

Alzheimer Hastalığında Monoaminerjik Sistem Değişiklikleri: Geleneksel Bir Derleme

Alterations of Monoaminergic Systems in Alzheimer's Disease: A Traditional Review

^{id} Raviye ÖZEN KOCA^a, ^{id} Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ^a, ^{id} Hatice SOLAK^b

^aNecmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD, Konya, Türkiye

^bKütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD, Kütahya, Türkiye

ÖZET Alzheimer hastalığı (AH); karakteristik klinik ve patolojik özelliklere sahip, yaşla ilişkili, nörodejeneratif bir hastalıktır. AH'den kaynaklanan ölüm oranı, 2020 yılında koronavirüs hastalığı 2019 pandemisi ile daha da şiddetlenmiştir. En çok bilinen nöropatolojik bulgular; ekstranöronal senil plaklar ve intranöronal nörofibriller yumaklardır. AH, monoaminerjik sistemleri de içeren birçok nöronal yapıyı etkileyen multisistemik bir hastalıktır. AH fizyopatolojisi ile nörotransmitterlerde meydana gelen fonksiyonel değişiklikler yakından ilişkilidir. Nöronal sinapsların kaybı ve nöron ölümü sonucunda asetilkolin gibi birçok nörotransmitterin azaldığı bilinmektedir. AH'de monoaminerjik sistemde temel olarak, dopaminerjik innervasyonu sağlayan substansia nigra çekirdeği, serotonerjik innervasyonu sağlayan dorsal rafe çekirdeği ve noradrenerjik innervasyonu sağlayan locus ceruleus çekirdeği, histaminerjik innervasyonu sağlayan tüberomamiller çekirdek önemli dejenerasyona maruz kalmaktadır. Bu çekirdeklerden projeksiyon alan bölgelerde ilgili nörotransmitterlerin düzeylerinde değişiklikler olmaktadır. Kombine tedavi (bilişsel geliştirici tedaviler, nöropsikiyatrik semptomları tedavi eden ilaçlar, hastalığı modifiye edici tedaviler) Alzheimer hastalarında davranışsal anormallikleri azaltmak ve kognitif fonksiyonları etkili şekilde restore etmek için önemlidir. AH için oluşturulacak tedavi stratejileri, monoaminerjik sistemin arkasındaki moleküler mekanizmayı anlamayı gerektirmektedir. Bu geleneksel derleme ile AH'de monoaminerjik sistemde özellikle dopamin, noradrenalin, serotonin ve histamin mekanizmalarında meydana gelen değişiklikleri ayrıntılı bir şekilde tartışıp, bu konuda bir bakış açısı sunmayı hedefliyoruz. Sonuç olarak monoaminerjik sistemin sinyalizasyon mekanizmasının ve monoaminerjik reseptörlerin etkilerinin daha iyi anlaşılması için insanlarda ve hayvan modellerinde daha çok çalışma yapılması gerekmektedir. Böylece, AH için yeni tedavi stratejilerinin gelişimi hızlanacaktır.

ABSTRACT Alzheimer's disease (AD) is an age-related, neurodegenerative disease with characteristic clinical and pathological features. The death rate from AD was exacerbated by the coronavirus disease 2019 pandemic in 2020. The most common neuropathological findings are extraneuronal senile plaques and intraneuronal neurofibrillary tangles. AD is a multisystemic disease that affects many neuronal structures, including monoaminergic systems. Functional changes in neurotransmitters are closely related to the pathophysiology of AD. It is known that many neurotransmitters such as acetylcholine decrease as a result of loss of neuronal synapses and neuronal death. In the monoaminergic system, basically, the substantia nigra nucleus providing the dopaminergic innervation, the dorsal raphe nucleus providing the serotonergic innervation, the locus ceruleus nucleus providing the noradrenergic innervation, and the tuberomammillary nucleus providing the histaminergic innervation are exposed to significant degeneration in AD. There are changes in the levels of relevant neurotransmitters in the regions projected from these nuclei. Combined therapy (cognitive enhancing treatments, drugs to treat neuropsychiatric symptoms, disease-modifying therapies) important to reduce behavioral abnormalities and effectively restore cognitive functions in AD patients. Treatment strategies for AD require understanding the molecular mechanism behind the monoaminergic system. With this traditional review, we aim to discuss in detail the changes that occur in the monoaminergic system, especially in dopamine, noradrenaline, serotonin and histamine mechanisms in AD, and present a perspective on this issue. As a result; more studies in humans and animal models are needed to better understand the signaling mechanism of the monoaminergic system and the effects of monoaminergic receptors. Thus, the development of new treatment strategies for AD will accelerate.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı; monoaminler; dopamin; noradrenalin; serotonin

Keywords: Alzheimer's disease; monoamines; dopamine; noradrenaline; serotonin

ALZHEİMER HASTALIĞI

Altmış beş yaş ve üstü tahminen 6,2 milyon Amerikalı, bugün Alzheimer hastalığı (AH) ile yaşamaktadır. Hasta sayısının; AH'yi önlemek, yavaşlatmak

veya tedavi etmek için tıbbi imkânların geliştirilmesinin kısıtlı kalması nedeniyle 2060 yılına kadar 13,8 milyona ulaşabileceği beklenmektedir. 2000-2019 yılları arasında serebrovasküler hastalıklar, kalp hastalığı ve insan bağışıklık yetmezliği virüsü kaynaklı

Correspondence: Raviye ÖZEN KOCA

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Fizyoloji ABD, Konya, Türkiye

E-mail: raviyeozen@gmail.com

Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.

Received: 17 Feb 2022

Received in revised form: 01 Apr 2022

Accepted: 29 Apr 2022

Available online: 06 May 2022

2146-9040 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



ölümler azalırken, bildirilen AH kaynaklı ölümler %145'ten fazla artmıştır. AH'den kaynaklanan ölüm oranının artışı, muhtemelen 2020 yılındaki koronavirüs hastalığı 2019 pandemisi tarafından daha da şiddetlenmiştir.¹ En son veriler, 2050 yılına kadar demans prevalansının Avrupa'da 2 katına ve dünya çapında 3 katına çıkacağını ve AH'nin biyolojik tanımına dayanıldığında (AH'nin klinik semptomlarla değil, amiloid plaklar ve tau proteini nöropatolojisi veya biyobelirteçler ile tanımlanması) bu tahminin 3 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir.²

AH, diğer demansların yanı sıra demansın en sık görülen tipidir.³ Demansı olan kişilerin yaklaşık %50-75'inde Alzheimer vardır. Dünya çapında toplanan istatistiksel verilere göre kadınlar AH'ye erkeklere göre daha yatkındır ve risk yaşla birlikte daha da artmaktadır.⁴

İleri yaş ve kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, diyabeti olan kişilerde AH gelişme riski daha yüksektir.⁵ Geç başlangıçlı Alzheimer için en büyük risk faktörleri; ileri yaş, genetik, özellikle *Apolipoprotein e4* geni ve ailede Alzheimer öyküsünün bulunmasıdır.² Yeni biyobelirteçler, AH patolojisinde önemli olan amiloid β ($A\beta$) ve fosforile tau için pozitron emisyon tomografisi taramalarını, plazma analizlerini, nanoteknolojik formülasyonları içermektedir.^{1,2,5,6}

AH; karakteristik klinik ve patolojik özelliklere sahip, yaşla ilişkili, nörodejeneratif bir hastalıktır. En çok bilinen nöropatolojik bulgular; ekstranöronal senil plaklar ve intranöronal nörofibriler yumaklardır.^{5,7} $A\beta$ proteininin oligomerlerinin glial hücreler ve nöronlar ile etkileşimi; mitokondriyal disfonksiyon, proinflamatuvar kaskadların uyarılması, artan tau fosforilasyonu ve oksidatif stres, kalsiyum metabolizmasının deregülasyonu, glikojen sentaz kinaz 3 β (GSK3 β), hücre ölümünün uyarılması ve nöronal apoptoz gibi çeşitli patolojik ve fizyolojik anomalilere yol açar.⁸

