

Donepezil tedavisi almakta olan Alzheimer hastalarında memantin davranışsal etkileri

Jeffrey L. Cummings, MD; Eugene Schneider, MD; Pierre N. Tariot, MD; Stephen M. Graham, PhD,
Memantin MEM-MD-02 Çalışma Grubu*

Özet—Amaç: Orta ve ileri Alzheimer hastalığında (AD) memantin davranışsal etkilerini araştırmak. **Metod:** Yazarlar, sabit donepezil tedavisin altında olan, orta ve ileri Alzheimer hastalarında plasebo ile memantini (20 mg/gün) karşılaştıran 24 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmanın hipotez üretici, araştırmacı analizini gerçekleştirdiler. Memantin davranış üzerinde etkilerini değerlendirmek için Nöropsikiyatrik Envanterini (NPI; 12-öge) girişte, 12. hafta ve 24. haftada uyguladılar. Global, kognitif ve fonksiyonel ölçütler toplandı, değerlendirmeler arasındaki ilişkiler ve davranıştaki değişiklikler saptandı. Tedavi amaçlı izlenen "Intent-to-treat" populasyon son-gözlemi-ileri-taşıma ve gözlenen-olgular yaklaşımları ile değerlendirildi. **Sonuçlar:** Memantin ile tedavi edilen hastaların, plasebo ile tedavi edilenlere göre anlamlı derecede düşük NPI skorları vardı. Oniki NPI alanının analizleri ajitasyon/agresyon, yeme/iştah ve iritabilite/labilitede memantin lehine anlamlı etkiler gösterdi. Girişte ajitasyon/agresyon sergileyen hastalardan memantin ile tedavi edilenler plasebo ile karşılaştırıldığında semptomlarında anlamlı azalma gösterdiler. Girişte ajitasyon/agresyonu olmayan hastalardan memantin ile tedavi edilenler plasebo alan benzer hastalar ile karşılaştırıldığında bu semptomların anlamlı derecede daha az ortaya çıktığı görüldü. Memantin alan hastaların bakıcıları, anlamlı derecede daha az ajitasyonla ilişkili sıkıntı bildirdiler. NPI ve global derecelendirme skalası ve günlük yaşam aktiviteleri performansı arasında anlamlı ilişki vardı, ancak NPI ve kognisyon arasında yoktu. **Tartışma:** Memantin ile tedavi ajitasyon/agresyon, iritabilite ve iştah/yeme bozukluklarını azalttı. Memantin girişte ajite olan hastalarda ajitasyon/agresyonu azalttı ve girişte ajitasyonu olmayan hastalarda ortaya çıkmasını geciktirdi.

NEUROLOGY 2006;67:57-63

Memantin orta ve ileri Alzheimer hastalığında (AD) plaseboya göre kognisyon ve fonksiyonu geliştirdiği gösterilmiş olan bir *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptör antagonistidir.^{1,2} Demansta kognitif ve fonksiyonel performansı geliştiren ajanların genellikle davranışta da etkileri vardır. Örneğin, davranışsal anomalilerde azalma, α -tokoferol artı selejilin³ ve kolinesteraz inhibitörlerinin⁴ klinik çalışmalarında gösterilmiştir. Memantin potansiyel davranışsal etkileri ayrıntılı olarak çalışılmamıştır.

Biz, halihazırda sabit dozda, kolinesteraz inhibitörü olan donepezil alan hastaların memantin veya plasebo almak üzere randomize edilmiş oldukları klinik bir çalışmadaki davranışsal gözlemlerin hipotez-üretici, post-hoc analizlerini yürüttük¹. Bu çalışmada, memantin ile tedavi edilen hastalar Nöropsikiyatrik Envanterden (NPI) elde edilen skorlara göre genel olarak davranışsal gelişme gösterdiler⁵. Biz bu davranışsal yanıtı daha ayrıntılı olarak incelemek istedik. Spesifik olarak, frontal aracılıklı davranışların daha öncelikli olarak etkileneceklerini varsayarak memantin ajitasyon, iritabilite, disinhibisyon ve öfori gibi frontal aracılıklı davranışlarda azalma yaratıp yaratmadığına baktık. Ayrıca çalışmanın davranışsal sonuçları ve me-

Bu makale ile ilgili ek materyal *Neurology* Web sitesinden bulunabilir. Bu makale için bağlantıyı bulmak için www.neurology.org adresine gidiniz ve 11 Temmuz sayısı için içindekiler listesini açınız.

* Tüm grup üyeleri için Ek'e bakınız.

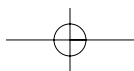
Nöroloji, Psikiyatri ve Biodavranışsal Bilimler Bölümleri (J.L.C.), David Geffen Tıp Fakültesi UCLA, Los Angeles ve Forest Laboratuvarları, Inc. (E.S., S.M.G.), New York ve Psikiyatri Bölümü (P.N.T.), Rochester Tıp Fakültesi, NY.

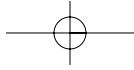
"National Institute on Aging for the UCLA Alzheimer's Disease Research Center" (P50 16570), California Alzheimer Araştırma Merkezi, Sidell-Kagan Foundation, ve Deane F. Johnson Merkezi Neurotherapeutics tarafından desteklenmiştir.

Açıklama: Dr. Cummings Janssen, Forest Laboratuvarları, Inc., Novartis, Pfizer, Eisai, Memory, Lilly, AstraZeneca, Aventis, Ono, Praecis, Bristol Myers-Squibb, Wyeth, Lundbeck ve Neurochem firmalarından konsültasyon hizmetleri için kişisel kompensasyon almıştır. Ayrıca araştırma (bilimsel faaliyetler için, örneğin araştırma, eğitim aktiviteleri, dergi kulüpleri vs.) için Janssen, Forest Laboratuvarları, Inc., Novartis ve SynXPharma firmalarından destek almıştır. Dr. Tariot Eisai, Forest Laboratuvarları, Inc. ve Janssen, Pfizer firmalarından araştırma için ve Eisai, Forest Laboratuvarları, Inc., Janssen, Pfizer ve Novartis firmalarından konsültasyon için kişisel kompensasyon veya honorium almıştır. Drs. Graham ve Schneider Forest Laboratuvarları, Inc. çalışanlarıdır.

