markerei (Greig és mtsai, 2004), de feltételezhetően csak másodlagos szereppel, mint az immunválasz alkotóelemei. Neurotrofikus faktorok expresszióváltozásai, eloszlásának, illetve receptorainak változásai, mint amilyen a BDNF is, megjelennek, mint a betegség tényezői (Tapia és mtsai, 2008).

Genetikai tényezők

Az Alzheimer kór nem öröklődik genetikailag, de néhány génelrendeződés rizikófaktorként jelentkezhet (csak mintegy 0,1 %-ban autoszóma-dominánsan öröklődik, érdekesen általában 65 éves kor alatt). Három gén, az amiloid prekursor fehérje (APP) és szenilin 1, 2 mutációi hozhatók összefüggésbe a betegség kialakulásával (Warning and Rosenberg, 2008). A legtöbb mutáció az A β 42 fehérje termelődését vonja maga után, mely a szenilis plakkok egyik alkotórésze. Sokszor azonban csak az A β 42 és az A β 40 aránya változik meg (Selkoe, 1999).

Egy másik rizikófaktornak az apolipoprotein E (APOE) ϵ 4 allélja tekinthető (Strittmatter és mtsai, 1993). Az Alzheimer-kóros betegek 40-80 %-a hordoz legalább 1 apoE4 allélt (Mahley és mtsai, 2006). A heterozigóta apoE4 allél megháromszorozza a betegség kialakulásának esélyét, míg homozigóta formában 15-szörös gyakoriságnövekedést eredményez. További 400 gént teszteltek még, de egyik sem volt összefüggésbe hozható a betegség kialakulásával (Blennow és mtsai, 2006).

Hipotézisek

Három fő elmélet létezik a betegség okának magyarázatára. A legöregebb a cholinerg hipotézis, melyen a mai kezelések zöme is nyugszik (Francis és mtsai, 1999). Ez az elképzelés azon alapszik, hogy az acetilkolin neurotransmitter szintézisének, mennyiségének csökkenése váltja ki a betegséget. Az elmélet nem talált túl nagy támogatásra, már csak azért

sem, mert az acetilkolin visszapótlása a szervezetbe, nem hozott eredményt. Más elképzelés célpontja is volt a kolinerg hatás változása, például az amiloid-agregáció (Shen, 2004), vagy a generalizált gyulladási folyamatok (Wenk, 2003).

Az amiloid hipotézis szerint az amiloid agregációja a betegség okozója (Hardy és Allsop, 1991). Ezt alátámaszthatja az, hogy az APP génje a 21-es kromoszómán található. Down szindrómás betegeknél a 21-es gén trizómiája detektálható, s ezek a betegek már 40 éves koruk körül mutatják az Alzheimer-kór tüneteit (Lott és Head, 2005). Az APOE4 mutációi szintén amiloid felhalmozódáshoz vezetnek, mely megelőzi a betegség kialakulását, azaz az A β felhalmozódása megelőzi a betegséget (Polvikoski és mtsai, 1995). Ezt támasztja alá az is, hogy azok a transzgenikus egerek, melyek az APOE4 mutációit hordozzák, fibrilláris amiloid plakkokat termelnek és agyukban az Alzheimerhez hasonló tüneteket produkálnak (Games és mtsai, 1995). Azt is gyanítják, hogy a Herpes Simplex vírus 1 is szerepet játszik az APOE4 gén mutációi hatásához (Itzhaki és Wozniak, 2008). Vakcinát is kifejlesztettek a plakkok eltüntetésére, azonban ez nem változtatott a már meglévő demencián (Holmes és mtsai, 2008). A kutatók ara kezdtek gyanakodni, hogy az A β oligomerek, melyek nem a plakkokban találhatók, lehetnek az A β plakkok okozói. Ezek a toxikus oligomerek, melyeket más néven amiloid-derivált diffundáló ligandoknak is neveznek (ADDLs) a neuronok receptoraihoz kötődnek és megváltoztatják a szinapszisok szerkezetét, ezáltal megváltoztatják az idegsejtek közötti kommunikációt (Lacor és mtsai, 2007). Az egyik receptor, melyhez az A β oligomerek kötődnek, a prion fehérje lehet, melynek szerepét a Creutzfeldt-Jakob betegség kialakulásában gyanítják, így összeköthető más neurodegeneratív betegség is az Alzheimer-kórral (Lauren és mtsai, 2009). Az Alzheimer-kóros betegek locus ceruleus sejtjeinek (melyek a norepinefrint termelik) akár 70 %-os elvesztését is észlelhetjük (Heneka és mtsai, 2010). Kimutatták, hogy a norepinefrin stimulálja egerekben a mikrogliát, hogy az elnyomja az A β -indukálta citokin termelést, és fokozza az A β fagocitózist is. Ezek szerint a locus ceruleus degenerációja felelős lehet a megnövekedett A β depozícióért.

