

**Einfluss von Acetylcholinesterase-Inhibitoren auf neuro-
psychologische Leistungen von Patienten mit Demenz vom
Alzheimer-Typ**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

**doctor rerum naturalium
(Dr. rer. nat.)**

genehmigt durch die Fakultät für Naturwissenschaften
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

von Diplom-Psychologin, Diplom-Psychogerontologin Simone Andrea WOLF

geb. am 26. Januar 1976 in Nürnberg

Gutachter:

Prof. Dr. med. Claus-Werner WALLESCH

Prof. Dr. med. Adrian DANEK

postalisch eingereicht zum 05. Mai 2010

verteidigt am 21. Januar 2011

Erklärung

Ich versichere hiermit, dass ich die Promotionsordnung gelesen und anerkannt habe. Bisher habe ich an keiner anderen Universität oder Hochschule ein Promotionsgesuch gestellt oder ein Promotionsverfahren eröffnet. Ich habe die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und dabei keine anderen Hilfsmittel als die im Literaturverzeichnis genannten benutzt. Alle aus den Quellen der Literatur wörtlich oder sinngemäß entnommene Stellen habe ich als solche kenntlich gemacht und die Fundstellen einzeln nachgewiesen. Die eingereichte Arbeit hat noch keiner anderen Hochschule oder Universität als Dissertation vorgelegen.

Simone Andrea Wolf

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.

Funded by *Bundesministerium für Bildung und Forschung* (Registration-Number: 01ZZ0407) and *Land Sachsen-Anhalt*.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Vorwort	1
2 Einführung	2
3 Theoretischer Hintergrund	4
3.1 Krankheitsbild der Demenz vom Alzheimer-Typ	4
3.1.1 Epidemiologie der Demenz vom Alzheimer-Typ	5
3.1.1.1 Prävalenz	5
3.1.1.2 Inzidenz	5
3.1.1.3 Diagnostische Validität epidemiologischer Studien	6
3.1.2 Ätiopathogenese der Demenz vom Alzheimer-Typ	6
3.1.2.1 Genetische Faktoren	6
3.1.2.2 Neuropathologie	7
3.1.2.3 Störung der Neurotransmission	9
3.1.3 Klinisches Bild der Demenz vom Alzheimer-Typ	10
3.1.3.1 Neuropsychologische Symptome im Verlauf	12
3.1.3.1.1 Gedächtnisfunktionen	15
3.1.3.1.2 Semantisches Wissen und semantische Konzeptbildung	17
3.1.3.1.3 Aufmerksamkeitsfunktionen	18
3.1.3.1.4 Exekutivfunktionen	19
3.1.3.1.5 Sprachfunktionen	21
3.1.3.1.6 Sprachassoziierte Funktionen	22
3.1.3.1.7 Perzeptive Funktionen	23
3.1.3.1.8 Visuo-konstruktive Funktionen	24
3.1.3.1.9 Praxie	25
3.1.3.2 Behaviorale Symptome im Verlauf	25
3.1.3.2.1 Antrieb	27
3.1.3.2.2 Stimmung und Affekt	27
3.1.3.2.3 Denken und Wahrnehmung	28
3.1.3.2.4 Erregbarkeit	29
3.1.3.2.5 Irritabilität	29
3.1.3.2.6 Schlaf	30
3.1.3.2.7 Psychomotorik	30
3.1.3.2.8 Verhaltensinhibition	30
3.1.3.2.9 Appetit und Essverhalten	30
3.1.4 Zusammenfassung der Klinik bei Demenz vom Alzheimer-Typ	31
3.1.4.1 Neuropsychologische Leistungen	31
3.1.4.2 Behaviorale Auffälligkeiten	32
3.1.4.3 Alltagsaktivitäten	32
3.1.4.4 Belastung der Bezugsperson	33
3.2 Acetylcholinesterase-Inhibitoren bei Demenz vom Alzheimer-Typ	34
3.2.1 Ansatzpunkt der Acetylcholinesterase-Inhibitoren	35
3.2.2 Besonderheiten Klinischer Studien bei Demenz vom Alzheimer-Typ	36
3.2.3 Wirksamkeitsnachweise der Acetylcholinesterase-Inhibitoren	37
3.2.3.1 Donepezil	37
3.2.3.1.1 Wirksamkeitsstudien bei Donepezil	38
3.2.3.1.2 Beobachtungsstudien bei Donepezil	39
3.2.3.1.3 Responderanalysen bei Donepezil	44

