

---

# Alzheimer Hastalığı Tedavisinde Kullanılan Kolinesteraz İnhibitörleri

Prof. Dr. Z. Sevim ERCAN\*

Alzheimer hastalığı, serebral korteksi innerve eden kolinerjik nöronların progresif dejenerasyonunun eşlik ettiği, kognitif fonksiyonların ve belleğin bozulması ile seyreden, ileri yaş hastalığıdır. Bu hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların mekanizmalarını açıklayabilmek için, hastalığın gelişmesinde rolü olduğu gösterilen faktörleri kısaca şu şekilde sıralayabiliriz:

Amiloid prekürsör proteinden proteazlar ile oluşan amiloid  $\beta$  protein bir taraftan amiloid plakların oluşumunu sağlarken diğer taraftan mikroglial hücrelerde sitokinlerin oluşumunu stimüle eder. Amiloid plakların artışı ile hastalığın şiddeti arasında pozitif bir korelasyon olduğu bilinmektedir (De Kosky ve Scheff 1990). Diğer taraftan artan sitokinlerden interlökin 1 (IL-1), proinflamatuvar mediyatör olup prostaglandinlerin, lökotrienlerin ve nitrik oksidin sentezini artırır (Rang ve ark. 1995). Amiloid plakların etrafında oluşan inflamasyonda bu mediyatörlerin katkısı muhtemeldir.

Amiloid  $\beta$  proteinin sentetik fragmanlarının nörodejenerasyon yaptığı, mikroglial aktivasyona neden olduğu, intrasellüler kalsiyumu arttırdığı gözlenmiş, L-tipi kalsiyum kanal blokörlerinin, amiloid  $\beta$  protein fargmanlarının bu etkisini

önlediği gösterilmiştir (Silei ve ark. 1999). L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının aktivasyonunun ise, kalsiyumun hücre içine girişinin artmasına ve amiloid plakların etrafında asetilkolinesteraz aktivitesinin yoğunlaşmasına neden olduğu saptanmıştır (Mega ve ark. 1999).

Alzheimer hastalığında kalsiyum homeostazisinin bozulmasının sonucu,  $\beta$ -amiloid protein sentezini anormal olarak arttıran presenilin-1 geninin mutasyonunun, nöronları amiloid ile oluşan apoptozise karşı duyarlı hale getirdiği belirlenmiştir (Guo ve ark. 1996).

Apolipoprotein E'nin  $\epsilon 4$  izoformunun Alzheimer hastalığında bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüş (Roses 1994) ve bu izoformun nöron kültürlerinde kalsiyumu aktive ettiği gösterilmiştir (Silei ve ark. 1999).

Alzheimer hastalığında; santral sinir sisteminin amin yapıdaki mediyatörlerinden asetilkolin, noradrenalin, dopamin ve serotonin düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı, amino asid yapıdaki mediyatörlerinden glutamatın arttığı, buna karşın GABA ve taurinin azaldığı ve peptid yapıdaki mediyatörlerinden P maddesi, somatostatin, nöropeptid Y, vazopressin, nörotensin, kolesistokinin, Leu-enkefalin ve vazoaktif intestinal peptidin azaldığı belirlenmiştir (Alom ve ark. 1991, Struble ve ark. 1987, Volicer ve ark. 1985).

---

\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, ANKARA

Sosyal ve mesleki fonksiyonları devam ettiremeyecek ölçüde entellektüel bozulma olarak tanımlanan demans, değişik derecelerde kognitif ve kişilik bozuklukları ile seyreder. Ancak tanıda en önemli özellik yakın bellek bozukluklarıdır (Güleç 1996). Demans vakalarının büyük bir kısmından Alzheimer, Pick, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar sorumlu tutulmaktadır.

Demansların bir kısmı irreversibl olmasına karşın, bir kısmı, ilaç toksisitesi, metabolik bozukluklar, hidrosefali, kollajen vasküler hastalıklar ve enfeksiyöz nedenlere bağlı, reversibl olabilir. Reversibl demanslar primer neden tedavi ile ortadan kaldırıldığında düzelebilmektedir (Arnold ve Kumar 1993).