AH; çoğunlukla temporal ve pariyetal loblara ek olarak, frontal kortekste ve singulat girustaki bazı alanları kapsayan beyin bölgelerindeki dejeneratif değişikliklerin oluşturduğu nörotransmitter kayıpları ile yakından ilişkilidir.⁹ Nöronal sinapsların kaybı ve nöron ölümü sonucunda, asetilkolin gibi birçok nörotransmitterin azaldığı bilinmektedir.⁷ Alzheimer

hastalarının beyin sapında hem serotonerjik hem de noradrenerjik nöronların total RNA seviyelerinde önemli oranda azalma olduğu ve monoaminerjik ilgili genlerde polimorfizmin AH'nin davranışsal ve kognitif özellikleri ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.¹⁰

AH'nin en erken evresi (hücresele evre), $A\beta$ 'nin birikmesiyle paralel olarak gerçekleşir ve tau patolojisinin yayılmasını indükler.² Kortikal alanlar içinde primer sensorimotor alanlar genellikle etkilenmemiş iken, entorinal korteksin AH değişikliklerinden ilk etkilenen bölge olduğu, özellikle progresif amnestik form AH'de gösterilmiştir.¹⁰ Sinaptik disfonksiyonun da AH gibi nörodejenerasyon görülen hastalıkların fizyopatolojisinde önemli role sahip olduğu bilinmektedir.¹¹

AH, sadece kognitif bozukluk hastalığı olmayıp davranışsal ve nöropsikiyatrik semptomlar da gösterirler. Bu davranışsal semptomlar, demansın başlangıcından önce de oluşabilir. Alzheimer hastalarında depresyon görülme insidansının yaklaşık olarak %30-50 civarında olduğu bilinmektedir.¹²

AH'nin fizyopatolojisi multifaktöriyel olduğundan, kombinasyon tedavisi (bilişsel geliştirici tedaviler, nöropsikiyatrik semptomları tedavi eden ilaçlar, hastalığı modifiye edici tedaviler) gereklidir. Çok hedefli ilaçlar, birden fazla semptom ve bozukluğun nedenleri ile başa çıkmak için tercih edilmektedir. Karşılaşılan zorluklar arasında; düşük biyoyararlanım, artan serum yarı ömrü ve kan-beyin bariyerini geçememe sayılabilir.¹³ Umut verici farmakolojik tedaviler, anti- $A\beta$, anti-tau ve antiinflamatuvar stratejilere odaklanmaktadır. Yaşam tarzı değişiklikleri AH patolojisini doğrudan etkilemez, ancak yine de AH olan bireylerde olumlu sonuca katkıda bulunabilir.²

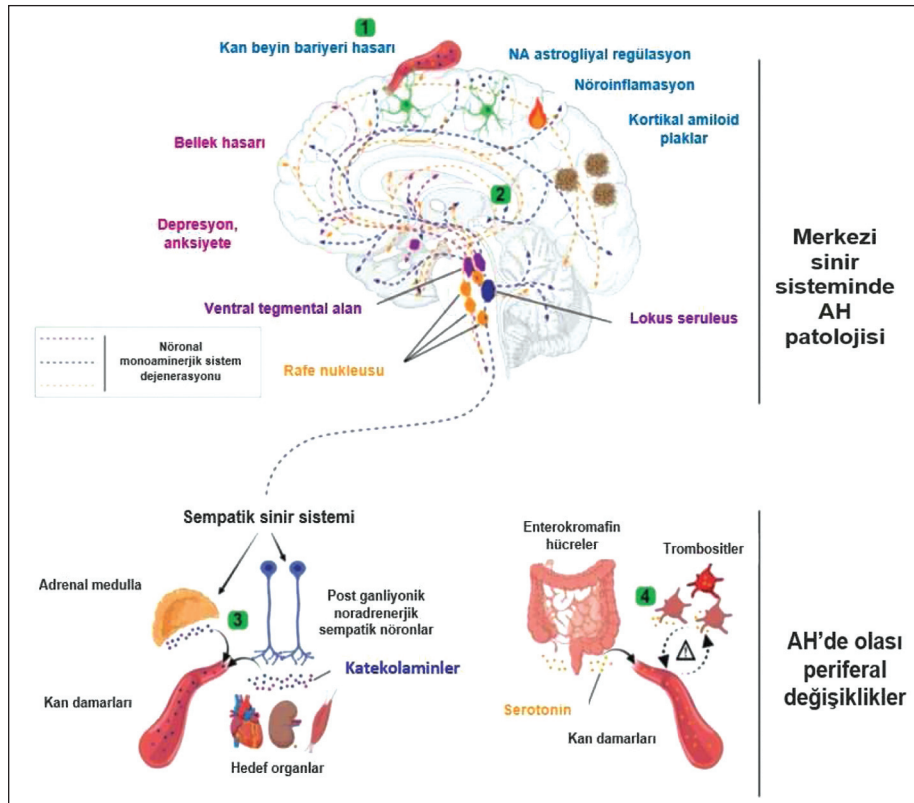
MONOAMİNERJİK SİSTEM

Son nöropatolojik çalışmalarda, AH fizyopatolojisi ile monoaminerjik sistemde özellikle noradrenalin (NA) ve serotonin gibi monoaminerjik nöronlarda meydana gelen morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler arasında bir bağlantı kurulmuştur.¹⁴ AH sırasında hem santral sinir sisteminde hem de periferik monoaminerjik dejenerasyon olduğu bilinmektedir. AH patolojisinde, santral sinir sisteminde oluşan monoaminerjik sistem değişiklikleri, kortikal amiloid

plakların birikmesini, nörodejenerasyonu ve astrogliyal düzensizliği artırarak nöroinflamasyona ve kan-beyin bariyeri hasarına neden olur. Serebral monoaminler, hasarlı kan-beyin bariyeri ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) aracılığıyla doğrudan beyin dokularından kan dolaşımına yayılabilir. Periferik sistemde ise kısmen lokus seruleus tarafından düzenlenen sempatik sinir sistemi aktivitesindeki bozulma, post-ganglionik sempatik nöronlardan ve adrenal medulladan anormal katekolamin salgılanmasına neden olabilir. AH sırasında meydana gelen trombosit hasarı, plazma konsantrasyonunu değiştirerek serotonin salınımına neden olabilir (Şekil 1).¹⁵ Nörodejeneratif hastalıklarda monoaminerjik nöronların hassasiyetini artırabilecek 3 temel faktör vardır. Bu faktörlerden ilki; beyin sapında ve hipotalamustaki monoaminerjik nöronların az sayıda olmalarıdır. Monoaminerjik nöronlar, çok sayıdaki kortikal ve hipokampal nörona yansır. Bu nöronların azlığı, eğer internal ve eksternal risk faktörlerine maruz kalırlarsa onları fonksiyon kaybına daha hassas yapar. İkinci faktör; monoaminer-

jik nöronların geniş, uzun ve genellikle miyelinden fakir akson terminalleri ile karakterize olmalarıdır. Uzun aksonlara sahip olmak, anterograd ve retrograd transport sistemlerinin her ikisinin anormalliklerine bu nöronları daha hassas yapar. Monoaminerjik nöronların aksonal yapısı, nörodejenerasyonda önemli rol oynar. Üçüncü faktör ise geniş monoaminerjik projeksiyon alan hem kortikal hem de hipokampal bölgelerin, tau patolojisi ve amiloid birikiminden önemli ölçüde etkilenmeleridir.¹⁰

AH'de beyin sapında, önbeyin tabanında kolinerjik çekirdeklerde, lokus seruleustaki (LS) noradrenerjik çekirdeklerde ilerleyici bir dejenerasyon vardır.¹⁶ AH'nin erken dönemlerinde kortekste kolinerjik, noradrenerjik ve serotonerjik innervasyon kaybının meydana geldiği gösterilmiştir.¹⁷ Depresif belirtileri bulunan Alzheimer hastalarının, depresyonu olmayan hastalara oranla lokus seruleus çevresindeki adrenerjik, dorsal rafe çekirdeğindeki serotonerjik ve substantia nigradaki dopaminerjik nöronlarında azalma daha yüksek miktardadır.^{18,19} Ros-



