



Inhibitory cholinesterazy jako leki „naczyniowe”

Cholinesterase inhibitors as “vasoactive” medications

TOMASZ SOBÓW, IWONA KŁOSZEWSKA

Z Kliniki Psychiatrii Wieku Podeszłego
i Zaburzeń Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. W pracy przedstawiono dane wskazujące na kluczową rolę układu cholinergicznego w regulacji przepływu krwi w mózgu oraz wynikające z niej implikacje terapeutyczne, w tym możliwości szerszego stosowania inhibitorów cholinesterazy w praktyce klinicznej.

Poglądy. IChE, leki podwyższające biodostępność acetylocholinę w synapsie, są obecnie zarejestrowane do leczenia łagodnie i umiarkowanie nasilonego otępienia wyłącznie w chorobie Alzheimer’a. Dzieje się tak pomimo licznych dowodów na obecność ośrodkowego deficytu cholinergicznego także w innych chorobach prowadzących do otępienia oraz wielu badań klinicznych wskazujących na skuteczność objawową IChE nie tylko w chorobie Alzheimer’a, ale także, między innymi, w otępieniu z ciałami Lewy’ego, otępieniu w chorobie Parkinson’a czy otępieniach naczyniopochodnych. Wytłumaczeniem takiego niespecyficznego działania IChE, a także znacznych wahań efektywności leczenia u różnych pacjentów może być wpływ poprawy w zakresie przekaźnictwa cholinergicznego na mózgowe przepływy krwi.

Wnioski. Powszechne występowanie ośrodkowego deficytu cholinergicznego oraz działania naczyniowe IChE wskazują na celowość ich stosowania w innych niż choroba Alzheimer’a chorobach prowadzących do otępienia.

SUMMARY

Objectives. Data presented in the review indicate a key role of the cholinergic system control in the cerebral blood flow regulation. Moreover, they suggest therapeutic implications of the phenomenon, including a wider spectrum of cholinesterase inhibitors (ChEIs) application in clinical practice – in addition to the central cholinergic deficit amelioration, also a vasoactive mode of their action.

Review. Despite a growing body of evidence for the presence of a central cholinergic deficit in various conditions leading to dementia, cholinesterase inhibitors are at present registered only for the treatment of mild to moderate dementia in Alzheimer’s disease. The cholinergic-only hypothesis does not fully explain either the global nature of the clinical effects of ChEIs, their effects in other dementias (dementia with Lewy bodies, Parkinson’s disease dementia, vascular dementia), or the strong and unpredictable interindividual variation in response to treatment. The cholinergic system disruption as well as its interaction with both amyloid β metabolism and neurovascular regulation may shed a new light on the ChEIs impact on the cerebral blood flow regulation.

Conclusions. The common occurrence of a central cholinergic deficit in various dementias, as well as not only metabolic, but also vasoactive properties of cholinesterase inhibitors may justify their use in other than AD disorders leading to dementia.

Słowa kluczowe: otępienia / inhibitory cholinesterazy / regionalne przepływy mózgowe / ośrodkowy deficyt cholinergiczny
Key words: dementia / cholinesterase inhibitors / regional cerebral blood flow / central cholinergic deficit

Współczesne leczenie otępienia w chorobie Alzheimer’a (AD) oparte jest o hipotezę cholinergiczną patogenezy głównych objawów choroby, to jest zaburzeń funkcji poznawczych (zwłaszcza pamięci) oraz towarzyszących im zaburzeń behawioralnych i pogorszenia funkcjonowania [1]. Hipoteza cholinergiczna opierała się na badaniach wskazujących na selektywne uszkodzenie jądra podstawnego Meynerta i innych jąder przodomózgowia (jąder przegrrody, jądra pasma przekątnego) wysyłających aksony do hipokampa i kory skroniowej, co prowadzić ma do preferencyjnych względem innych systemów neuroprzekaźnictwa zaburzeń w zakresie transmisji w układzie cholinergicznym [2, 3] oraz na obserwacjach zależności między nasileniem deficytu cholinergicznego a poziomem zaburzeń funkcji poznawczych [4, 5]. Późniejsze badania wskazywały ponadto na obecność specyficznej sekwencji zdarzeń w rozwoju patologii cholinergicznnej w AD: od wczesnego, „presynaptycznego” zaburzenia syntezy (zmniejszenia ak-

