

Therapie der Alzheimerkrankheit mit Rivastigmin Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit in der Praxis

P. Dal-Bianco, T. Nakajima, G. Nirnberger¹, G. Ransmayr²

Univ. Klinik für Neurologie, AKH Wien,

¹Bioconsult-Statistik, ²Univ. Klinik für Neurologie, Innsbruck

Zusammenfassung

Bei der Demenz vom Alzheimer Typ (DAT) spielt die Degeneration aufsteigender cholinergischer Systeme für die Abnahme intellektueller Funktionen eine entscheidende Rolle. Klinische Studien mit Cholinesterasehemmern haben gezeigt, daß durch Hemmung des Acetylcholinabbaus die Hirnleistung von Alzheimer-Patienten verbessert werden kann. Ziel dieser offenen, nicht kontrollierten Studie war die Erfassung von Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit des Cholinesterasehemmers Rivastigmin bei DAT-Patienten mit überwiegend stabilen internen Begleiterkrankungen, die im niedergelassenen Bereich behandelt wurden.

Es wurden von NervenfachärztInnen 46 DAT-Patienten (19 männl., Alter $74,5 \pm 7,8$ a, alle >50 a, MMSE [Mini Mental State Examination] 10–26), welche die DSM-IV und NINCDS-ADRDA Kriterien für eine wahrscheinliche Alzheimerkrankheit erfüllten, in dieses Therapieprogramm aufgenommen. Die Behandlungsdauer mit Rivastigmin betrug 26 Wochen.

Medikamentengabe: Innerhalb von mindestens vier Wochen (entsprechend Verträglichkeit) wurde auf eine maximale Dosis von 2×6 mg Rivastigmin aufdosiert.

Verträglichkeit: 60 unerwünschte Ereignisse (adverse events) wurden von 31 Patienten gemeldet: 46% betrafen den Magen-Darmtrakt, 17% klagten über neurologische, 9% über allgemeine Körperbeschwerden. Selten wurden Sehstörungen, Herzrhythmusstörungen, Gewichtabnahme, Schwindel und Kopfschmerzen angegeben. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen waren häufig Folge zu rascher Dosissteigerung von Rivastigmin. Es konnten weder klinisch noch blutanalytisch hepatische oder renale Nebenwirkungen festgestellt werden. Fünf Patienten schieden wegen Nebenwirkungen aus.

Wirksamkeit: Im MMSE, im ADAS-cog Subtest »Benennen von Gegenständen und Fingern« und dem Zahlen-Symbol-Substitutionstest fanden sich geringe, z. T. signifikante Verbesserungen. Die globale Beurteilung der Demenz (GDS nach Reisberg) blieb unverändert.

Schlüsselwörter: Alzheimer Krankheit, Alzheimertherapie, Rivastigmin

Alzheimer therapy with Rivastigmin: efficacy and safety in clinical practice

P. Dal-Bianco, T. Nakajima, G. Nirnberger, G. Ransmayr

Abstract

The degeneration of the cholinergic systems plays a significant role in the decreasing intellectual function in Alzheimer's Disease (AD). Clinical trials with cholinesterase-inhibitors have shown that inhibition of the acetylcholinesterase can improve cognitive performance in Alzheimer patients.

Aim of this open-label, non-controlled study was to assess safety, tolerability and efficacy of rivastigmine – a cholinesterase-inhibitor – in AD patients treated by practice based neurologists.

46 AD-patients (19 males, age 74.5 ± 7.8 yrs, all beyond age 50, MMSE [Mini Mental State Examination] 10–26) who fulfilled DSM-IV and NINCDS-ADRDA criteria for probable AD took part in this study. All patients were treated with Rivastigmine for 26 weeks.

Dosetitration: within a minimum of 4 weeks, doses were escalated to a maximum of 6 mg b.i.d., according to tolerability.

Tolerability: 60 adverse events were reported by 31 patients: 46% concerned the gastrointestinal tract, 17% the nervous system, 9% were general complaints. Vision disturbances, disturbances of cardiac rhythm, weight loss, vertigo, and headache were rarely reported. Gastrointestinal side effects were often the consequence of too rapid dose-escalation. No signs of hepatic or renal side effects could be detected, neither clinically nor by laboratory evaluations. 5 patients dropped out of the study because of adverse events.

