

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/24498>

Please be advised that this information was generated on 2020-12-05 and may be subject to change.

H.P.H. Kremer
Y.A. Hekster

De auteurs

Dr. H.P.H. Kremer is als neuroloog verbonden aan de afdeling Neurologie van het Academisch Ziekenhuis Nijmegen St. Radboud, met als speciaal aandachtsgebied de neurodegeneratieve aandoeningen van het centraal zenuwstelsel.

Dr. Y.A. Hekster is ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog en hoofd van de afdeling Klinische Farmacie van het Academisch Ziekenhuis Nijmegen St. Radboud. Zijn speciale interesse gaat uit naar onderwijs, opleiding, onderzoek en patiëntenzorg.

[1084]

Medicamenteuze therapie in

Neurom neuropr

*Een van de meest dynamische en
de neurologie. Het neuronale systeem
worden beïnvloed. Neuroprotectie*

n de neurologie

modulatie en protectie



*Innovatieve vakgebieden in de geneeskunde is
een team dat niet functioneert, kan therapeutisch
en moet helpen schade te voorkomen.*

De neurologie heeft een slechte naam. Studenten geneeskunde en farmacie denken dat het een vak is met weinig therapeutische mogelijkheden. Immers: eenmaal verloren gegane neuronen blijven verloren. In de afgelopen jaren echter hebben in de neurologie zoveel ontwikkelingen plaatsgevonden die relevant zijn voor de medicamenteuze therapie, dat dit specialisme momenteel waarschijnlijk een van de meest dynamische en innovatieve vakgebieden is binnen de geneeskunde. Een en ander is mogelijk gemaakt door de sterke groei van de 'neurosciences', de ontwikkeling van betere neurologische diagnostiek, een verbeterde methode van geneesmiddelenonderzoek en het gebruik van grootschalige klinische studies. In dit artikel willen wij een aantal voorbeelden van deze ontwikkelingen bespreken.

Neurologische therapie kan zich in theorie bewegen op een aantal niveaus. Restauratie van verloren gegaan zenuwweefsel ('transplantatie') vindt nu al plaats bij de ziekte van Parkinson en bij traumatische letsels van een zenuwplexus. Stimulatie van regeneratie van beschadigd zenuwweefsel (peptidegroefactoren)

*Veel aandacht is besteed aan
de vraagstelling of bij epilepsie monotherapie
wel de voorkeur verdient boven polytherapie*

wordt klinisch nog niet toegepast: de problemen met selectieve 'targeting' van beschadigde neuronale populaties en het ongemoeid laten van goed functionerend weefsel lijken vooralsnog onoverkomelijk. Wel is het mogelijk door manipulatie van pre- en postsynaptische neurotransmittereffecten al dan niet functionerende neuronale systemen te beïnvloeden. Dit zou *neuromodulatie* genoemd kunnen worden. De meeste neurologische therapieën grijpen aan op dit niveau, en de effecten betreffen symptomatische verbetering. Voorbeelden zijn levodopa en dopamineagonisten bij de ziekte van Parkinson, anti-epileptica, medicatie tegen spasticiteit, maar ook de diverse geneesmiddelen voor psychiatrische aandoeningen.

Wat men eigenlijk zou willen is echter neuroprotectie: beïnvloeding van de moleculaire mechanismen die leiden tot celschade. Interferon beta bij multiple sclerose, selegiline bij de ziekte van Parkinson, en NMDA (*N*-methyl-*D*-asparaginezuur)-receptorantagonisten bij acute neuronale schade zijn voorbeelden van pogingen tot neuroprotectie. Hieraan ten grondslag liggen concepten over mechanismen van celschade die momenteel niet alleen in de neurologie, maar ook vaak daarbuiten opgeld doen. Terugkerende thema's zijn vrije radicalen, de rol van stikstofdioxide, excitatoire aminozuren en Ca^{2+} -gemedieerde celschade, de rol van cytokinen, en apoptose.

Kremer HPH, Hekster YA. Neuromodulatie en neuroprotectie. Medicamenteuze therapie in de neurologie. Pharm Weekbl 1997;132(31):1084-9.