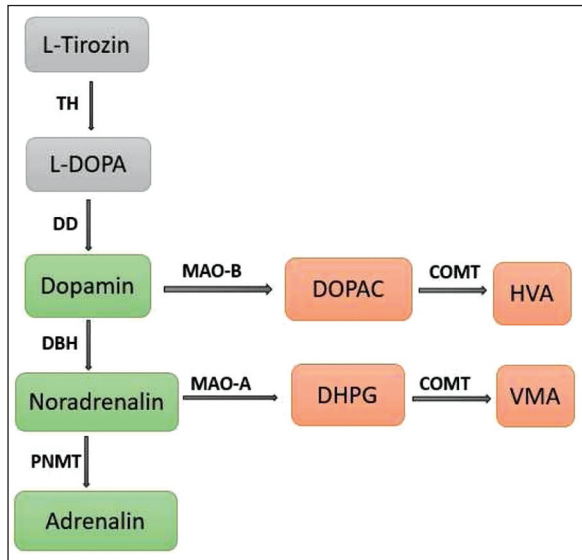
ŞEKİL 1: AH sırasında santral sinir sistemi ve periferik monoaminerjik dejenerasyon sonucu oluşan monoamin değişikliklerinin potansiyel nedenleri.¹⁵

AH: Alzheimer hastalığı.

tral rafe kompleksi, özellikle nörofibriller yumak formasyonuna duyarlı iken, diğer monoaminerjik çekirdekler sıklıkla her iki patolojik belirteçi de oluşturur (plaklar ve yumaklar).²⁰ Ek olarak katekol-O-metiltransferaz [catechol-O-methyltransferase (COMT)] gen polimorfizmi AH'de psikoz riski ile ilişkili olarak rapor edilmiştir.²¹

1. DOPAMİNERJİK SİSTEM

Dopamin (DA), tirozin hidroksilaz ve aromatik L-amino asit dekarboksilazın ardışık etkisi aracılığıyla L-tirozinden sentezlenen bir katekolamindir. DA, DA-hidroksilaz aracılığıyla NA, monoamin oksidaz B (MAO-B) ve COMT aracılığıyla homovanilik aside (HVA) metabolize edilir (Şekil 2).¹⁰ DA içeren nöronlar başlıca orta beyinde bulunur. DA'nın orta beyinde bulunduğu alanlar A8, A9, A10 alanları olarak belirlenmiştir. A8, retrorubral alana; A9, substantia nigra (SN) ve A10, ventral tegmental alana (VTA) karşılık gelmektedir. Her alan farklı beyin bölgelerini projekte eder ve farklı işlevleri bulunmaktadır.¹⁴ Bu çekirdeklerden köken alan dopaminerjik nöronlar birlikte mezensefalik dopaminerjik sistemi oluşturur. Klasik olarak nigrostriatal, mezolimbik ve mezokortikal olmak üzere 3 alt sisteme bölünmüştür. A9, striatumu hedefleyen asendan dopaminerjik terminallerin (kaudat-putamen) istemli hareketlerde kritik bir rolü olan nigrostriatal yolu



ŞEKİL 2: L-tirozinden tirozin hidroksilaz (TH) ve DOPA dekarboksilazın (DD) ardışık etkisi ile dopamin (DA) oluşur.

oluşturmasına neden olur. Grup A10, klasik olarak ödül ile ilişkili olan medial prefrontal korteksi içeren kortikal ve limbik bölgeleri (nükleus akumbens) projekte eden mezolimbik ve mezokortikal yolların kaynağıdır. A9 ve A10 bölgelerinin aksine, A8'deki nöronların sadece %5'i dopaminerjiktir. Orta beyin dopaminerjik nöronların bir alt kümesi, cezaya karşı ödül kazandıracak bir eylem seçmeye yardımcı olan ödül odaklı davranışlarda merkezi bir rol oynar.¹⁰ Mezokortikolimbik yol tutulumu bilişsel, davranışsal belirtilerden sorumlu iken; mezostriatal yol, ekstrapiramidal motor defisitlerle ilişkilidir. Her iki yol da AH'nin ilerlemesinde rol oynamaktadır.¹⁴

Dopaminerjik reseptörler G protein bağlı reseptör ailesindedir (GPCR) ve motivasyon, öğrenme, öğrenme gibi pek çok nörolojik süreçlere katılmaktadır. DA reseptörlerinin D1, D2, D3, D4, D5 olmak üzere 5 alt birimi vardır. Hem D1 hem D2 DA reseptörleri prefrontal kortekste primer fonksiyon gösterir; öğrenme ve bellek süreçlerinde kritik rol oynarlar. D1 ve D2 reseptörleri siklik adenosin monofosfat-protein kinaz A sinyal kaskadları aracılığıyla sinaptik plastisitenin modülasyonunda ve kognitif disfonksiyonda önemli rol oynamaktadır.²²

DA, monoamin oksidaz B (MAO-B) aracılığıyla dihidroksifenilasetik aside (DOPAC) ve COMT aracılığıyla HVA'ya metabolize edilir.⁹ NA, dopamin β hidroksilaz aracılığıyla DA'dan üretilir ve MAO-A ve COMT'nin dâhil olduğu çeşitli yollar aracılığıyla dihidroksifenilglikol ve vanilmandelik aside metabolize edilir. NA'dan feniletanolamin N-metil transferaz enzimi aracılığıyla adrenalin oluşur.¹⁰

AH'de Dopaminerjik Sistem Değişiklikleri

AH hastalarının %35-40'ında ekstrapiramidal belirtileri destekleyen, DA içeren nöronlarda dejeneratif değişiklikler gözlenmiş ve AH'de dopaminerjik disfonksiyon olasılığı öne sürülmüştür.¹⁴ Yapılan çalışmalar, AH'de DA sentezinde bir azalma, striatum ve hipokampusta DA ve DA salınımı üreten nöronlarda bir değişiklik olduğunu göstermiştir.^{23,24} Alzheimer hastalarının büyük çoğunluğunda, DA sistemi ile ilgili davranış bozuklukları görülmektedir. Bilişsel süreçlerde DA'nın yer alması nedeniyle bu değişikliklerin bellek bozukluklarının başlamasında rol oynaması da mümkündür.²⁵

AH'de DA'nın prekürsörü L-3,4-dihidroksifenilalanin (L-DOPA) ve onun metabolitinin (DOPAC) seviyeleri singulat girusda, amigdalada, striatumda ve rafe çekirdeğinde anlamlı derecede düşük bulunmuştur.²³ Alzheimer hastalarında, striatumdaki hem D1 hem D2 reseptörlerinin sayısında da anlamlı azalma görülmüştür.²⁶ Fonksiyonel etki açısından hipokampusta D2 reseptörlerinin varlığı, AH'de sözel bellek ile iyi korelasyon gösterir.²⁷ İlginç şekilde, D1 ve D2 reseptörlerinin aksine, striatumdaki D3 reseptörlerinin dansitesi psikozlu Alzheimer hastalarında selektif olarak artmış bulunmuştur.²⁸ DA reseptörlerinin azalması, Alzheimer hastalarında kognitif disfonksiyonun şiddeti ile de ilişkilidir.²² D1 ve D3 reseptörlerinin her ikisindeki polimorfizm, Alzheimer hastalarındaki agresyon ve psikozun yüksek riski ile bağlantılıdır.²⁹

Kortikostriatal dopaminerjik nöronal devrelerin disfonksiyonunun, AH'de nöropsikiyatrik semptomlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Düşük DA D2 reseptörlerinin; motor hız, dikkat performansı ve epizodik belleğin bozulması ile daha fazla ilişkili olduğu görülmüştür. Yüksek seviyedeki striatal D2 reseptörleri, rastgele davranışlarla (amaçsız gezinme hareketi) ilişkili olarak rapor edilmiştir.^{30,31} AH'de progresif kolinerjik kayıp (DA sisteminin inhibisyonunun kaybı ile sonuçlanan) ve göreceli olarak korunmuş DA sistemi, striatal hiperdopaminerjiye neden olarak Alzheimer hastalarında psikoz gelişme riskini artırabilmektedir. Nöropsikiyatrik semptomların düşük striatal D2 reseptörleriyle ilgili olduğu; apatinin ise düşük DA taşıyıcıları ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.¹⁷