Efficacy: Slight improvements were found in the MMSE, in ADAS-cog subtest (naming of objects and fingers) and Digit Symbol Substitution Test. The global assessment of dementia (GDS Reisberg) did not change.

Key words: Alzheimer's Disease, Alzheimer therapy, Rivastigmine

Neurol Rehabil 2002; 8 (1): 18-22

Einleitung

Bei der Demenz vom Alzheimer Typ (DAT) führen Neuro-nervenverluste im Bereich der basalen Vorderhirnsysteme zu cholinergen Defiziten im Archi- und Neokortex [2, 4, 24], die mit dem kognitiven Abbau positiv korrelieren [12].

Diese Erkenntnisse führten zu Therapiestrategien, das cholinerge Defizit therapeutisch auszugleichen. Der Acetylcholinesterasehemmer Tacrin wurde als erstes Medikament von der Food and Drug Administration für die Behandlung der Alzheimerkrankheit zugelassen [6, 8, 10, 20]. Die klinische Anwendung der Substanz war jedoch wegen Lebertoxizität beschränkt [5, 22].

Das Piperidinderivat Donepezil mit deutlich weniger Nebenwirkungen wurde als zweiter Cholinesterasehemmer in den USA und Europa für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit zugelassen [14, 15].

1998 und 1999 wurden die Ergebnisse zweier großer, multizentrischer, placebo-kontrollierter Studien bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rivastigmin – einem Cholinesterasehemmer vom Carbamattyp – publiziert [3, 7, 18]. Die Studien ergaben signifikante Verbesserungen in den Bereichen Kognition, Funktion und Alltagskompetenz bei geringer Nebenwirkungsrate.

Die Fragestellung der vorliegenden Studie lautet, ob sich die hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit positiven klinischen Studienergebnisse selektierter Patientenpopulationen [3, 18] in der Praxis von NervenfachärztInnen bestätigen lassen.

Ziel dieser Feldstudie war daher die Erfassung von Sicherheit, Verträglichkeit und auch Wirksamkeit der Rivastigmintherapie für im niedergelassenen Facharztbereich ambulant behandelte Alzheimerpatienten.

Patienten, Studienablauf und Statistik

Patienten

47 Patienten (Tab. 1) wurden gescreent, 46 Pat. (19 männl.) in die Studie aufgenommen (Alter $74,5 \pm 7,8$ Jahre, Erkrankungsdauer $3,5 \pm 2,3$ Jahre, Körpergewicht $66,1 \pm 13,2$ kg, Körpergröße $166 \pm 8,4$ cm.) Bei sieben Patienten bestand eine positive Familienanamnese für Demenz.

Das Therapieprogramm – mit positivem Votum der zuständigen Ethikkommissionen – wurde von neun in der Praxis tätigen FachärztInnen für Neurologie und Psychiatrie in

Patienten (n)	46
Geschlecht	19 männlich
Alter	$74,5 \text{ a } (\pm 7,8)$
Gewicht	$66,1 \text{ kg } (\pm 13,2)$
Positive Familienanamnese	7
Krankheitsdauer	$3,51 \text{ Jahre } (\pm 2,34)$
Psychiatrische Komorbidität	2

Tab. 1: Demographische und klinische Patientendaten

Österreich durchgeführt. Die Patienten und deren Vertrauenspersonen (meist Familienangehörige) wurden mündlich und schriftlich über Studienziel, Studienablauf und rechtliche Grundlagen aufgeklärt und gaben ihre freiwillige, schriftliche Einwilligung zur Teilnahme.

Einschlusskriterien: Alter: älter als 50 Jahre, Demenz vom Alzheimer-Typ nach den Kriterien des DSM-IV [19] und »wahrscheinliche DAT« nach den Kriterien des NINCDS-ADRD [11], Mini Mental State Examination (MMSE) [9] 10–26 Punkte.

Ausschlusskriterien: Gebärfähigkeit, Hinweis auf das Vorliegen einer anderen Demenzätiologie, Vorliegen eines therapieresistenten Anfallsleidens, eines Ulcus pepticum oder signifikanter Blutlabor-Veränderungen; Summenwerte von mehr als fünf Punkten in der modifizierten Hachinski-Ischämie-Skala [17], Erkrankungen oder Umstände, die den Ablauf der Studie in Frage stellen könnten, Einnahme von Anticholinergika, Lecithin, Cholin, Cholinesterasehemmern, Nootropika oder Hydergin innerhalb einer Woche vor Studienbeginn.

