

Möglichkeiten der Prävention von Demenzerkrankungen

Ein «Goldstandard» existiert nicht, vielmehr gibt es unterschiedliche Zugangswege und Behandlungsebenen

Henning Wormstall und Christoph Laske

Mit der stetigen Zunahme der Lebenserwartung steigt nicht nur die Anzahl der Demenzerkrankungen, sondern – angesichts der damit verbundenen enormen Kosten – auch die Notwendigkeit vorbeugender Massnahmen. Diese können auf medikamentöser und/oder auf nichtmedikamentöser Ebene erfolgen. Doch welche Massnahmen sind sinnvoll und welche nicht? Folgender Artikel soll diese Fragestellungen nach derzeitigem Wissenstand beleuchten.

Einführung

Demenzerkrankungen haben in der Bevölkerung mittlerweile einen hohen Bekanntheitsgrad, sodass es nicht verwunderlich ist, dass sowohl in der medizinischen Literatur als auch in den Medien der Name Alzheimer neben Parkinson zum häufigsten medizinischen Eigennamen geworden ist. Dies hat auch zur Folge, dass Ärzte immer häufiger mit der Frage nach präventiven Möglichkeiten konfrontiert werden. Auch wenn es derzeit noch keinen «Königsweg» zur Präven-

tion gibt, sollte doch angesichts der hohen Kosten und der noch begrenzten Möglichkeiten in der Behandlung von progredienten Demenzerkrankungen ein besonderes Augenmerk auf präventive Massnahmen mit entsprechender Aufklärung der Patienten liegen.

Wie in *Abbildung 1* dargestellt, hat das wissenschaftliche Interesse auf dem Gebiet der Demenzprävention in den letzten Jahrzehnten stetig zugenommen (10). Im Kontext mit der bekannten demografischen Entwicklung aller westlichen Industrieländer ist das

Alter der nicht zu beeinflussende Hauptrisikofaktor. So steigt die Prävalenz demenzieller Erkrankungen kontinuierlich von etwa 1,5 Prozent in der Gruppe der 65- bis 69-Jährigen auf etwa 20 Prozent bei den 85- bis 89-Jährigen an. Trotzdem sollten bereits im mittleren Lebensalter die derzeit bekannten präventiven Möglichkeiten ausgeschöpft werden. Unterschieden werden Massnahmen der primären Prävention, die auf die Verhinderung von Erkrankungen fokussieren, von diagnostischen und therapeutischen Aktivitäten der Sekundär- oder Tertiärprävention, die eine frühzeitige Erkennung und Behandlung von bereits eingetretenen kognitiven Störungen oder somatischen Symptomen zum Ziel haben (*Tabelle 1*).

Auf die Einteilung und Differenzialdiagnostik der Demenzen geht in vorliegendem Heft die Arbeit von Dr. Wolf (S. 41 ff.) näher ein. Am Beispiel der Alzheimer-Erkrankung beleuchtet die *Abbildung 2* die Komplexität der Genese von Demenzerkrankungen. Da das Gebiet der Demenzprävention mittlerweile ein breites Themenspektrum umfasst, soll im nachfolgenden Text trotz gegenseitiger Beeinflussung und Ergänzung zwischen medikamentösen und nichtmedikamentösen Gesichtspunkten unterschieden werden.

Tabelle 1:

Präventionsebenen bei Demenzerkrankungen

Primärprävention	Verhinderung oder Verzögerung einer Neuerkrankung (z.B. Sport oder Gedächtnistraining)
Sekundärprävention	Intervention bei einer manifesten, noch symptomarmen Erkrankung (z.B. Blutdruckeinstellung, Korrektur erhöhter Zuckerwerte, Lipidsenkung)
Tertiärprävention	Abmilderung oder Verlangsamung von psychopathologischen Symptomen (z.B. Gabe von Psychopharmaka oder Antidementiva)