Trefwoorden

Farmacotherapie
Neurofarmacologie
Neurotransmitters
Zenuwziekten

Samenvatting

Neurologische therapie kan zich bewegen op verschillende niveaus. Neuromodulatie – het manipuleren van pre- en postsynaptische neurotransmittereffecten – vindt plaats bij de behandeling van de ziekte van Parkinson, bij epilepsie en bij spasticiteit, maar ook bij diverse psychiatrische aandoeningen. Neuroprotectie – het beïnvloeden van de moleculaire mechanismen die leiden tot celschade – wordt nagestreefd bij aandoeningen als multiple sclerose, de ziekte van Parkinson en cerebrovasculaire accidenten. In het onderzoek op het gebied van neuroprotectie bij chronische neurodegeneratieve aandoeningen (de ziekte van Parkinson, de ziekte van Alzheimer, amyotrofe lateraalsclerose) hebben spectaculaire ontwikkelingen plaatsgevonden en liggen medicamenteuze behandelingsmogelijkheden in het verschiet.

Aanvaard november 1996.

Neuromodulation and neuroprotection. Pharmacotherapy in neurology

Keywords

Drug therapy
Nervous system diseases
Neuropharmacology
Neurotransmitters

Abstract

This paper describes the development in pharmacotherapy in neurology. Neuromodulation – the manipulation of pre- and postsynaptic neurotransmitter effects – has been applied for diseases such as Parkinson, epilepsy, spasticity, but also in several psychiatric diseases. Neuroprotection – influencing neuromolecular mechanisms leading to cell damage – has been applied for diseases such as multiple sclerosis, Parkinson and cerebrovascular accidents. Research on neuroprotection in chronic neurodegenerative diseases (Parkinson, Alzheimer, amyotrophic lateral sclerosis) has yielded spectacular advances that will allow rational protective pharmacotherapeutic strategies in the near future.

Correspondentie kan worden gericht aan dr. Y.A. Hekster, Afdeling Klinische Farmacie, Academisch Ziekenhuis Nijmegen St. Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen

Neuromodulatie: epilepsie

Epilepsie is een symptoom van een onderliggende verstoring van de functie van neuronale netwerken, en anti-epileptische therapie is dan ook noodzakelijkerwijs symptomatische therapie. In de laatste jaren is een aantal nieuwe anti-epileptica vanuit klinisch onderzoek ter registratie aangeboden of reeds op de markt gekomen, zoals vigabatrine, lamotrigine, felbamaat en topiramaat [1]. In de praktijk blijkt echter dat in Nederland nog steeds wordt gewerkt met een klein assortiment anti-epileptica, bestaande uit carbamazepine, valproïnezuur(derivaten) en fenytoïne [2]. Voor de verbeteringen in de farmacotherapie ligt naast de vergroting van de klinische effectiviteit het accent duidelijk op de vermindering van



[1085]

Tabel 1

OVERZICHT VAN REEDS GEHANTEERDE EN BINNENKORT TE VERWACHTEN MEDICAMENTEUZE THERAPIE

	Neuromodulatie	Neuroprotectie	Transplantatie
Acute neurologie		trombocytenaggregatieremmers antistolling thrombolytica vrije-radicaalvangers Ca ²⁺ -antagonisten NMDA-receptorantagonisten	
• CVA, trauma			
• subarachnoïdale bloedingen			
Epilepsie	anti-epileptica		
Inflammatoire aandoeningen		anti-inflammatoire therapie (immunotherapie)	
• multiple sclerose			
• Guillain-Barré-syndroom			
Neurodegeneratieve aandoeningen			
• ziekte van Parkinson	dopaminerge agonisten	vrije-radicaalvangers	foetale mesencefale transplantatie
• ziekte van Alzheimer	cholinerge agonisten	anti-inflammatoire therapie (NSAID's) NMDA-receptorantagonisten (riluzol) vrije-radicaalvangers	
• amyotrofe lateraalsclerose			

bijwerkingen. Hiervoor lijken twee sporen te zijn uitgezet.

Het eerste spoor is op het geneesmiddel gericht. Door veranderingen in de toedieningsvormen (vertraagde afgifte, omhulling) wordt getracht dosisgerelateerde bijwerkingen te vermijden door stabielere plasmaconcentraties te realiseren met minder fluctuaties. De ontwikkeling van oxcarbazepine als alternatief van carbamazepine heeft waarschijnlijk als achterliggende gedachte gehad dat daarmee de vorming van een actief epoxide wordt voorkomen.

