

Ginkgo biloba als Prävention gegen Demenz

Eine randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie

Der folgende Artikel ist eine übersetzte Kurzversion des Originalartikels «Ginkgo biloba for Prevention of Dementia»¹. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studie, die die Wirksamkeit des Ginkgo-biloba-Extrakts EGb 761 als Prävention gegen Demenz im Allgemeinen und Alzheimer-Demenz im Speziellen bei älteren Personen mit normalen kognitiven Funktionen oder mit leichten kognitiven Störungen untersucht.

Christoph Bachmann

Einleitung

Demenz, vor allem Demenz vom Typ Alzheimer, ist eine der wichtigsten Ursachen für altersbedingte Behinderung, die eine Lang-

zeitpflege notwendig macht (1–4). Pflanzliche Präparate mit Ginkgo-biloba-Extrakten weisen multiple antioxidative Wirkungen auf (6) und werden deshalb als Prävention gegen Demenz empfohlen. In verschiedenen Ländern wird es auch zur Erhaltung der Gedächtnisfunktion verschrieben.

Die vorliegende Studie, die Ginkgo-Evaluation-of-Memory-Studie (GEM), ist eine randomisierte, doppelblinde, vom National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) und dem National Institute on Aging of the National Institute of Health (NIH) gesponserte Studie, die in Zusammenarbeit und Unterstützung mit verschiedenen anderen Institutionen entstanden ist (16, 17).

Methoden

Von September 2000 bis Juni 2002 wurden freiwillige Probanden im Alter von 75 Jahren oder mehr gesucht. Personen mit einer prävalenten Demenz (gemäss *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [Fourth Edition] [DSM-IV] criteria for dementia [18]) oder einem Score > 0,5 auf der Clinical Dementia Rating Scale (CDR) (19) wurden nicht in die Studie aufgenommen. Weitere Ausschlusskriterien waren:

1. kürzlich erfolgte Einnahme von Warfarin
2. Einnahme von Cholinesterasehemmern gegen kognitive Probleme oder Demenz
3. keine Zustimmung, während der Studiendauer auf die Einnahme von OTC-Präparaten mit Ginkgo biloba zu verzichten
4. vor Kurzem erfolgte Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva, Antipsychotika oder mit anderen Medikamenten mit einer signifikanten psychotropen oder zentral-cholinergen Wirkung
5. tägliche Einnahme von mehr als 400 UI Vitamin E
6. Blutungsstörungen in der Krankengeschichte

7. depressionsbedingte Hospitalisierung in den letzten zwölf Monaten oder elektrokonsulsive Behandlung in den letzten zehn Jahren
 8. Parkinson-Erkrankung oder die Einnahme von Parkinson-Medikamenten
 9. abnormale Schilddrüsentests, Serumkreatinin-Konzentrationen > 2,0 mg/100 ml (bzw. 176,8 µmol/L) oder Leberfunktions-tests mit mehr als dem Doppelten über dem Normalwert bei Baseline
 10. Baseline-Vitamin-B₁₂-Konzentration von 210 pg/ml oder tiefer (bzw. 154,9 pmol/L)
 11. Hämatokrit < 30 Prozent
 12. Thrombozytenzahl < 100 x 10³/µl
 13. krankheitsbedingte Lebenserwartung von weniger als fünf Jahren
 14. bekannte Ginkgo-biloba-Allergie.
- Milde kognitive Störungen (MCI; gemäss International Working Group on Mild Cognitive Impairment [20, 21]) stellten kein Ausschlusskriterium dar.

Intervention

Die Probanden wurden in zwei Gruppen randomisiert: die Verumgruppe erhielt zweimal täglich 120 mg Ginkgo-biloba-Extrakt EGb 761, die Plazebogruppe zweimal ein identisch aussehendes Plazebo. Der Extrakt EGb 761 wurde aufgrund einer Anfrage an das NCCAM (National Center for Complementary and Alternative Medicine) ausgewählt, die Dosis von 240 mg EGb 761 ausgewählt, weil frühere Studien eine Dosis von bis zu 240 mg vorschlugen (8, 11, 13, 22). Diese Dosierung wird häufig verwendet.