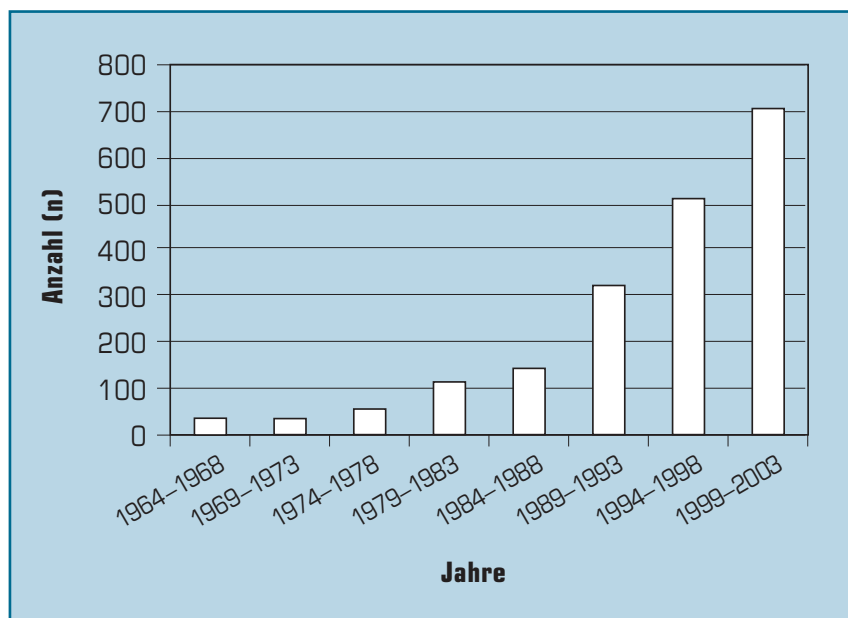


Abbildung 1: Anzahl publizierter Artikel in der MEDLINE zum Thema Demenz und Prävention seit 1964

Medikamentöse Prävention

Antidementiva: Die derzeit gängigen Antidementiva gehören zu den Wirkgruppen der Cholinesterasehemmer (9) beziehungsweise zu den Glutamat-(NMDA-)Antagonisten (17) mit nachgewiesener Wirksamkeit, kognitive Fähigkeiten und die Alltagsaktivitäten zu verbessern sowie die Belastung der pflegenden Angehörigen zu reduzieren. Die Cholinesterasehemmer sind für die Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) zugelassen, die Glutamat-Antagonisten haben eine Zulassung für mittelschwere bis schwere Formen der DAT. Für beide Substanzklassen konnte inzwischen auch eine Wirksamkeit bei der vaskulären Demenz (25) nachgewiesen werden. Weitere Studien sind auch unter versorgungsmedizinischen Aspekten erforderlich, zumal kritische Stimmen laut wurden (1), die trotz signifikanter Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten sozialmedizinische Effekte bezweifeln. Hierzu kontrastierend sind klinische Erfahrungen und Beobachtungen von Altenpflegekräften, die rasche Zustandsverschlechterungen nach Absetzen der Präparate registrierten. Ob ein primärpräventiver Effekt der modernen Antidemen-

tiva und eine Konversion von einer leichtgradigen kognitiven Störung in eine DAT verhindert werden kann, ist nach derzeitigem wissenschaftlichem Stand jedoch noch nicht belegt.

Cholesterinsenker: Statine sind Hemmstoffe des bei der endogenen Bildung von Cholesterin notwendigen Enzyms 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA)-Reduktase und werden weltweit als Cholesterinsenker eingesetzt. Sie verringern das Arteriosklerosierisiko und die Entwicklung von zerebro- und kardiovaskulären Erkrankungen. Neuere Untersuchungen (21) ergaben Hinweise, dass die regelmäßige Einnahme von Statinen das Risiko einer Demenzentwicklung reduzieren kann. Krankheitsspezifisch liegt bei einer regelmässigen Einnahme von Statinen das relative Demenzrisiko für die Alzheimersche Krankheit bei 0,37, bezüglich einer vaskulären Demenz bei 0,25. Auch bei bereits diagnostizierter Demenz konnten sekundär präventive Effekte aufgrund einer verminderten Produktion von Amyloid-Plaques festgestellt werden.