Demansdan sorumlu tutulan Alzheimer hastalığında tahrip olan nöronal yollardan en önemlilerinden biri kolinerjik yollardır. Bu hastalıkta hem kolinerjik hem de nonkolinerjik nöronlarda asetilkolinesteraz aktivitesinin azaldığı, amiloid plakların etrafında ise asetilkolinesteraz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir.

Kolinerjik defisit olması nedeniyle Alzheimer'e bağlı demans tedavisinde asetilkolin prekürsörü olarak kolin ve lesitin kullanılmıştır (Boyd ve ark. 1977, Tahl ve ark. 1981). Plazma kolin değeri anlamlı olarak yükseldiğinde çok nadir hastada minör bir terapötik etki elde edilebilmiştir (Little ve ark. 1984). Bunu takiben muskarinik reseptör agonisti olan RS-86 (Spiegel ve ark. 1984) ile betanekolün intraserebroventriküler (i.c.v.) tedavi edici etkileri incelenmiş, ancak bu ilaçların uygun etkinliğe sahip olmadıkları ileri sürülmüştür (Harbaugh ve ark. 1989, Mouradian ve ark. 1988). Kolinerjik agonistler ile tedavide beklenen yanıtların alınamaması ve bu agonistlerin hasta tarafından iyi tolere edilememesi nedeniyle, araştırmalar kolinesteraz inhibitörlerine yöneltilmiştir.

Sinaptik aralıkta bulunan asetilkolinesteraz enzimi asetikolini hidroliz ederek, kolin ve asetik aside dönüştürür. Bu enzimin kolinerjik sinaps ve kavşaklarda, hem sinir uçlarında, hem de kavşak sonrası veya postsinaptik membran üzerinde yerleştiği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra eritrositlerde, trombositlerde, lenfositlerde ve plasentada da mevcudiyeti saptanan kolinesteraz enziminin

buralardaki fonksiyonu henüz bilinmemektedir. Son zamanlarda asetilkolinesterazın beyinde nonkolinerjik nöronlarda da bulunduğu gösterilmiştir. Psödokolinesteraz diye adlandırılan ikinci kolinesteraz türü asetilkolini daha yavaş parçalar, en hızlı parçaladığı kolin esteri butirilkolindir. Bu nedenle psödokolinesteraza butirilkolineraz adı da verilir. Psödokolinesterazlar sinapsda bulunmazlar, ancak kolinerjik sinirlerde glia hücrelerinde, plazma, karaciğer ve diğer organlarda da varlıkları gösterilmiştir.

Kolinesteraz inhibitörleri, enzimi reversibl veya irreversibl şekilde inhibe ederek asetilkolin hidrolizini engeller ve reseptörler üzerinden artmış bir etkinin ortaya çıkmasına neden olurlar. Diğer taraftan, amiloid plaklar etrafındaki asetilkolinesteraz aktivitesinin artmış olarak bulunması da tedavide bu grup ilaçların kullanım stratejisini ortaya koymaktadır.

Bu amaçla ilk olarak i.v. veya oral **fizostigmin** denenmiştir. Fizostigmin, alkaloid olup salisilat ve sülfat tuzları kullanılır. Sudaki solüsyonu oldukça dayanıksızdır. Mide-barsak kanalından ve tüm mukozalardan kolaylıkla absorbe edilir. Vücutta hidroliz suretiyle çabuk inaktivasyona uğrar. Sistemik uygulandığında etki süresi 30-60 dakikadır. Lipofilik olması nedeniyle, santral sinir sistemine (SSS) girebilen bir ilaçtır. SSS ve periferik sinir sistemindeki kolinerjik sinapslarda asetilkolinesteraz enzimini reversibl olarak bloke ederek kolinerjik transmisyonu artırır. Barbitüratlar ve diğer hipnotik ilaçlar ile genel anesteziğin yaptığı depresyonu etkilemez ancak benzodiazepinlerin ve nöroleptiklerin oluşturduğu depresyonu azaltır. Atropin ve benzeri ilaçlar ile trisiklik antidepresanların yüksek dozlarda oluşturdukları ajitasyon, konfüzyon ve dezorientasyonu azaltır (Kayaalp 1998).