16 Eylül 2005 tarihinde ulaşılmıştır. Son halinde 17 Mart 2006 tarihinde kabul edilmiştir.

İletişim ve baskı istekleri için Dr. J.L. Cummings, Reed Neurological Research Center, UCLA, 710 Westwood Plaza, Suite 2-238, Box 951769, Los Angeles, CA 90095-1769; e-mail: jcummings@mednet.ucla.edu





mantin tedavisinin global fonksiyon, günlük yaşam aktiviteleri (ADL) ve kognisyon üzerindeki etkilerinin ilişkisini inceledik. Daha önceki çalışmalarda, davranış değişiklikleri ve ADL ilişkisi, davranışsal değişiklikler ve kognisyon değişikliklerinden daha belirgin bulunmuştu.⁶⁻¹⁰ Biz bu çalışmada da benzer sonuçlar çıkacağını tahmin ettik.

Antidemans ajanların çalışmalarında, hastalar girişte spesifik davranışsal bozukluklar için seçilmemektedir, dahil olan populasyon davranışsal değişiklikler gösteren ve bazı davranışlar için asemptomatik olan hastaları içerir. Girişte semptomatik olan hastaların, çalışma seyrinde semptomlarında azalma ve artma olabilir veya değişiklik sergileyebilirler. Girişte asemptomatik olan hastalar asemptomatik olmaya devam edebilirler veya çalışma seyrinde yeni davranışlar ortaya çıkarabilirler. Sonucu durumda, tedavi grubunda plaseboya göre yeni semptomların ortaya çıkmasında azalma davranışsal faydaların kanıtıdır. Benzer şekilde, plasebo grubunda davranışlarda kötüleşmeye kıyasla, tedavi grubunda davranışlarda değişiklik olmaması veya azalma tedaviye davranışsal yanıtın işaretidir. Bu nedenle, girişte davranışsal semptomları olan hastaları ve girişte davranışsal olarak asemptomatik olan hastaları hedef alan analizler de gerçekleştirdik.

Metod. *Katılımcılar.* Klinik çalışmanın metodolojisi (Çalışma MEM-MD-02) daha önce bildirilmiştir.¹ Katılımcılar "National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association" kriterlerine göre muhtemel AD tanısı olan, Birleşik Devletler'de 37 bölgeden 404 hasta oluşturmaktaydı.¹¹ Hastalar tarama ve girişte 5-14 arası Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE) skoruna¹² sahiptiler, en az 50 yaşındaydılar, son 12 ay içinde AD tanısı ile uyumlu BT veya MR incelemeleri vardı ve en az 6 aydır aseptil kolineraz inhibitörü donepezil kullanmaktaydılar ve en az son 3 aydır sabit doz almaktaydılar (5 veya 10 mg/gün) ve sağlıklı ilişkili bilgi verebilecek bilgili bir yakınları vardı, toplum içinde yaşıyorlardı, ambulatuvar veya yardımlı ambulatuvarlardılar (örn., yürüteç veya baston) ve medikal olarak stabildiler. Hastaların psitotropikler de dahil olmak üzere sabit dozda ilaç (örn., antidepresanlar, antipsikotikler ve sedatif hipnotikler) alıyor olmaları halinde çalışmaya girmelerine izin verildi.

Hastalar vitamin B₁₂ veya folat eksikliği, aktif sistemik hastalık veya AD haricinde psikiyatrik veya MSS hastalığı öyküsü varlığı nedeniyle dışlandılar. Ayrıca modifiye Hachinski İskemi Skalası¹³ skoru 4'ün üzerinde olanlar da dışlandılar.

Yazılı bilgilendirilmiş onam hastanın bakıcısından veya yakınından ve hastadan (mümkün olduğunda) alındı. Çalışma tüm katılımcı alanların enstitüsel değerlendirme kurulunca değerlendirildi ve kabul edildi.

Müdahaleler. Çalışma, prospektif, randomize, plasebo kontrollü, paralel gruplu, sabit doz çalışmasıydı ve hastalar 1-2 haftalık tek kör plasebo periyodundan sonra 24 hafta süreli tedavi için paylaştırıldılar. Hastalar Forest Laboratuvarları Bioistatistik Departmanı tarafından hazırlanan listeye göre, tekrarlanan dörtlü bloklardan oluşan iki tedavi bloğundan randomize olarak birine yerleştirildiler.

Çift kör memantin tedavisi için ayrılan hastalar 5 mg başlangıç dozundan haftada 5 mg titre edilerek, 4. haftanın başında 2 adet 5 mg tablet günde iki sefer olacak şekilde 20 mg'a çıkıldılar. İlaç ve plasebo tabletleri vizüel olarak identikti ve tüm hastalar çalışma ilacından günde 4 sefer aldılar. Hastalar çalışma süresince sabit donepezil tedavisinde tutuldular.

Sonuçların ölçütleri. Davranışsal, kognitif, fonksiyonel ve global sonuçların ölçütleri çalışma süresinde elde edildi.¹ Kognitif, ADL ve global ölçütler girişte ve 4, 8, 12, 18 ve 24. haftaların sonlarında toplandı. Davranışsal ölçütler girişte, 12. haftanın sonunda ve 24. haftada elde edildi. Primer etkinlik ölçütleri Severe Impairment Battery (SIB)¹⁴ ve AD Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL)^{15,16}'nin ciddi hastalığı olan hastalar için modifiye edilmiş (ADCS-ADL₁₉) bazal halden değişikliklerdi. SIB orta ve ileri Alzheimer hastalığı

olan hastalarda kognitif disfonksiyonu değerlendiren 40 ögeli bir skaldır. Bu enstrümandaki düşük skorlar daha ağır bozukluğu işaret eder. ADCS-ADL₁₉ orijinal 42 ögeli ADL envanterinin 19 ögeli bir alt grubudur ve demansın ileri evrelerinin uygun şekilde değerlendirilmesine yönelik ögeleri içerir. Düşük skorlar ADL fonksiyonlarında daha büyük kayıpları işaret eder.