tywności transferazy acetylocholinę, ChAT), poprzez zmiany „synaptyczne” (zaburzenia syntezy transportera, wychwytu acetylocholinę i, w późniejszej fazie, spadku syntezy esterazy cholinowej, enzymu odpowiedzialnego za katabolizm acetylocholinę, AChE) do późnych zmian „postsynaptycznych” przebiegających z uszkodzeniem wiązania acetylocholinę z receptorami i „zdysocjowaniem” receptorów (najpierw muskarynowych, potem także nikotynowych) z ich przekaźnikami drugiego rzędu [1, 6, 7]. Wyniki najnowszych badań wskazują jednak, że teoria cholinergiczna posiada swoje liczne ograniczenia. Pokazano bowiem, że istotny deficyt cholinergicznny dotyczy wyłącznie znacznie zaawansowanego otępienia [8, 9], a w bardzo wczesnych stadiach choroby i łagodnych zaburzeniach poznawczych obserwuje się wręcz zwiększenie aktywności niektórych markerów układu cholinergicznego [10, 11] oraz sprawność niecholinergicznnych mechanizmów kompensacyjnych wspomagających plastyczność neuronalną w obrębie hipokampa

[12]. Ponadto, zachodzi sugestia, że deficyt cholinergiczny w znacznie większym stopniu niż w przypadku AD dotyczy innych otępień (otępienia z ciałami Lewy'ego, DLB i otępienia w chorobie Parkinsona, PDD) [13], a w samej AD istotne znaczenie mają prawdopodobnie także zmiany w innych układach, m.in. noradrenergicznym i serotoninergicznym [14, 15, 16].

Pomimo powyższych wątpliwości, praktyczne zastosowanie hipotezy cholinergicznnej przyniosło, głównie w następstwie wprowadzenia inhibitorów cholinesteraz, istotny postęp w możliwościach objawowego leczenia AD.

INHIBITORY CHOLINESTERAZY W PRAKTYCE KLINICZNEJ

IChE {pochodna akrydyny, takryna (Cognex[®], w Polsce niedostępna), pochodna N-benzylpiperidyny, donepezil (Aricept[®], w Polsce dostępne także preparaty generyczne), pochodna karbamatu, riwastygmina (Exelon[®]) oraz alkaloid fanantrydynowy wyizolowany z roślin z rodzajów *Galanthus* (śnieżyczka) i *Leucojum* (śnieżyca) z rodziny *Amaryllidaceae*, galantamina (Reminyl[®])} redukują synaptyczny rozkład acetylocholino zwiększając jej biodostępność przy całkowitym zmniejszeniu obrotu metabolicznego. Oczekiwany na podstawie badań przedklinicznych wpływ IChE na pamięć okazał się relatywnie niewielki. Okazało się jednak, że leki te wywierają działanie także na inne domeny poznawcze (takie jak uwaga czy funkcje wykonawcze), czynności codzienne czy towarzyszące AD zaburzenia behawioralne. Co więcej, odpowiedź na leczenie jest trudno przewidywalna i niezwykle zmienna u poszczególnych chorych; w praktyce klinicznej efekt leczenia widoczny jest zwykle u ok. 30–40% chorych. Ponadto, w badaniach klinicznych prowadzonych w ostatnich latach wykazano, że IChE mogą być korzystne nie tylko u chorych z AD, ale także w przypadkach otępienia z ciałami Lewy'ego, otępienia w chorobie Parkinsona czy otępienia naczyniopochodnego [17, 18]. Wszystkie powyższe fakty nie dają się łatwo wyjaśnić w oparciu o hipotezę cholinergiczną, choć podejmowano takie próby wskazując, że deficyt cholinergiczny (korygowany przez IChE) dotyczy nie tylko AD, ale także innych chorób, takich jak DLB i PDD. Nie ma jednak jasnych danych wskazujących na deficyt cholinergiczny w otępieniu naczyniowym, a z drugiej strony, w postępującym porażeniu ponadjądrowym, chorobie o prawdopodobnie największym znanym deficycie cholinergicznym, donepezil (IChE), okazał się całkowicie nieskuteczny [19]. Wyniki cytowanych badań klinicznych mogą w istocie pokazywać jedynie brak precyzji diagnostycznej przy użyciu aktualnie dostępnych kryteriów klinicznych i niedostępności biomarkerów poszczególnych chorób. Alternatywnie, mogą one świadczyć o istnieniu dodatkowego mechanizmu działania IChE. Możliwym wyjaśnieniem jest wpływ inhibitorów (pośredni i pośredni) na mózgowe przepływy krwi, co mogłoby uzasadniać skuteczność tych leków w różnych chorobach, zmienność odpowiedzi klinicznej, bardziej globalny niż tylko na pamięć wpływ na funkcje poznawcze oraz poprawę niektórych aspektów funkcjonowania poznawczego także u ludzi zdrowych [20].

