

Zusammenfassung

Einfluss von Acetylcholinesterase-Inhibitoren auf neuropsychologische Leistungen von Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ

Für die medikamentöse Behandlung der leicht- bis mittelgradigen Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) sind in Deutschland und anderen Staaten Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI) zugelassen. Sie gelten momentan als optimale, symptomatische evidenzbasierte Medikation der DAT. Die klinische Relevanz ihrer mittleren Effekte auf kognitive, behaviorale und alltagsrelevante Merkmale sowie ihr Nutzen sind jedoch umstritten. Bisher fehlen naturalistische Studien zur differenzierten Erfassung der AChEI-Wirkungen auf neuropsychologische Merkmale und zur Identifizierung möglicher Prädiktoren des Therapieerfolgs.

In der vorliegenden Dissertation wurden die Veränderungen aller für leicht- bis mittelgradige DAT relevanten neuropsychologischen Funktionen vor und unter ca. viermonatiger *de novo* AChEI-Medikation untersucht, d. h. Sprachfunktionen und sprachassoziierte Leistungen, visuell-perzeptive, visuo-konstruktive Funktionen, Praxie, Aufmerksamkeits-, Immediat-, Neu- und Altgedächtnis-Funktionen, semantisches Wissen, Flüssigkeitsleistungen und Umstellungsfähigkeit, Konzeptbildung und Planung. Es wurde dazu eine nicht industrieabhängige, nicht verblindete und aus ethischen Gründen nicht kontrollierte Längsschnitt-Beobachtungsstudie im ambulanten klinischen Setting mit einer anfallenden Gruppe von 55 Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher DAT durchgeführt. Anders als in vergleichbaren Studien wurde die Größe des jeweiligen Effekts errechnet und seine klinische Relevanz anhand eines *a priori* definierten Mindesteffekts bestimmt; außerdem wurde bei der Untersuchung der AChEI-Effekte zwischen unauffälligen und beeinträchtigten neuropsychologischen Leistungen sowie leichter und mittelschwerer DAT unterschieden. Weiterhin wurden Zusammenhänge von neuropsychologischen, behavioralen und alltagsrelevanten Veränderungen sowie Veränderungen in der Belastung der Bezugsperson erhoben und anhand *a priori* definierter Therapieerfolgskriterien untersucht, welche DAT-Patienten besonders von der AChEI-Gabe profitieren.

Die neuropsychologischen Leistungen waren konstant oder zeigten kleine Effekte unter AChEI-Erstmedikation, welche *a priori* als klinisch nicht relevant definiert wurden. Klinisch signifikant gebessert war nur die selektive Aufmerksamkeit und klinisch signifikant verschlechtert nur das verbale KZG. Bei Beachtung von unauffälligen und beeinträchtigten neuropsychologischen Leistungen bzw. leicht- und mittelgradiger DAT waren die Veränderungen akzentuierter: Beeinträchtigte Patienten verbesserten sich eher in neuropsychologischen Leistungen unter AChEI-Erstmedikation, während unauffällige Patienten sich größtenteils verschlechterten; Regression zur Mitte konnte jedoch in den meisten Fällen als Grundlage der Effekte nicht ausgeschlossen werden. Es zeigten sich angesichts der Vielzahl untersuchter Merkmale wenige Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen und anderen Veränderungen sowie Unterschiede und Prädiktoren des Therapieerfolgs. Determinierend für die Prädiktion des Therapieerfolgs schien durchgängig der Ausgangswert zur Baseline-Untersuchung der zu prädictierenden Leistung zu sein, was in bisherigen Studien zu wenig beachtet wurde. Die Ergebnisse wurden mit anderen Untersuchungen verglichen; es wurden mögliche Medikamenten-Wirkungen und Alternativen zur Identifikation von profitierenden DAT-Patienten unter AChEI-Medikation diskutiert.

Abstract

Effects of acetylcholine esterase inhibitors on neuropsychological functions of patients with dementia of the Alzheimer type

In Germany and other countries acetylcholine esterase inhibitors (AChEI) are approved for treatment of mild to moderate dementia of the Alzheimer type (DAT). At the moment they are considered as optimal, symptomatic, evidence-based drug treatment for DAT. The clinical significance of the moderate effects of AChEI on cognitive and psychiatric functions and activities of daily living as well as their benefit remain however controversial. Until now clinical trials in a more naturalistic setting which evaluate differential effects of AChEI on neuropsychological variables and identify possible predictors of treatment response are missing.

In the dissertation at hand changes of every neuropsychological function relevant for mild to moderate DAT were examined before and after four month *de novo* treatment with AChEI, in particular language and language-associated functions, visual perception, visuo-constructive functions, praxia, attention, short-term memory, learning, remote memory, semantical knowledge, fluency, task-switching, conceptual thinking and planning. Because of ethical reasons the study design was non-industry financed, non-blinded and non-controlled. It was a longitudinal observation study in an out-patient setting of a group of 55 patients with mild to moderate possible or probable DAT. Unlike other studies the magnitude of each effect was calculated and its clinical relevance was determined by means of *a priori* defined minimum effects. In addition distinctions were drawn between unimpaired and impaired neuropsychological functions as well as mild and moderate DAT when determining the effects of AChEI. Furthermore correlations between neuropsychological and psychiatric changes and changes in activities of daily living as well as changes in caregiver burden were examined. At last, individual profits of treatment with AChEI were analyzed on the basis of *a priori* defined criteria for treatment response.

Neuropsychological functions under treatment with AChEI were unchanged or changes were small; this was *a priori* defined as not clinically relevant. Clinical significant effects were only observed in functions of selective attention which improved and in verbal short-term memory which declined. When taking into account unimpaired and impaired neuropsychological functions as well as mild and moderate DAT, neuropsychological changes were more pronounced: Impaired patients rather improved while unimpaired patients largely deteriorated under treatment with AChEI. However, regression to the mean was not ruled out as a possible source of effects. In light of the multitude of variables examined the correlations between neuropsychological and other changes as well as differences and predictors of treatment response were few. The determining variable for prediction of treatment response seemed to be only the baseline value of the function to predict; this was insufficiently considered in previous studies. The outcomes are compared to similar studies. Possible effects of treatment with AChEI on DAT and options to identify treatment responders are discussed.