Çalışmanın sekonder sonuçları arasında NPI5, Clinician's Interview-Based Impression of Change with Caregiver Input (CIBIC-Plus; ADCS Version)17 ve Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients (BGP)18 değerlendirmelerini içeriyordu. CIBIC-Plus hem gözlemci hem de bakıcı bilgilerini bir araya getirir ve 1 (belirgin gelişme) ile 7 (belirgin kötüleşme) arasında bir skala üzerinde değerlendirilir, 4 skoru değişiklik olmadığını gösterir. BGP 35 ögeden oluşur ve kognisyon, fonksiyon, davranış ve bakıcıya bağlılığın gözlemlenebilir özelliklerini değerlendirir. BGP'de daha düşük skorlar daha sağlam fonksiyona işaret eder.

NPI delizyonlar, halüsinasyonlar, ajitasyon/agresyon, disfori/depresyon, anksiyete, öfori, disinhibisyon, irritabilite, aberan motor davranış, iştah değişiklikleri, apati ve gece davranışlarında değişiklikler gibi demansın sık davranışları değerlendirir. Skorlar bakıcılar ile yapılan görüşmelere dayanır ve son 4 hafta içinde mevcut olan davranışları değerlendirir. Sıklık ve şiddet skorları bakıcıdan sabit değerlendirmeler ile elde edildi ve her bir alanın total skoru şiddet skoru (1-3) ile sıklık skorunun (1-4) çarpılması ile elde edildi. NPI için total skor her bir alan skorlarının toplamıydı ve 0 ile 144 arasında değişmekteydi. NPI ayrıca bakıcı sıkıntı değerlendirmesini de içerir. Bakıcılar her bir davranış ile ilgili sıkıntılarını 0-5 arasında sabit derecelendirilmiş skalalar ile değerlendirdiler. Total NPI sıkıntı skoru her bir alan ile ilgili sıkıntı skorunun toplamıydı ve 0-60 arasında değişmekteydi. Her iki skala için de, yüksek skorlar daha kötü semptomları veya sıkıntıyı yansıtır. Görüşmeli enstrümanlar (NPI, ADCS, ADL₁₉, CIBIC-Plus) için hasta bilgilendirilmesinin çalışma boyunca aynı olması için her tür efor sarfedildi.

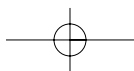
Örnek hacmi ve istatistiksel analizler. Örnek hacmi primer sonuçlarında hipotetik etki hacmi 0.35 düzeyine dayanmaktaydı ve iki yanlı değeri 0.05 düzeyinde, %90 güç sağlamak için her bir tedavi grubunda en az 170 hasta gerektiriyordu.

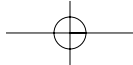
En az 1 doz çalışma medikasyonu alan randomize olarak dağıtılmış olan hastaların hepsi güvenlik, demografik değişkenler ve bazal karakteristikler ile ilgili analizlere dahil edildi (n = 403). Tüm etkinlik analizleri modifiye intent-to-treat populasyonundan (n = 395) elde edildi ki bu en az bir postbazal primer etkinlik ölçütü değerlendirmesini tamamlamış randomize olguları içeriyordu.

Bu rapor için, analizler gözlemlenen-olgular (OC) ve son-gözlemi-ile-ri-taşıma (LOCF) yaklaşımları ile üretildi. Her ne kadar kısalık amacıyla sadece LOCF analizleri bildirilse de, yaklaşımlar arasındaki bir kaç çelişki belirtildi. Etkiler olarak tedavi grubu ve merkezi ve bazal skoru eşdeğişken olarak kullanan iki yönlü eşdeğişken analizi (ANCOVA) modeli kullanan parametrik analizlerin sonuçları bildirildi. İki tedavi grubu arasında yanıtlanın oranını karşılaştırmak için χ^2 testi kullanıldı. Bu analizler hipotez üretimi amacıyla olduğundan, tüm gruplar arası karşılaştırmalar, çoklu karşılaştırmalar için düzeltmeler olmaksızın %5 anlamlılık düzeyinde yapıldı.

İlk analiz seti memantin total ve tek tek alanlarda NPI skorlarına etkilerini inceledi. Ardından, memantin orta ve ileri Alzheimer hastalarında yeni semptom ortaya çıkması ve var olan davranışsal disfonksiyonun baskılanmasındaki etkileri değerlendirildi. Bunu memantin bakıcı sıkıntısı üzerine etkilerinin değerlendirilmesi izledi. Tedavi ile sağlanan davranışsal faydalanımın zaman içinde sürekliliği memantin ile tedavi edilen hastalardan 12. ve 24. haftalarda "yanıtlı" olarak tanımlananların oranı (total NPI skoru bazale veya 12. veya 24. hafta vizitlerine göre değişmemiş veya azalmış) ile saptandı. Son olarak, korelasyon analizleri zamana göre (12. ve 24. hafta vizitleri) değişkenler (NPI total skoru, bakıcı sıkıntı skoru, CIBIC-Plus, SIB total skoru ve ADCS-ADL₁₉ total skoru) arasında ilişkileri inceledi.

Sonuçlar. *Katılımcılar.* Dörtüzdört hasta çalışmaya dahil edildi; 201 hasta plasebo ve 203 memantin tedavisi için randomize edilmişti (memantin grubundan 1 hasta tedaviyi almadan önce onamı reddetti ve güvenlik ve bazal de-





mografik analizlerden ayrıldı). Çalışma protokolüne bağlılık geri getirilen tabletler ile değerlendirildi ve çalışma grubunun %95'den fazlası %75 ve üzerinde kompliansa sahipti; kompliansı yetersiz olan hastalar dışlandı. Memantin grubundakilerin yüzde seksenbeşi çalışmayı tamamladı ve plasebo grubundaki hastaların %74,6'sı değerlendirmeleri tamamladı.

Tablo 1 çalışma popülasyonunun bazal karakteristiklerini göstermekte. Plasebo grubunun yüzde otuzüçü ve memantin grubunun %37'si erkekti; ortalama yaş her iki grup için de 75,5'di ve hastaların çoğu beyazdı (plasebo grubunda %92,5, memantin grubunda %90,1). Ortalama bazal MMSE skorları plasebo grubunda 10.2 ve memantin grubunda 9.9'du ki bu hastaların orta ila ileri demansı olduğunu göstermekteydi. Genel olarak tedavi grupları arasında demografik ve bazal klinik karakteristikler arasında anlamlı dengesizlik yoktu.