WPLYW UKŁADU CHOLINERGICZNEGO I IChE NA PRZEPIŁY WY MÓZGOWE

Naczynia krwionośne ośrodkowego układu nerwowego posiadają unerwienie cholinergiczne wywodzące się w większości przypadków bezpośrednio z jądra podstawnego Meynerta; co ciekawe, u chorych z AD obserwuje się znaczną redukcję liczby zakończeń nerwowych w obrębie naczyń mikrokrążenia, zwłaszcza w korze skroniowej [21, 22]. Badania eksperymentalne na zwierzętach wykazały, że elektryczna i chemiczna stymulacja neuronów cholinergicznnych prowadzi do znaczącego wzrostu regionalnych przepływów mózgowych [21, 23]. Analogiczne efekty przynosi selektywne uszkodzenie neuronów w jądrze Meynerta po podaniu 192-immunoglobuliny G (saporina), które wpływa głównie na przepływy w korze ciemieniowej i skroniowej, a więc krytycznych obszarach dla AD [24]. IChE, riwastygmina, zmniejsza uszkodzenie mózgu w eksperymentalnym modelu hipoperfuzji u szczurów, co wskazuje na możliwy wpływ na przepływy mózgowo i ich regulację [25].

Powyższe obserwacje zostały potwierdzone w badaniach na ludziach. Podanie skopolaminy (antagonisty receptorów muskarynowych) u młodych ludzi zmniejsza przepływy mózgowo o ok. 20%, zwłaszcza w korze czołowej; efekt ten można odwrócić przez podanie IChE, fizostygminy [26]. Inhibitory cholinesterazy, eptastygmina i fizostygmina, zwiększają przepływy mózgowo zarówno u młodych, jak i starych ludzi [27].

Powyższe obserwacje eksperymentalne skłoniły badaczy do oceny wpływu stosowania IChE na przepływy mózgowo u chorych leczonych z powodu AD oraz oceny korelacji między przepływami mózgowymi a kliniczną odpowiedzią na leczenie. Badania te, najczęściej z wykorzystaniem techniki SPECT, w sposób konsekwentny pokazują, że stosowanie IChE u chorych z AD wpływa istotnie na regionalne przepływy mózgowo, oraz że poprawa w regionalnych przepływach mózgowych koreluje pozytywnie z poprawą kliniczną mierzona wynikami testów psychometrycznych [28, 29, 30, 31, 32]. Badania odpowiedzi klinicznej na IChE chorych z rozpoznaniem AD wykazują, że u pacjentów, u których stwierdza się poprawę w testach neuropsychologicznych, obserwuje się jednocześnie zwiększenie regionalnych przepływów mózgowych [32], zaś u chorych, u których leczenie IChE nie przynosi efektów, nie stwierdza się również zmian w przepływie krwi w mózgu [33]. Obserwowane zależności nie są specyficzną cechą poszczególnych inhibitorów, w badaniach klinicznych wykazano je w przypadku donepezilu [28, 29, 30, 32], riwastygminy [31, 32, 33] oraz innych inhibitorów, takryny i galantaminy i niestosowanych w klinice fizostygminy, welnakryny i linopirydyny. Wpływ IChE na regionalne przepływy mózgowo nie jest również specyficzny dla AD, analogiczne wyniki raportowano w przypadku otępienia naczyniopochodnego [31], otępienia z ciałami Lewy'ego [34] i otępienia w chorobie Parkinsona [35]. Jedyne istotne różnice dotyczą nie nasilenia odpowiedzi na IChE a tylko lokalizacji zmian. W AD poprawa kliniczna koreluje głównie ze zmianami przepływu w korze czołowej, skroniowej i ciemieniowej, w DLB i PDD największe poprawy odnotowuje się w przepływach w korze potylicznej (szczególnie w przypadkach z towarzyszącymi halucynacjami wzrokowymi), zaś w otępieniach

naczyniopochodnych wzorców popraw przepływu nie został jednoznacznie opisany.