2009-ben egy újabb elmélet keletkezett, mely ugyan az amiloidhoz köthető, de nem az amiloid, hanem ahhoz nagyon hasonló fehérjéhez köti a betegség kialakulását. Azt gyanítják, hogy ez az amiloid-szerű fehérje, mely a neuronok korai életszakaszában az idegi kapcsolatok kialakulásakor nyeső funkciójú, a neuron öregedésének szakaszában triggerelheti a kapcsolatok megszakításának folyamatát (Nikolaev és mtsai, 2009). Hasonló típusú enzimek egyike vágja le az N-APP-t (az APP N-terminálisának egyik fragmentumát), mely hasonlít a béta-amiloidhoz. Az N-APP triggereli azt a destruktív folyamatot, amelyet a halál receptor 6-

hoz kötődése (DR6, és TNFRSF21 néven is ismert) indít el. A DR-6 expressziója igen magas az Alzheimer-kórban szenvedők agyrégióiban, így elképzelhető, hogy az öregedés során a N-APP/DR6 folyamat eltérítése okozza a betegséget. Ennél az elképzelésnél a béta-amiloid szinaptikus funkciót elnyomó hatása hozzáadódik a fent említett folyamat hatásához.

2004-ben kutatók azt találták, hogy a béta-amiloid plakkok nem korrelálnak a neuronfunkciók elvesztésével (Schmitz és mtsai, 2004). Ez a tau fehérje hipotézist támasztja alá, miszerint az abnormális tau fehérjék indítják el a betegségkaskádót (Mudher és Lovestona, 2002). Ennél az elképzelésnél a hiperfoszforilált tau fehérjék más tau fehérjékkel asszociálódnak, így alakítják ki az észlelt neurofibrilláris kötegeket a sejtben (Goedert és mtsai, 1991). Ez elvezet a mikrotubulosok, így a neuron transzport rendszer összeomlásához, majd pedig a sejt pusztulásához (Iqbal és mtsai, 2005).

Más elképzelések szerint esetleg az oxidatív stressz is a betegség kiváltója lehet (Su és mtsai, 2008).

PREVENCIÓ

Bár úgy tűnhet, hogy ez a témakör nem tartozik szűken az Alzheimer-kór biológiájához, egyes vonatkozásainak még is igen sok köze van a szervezet biológiájához.

Ez idáig a kutatók nem találtak meggyőző bizonyítékot arra, hogy az Alzheimer-kór megelőzhető lenne, azonban számos tény arra mutat, hogy rizikója csökkenthető. Így tanulmányozták például a mozgás szerepét (Paradise és mtsai, 2009), a meditáció (Kawas, 2006) és a táplálkozás hatásait is (Luchsinger és Mayeux, 2004). Természetesen további kutatások is szükségesek, hogy preventív hatásokat fedezhessünk fel (Székely és mtsai, 2007).

Azt is igen jól ismerjük már, hogy egyes rizikófaktorok elősegítik betegségek - így az Alzheimer-kór - kialakulását is. A dohányzás, a magas vérnyomás, a hiperlipidémia és a cukorbetegség mind e-közé tartoznak (Cataldo és mtsai, 2010; Patterson és mtsai, 2009; Rosendorff és mtsai, 2007). A sztatinok azonban, melyek a koleszterin és lipidszintek regulációját befolyásolják, nem voltak hatásosak az Alzheimer kór prevenciójában (Kuller, 2007). A mediterrán diéta – melyben nagy szerepe van többek között az oliva olajnak, halnak és a vörösbarnak – azonban hatásos lehet a megelőzésben (Solfrizzi és mtsai, 2008). Azt gondolják, hogy ezen diéta kardiovaszkuláris hatása állhat az alacsonyabb rizikó mögött. Azt

is kimutatták, hogy azok a kávé- és teaivók, akik napi 3-5 kávé, teát isznak, 65 %-al tudták csökkenteni az öregedéssel jelentkező demenciát (Eskelinen és mtsai, 2009).