Antihypertensiva: Sowohl bei kardiovaskulären Erkrankungen als auch bei Demenzerkrankungen hat der Blutdruck einen hohen Stellenwert. Eine schwedische Longitudinalstudie

(22) fand bei älteren Alzheimer-Patienten, dass diese 10 bis 15 Jahre vor Krankheitsbeginn zunächst hypertensive Blutdruckwerte aufwiesen, jedoch 1 bis 2 Jahre vor Manifestation der DAT normale oder hypotensive Blutdruckwerte im Vergleich zu einer nichtdementen Vergleichsgruppe erkennen liessen. Hieraus wurde gefolgert, dass erhöhte Blutdruckwerte in der Vorgeschichte mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert sind und der Blutdruckabfall unmittelbar vor dem Demenz-Krankheitsbeginn als Folgeerscheinung der bereits eingetretenen zerebralen Veränderungen zu interpretieren sei. Nachfolgend durchgeführte Therapiestudien bestätigten dann diese Annahme auch für vaskuläre Demenzformen. Bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie reduziert eine frühzeitig begonnene effektive antihypertensive Therapie die Inzidenz, Prävalenz und Verlaufsgeschwindigkeit einer Demenz (5). Pathophysiologisch scheint der präventive Effekt der Antihypertensiva auf einer Reduktion vaskulärer Läsionen zu beruhen, wobei Gefässveränderungen sowohl bei der vaskulären Demenz als auch der DAT in unterschiedlichem Ausmass nachweisbar sind.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAP): Bei Kenntnis einer Beteiligung des Immunsystems an der Pathogenese und dem Verlauf der DAT wurden epidemiologische Studien zum therapeutischen und präventiven Einfluss von nichtsteroidalen Antiphlogistika bei Demenzerkrankungen durchgeführt. Hierbei konnte bei einer mindestens dreijährigen Behandlung mit NSAP ein relatives Risiko von 0,54 für die DAT gefunden werden. Ein vergleichbarer Effekt auf die Entwicklung einer vaskulären Demenz konnte hingegen nicht beobachtet werden (7). Dies spricht dafür, dass die protektive Wirkung der NSAP über die alleinige Verhinderung von zerebrovaskulären Läsionen hinausgeht und die antiinflammatorische Wirkung im Vordergrund steht. Der prophylaktische Effekt bezüglich der DAT korreliert mit einer zunehmenden Einnahmedauer,