*De rol van vrije radicalen staat
momenteel zeer in de belangstelling*

Het tweede spoor betreft de controverser monotherapie versus polytherapie. Veel aandacht is besteed aan de vraagstelling of bij epilepsie monotherapie wel de voorkeur verdient boven polytherapie, zoals in de jaren tachtig zo stellig is gesteld [3]. Uit onderzoek van Lammers e.a. [4] bleek niet dat polytherapie tot meer bijwerkingen leidt bij een equipotente belasting aan anti-epileptica. In een monografie in het supplement van *Neurology* van maart 1995 wordt ingegaan op de farmacologische basis van rationele polytherapie [5]. Hierbij wordt voornamelijk gekeken naar patiënten

bij wie de arts met monotherapie niet uitkomt.

In Nijmegen is vanuit de werkgroep Epilepsie een andere gedachte over polytherapie ontstaan. De 'Nijmeegse' hypothese is dat bij een combinatie van twee anti-epileptica, beide in lagere doseringen, de werkzaamheid additioneel en dus gelijk aan monotherapie is, waarbij mogelijk minder dosisgerelateerde bijwerkingen optreden. Prospectief onderzoek – waarmee reeds begonnen is – zal deze hypothese moeten bevestigen of verwerpen.

Neuroprotectie: acute neurologische schade

Cerebrovasculaire accidenten (CVA's) vormen in termen van invaliditeit voor de samenleving waarschijnlijk de belangrijkste groep neurologische aandoeningen. Door epidemiologisch onderzoek naar risicofactoren, met name hypertensie en atherosclerotische vaataandoeningen, is het mogelijk geworden doelwitten voor preventieve maatregelen te definiëren. Grootschalige studies hebben aannemelijk gemaakt dat behandeling met trombocytenaggregatieremmers bij kortdurende voorbijgaande ischemische episoden (TIA's) de kans op latere, grotere CVA's en op overlijden verkleint [6,7]. Behandeling van deze TIA's met lage doseringen salicylaten bij gegeneraliseerde vaataandoeningen is inmiddels dan ook standaard [8]. Ook lijkt er consensus te ontstaan over de waarde van antistolling met behulp van

cumarinen bij chronisch atriumfibrilleren en het gunstige effect dat dit heeft op het voorkomen van latere invaliderende ischemische episoden [9 10]. Ook dit zou men neuroprotectie kunnen noemen. Wanneer echter een herseninfarct of een hersenbloeding is opgetreden, zijn er nog weinig behandelingsmogelijkheden om de vaak ernstig invaliderende effecten van deze calamiteiten tegen te gaan. In een recente studie werd geclaimd dat trombolysie met alteplase (weefselplasminogeenactivator, tPA), mits binnen drie uur na ontstaan van een herseninfarct toegediend, een gunstig effect op de uitkomst na drie maanden zou hebben [11]. Na 24 uur waren er overigens geen verschillen tussen de behandelde groep en de controlegroep. Het probleem bij deze studie is echter dat de controlegroep totaal geen medicatie kreeg, hetgeen niet representatief geacht mag worden voor wat er bij veel CVA-patiënten gebeurt. De waarde van trombolysie in de acute fase blijft voorlopig onduidelijk. Eerdere studies met thrombolytica zoals streptokinase werden afgebroken wegens een ernstige toename van morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van optredende bloedingen [12].

Neuroprotectieve strategieën in engere zin zijn gericht op het voorkomen van secundaire schade door bijvoorbeeld vrije radicalen, Ca^{2+} -influx, stikstofdioxide of de effecten van excitatoire aminozuren [13-20], maar klinische effecten zijn tot nu toe niet waargenomen [21]. De effecten van de Ca^{2+} -antagonist nimodipine bij het voorkomen van secundaire ischemische schade na subarachnoïdale bloedingen berusten bijvoorbeeld waarschijnlijk meer op het tegengaan van Ca^{2+} -belasting van kwetsbare neuronen dan op het tegengaan van zogenaamde vasospasmen [16 22 23]. Hoewel er veel aandacht bestaat voor dit soort strategieën, zijn grootschalige studies nog niet algemeen in gang.