Fizostigmin, asetilkolin prekürsörleri ile birlikte demans tedavisinde kullanıldığında, bellek ve davranışta istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlamış, ancak bu bulgular tekrarlanamamış ve hastaların klinik iyileşmesinde bir gelişim gözlenmemiştir (Deutsch 1971, Petersen 1979).

1986 yılında oral yoldan kullanılabilen santral etkili kolinesteraz inhibitörü **Takrin**, lesitin ile kombine olarak tedavide kullanılmaya başlamış ve hastalarda iyileşme sağladığı bildirilmiş (Small 1992), 1993 yılında FDA tarafından onaylanmıştır.

Takrin, 1960'larda süksinilkolinin oluşturduğu çizgili kas felcini uzatmak için kullanılmış olan bir ilaçtır. Kan-beyin engelini geçer, eliminasyon yarılanma ömrü plazmada 3 saat olmasına rağmen beyinde bu süre beklenenden uzundur. Asetilkolinesteraz ve butirilkolinesterazın reversibl, kompetitif inhibitörüdür. Deneysel çalışmalarda serotonin, noradrenalin ve dopamin saliverilmesi ve dönüşümünü de arttırdığı gösterilmiştir. Hafif ve orta şiddetdeki Alzheimer olgularında %15-30 arası düzelme yaptığı, ilerlemiş olgularda yeterli etki göstermediği saptanmıştır. Takrin ile tedavi edilen hastaların %23.5-30'unda alanin transferaz düzeyinin üst sınırın üç katına kadar yükseldiği tesbit edilmiştir. Tedavi gören hastalarda bu enzimin haftada bir ölçülmesi gerektiği belirtilmektedir. Hastaların sadece %11-12'sinin altı aylık takrin tedavisini tolere edip, klinik bir iyileşme gösterdiği saptanmıştır.

Sitokrom P450 ile aktif metabolite dönüşen takrinin kolinerjik yan etkiler dışında hepatotoksitesi nedeniyle kullanımı sınırlı kalmış, hastalara ancak tolere edebildikleri sürece verilmiştir (Watkins ve ark. 1994). Takrin, teofilin klerensini %50 azaltırken, simetidin takrinin klerensini %30 azaltmaktadır. Bu bulgular takrinin ilaç-ilaç etkileşmesi yönünden dikkat edilmesi gereken bir ilaç olduğunu göstermektedir. Bu önemli yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlı kalan takrin yerine yeni kolinesteraz inhibitörleri geliştirilmeye başlanmıştır.

**Donepezil**, beyin kolinesterazının spesifik reversibl bir inhibitördür. Piperidin grubundan ikinci kuşak kolinesteraz inhibitörü olan donepezilin periferik butirilkolinesterazlar üzerine etkisi çok azdır. Plazma yarılanma ömrü 70 saat olduğu için günlük tek dozun yeterli olduğu ileri sürülmektedir. Plasebo kontrollü bir çalışmada hastaların %40'ında bir iyileşme sağladığı, %27'sinde değişme yapmadığı, %28'inde kötüleşmeye neden olduğu bildirilmiştir (Wells ve ark. 1998). Donepezil hafif ve orta şiddetteki olguların semptomatik tedavisinde kullanılmaktadır. 1900 hasta üzerinde plasebo kontrollü dört kolinesteraz inhibitörünün karşılaştırıldığı bir çalışmada hastaların %79'unun donepezili iyi tolere ettikleri, organ toksitesi göstermediği, laboratuvar testlerinde herhangi bir anomaliye rastlanmadığı bildirilmiştir (Knopman 2000). 205 hasta üzerinde yürütülen

başka bir çalışmada da donepezilin takrine göre etkinliğinin daha iyi olduğu saptanmıştır (Doody 2001).

**Rivastigmin**, korteks ve hipokampusdaki kolinesterazı selektif olarak inhibe eden, kolinesteraz enziminin esterazik bölgesine bağlanan ancak çok yavaş ayrılan bu nedenle de psödo-reversibl inhibisyon yapan bir ilaç olarak tanımlanmıştır. Hem asetilkolinesterazı hem de butirilkolinesterazı inhibe eder. Rivastigmin ile oluşan enzim inhibisyonunun, beyinde 10 saat, plazmada ise 2 saat devam ettiği bildirilmiştir (Bloom ve ark. 1998). Metabolizması karaciğer mikrozomal enzim sisteminden bağımsız olduğu için ilaç-ilaç etkileşimi azdır. Günlük 12 mg'a kadar kullanımının iyi tolere edildiği ve klinik olarak etkili bulunduğu saptanmıştır (Bloom ve ark. 1998). Hafif ve orta şiddetteki 699 Alzheimer tanısı konulan hastada yapılan bir çalışmada günlük aktiviteler, global fonksiyonlar ve kognitif fonksiyonlar üzerinde etkili olduğu ileri sürülmüştür (Anand ve ark. 1996).