Özellikle DA'yı hedefleyen müdahaleler, selegilin gibi MAO-B inhibitörleri AH'de umut verici klinik müdahaleler olarak kabul edilmesine rağmen sonuçlar çelişkilidir.³² Bununla birlikte, çeşitli çalışmalar, Alzheimer hastalarında kognitif ve davranışsal sonuçlarda hiçbir iyileşme göstermemiştir.³³ Bu çalışmalar arasındaki tutarsızlığın, test edilen hastaların genetik geçmişindeki değişkenlik gibi açıklanamayan faktörlerden kaynaklandığını düşündürmektedir.¹⁰

Dopaminerjik sistem, ödül sisteminde önemli bir etmenddir. Bu nedenle dopaminerjik sistem disfonksiyonunun apati gibi davranış bozukluklarına yol açması şaşırtıcı değildir. Nitekim apati, Alzheimer

hastalarının %70'inden fazlasında tespit edilmiştir.³⁴ Metilfenidat gibi DA gerilim inhibitörlerinin Alzheimer hastalarında Apati Değerlendirme Ölçeği'ni önemli derecede iyileştirdiği gösterilmiştir.³⁵

2. NORADRENERJİK SİSTEM

NA, DA β hidroksilaz aracılığıyla DA'dan üretilir ve MAO-A ve COMT'nin dâhil olduğu çeşitli yollar aracılığıyla vanilmandelik asit ve 3-metoksi-4-hidroksifenilglükole metabolize edilir. Beyindeki noradrenerjik hücreler LS'de, periakvaduktal gri alan (A6), nukleus subcoeruleusdaki dağınk hücreler, LS'nin subependimal uzantısı (A4), paragigantoselüler nukleus (A5) ve lateral lemniscusun ventral nukleusunda (A7) bulunur. Noradrenerjik sistemden çıkan liflerin çoğunluğu LS'de başlar. Bu çıkan lifler; olfaktör bulbus, neokorteks, hipokampus, talamus, striatum, bazal önbeyin, preoptik alan ve hipotalamusa ulaşır.¹⁰ LS, norepinefrinin beyindeki ana kaynağıdır; sinaptik ve ekstrasinaptik olarak tüm serebral kortekse, aynı zamanda talamik çekirdeklere, limbik yapılara ve hipokampusa projekte olur. Bazal ganglionlar LS'den input almayan tek büyük yapıdır.³⁶ LS tarafından hedeflenen önemli bir yapı, entorinal kortekstir.¹⁰ LS'nin kaudal bölümü, çoğunlukla serebellum ve spinal kord gibi arka beyin yapılarını innerve ederken, LS'nin rostral bölümü, çoğunlukla önbeyin yapılarını innerve eder. Lateral tegmental bölgeden önbeyin bölgelerine kadar olan innervasyona karşı LS'den gelen noradrenerjik innervasyonun derecesi, hipokampus ve korteks istisna olmakla beraber, bölgeden bölgeye değişir. Hipokampus ve korteks sadece LS'den gelen noradrenerjik innervasyonu alan bölgelerdir.¹²

NA sistemi dikkat, stres ve navigasyonel hafızanın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır.¹⁰ NA'nın *in vitro* ortamda oksidatif stresi azaltarak dopaminerjik nöronları koruduğu gösterilmiştir.^{37,38} NA ayrıca beyinde hem DA hem glutamat salınımını stimüle etmektedir.³⁶ NA'nın endojen antiinflamatuvar ajan olarak da etkisinin olduğu ileri sürülmüştür.¹⁶

LS terminalinden salınan NA, adrenerjik reseptörler aracılığıyla çeşitli etkilere neden olur. Önbeyin bölgelerine geniş çaplı LS innervasyonu ve adrenerjik reseptörlerin geniş çaplı yayılımı nedeniyle noradrenerjik sistem birçok davranışsal ve fiz-

yolojik süreçte yer alır.¹² Adrenerjik reseptörler, NA ve adrenalin gibi katekolaminlere duyarlı GPCR sınıfının bir üyesidir. Adrenerjik reseptörler başlıca α ve β olmak üzere 2 gruptur. Bunların da $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$ ve $\beta 3$ gibi çeşitli alt grupları vardır.²²

AH'de Noradrenerjik Sistem Değişiklikleri

Nöronlar nörotransmitterleri serbest bırakırken, sıklıkla hücre dışı boşluğa amiloid peptidleri ve tau proteinlerini de bırakırlar. Nöral aktivitenin bu yan ürünleri, AH'nin patolojik bulguları olan tau yumak ve amiloid plaklarda toplanabilir. Daha aktif beyin bölgeleri daha fazla patoloji biriktirir. Ancak yeni ve zihinsel olarak uyarıcı olaylar sırasında salınan nöromodülatör NA, bazı olumsuz etkilerin yanı sıra koruyucu etkilere de sahip olabilir. NA, nöronlar ve mikroglia üzerindeki inhibitör ve uyarıcı etkileri ile çeşitli beyin bölgelerinde A β ve tau üretimini ve birikimini bazen engeller bazen de hızlandırır.³⁹ Hem $\alpha 2A$ - hem de β -adrenerjik reseptörler, A β üretimini ve tau hiperfosforilasyonunu etkiler. A β oligomerleri, $\alpha 2A$ adrenerjik reseptörler üzerindeki bir allosterik bölgeye bağlanır, böylece noradrenerjik mekanizmayı glikojen sentaz kinaz 3 β (GSK3 β) aktivasyonuna ve tau hiperfosforilasyonuna yönlendirir. GSK3 β , AH'de tau proteinlerinin anormal fosforilasyonuna katkıda bulunur. Adrenerjik aktivite, ayrıca A β ve tau'nun temizlenmesini de etkiler. Ayrıca bazı bulgular, AH'nin en azından erken evrelerinde noradrenerjik aktiviteyi artırdığını düşündürmektedir. NA, hem BOS üretimini hem de interstisyel boşluk hacmini azaltarak, interstisyel sıvının hareketini kısıtlayarak glifatik klirensi engeller. Bu, özellikle yüksek düzeyde noradrenerjik aktiviteye sahip bireylerde, A β ve tau'nun birikimini ve agregasyonunu hızlandırabilecek önemli bir etkidir. Hem yaş hem de AH, artan BOS ve kandaki NA seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. NA'da hastalıkla ilişkili artışların A β ve tau'nun glifatik klirensinin azalmasına yol açması mümkündür.⁴⁰ Yaşlı beyinler, sinaptik aktivitenin yan ürünlerini daha az etkili şekilde temizlediğinden, yaşlı beyindeki artan sinaptik aktivite, Alzheimer patolojisinin birikimini genç beyinde olduğundan daha fazla hızlandırma riskini taşır.³⁹ Kolinerjik nöronların kaybı ile tanımlanan AH'de ek olarak, LS'deki noradrenerjik nöronlar da önemlidir.¹² Son zamanlarda yapılan çalışmalar, LS noradrenerjik nöronla-

rın kaybının kognitif bozukluğun başlangıcından önce AH'nin progresyonunda erken dönemde meydana gelebileceğini göstermektedir.⁴¹ Hem klinik çalışmalar hem hayvan çalışmaları, AH ile ilişkili kognitif bozuklukta adrenerjik reseptörlerin önemli etkisinin olduğunu göstermiştir.^{12,22,36} NA konsantrasyonundaki düşüş, kognitif bozukluk ve bellek disfonksiyonun boyutu ve progresyonu ile ilişkilidir.^{16,36} LS noradrenerjik nöronlarında görülen dejenerasyon, yaygın olarak gözlenen agresif davranışlarla da ilişkilendirilmiştir.¹²

NA azalmasının, geç başlangıçlı Alzheimer vakalarına göre erken başlangıçlı Alzheimer vakalarında daha ciddi olduğu bilinmektedir. NA biyosentezine dâhil olan enzimlerin AH'de değişikliklere maruz kaldığı gösterilmiştir. AH'de korteks ve hipokampustaki $\alpha 1$ - ve $\alpha 2$ -adrenerjik reseptörlerin bağlanması önemli bir azalma da bulunmuştur.¹⁰ AH hastalarında, hem α hem de β adrenerjik reseptörlerin kognitif bozuklukla anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bir dizi klinik çalışmada, $\beta 2$ reseptörlerin, AH hastalarında serebral mikrodamarlarda, prefrontal kortekste ve hipokampusta anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir.^{42,43} Adrenerjik reseptör alt tiplerindeki farklı değişikliklerin yanı sıra farklı adrenerjik reseptörlerin alt tiplerindeki değişiklikler AH'deki agresyon varlığı veya yokluğu gibi farklı davranışlarda rol oynar.²¹ Agresif AH hastalarının serebellar kortekslerinde $\beta 1$ ve $\beta 2$ adrenerjik reseptörler yüksek dansitedeyken; bu, AH hastalarının hipotalamus veya frontal kortekslerdeki adrenerjik reseptörlerde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.⁴⁴ Farklı bir çalışmada, AH hastalarının prefrontal kortekslerinde $\alpha 2$ reseptör dansitesi düşük olarak bulunmuştur.⁴⁵