Dezelfde principes die gebruikt worden voor de acute behandeling van CVA's worden ook tentatief toegepast bij traumata van het centraal zenuwstelsel. De behandeling van dit soort traumata is er primair op gericht oxygenatie en circulatie van de beschadigde hersenen te handhaven. Maar behoudens de directe effecten van impact, de contusiehaarden en de verscheuring van axonen, treden ook hier latere effecten op, mogelijk ten gevolge van secundaire verstoring van neurotransmitterregulaties of ten gevolge van vrije radicalen [14 24]. Zo zijn er inmiddels fase-II-studies verricht met SL 820715, een NMDA-receptorantagonist, bij patiënten met een ernstig hersenletsel. Resultaten van deze studies zijn nog niet beschreven [25].

Neuroprotectie: inflammatoire schade

Multipole sclerose is een chronische inflammatoire aandoening van de witte stof van hersenen en ruggenmerg. De centrale hypothese is momenteel dat het hier gaat om een ontregelde immunologische respons die leidt tot multipole haarden van acute ontsteking, reactieve gliose en uiteindelijke demyelinisatie. De meeste bestudeerde vormen van

behandeling zijn dan ook gericht op het modificeren van de immuunrespons. Het was al langer bekend dat corticosteroiden de ernst en de duur van acute exacerbaties verminderen, maar dat ze niets doen aan de langetermijnprogressie en de prognose van de ziekte. Deze acute effecten werden in versterkte mate gevonden bij systemische toediening van recombinant interferon beta [26]. De recentste studies richten zich op de cruciale vraag of interferon beta ook in staat is de langetermijnprogressie van de ziekte af te remmen. Als dat zo zou blijken te zijn, is neuroprotectieve therapie

Neuroprotectieve strategieën in engere zin zijn gericht op het voorkomen van secundaire schade

bewerkstelligd door modulatie van een door cytokinen gemedieerde inflammatoire respons.

Een andere ontwikkeling bij multipole sclerose is copolymeer 1. Dit molecuul is vooral interessant omdat het een ander werkingsmechanisme heeft dan interferon, dat nu het enige beschikbare middel is dat het ziekteproces van multipole sclerose lijkt te vertragen. Copolymeer 1 is een verbinding van vier aminozuren en lijkt op een onderdeel van myeline, het isolatiemateriaal van de zenuwbanen. Deze vier aminozuren lijken het menselijk immuunsysteem om de tuin te leiden. In plaats van zich te richten op de myelinescheden werpt het immuunsysteem zich op copolymeer 1.

Neuromodulatie of neuroprotectie: chronische neurodegeneratieve aandoeningen

Neurodegeneratieve aandoeningen als de ziekte van Parkinson, de ziekte van Alzheimer en amyotrofe laterale sclerose hebben de neurologie haar slechte naam gegeven. Een patiënt met een CVA of een neurotrauma zal in een aantal gevallen nog goed herstellen, patiënten met een neurodegeneratieve aandoening dragen het stempel 'tot de dood erop volgt'.

Neurodegeneratieve aandoeningen zijn gedurende jaren langzaam progressief verloopende neurologische ziekten waarbij selectief verlies van bepaalde neuronale populaties optreedt. Zo verdwijnen bij de ziekte van Parkinson de neuronen in de pars compacta van de substantia nigra, terwijl bij de ziekte van Alzheimer met name corticale neuronen en neuronen van subcorticale kerngebieden verloren gaan. De mechanismen die een rol spelen bij deze aandoeningen zijn nog steeds niet opgehelderd, en medicamenteuze therapie richt zich dan ook voornamelijk op symptoombestrijding. Juist in deze traditioneel moeilijke groep ziekten hebben echter de laatste jaren hoopgevende ontwikkelingen plaatsgevonden en liggen medicamenteuze behandelingsmogelijkheden in het verschiet.