Alzheimer tanısı konulan 18 hastada yapılan başka bir çalışmada rivastigmin ve major metaboliti olan ZNS 114-666'nın (NAP 226-90) plazma ve serebrospinal mayi içindeki konsantrasyonları ile kolinesteraz aktivitesindeki azalma karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. 6 mg rivastigminin biyoyararlanımının %140 olduğu, rivastigmin ve metabolitinin serebrospinal sıvı içinde yarılanma ömrünün sırasıyla 0.2 ile 0.5 saat olduğu belirlenmiş ve metabolitin serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonu ile kolinesteraz inhibisyonunun korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Gobburu ve ark. 2001). Uzun süreli rivastigmin tedavisinin Alzheimer hastalığının davranış ve psikopatolojik semptomlarındaki ilerlemeyi yavaşlattığı ileri sürülmektedir (Roster ve ark. 1998).

**Metrifonat**, organizmada non-enzimatik bir yol ile etken metaboliti olan diklorvosa dönüşerek etkinlik kazanır. Dolayısıyla metrifonat bir pro-drug'dır. Diklorvos güçlü antikolinesteraz aktiviteye sahiptir ve enzimi irreversibl olarak inhibe eder. Günlük tek doz olarak kullanılır (Farlow ve ark. 1999). Alzheimer tanısı konulan 450 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada metrifonatin davranışsal ve psikiyatrik semptomları anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (Cummings ve ark. 2001). İrreversibl kolinesteraz inhibisyonu yaptığı için uzun etki gösteren metri-

fonat, hafif ve orta şiddetdeki 6 Alzheimer tanısı konulan hastada günlük 60-80 mg dozda 12 hafta süresince verildiğinde kognitif fonksiyonlar üzerinde yararlı etkisi olduğu bildirilmiştir (Mega ve ark. 2001).

**Eptastigmin**, uzun etki süreli, oldukça potent yeni bir kolinesteraz inhibitörüdür. Plasebo kontrollü Alzheimer tanısı konulan 349 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, günlük 36 mg dozda 6 ay (25 hafta) süreli tedavi sonrası hastaların bu ilacı iyi tolere ettiği ve kognitif performansda pozitif yönde bir gelişme olduğu gösterilmiştir (Imbimbo ve ark. 2000). Ancak bu ilacın kolinerjik yan etkileri yanı sıra nötropeni yaptığı, bir hastada asemptomatik pansitopeni geliştiği gözlenmiş ve hematolojik yan etkilerinin kullanımını kısıtlayıcı bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür (Imbimbo ve ark. 1999).

**Galantamine**, çok yeni olarak tanımlanmış, reversibl, kompetitif ve selektif kolinesteraz inhibitörüdür. Bunun yanı sıra nikotinik reseptörleri allosterik olarak modüle ettiği bildirilmiştir (Maelicke 2001). Bu iki yönlü etki galantaminin, mevcut ilaçlardan yarar görmeyen Alzheimer hastalarında, kullanımını çekici hale getirmiştir. Çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü hafif ve orta şiddetdeki 285 hastada, 18, 24 ve 36 mg/gün dozunda 3 ay süre ile yapılan tedavi sonrası, elde edilen verilere göre 18 ve 24 mg/gün dozunun iyi tolere edildiği, kolinerjik yan etkiler gösterdiği ve belirgin bir şekilde Alzheimer hastalığının kognitif fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir (Wilkinson ve Murray 2001). Halen üzerinde çalışılmakta olan ilaçlardan birisidir.