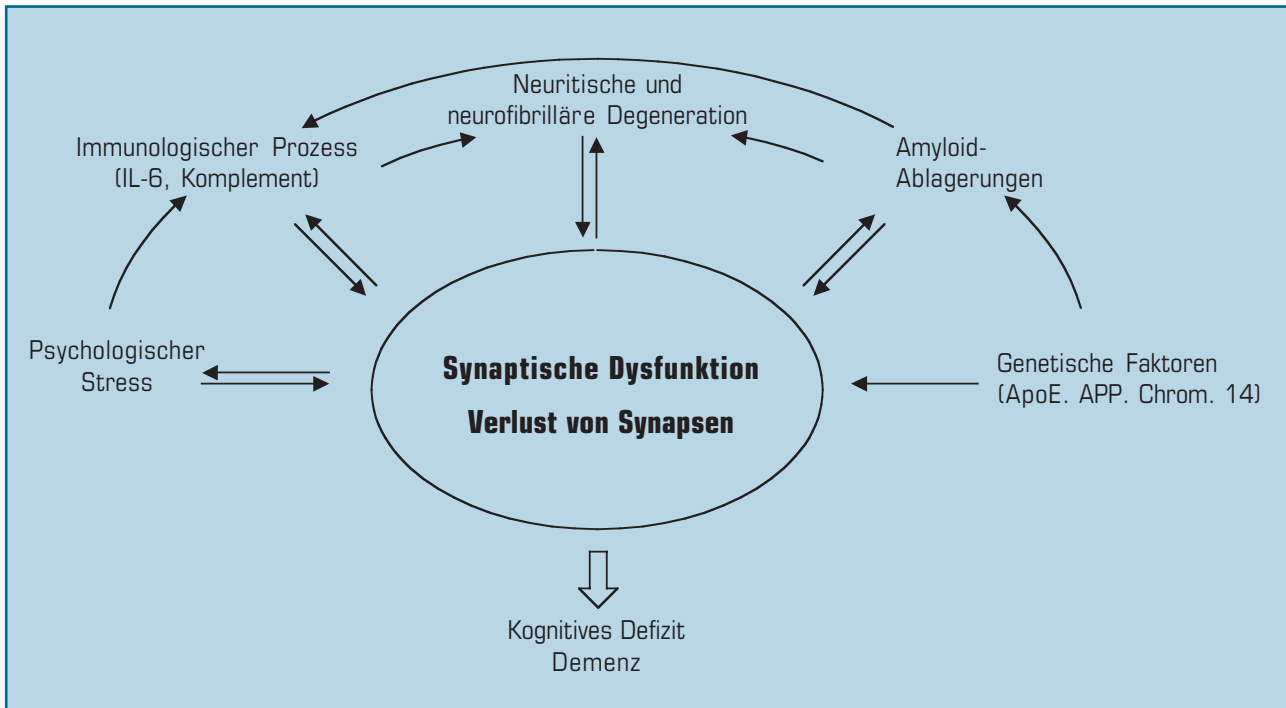


Abbildung 2: Hypothetisches integriertes Modell pathologisch relevanter Faktoren der Alzheimer-Demenz

ohne dass ein sicherer Zusammenhang mit der Dosishöhe nachgewiesen werden konnte (2).

Hormontherapie: In mehreren Fallkontrollstudien konnte seit 1990 eine 30- bis 60-prozentige Verringerung des Alzheimer-Risikos bei Frauen nach postmenopausaler Einnahme von Östrogenen demonstriert werden. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Hormoneinnahme und der Dauer der Einnahme fand sich bei einer Einnahme von sechs Monaten bis über zehn Jahre für die DAT ein relatives Risiko von bis 0,42 (12). Bei dem in der Gynäkologie üblichen kombinierten Einsatz von Östrogenen mit Gestagenen belegt die Women's Health Initiative Memory Study (20) anhand einer Kohortenstudie mit über 4000 älteren Frauen, dass bereits ein Jahr nach Studienaufnahme das allgemeine Demenzrisiko zweifach erhöht war. Zusätzlich fand sich eine Häufung von Herzerkrankungen, Lungenembolien, Schlaganfällen oder Brustkrebs. Auch im Studienarm mit ausschliesslicher Östrogen-Therapie fand sich ein erhöhtes Schlaganfallrisiko, sodass gefolgert werden musste, dass eine

Hormontherapie unter dem Gesichtspunkt einer Demenzprävention nicht zu empfehlen ist.

Nichtmedikamentöse Massnahmen

Reduktion von Übergewicht: In einer fast zwei Jahrzehnte dauernden Längzeitstudie (6) wurde deutlich, dass Übergewicht bei Frauen im fortgeschrittenen Alter einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz (insbesondere einer DAT) darstellt. Dabei erhöht sich das DAT-Risiko im Alter von über 70 Jahren um 36 Prozent pro Zunahme um eine BMI-Einheit. Unter frühpräventiven Gesichtspunkten sollte diesbezüglich nicht unerwähnt bleiben, dass heutzutage schon ein Viertel aller Kinder übergewichtig ist (Computergeneration), was für die Zukunft nicht unerhebliche Auswirkungen haben dürfte.