Vannak olyan anyagok is, mint a kurkuma, mely bizonyítottan csökkentette az agykárosodást egérmodellekben, gyulladáscsökkentő hatásának köszönhetően (Ringman és mtsai, 2005). A nem szteroid anti-inflammatorikus szerek is csökkenthetik az Alzheimer-kór kockázatát (Szekely és mtsai, 2007). Ezek a szerek a gyulladások okozta amiloid-plakkokat is redukálják, palliatív kezelésnél azonban nem bizonyultak hatásosnak. A gyulladásos folyamatok sokszor hozzájárulhatnak az Alzheimer kialakulásához, ahogy azt mások is bizonyították (Eikelenboom és mtsai, 2010).

A vitaminok rizikócsökkentő hatását mind ez ideig nem lehetett bizonyítani, sőt az E vitaminnak komoly egészségkárosító hatása lehet (Boothby és Doering, 2005; Malouf és Grimley Evans, 2008).

A hormon-pótló terápiák nemhogy csökkentenék az Alzheimer-kór előfordulási frekvenciáját, de esetenként visszavezethetők annak alkalmazására (Barrett-Connor és Laughlin, 2009).

Nyilvánvalóan számos felfedezést olvashatunk majd a későbbiekben az Alzheimer-kór prevenciójáról, de az egészséges életmód (megfelelő táplálkozás, fizika, szellemi aktivitás) már ma is azon tényezők közé sorolható, mellyel eredményesen csökkenthetjük a betegség kialakulásának valószínűségét.

IRODALOM

- Bäckman L, Jones S, Berger AK, Laukka EJ, Small BJ. (2004): Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer's disease. *J Intern Med* **256** (3): 195–204.
- Barrett-Connor, E; Laughlin, GA (2009): Endogenous and exogenous estrogen, cognitive function, and dementia in postmenopausal women: evidence from epidemiologic studies and clinical trials. *Semin Reprod Med* **27**: 275–82.
- Beeson, PB. (1987): Age and sex association of 40 autoimmune diseases. *Amer J Med* **96**: 457-462.
- Berchtold NC, Cotman CW. (1998): Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. *Neurobiol Aging* **19**: 173–189.
- Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. (2006): Alzheimer's disease. *Lancet* **368**: 387–403.
- Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. (2007): Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* **3**: 186–91.
- Boothby LA, Doering PL. (2005): Vitamin C and vitamin E for Alzheimer's disease. *Ann Pharmacother* **39**: 2073–80.
- Cataldo JK, Prochaska JJ, Glantz SA. (2010). Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation. *J Alzheimers Dis* **19**: 465–80.
- Chen X, Yan SD. (2006): Mitochondrial Abeta: a potential cause of metabolic dysfunction in Alzheimer's disease. *IUBMB Life* **58**: 686–94.
- Eikelenboom P, Van Exel E Hoozemans J, *et al.* (2010): Neuroinflammation - an Early Event in Both the History and Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Neuro-degenerative diseases* **7**: 38–41.
- Eskelinen MH, Ngandu T, Tuomilehto J, *et al.* (2009): Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based CAIDE study. *J Alzheimers Dis* **16**: 85–91.
- Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. (1999): The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progres". *J Neurol Neurosurg Psychiatr* **66**: 137–47.
- Games D, Adams D, Alessandrini R, *et al.* (1995): Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein. *Nature* **373**: 523–27.
- Goedert M, Spillantini MG, Crowther RA. (1991): Tau proteins and neurofibrillary degeneratio". *Brain Pathol* **1**: 279–86.

- Greig NH, Mattson MP, Perry T, *et al.* (2004): New therapeutic strategies and drug candidates for neurodegenerative diseases: p53 and TNF-alpha inhibitors, and GLP-1 receptor agonists. *Ann N Y Acad Sci* **1035**: 290–315.
- Hardy J, Allsop D. (1991): Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* **12**: 383–88.
- Hashimoto M, Rockenstein E, Crews L, Masliah E. (2003): Role of protein aggregation in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neuromol Med* **4**: 21–36.
- Heneka MT, Nadrigny F, Regen T. *et al.* (2010): Locus ceruleus controls Alzheimer's disease pathology by modulating microglial functions through norepinephrine. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**: 6058–6063.
- Hernández F, Avila J. (2007): Tauopathies. *Cell Mol.Life Sci* **64**: 2219–33.
- Holmes C, Boche D, Wilkinson D, *et al.* (2008): Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* **372**: 216–23.
- Iqbal K, Alonso Adel C, Chen S, *et al.* (2005): Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim Biophys Acta* **1739**: 198–210.
- Itzhaki RF, Wozniak MA (2008): Herpes simplex virus type 1 in Alzheimer's disease: the enemy within. *J Alzheimers Dis* **13**: 393–405.
- Kawas CH (2006). "Medications and diet: protective factors for AD?". *Alzheimer Dis Assoc Disord* **20** (3 Suppl 2): S89–96.
- Kuller LH. (2007): Statins and dementia. *Curr Atheroscler Rep* **9**: 154–61.
- Luchsinger JA, Mayeux R (2004). "Dietary factors and Alzheimer's disease". *Lancet Neurol* **3** (10): 579–87. Kotzbauer PT, Trojanowsk JQ, Lee VM. (2001): Lewy body pathology in Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci* **17** (2): 225–32.
- Lacor PN, Buniel, MC, Furlow PW. *et al.* (2007): A β Oligomer-Induced Aberrations in Synapse Composition, Shape, and Density Provide a Molecular Basis for Loss of Connectivity in Alzheimer's Disease. *J Neurosci* **27**: 796–807.
- Lauren J, Gimbel D, *et al.* (2009): Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid-beta oligomers. *Nature* **457**: 1128–32.
- Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. (2006): Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* **103**: 5644–51.

