

---

# Évaluations des traitements de la maladie d'Alzheimer

L'important développement de la recherche clinique et thérapeutique concernant la maladie d'Alzheimer au cours des dernières décennies a conduit à l'élaboration d'une méthodologie de plus en plus rigoureuse tant dans les critères de diagnostic ou de sévérité que dans l'évaluation cognitive et celle du retentissement de la maladie sur le comportement et la vie quotidienne.

L'évaluation des effets des traitements pharmacologiques dans la maladie d'Alzheimer, anticholinestérasiques ou psychotropes essentiellement, a nécessité la mise au point d'outils tant de diagnostic que d'évaluation qualitative ou quantitative de l'impact cognitif, comportemental ou global des différents médicaments (Caban-Holt et coll., 2005). Des règles d'évaluation des effets d'un médicament destiné au traitement de la maladie d'Alzheimer ont été proposées par un certain nombre d'experts et ont abouti à l'élaboration de règles standard de procédures ou « *guidelines* », préconisées par les différentes agences d'enregistrement pour l'établissement de l'efficacité d'une nouvelle substance.

En ce qui concerne l'Agence européenne des médicaments, l'EMA<sup>71</sup>, ces *guidelines*<sup>72</sup> déjà « anciennes » puisque leur publication date de 1997, servent de canevas pour quasiment tous les essais réalisés par les laboratoires pharmaceutiques industriels. Elles renseignent sur les différents points méthodologiques permettant de bâtir un essai apte à répondre à la question posée et, en cas de réponse positive, à enregistrer ce nouveau médicament. Ces *guidelines*, comme celles de la *Food and Drug Administration* (FDA<sup>73</sup>) (Leber, 1990), ont été construites dans le but de mettre en évidence chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer, un effet essentiellement cognitif d'un traitement considéré comme symptomatique. Cet effet doit par ailleurs s'accompagner, pour être pertinent, d'un effet positif global et d'un retentissement sur les activités de la vie au quotidien. L'impact ou plutôt l'effet sur les manifestations comportementales a été partiellement occulté, bien que celles-ci soient actuellement au cœur d'un grand nombre d'essais. Selon les recommandations de l'EMA, l'efficacité d'un produit pour le traitement de la maladie d'Alzheimer devait être démontrée dans deux études, sur les aspects cognitifs,

---

71. [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)

72. EMA – London, CPMP/EWP/553/95 – 1997

73. [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

fonctionnels globaux de la maladie et sur l'activité quotidienne des patients. Ces recommandations sont actuellement en cours de révision, notamment sur trois points : le diagnostic différentiel des démences, l'inclusion de patients (et le problème de leur évaluation) à des stades très précoces de la maladie et les essais de prévention ou d'arrêt de la maladie.

## Critères de diagnostic

Des critères opérationnels de diagnostic qui font l'objet d'un consensus général de la communauté scientifique existent pour le syndrome démentiel comme pour la maladie d'Alzheimer. En effet, les outils de diagnostic sont doubles :

- d'une part pour permettre le diagnostic de démence le plus souvent à l'aide des critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* (DSM) DSMIII-R/DSMIV (*American Psychiatry Association*, 1994) ou de l'*International Classification of Disease 10* (ICD-10) pour lesquels semblent exister une concordance entre eux, une bonne validité et reproductibilité inter-juge dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, du moins pour les critères du DSM ;
- d'autre part pour poser le diagnostic de la maladie d'Alzheimer en maladie possible, probable ou certaine, ceci à l'aide des critères du *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Strokes - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA), dont la sensibilité est de 93 % mais la spécificité de 23 % (Mc Khan et coll., 1984). Même s'il existe une standardisation internationale des critères diagnostiques, le diagnostic de certitude de la maladie d'Alzheimer ne peut pas se faire du vivant du patient ; il reste donc un diagnostic d'exclusion des autres types de démence et même au sein des centres experts, la fiabilité de la détection de la maladie d'Alzheimer n'excède pas 85 %.

## Évaluation cognitive

Dans la maladie d'Alzheimer, l'évaluation cognitive est essentiellement effectuée par une évaluation globale.