Körperliche Aktivität: Regelmässige körperliche Betätigung ist mit einer geringeren Inzidenz für unterschiedliche Demenzerkrankungen (11) (relatives Risiko 0,65) verbunden. Dieser protektive Effekt zeigt sich besonders bei Frauen, nimmt mit dem Grad körperlicher Aktivität zu und könnte unter

Umständen auf einer Abnahme des Blutdrucks und der Serumlipide beruhen. Zusätzlich dient eine körperliche Aktivität der Prävention der oben genannten Adipositas.

Intelligenz und Ausbildung: Intelligenz und berufliche Qualifikation im frühen Erwachsenenalter stellen einen prädiktiven Wert für den späteren kognitiven Status dar. Einschränkend bleibt zu bemerken, dass Personen mit höherer Bildung ihre kognitiven Defizite besser kompensieren und testpsychologische Fragen besser bewältigen können. Dass Personen mit niedrigerem Ausbildungsniveau häufiger vaskuläre Demenzerkrankungen im höheren Alter erleiden, könnte auf ein weniger ausgeprägtes Gesundheitsbewusstsein zurückgeführt werden.

Kognitive Trainingsprogramme: Im Rahmen der SIMA-Studie (16) wurde in unterschiedlichen Studienarmen der Effekt von Gedächtnistraining, körperlichem Training und der gegenseitigen Beeinflussung untersucht. Am besten schnitt die Kombinationsgruppe ab, bei der eindeutige Hinweise dafür gefunden wurden, dass sie eine deutliche Überlegenheit gegenüber der

Tabelle 2:

Präventive Massnahmen bei demenziellen Erkrankungen

Methoden	Wirksamkeit bei manifester Demenz	Präventive Effekte	Nebenwirkungen
medikamentös			
Cholinesterasehemmer/Memantin	+	?	kardial, Asthma, gastrointestinal
Östrogene	0	+	Karzinomrisiko, Embolie
Cholesterinsenker	(+)	+	gastrointestinal, Kopfschmerz, Myopathie
Antihypertensiva (Diuretika)	0	+	Embolie, Elektrolyte
Nichtsteroidale Antiphlogistika	(+)	+/0	Ulcus ventriculi
Impfung	?	?	Enzephalitis
nichtmedikamentös			
Körperliche Aktivitäten	(+)	+	
Antioxidanzien (Vitamin E + C)	0	+/0	
Alkohol	0	+	äthyltoxische Nebenwirkungen
Kaffee	0	+	
Gedächtnistraining	(+)	+	
Ausbildung	0	+	

+ = wirksam, (+) = fraglich wirksam, ? = Wirkeffekte noch unklar, 0 = kein Effekt belegt

untrainierten Gruppe beziehungsweise Teilnehmern mit Einzelkomponenten zeigte und deshalb als signifikant präventiv eingestuft werden darf.

Soziale Kontakte: Bei fehlenden oder unbefriedigenden sozialen Kontakten ist ein graduell anwachsendes Demenzrisiko zu erkennen. Der Nutzen sozialer Kontakte wird durch eine emotionale und intellektuelle Stimulierung sowie praktische Unterstützungsmassnahmen erklärt, durch die kognitive Defizite verlangsamt oder kompensiert werden.

Vitamin E und Vitamin C: Die Einnahme von Antioxidanzien soll die im Übermass neurotoxisch wirkenden freien Radikalen im Körper abfangen. Als Antioxidanzien dienen überwiegend Vitamine und Spurenelemente. Engelhard et al. (3) kamen mit ihrer über sechs Jahre dauernden prospektiven epidemiologischen Verlaufsstudie mit über 5000 Personen zu dem Ergebnis, dass die Einnahme von Vitamin E und C mit einem verminderten DAT-Risiko assoziiert ist (relatives Risiko 0,82). Hierzu kontrastierend konnte die Untersuchung von Luchsinger et al. jedoch diesen protektiven

Effekt nicht bestätigen (14). Auch die Autoren der «Cache County Study» (24) sahen Wirkeffekte einer kombinierten Einnahme von Vitamin E und C, wobei die Einnahme von Multivitaminpräparaten oder nur eines der beiden Vitamine zu keiner signifikanten Risikoreduktion führte.

Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure: Patienten mit erniedrigtem B₁₂- oder Folsäureserumspiegel haben ein doppelt so hohes Risiko bezüglich der Entwicklung einer DAT, wobei vermutet wird, dass diese Auswirkungen auf dem hierbei nachgewiesenen erhöhten Homocystein-Serumspiegel beruhen. In einer prospektiven Kohortenstudie mit mehr als 1000 älteren Probanden wurde ein um 40 Prozent erhöhtes Demenzrisiko bei einem Homocystein-Anstieg festgestellt. Die Risikoerhöhung liess sich sowohl für vaskuläre als auch degenerative Demenzformen nachweisen (19). Trotz dieser Hinweise ist die derzeitige Datenlage noch zu dünn, um generell einen protektiven Einsatz dieser Vitamine zu empfehlen (8).

Alkohol und Kaffee: Diese «Genussgifte» scheinen, spärlich konsumiert, neuroprotektive Wirkungen zu haben.

Maia et al. (15) sowie Lindsay et al. (15) beschrieben in ihren jeweils mehrjährigen prospektiven Studien, dass regelmässiger Kaffeekonsum mit einem signifikant niedrigeren DAT-Risiko verbunden ist.

In der prospektiven Rotterdam-Studie (18) mit knapp 8000 Personen fand sich für leichten bis mässigen Alkoholkonsum ein signifikant protektiver Effekt bezüglich jeder Art von Demenz. Entgegen früheren Meinungen, dass insbesondere Rotwein präventive Auswirkungen habe, wurde hier den unterschiedlichen Getränkearten keine spezifische Rolle zugeschrieben. Die aufgeführten positiven Ergebnisse sollten allerdings nicht die äthyltoxischen Folgeerkrankungen (Polyneuropathie, Hepatopathie, Enzephalopathie, Impotenz oder Ösophagusvarizen) vergessen lassen.

Resümee

Bei dem Terminus Demenz handelt es sich um einen noch unspezifischen Oberbegriff, vergleichbar mit Fieber, Kopfschmerzen oder Bauchbeschwerden, der einer weiteren differenzialdiagnostischen Abklärung bedarf. Hier-

mit vergleichbar gibt es auch im Vorfeld von kognitiven Erkrankungen nicht «die» präventive Massnahme, sondern unterschiedliche Zugangswege und Behandlungsebenen. Bei der Diskussion der ausgewählten Studien wurden im Hinblick auf eine Primär- und Sekundärprävention differenzierte Ergebnisse deutlich (Tabelle 2). Es konnten Nachweise gefunden werden, dass die modernen Antidementiva aus der Wirkgruppe der Cholinesterasehemmer und der Glutamat-Antagonisten sowohl neurodegenerative als auch vaskuläre Krankheitsprozesse verlangsamen, primärpräventive Effekte konnten bisher jedoch noch nicht eindeutig nachgewiesen werden. Der Langzeiteinsatz von NSAP, Östrogen, Lipidsenkern und Antihypertensiva zeigte signifikante Hinweise auf ein vermindertes Erkrankungsrisiko, insbesondere für eine Demenz vom Alzheimer-Typ.

Demenzprophylaktische Auswirkungen fanden sich auch für einen leichten bis mässigen Alkoholkonsum, Kaffeegenuss, regelmässige körperliche und geistige Aktivität sowie ausreichende soziale Kontakte. Die prophylaktische Einnahme von Vitaminen zur Demenzprävention kann nach der derzeitigen Datenlage noch nicht generell empfohlen werden.