Warto wreszcie podkreślić, że zmiany w regionalnych przepływach mózgowych po zastosowaniu IChE poprzedzają zmiany w zużyciu glukozy o wiele miesięcy, a zatem nie wynikają one, jak można było przypuszczać, z pierwotnego wpływu metabolicznego, a raczej są bezpośrednim efektem wazoaktywnego działania tych leków [36].

Mimo istotnych przesłanek pozwalających sądzić, że efekt kliniczny IChE odbywa się, przynajmniej częściowo, poprzez poprawę regionalnych przepływów mózgowych, pamiętać należy, że ogólne przekonanie jakoby poprawa przepływu krwi w o.u.n. miała bezpośredni wpływ na funkcje poznawcze nie zostało nigdy udowodnione w sposób niebudzący wątpliwości. Co więcej, leki o typowym działaniu wazoaktywnym są mało skuteczne, a ich powszechne stosowanie (np. winpocetyny) wynika raczej z indywidualnych przekonań niż z dobrze udokumentowanych wyników badań klinicznych [37].

AMYLOID β A WAZOAKTYWNE WŁAŚCIWOŚCI IChE

Według hipotezy amyloidowej, najpowszechniej obecnie akceptowanej teorii patogenetycznej AD, kluczowym dla rozwoju choroby jest odkładanie się w mózgu peptydów A β , będących produktami metabolizmu transbłonowego białka prekursorowego β APP. Punktem wyjścia hipotezy kaskady amyloidowej jest stwierdzenie, że rodzinna choroba Alzheimera (FAD) jest w istocie zespołem kliniczno-patologicznym, a nie jednostką chorobową. Wspólny fenotyp (choroba) powstaje w następstwie działania różnych defektów genetycznych, które, pośrednio lub bezpośrednio, prowadzą do zaburzeń ekspresji lub metabolizmu APP i/albo zmian dotyczących ilości, stabilności czy agregacji A β . W efekcie dochodzi do przewlekłego braku równowagi między syntezą a usuwaniem A β i ostatecznie do jego odkładania się w ośrodkowym układzie nerwowym. Stopniowe odkładanie się i kumulacja złogów A β uruchamia kaskadę złożonych procesów biologicznych, wśród których wymienić należy aktywację komórek gleju, zmiany o charakterze zapalnym, zmiany w neurotransmisji w obrębie synaps, zmiany plastyczności synaps, a także aktywację procesów fosforylacji prowadzącą do tworzenia się PHF i w efekcie zwyrodnienia włóknikowego Alzheimera. Szeroka dyskusja możliwości aplikacji hipotezy kaskady amyloidowej w przypadkach sporadycznych AD wykracza znacznie poza ramy tego artykułu [38].

Istotne natomiast dla przedstawianych w artykule rozważań są wyniki badań wskazujące na wazoaktywne właściwości samego amyloidu A β i potencjalne interakcje ze stosowaniem inhibitorów cholinesterazy. A β wykazuje właściwości wazokonstrykcyjne zarówno *in vitro* jak i *in vivo*, i efekty te są związane pośrednio z działaniem poprzez NO oraz wpływem na komórki endotelium [39, 40]. Te wcześnie obserwacje dały impuls do badań nad dysfunkcją układu naczyniowego w AD i sformułowania w następnych latach nowej hipotezy patogenetycznej tej choroby. Hipoteza ta („hipoteza neuro-naczyniowa”) próbuje łączyć elementy kaskady amyloidowej z danymi dotyczącymi postępujące-