De bekendste aandoening is de ziekte van Parkinson. Neuromodulatie, in de vorm van



levodopa-therapie, werd reeds in 1967 door Cotzias en Barbeau geïntroduceerd. Dopamineagonisten, conceptueel niet wezenlijk verschillend van levodopa, werden geïntroduceerd in de jaren zeventig. Gezamenlijk vormen deze twee groepen geneesmiddelen nog steeds de ruggengraat van de neurologische therapie. Nieuwe ontwikkelingen zijn vooral gericht op het vinden van medicamenten die de latere complicaties van therapie – zogenaamde responsfluctuaties – dienen tegen te gaan. Pogingen tot stabilisatie over de dag van serumconcentraties van levodopa (preparaten met gereguleerde afgifte) [27] en het bevorderen van beschikbaarheid van dopamine aan de receptor (monoamine-oxidase-B- en catechol-O-methyltransferaseremmers) hebben niet tot klinisch opvallende resultaten geleid [27-31]. Ook specifieke D₁-receptoragonisten zijn gebaseerd op het principe van neuromodulatie, maar bieden mogelijk meer perspectief voor de instelling van de individuele patiënt [32-34].

Bij de ziekte van Alzheimer speelt mogelijk de afname van acetylcholineneurotransmissie in de cortex een rol bij de pathofysiologie van de dementie. Veel opwinding is dan ook ontstaan over de effecten van cholinesteraseremmers zoals tacrine als symptomatische therapie [35]. De effecten zijn echter klein, tijdelijk en omstreden [36-38]. Tacrine en verwante middelen bieden in termen van neuromodulatie een eerste uitzicht op rationele therapie van deze verwoestende aandoening. Iemand die wel eens door de microscoop naar de hersenen van een

De mechanismen die een rol spelen bij neurodegeneratieve aandoeningen zijn nog steeds niet opgehelderd

Alzheimerpatiënt heeft gekeken, zal zich echter realiseren dat neuroprotectie het doel moet zijn.

De inmiddels legendarische DATATOP-studie bij patiënten met de ziekte van Parkinson heeft niet de neuroprotectieve effecten van selegiline en vitamine E kunnen aantonen die aanvankelijk geclaimd werden [39-43]. De opgedane methodologische ervaring is echter voldoende voor meer (hoewel minder uitgebreide) onderzoeken op dit gebied. Een knelpunt blijft het gebrek aan goede ideeën omtrent de moleculaire mechanismen die aan de ziekte van Parkinson ten grondslag liggen.

Bij de ziekte van Alzheimer ligt dit anders. De moleculaire pathobiologie van de aandoening wordt momenteel in snel tempo ontrafeld. Het abnormale metabolisme van het C-reactieve proteïne tot een beta-amyloïd, abnormale fosforylering van cytoskelet-eiwitten, de rol van verschillende varianten van apolipoproteïne E, en de ontdekking van mutaties van diverse genen op de chromosomen 1, 14 en 21, bieden op niet al te lange termijn mogelijke aanknopingspunten

voor rationele medicamenteuze therapie. Activatie van microglia-cellen (hersenmacrofagen) speelt mogelijk een rol bij de neuronale degeneratie van de ziekte van Alzheimer, en de eerste bescheiden verkenningen van de effecten van anti-inflammatoire middelen zoals indometacine hebben plaatsgehad [44]. Een recent overzicht waarin zeventien epidemiologische studies zijn beschreven, suggereert dat NSAID's een protectief effect bezitten [45].

Ook de behandelaars van amyotrofe lateraalsclerose (ALS) lijken een eerste instrument in handen te hebben gekregen. Tegen deze verwoestende aandoening van motorische voorhoorn-cellen die leidt tot verlamming, spieratrofie en uiteindelijk ademhalingsinsufficiëntie, was tot nog toe geen enkel middel beschikbaar. Sedert de vondst van puntmutaties in het gen voor Cu/Zn-superoxidedismutase (SOD₁) bij een aantal families met een erfelijke variant van de aandoening, is er volop aandacht voor de moleculaire pathologie van ALS. De rol van vrije radicalen staat momenteel zeer in de belangstelling in verband met de associatie met SOD₁, maar ook excitatoire aminozuren zoals glutamaat zijn goede kandidaten voor de rol van boosdoeners. Een recent onderzoek met riluzol, een NMDA-receptorantagonist, suggereerde een levensverlengend effect bij patiënten met de bulbare vorm van de ziekte, maar niet bij patiënten met een spinale vorm [46]. Hoewel dit levensverlengende effect slechts enkele maanden duurde, was het gezien de korte overlevingsduur van patiënten met ALS toch significant. Een eerder onderzoek met lamotrigine, het eerdergenoemde anti-epilepticum dat ook glutamaatafgifteremmende eigenschappen bezit, toonde geen effecten [47]. Ook een behandeling met peptidegroeifactoren, zoals insulin-like growth factor, leverde geen therapeutische verbetering op [48-49]. Momenteel lopen verscheidene onderzoeken met NMDA-receptorantagonisten.