Die Kehrseite der Medaille liegt jedoch im Nebenwirkungsrisiko dieser Massnahmen und erfordert eine äusserst kritische Indikationsstellung. So ist an möglichen Nebenwirkungen zum Beispiel bei den NSAP das erhöhte Ulkusrisiko, bei der Hormonsubstitution ein erhöhtes Krebs- und Thromboserisiko zu nennen. Auch der regelmässige Alkoholkonsum hat seinen Pferdefuss in Form von nicht unerheblichen Folgeerkrankungen. Abschliessend bleibt festzuhalten, dass präventive Massnahmen der Demenz grosse Überschneidungsbereiche mit der Prävention von internistischen Krankheitsbildern (Herz-Kreislauf-Erkrankungen) aufweisen. ■



PD Dr. med. Henning Wormstall
Psychiatriezentrum Breitenau
Breitenaustrasse 124
8200 Schaffhausen



Dr. med. Christoph Laske
Universitätsklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie Tübingen
Oslanderstrasse 24
D-72070 Tübingen

Literatur:

- AD2000 Collaborative Group (2004): Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 363: 2105-2115.
- Broe GA, Grayson DA, Creasey HM et al. (2000): Anti-inflammatory drugs protect against Alzheimer disease at low doses. *Arch Neurol* 57: 1586-1591.
- Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Wittteman JCM, Breteler MMB (2002): Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 287 (24): 3223-3229.
- Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, Maytan M, Winblad B (2000): Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 355 (9212): 1315-1319.
- Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L, Fastbom J, Winblad B, Viitanen M (1999): Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. *Arch Neurol* 56 (8): 991-996.
- Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Stehen B, Skoog I (2003): An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 163 (13): 1524-1528.
- in't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Launer LJ, van Duijn CM, Stijn T, Breteler MM, Stricker BH (2001): Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 345 (21): 1515-1521.
- Josten E (2001): Homocysteine, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Clin Chem Lab Med* 39 (8): 717-720.
- Lancot KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, Einarson TR (2003): Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 169 (6): 557-564.
- Laske C, Morawetz C, Buchkremer G, Wormstall G (2005): Präventive Massnahmen bei demenziellen Erkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt* 102 (20): 1210-1216.
- Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K (2001): Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 58 (3): 498-504.
- LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD (2001): Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *J American Medical Association* 285 (11): 1489-1499.
- Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hebert R, Helliwell B, Hill GB, McDowell I (2002): Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 156 (5): 445-453.
- Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R (2003): Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Archives of neurology* 60 (2): 203-208.
- Maia L and de Mendonca A (2002): Does coffeine intake protect from Alzheimer's disease? *Eur J Neurol* 9 (4): 377-382.
- Oswald WD, Hagen B, Rupperecht R (2001): Die SIMA-Studie: Training des Gedächtnisses und der Psychomotorik im Alter. In: Klauer KJ (Hrsg.) *Handbuch kognitives Training*. Hofgrefe, Göttingen, 467-490.
- Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ (2003): Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 348: 1333-1341.
- Ruitenberg A, van Swieten JC, Wittteman JC, Mehta KM, van Duijn CM, Hofman A, Breteler MM (2002): Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet* 359 (9303): 281-286.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA (2002): Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 346 (7): 476-483.
- Shumaker SA, Loggalt C, Rapp SR et al. (2003): Estrogen plus Progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: a randomised controlled trial. *J Am Med Ass* 289: 2651-2662.
- Simons M, Schwärzler F, Lütjohann D, v. Bergmann K, Beyreuther K, Dichgans J, Wormstall H, Hartmann T, Schulz JB (2002): Treatment with Simvastatin in Normocholesterolemic Patients with Alzheimer's Disease: A 26-Week Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Trial. *Annals of Neurology* 52 (3): 346-350.
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A (1996): 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 347 (9009): 1141-1145.
- Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubmann K, Mintzer J, Kertesz A, Pratt RD (2003): Donepezil in vascular dementia: A randomised, placebo-controlled study. *Neurology* 61 (4): 479-486.
- Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, Stone SV, Gustafson D, Tschanz JT, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC (2004): Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol* 61 (1): 82-88.