Le *Mini Mental State Examination* (MMSE) est un instrument internationalement utilisé et considéré comme donnant un reflet global des performances cognitives (Folstein et coll., 1975). Il explore de façon très rapide la mémoire, l'orientation, le langage, et les praxies constructives. Il est utilisé à la fois comme outil de diagnostic de démence, de maladie d'Alzheimer, et comme critère d'inclusion (sévérité) et d'efficacité. Ses inconvénients sont sa qualité métrologique faible, la dégradation non linéaire dans le temps, sa

sensibilité au langage, sa non spécificité avec un effet plafond (maladie d'Alzheimer au stade léger) ou plancher (maladie d'Alzheimer au stade sévère). Par ailleurs, si le seuil de 10 est généralement retenu pour séparer les démences modérées des sévères, celui pour séparer démence modérée et légère varie selon les auteurs.

L'*Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS) permet d'évaluer pour sa partie cognitive (ADAS-Cog) quatre pôles cognitifs (la mémoire, l'orientation, les praxies et le langage) et est utilisée comme critère principal d'efficacité dans pratiquement tous les essais (Rosen et coll., 1984) à l'exception des études incluant des patients avec démences sévères. Cette échelle spécifique (en fait qui explore surtout mémoire et langage) et sensible au changement est considérée comme un « *gold standard* », tout au moins dans les essais à traitement « symptomatique », pour l'évaluation de l'efficacité, dans une partie importante d'un protocole qu'est le calcul du nombre de patients et comme facteur pronostique, la sévérité du score de *baseline* étant corrélé au déclin cognitif. Mais elle ne permet pas l'évaluation des deux pôles extrêmes de la maladie (stades sévères ou très précoces), a une faible qualité métrologique, est parfois inutilisable (troubles du langage) ou non analysable du fait de valeurs manquantes à des sous-scores. Doit être discutée aussi la significativité clinique de l'amélioration du score à 6 mois de 4 points, *cut-off* fixé par la FDA en 1990 pour les essais Tacrine et repris depuis dans toutes les analyses de répondeurs.

Les autres échelles cognitives globales telles la SIB (*Severe Impairment Battery* ; Panisset et coll., 1994 ; Bullock et coll., 2005) ou le SKT (*Syndrom Kurztest* ; Overall et coll., 1992) sont d'utilisation plus occasionnelle, essentiellement en cas de démence sévère pour la SIB tenant compte des spécificités comportementales et cognitives de ces patients.

À côté de ces échelles globales, et relevant plus d'études académiques, l'effet sur des fonctions cognitives plus spécifiques et précises (anosognosie, langage, compétence...) a été évalué avec des outils le plus souvent différents et pas spécialement comparables, le médicament pouvant alors plus servir à valider l'outil clinique que l'inverse (Kashiwa et coll., 2005 ; Starkstein et coll., 2006a et b). Cette recherche est pourtant primordiale pour la compréhension et le démantèlement des effets cognitifs des anticholinestérasiques.

## Évaluation clinique globale de la démence

La progression des signes et des symptômes est un indice pour juger celle de la maladie et différentes échelles ont été construites dans ce sens. Cependant, il n'existe pas à ce jour de consensus sur les critères permettant d'évaluer la sévérité ou la progression de la maladie. La définition de la démence sévère a par ailleurs évolué dans le temps et n'est plus la même que celle décrite il y a vingt ans.

La réalisation de ces échelles nécessite le plus souvent l'intervention d'un aidant « *caregiver* » en plus de l'évaluation du patient, et fait appel à des procédures standardisées (entretien semi-structuré, questionnaire...).

Certaines échelles, telles que la *Clinical Dementia Rating* (CDR ; Hughes et coll., 1982) ou la *Global Dementia Scale* (GDS ; Reisberg et coll., 1982), tiennent compte à la fois des déficits cognitifs et des activités de la vie quotidienne.

L'échelle CDR postule l'existence d'une progression homogène des troubles, qu'ils soient cognitifs (mémoire, orientation, jugement) ou comportementaux (comportement social, soins personnels, comportement à domicile) et définit des stades de maladie. La cotation est double :

- catégorielle permettant une évaluation de la sévérité, le critère mémoire étant l'axe principal. Cette cotation accepte des variations de congruence, la rendant plus proche de la réalité ;
- dimensionnelle avec évaluation quantitative des déficits et de la sévérité (*Sum of Boxes*, CDR SB).

L'intérêt de cette échelle au cours d'un essai est double : elle sert à l'inclusion des patients en fonction d'un stade de sévérité, et comme critère d'évaluation.

L'échelle GDS permet elle aussi une classification de la sévérité de la maladie d'Alzheimer en stades (1 à 7) en fonction d'une évaluation cognitive et d'une appréciation de l'autonomie.