Kognitif fonksiyonlarda LS terminallerinin ek bir etkisinin, vazokonstriktif özellikleri aracılığıyla olabileceği düşünülmektedir. $\alpha 1$ -adrenerjik reseptörlerin bağlanması aracılığıyla NA'nın komşu kapillerlerde vazokonstriksiyona neden olabileceği gösterilmiştir.⁴⁶ LS terminallerinden salınan NA'nın, yüksek oksijen ihtiyacı olan bölgelere kan sağlanmasının artmasına sebep olan çevredeki vazokonstriksiyona yol açtığı gösterilmiştir. Bu, LS nöronlarının beyinde kanın hızlı bir şekilde yeniden dağıtılmasına sebep olmasını sağlar. AH gibi nörodejeneratif has-

talıklarda LS terminallerinin kaybı, beyin kapillerlerini uzun dönemde zararlı etkiler oluşturabilen geçici iskemik dönemlere maruz bırakabilmektedir.⁴⁷ NA, β -adrenerjik reseptörler aracılığıyla mikroglia fonksiyonlarında rol oynamaktadır. Noradrenerjik dejenerasyon, mikroglial fagositoz ve amiloid plaklara mikroglia alımını azaltmaktadır. Mikroglial A β klenrensini kronik bozukluğu, hastalığın progresyonunun ilerlemesine neden olabilmektedir. NA'nın beyin inflamasyonunu bastırıldığı ve aynı zamanda A β fagositozunu artırdığı gerçeği göz önüne alındığında, beyin NA seviyesinin düzenlenmesi ile arzu edilen bir etki gözlenebileceği düşünülmektedir.¹⁶

NA, COMT ve MAO-B enzimleri tarafından metabolize edilir. Genellikle Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan rasajilin, bir MAO-B inhibitördür. A β birikiminin zararlı etkilerinden *in vivo* ve *in vitro* olarak nöronları koruduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, AH'de bu ilaçların kullanımı üzerine olan klinik çalışmalar umut verici olmamıştır.¹⁰ α_1 -adrenerjik reseptörler antagonisti prazosin, AH'de agresif davranışların tedavisinde başarı göstermiştir.¹² Ladostigil, asetilkolin butirilkinesteraz ve selektif MAO-A ve MAO-B inhibitör aktivitesini inhibe eden, 2'li etkileri olan rasajilin türevidir.¹⁰ Hipokampal hasarlı fare modellerinde, ladostigilinin nöroprotektif etkileri gösterilmiştir.⁴⁸ Etkiler, beyin kaynaklı nörotrofik faktör [brain-derived neurotrophic factor (BDNF)] gibi trofik faktörlerin ekspresyonunu indüklemeye ve amiloid prekürsör protein (APP) ekspresyonunun azaltılmasına katkıda bulunmuş ve α -sekretaz aktivitesini artırmıştır.¹⁰

3. SEROTONERJİK SİSTEM

Serotonin (5-HT), triptofan hidroksilazın sıralı işlemi aracılığıyla L-triptofandan üretilen bir indolamindir. MAO-A aracılığıyla 5-hidroksiindolasetik aside metabolize edilir (Şekil 3). 5-HT hücre grupları B1-B9

olarak; medullada B1-B3, ponsda ve orta beyinde B4-B9 şeklinde işaretlemiştir (B1; rafe pallidus, B2; rafe obskurus, B3; rafe magnus, B4; dorsal prepositus hipoglossi, B5; rafe pontis, B6; rafe dorsalisin kaudal bölümü, B7; rafe dorsalis, B8; sentral, B9; supraleminiskus nukleus). Serotonerjik lifler, ağırlıklı olarak dorsal ve medyan rafe çekirdeğinden (DRN ve MRN) oluşur. MRN ve DRN'nin 2'si de korteksi hedeflerken; MRN hipokampus, septum, hipotalamusa ve DRN ise striatuma projekte olur. Serotonerjik nukleusların başlıca afferentleri VTA, SN, LS, prefrontal korteks ve amigdalyaya ulaşır.⁴⁹

En az 16 farklı tip serotonin reseptörü bulunmaktadır. Bu reseptörlerin çoğu GPCR ailesine aittir. Bu reseptörlerin aktivasyonları, adenil siklaz/protein kinaz A inhibisyonu veya fosfolipaz C/protein kinaz C stimülasyonu gibi farklı sinyal iletim yollarını etkiler, hücre dışı sinyal düzenleyen mitojen aktive protein kinaz ve ilgili yolların proliferasyonunu düzenler, nörodejeneratif hastalıklarda kognitif bozukluğu etkileyebilir.²² Hayvan ve klinik çalışmalardan elde edilen çeşitli kanıtlar, 5-HT ve reseptörlerinin kognitif defisit, öğrenme, hafıza kaybı gibi kognitif disfonksiyonun farklı yönlerindeki rolünü göstermiştir.^{50,51} Sözel bellek ile 5-HT1A reseptörlerinin hipokampustaki bağlanma gücü arasında negatif korelasyonun olduğu gösterilmiştir. 5-HT2 reseptörü, beyinde yaygın olarak dağılmıştır ve kognitif fonksiyonlarla yakından ilişkilidir. 5-HT4 reseptörlerinin kognisyonun düzenlenmesinde önemli bir etkisi yoktur. Serotonin 5-HT6 reseptörü, santral sinir sisteminde çeşitli modülasyon mekanizmalarında görev alır. Bu reseptör, santral sinir sisteminde striatal, hipokampal ve kortikal alanlarda dağılmıştır. 5-HT6 reseptörleri glutamat ve asetilkolin gibi çeşitli nörotransmitterleri modüle ederek öğrenme ve bellek süreçlerini kolaylaştırır.²²



ŞEKİL 3: Serotonin (5-HT), triptofan hidroksilaz (TPH) ve aromatik amino asit dekarboksilazın (AAD) sıralı işlemi aracılığıyla L-triptofandan üretilen bir indolamindir. MAO-A aracılığıyla 5-hidroksiindolasetik aside (5-HIAA) metabolize edilir.⁴⁹

AH'de Serotonerjik Sistem Değişiklikleri

Çeşitli çalışmalar, AH'de serotonerjik defisitlerin diğer monoaminerjik defisitlere göre daha yaygın olduğunu göstermiştir. AH'de otopsi çalışmalarında, nöropsikiyatrik semptomlar ve kognitif bozuklukla ilişkili olarak frontal ve temporal kortikal alanlarda serotonin seviyelerinin, reseptörlerinin (5-HT_{2A}), reuptake bölgelerinin ve metabolitlerinin (5-HIAA) azaldığı gözlenmiştir.¹⁷ 5-HT ve 5-HIAA'nın her ikisinin kortikal seviyeleri, nörofibriler yumak sayısı ile negatif ilişkili olarak bulunmuştur. Bu durum, serotonerjik sistemdeki bozukluğun, hastalığın progresyonu ile paralel olduğunu göstermektedir.¹⁰ Serotonerjik sistemin anormal işlevi, AH'nin erken bilişsel olmayan davranışsal ve psikolojik semptomlarının başlangıcında görülmektedir. 5-HIAA, AH'deki bozulmuş motor fonksiyonlar ile pozitif korelasyon göstermiştir, bu da motor kusurların başlangıcının sadece DA ile değil, aynı zamanda serotonin fonksiyonuyla da ilişkili olduğunu düşündürür. 5-HIAA'ya ek olarak, AH hastalarının BOS'sinde serotonin ile ilgili diğer moleküller de değişmiştir.¹⁵