Wegen des Alters der Probanden wurde sehr sorgfältig auf die Einhaltung und Fortführung der Behandlung geachtet. So wurden bei den alle sechs Monate stattfindenden Visiten die eingenommenen Tabletten genau errechnet. Zusätzlich überprüfte ein Kontrollgremium monatlich die Einhaltung der Therapie sowie die Fortführung

¹ DeKosky Steven T. et al.: Ginkgo biloba for Prevention of Dementia, JAMA 2008; 300(19):2253–2262. Übersetzung und Zusammenfassung: Dr. C. Bachmann

der Teilnahme und besprach dies regelmässig mit dem involvierten Personal der verschiedenen Studienzentren.

Randomisierung

Die Randomisierung und Verblindung wurden sehr sorgfältig durchgeführt und auch auf das involvierte Personal und die Studienzentren angewendet. Nur der Studienpharmazeut, der die Verteilung der Präparate organisierte, und zwei Personen (alle ohne Kontakt zu den Probanden), die die Meldungen über erhebliche unerwünschte Wirkungen an das Study Data and Safety Monitoring Board (DSMB) meldeten, nahmen nicht an der Verblindung teil. Von den 1993 Probanden äusserten bei der Schlussbefragung 1208 (60,6%) die Vermutung, Placebo eingenommen zu haben. 785 (39,4%) meinten, in der Verumgruppe gewesen zu sein. Bei 61,2 Prozent der Placebogruppe und 40,0 Prozent der Verumgruppe entsprach diese Vermutung der Wahrheit.

Spezifische Studienziele und Hypothesen

Das primäre Studienziel der GEM-Studie war, zu überprüfen, ob die tägliche Einnahme von 240 mg EGb 761 die Inzidenz von allen Demenzformen und speziell die Inzidenz von Alzheimer vermindere. Sekundäre Studienziele waren die Überprüfung der Wirkung von Ginkgo biloba auf die folgenden Parameter:

- ◆ globale Abnahme der kognitiven Funktionen
- ◆ funktionelle Behinderung
- ◆ Gesamtmortalität
- ◆ Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen (CVD).

Zielvariablen

Primäre Zielvariable der GEM-Studie war die Diagnose von Demenz gemäss den DSM-IV-Kriterien (18). Dabei wurden folgende, vorher validierte Kriterien (23) verwendet:

Wenn der bei einem Probanden ermittelte Wert, ausgehend vom Eingangstest bei Studienbeginn, bei zwei oder drei Tests (modifizierter Mini-Mental State Examination [3MSE] [24], CDR [19] oder die Kognitiv-Subskala des Alzheimer Disease Assessment Scale [ADAS-Cog] [25]) eine vorher bestimmte Anzahl von Punkten übertraf, wurde der Proband aufgeboten, die gesamte GEM Study Neuropsychological Battery (NBP) zu durchlaufen (26–35), die bei

Studienbeginn dafür bestimmt wurde. Weiter wurden bei Probanden auch dann alle Tests nochmals durchgeführt, wenn sie oder die für sie verantwortliche Person berichteten, es seien neue Probleme mit dem Gedächtnis oder mit anderen kognitiven Funktionen aufgetreten, oder wenn ein Privatarzt seit der letzten Visite eine Demenzdiagnose gestellt hatte oder dem Probanden von einem Arzt ein Medikament gegen Demenz, wie zum Beispiel ein Cholinesterasehemmer oder Memantin, verschrieben worden war.

Die Resultate der NPB und aller klinischer Befunde wurden dann von einem verblindeten Expertengremium überprüft. Als demenz wurde ein Proband eingestuft, sofern eines der folgenden Kriterien zutrif:

1. abnormale Ergebnisse wurden bei 5 oder mehr Tests ermittelt, und mindestens einer dieser Werte wurde bei einem Gedächtnistest erzielt
2. abnormale Ergebnisse wurden bei 4 Tests ermittelt, und mindestens einer dieser Werte wurde bei einem Gedächtnistest erzielt, und der Proband war nicht in der Lage, einen oder mehrere der anderen neuropsychologischen Tests zu vollenden
3. abnormale Ergebnisse wurden in zwei oder mehreren kognitiven Bereichen ermittelt (der Proband schnitt verglichen mit Baseline in beiden Tests dieses Bereichs unter dem für sein Alter und seiner Bildung entsprechenden Wert ab), und eines dieser Tests betraf das Gedächtnis.

Nach der Demenzdiagnose bei einem Probanden wurde bei ihm die ganze Untersuchung nochmals vorgenommen und ein MRI zur Absicherung der klinischen Kriterien und zur Erfassung atypischer Formen von Demenz erstellt.