D'autres échelles ne sont que des échelles d'appréciation globale du changement :

- non spécifiques de la maladie d'Alzheimer telles la *Clinical Global Impression* (CGI : Guy, 1976) ou la *Clinical Global Impression of Changes* (CGIC), dérivée de la première et où l'entretien et la cotation sont libres (même variables d'un essai à l'autre), source de grande variabilité ;
- ou construites pour les essais de la maladie d'Alzheimer. Ces échelles (*Clinical Interview Based Impression* : CIBI ; *Clinical Interview Based Impression of Changes* : CIBIC ; *CIBIC with caregiver impact* : CIBIC-plus, Joffres et coll., 2000 ; *AD Cooperative study-Clinical Global Impression of Change* : ADCS-CGIC, Schneider et coll., 1996 et 2006) reposant sur l'appréciation du clinicien ont été développées à la demande des agences d'enregistrement (FDA) qui désiraient que l'éventuel effet noté sur les différents tests cognitifs puisse être dépisté par un clinicien indépendant et « aveugle » de ces résultats. Les procédures (évaluation, entretiens structurés) diffèrent d'une échelle à l'autre, faisant intervenir ou non l'aidant. Pour les deux dernières, le jugement du clinicien (expert de la maladie, entraîné et le même pendant tout l'essai) doit se faire selon un entretien semi-dirigé et à l'aide d'une cotation définie (fonctions cognitives, comportementales, ADL<sup>74</sup> et état géné-

ral), sans connaissance des performances cognitives mais avec une bonne appréciation de la sévérité de la maladie et selon 7 points d'ancrage (4 : état inchangé ; >4 : aggravation ; <4 : amélioration). Ces évaluations sont toujours retrouvées dans les essais, présentées de façon dichotomique (amélioration ou inchangé *versus* aggravation) ou quantitative pouvant même devenir le critère principal (démence sévère, effet des antipsychotiques ou autres psychotropes).

Cette approche clinométrique permet de se dédouaner de l'effet a priori positif attendu, peut être complètement indépendante de la maladie mais ne permet pas de connaître l'intérêt du traitement pour le patient et pour l'aidant.

Il importe néanmoins de souligner :

- la non spécificité de ces évaluations globales ; une amélioration n'est pas spécifique d'un effet anti-démence ou anti-Alzheimer, pouvant être par exemple en relation avec une amélioration comportementale donc fonctionnelle induite par un psychotrope ;
- les nombreuses formes disponibles de ces échelles rendant souvent les comparaisons hasardeuses.

## Activités de la vie quotidienne

Les différentes échelles utilisées dérivent pour beaucoup de l'échelle gériatrique ADL de Katz (*Physical Self-Maintenance Scale* évaluant 6 items) ou des IADL de Lawton et Brody (1969) (*Instrumental Activities of Daily Living*) comportant 8 items : utilisation du téléphone, transports, gestion des finances, prise des médicaments, faire les courses, repas, entretien de la maison, lessive. Ces deux sous-échelles, non spécifiques de la maladie d'Alzheimer, sont robustes, résistantes au changement et sexe dépendantes. Leur intérêt se résume plus dans leur valeur de dépistage d'une pathologie cognitive démentielle sans préjuger du diagnostic ; la nécessité d'une aide du fait des troubles cognitifs aux différents items de l'IADL (plus particulièrement téléphone, transports, prise des médicaments, gestion des finances) constitue un retentissement significatif de ces troubles sur l'activité quotidienne.

La *Global Deterioration Scale-Functional Assesment Staging* (Auer et Reisberg, 1997) ou GDS-FAST (échelle hiérarchique cotant 16 stades de détérioration depuis le normal, utilisée par des structures spécialisées), la *Progressive Disease Scale* (de Jong, 1989) ou PDS (où l'évaluation est réalisée à partir d'échelles analogiques visuelles remplies par la personne aidante pour les activités de la vie quotidienne), l'*Interview for Deterioration in Daily Living in Dementia* (Teunisse et coll., 1991) ou IDDD (permettant de faire la distinction entre l'initiative et les performances), la *Disability Assessment Dementia*

(Gelinas et coll., 1999) ou DAD (son intérêt par rapport aux autres IADL réside en la subdivision de chaque fonction en 3 parties : initiation, programmation et réalisation), ou des outils de mesure récents et adaptés au stade sévère tels que l'*Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Severe scale* (ADCS-ADL ; Galasko et coll., 2000) ont été diversement utilisés soit dans des essais thérapeutiques ou lors du suivi prospectif dans des études cliniques d'histoire naturelle de la maladie.