Ortalama bazal NPI skorları plasebo grubu için 13.8 ve memantin grubu için 13.7'di ki bu hastaların çoğunun çalışmaya girişte düşük ila orta psikopatolojileri olduğunu göstermekteydi. En yüksek skorlar apati, aberan motor davranış, ajitasyon, anksiyete, irritabilite, gece davranış bozuklukları ve iştah/yeme değişiklikleri için elde edilmişti. İki grup eş zamanlı psikotropik madde kullanımı için iyi eşleşmekteydi.

NPI total ve alanları, 12 ve 24 haftalarda. En küçük kareler (LS) ortalama total NPI skoru 12. haftada plasebo grubunda 1.7 artmıştı (SS 11.9), memantin grubunda ise 2.5 (SS 11.0) azalmıştı (davranışta gelişme) ($p < 0.001$; LOCF). Yirmidördüncü haftada plasebo grubu LS ortalama NPI skoru 3.7 (SS 14.0) olacak şekilde davranışsal olarak kötüleşmeye devam ediyordu, memantin grubu ise yaklaşık olarak bazal değerlerine ulaşmıştı ($p = 0.002$). Gözlenen olgu analizleri benzer sonuçlar vermektedir (tablo 2; şekil 1).

LOCF verilerinin kullanımı ile, LS ortalama memantin-plasebo farkı 12. haftada 4.2 puan ve 24. haftada 3.8 puandı. OC yaklaşımının kullanımı ile, LS ortalama farkı 12. haftada 4.4, 24. haftada 3.4 puandı. Memantin grubunda bazal 13.7 skoru, 24. haftada 3.8- ve 3.4- puan ilaç-plasebo farkı %25-28 azalmayı temsil etmekteydi.

NPI alanlarının analizleri ajitasyon, irritabilite ve iştah/yeme değişiklikleri için 12. haftada anlamlı değişiklikler gösterdi (ANOVA; LOCF). Yirmidördüncü haftada aynı alanlarda memantin lehine anlamlı farklılıklar vardı. Plasebo ile karşılaştırıldığında memantin altında anlamlı kötüleşme görülen davranış yoktu (şekil 2; ayrıca bakınız www.neurology.org *Neurology* internet sitesindeki şekil E-1). OC analizleri de benzer sonuçlar vermektedir.

Onikinci haftada girişte spesifik alanlarda hiç bir davranışsal semptomu olmayan hastalardan, plasebo alanlara göre memantin ile tedavilenlerin daha azında delüzyon (%94 veya %85 memantin ve plasebo gruplarında asemptomatik kaldı, $p = 0.011$; LOCF) ve ajitasyon (%89 veya %79, $p = 0.032$; LOCF) ortaya çıktı. Yirmidördüncü haftada memantin ile tedavi edilen hastalardan daha azında ajitasyon (%85 veya %73 memantin ve plasebo gruplarında asemptomatik kaldı, $p = 0.016$; LOCF), irritabilite (% 88 veya %78, p

Tablo 1 Çalışma popülasyonunun bazal demografik ve klinik karakteristikleri

Karakteristik	Plasebo	Memantin
	n = 201	n = 202
Erkek	67 (33)	74 (37)
Yaş, ortalama (SS); yıl	75.5 (8.73)	75.5 (8.45)
Beyaz ırk	186 (92.5)	182 (90.1)
MMSE skoru, ortalama (SS)	10.2 (2.98)	9.9 (3.13)
	Plasebo	Memantin
	n = 197*	n = 198*
SIB, LS ortalama (SE)	80.0 (1.13)	78.0 (1.11)
ADCS-ADL ₁₉ , LS ortalama (SE)	35.8 (0.74)	35.5 (0.73)
BGP Bakıma bağımlılık alt ölçeği	9.8 (0.46)	9.5 (0.45)
LS ortalama (SE)†		
NPI total, ortalama (SS)	13.8 (12.8)	13.7 (14.7)
Delüzyonlar, ortalama (SS)	0.9 (2.1)	0.9 (1.9)
Halüsinasyonlar, ortalama (SS)	0.4 (1.3)	0.4 (1.3)
Ajitasyon/agresyon, ortalama (SS)	1.3 (2.5)	1.2 (2.2)
Depresyon/disfori, ortalama (SS)	0.9 (1.9)	1.0 (1.9)
Anksiyete, ortalama (SS)	1.2 (2.2)	1.7 (2.7)
Elasyon/öfori, ortalama (SS)	0.1 (0.7)	0.4 (1.5)
Apati/indiferans, ortalama (SS)	2.7 (3.3)	2.8 (3.3)
Disinhibisyon, ortalama (SS)	0.6 (1.54)	0.7 (1.9)
İrritabilite/labillite, ortalama (SS)	1.2 (2.3)	1.1 (2.4)
Aberran motor davranış, ortalama (SS)	2.0 (3.2)	1.4 (2.6)
Gece davranışları, ortalama (SS)	1.0 (2.4)	0.8 (2.1)
İştah/yeme değişiklikleri, ortalama (SS)	1.4 (2.8)	1.3 (2.7)
Medikasyonlar, %		
Antidepresanlar	73 (36.3)	72 (35.6)
Antipsikotikler	43 (21.3)	37 (18.3)
Anksiyolitikler/hipnotikler	14 (7.9)	16 (7.9)

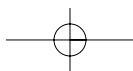
* Giriş değerlendirmesi ve NPI skorları dahil tüm etkinlik analizlerinde bildirilen hasta sayısı farklılık göstermektedir; giriş tüm randomize hastaları dahil etmektedir; NPI analizleri en az bir postrandomizasyon değerlendirmesi olan tüm hastaları dahil etmektedir (modifiye intent-to-treat alt grubu).

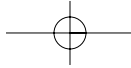
† n = 196, plasebo grubu için, bir hastanın BGP giriş değerlendirmesi tamamlanmamış olduğu için dahil edilmemiştir.