3.2.3.2	Galantamin	47
3.2.3.2.1	Wirksamkeitsstudien bei Galantamin	47
3.2.3.2.2	Beobachtungsstudien bei Galantamin	49
3.2.3.2.3	Responderanalysen bei Galantamin	50
3.2.3.3	Rivastigmin	52
3.2.3.3.1	Wirksamkeitsstudien bei Rivastigmin	52
3.2.3.3.2	Beobachtungsstudien bei Rivastigmin	54
3.2.3.3.3	Responderanalysen bei Rivastigmin	55
3.2.4	Zusammenfassung der Acetylcholinesterase-Inhibitoren-Studien	57
3.2.4.1	Spezifische Effekte auf neuropsychologische Funktionen	58
3.2.4.2	Spezifische Effekte auf Verhaltensauffälligkeiten	59
3.2.4.3	Therapieresponse	60
3.2.4.4	Offene Forschungsfragen	61
4	Fragestellung	64
4.1	Neuropsychologische Veränderungen	65
4.2	Assoziationen von Veränderungen	65
4.3	Prädiktoren der Therapieresponse	66
5	Methoden	67
5.1	Einordnung der vorliegenden Studie	67
5.1.1	Studiendesign	67
5.1.2	Rationale des Studiendesigns	69
5.1.2.1	Einordnung in den Kontext der Medikamentenforschung	69
5.1.2.2	Nachteile des gewählten Studiendesigns	70
5.1.2.3	Kompensation der Nachteile des Studiendesigns	70
5.2	Patientenpopulation und Patientenauslese	71
5.2.1	Patientenrekrutierung	71
5.2.2	Ausschlusskriterien für die Projektanmeldung	73
5.2.3	Patientenselektion	74
5.3	Untersuchungsablauf	76
5.3.1	Voruntersuchung durch den Arzt	77
5.3.2	Demenzabklärung in der Sektion Neuropsychologie	77
5.3.3	Ein- und Aufdosierung des AChEI durch den Arzt	79
5.3.4	AChEI-Therapiekontrolle in der Sektion Neuropsychologie	79
5.4	Eingesetzte Messinstrumente	80
5.4.1	Untersuchung des Patienten	80
5.4.1.1	Prüfung sprachlicher Funktionen	83
5.4.1.1.1	Sprachverständnis	83
5.4.1.1.2	Benennen	84
5.4.1.1.3	Lesefähigkeit	85
5.4.1.1.4	Schreibfähigkeit	86
5.4.1.1.5	Rechenfähigkeit	87
5.4.1.2	Prüfung visuell-perzeptiver Funktionen	87
5.4.1.3	Prüfung visuo-konstruktiver Leistungen	88
5.4.1.3.1	Abzeichnen eines dreidimensionalen Hauses	88
5.4.1.3.2	Zeichnen einer Uhr	89
5.4.1.4	Erfassung der Praxie	90
5.4.1.4.1	Ideomotorische und bukkofaziale Praxie	90
5.4.1.4.2	Ideatorische Praxie	91
5.4.1.5	Prüfung von Aufmerksamkeitsleistungen	91
5.4.1.5.1	Einfachreaktionen	91
5.4.1.5.2	Wahlreaktionen	92
5.4.1.6	Prüfung von Gedächtnisleistungen	93
5.4.1.6.1	Kurzzeitgedächtnisleistungen	93
5.4.1.6.2	Arbeitsgedächtnisleistungen	94
5.4.1.6.3	Neugedächtnisleistungen	95
5.4.1.6.4	Autobiografisches und semantisches Altgedächtnis	98
5.4.1.7	Erfassung der Semantik	99
5.4.1.8	Prüfung von Exekutivfunktionen	100
5.4.1.8.1	Spontane kognitive Flexibilität	100