Conclusie

In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de mogelijkheden voor medicamenteuze interventie bij neurologische aandoeningen. Neuromodulatie is steeds beter mogelijk; neuroprotectie is het doel waarnaar wij streven. Bij het nog ontbreken van werkelijk effectieve neuroprotectieve geneesmiddelen moeten we het voorlopig stellen met symptomatische therapie, die zeker reeds in staat is de kwaliteit van leven van neurologische patiënten significant te verbeteren. Het onderzoek naar neuroprotectie lijkt echter resultaten te gaan opleveren voor een grote groep acute en chronische neurologische aandoeningen die tot voor kort als volledig separate ziektebeelden beschouwd werden. De komende tien à vijftien jaar worden heel spannend voor neurologen, farmaceuten en studenten van deze vakgebieden ●

LITERATUUR

- 1 Sikkens HCJ. Nieuwe anti-epileptica. *Pharma Selecta* 1996;12:19-22.
- 2 Lammers MW, Hekster YA, Keyser A, Meinardi H, Renier WO, Herings RM. Use of antiepileptic drugs in a community-dwelling Dutch population. *Neurology* 1996;46:62-7.
- 3 Reynolds EH, Shorvon SD. Monotherapy or polytherapy for epilepsy? *Epilepsia* 1981;22:1-10.
- 4 Lammers MW, Hekster YA, Keyser A, Meinardi H, Renier WO, Van Lier H. Monotherapy or polytherapy for epilepsy revisited: a quantitative assessment. *Epilepsia* 1995;36:440-6.
- 5 Ferrendelli JA. Relating pharmacology to clinical practice: the pharmacologic basis of rational polypharmacy. *Neurology* 1995;45:512-6.
- 6 Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. The SALT Collaborative Group. *Lancet* 1991;338:1345-9.
- 7 Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-54.
- 8 A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *N Engl J Med* 1991;325:1261-6.
- 9 Boysen G. Anticoagulation for atrial fibrillation and stroke prevention. *Neuroepidemiology* 1993;12:280-4.
- 10 Albers GW, Sherman DG, Gress DR, Paulseth JE, Petersen P. Stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a review of prospective randomized trials. *Ann Neurol* 1991;30:511-8.
- 11 Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
- 12 Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial - Italy. *Lancet* 1995;346:1509-14.
- 13 O'Neill M, Allain H, Bentue Ferrer D, Bellissant E, De Certaines J, Leonard BE. Pharmacological strategies in the treatment of cerebral ischemia. *Eur Neurol* 1995;35 Suppl 1:28-36.
- 14 Bullock R. Strategies for neuroprotection with glutamate antagonists. Extrapolating from evidence taken from the first stroke and head injury studies. *Ann N Y Acad Sci* 1995;765:272-8.
- 15 Jonas S. Prophylactic pharmacologic neuroprotection against focal cerebral ischemia. *Ann N Y Acad Sci* 1995;765:21-5.
- 16 Tremblay B. Clinical potential for the use of neuroprotective agents. A brief overview. *Ann N Y Acad Sci* 1995;765:1-20.
- 17 Taylor CP, Meldrum BS. Na⁺ channels as targets for neuroprotective drugs. *Trends Pharmacol Sci* 1995;16:309-16.
- 18 Cottrell JE. Possible mechanisms of pharmacological neuronal protection. *J Neurosurg Anesthesiol* 1995;7:31-7.
- 19 Fisher M. Potentially effective therapies for acute ischemic stroke. *Eur Neurol* 1995;35:3-7.
- 20 Muir KW, Lees KR. Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs. *Stroke* 1995;26:503-3.
- 21 Clinical trial of nimodipine in acute ischemic stroke. The American Nimodipine Study Group. *Stroke* 1992;23:3-8.
- 22 Hongo K, Kobayashi S. Calcium antagonists for the treatment of vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Neurol Res* 1993;15:218-24.
- 23 Toni D, Frontoni M, Argentino C, Sacchetti ML, De Michele M, Fieschi C. Update on calcium antagonists in cerebrovascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18 Suppl 8:S10-4.
- 24 Myseros JS, Bullock R. The rationale for glutamate antagonists in the treatment of traumatic brain injury. *Ann N Y Acad Sci* 1995;765:262-71.
- 25 Henahan S. Latest products of neural research. *Inpharma* 1994 Dec 17:17.