Die verblindete GEM-Studien-Expertengruppe überprüfte alle bestätigten Demenzfälle. Die entsprechenden MRI wurden neuroradiologisch ausgewertet.

Zur Klassifizierung der Demenz wurden die Diagnosekriterien folgender Institutionen verwendet:

- ◆ National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke (NINCDS)
- ◆ Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADDA) (36)
- ◆ The National Institute of Neurological Disorders and Stroke
- ◆ Association Internationale pour la Re-

cherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) (37, 38)

- ◆ The Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDTC) (39)

Es wurde zwischen folgenden Demenzgruppen unterschieden:

- 1 Alzheimer-Demenz
- 2 Alzheimer-Demenz und vaskuläre Demenz
- 3 Vaskuläre Demenz ohne Alzheimer-Demenz
- 4 Demenz mit einer anderen Ätiologie (Demenz mit Lewy-Körper, Morbus Creutzfeldt-Jakob usw.).

Probandenzahl

Bei der Berechnung der Probandenzahl wurde in der Placebogruppe von einer jährlichen Demenzrate von 4 Prozent und von einer kombinierten Mortalitäts- und Drop-out-Rate von 6 Prozent ausgegangen (17). Darauf basierend genügte eine Probandenzahl von 3000, um bei einem durchschnittlichen Follow-up von 5,0 Jahren eine 30-prozentige Verminderung der Demenzrate statistisch korrekt zu erfassen. Die am Ende der Studie erwartete Zahl von Demenzfällen lag bei 439.

Statistische Auswertung

Die Auswertungen wurden als Intention-to-Treat-Analysen durchgeführt. Die Primärauswertung verglich die Zeit zum Erreichen von Demenz in der Verumgruppe versus die Placebogruppe unter Verwendung des Log-Rangtests. Als Stichdatum für die Bewertung der Probanden wurden das Datum des letzten Kontakts oder das Todesdatum bestimmt, sofern alle geplanten Visiten stattgefunden hatten. Die erste Visite fand im September 2000 und die letzte im April 2008 statt. Als Zeitpunkt des Ausbruchs einer bei einem Probanden diagnostizierten Demenz wurde das Datum in der Mitte zwischen der letzten Visite ohne Demenzbefund und der Visite mit der Demenzdiagnose festgelegt.

Resultate

Von den ursprünglich 7709 rekrutierten Personen wurden 3072 randomisiert, wovon 1545 in die Verumgruppe und 1527 in die Placebogruppe. 195 Probanden (6,3%) schieden im Verlauf der Studie aus, entweder waren sie nicht zum Follow-up erschienen, oder sie nahmen die Einwilligung zurück (97 in der Verumgruppe und 98 in der Placebogruppe). Die 195 Probanden, die

nach der Randomisierung nicht mehr an der Studie teilnahmen, unterschieden sich in den demografischen Daten nicht von den 2874 Probanden, die in der Studie verblieben, auch nicht in Bezug auf Krankheitsbefunde. Alle 1545 Probanden der Verumgruppe und die 1524 Probanden der Plazebogruppe wurden in die Primärauswertung aufgenommen.

Die Baselineeigenschaften der beiden Gruppen waren vergleichbar. Das Durchschnittsalter der Probanden zu Beginn betrug 79,1 Jahre, 46 Prozent waren weiblich. Das Follow-up wurde länger als vorgesehen, bis 2006 beziehungsweise bis zum Erreichen der vorgesehenen Demenzfälle (n = 439), durchgeführt. Der Median des Follow-ups zum Zeitpunkt des Austritts aus der Studie betrug 6,1 Jahre (Maximum 7,3 Jahre).

Bei Abschluss der Studie lagen folgende

Resultate vor:

Probanden (beide Gruppen), die das Studienpräparat noch einnahmen: 60,3 Prozent.

Probanden (beide Gruppen), bei denen der Kognitivzustand bekannt war: 93,6 Prozent.

Todesfälle (beide Gruppen): 379.

Demenzfälle diagnostiziert, total: 523.

◆ Plazebogruppe: 246 (16,1%).

◆ Verumgruppe: 277 (17,9%).

Keine Hinweise auf einen Einfluss in Bezug auf Alter, Geschlecht oder MCI.

Demenzfälle vom Typ Alzheimer, total: 92 Prozent.