MMSE = Minimental durum muayenesi; NPI = Neuropsychiatric Inventory (Nöropsikiyatrik envanter); SIB = Severe Impairment Battery (İleri etkilenme bataryası); ADCS-ADL₁₉ = 19-item Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory (19 ögeli Alzheimer hastalığı birleşik çalışması Günlük yaşam aktiviteleri envanteri); BGP = Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients (Geriyatrik hastalar için davranışsal derecelendirme ölçeği); LS en düşük kare.

= 0.041; LOCF), gece davranışları (%89 veya %80, $p = 0.027$; LOCF) ortaya çıktı (şekil 3). OC analizleri benzer sonuçlar vermektedir. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, memantin grubunda daha fazla maladaptif davranışsal değişikliklerin ortaya çıktığı davranışsal alan yoktu.

Girişte spesifik semptomları olan hastalar da analiz edildi. Memantin alan grupta 12. haftada, ajitasyon (memantin ve plasebo grupları arasında LS ortalama farkı [%95 GA]: -





Tablo 2 En düşük kare ortalama total NPI skorları ve total NPI sıkıntı skorlarında girişten değişiklikler

	12 Hafta			24 Hafta		
	Plasebo n = 186	Memantin n = 193	p Değeri	Plasebo n = 189	Memantin n = 193	p Değeri
NPI						
ANCOVA; LOCF (SS)	1.7 (11.9)	-2.5 (11.0)	<0.001	3.7 (14.0)	-0.1 (11.2)	0.002
ANCOVA; OC (SS)	1.4 (11.8)	-3.0 (11.7)	<0.001	2.9 (13.1)	-0.5 (12.9)	0.01
NPI Sıkıntı						
ANCOVA; LOCF (SS)	0.3 (5.9)	-1.2 (5.8)	0.006	1.2 (7.1)	0.0 (6.4)	0.059
ANCOVA; OC (SS)	0.1 (5.3)	-1.3 (5.5)	0.013	1.2 (7.4)	0.0 (6.5)	0.101

NPI = Neuropsychiatric Inventory (Nöropsikiyatrik Envanter); ANCOVA = eş değişken analizleri (iki yönlü); LOCF = son- gözlemci-ileri- taşıma; OC = gözlenen olgular

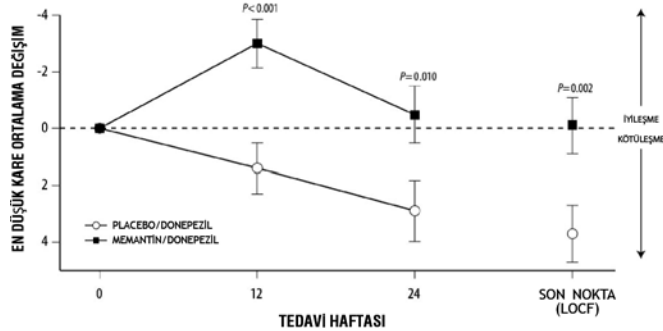
1.2[-2.2, -0.2], $p = 0.018$; ANOVA, LOCF) ve 24. haftada iştah değişikliklerinde (-1.7 [-3.1, -0.4], $p = 0.012$; ANCOVA, LOCF) ve ajitasyon (-1.3 [-2.3, -0.2], $p = 0.021$; ANCOVA, LOCF) daha düşük skorlar vardı. OC analizlerinde benzer sonuçlar vardı.

Davranışsal yanıtların sürekliliği. Davranışsal yanıtların zaman içinde sürekliliğini saptayabilmek için memantin tedavisinin terapötik faydalarının bir analizi yapıldı. Yanıtı olgu spesifik ölçüm zamanlarında (hafta 12 ve 24) total NPI skorlarında bazal değerlerden 1 veya daha fazla azalma olan hastalar olarak tanımlanmış şekilde, memantin tedavisine 24. haftada yanıtı olanların büyük çoğunluğu (%84) 12. haftada da pozitif yanıtı sahipti; benzer bir patern plasebo alan hastalarda da görülmektedir. Bu çalışmada yanıtı olan hastaların tümünden, %65 her iki zaman noktasında da yanıt göstermekteydi. Plaseboya oranla, memantin ile tedavi edilenlerin daha büyük oranı çalışmanın orta (12. hafta) ve son (24. hafta) noktalarında pozitif davranışsal yanıt sergilemekteydi (% 50 veya %37, $p = 0.005$; χ^2 testi, $df = 1$).

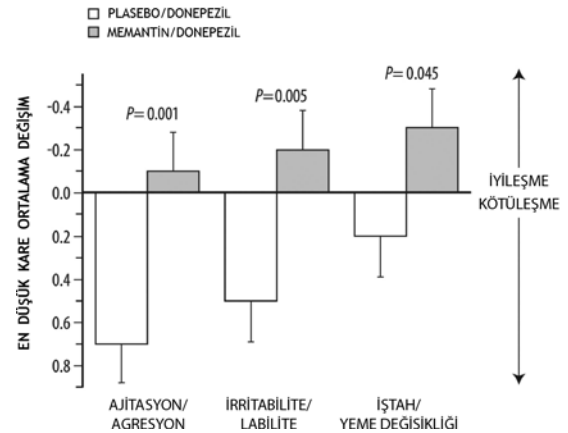
Bakıcı sıkıntı skalası. Total bakıcı sıkıntı skala skorlarında bakıldığında, plasebo alanlar ile memantin alan hastaların bakıcıları karşılaştırıldığında 12. haftada farklar (memantin ve plasebo LS ortalama farkı [%95 GA]: -1.5 [-2.5, -0.4], $p = 0.006$; ANCOVA, LOCF) ve 24. haftada sayısal farklar (-1.2 [-2.5, 0.0], $p = 0.059$; ANCOVA, LOCF) vardı. OC analizleri benzer sonuçlar vermektedir (tablo 2). Yir-

midördüncü haftada bakıcı sıkıntı skorlarında memantin lehine ajitasyon (-0.3[-0.6, 0.0], $p = 0.025$; ANCOVA, LOCF), gece davranışları (-0.3[-0.5, 0.0], $p = 0.019$; ANCOVA, LOCF) ve iştah değişiklikleri (-0.2[-0.3, 0.0], $p = 0.030$; ANCOVA, LOCF) alt skala skorlarında farklılıklar vardı. Onikinci haftada delüzyon (-0.2[-0.4,0.0], $p = 0.029$; ANCOVA, LOCF), halüsinasyon (-0.1[-0.3,0.0], $p = 0.039$; ANOVA, LOCF), ajitasyon (-0.3[-0.6, -0.1], $p = 0.015$; ANCOVA, LOCF) ve gece davranışı değişikliklerinde (-0.2[-0.4, 0.0], $p = 0.017$; ANCOVA, LOCF) memantin veya plasebo kullanan hastaların bakıcıları lehine anlamlı azalma vardı.