Studienablauf

Während der Screening-Periode (Tag 1–14) wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft, erfolgten eine ausführliche Anamneseerhebung, eine klinische Untersuchung inklusive Vitalparameter, EKG, Blutlabortest und die Erhebung des MMSE. Die Laboruntersuchung umfaßte Blutbild, Differentialblutbild, Vitamin B₁₂- und Folsäure-Serumwerte, Serumglukose, Elektrolyte, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Cholesterin und Triglyceride, Gesamteiweiß und Albumin, Harnsäure, Schilddrüsenwerte, Lues-Serologie und eine Harnuntersuchung. Im Anschluß an die Screeningvisite erfolgte am Tag vor Behandlungsbeginn die Baselineuntersuchung. Die Studienvisiten wurden 2, 4, 12, 18 und 26 Wochen nach Behandlungsbeginn durchgeführt. Erhoben wurden Vitalparameter, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation und unerwünschte Ereignisse (adverse events) einschließlich Medikamentennebenwirkungen.

Blutbild, Differential-Blutbild, Gesamt-Bilirubin, SGOT, SGPT, Kreatinin sowie Routineharnuntersuchung wurden nach 4, 12 und 26 Wochen, Harnstoff, Harnsäure, Glukose, Gesamteiweiß, Albumin, Cholesterin, Triglyceride, Alkalische Phosphatase, Natrium, Kalium und Chlorid nach 26 Wochen bestimmt. EKG-Kontrollen erfolgten 12 und 26 Wochen nach Behandlungsbeginn. Neuropsychologische Tests: Zahlen-Symbol-Substitutionstest (ZSS [23]), Alzheimer-Disease Assessment Scale (ADAS-cog Subtest: »Benennen von Gegenständen und Fingern« [16]), der MMSE [9] und die Globale Verschlechterungs-Skala (GDS [13]) wurden in den Wochen 12 und 26 erhoben. Bei jeder Kontrollvisite wurde die Einnahme der Studien- und Begleitmedikation dokumentiert. Am Ende der Studie erfolgte die Kontrolle des klinischen Untersuchungsbefundes.

Es wurde angestrebt, die Studienmedikation (Rivastigmin Kapseln) 2 x täglich (morgens und abends) jeweils mit der Mahlzeit in der folgenden Dosierung zu verabreichen:

1. Woche: 2 x 1,5 mg, 2. Woche: 2 x 3 mg, 3. Woche: 2 x 4,5 mg und ab der 4. Woche: 2 x 6 mg als maximale Tagesdosis.

Ziel war es, die höchste tolerierte Dosis zu erreichen und bis zum Studienende weiterzuführen.

An den letzten drei Tagen der ersten Behandlungswoche wurden Patient und Betreuungsperson vom Arzt telefonisch nach Verträglichkeit befragt und bei positiver Antwort Rivastigmin auf 2 x 3 mg/Tag gesteigert. Bei schlechter Verträglichkeit im Verlauf von zwei Wochen mußte der Patient aus der Studie genommen werden. Wurden am Ende der 2. bzw. 3. Woche 2 x 3 mg Rivastigmin vertragen, konnte auf 2 x 4,5 mg/Tag gesteigert werden. Bei guter Verträglichkeit wurde nach einer, spätestens nach zwei Wochen auf 2 x 6 mg/Tag aufdosiert. Die Studienmedikation konnte während maximal drei aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche ausgesetzt werden. Hatte ein Patient Rivastigmin an sechs aufeinanderfolgenden Tagen nicht eingenommen, nahm er die Therapie mit der nächstniedrigen Dosis, zumindest aber mit 2 x 1,5 mg, wieder auf.

Patient und Betreuungsperson wurden mindestens einmal pro Woche kontaktiert, um Verträglichkeit und Medikamenteinnahme festzustellen. Unverbrauchte Studienmedikation und gebrauchte Packungen wurden bei der jeweils nächsten Kontrollvisite retourniert.