AH'de 5-HT seviyesinin; amigdala, striatum, SN ve rafe nukleusunda önemli derecede düştüğü gözlenmiştir. İlginç şekilde, 5-HT seviyelerindeki değişiklikler, AH'nin erken başlangıçlı ailesel formunda daha belirgin bulunmuştur. 5-HT, pineal bezde bulunan ve AH'de prelinik dönemde BOS numunelerinde önemli oranda azalan melatonin için bir prekürsördür. 5-HT, L-triptofandan sentezlenir. Bu nedenle Alzheimer hastalarında triptofanın diyetle alınımının azalması, kognitif disfonksiyonu daha fazla bozarak, serotonerjik sistemin kognitif disfonksiyondaki rolünü destekler. Triptofan hidroksilaz, 5-HT'nin biyosentezinde temel enzimdir ve AH'de rafe çekirdek hücre gövdelerindeki aktivitesinde önemli oranda azalma gösteren aromatik amino asit hidroksilaz ailesinin bir üyesidir. Triptofan hidroksilaza ek olarak, 5-HT taşıyıcılarının da AH'de etkilendiği gösterilmiştir.¹⁰

AH'de gözlenen kognitif bozukluk ile artmış 5-HT_{1A} reseptör dansitesinin ilişkili olduğu gösterilmiştir ve bu da AH tedavisinde 5-HT_{1A} antagonistlerinin kullanımı için bir temel sağlamıştır.²² Farklı bir çalışmada, Alzheimer hastalarının hipokampus, inferior temporal girus ve inferior oksipital

giruslarındaki 5-HT_{1A} reseptör dansitesinde anlamlı derecede düşüş bulunmuştur.⁵² Bu birbirinden farklı sonuçlar, araştırma metodolojileri ve çalışmalarda kullanılan test gruplarındaki ciddi farklılıklar ile açıklanabilir. 5-HT_{1B/1D}'nin de AH'deki kognitif disfonksiyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur. AH'de, 5-HT_{2A} reseptör kaybı miktarı ile kognitif düşüş hızının tahmin edilebileceği rapor edilmiştir. Böylece AH'de 5-HT₂ reseptörleri ve kognitif düşüş arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Alzheimer hastalarının temporal ve frontal kortekslerinin post-mortem incelemesinde, 5-HT₄ reseptör bağlanmasında önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.²²

AH'de hipokampal 5-HT_{1A} reseptörlerin dansitesinde önemli azalma olurken, amnestik hafif kognitif bozukluğa sahip olan bireylerde 5-HT_{1A}'nın seviyesinde artış gözlenmiştir. Bunun kompensatuar mekanizmaya bağlı olduğu düşünülmüştür. 5-HT_{1A} reseptörleri dansitesi neokorteks, hipokampus ve amigdalada AH progresyonu ile birlikte azaldığı hâlde 5-HT₂ reseptör dansitesindeki azalma, hastalığın erken dönemlerinde meydana gelmektedir. 5-HT₄'ün, hafıza ve öğrenmede rol oynadığı gözlenmiştir. Bu reseptörün asetilkolin salınımına aracılık ettiği gösterilmiştir ve bunun izoformunun (5-HT_{4d}), *in vitro* olarak APP'nin amiloidojenik olmayan çözünebilir ürünlerinin sekresyonunu artırabildiği bulunmuştur. Ayrıca kemirgenlerde 5-HT₄ agonistlerinin kullanımı hafızayı iyileştirebilmekte ve hipokampusta dentritik uçların sayısını artırabilmektedir.¹⁰

Kemirgenlerdeki çalışmalar, selektif serotonin gerilim inhibitörlerinin [selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)] hipokampal hücre proliferasyonu ve nörojenezi kolaylaştırabileceğini göstermiştir. SSRI'ların bu etkisinin kesin mekanizması henüz açıklığa kavuşmamasına rağmen hipokampusta BDNF'nin artmış sentezi üzerinde 5-HT'nin pozitif etkilerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.⁵³ SSRI'lar (sitalopram ve sertralin gibi), Alzheimer hastalarında bilişsel olmayan semptomların iyileşmesini indüklemiştir.¹⁰

4. HİSTAMİNERJİK SİSTEM

Histamin, histidin dekarboksilaz aracılığıyla L-histidinden sentezlenmektedir. Enzim; beyinde, mast hü-

relerinde, midede ve karaciğerde eksprese edilir. Histamin, histamin-N-metil-transferaz, MAO ve aldehit dehidrojenaz aracılığıyla metabolize edilir. Dört farklı histamin reseptörü tanımlanmıştır. GPCR ailesinin üyesi olan H1-H3 reseptörleri başlıca beyinde bulunurken; H4 reseptörleri, primer olarak immün ve hematopoetik sistemde eksprese edilir. H1 reseptörleri neokorteks, hipokampus, talamus ve globus pallidusda tespit edilmiştir. H1 reseptörlerinin aksine H2 reseptörleri (H2R), çoğunlukla korteksin süperfisyal tabakalarında bulunmaktadır. H3 reseptörleri (H3R) yüksek ekspresyon seviyeleri korteks, dentat girus, hipokampal formasyonun subikulumunda bulunmuştur. Bu reseptör, tüberomamiller çekirdekdeki (TMN) dominant reseptördür ve anksiyetede önemli rol oynadığı gösterilmiştir.⁵⁴

Histaminerjik lifler, posterior hipotalamusta özellikle TMN'den köken alır. TMN; lateral tuberal nükleusu çevreleyen, büyük nükleuslardan oluşan düzensiz sınırlı bir nükleustur. Kemirgenlerde TMN, 5 adet HA-erjik alt gruptan (E 1-5 alt grupları) oluşmaktadır. E1 alt grubu TMN'nin posterior, E2 grubu lateral, E3 grubu ventral, E4 grubu tuberal, E5 grubu ise interstisyel kısmındaki histaminerjik nöronlara karşılık gelmektedir.⁵⁵ TMN hücreleri; serebral korteks, hipokampus, olfaktor bulb, kaudat putamen, septal bölge, paraventriküler talamik nükleus, supraoptik nükleus, superior colliculus, serebellum, pons, spinal korda projeksiyon gönderir. Bu nöronlar uyarılma, öğrenme ve hafızada önemli rolü olan çoğu beyin alanını innerve eder. Histaminerjik nöronlar; hipotalamik çekirdek, medial septum, diagonal bantın nükleusu, VTA, SN, amigdala, striatum, talamus, hipokampus ve serebral kortekse doğru uzanır. Histaminin uyarılma ve dikkatte önemli rol oynadığı da bulunmuştur.¹⁰

AH'de Histaminerjik Sistem Değişiklikleri

Beyin sapından köken alan diğer monoaminlerin aksine, histamin posterior hipotalamusta özellikle TMN'deki nöronlardan sentezlenir. AH'de TMN nöronları önemli dejenerasyona maruz kalırken; hücre ölümü, hücre iskeleti değişiklikleri ve histamin içeriğinde azalma gösterir. Hipotalamusta nörofibriler yumak oluşması nadir olmasına rağmen TMN'deki birtakım histaminerjik hücreler globüler nörofibriler

yumak içerir. Histamin seviyeleri; hipokampus, temporal, frontal, oksipital kortekslerde önemli derecede azalmış olarak bulunmaktadır.¹⁰ Farklı bir çalışmada, histaminin AH'de çoğu kortikal ve subkortikal yapıda arttığı bildirilmiştir.⁵⁶ Bu durum, Alzheimer hastalarında BOS ve serumdaki yüksek seviyedeki histamin ile bağlantılı olarak görünmektedir. Histamin artışının nedeni, periferdeki mast hücrelerinde ve santral sinir sisteminde mikroglia ve nöronlar aracılığıyla aşırı üretimi ile ilişkili olabilir. Histaminerjik sistem, uyanma ve beslenme davranışlarında da önemli rol oynamaktadır.¹⁰