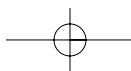
Davranışsal ölçütler ve diğer sonuçlarımlar arasında ilişki. Tablo 3'de gösterildiği gibi hem LOCF hem de OC analizlerinde NPI total skoru değişiklikleri ve CIBIC-Plus ve NPI total skoru değişiklikleri ve ADCS-ADL₁₉ total skoru değişikliklerinde anlamlı korelasyon vardı. LOCF analizlerinde NPI total skorundaki değişiklikler yaklaşık CIBIC-Plus değişikliklerinin %20'sini karşılıyordu. Beklenildiği gibi, NPI total skorları total bakıcı sıkıntı skorları arasında tüm analizlerde belirgin korelasyon vardı. Anlamlı ilişki ayrıca CIBIC-Plus ve NPI bakıcı sıkıntı Skalası (LOCF analizlerinde OC analizlerine göre daha güçlü) arasında görülmektedir. Hipoteze edildiği gibi, analizlerde NPI total skorları ve SIB ile ölçüldüğü itibarıyla kognis-

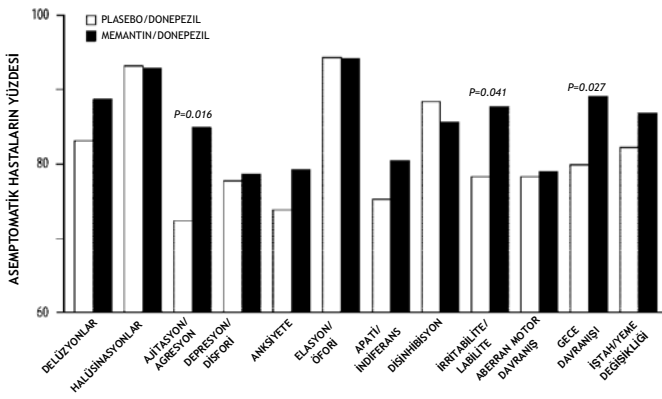


Şekil 1. 12. ve 24. haftalarda (gözlenen olgular) ve son noktada (son gözlemi ileri taşıma) total Nöropsikiyatrik envanter skorlarında bazaldan en düşük kare ortalama değişiklikleri



Şekil 2. 24. haftada Nöropsikiyatrik envanter alanlarında bazaldan en düşük kare ortalama değişiklikleri (son gözlemi ileri taşıma). Sadece anlamlı değişiklik gösteren alanlar gösterilmiştir.





Şekil 3. Tablo 3. Total NPI skorları ve diğer etkinlik sonuçları arasında 24. haftada korelasyon(LOCF,OC)

yon arasında ilişki görülmemektedir.

Güvenlik ve tolerabilite. Bu çalışmadaki hastalar için memantinin güvenlik ve tolerabilitesi daha önce bildirilmiştir.¹

Tartışma. Randomize, kontrollü çalışmanın ikincil sonuçları olarak dahil edilmiş olan NPI değerlendirmelerinin araştırma analizleri primer sonuçları ölçütleri ile gösterilmiş olan bilişim ve fonksiyonlar üzerine anlamlı etkilerine ek olarak memantinin davranışsal faydaları olduğunu da göstermektedir. Biz tüm analizlerde ajitasyon/agresyon üzerinde anlamlı ve sürekli değişiklikler gördük (hafta 12 ve 24; LOCF ve OC). Girişte ajite olmayan hastalarda 12. ve 24. haftalarda ajitasyon/agresyon daha az ortaya çıkışı vardı ve girişte semptomatik olan hastalarda 12. ve 24. haftalarda ajitasyonda anlamlı derecede da-

ha az kötüleşme vardı. Plasebo alanların bakıcılarına göre memantin alanların bakıcıları 12. ve 24. haftalarda anlamlı derecede daha az ajitasyon/agresyon ile ilişkili sıkıntı bildirdiler. Ek olarak, memantin tedavisi altında irritabilite, gece davranış değişiklikleri ve yeme değişikliklerinde de benzer değişiklikler gördük. Plasebo alan hastalara kıyasla memantin tedavisi gören hastalarda NPI ile kaydedilen nöropsikiyatrik semptomlardan artış gösteren yoktu. Sonuçların tutarlılığı ve büyüklüğü memantinin AD hastalarında ajitasyon/agresyon, irritabilite ve iştah ve yeme değişikliklerini azalttığı hipotezini desteklemektedir. Bu nedenle, bu post-hoc analizlerin sonuçları memantinin özellikle frontal aracılıklı davranışsal bozuklukları etkileyeceği şeklindeki ilk hipotezimizi desteklemektedir.

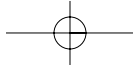
NPI skorlarındaki değişiklikler ve diğer sonuçları ölçütlerinin incelenmesi ikinci hipotezimizi desteklemiştir. Biz, NPI ve CIBIC-Plus ve NPI ve ADCS-ADL₁₉ skalaları arasında anlamlı ilişkiler saptadık. NPI ve SIB ile ölçüldüğü itibarıyla bilişimde değişiklikler gözlemedik. Bu sonuçlar AD'da bilişim ve davranışsal değişikliklerin farklı patolojik temelleri olduğu ve terapötik müdahalelere farklı yanıt verdiklerine dair diğer¹⁹ ve sıklıkla ilişkilidir çalışmalarda gözlemleri de desteklemektedir. ADL ve davranış frontal lob fonksiyonuna dayanır.^{6,19}