Ce sont le plus souvent des hétéro-évaluations faisant appel à l'aidant interrogé par le soignant ou directement cotateur, et très rarement, sauf en cas d'études spécifiques (évaluation de l'anosognosie), des auto-évaluations.

## Échelles comportementales

L'évaluation des modifications comportementales et l'impact des thérapeutiques sur cette symptomatologie ne sont apparus que secondairement par rapport aux fonctions cognitives ou fonctionnelles. Pourtant, les symptômes neuropsychiatriques appartiennent au tableau clinique de la maladie d'Alzheimer ; ils sont très fréquents, présents chez plus de 80 % des patients et ont souvent un impact négatif (Ryu et coll., 2005).

L'échelle la plus largement utilisée actuellement que ce soit pour l'évaluation des traitements anticholinestérasique, psychotrope, physiopathologique ou non médicamenteux est la *Neuropsychiatric Inventory* (NPI ; Cummings et coll., 1994). La NPI a été mise au point pour des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et d'autres formes de démence, mais est largement utilisée pour apprécier les changements de comportement dans d'autres pathologies. Les informations permettant d'établir ce bilan peuvent être recueillies à l'aide d'un entretien structuré auprès de l'aidant, du personnel soignant (CGA-NPI, NPI-Q, NPI-NH<sup>75</sup>) mais aussi du patient (Kang et coll., 2004). Son intérêt est manifeste, appréciant l'existence, la sévérité d'un certain nombre de symptômes comportementaux (apathie, dépression, anxiété, euphorie, désinhibition, dysphorie, sommeil, appétit, hallucinations, délire, comportement moteur aberrant, irritabilité) et le retentissement de cette symptomatologie sur l'aidant. Mais cette échelle de passation longue, non linéaire, quantifie des manifestations comportementales plutôt que des symptômes ressentis, nécessite une habitude des entretiens psychiatriques et ne semble pas corrélée aux troubles cognitifs.

Bien plus que l'analyse du score global pris en tant que tel ou reflet de l'impact potentiel sur l'aidant, les différentes analyses en sous-groupes ou en

---

75. CGA-NPI : *Caregiver Administered-NPI* ; NPI-Q : *NPI Questionnaire* ; NPI-NH : *NPI-Nursing Home*

*cluster* et de l'évolutivité dans le temps de la symptomatologie comportementale apparaissent primordiales tant pour juger de l'impact des différentes thérapeutiques pharmacologiques ou non sur ces symptômes que de leur impact propre sur l'aidant, de leur rôle dans la prescription de psychotropes ou dans l'institutionnalisation et donc de leur retentissement socioéconomique (Franco et coll., 2006).

D'autres échelles sont ou ont été utilisées, qu'elles soient globales spécifiques (*Behavioral Pathology in Alzheimer's disease Scale* : Behave-AD, Reisberg et coll., 1996 ; Harwood et coll., 1998a) ou non de la maladie d'Alzheimer (*Behavioral Rating Scale for Dementia* : BRSD, Mack et coll., 1999) ou explorant des axes précis comme la dépression (*Geriatric Depression Scale* : GDS, Yesavage et coll., 1983 ; *Cornell scale* : Alexopoulos et coll., 1988 ; Harwood et coll., 1998b), l'anxiété (Starkstein et coll., 2007), l'agitation (*Cohen Mansfield agitation inventory* : Cohen-Mansfield, 1986) par exemple. Leur sensibilité au changement est assez mal connue, leur étudant le plus souvent été effectuée sur des populations assez hétérogènes, tant dans le diagnostic que dans la sévérité de la symptomatologie démentielle.

## Autres échelles

À côté de ces échelles appréciant la symptomatologie cognitive ou comportementale, diverses échelles ont été conçues dans le but d'étudier le retentissement de la pathologie chez l'aidant. L'échelle de Zarit (Zarit et coll., 1980) est un auto-questionnaire destiné à évaluer le « fardeau » représenté par la prise en charge familiale d'un parent dément vivant à domicile. Elle permet de mettre en évidence le degré d'épuisement ou d'usure psychologique des aidants familiaux. Le questionnaire *Ressource Utilization in Dementia* (RUD, Wimo et coll., 2000) permet d'estimer le temps quotidien moyen que passe l'aidant à s'occuper du patient. Elles peuvent permettre et font souvent partie des évaluations socioéconomiques (Feldman et coll., 2004 ; Sano et coll., 2006) dans lesquelles interviennent le coût de la maladie (direct et indirect) chez le patient et l'aidant, les coûts des traitements et l'impact socio-familial, mais aussi, du moins pour l'aidant, d'une ébauche de l'évaluation de la qualité de vie (Takeda et coll., 2006 ; Thomas et coll., 2006).