Yapılan çalışmalar, H3R antagonistlerinin ve H2R'nin düzenlenmesinin AH tedavisinde daha etkili olabileceğini göstermektedir.⁵⁷ H3R antagonistleri dâhil olmak üzere, histaminle ilgili ilaçların AH'de bilişsel semptomları hafiflettiği gösterilmiştir.^{58,59} Nöronal histaminerjik sistem bilişsel semptomların tedavisi için etkili ilaçların geliştirilmesinde umut verici bir hedef olarak önem taşımaktadır. Ayrıca AH'de ilerleyici beyin atrofisine karşı koyan nörogenez uyarıcı tedavi olarak histamin ile ilgili ajanları kullanma seçeneği de tartışılmaktadır.⁵⁹ Dimebon, spesifik olmayan bir antihistaminiktir (nonspesifik histamin reseptör antagonisti) ve klinik tedavilerde değişen derecelerdeki AH'de kognisyonu iyileştirdiği gözlenmiştir. Dimebon, Aβ patolojisini modifiye ederek ve astrositleri stimüle ederek nöronları koruyabilmektedir. Dimebonla yapılan bir hayvan çalışmasında, APP ve Aβ 40 seviyelerini değiştirmeden hipokampustaki amiloid yükte önemli bir azalma görülmüştür.⁶⁰ Çoğu H3 reseptörü, presinaptik olarak bulunan otoreseptörlerdir ve asetilkolin, DA, NA, histamin gibi çeşitli nörotransmitterlerin salınımını modüle eder. Ratlarda H3 reseptör antagonistlerinin intraserebroventriküler enjeksiyonu, koku hafızasının anlamlı ölçüde iyileşmesine neden olmuştur. Zayıf antikolinesteraz aktiviteli güçlü bir H3 antagonistinin, ratlarda artmış skopolamin kaynaklı amnezide donepezil kadar etkili olabileceği kanıtlanmıştır.¹⁰

SONUÇ

AH'de; monoaminerjik sistemde temel olarak, dopaminerjik innervasyonu sağlayan SN çekirdeği, serotonerjik innervasyonu sağlayan dorsal rafe çekirdeği

ve noradrenerjik innervasyonu sağlayan LS çekirdeği, histaminerjik innervasyonu sağlayan TMN önemli dejenerasyona maruz kalmaktadır. Bu çekirdeklerden projeksiyon alan bölgelerde ilgili nörotansmitterlerin düzeylerinde değişiklikler olmaktadır. AH, kolinerjik ve monoaminerjik sistemleri de içeren birçok nöronal yapıyı etkileyen multifaktöriyel bir hastalıktır. Bilişsel geliştirici tedaviler, nöropsikiyatrik semptomları tedavi eden ilaçlar ve hastalığı modifiye edici tedavilerin kombinasyonu, Alzheimer hastalarında davranışsal anormallikleri azaltmak ve kognitif fonksiyonları etkili şekilde restore etmek için önemlidir. AH için oluşturulacak tedavi stratejileri, monoaminerjik sistemin arkasındaki moleküler mekanizmayı anlamayı gerektirmektedir.

Monoamin eksiklikleri, AH fizyopatolojisinde önemli rol oynamaktadır. AH'de yeni tedavi stratejileri; monoaminerjik sistem eksiklikleri ve bu durumun neden olduğu kognitif ve kognitif olmayan semptomları iyileştirmek için tasarlanmalıdır. Sonuç olarak yeni ve gelişmiş teknikler kullanılarak, monoaminerjik sistemin sinyalizasyon mekanizmasının ve monoaminerjik reseptörlerin etkilerinin daha iyi anlaşılması için insanlarda ve hayvan modellerinde

daha çok çalışma yapılması gerekmektedir. Böylece, AH için yeni tedavi stratejilerinin gelişimi kesinlikle hızlanacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Raviye Özen Koca, Z. Işık Solak Görmüş; **Tasarım:** Raviye Özen Koca, Z. Işık Solak Görmüş, Hatice Solak; **Denetleme/Danışmanlık:** Z. Işık Solak Görmüş; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Raviye Özen Koca; **Analiz ve/veya Yorum:** Raviye Özen Koca, Hatice Solak; **Kaynak Taraması:** Raviye Özen Koca; **Makalenin Yazımı:** Raviye Özen Koca; **Eleştirel İnceleme:** Z. Işık Solak Görmüş.

KAYNAKLAR

- 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2021;17(3):327-406. [Crossref] [PubMed]
- Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2021;397(10284):1577-90. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Thies W, Bleiler L. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2011;7(2):208-44. [PubMed]
- Torromino G, Maggi A, De Leonibus E. Estrogen-dependent hippocampal wiring as a risk factor for age-related dementia in women. *Prog Neurobiol.* 2021;197:101895. [Crossref] [PubMed]
- Srivastava S, Ahmad R, Khare SK. Alzheimer's disease and its treatment by different approaches: a review. *Eur J Med Chem.* 2021;216:113320. [Crossref] [PubMed]
- Gültekin M. Alzheimer hastalığı tanısında güncel radyolojik yöntemler. Yener GG, Yılmaz Küsbeci Ö, editörler. *Alzheimer Hastalığı.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.61-3.
- Chu LW. Alzheimer's disease: early diagnosis and treatment. *Hong Kong Med J.* 2012;18(3):228-37. [PubMed]
- Ghoweri AO, Gagolewicz P, Frazier HN, Gant JC, Andrew RD, Bennett BM, et al. Neuronal calcium imaging, excitability, and plasticity changes in the Aldh2^{-/-} mouse model of sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2020;77(4):1623-37. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wenk GL. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry.* 2003;64 Suppl 9:7-10. [PubMed]
- Trillo L, Das D, Hsieh W, Medina B, Moghadam S, Lin B, et al. Ascending monoaminergic systems alterations in Alzheimer's disease. translating basic science into clinical care. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(8):1363-79. [Crossref] [PubMed]
- Postupna NO, Keene CD, Latimer C, Sherfield EE, Van Gelder RD, Ojemann JG, et al. Flow cytometry analysis of synaptosomes from post-mortem human brain reveals changes specific to Lewy body and Alzheimer's disease. *Lab Invest.* 2014;94(10):1161-72. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Szot P. Common factors among Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and epilepsy: possible role of the noradrenergic nervous system. *Epilepsia.* 2012;53 Suppl 1:61-6. [Crossref] [PubMed]
- Husna Ibrahim N, Yahaya MF, Mohamed W, Teoh SL, Hui CK, Kumar J. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: seeking clarity in a time of uncertainty. *Front Pharmacol.* 2020;11:261. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Martorana A, Koch G. "Is dopamine involved in Alzheimer's disease?". *Front Aging Neurosci.* 2014;6:252. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Gallo A, Pillet LE, Verpillot R. New frontiers in Alzheimer's disease diagnostic: monoamines and their derivatives in biological fluids. *Exp Gerontol.* 2021;152:111452. [Crossref] [PubMed]