Statistische Analyse

Alle Patienten mit zumindest einer eingenommenen Dosis der Studienmedikation wurden in die Wirksamkeits-, Verträglichkeits- und Sicherheitsanalysen eingeschlossen (Intention-To-Treat-Analyse; ITT). Fehlende Werte wurden mittels der »Last Observation Carried Forward« (LOCF)-Methode ersetzt. Die Wirksamkeit wurde anhand des MMSE, der GDS und der neuropsychologischen Tests (ZSS und Gegenstand- und Fingerbenennen der ADAS-cog) während der 26 Wochen Beobachtungszeit beurteilt. Neben deskriptiven Statistiken wurden der Wilcoxon-Paardifferenzen-Test oder der abhängige t-Test (entsprechend den statistischen Modellvoraussetzungen) zur Datenanalyse eingesetzt.

Ergebnisse

Patienten

Sechs Patienten litten an einer stabilen kardialen Erkrankung, einer an stabilem, insulinpflichtigen Diabetes mellitus, zwei an Depression. Bei sechs Patienten wurde Bluthochdruck festgestellt, ein Patient hatte einen Herzschrittmacher, drei litten an Arrhythmien und zwei waren wegen Mamma CA in Behandlung. Der systolische Blutdruck (5 min Rückenlage) betrug im Mittel $137,7 \pm 21,7$ mm Hg, der diastolische $79,7 \pm 9,3$ mm Hg, der Puls lag durchschnittlich bei $73,7 \pm 8,7$ /min. Sechs Patienten zeigten eine gering- bis mäßiggradige subkortikale Leukenenzephalopathie im CT/MRT). Der modifizierte Hachinski-Ischämie-Score betrug bei 20 Patienten 0, bei 17 Patienten 1, bei

neun Patienten 2 und bei einem Patienten 3 Punkte. Im MMSE erreichten 23 Patienten 19–26 Punkte, 23 10–18 Punkte. Aus dem Studienverlauf schieden aufgrund von Nebenwirkungen fünf Patienten aus: vier Patienten widerriefen ihre Studienteilnahme, ein Patient mußte wegen mangelnder Mitarbeit aus der Studie genommen werden.

Sicherheit und Verträglichkeit (Tab. 2)

Von 31 Patienten wurden 60 unerwünschte Ereignisse angegeben. 21 Patienten klagten über Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen, acht über neurologische Symptome, vier über »Allgemeinsymptome« des Körpers, drei Patienten über Sehstörungen. Bei drei Patienten wurden während des Studienverlaufs Tumorkrankheiten diagnostiziert, wobei ebenso wie bei zwei Patienten mit Herzrhythmusstörungen und bei jeweils einem Patienten mit Veränderungen des roten Blutbildes, Leber- und Gallengangssymptomen, »Herzsymptomen« und Muskelbeschwerden kein sicherer Zusammenhang mit der Rivastigmintherapie festgestellt werden konnten.

Gastrointestinale Beschwerden	46%
Neurologische Symptome	17%
Allgemeine Beschwerden	9%
Augensymptome	6%
Tumore	6%
Herzrhythmusstörungen	4%
Sonstige Erkrankungen	12%

Tab. 2: Rivastigminverträglichkeit

Bei elf Patienten kam es im Studienverlauf zu schweren unerwünschten Ereignissen (SAE), ein Patient verstarb an einem Myokardinfarkt. In keinem Fall wurde ein Zusammenhang mit der Prüfmedikation festgestellt.

Das Körpergewicht blieb im Studienverlauf unverändert. Mittelwerte: Baseline 66,5 kg; 18. Woche 66,63 kg; 26. Woche 65,37 kg.

Wirksamkeit

Die Ergebnisse des MMSE sind in der Tabelle 3 angeführt. In der ITT-Analyse (Intention-To-Treat) zeigte sich eine geringgradige Verbesserung nach 12 und 26 Wochen. Tabelle 4 faßt die Beurteilung der GDS zusammen. Wäh-

	Tag 0	Woche 12	Woche 26
MMSE	$18,2 \pm 4,6$	$19,5 \pm 5,7$	$19,6 \pm 5,8$
p-Wert (Wilcoxon Test)		0,027	0,015

Tab. 3 faßt die Ergebnisse des Mini-Mental-Status (MMSE) zusammen. Die ITT-Analyse zeigte signifikante Verbesserungen des MMSE nach 12 und 26 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert (jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung)