D'autres évaluations, certes moins nombreuses, se sont développées ces dernières années (Loveman et coll., 2006). Elles concernent plus particulièrement l'impact des thérapeutiques non médicamenteuses sur la prise en charge du patient et l'évolutivité de la maladie (Suh et coll., 2004 ; Kotynia-English et coll., 2005) mais aussi l'évaluation des besoins (*Client Service Receipt Inventory*) tant du patient, du conjoint (Lingler et coll., 2005) que de la société pour faire face à ces pathologies, l'évaluation des

pratiques médicales (*collaborative care*) de la prise en charge (Ballard et Fox, 2006) et la mise au point d'outils de « dépistage » d'utilisation écologique et aisée (Schneider et coll., 2006). Par ailleurs, de nouvelles questions à côté de celle de l'effet symptomatique sont posées. Quel est l'impact de ces traitements sur la qualité de vie, et comment le mesurer ? Les essais sont longs, d'interprétation difficile faisant intervenir la subjectivité du conjoint (EuroQol : *ADRQL scale*, Jonsson et coll., 2006) et, enfin, la qualité de vie mesurée est celle du conjoint et non du patient. Ces traitements ont-ils un retentissement sur le temps d'apparition d'une dépendance, de l'institutionnalisation ? Avec, dans ce cas, une maîtrise des variables encore plus difficile.

## Intérêt et limites des différents outils

Ces échelles, diagnostiques, cognitives et comportementales ont permis de répondre aux différentes requêtes des « *guidelines* », de mettre en évidence un effet des traitements anticholinestérasiques, de même magnitude et cinétique d'apparition dans les essais contrôlés.

Mais les assumptions implicites des essais impliquent que la maladie soit homogène tant sur le plan clinique, biologique, et évolutif, que les critères d'évaluation soient valides et linéaires dans le temps et impliquent une corrélation entre les aspects fonctionnels et les déficits cognitifs. Peu de ces assumptions sont vérifiées :

- la maladie est hétérogène tant dans son aspect clinique, neuropathologique qu'évolutif ; les populations étudiées ne sont pas toujours comparables (essais multicentriques) ;
- les instruments sont peu performants (résistance au traitement, effet plancher/plafond, multiplicité des échelles et, pour une échelle donnée, des formes de passation).

Ces échelles, par ailleurs, n'apparaissent pas adaptées pour l'évaluation à long terme des médicaments, en pratique quotidienne de consultation ou pour apprécier le déclin évolutif.

Qu'en est-il de l'évaluation des nouveaux traitements ? Les différents outils sont-ils adaptés aux thérapeutiques anti-neurodégénératives, physiopathologiques (voire préventives) actuellement en cours d'évaluation ? Bien sûr, l'évaluation cognitive et comportementale apparaît toujours importante mais on connaît les problèmes de sensibilité dans les formes débutantes, de l'effet plafond avec les échelles standard et la difficulté de diagnostic des formes débutantes de la maladie (Busse et coll., 2006 ; Tabert et coll., 2006). La validation de nouveaux outils est nécessaire (Galasko, 2005) et l'utilisation de critères intermédiaires (*surrogate-endpoints*) est discutée. L'IRM structurelle (mesure de l'atrophie cérébrale, hippocampique : Modrego, 2006 ;

van de Pol et coll., 2006) ou fonctionnelle (diagnostic différentiel entre démences, des patients à risques : Bondi et coll., 2005 ; Goekoop et coll., 2006 ; Sauer et coll., 2006), suivi évolutif, anomalies chez les patients pré-symptomatiques (Bassett et coll., 2006 ; Mosconi et coll., 2006) pour l'IRMf, étude des protéines Tau pour la spectro-IRM, l'analyse des biomarqueurs (protéine Tau totale, phospho-Tau et peptide amyloïde : Kapaki et coll., 2005 ; Bibl et coll., 2006 ; Hansson et coll., 2006), la tomographie d'émission monophotonique (TEMP : Varma et coll., 2002) et bien sûr le *Pittsburgh Compound B*, PIB (quantification des plaques amyloïdes : Edison et coll., 2006 ; Kempainen et coll., 2006) montrent de plus en plus leur intérêt (de Leon et coll., 2004 ; Ackl et coll., 2005 ; Apostolova et coll., 2006). Mais il importe de répondre à un certain nombre de questions (linéarité, quantification, corrélation avec symptomatologie...) avant de pouvoir les utiliser comme critères diagnostiques ou d'évaluation dans des essais thérapeutiques.