Die Demenz beziehungsweise Alzheimer-Fälle waren gleichmässig auf beide Gruppen verteilt:

◆ Verumgruppe: Demenz: 3,3/100 Personenjahre, davon Alzheimer (3,0/100).

◆ Plazebogruppe: 2,9/100 Personenjahre, davon Alzheimer: (2,6/100).

Eine Subgruppenauswertung zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen mit erfasster CVD bei Baseline (n = 392 in der Verumgruppe, 394 in der Plazebogruppe). Bei Probanden der Verumgruppe mit CVD bei Baseline wurde eine statistisch signifikant höhere Zahl von Demenzfällen festgestellt als bei entsprechenden Probanden der Plazebogruppe.

Nur bei 24 Probanden wurde das Vorhandensein einer singulären vaskulären Demenz ohne andere Formen von Demenz, zum Beispiel Alzheimer, festgestellt.

Schliesslich bestand ein klarer Zusammenhang zwischen der Inzidenz von Demenz und dem APOE-Genotyp mit einem APOE-ε4-Allel (HR 2,12; 95%-KI 1,63–2,96; p = 0,001). Es gab keine Evidenz einer Interaktion mit APOE-Status und der Behandlung (p = 0,75).

Die Liste der unerwünschten Wirkungen bei Verum und Plazebogruppen waren ähnlich, und es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Anzahl schwerer unerwünschter Wirkungen. In der Verumgruppe wurde eine doppelte Anzahl hämorrhagischer Schlaganfälle (n = 16) festgestellt als in der Plazebogruppe (n = 8): Diese Zahlen sind aber zu klein, um statistische Schlüsse daraus ziehen zu können.

Die Mortalitätsrate war in beiden Gruppen ähnlich (HR 1,04; 95%-KI 0,85–1,26; p = 0,72). Zwischen den Behandlungsgruppen gab es keine Unterschiede in der Inzidenz von KHK (Myokardinfarkt, Angina pectoris, Angioplastie oder Bypass, Schlaganfall jeder Genese).

Kommentar

Die GEM-Studie wurde durchgeführt, um zu bestimmen, ob Ginkgo biloba die Inzidenz von Demenz reduziert, weil wirksame Behandlungen für die Prävention oder Verzögerung des Entstehens von Demenz nicht zur Verfügung stehen. Es gibt Quellen, die Hinweise für einen möglichen Mechanismus und eine mögliche präventive Wirksamkeit von Ginkgo biloba gegen die Entstehung von Demenz geben (7, 22, 41–47).

Die Resultate der GEM-Studie zeigen für Ginkgo biloba keine Wirksamkeit in der Prävention oder Verzögerung des Auftretens der absoluten Anzahl von Demenz bei Probanden über 75 Jahren. Ginkgo biloba hat ebenso wenig einen Einfluss auf das Risiko der Entstehung von Alzheimer in dieser Altersgruppe.

Die höhere Rate von Alzheimer bei Probanden in der Verumgruppe mit einer CVD bei Baseline ist unerklärlich, sollte mit Vorsicht aufgefasst und weiter abgeklärt werden. Ebenso verhält es sich mit der Anzahl der hämorrhagischen Schlaganfälle in der Verumgruppe.

Nach dem Wissen der Autoren der GEM-Studie ist diese die umfassendste und die erste adäquat gepowerte, randomisierte klinische Studie, die die präventive Wirkung von Ginkgo biloba auf die Demenzinzidenz überprüfte. Die GEM-Studie wurde bewusst mit einer Population mit einem al-

tersbedingten, erhöhten Demenzrisiko durchgeführt.

Besonders aussagekräftig ist die GEM-Studie wegen ihrer grossen Probandenzahl und dem sorgfältigen Studiendesign, gemäss dem auch verschiedene unabhängige Expertengremien die ermittelten Resultate überprüften.

Eine mögliche Einschränkung der Studie liefert die Tatsache, dass die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Hirnveränderungen bis zum klinischen Befund einer Demenz bekannterweise lang ist und deshalb eine positive oder negative Wirkung von Ginkgo biloba viele Jahre braucht, bis sie sichtbar wird. Deshalb sind weitere Studien zur Überprüfung der Gehirnfunktion und Pathologie geplant, bei denen bei einem Teil der Teilnehmer MRI-Untersuchungen vorgenommen werden sollen. Trotz dieser Einschränkung ist die GEM-Studie bei Weitem die längste Präventionsstudie, die mit dieser Art Behandlung durchgeführt wurde.