	5.4.1.8.2 Umstellungsfähigkeit _____	101
	5.4.1.8.3 Konzeptbildungsleistungen _____	101
	5.4.1.8.4 Planungsleistungen _____	102
	5.4.1.9 Screening kognitiver Funktionen _____	103
5.4.2	Befragung der Bezugsperson _____	104
	5.4.2.1 Fremdbeurteilung behavioraler Symptome _____	105
	5.4.2.2 Fremdbeurteilung von Alltagsaktivitäten _____	106
	5.4.2.3 Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Bezugsperson _____	107
	5.4.2.4 Erfassung des Abbaus des kognitiven prämorbidem Leistungsniveaus _____	107
5.4.3	Beurteilungen des Untersuchers _____	108
	5.4.3.1 Fremdbeurteilung der Schwere kognitiver Defizite _____	108
	5.4.3.2 Fremdbeurteilung der Schwere alltagsrelevanter Defizite _____	108
	5.4.3.3 Fremdbeurteilung des Ausmaßes ischämischer Veränderungen _____	108
5.5	Statistische Analysen _____	109
	5.5.1 Analyse von Veränderungen in neuropsychologischen Variablen _____	111
	5.5.2 Analyse von Assoziationen zwischen Veränderungen _____	112
	5.5.3 Analyse von Bedingungen der Therapieresponse _____	112
6	Ergebnisse _____	115
6.1	Beschreibung der analysierten Patientengruppe _____	115
	6.1.1 Patientenfluss _____	115
	6.1.2 Demografische und klinische Merkmale der analysierten Patienten _____	116
	6.1.3 Neuropsychologische Baseline-Werte der analysierten Patienten _____	121
6.2	Veränderungen bei Acetylcholinesterase-Inhibitor-Medikation _____	124
	6.2.1 Merkmale der Acetylcholinesterase-Inhibitor-Erstmedikation _____	124
	6.2.2 Neuropsychologische Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation _____	126
	6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe _____	127
	6.2.2.1.1 Kognitive Leistungssteigerungen der Gesamtgruppe _____	127
	6.2.2.1.2 Zu vernachlässigende neuropsychologische Veränderungen der Gesamtgruppe _____	129
	6.2.2.1.3 Kognitive Leistungsverschlechterungen der Gesamtgruppe _____	132
	6.2.2.2 Vergleich von zur Baseline beeinträchtigten und unauffälligen Patienten _____	134
	6.2.2.2.1 Größe der Veränderungen bei zur Baseline beeinträchtigten Leistungen _____	136
	6.2.2.2.2 Größe der Veränderungen bei zur Baseline unauffälligen Leistungen _____	136
	6.2.2.2.3 Unterschiede von Veränderungen in unauffälligen und beeinträchtigten Leistungen _____	138
	6.2.2.2.4 Einfluss von Regression zur Mitte auf neuropsychologische Veränderungen _____	139
	6.2.2.3 Veränderungen bei leicht- versus mittelgradigem Demenzstadium _____	141
	6.2.2.3.1 Neuropsychologische Veränderungen bei leichtgradig beeinträchtigten Patienten _____	143
	6.2.2.3.2 Neuropsychologische Veränderungen bei mittelgradig beeinträchtigten Patienten _____	146
	6.2.2.3.3 Unterschiede in neuropsychologischen Veränderungen je nach Demenzschwere _____	147
	6.2.2.4 Zeit- und Dosiseffekte der Acetylcholinesterase-Inhibitoren _____	149
	6.2.2.4.1 Assoziationen neuropsychologischer Veränderungen und Einnahmedauer _____	150
	6.2.2.4.2 Assoziationen neuropsychologischer Veränderungen und Medikamentendosis _____	153
	6.2.2.5 Fremdanamnestisch angegebene Veränderungen _____	154
6.3	Variablen-Korrelationen unter Acetylcholinesterase-Inhibitoren _____	155
	6.3.1 Korrelation neuropsychologischer und behavioraler Veränderungen _____	155
	6.3.2 Korrelation neuropsychologischer und Alltags-Veränderungen _____	161
	6.3.3 Korrelation neuropsychologischer Veränderungen und Veränderungen in der Belastung der Bezugsperson _____	163
6.4	Patientenmerkmale bei Therapieresponse _____	165