	Tag 0	Woche 12	Woche 26
GDS	4,26 ± 0,77	4,28 ± 0,91	4,33 ± 0,94
p Wert (t-Test)		0,811	0,519

Tab. 4 faßt die Beurteilung der Global Verschlechterungsskala (GDS) zusammen. Während der 26 Wochen Verlaufsbeobachtung konnte keine signifikante Änderung festgestellt werden

	Tag 0	Woche 12	Woche 26
Benennen von Gegenständen und Fingern (ADAS-cog)	1,2 ± 1,47	0,85 ± 1,13	0,93 ± 1,25
p-Wert (Wilcoxon Test)		0,037	0,176
Zahlen-Symbol-Substitutionstest	11,09 ± 11,54	13,17 ± 12,5	12,52 ± 11,6
p-Wert (Wilcoxon Test)		0,067	0,195

Tab. 5 faßt die neuropsychologischen Testergebnisse zusammen: In der ITT-Analyse des »Benennen von Gegenständen und Finger«-Subtests der ADAS-cog ergab sich nur nach 12 Behandlungswochen eine signifikante Verbesserung. Ein Trend zur Verbesserung im Zahlen-Symbol-Substitutionstest zeigte sich nach 12 Behandlungswochen

rend der 26 Wochen wurde keine signifikante Änderung festgestellt. Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse der übrigen neuropsychologischen Tests. In der ITT-Analyse des »Benennen von Gegenständen und Finger«-Tests der ADAS-cog ergab sich nach 12 Wochen eine signifikante Verbesserung, nicht jedoch nach 26 Wochen.

Einen Trend zur Verbesserung zeigte der ZSS nach 12 Therapiewochen.

Diskussion

Studienziel war die Erfassung von Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Rivastigmin bei in der Praxis von NervenärztInnen behandelten Patienten mit leichter bis mittelschwerer DAT, die auch an stabilen, überwiegend internistischen Begleiterkrankungen litten. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rivastigmin (Cholinesterasehemmer vom Carbamattyp) wurde bereits weltweit an über 3.300 Patienten in placebokontrollierten Studien nachgewiesen [3, 18].

Die Patienten dieser Feldstudie mußten zu 90% wegen Begleiterkrankungen zusätzlich Medikamente einnehmen. Es zeigte sich, daß keine erwähnenswerte Medikamenteninteraktion mit Rivastigmin auftrat, was auch aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit und des Metabolismus außerhalb des Cytochrom P450 Systems nicht zu erwarten war. Rivastigmin wurde bis zur Maximaldosis von 12 mg pro Tag von vielen Patienten gut toleriert (Tab. 2), wobei die durchschnittliche Tagesdosis der Patienten 9 mg/Tag betrug. Die

Nebenwirkungen wurden meist als mild bis mäßiggradig bewertet. Vier Patienten beendeten allerdings wegen Nausea, ein Patient wegen allgemeinen Unwohlseins die Studie vorzeitig. In kontrollierten Rivastigmin-Studien [3, 18] lag die Studienabbruchrate wegen Nebenwirkungen im niedrigen Dosisbereich (1–4 mg) mit 7% gleich hoch wie unter Placebo. Im hohen Dosisbereich (6–12 mg) lag sie bei bis zu 29%, während sie in der vorliegenden Studie bei gesamt 11% liegt. Die alltagsnahe Situation in der nervenärztlichen Praxis (multimorbide Patienten) sollte der Prüfstein für die Anwendbarkeit der Rivastigmintherapie sein. Während der Aufdosierungsphase traten die meisten Nebenwirkungen auf, die durch Verzögerung der Medikamenttitration minimiert werden konnten.

Im Einklang mit den bereits publizierten Rivastigminstudien wurden keine signifikanten Veränderungen der Laborparameter (auch nicht der Leberwerte), des EKGs, des neurologischen Status, des Blutdrucks und der Pulsfrequenz festgestellt.

Die in der Literatur beschriebene signifikante Gewichtsabnahme unter hochdosierter Rivastigmintherapie konnte bei dem – allerdings kleineren – Patientenkollektiv dieser Studie nicht festgestellt werden.