Zusammenfassung

In der GEM-Studie mit 3069 Probanden mit normalen kognitiven Funktionen oder milden Störungen zeigt Ginkgo biloba gegenüber Plazebogruppen keinen Vorteil für die Verminderung von Demenz jeder Genese oder für Alzheimer. ◆

Anschrift des Autors
Dr. Christoph Bachmann
Hirschmattstrasse 46
6003 Luzern
c.a.bachmann@bluewin.ch

Anschrift für Korrespondenz
Steven T. Dekokt, MD
University of Virginia, School of Medicine
PO Box 800793, Charlottesville, VA 22908
(dekosky@virginia.edu)

Literaturreferenzen:

Aus Gründen einer besseren Übersichtlichkeit wird hier die gesamte Literaturliste der GEM-Studie aufgeführt, also auch Referenzen, die in der Zusammenfassung nicht erwähnt werden.

1. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health.* 1998; 88(9): 1337–1342.
2. Aguero-Torres H, Fratiglioni L, Guo Z, Viitanen M, von Strauss E, Winblad B. Dementia is the major cause of functional dependence in the elderly: 3-year follow-up data from a population-based study. *Am J Public Health.* 1998; 88(10): 1452–1456.
3. Guralnik JM, Leveille SG, Hirsch R, Ferrucci L, Fried LP. The impact of disability on older women. *J Am Med Womens Assoc.* 1997; 52(3): 113–120.
4. Magsi H, Malloy T. Underrecognition of cognitive impairment in assisted living facilities. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53(2): 295–298.