**En conclusion**, les *guidelines* et l'utilisation et l'uniformisation de certaines échelles cognitives, comportementales et fonctionnelles ont permis de nombreuses avancées, tant dans la connaissance de la maladie d'Alzheimer que dans la réalisation d'essais cliniques ou pharmacologiques pour lesquels des effets thérapeutiques ont été démontrés (Trinh et coll., 2003 ; Kapaki et Paraskevas, 2005 ; Birks, 2006) même si la puissance de ces effets sont discutés par certains (Hogan et coll., 2004 ; Kaduszkiewicz et coll., 2005). Mais devant le développement de nouvelles approches physiopathologiques et thérapeutiques, une révision s'impose tant dans les recommandations méthodologiques que dans l'utilisation des outils *ad hoc*.

**Lucette Lacomblez**

Fédération des maladies du système nerveux, AP-HP  
Hôpital de la Salpêtrière, Paris  
Service de Pharmacologie UMPC Paris VI

## BIBLIOGRAPHIE

- ACKL N, ISING M, SCHREIBER YA, ATIYA M, SONNTAG A, AUER DP. Hippocampal metabolic abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2005, **384** : 23-28
- ALEXOPOULOS GA, ABRAMS RC, YOUNG RC, SHAMOIAN CA. Cornell scale for depression in dementia. *Biol Psych* 1988, **23** : 271-284
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th edn). American Psychiatric Association, Washington, 1994

APOSTOLOVA LG, DINOVA ID, DUTTON RA, HAYASHI KM, TOGA AW, et coll. 3D comparison of hippocampal atrophy in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain* 2006, **129** : 2867-2873

AUER S, REISBERG B. The GDS/FAST staging system. *Int Psychogeriatr* 1997, **9** (Suppl 1) : 167-171

BALLARD C, FOX C. Effectiveness of collaborative care for elderly adults with Alzheimer's disease in primary care. *Lancet Neurol* 2006, **5** : 644-645

BASSETT SS, YOUSEM DM, CRISTINZIO C, KUSEVIC I, YASSA MA, et coll. Familial risk for Alzheimer's disease alters fMRI activation patterns. *Brain* 2006, **129** : 1229-1239

BIBL M, MOLLENHAUER B, ESSELMANN H, LEWCZUK P, KLAFKI HW, et coll. CSF amyloid-beta-peptides in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Brain* 2006, **129** : 1177-1187

BIRKS J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, **25** : CD005593

BONDI MW, HOUSTON WS, EYLER LT, BROWN GG. fMRI evidence of compensatory mechanisms in older adults at genetic risk for Alzheimer disease. *Neurology* 2005, **64** : 501-508

BULLOCK R, TOUCHON J, BERGMAN H, GAMBINA G, HE Y, et coll. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005, **21** : 1317-1327

BUSSE A, HENSEL A, GUHNE U, ANGERMEYER MC, RIEDEL-HELLER SG. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology* 2006, **67** : 2176-2185

CABAN-HOLT A, BOTTIGGI K, SCHMITT FA. Measuring treatment response in Alzheimer's disease clinical trials. *Geriatrics* 2005, Suppl : 3-8

COHEN-MANSFIELD J. Agitated behaviors in the elderly. II Preliminary results in the cognitively deteriorated. *J Am Geriatr Soc* 1986, **34** : 722-727

CUMMINGS JL, MEGA M, GRAY K, ROSENBERG-THOMPSON S, CARUSI DA, GORNBEIN J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994, **44** : 2308-2314

DE LEON MJ, DESANTI S, ZINKOWSKI R, MEHTA PD, PRATICO D, et coll. MRI and CSF studies in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *J Intern Med* 2004, **256** : 205-223

DE JONG R. Measurement of quality-of-life changes in patients with Alzheimer's disease. *Clin Ther* 1989, **11** : 545-554

EDISON P, ARCHER HA, HINZ R, HAMMERS A, PAVESE N, et coll. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease. An [<sup>11</sup>C]PIB and [<sup>18</sup>F]FDG PET study. *Neurology* 2006, **67** : 1-1

FELDMAN H, GAUTHIER S, HECKER J, VELLAS B, HUX M, et coll. Donepezil MSAD Study Investigators Group Economic evaluation of donepezil in moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology* 2004, **63** : 644-650

- FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975, **12** : 189-198
- FRANCO KN, MESSINGER-RAPPORT B. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *J Am Med Dir Assoc* 2006, **7** : 201-202
- GALASKO D. Biomarkers for Alzheimer's disease--clinical needs and application. *J Alzheimers Dis* 2005, **8** : 339-346
- GALASKO DR, SCHMITT FA, JIN S. Detailed assessment of cognition and activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000, **21** : S168
- GELINAS I, GAUTHIER L, MCINTYRE M, GAUTHIER S. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. *Am J Occup Ther* 1999, **53** : 471-481
- GOEKOOP R, SCHELTENS P, BARKHOF F, ROMBOUTS SA. Cholinergic challenge in Alzheimer patients and mild cognitive impairment differentially affects hippocampal activation--a pharmacological fMRI study. *Brain* 2006, **129** : 141-157
- GUY W. CGI Clinical Global Impressions. In : ECDEU assessment manual for psychopharmacology. US Dept of Health, Education, and Welfare, Rockville, Publication ADM 76-338, 1976
- HANSSON O, ZETTERBERG H, BUCHHAVE P, LONDOS E, BLENNOW K, MINTHON L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006, **5** : 228-234
- HARWOOD DG, OWNBY RL, BARKER WW, DUARA R. The behavioral pathology in Alzheimer's Disease Scale (BEHAVE-AD): factor structure among community-dwelling Alzheimer's disease patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998a, **13** : 793-800
- HARWOOD DG, OWNBY RL, BARKER WW, DUARA R. The factor structure of the Cornell Scale for Depression in Dementia among probable Alzheimer's disease patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998b, **6** : 212-220
- HOGAN DB, GOLDLIST B, NAGLIE G, PATTERSON C. Comparison studies of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004, **3** : 622-626
- HUGHES CP, BERG L, DANZIGER WL, COBEN LA, MARTIN RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982, **140** : 566-572
- JOFFRES C, GRAHAM J, ROCKWOOD K. Qualitative analysis of the clinician interview-based impression of change (Plus): methodological issues and implications for clinical research. *Int Psychogeriatr* 2000, **12** : 403-413
- JONSSON L, ANDREASEN N, KILANDER L, SOININEN H, WALDEMAR G, et coll. Patient- and proxy-reported utility in Alzheimer disease using the EuroQoL. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006, **20** : 49-55
- KADUSZKIEWICZ H, ZIMMERMANN T, BECK-BORNHOLDT HP, VAN DEN BUSSCHE H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005, **331** : 321-327

KANG SJ, CHOI SH, LEE BH, JEONG Y, HAHM DS, et coll. Caregiver-administered Neuropsychiatry Inventory (CGA-NPI). *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004, **17** : 32-35

KAPAKI E, PARASKEVAS GP. The cognitive effects of cholinesterase inhibitor treatment in every-day practice. *Curr Med Res Opin* 2005, **21** : 871-875

KAPAKI E, LIAPPAS I, PARASKEVAS GP, THEOTOKA I, RABAVILAS A. The diagnostic value of tau protein, beta-amyloid (1-42) and their ratio for the discrimination of alcohol-related cognitive disorders from Alzheimer's disease in the early stages. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005, **20** : 722-729

KASHIWA Y, KITABAYASHI Y, NARUMOTO J, NAKAMURA K, UEDA H, FUKUI K. Anosognosia in Alzheimer's disease: association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005, **59** : 697-704

KEMPPAINEN NM, AALTO S, WILSON IA, NAGREN K, HELIN S, et coll. Voxel-based analysis of PET amyloid ligand [11C]PIB uptake in Alzheimer disease. *Neurology* 2006, **67** : 1575-1580

KOTYNIA-ENGLISH R, MCGOWAN H, ALMEIDA OP. A randomized trial of early psychiatric intervention in residential care: impact on health outcomes. *Int Psychogeriatr* 2005, **17** : 475-485

LAWTON MP, BRODY EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969, **9** : 179-186

LEBER P. Guidelines for the clinical evaluation of anti-dementia drugs, 1st draft. Rockville: US Food and Drug Administration, 1990

LINGLER JH, MARTIRE LM, SCHULZ R. Caregiver-specific outcomes in antedementia clinical drug trials: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2005, **53** : 983-990

LOVEMAN E, GREEN C, KIRBY J, TAKEDA A, PICOT J, et coll. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health Technol Assess* 2006, **10** : iii-iv, ix-xi, 1-160

MACK JL, PATTERSON MB, TARIOT PN. The Behavior Rating Scale for Dementia (BRSD): development of test scales and presentation of data for 555 individuals with Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999, **12** : 211-223