Auch in dieser Studie zeigte Rivastigmin positive Wirkung auf gestörte Hirnleistungen bei leicht (19–26 MMSE) bis mittelschwer (10–18 MMSE) erkrankten Alzheimer-Patienten im Verlauf von sechs Monaten. Bekanntlich verlieren unbehandelte Alzheimerpatienten pro Jahr etwa drei Punkte im Mini-Mental-Status (max. 30 Punkte) [16, 21, 20]. Die mit Rivastigmin behandelten Patienten zeigten eine signifikante Besserung des MMSE nach einem halben Jahr um durchschnittlich 1,4 Punkte (Tab. 3).

In der globalen Verschlechterungsskala wurde das Ausgangsniveau über sechs Monate beibehalten (Tab. 4). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den bisher publizierten Studien [3, 18]. Auch zeigen die Studienergebnisse eine mit Tacrin [10] Velnacrin [1] und Donepezil [14] vergleichbare Wirksamkeit.

Korrespondenzadresse:

Univ. Prof. Dr. Peter Dal-Bianco
Universitätsklinik für Neurologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
e-mail: peter.dal-bianco@univie.ac.at

Literatur

1. Antuono PG for The Mentane Study Group: Effectiveness and safety of velnacrine for the treatment of Alzheimer's disease. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1766-1772
2. Bowen DM, Smith CB, White P, Dawson AN: Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain* 1976; 99: 459-496
3. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J: A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new cholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderate severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998; 1: 55-65
4. Davies P, Maloney AJF: Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease [letter]. *Lancet* 1976; 2: 1403
5. Davis KL, Powchick P: Tacrine. *Lancet* 1995; 345: 625-630
6. Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER, Davis CS, Woolson RF, Gracon SI, Drachman DA, Schneider LS, Whitehouse PJ, Hoover TM, Morris JC, Kawas CH, Knopman DS, Earl NL, Kumar V, Doody RS, and the Tacrine Collaborative Study Group: A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1253-1259
7. Enz A, Amstutz R, Boddeke H, Gmelin G, Malanowski J: Brain selective inhibition of cholinesterase: a novel approach to therapy for Alzheimer's disease. *Prog Brain Res* 1993; 98: 431-438
8. Farlow M, Gracon SI, Hershey LA, Lewis KW, Sadowsky CH, Dolan-Ureno J, for the Tacrine Study Group: A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. *JAMA* 1992; 268: 2523-2529
9. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: »Mini-mentalstate«. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198
10. Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendelbury WW, Davis CS, Gracon SI, for the Tacrine Study Group: 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271: 985-991
11. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-943
12. Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, Bergmann K, Gibson PH, Perry RH: Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br Med J* 1978; 2: 1457-1459
13. Reisberg B, Ferris SH, deLeon MJ, Crook T: The Global Deterioration Scale for the assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1136-1139
14. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT, and the Donepezil Study Group: A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50: 136-145
15. Rogers SL, Friedhoff LT, and the Donepezil Study Group: The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia* 1996; 7: 293-303
16. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL: A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1356-1364
17. Rosen WG, Terry RD, Fuld DA, Katzman R, Peck A: Pathological verification of ischemic score in the differentiation of dementias. *Ann Neurol* 1980; 318: 633-638
18. Rösler M, Anand R, Cicin-Sarin A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, Stahelin HB, Hartman R, Gharabawi M: Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: International randomized controlled trial. *BMJ* 1999; 318: 633-638
19. Saß H, Wittchen HU, Zaudig M (Hrsg.): Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen (DSM IV). Hogrefe, Stuttgart 1996
20. Solomon PR, Knapp MJ, Gracon SI, Groccia M, Pendlebury W: Long-term tacrine treatment in patients with Alzheimer's disease [letter]. *Lancet* 1996; 348: 275-276
21. Thal LJ, Carta A, Clarke WR, Ferris SH, Friedland RP, Petersen RC, Pettegrew JW, Pfeiffer E, Raskind MA, Sano M, Tuszynski MH, Woolson RF: A 1-year multicenter placebo-controlled study of acetyl-L-carnitine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 47: 705-711
22. Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, Gracon SI, Lewis KW: Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271: 992-998
23. Wechsler D: The measurement and appraisal of the adult intelligence, 4. edition. Williams and Wilkins, Baltimore
24. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR: Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 1982; 215: 1237-1239