Yukarıda belirtilen kolinesteraz inhibitörleri;

1. Reversibl olanlar : Takrin, Donepezil, Galantamin
  2. Psödoreversibl olanlar : Fizostigmin, Eptastigmin, Rivastigmin
  3. Irreversibl olanlar : Metrifonate
- olarak sınıflandırılabilir.

Tüm bu kolinesteraz inhibitörlerinin etkinlik ve tolere edilebilirliği üzerinde yapılan karşılaştırılmalı bir çalışmada 6 ay süresince takrin (80-160 mg/gün), donepezil (5-10 mg/gün), galantamin (8-32 mg/gün), fizostigmin (30-36 mg/gün), eptastigmin (30-60 mg/gün), rivastigmin (1-12 mg/gün), metrifonate (30-80 mg/gün) farklı Alzheimer hasta gruplarına verilmiştir. Tüm bu kolinesteraz inhibitörlerinin etkinliğinin benzer olduğu ancak hastaların bu ilaçları tolere edebilmesinin farklı olduğu, 6 aylık tedavide sadece bulantı, kusma, diare, baş dönmesi, kuvvet kaybı, anoreksi gibi kolinerjik yan etkilerin görüldüğü bildirilmiştir (Imbimbo 2001).

Alzheimer hastalığının etiyolojisinde aminlerin, amino asitlerin, peptidlerin, sitokinlerin, serbest oksijen radikallerinin, nitrik oksid ve karbon monoksidin, iyonların rol oynadığı bilinmektedir. Dolayısıyla bu hastalığın tek bir mekanizmayı etkileyen ilaçlarla radikal tedavisi mümkün görülmemektedir. Bu derlemede sadece kolinerjik sistemi etkileyen kolinesteraz inhibitörleri üzerinde durulmuş, ilaçlar ile ilgili bilgi verilmeye çalışılmıştır.

#### KAYNAKLAR

Alom J, Bahy JN, Brand N ve ark. (1991) Cerebrospinal fluid taurine in Alzheimer's Disease. *Ann Neurol*, 30:735.

Anand R, Gharabawi G, Enz A (1996) Efficacy and safety results of the early phase studies with Exelon® (ENA 713) in Alzheimer's Disease: An overview. *J Drug Dev Clin Pract*, 8:109-116.

Arnold SE, Kumar A (1993) Reversible dementias. *Med Clin North Am*, 77:215-230.

Bloom JC, Anand R, Veach JA (1998) A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (Rivastigmine tartrate), a new cholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's Disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol*, 1:55-65.

Boyd WD, Graham-White J, Blachwood G ve ark. (1977) Clinical effects of choline in Alzheimer senile dementia. *Lancet*, 2:711.

Cummings JL, Nadel A, Masterman D (2001) Efficacy of metrifonate in improving the psychiatric and behavioral disturbances of patients with Alzheimer's Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 14(2):101-108.

DeKosky ST, Scheff SW (1990) Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's Disease: Correlation with cognitive severity. *Ann Neurol*, 73:625-632.

Deutsch JA (1971) A cholinergic synapse and the site of memory. *Science*, 174:788-794.