MCKHANN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M, KATZMAN R, PRICE D, STADLAN EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984, **34** : 939-944

MODREGO PJ. The effect of drugs for Alzheimer disease assessed by means of neuro-radiological techniques. *Curr Med Chem* 2006, **13** : 3417-3424

MOSCONI L, SORBI S, DE LEON MJ, LI Y, NACMIAS B, et coll. Hypometabolism exceeds atrophy in presymptomatic early-onset familial Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2006, **47** : 1778-1786

594 OVERALL JE, SCHALTENBRAND R. The SKT neuropsychological test battery. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1992, **5** : 220-227

- PANISSET M, ROUDIER M, SAXTON J, BOLLER F. Severe impairment battery: a neuropsychological test for severely demented patients. *Arch Neurol* 1994, **51** : 41-45
- REISBERG B, FERRIS SH, DE LEON MJ, CROOK T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982, **139** : 1136-1139
- REISBERG B, AUER SR, MONTEIRO IM. Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale. *Int Psychogeriatr* 1996, **8** : 301-308
- ROSEN WG, MOHS RC, DAVIS K. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984, **141** : 1356-1364
- RYU SH, KATONA C, RIVE B, LIVINGSTON G. Persistence of and changes in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease over 6 months: the LASER-AD study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005, **3** : 976-983
- SANO M, ZHU CW, WHITEHOUSE PJ, EDLAND S, JIN S, et coll. ADCS Prevention Instrument Project: Pharmacoeconomics: Assessing Health-related Resource Use Among Healthy Elderly. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006, **20** : S191-S202
- SAUER J, FFYTCH DH, BALLARD C, BROWN RG, HOWARD R. Differences between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: an fMRI study of task-related brain activity. *Brain* 2006, **129** (Pt 7) : 1780-1788
- SCHNEIDER LS, OLIN JT, DOODY RS, CLARK CM, MORRIS JC, et coll. Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Study-Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC). *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1996, **11** (suppl 2): S22-S32
- SCHNEIDER LS, CLARK CM, DOODY R, FERRIS SH, MORRIS JC, et coll. ADCS Prevention Instrument Project: ADCS-Clinicians' Global Impression of Change Scales (ADCS-CGIC), Self-rated and Study Partner-rated Versions. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006, **20** : S124-S138
- STARKSTEIN SE, JORGE R, MIZRAHI R, ROBINSON RG. A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006a, **77** : 8-11
- STARKSTEIN SE, JORGE R, MIZRAHI R, ROBINSON RG. A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006b, **77** : 719-725
- STARKSTEIN SE, JORGE R, PETRACCA G, ROBINSON RG. The construct of generalized anxiety disorder in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007, **15** : 42-49
- SUH GH, JU YS, YEON BK, SHAH A. A longitudinal study of Alzheimer's disease: rates of cognitive and functional decline. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004, **19** : 817-824
- TABERT MH, MANLY JJ, LIU X, PELTON GH, ROSENBLUM S, et coll. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2006, **63** : 916-924
- TAKEDA A, LOVEMAN E, CLEGG A, KIRBY J, PICOT J, et coll. A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006, **21** : 17-28

TEUNISSE S, DERIX MM, VAN CREVEL H. Assessing the severity of dementia. Patient and caregiver. *Arch Neurol* 1991, **48** : 274-277

THOMAS P, LALLOUE F, PREUX PM, HAZIF-THOMAS C, PARIEL S, et coll. Dementia patients caregivers quality of life: the PIXEL study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006, **21** : 50-56

TRINH NH, HOBLYN J, MOHANTY S, YAFFE K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003, **289** : 10-16

VAN DE POL LA, HENSEL A, BARKHOF F, GERTZ HJ, SCHELTENS P, VAN DER FLIER WM. Hippocampal atrophy in Alzheimer disease: age matters. *Neurology* 2006, **66** : 236-238

VARMA AR, LAITT R, LLOYD JJ, CARSON KJ, SNOWDEN JS, et coll. Diagnostic value of high signal abnormalities on T2 weighted MRI in the differentiation of Alzheimer's, frontotemporal and vascular dementias. *Acta Neurol Scand* 2002, **105** : 355-364

WIMO A, NORDBERG G, JANSSON W, GRAFSTRÖM M. Assessment of informal services to demented people with the RUD instrument. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000, **15** : 969-971

YESAVAGE JA, BRINK TL, ROSE TL, LUM O, HUANG V, et coll. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research* 1983, **17** : 37-49

ZARIT SH, REEVER KE, BACH-PETERSON J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 1980, **20** : 649-655