5. Nutritional Business Journal 2006 Supplement Business Report. San Diego, CA: Penton Media Inc; 2006.
6. Pietri S, Maurelli E, Drieu K, Culcasi M. Cardioprotective and anti-oxidant effects of the terpenoid constituents of Ginkgo biloba extract (EGb 761). *J Mol Cell Cardiol.* 1997; 29(2): 733–742.
7. Luo Y, Smith JV, Paramasivam V, et al. Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb761. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99(19): 12197–12202.
8. Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 1998; 55(11): 1409–1415.
9. Birks J, Grimley EV, Van DM. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (4): CD003120.
10. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia: North American EGb Study Group. *JAMA.* 1997; 278(16): 1327–1332.
11. Schneider LS, DeKosky ST, Farlow MR, Tariot PN, Hörr R, Kieser M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of two doses of Ginkgo biloba extract in dementia of the Alzheimer's type. *Curr Alzheimer Res.* 2005; 2(5): 541–551.
12. McCarney R, Fisher P, Iliffe S, et al. Ginkgo biloba for mild to moderate dementia in a community setting: a pragmatic, randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial [published online June 9, 2008]. *Int J Geriatr Psychiatry.* 10.1002/gps.2055.
13. Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, Wierich W, Hörr R. Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry.* 1996; 29(2): 47–56.
14. Dodge HH, Zitzelberger T, Oken BS, Howieson D, Kaye J. A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline. *Neurology.* 2008; 70(19 pt 2): 1809–1817.
15. Vellas B, Andrieu S, Ousset PJ, Ouzid M, Mathieux-Fortunet H. The GuidAge study: methodological issues: a 5-year double-blind randomized trial of the efficacy of EGb 761 for prevention of Alzheimer disease in patients over 70 with a memory complaint. *Neurology.* 2006; 67(9)(suppl 3): S6–S11.
16. DeKosky ST, Fitzpatrick A, Ives DG, et al. The Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) study: design and baseline data of a randomized trial of Ginkgo biloba extract in prevention of dementia. *Contemp Clin Trials.* 2006; 27(3): 238–253.
17. Fitzpatrick AL, Fried LP, Williamson J, et al. Recruitment of the elderly into a pharmacologic prevention trial: the Ginkgo Evaluation of Memory Study experience. *Contemp Clin Trials.* 2006; 27(6): 541–553.
18. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
19. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 1993; 43(11): 2412–2414.
20. Snitz BE, Saxon J, Lopez OL, et al. Identifying mild cognitive impairment at baseline in the Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study. *Aging Ment Health.* 2009; 13(2). In press.
21. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment: beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med.* 2004; 256(3): 240–246.
22. Maurer K, Ihl R, Dierks T, Frolich L. Clinical efficacy of Ginkgo biloba special extract EGb 761 in dementia of the Alzheimer type. *J Psychiatr Res.* 1997; 31(6): 645–655.
23. Lopez OL, Kuller LH, Fitzpatrick A, Ives D, Becker JT, Beauchamp N. Evaluation of dementia in the cardiovascular health cognition study. *Neuroepidemiology.* 2003; 22(1): 1–12.
24. Teng EL, Chui HC. The Modified Mini-Mental State (3MS) examination. *J Clin Psychiatry.* 1987; 48(8): 314–318.
25. Mohs RC. The Alzheimer's Disease Assessment Scale. *Int Psychogeriatr.* 1996; 8(2): 195–203.
26. Becker JT, Boller F, Saxton J, Gonigle-Gibson KL. Normal rates of forgetting of verbal and non-verbal material in Alzheimer's disease. *Cortex.* 1987; 23(1): 59–72.
27. Delis DC. *California Verbal Learning Test.* New York, NY: Psychological Corp; 1987.
28. Grober E, Sliwinski M. Development and validation of a model for estimating premorbid verbal intelligence in the elderly. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1991; 13(6): 933–949.
29. Lopez OL, Becker JT, Jagust WJ, et al. Neuropsychological characteristics of mild cognitive impairment subgroups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77(2): 159–165.
30. Raven JC. *Guide to Using the Coloured Progressive Matrices.* London, England: HK Lewis; 1956.
31. Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol.* 1955; 19(5): 393–394.
32. Saxton J, Ratcliff G, Munro CA, et al. Normative data on the Boston Naming Test and two equivalent 30-item short forms. *Clin Neuropsychol.* 2000; 14(4): 526–534.
33. Spreen O, Strauss E. *A Compendium of Neuropsychological Tests.* New York, NY: Oxford University Press; 1998.
34. Trenerry MR, Crosson B, DeBoe J, Lever WR. *STROOP Neuropsychological Screening Test.* Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1989.
35. Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised.* New York, NY: Psychological Corp; 1988.
36. 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(7): 939–944.
37. Erkinjuntti T. Clinical criteria for vascular dementia: the NINDS-AIREN criteria. *Dementia.* 1994; 5(3–4): 189–192.
38. Rockwood K, Parhad I, Hachinski V, et al. Diagnosis of vascular dementia: Consortium of Canadian Centres for Clinical Cognitive Research consensus statement. *Can J Neurol Sci.* 1994; 21(4): 358–364.
39. Chui HC, Mack W, Jackson JE, et al. Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia: a multicenter study of comparability and interrater reliability. *Arch Neurol.* 2000; 57(2): 191–196.
40. Fleming TR, Harrington D, O'Brien P. Designs for group sequential tests. *Control Clin Trials.* 1984; 5(4): 348–361.
41. Auguet M, DeFeudis FV, Clostre F. Effects of Ginkgo biloba on arterial smooth muscle responses to vasoactive stimuli. *Gen Pharmacol.* 1982; 13(2): 169–171.
42. Bastianetto S, Ramassamy C, Dore S, Christen Y, Poirier J, Quirion R. The Ginkgo biloba extract (EGb 761) protects hippocampal neurons against cell death induced by beta-amyloid. *Eur J Neurosci.* 2000; 12(6): 1882–1890.
43. Brunetti L, Orlando G, Menghini L, Ferrante C, Chivavoli A, Vacca M. Ginkgo biloba leaf extract reverses amyloid beta-peptide-induced isoprostane production in rat brain in vitro. *Planta Med.* 2006; 72(14): 1296–1299.
44. Chen X, Salwinski S, Lee TJ. Extracts of Ginkgo biloba and ginsenosides exert cerebral vasorelaxation via a nitric oxide pathway. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1997; 24(12): 958–959.
45. Kawas CH, Brookmeyer R. Aging and the public health effects of dementia. *N Engl J Med.* 2001; 344(15): 1160–1161.
46. Mahady GB. Ginkgo biloba for the prevention and treatment of cardiovascular disease: a review of the literature. *J Cardiovasc Nurs.* 2002; 16(4): 21–32.
47. Marcocci L, Maguire JJ, Droy-Lefaix MT, Packer L. The nitric oxide-scavenging properties of Ginkgo biloba extract EGb 761. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994; 201(2): 748–755.
48. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA.* 1991; 265(24): 3255–3264.
49. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002; 288(23): 2981–2997.