- Malouf R, Grimley Evans J. (2008): Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD004514.
- Moan R. (2009). MRI software accurately IDs preclinical Alzheimer's disease. *Diagnostic Imaging*. <http://www.diagnosticimaging.com/news/display/article/113619/1428344>.
- Mudher A, Lovestone S. (2002): Alzheimer's disease-do tauists and baptists finally shake hands?. *Trends Neurosci* **25**: 22–26.
- Nikolaev, Anatoly; Todd McLaughlin, Dennis O'Leary, Marc Tessier-Lavigne (2009): N-APP binds DR6 to cause axon pruning and neuron death via distinct caspase. *Nature* **457**: 981–989.
- Paradise M, Cooper C, Livingston G. (2009): Systematic review of the effect of education on survival in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* **21**: 25–32.
- Patterson C, Feightner JW, Garcia A, *et al.* (2008): Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ* **178**: 548–56.
- Polvikoski T, Sulkava R, Haltia M, *et al.* (1995): Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of beta-amyloid protei". *N Engl J Med* **333**: 1242–47.
- Ringman JM, Frautschy SA, Cole GM, *et al.* (2005). A potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* **2**: 131–6.
- Rosendorff C, Beerl MS, Silverman JM. (2007): Cardiovascular risk factors for Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Cardiol* **16** (3): 143–9.
- Schmitz C, Rutten BP, Pielen A, *et al.* (2004): Hippocampal neuron loss exceeds amyloid plaque load in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Am J Pathol* **164**: 1495–1502.
- Shen ZX. (2004). Brain cholinesterases: II. The molecular and cellular basis of Alzheimer's disease. *Med Hypotheses* **63**: 308–21.
- Selkoe DJ. (1999): Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature* **399** (Suppl): A23–A31.
- Solfrizzi V, Capurso C, D'Introno A, *et al.* (2008): Lifestyle-related factors in predementia and dementia syndromes. *Expert Rev Neurother* **8**: 133–58.
- Semsei I. (2008): Az öregedés és a betegségek. In: *Gerontológia* (Semsei I. szerk). Debreceni Egyetem, Egészségügyi Kari jegyzetek 15. Start Nyomda, Nyíregyháza.
- Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, *et al.* (1993): Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* **90**: 1977–81.

- Su B, Wang X, Nunomura A. *et al.* (2008): Oxidative stress signaling in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* **5**: 525–32.
- Szekely CA, Breitner JC, Zandi PP. (2007): Prevention of Alzheimer's disease. *Int Rev Psychiatry* **19**: 693–706.
- Szekely CA, Town T, Zandi PP. (2007): NSAIDs for the chemoprevention of Alzheimer's disease. *Subcell Biochem* **42**: 229–48.
- Tapia-Arancibia L, Aliaga E, Silhol M, Arancibia S. (2008): New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain Research Reviews* **59**: 201–20.
- Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J. (2004): The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD. *Neurology* **62**: 1984–1989.
- Waldemar G, Dubois B, Emre M, *et al.* (2007): Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* **14**: e1–e26.
- Waring SC, Rosenberg RN. (2008): Genome-wide association studies in Alzheimer disease. *Arch Neurol* **65**: 329–34.
- Wenk GL. (2003). Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* **64 Suppl 9**: 7–10.
- Yankner BA, Duffy LK, Kirschner DA. (1990). Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid beta protein: reversal by tachykinin neuropeptides. *Science* **250**: 279–82.
- Zsuga J, Csiba L. (2008): Az idegrendszer időskori elváltozásai. In: *Gerontológia* (Semsei I. szerk). Debreceni Egyetem, Egészségügyi Kari jegyzetek 15. Start Nyomda, Nyíregyháza.