6.4.1	Respondereinteilungen	165
6.4.2	Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern	167
6.4.2.1	Unterschiede der kognitiven Responder und Nonresponder	168
6.4.2.1.1	Unterschiede in demografischen Variablen nach kognitiver Therapieresponse	168
6.4.2.1.2	Unterschiede in klinischen Variablen nach kognitiver Therapieresponse	168
6.4.2.1.3	Unterschiede in AChEI-Variablen nach kognitiver Therapieresponse	169
6.4.2.1.4	Unterschiede in neuropsychologischen Variablen nach kognitiver Therapieresponse	170
6.4.2.1.5	Unterschiede in behavioralen und ADL-Variablen nach kognitiver Therapieresponse	172
6.4.2.2	Unterschiede der behavioralen Responder und Nonresponder	173
6.4.2.2.1	Unterschiede in demografischen Variablen nach behavioraler Therapieresponse	173
6.4.2.2.2	Unterschiede in klinischen Variablen nach behavioraler Therapieresponse	174
6.4.2.2.3	Unterschiede in AChEI-Variablen nach behavioraler Therapieresponse	175
6.4.2.2.4	Unterschiede in neuropsychologischen Variablen nach behavioraler Therapieresponse	175
6.4.2.2.5	Unterschiede in kognitiven und ADL-Variablen nach behavioraler Therapieresponse	177
6.4.2.3	Unterschiede der Responder und Nonresponder in Alltagsleistungen	178
6.4.2.3.1	Unterschiede in demografischen Variablen nach ADL-Therapieresponse	178
6.4.2.3.2	Unterschiede in klinischen Variablen nach ADL-Therapieresponse	178
6.4.2.3.3	Unterschiede in AChEI-Variablen nach ADL-Therapieresponse	179
6.4.2.3.4	Unterschiede in neuropsychologischen Variablen nach ADL-Therapieresponse	180
6.4.2.3.5	Unterschiede in behavioralen und kognitiven Variablen nach ADL-Therapieresponse	182
6.4.2.4	Unterschiede der Responder in der Belastung der Bezugsperson	183
6.4.2.4.1	Unterschiede in demografischen Variablen nach Therapieresponse der Belastung der Bezugsperson	183
6.4.2.4.2	Unterschiede in klinischen Variablen nach Therapieresponse der Belastung der Bezugsperson	184
6.4.2.4.3	Unterschiede in AChEI-Variablen nach Therapieresponse der Belastung der Bezugsperson	185
6.4.2.4.4	Unterschiede in neuropsychologischen Variablen nach Therapieresponse der Belastung der Bezugsperson	186
6.4.2.4.5	Unterschiede in kognitiven und ADL-Variablen nach Therapieresponse der Belastung der Bezugsperson	188
6.4.3	Prädiktoren der AChEI-Therapieresponse	189
6.4.3.1	Prädiktoren für die globale kognitive Therapieresponse	189
6.4.3.2	Prädiktoren für die behaviorale Therapieresponse	189
6.4.3.3	Prädiktoren für die alltagspraktische Therapieresponse	190
6.4.3.4	Prädiktoren für die Therapieresponse in der Bezugsperson-Belastung	190
6.4.3.5	Prädiktoren für Veränderungen der Reiz-Reaktions-Selektion	190
6.4.3.6	Prädiktoren für Veränderungen des verbalen Kurzzeitgedächtnisses	191
7	Diskussion	193
7.1	Zusammenfassung der Studienergebnisse	193
7.1.1	Zusammenfassung der Patientenmerkmale	193
7.1.1.1	Zusammenfassung demografischer und klinischer Patientenmerkmale	193
7.1.1.2	Zusammenfassung neuropsychologischer Patientenmerkmale	194
7.1.2	Zusammenfassung der neuropsychologischen Veränderungen	194
7.1.2.1	Zusammenfassung der Veränderungen der Gesamtgruppe	195
7.1.2.2	Veränderungen der beeinträchtigten und unauffälligen Patienten	195