go uszkodzenia zarówno bariery krew-mózg, jak i mikrokrążenia w mózgu. Autorzy tej teorii (niezależnie od siebie: Kalara, Zlokovic i de la Torre) wskazują na właściwości wazoaktywne A β jako krytyczne dla rozwoju AD poprzez progresywne uszkodzenie drobnych naczyń mózgu, zaburzenia regulacji autonomicznej, następcze zaburzenia perfuzji i ostateczne uszkodzenie neuronów w następstwie takich zjawisk jak niedobór glukozy, elementy stresu oksydacyjnego czy wzmożony napływ jonów wapnia do komórek i indukcja apoptozy oraz, towarzyszący temu procesowi, rozwój kongofilnej angiopatii [41, 42, 43]. W ramach tej koncepcji można postrzegać IChE jako leki o podwójnym działaniu: bezpośrednio objawowym (poprzez wpływ na perfuzję mózgu i wtórnie na poprawę metabolizmu neuronów) oraz pośrednim, poprzez wpływ na metabolizm A β . Zależność między aktywacją układu cholinergicznego a metabolizmem β APP jest badana od ponad dekady, wtedy to bowiem wykazano po raz pierwszy, że pobudzenie receptora muskarynowego M1 prowadzi do aktywacji drogi katabolicznej określanej jako α -sekretaza, co wyklucza produkcję uważanego za krytyczny w patogeniezie AD peptydu A β [38, 44]. Wpływ IChE na metabolizm β APP potwierdzono w licznych badaniach *in vitro* [45] i *in vivo* [46, 47, 48]. W badaniach własnych wykazano taki wpływ krótkotrwałego stosowania riwastygminy, IChE o podwójnym (zarówno na neuronalną acetylocholinesterazę, jak i na pierwotnie glejową butyrylocholinesterazę) mechanizmie działania, na osoczowe stężenia peptydów A β [49].

PODSUMOWANIE

Przedstawione w artykule dane dają podstawę do zaproponowania hipotezy, że IChE mogą, poza swoim bezpośrednim działaniem objawowym, również, w pewnym stopniu, wpływać na naturalny przebieg AD. Taki modyfikujący wpływ mógłby odbywać się poprzez działanie na metabolizm β APP i zmiany w strukturze oraz czynności mikrokrążenia mózgowego. Byłby to zatem specyficzny dla AD mechanizm oddziaływania na przebieg choroby. Natomiast obserwowane w praktyce lekarskiej i potwierdzone w badaniach klinicznych działanie IChE w innych niż AD otępieniach i zaburzeniach funkcji poznawczych (np. zespole amnestycznym Korsakowa), a także zaburzeniach świadomości [50] mogłoby, przynajmniej częściowo, być wyjaśnione niespecyficznym działaniem na naczynia krwionośne mózgu w mechanizmie usprawnienia cholinergicznego regulacji regionalnych przepływów mózgowych oraz wpływem na istniejący w tych stanach ośrodkowy deficyt cholinergiczny [51].

Administracyjne ograniczanie stosowania IChE wyłącznie do leczenia otępienia zdiagnozowanego klinicznie jako choroba Alzheimera można w świetle przedstawionych badań ocenić jako nieuzasadnione i potencjalnie szkodliwe dla wielu chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 137–47.

2. Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976; 2: 1403.
3. Coyle JT, Price DL, DeLong MR. Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science* 1983; 219: 1184–90.
4. Francis PT, Palmer AM, Sims NR, Bowen DM, Davison AN, Esiri MM, Neary D, Snowden JS, Wilcock GK. Neurochemical studies of early-onset Alzheimer's disease. Possible influence on treatment. *N Engl J Med* 1985; 313: 7–11.
5. Perry EK, Blessed G, Tomlinson BE, Perry RH, Crow TJ, Cross AJ, Dockray GJ, Dimaline R, Arregui A. Neurochemical activities in human temporal lobe related to aging and Alzheimer-type changes. *Neurobiol Aging* 1981; 2: 251–6.
6. Wilcock GK, Esiri MM, Bowen DM, Smith CC. Alzheimer's disease. Correlation of cortical choline acetyltransferase activity with the severity of dementia and histological abnormalities. *J Neurol Sci* 1982; 57: 407–17.
7. Beach TG, Kuo YM, Spiegel K, Emmerling M, Sue L, Kokjohn K, Roher AE. The cholinergic deficit coincides with Aβ deposition at the earliest histopathologic stages of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 308–13.
8. Davis KL, Mohs RC, Marin D, Purohit DP, Perl DP, Lantz M, Austin G, Haroutunian V. Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer disease. *JAMA* 1999; 281: 1401–6.
9. Gilmore ML, Erickson JD, Varoqui H, Hersh LB, Bennett DA, Mufson EJ, Levey AI. Preservation of nucleus basalis neurons containing choline acetyltransferase and the vesicular acetylcholine transporter in the elderly with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Comp Neurol* 1999; 411: 693–704.
10. DeKosky ST, Ikonomic MD, Styren SD, Beckett L, Wisniewski S, Bennett DA, Cochran EJ, Kordower JH, Mufson EJ. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2002; 51: 145–55.
11. Ikonomic MD, Mufson EJ, Wu J, Cochran EJ, Bennett DA, DeKosky ST. Cholinergic plasticity in hippocampus of individuals with mild cognitive impairment: correlation with Alzheimer's neuropathology. *J Alzheimers Dis* 2003; 5: 39–48.
12. Mufson EJ, Ikonomic MD, Styren SD, Counts SE, Wu J, Leurgans S, Bennett DA, Cochran EJ, DeKosky ST. Preservation of brain nerve growth factor in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 1143–8.
13. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Merdes A, Masliah E, Thal LJ, Corey-Bloom J. Early and widespread cholinergic losses differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 946–51.
14. Lyness SA, Zarow C, Chui HC. Neuron loss in key cholinergic and aminergic nuclei in Alzheimer disease: a meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 1–23.
15. Zarow C, Lyness SA, Mortimer JA, Chui HC. Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases. *Arch Neurol* 2003; 60: 337–41.
16. Francis PT. The interplay of neurotransmitters in Alzheimer's disease. *CNS Spectr* 2005; 10: 6–9.
17. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1283–90.
18. Roman GC, Wilkinson DG, Doody RS, Black SE, Salloway SP, Schindler RJ. Donepezil in vascular dementia: combined analysis of two large-scale clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20: 338–44.
19. Litvan I, Phipps M, Pharr VL, Hallett M, Grafman J, Salazar A. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2001; 57: 467–73.
20. Yesavage JA, Mumenthaler MS, Taylor JL, Friedman L, O'Hara R, Sheikh J, Tinklenberg J, Whitehouse PJ. Donepezil and flight simulator performance: effects on retention of complex skills. *Neurology* 2002; 59: 123–5.
21. Sato A, Sato Y, Uchida S. Regulation of regional cerebral blood flow by cholinergic fibers originating in the basal forebrain. *Int J Dev Neurosci* 2001; 19 (3): 327–37.
22. Hamel E. Cholinergic modulation of the cortical microvascular bed. *Prog Brain Res* 2004; 145: 171–8.
23. Biesold D, Inanami O, Sato A, Sato Y. Stimulation of the nucleus basalis of Meynert increases cerebral cortical blood flow in rats. *Neurosci Lett* 1989; 98: 39–44.
24. Waite JJ, Holschneider DP, Scremin OU. Selective immunotoxin-induced cholinergic deafferentation alters blood flow distribution in the cerebral cortex. *Brain Res* 1999; 818: 1–11.
25. Sadoshima S, Ibayashi S, Fujii K, Nagao T, Sugimori H, Fujishima M. Inhibition of acetylcholinesterase modulates the autoregulation of cerebral blood flow and attenuates ischemic brain metabolism in hypertensive rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15: 845–51.
26. Prohovnik I, Arnold SE, Smith G, Lucas LR. Physostigmine reversal of scopolamine-induced hypofrontality. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17: 220–8.
27. Blin J, Ivanoiu A, Coppens A, De Volder A, Labar D, Michel C, Laterre EC. Cholinergic neurotransmission has different effects on cerebral glucose consumption and blood flow in young normals, aged normals, and Alzheimer's disease patients. *Neuroimage* 1997; 6: 335–43.
28. Staff RT, Gemmell HG, Shanks MF, Murray AD, Venneri A. Changes in the rCBF images of patients with Alzheimer's disease receiving Donepezil therapy. *Nucl Med Commun* 2000; 21: 37–41.
29. Nobili F, Koulibaly M, Vitali P, Migneco O, Mariani G, Ebmeier K, Pupi A, Robert PH, Rodriguez G, Darcourt J. Brain perfusion follow-up in Alzheimer's patients during treatment with acetylcholinesterase inhibitors. *J Nucl Med* 2002; 43: 983–90.
30. Hanyu H, Shimizu T, Tanaka Y, Takasaki M, Koizumi K, Abe K. Regional cerebral blood flow patterns and response to donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15: 177–82.
31. Łojkowska W, Ryglewicz D, Jędrzejczak T, Minc D, Jakubowska T, Jarosz H, Bochyńska A. The effect of cholinesterase inhibitors on the regional blood flow in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2003; 216: 119–26.
32. Ceravolo R, Volterrani D, Tognoni D, Dell'Agnello G, Manca G, Kiferle L, Rossi C, Strauss HW, Mariani G, Murri L. Cerebral perfusional effects of cholinesterase inhibitors in Alzheimer disease. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 166–70.
33. Vennerica A, Shanks M, Staff R, Murray A. Cerebral blood flow and cognitive responses to rivastigmine treatment in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 2002; 13: 83–7.
34. Mori T, Ikeda M, Fukuhara R, Tanabe H. Correlation of visual hallucinations with occipital rCBF changes by donepezil in DLB. *Neurology* 2006; 66: 935–7.
35. Mori S. Responses to donepezil in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 977: 493–500.
36. Nordberg A. PET studies and cholinergic therapy in Alzheimer's disease. *Rev Neurol (Paris)* 1999; 155 (supl 4): S53–63.
37. Sobów T, Palińska D. Stosowanie leków nootropowych w objawowym leczeniu otępień a współczesne standardy medycyny opartej na faktach. *Psychogeriatr Pol* 2004; 1: 101–8.
38. Sobów T, Jaskólski M, Bratosiewicz-Wąsik J, Liberski PP. Biologia molekularna chorób neurodegeneracyjnych przebiegających z zaburzeniami konformacyjnymi białek – od genetyki po biologię strukturalną. Amyloidozy mózgowe. W: Liberski PP, Mossakowski MJ, red. Neurodegeneracje. Warszawa: 2003: 12–63.