- 26 Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995;45:1277-85.
- 27 Tolosa ES, Valldeoriola F, Marti MJ. New and emerging strategies for improving levodopa treatment. *Neurology* 1994;44:535-44.
- 28 Tohgi H, Abe T, Yamazaki K, Saheki M, Takahashi S, Tsukamoto Y. Effects of the catechol-O-methyltransferase inhibitor tolcapone in Parkinson's disease: correlations between concentrations of dopaminergic substances in the plasma and cerebrospinal fluid and clinical improvement. *Neurosci Lett* 1995;192:165-8.
- 29 Davis TL, Roznoski M, Burns RS. Effects of tolcapone in Parkinson's patients taking L-dihydroxyphenylalanine/carbidopa and selegiline. *Mov Disord* 1995;10:349-51.
- 30 Klockgether T, Loschmann PA, Wullner U. New medical and surgical treatments for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 1994;7:346-52.
- 31 Myllyla VV, Sotaniemi KA, Illi A, Suominen K, Keranen T. Effect of entacapone, a COMT inhibitor, on the pharmacokinetics of levodopa and on cardiovascular responses in patients with Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:419-23.
- 32 Gilmore JH, Watts VJ, Lawler CP, Noll EP, Nichols DE, Mailman RB. "Full" dopamine D1 agonists in human caudate: biochemical properties and therapeutic implications. *Neuropharmacology* 1995;34:481-8.
- 33 Gnanalingham KK, Hunter AJ, Jenner P, Marsden CD. Selective dopamine antagonist pretreatment on the antiparkinsonian effects of benzazepine D1 dopamine agonists in rodent and primate models of Parkinson's disease - the differential effects of D1 dopamine antagonists in the primate. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;117:403-12.
- 34 Laihininen AO, Rinne JO, Ruottinen HM, Nagren KA, Lehtikainen PK, Oikonen VJ, et al. PET studies on dopamine D1 receptors in the human brain with carbon-11-SCH 39166 and carbon-11-NNC 756. *J Nucl Med* 1994;35:1916-20.
- 35 Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER, Davis CS, Woolson RF, Gracon SI, et al. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. The Tacrine Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:1253-9.
- 36 Eagger SA, Harvey RJ. Clinical heterogeneity: responders to cholinergic therapy. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995;9 Suppl 2:37-42.
- 37 Lovestone S, Howard R. Alzheimer's disease: a treatment in sight? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:566-7.
- 38 Whitehouse PJ, Voci J. Therapeutic trials in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol* 1995;8:275-8.
- 39 Ward CD. Does selegiline delay progression of Parkinson's disease? A critical re-evaluation of the DATATOP study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:217-20.
- 40 Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med* 1989;321:1364-71.
- 41 DATATOP: a multicenter controlled clinical trial in early Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Arch Neurol* 1989;46:1052-60.
- 42 Tetrud JW, Langston JW. The effect of deprenyl (selegiline) on the natural history of Parkinson's disease. *Science* 1989;245:519-22.
- 43 Lees AJ. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. *BMJ* 1995;311:1602-7.
- 44 Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, Berry DL, McGeer PL, Kaszniak AW, et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1609-11.
- 45 McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996;47:425-32.
- 46 Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:585-91.
- 47 Eisen A, Stewart H, Schulzer M, Cameron D. Anti-glutamate therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a trial using lamotrigine. *Can J Neurol Sci* 1993;20:297-301.
- 48 Lewis ME, Neff NT, Contreras PC, Stong DB, Oppenheim RW, Grebow PE, et al. Insulin-like growth factor I: potential for treatment of motor neuronal disorders. *Exp Neurol* 1993;124:73-88.
- 49 Ishii DN, Marsh DJ. On the therapeutic potential for insulin-like growth factor use in motor neuron disease. *Exp Neurol* 1993;124:96-9.