- Doody RS, Dunn JK, Clark CM ve ark. (2001) Chronic donepezil treatment is associated with slowed cognitive decline in Alzheimer's Disease. *Demnet Geriatr Cogn Disord*, 12(4):295-300.
- Farlow MR, Cyrus PA, Nadel A (1999) Metrifonate treatment of Alzheimer's Disease. Influence of APO E genotype. *Neurology*, 53:2010-2016.
- Gobburu JV, Tammara V, Lesko L ve ark. (2001) Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of rivastigmin, a cholinesterase inhibitor, in patients with Alzheimer's Disease. *J Clin Pharmacol*, 41(10):1082-1090.
- Guo Q, Furukawa K, Sopher BL ve ark. (1996) Alzheimer's PS-1 mutation perturbs calcium homeostasis and sensitizes PC 12 cells to death induced amyloid  $\beta$  peptide. *Neuroreport*, 8:379-383.
- Güleç C (1996) Organik beyin sendromları, Temel İç Hastalıkları. 2. Cilt, 1. Baskı, Ankara, Güneş Kitapevi Yayını, s.2897-2901.
- Harbaugh RE, Reeder TM, Senter HJ ve ark. (1989) Intracerebroventricular bethanechol chloride infusion in Alzheimer's Disease: Results of a collaborative double-blind study. *J Neurosurg*, 71:481-486.
- Imbimbo BP, Martinelli P, Troetel WM ve ark. (1999) Efficacy and safety of eptastigmine for the treatment of patients with Alzheimer's Disease. *Neurology*, 52:700-708.
- Imbimbo BP, Troetel WM, Martinelli P ve ark. (2000) A 6 month, double-blind, placebo controlled trail of eptastigmine in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 11:17-24.
- Imbimbo BP (2001) Pharmacodynamic-tolerability relationships of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *CNS Drugs*, 15(5):375-390.
- Kayaalp SO (1998) Tibbi Farmakoloji, 2. Cilt, 8. Baskı, Hacettepe-TAŞ Ltd.Şti. s.1147.
- Knopman DS (2000) Management of cognition and function: New results from the clinical trails programme of Aricept® (donepezil HCl). *Int J Neuropsychopharmacol*, 3(7):13-20.
- Little A, Chuaqui-Kidd P, Levy R (1984) Early results from double-blind, placebo control trails of high dose lecithin in Alzheimer's Disease, *Alzheimer's Disease: Advances in Basic Research and Therapies*. RJ Wurtman, SH Corkin, JH Growdon (Ed), Zurich, s.313-339.
- Maelicke A (2001) Pharmacokinetic rationale for switching from donepezil to galantamine. *Clin Ther*, 23(Suppl A):8-12.
- Mega MS, Masterman DM, O'Connor SM ve ark. (1999) The spectrum of behavioral responses to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's Disease. *Arch Neurol*, 56:1388-1393.
- Mega MS, Cummings JL, O'Connor SM ve ark. (2001) Cognitive and metabolic responses to metrifonate therapy in Alzheimer's Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 14(1):63-68.
- Mouradian MM, Mahr E, Andrea WJ ve ark. (1988) No response to high dose muscarinic agonist therapy for Alzheimer dementia. *Neurology*, 38:606-608.
- Petersen RC (1979) Scopolamine state-dependent memory processes in man. *Psychopharmacology*, 64:309-314.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM (1995) *Pharmacology 3*. Baskı, Churchill Livingstone, London, s.214-245.
- Roses AD (1994) Apolipoprotein E affects the rate of Alzheimer Disease expression:  $\beta$ -amyloid burden is a secondary consequence dependent on APO- $\epsilon$  genotype and duration of disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 53:429-437.
- Roster M, Retz W, Retz-Junginger P ve ark. (1998) Effects of two-year treatment with cholinesterase inhibitor rivastigmin on behavioral symptoms in Alzheimer's Disease. *Behav Neurol*, 11(4):211-216.
- Silei V, Fabrizi C, Venturini G ve ark. (1999) Activation of microglial cells by PrP and  $\beta$ -amyloid fragments raises intracellular calcium through L-type voltage sensitive calcium channels. *Brain Res*, 818:168-170.
- Small GW (1992) Tacrine for treating Alzheimer's Disease. *JAMA*, 268:2564-2565.
- Spiegel R, Azcona A, Wettstein A (1984) First results with RS-86, an orally active muscarinic agonist in alpha subjects and then patients with dementia, *Alzheimer's Disease: Advances in Basic Research and Therapies*. RJ Wurtman, SH Corkin, JH Growdon (Ed), Zurich s.391.
- Struble RG, Powers RE, Casanova MF ve ark. (1987) Neuropeptidergic systems in plaques of Alzheimer's Disease. *J Neuropathol Exp Neuron*, 46:567-584.
- Tahl LJ, Rosen W, Sharpless NS ve ark. (1981) Choline chloride fails to improve cognition in Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging*, 2:205-208.
- Volicer L, Langlais PJ, Matson WR ve ark. (1985) Serotonin system in dementia of the Alzheimer type: Abnormal forms of 5-Hydroxytryptophan and serotonin in cerebrospinal fluid. *Arch Neurol*, 42:1158-1161.
- Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ ve ark. (1994) Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's Disease. *JAMA*, 271:992-998.
- Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL ve ark. (1998) *Pharmacotherapy Handbook*, Appleton & Lange Stamford Connecticut USA, s.819.
- Wilkinson D, Murray J (2001) Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 16(9):852-857.