Memantin ile tedavi edilen grup ve plasebo ile tedavi edilen gruplar arasındaki 4-puan NPI farkının ayrıcalığı NPI bakıcı sıkıntı skalasında görülen yanıtların paternleri ile yansıtılmaktadır. Memantin alan hastaların bakıcıları 24. haftada ajitasyon/agresyon, gece davranışları ve yeme değişiklikleri için anlamlı derecede daha az sıkıntıya sahiptiler. Ajitasyon/agresyon bakıcı yaşam kalitesi ile en yakından bağlantılı NPI değişkenidir.²⁰

Tablo 3 Total NPI skorları ve diğer etkinlik sonuçları arasında 24. haftada korelasyon(LOCF,OC)

	LOCF			
	Plasebo		Memantin	
	Korelasyon	p Değeri	Korelasyon	p Değeri
NPI total değişikliği × CIBIC-Plus	0.209	0.004	0.210	0.003
NPI total değişikliği × SIB total değişikliği	-0.168	0.021	-0.106	0.141
NPI total değişikliği × ADCS-ADL ₁₉ total değişikliği	-0.201	0.005	-0.223	0.002
NPI total değişikliği × NPI Sıkıntı değişikliği	0.799	0.000	0.722	0.000
CIBIC-Plus × NPI Sıkıntı değişikliği	0.161	0.027	0.197	0.006
	OC			
	Plasebo		Memantin	
	Korelasyon	p değeri	Korelasyon	p değeri
NPI total değişikliği × CIBIC-Plus	0.235	0.004	0.204	0.007
NPI total değişikliği × SIB total değişikliği	-0.134	0.099	-0.116	0.134
NPI total değişikliği × ADCS-ADL ₁₉ total değişikliği	-0.276	0.001	-0.244	0.001
NPI total değişikliği × NPI Sıkıntı değişikliği	0.806	0.000	0.753	0.000
CIBIC-Plus × NPI Sıkıntı değişikliği	0.174	0.032	0.185	0.015

NPI = Neuropsychiatric Inventory; SIB = Severe Impairment Battery; ADCS-ADL₁₉ = 19-item Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory; CIBIC-Plus = Clinician's Interview-Based Impression of Change with Caregiver Input; LOCF son gözlemi taşıma; OC = gözlenen olgu.



AD ve davranış değişiklikleri olan hastalar daha az davranışsal değişiklikleri olanlara göre daha yüksek maliyetlere neden olmaktadır. NPI için 1 puan artış yıllık direkt maliyetlerde 247\$'dan 409\$'a çıkışa denk olarak hesaplanmıştır.²¹ Bu nedenle, ilaç ve plasebo grupları arasında bu çalışmada gözlenmiş olan fark anlamlı maliyet tasarruflarına dönüşecektir.

Bu çalışmadaki tüm hastalar kolinesteraz inhibitörü olan donepezil altındaydılar ve önceki çalışmalar kolineraz inhibitörlerinin AD'de davranışsal anomalileri azalttığını göstermektedir.^{4,7,19,22-30} Bu mevcut çalışmada, tüm hastalar en az 6 ay boyunca donepezil altındaydılar ki, ortalama tedavi süresi 2 yıldır. Bildirilen davranışsal etkiler donepezil artı plasebo almak için değil, donepezil artı memantin almak için randomize edilmiş olanlarda görülmüştür. Bu mevcut çalışmada gözlemlenen faydalanımların memantine atfedilebileceğini göstermektedir; memantin ve donepezil arasında bir ilişki dışlanamaz.

Memantin hangi mekanizma ile psikotropik etki gösterdiği açık değildir. Memantin non-kompetatif NMDA reseptör antagonistidir ve hızlı voltaja-duyarlı blok/blok çözümü kinetiklerine sahiptir.³¹ Memantin kronik düşük doz glutamat stimülasyonu ile ilişkili eksitotoksitesiyi engellediği hipoteze edilmiştir.³² Amiloid ,protein (A_β) birikimi giderek daha yaygınlaşarak AD etyopatolojisinde temel olay olarak kabul edilmektedir³³ ve A_β toksisitesi en azından kısmen glutamat ile tetiklenen eksitotoksitesite kaskadı aracılığıdır.³⁴ Glutamat eksitotoksitesiyi nörofibriler yumakların oluşumu için gerekli olan tau hiperfosforilasyonu ile ilişkilendirilmiştir ve AD'de önemli bir yürütücü yolak olarak değerlendirilmiştir.³⁵ Nörofibriler yumaklar frontal lob disfonksiyonu ve ajitasyon ile ilişkilendirilmiştir.^{6,36,37} Glutamat toksisitesi ve tau metabolizması arasındaki bu putatif ilişki memantin frontal aracılıklı davranışlar üzerinde daha büyük bir etkisi olacağına dair hipotezimize yol açmıştır.

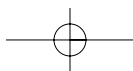
Bu çalışmanın çeşitli sınırlılıkları vardır ve sonuçlar genellenirken dikkat edilmelidir. Bu sekonder sonuçlarının post-hoc araştırma analizleridir ve sonuçlar prospektif klinik araştırmalarda doğrulanmalıdır. Tekrarlanan istatistiksel test edilmeyi düzeltmek için efor gösterilmemiştir. Hastalar spesifik davranışsal değişikliklere dayanarak seçilmemiştir ve hastaların çoğu, nispeten düşük NPI skorları ile de yansıtıldığı gibi, girişte nispeten az davranışsal değişiklikler sergilemektedir. Memantin daha ciddi davranışsal değişiklikleri olan hastalarda etkileri açık değildir. Bu çalışmadaki tüm hastalar donepezil almaktaydılar ki, bunun davranışsal etkiler gösterdiği bilinmektedir⁴ ve bazı hastalar psikotropik medikasyonlar almaktaydılar. Burada bildirilen davranışsal etkiler plasebo artı memantin grubunda değil memantin artı donepezil grubunda aşıkardı. Randomizasyon süreci plasebo ve memantin gruplarında yaklaşık eş sayıda psikotropik kullanan hasta üretmişti, ama gözlenen davranışsal yanıtlarda psikotropik medikasyonlar, donepezil ve memantin potansiyel etkileşimleri bilinmemektedir.