16. Heneka MT, Nadrigny F, Regen T, Martinez-Hernandez A, Dumitrescu-Ozimek L, Terwel D, et al. Locus ceruleus controls Alzheimer's disease pathology by modulating microglial functions through norepinephrine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(13):6058-63. [Crossref] [PubMed] [PMC]
17. Hirao K, Pontone GM, Smith GS. Molecular imaging of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;49:157-70. [Crossref] [PubMed] [PMC]
18. Hendricksen M, Thomas AJ, Ferrier IN, Ince P, O'Brien JT. Neuropathological study of the dorsal raphe nuclei in late-life depression and Alzheimer's disease with and without depression. *Am J Psychiatry*. 2004;161(6):1096-102. [Crossref] [PubMed]
19. Zubenko GS. Neurobiology of major depression in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2000;12:217-30. [Crossref]
20. Parvizi J, Van Hoesen GW, Damasio A. The selective vulnerability of brainstem nuclei to Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2001;49(1):53-66. [Crossref] [PubMed]
21. Borroni B, Agosti C, Archetti S, Costanzi C, Bonomi S, Ghianda D, et al. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism is associated with risk of psychosis in Alzheimer disease. *Neurosci Lett*. 2004;370(2-3):127-9. [Crossref] [PubMed]
22. Xu Y, Yan J, Zhou P, Li J, Gao H, Xia Y, et al. Neurotransmitter receptors and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2012;97(1):1-13. [Crossref] [PubMed] [PMC]
23. Storga D, Vrecko K, Birkmayer JG, Reibnegger G. Monoaminergic neurotransmitters, their precursors and metabolites in brains of Alzheimer patients. *Neurosci Lett*. 1996;203(1):29-32. [Crossref] [PubMed]
24. Nobili A, Latagliata EC, Viscomi MT, Cavallucci V, Cutuli D, Giacobazzo G, et al. Dopamine neuronal loss contributes to memory and reward dysfunction in a model of Alzheimer's disease. *Nat Commun*. 2017;8:14727. [Crossref] [PubMed] [PMC]
25. Ceyzériat K, Gloria Y, Tsartsalis S, Fossey C, Cailly T, Fabis F, et al. Alterations in dopamine system and in its connectivity with serotonin in a rat model of Alzheimer's disease. *Brain Commun*. 2021;3(2):fcab029. [Crossref] [PubMed] [PMC]
26. Kemppainen N, Ruottinen H, Någren K, Rinne JO. PET shows that striatal dopamine D1 and D2 receptors are differentially affected in AD. *Neurology*. 2000;55(2):205-9. [Crossref] [PubMed]
27. Kemppainen N, Laine M, Laakso MP, Kaasinen V, Någren K, Vahlberg T, et al. Hippocampal dopamine D2 receptors correlate with memory functions in Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci*. 2003;18(1):149-54. [Crossref] [PubMed]
28. Sweet RA, Hamilton RL, Healy MT, Wisniewski SR, Henteloff R, Pollock BG, et al. Alterations of striatal dopamine receptor binding in Alzheimer disease are associated with Lewy body pathology and antemortem psychosis. *Arch Neurol*. 2001;58(3):466-72. [Crossref] [PubMed]
29. Holmes C, Smith H, Ganderton R, Arranz M, Collier D, Powell J, et al. Psychosis and aggression in Alzheimer's disease: the effect of dopamine receptor gene variation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(6):777-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
30. Meguro K, Yamaguchi S, Itoh M, Fujiwara T, Yamadori A. Striatal dopamine metabolism correlated with frontotemporal glucose utilization in Alzheimer's disease: a double-tracer PET study. *Neurology*. 1997;49(4):941-5. [Crossref] [PubMed]
31. Tanaka Y, Meguro K, Yamaguchi S, Ishii H, Watanuki S, Funaki Y, et al. Decreased striatal D2 receptor density associated with severe behavioral abnormality in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med*. 2003;17(7):567-73. [Crossref] [PubMed]
32. Filip V, Kolibás E. Selegiline in the treatment of Alzheimer's disease: a long-term randomized placebo-controlled trial. *Czech and Slovak Senile Dementia of Alzheimer Type Study Group. J Psychiatry Neurosci*. 1999;24(3):234-43. [PubMed] [PMC]
33. Freedman M, Rewilak D, Xerri T, Cohen S, Gordon AS, Shandling M, et al. L-deprenyl in Alzheimer's disease: cognitive and behavioral effects. *Neurology*. 1998;50(3):660-8. [Crossref] [PubMed]
34. Mitchell RA, Herrmann N, Lancôt KL. The role of dopamine in symptoms and treatment of apathy in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17(5):411-27. [Crossref] [PubMed] [PMC]
35. Herrmann N, Rothenburg LS, Black SE, Ryan M, Liu BA, Busto UE, et al. Methylphenidate for the treatment of apathy in Alzheimer disease: prediction of response using dextroamphetamine challenge. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(3):296-301. [Crossref] [PubMed]
36. Robertson IH. A noradrenergic theory of cognitive reserve: implications for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2013;34(1):298-308. [Crossref] [PubMed]
37. Traver S, Salthun-Lassalle B, Marien M, Hirsch EC, Colpaert F, Michel PP. The neurotransmitter noradrenaline rescues septal cholinergic neurons in culture from degeneration caused by low-level oxidative stress. *Mol Pharmacol*. 2005;67(6):1882-91. [Crossref] [PubMed]
38. Troadec JD, Marien M, Darios F, Hartmann A, Ruberg M, Colpaert F, et al. Noradrenaline provides long-term protection to dopaminergic neurons by reducing oxidative stress. *J Neurochem*. 2001;79(1):200-10. [Crossref] [PubMed]
39. Mather M. Noradrenaline in the aging brain: promoting cognitive reserve or accelerating Alzheimer's disease? *Semin Cell Dev Biol*. 2021;116:108-24. [Crossref] [PubMed] [PMC]
40. Szot P. Elevated cerebrospinal fluid norepinephrine in the elderly can link depression and a reduced glymphatic system as risk factors for Alzheimer's disease. *Journal of Aging Science*. 2016;4:158. [Crossref]
41. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011;70(11):960-9. [Crossref] [PubMed]
42. Kalaria RN, Andorn AC, Harik SI. Alterations in adrenergic receptors of frontal cortex and cerebral microvessels in Alzheimer's disease and aging. *Prog Clin Biol Res*. 1989;317:367-74. [PubMed]
43. Kalaria RN, Andorn AC, Tabaton M, Whitehouse PJ, Harik SI, Unnerstall JR. Adrenergic receptors in aging and Alzheimer's disease: increased beta 2-receptors in prefrontal cortex and hippocampus. *J Neurochem*. 1989;53(6):1772-81. [Crossref] [PubMed]
44. Russo-Neustadt A, Cotman CW. Adrenergic receptors in Alzheimer's disease brain: selective increases in the cerebella of aggressive patients. *J Neurosci*. 1997;17(14):5573-80. [Crossref] [PubMed] [PMC]
45. Kalaria RN, Andorn AC. Adrenergic receptors in aging and Alzheimer's disease: decreased alpha 2-receptors demonstrated by [3H]p-aminoclonidine binding in prefrontal cortex. *Neurobiol Aging*. 1991;12(2):131-6. [Crossref] [PubMed]
46. Cohen HP, Waltz AG, Jacobson RL. Catecholamine content of cerebral tissue after occlusion or manipulation of middle cerebral artery in cats. *J Neurosurg*. 1975;43(1):32-6. [Crossref] [PubMed]
47. Bekar LK, Wei HS, Nedergaard M. The locus coeruleus-norepinephrine network optimizes coupling of cerebral blood volume with oxygen demand. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(12):2135-45. [Crossref] [PubMed] [PMC]
48. Al-Nuaimi SK, Mackenzie EM, Baker GB. Monoamine oxidase inhibitors and neuroprotection: a review. *Am J Ther*. 2012;19(6):436-48. [Crossref] [PubMed]
49. Hornung JP. The human raphe nuclei and the serotonergic system. *J Chem Neuroanat*. 2003;26(4):331-43. [Crossref] [PubMed]

50. Meneses A, Hong E. 5-HT_{1A} receptors modulate the consolidation of learning in normal and cognitively impaired rats. *Neurobiol Learn Mem.* 1999;71(2):207-18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Sumiyoshi T, Park S, Jayathilake K, Roy A, Ertugrul A, Meltzer HY. Effect of buspirone, a serotonin_{1A} partial agonist, on cognitive function in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res.* 2007;95(1-3):158-68. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Truchot L, Costes N, Zimmer L, Laurent B, Le Bars D, Thomas-Antérion C, et al. A distinct [¹⁸F]MPPF PET profile in amnesic mild cognitive impairment compared to mild Alzheimer's disease. *Neuroimage.* 2008;40(3):1251-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci.* 2000;20(24):9104-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. Van Meer P, Raber J. Mouse behavioural analysis in systems biology. *Biochem J.* 2005;389(Pt 3):593-610. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Inagaki N, Toda K, Taniuchi I, Panula P, Yamatodani A, Tohyama M, et al. An analysis of histaminergic efferents of the tuberomammillary nucleus to the medial preoptic area and inferior colliculus of the rat. *Exp Brain Res.* 1990;80(2):374-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Cacabelos R, Yamatodani A, Niigawa H, Hariguchi S, Tada K, Nishimura T, et al. Brain histamine in Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1989;11(5):353-60. [[PubMed](#)]
57. Naddafi F, Mirshafiey A. The neglected role of histamine in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2013;28(4):327-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Nomura H. [Histamine signaling restores retrieval of forgotten memories]. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2021;156(5):292-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Zlomuzica A, Dere D, Binder S, De Souza Silva MA, Huston JP, et al. Neuronal histamine and cognitive symptoms in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 2016;106:135-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Perez SE, Nadeem M, Sadleir KR, Matras J, Kelley CM, Counts SE, et al. Dimebon alters hippocampal amyloid pathology in 3xTg-AD mice. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2012;4(3):115-27. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]