39. Thomas T, Thomas G, McLendon C, Sutton T, Mullan M. Beta-amyloid-mediated vasoactivity and vascular endothelial damage. *Nature* 1996; 380: 168–71.
40. Crawford F, Suo Z, Fang C, Mullan M. Characteristics of the in vitro vasoactivity of beta-amyloid peptides. *Exp Neurol* 1998; 150: 159–68.
41. de la Torre JC. Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion: the CATCH hypothesis of Alzheimer's pathogenesis. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 331–42.
42. Kalaria RN. Cerebrovascular degeneration is related to amyloid-beta protein deposition in Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 1997; 826: 263–71.
43. Zlokovic BV, Deane R, Sallstrom J, Chow N, Miano JM. Neurovascular pathways and Alzheimer amyloid beta-peptide. *Brain Pathol* 2005; 15: 78–83.
44. Nitsch RM, Slack BE, Wurtman RJ, Growdon JH. Release of Alzheimer amyloid precursor derivatives stimulated by activation of muscarinic acetylcholine receptors. *Science* 1992; 258: 304–7.
45. Lahiri DK, Farlow MR, Hintz N, Utsuki T, Greig NH. Cholinesterase inhibitors, beta-amyloid precursor protein and amyloid beta-peptides in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2000; 176: 60–7.
46. Borroni B, Colciaghi F, Pastorino L, Pettenati C, Cottini E, Di Luca M, Padovani A. Amyloid precursor protein in platelets of patients with Alzheimer disease: effect of acetylcholinesterase inhibitor treatment. *Arch Neurol* 2001; 58: 442–6.
47. Basun H, Nilsberth C, Eckman C, Lannfelt L, Younkin S. Plasma levels of Abeta42 and Abeta40 in Alzheimer patients during treatment with the acetylcholinesterase inhibitor tacrine. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 14: 156–60.
48. Zimmermann M, Borroni B, Cattabeni F, Padovani A, Di Luca M. Cholinesterase inhibitors influence APP metabolism in Alzheimer disease patients. *Neurobiol Dis* 2005; 19: 237–42.
49. Sobów T, Kłoszewska I. Short-term treatment with rivastigmine and plasma levels of Abeta peptides in Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol* 2005; 43: 340–4.
50. Kłoszewska I. Acetylcholinesterase inhibitors-beyond Alzheimer's disease. *Psychiatr Pol* 2002; 36 (6 suppl): 133–41.
51. Lemstra AW, Eikelenboom P, van Gool WA. The cholinergic deficiency syndrome and its therapeutic implications. *Gerontology* 2003; 49: 55–60.

Adres: Dr Tomasz Sobów, Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: tmsobow@csk.umed.lodz.pl