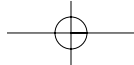
Ek

Memantin MEM-MD-02 çalışma grubu üyeleri: Paul S. Aisen, MD, Washington, D.C.; Peter Aupperle, MD, Piscataway, NJ; Barry Baumel, MD, Fort Lauderdale, FL; William Burke, MD, Omaha, NE; Jody Corey-Bloom, MD, PhD, San Diego, CA; P. Murali Doraiswamy, MD, Durham, NC; Larry Eisner, MD, Fort Lauderdale, FL; Martin R. Farlow, MD, Indianapolis, IN; Mildred Farmer, MD, St. Petersburg, FL; George T. Grossberg, MD, St. Louis, MO; Daniel Grosz, MD, Northridge, CA; Howard A. Hassman, DO, Clementon, NJ; Jon Heiser, MD, Newport Beach, CA; Richard F. Holub, MD, Albany, NY; Ari Kiev, MD, New York, NY; Louis Kirby, MD, Peoria, AZ; Steven Kobetz, MD, Miami, FL; Anne M. Lipton, MD, PhD, Dallas, TX; Scott N. Losk, PhD, Portland, OR; David I. Margolin, MD, PhD, Fresno, CA; Jeffrey A. Mattes, MD, Princeton, NJ; Craig McCarthy, MD, Mesa, AZ; Barry Meyers, MD, White Plains, NY; Bruce L. Miller, MD, San Francisco, CA; Jacobo Mintzer, MD, Charleston, SC; Eric Pfeiffer, MD, Tampa, FL; Ralph Richter, MD, FACP, Tulsa, OK; Carl H. Sadowsky, MD, FAAN, West Palm Beach, FL; Beth Safirstein, MD, Fort Lauderdale, FL; Mary Sano, MD, New York, NY; Benjamin Seltzer, MD, New Orleans, LA; Joshua Shua-Haim, MD, Lakehurst, NJ; Pierre N. Tariot, MD, Rochester, NY; Harvey A. Tilker, PhD, Paducah, KY; Larry Tune, MD, Atlanta, GA; Mahmood A. Usman, MD, Pittsburgh, PA; Chris H. van Dyck, MD, New Haven, CT.

Kaynaklar

1. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:317-324.
2. Reisberg B, Doody R, Sto"ffler A, Schmitt F, Ferris S, Mo"bius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348: 1333-1341.
3. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997;336:1216-1222.
4. Cummings JL. Cholinesterase inhibitors: a new class of psychotropic compounds. *Am J Psychiatry* 2000;157:4-15.
5. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-2314.
6. Senanarong V, Cummings JL, Fairbanks L, et al. Agitation in Alzheimer's disease is a manifestation of frontal lobe dysfunction. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:14-20.
7. Cummings JL, Schneider L, Tariot PN, Kershaw PR, Yuan W. Reduction of behavioral disturbances and caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2004;161:532-538.
8. Stout JC, Wyman MF, Johnson SA, Peavy GM, Salmon DP. Frontal behavioral syndromes and functional status in probable Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:683-686.
9. Chen ST, Sultzer DL, Hinkin CH, Mahler ME, Cummings JL. Executive dysfunction in Alzheimer's disease: association with neuropsychiatric symptoms and functional impairment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:426-432.
10. Tekin S, Fairbanks LA, O'Connor S, Rosenberg S, Cummings JL. Activities of daily living in Alzheimer's disease: neuropsychiatric, cognitive, and medical illness influences. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9:81-86.
11. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDSADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34: 939-944.
12. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
13. Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* 1980;7: 486-488.
14. Schmitt FA, Ashford W, Ernesto C, et al. The Severe Impairment Battery: concurrent validity and the assessment of longitudinal change in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis* 1997;11 (suppl 2):S51-S56.





15. Galasko D, Bennett D, Sano M, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis* 1997;11 (suppl 2):S33-S39.
16. Galasko DR, Schmitt FA, Thomas R, Jin S, Bennett D. Detailed assessment of activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2005;11:446-453.
17. Schneider LS, Olin JT, Doody RS, et al. Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study Clinical Global Impression of Change. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis* 1997;11 (suppl 2):S22-S32.
18. van der Kam P, Mol F, Wimmers MFHC. Beoordelingsschaal voor oudere patienten (BOP). Deventer: Van Loghum Slaterus, 1971.
19. Cummings J. The neuropsychiatry of Alzheimer's disease and related dementias. London: Martin Dunitz, 2003.
20. Shin IS, Carter M, Masterman D, Fairbanks L, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:469-474.
21. Murman DL, Chen Q, Powell MC, Kuo SB, Bradley CJ, Colenda CC. The incremental direct costs associated with behavioral symptoms in AD. *Neurology* 2002;59:1721-1729.
22. Mega MS, Masterman DM, O'Connor SM, Barclay TR, Cummings JL. The spectrum of behavioral responses to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999;56:1388-1393.
23. Mega MS, Dinov ID, Lee L, et al. Orbital and dorsolateral frontal perfusion defect associated with behavioral response to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:209-218.
24. Cummings JL, Nadel A, Masterman D, Cyrus PA. Efficacy of metrifonate in improving the psychiatric and behavioral disturbances of patients with Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2001;14:101-108.
25. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology* 2000;54:2269-2276.
26. Rosler M, Retz W, Retz-Junginger P, Dennler HJ. Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease. *Behav Neurol* 1998;11:211-216.
27. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:210-216.
28. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613-620.
29. Gauthier S, Feldman H, Hecker J, et al. Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2002;14:389-404.
30. Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1590-1599.
31. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist—a review of preclinical data. *Neuropharmacology* 1999;38:735-767.
32. Lipton SA. Failures and successes of NMDA receptor antagonists: molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. *NeuroRx* 2004;1:101-110.
33. Taylor JP, Hardy J, Fischbeck KH. Toxic proteins in neurodegenerative disease. *Science* 2002;296:1991-1995.
34. Harkany T, Abraham I, Timmerman W, et al. Beta-amyloid neurotoxicity is mediated by a glutamate-triggered excitotoxic cascade in rat nucleus basalis. *Eur J Neurosci* 2000;12:2735-2745.
35. Rogawski MA, Wenk GL. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev* 2003;9:275-308.
36. Tekin S, Mega MS, Masterman DM, et al. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2001;49:355-361.
37. Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, Cotman CW. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999;56:1233-1239.