7.1.2.3	Veränderungen der leicht und mittelschwer dementen Patienten	196
7.1.2.4	Neuropsychologische Effekte der Einnahmezeit und AChEI-Dosis	196
7.1.2.5	Fremdanamnestisch geschilderte Veränderungen	197
7.1.3	Zusammenhänge von Veränderungen	197
7.1.3.1	Zusammenhänge neuropsychologischer und behavioraler Veränderungen	197
7.1.3.2	Zusammenhänge neuropsychologischer und Alltags-Veränderungen	198
7.1.3.3	Zusammenhänge neuropsychologischer und Bezugsperson-Veränderung	198
7.1.4	Merkmale der Therapieresponse	198
7.1.4.1	Zusammenfassung der Unterschiede in der Therapieresponse	199
7.1.4.2	Zusammenfassung der Prädiktion der Therapieresponse	199
7.2	Einordnung der Ergebnisse in den Forschungsstand	200
7.2.1	Methodische Einschränkungen der Dissertation	200
7.2.1.1	Einschränkungen der internen Validität	201
7.2.1.2	Einschränkungen der externen Validität	202
7.2.1.3	Patientenselektion	202
7.2.2	Diskussion neuropsychologischer Veränderungen der Gesamtgruppe	203
7.2.2.1	Diskussion der Verschlechterungen im verbalen Kurzzeitgedächtnis	205
7.2.2.2	Diskussion der Verbesserungen in der Reiz-Reaktions-Sorgfaltsleistung	205
7.2.2.3	Neurochemische und –anatomische Grundlagen der Veränderungen	207
7.2.3	Diskussion der Veränderungen beeinträchtigter versus unbeeinträchtigter Leistungen	208
7.2.3.1	Im Vergleich zur Literatur eher überlegene Veränderungen	209
7.2.3.2	Im Vergleich zur Literatur eher äquivalente Veränderungen	210
7.2.3.3	Im Vergleich zur Literatur eher unterlegene Veränderungen	210
7.2.4	Diskussion der Veränderungen bei leichter versus mittlerer Demenz	212
7.2.4.1	Veränderungen bei mittelgradiger Demenz im Vergleich zur Literatur	212
7.2.4.2	Veränderungen bei leichtgradiger Demenz im Vergleich zur Literatur	213
7.2.5	Diskussion unveränderter neuropsychologischer Leistungen	214
7.2.5.1	Im Vergleich zur Literatur eher äquivalente Effekte	214
7.2.5.2	Im Vergleich zur Literatur eher unterlegene Effekte	215
7.2.6	Diskussion der Assoziationen von Veränderungen	216
7.2.6.1	Diskussion neuropsychologischer und behavioraler Veränderungen	216
7.2.6.1.1	Diskussion der günstigen Korrelationen mit behavioralen Veränderungen	217
7.2.6.1.2	Diskussion der neutralen Korrelationen mit behavioralen Veränderungen	217
7.2.6.1.3	Diskussion der ungünstigen Korrelationen mit behavioralen Veränderungen	218
7.2.6.2	Diskussion neuropsychologischer und alltagsrelevanter Veränderungen	220
7.2.6.2.1	Diskussion günstiger Korrelationen mit alltagsrelevanten Veränderungen	220
7.2.6.2.2	Diskussion neutraler Korrelationen mit alltagsrelevanten Veränderungen	221
7.2.7	Diskussion der Therapieresponse und ihrer Prädiktoren	221
7.2.7.1	Diskussion der globalen kognitiven Therapieresponse	221
7.2.7.2	Diskussion der behavioralen Therapieresponse	223
7.2.7.3	Diskussion der alltagsrelevanten Therapieresponse	223
7.2.7.4	Diskussion der Therapieresponse in der Belastung der Bezugsperson	224
7.2.7.5	Diskussion der Therapieresponse in der Reiz-Reaktions-Selektion	225
7.2.7.6	Diskussion der Therapieresponse im verbalen Kurzzeitgedächtnis	226
7.3	Beantwortung der Fragestellungen	227
7.3.1	Beantwortung der Frage nach neuropsychologischen Veränderungen	227
7.3.2	Beantwortung der Frage nach Assoziationen von Veränderungen	228
7.3.3	Beantwortung der Frage nach Merkmalen der Therapieresponse	230
7.4	Ausblick	231
8	Literatur	233
9	Anhang	CCLXII

Tabellenverzeichnis

	Seite
3.1 Diagnosekriterien einer DAT_____	11
3.2 Wirksamkeitsstudien von Donepezil bei DAT_____	40 /41
3.3 Beobachtungsstudien von Donepezil bei DAT_____	43
3.4 Wirksamkeit von Galantamin bei DAT_____	48
3.5 Beobachtungsstudien von Galantamin bei DAT_____	51
3.6 Wirksamkeit von Rivastigmin bei DAT_____	53
3.7 Beobachtungsstudien von Rivastigmin bei DAT_____	56
5.1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Anmeldung zum Projekt_____	73
5.2 Demografische Merkmale bei Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher DAT_____	76
5.3 Verwendete Messinstrumente zur BL- und FU-Untersuchung_____	82
5.4 Vergleichswerte Sprachverständnis bei placebo- und unbehandelter DAT_____	84
5.5 Vergleichswerte Benennen bei placebo-, un- oder AChEI-behandelter DAT_____	85
5.6 Vergleichswerte Lesen bei unbehandelter DAT_____	86
5.7 Vergleichswerte Schreiben bei unbehandelter DAT_____	86
5.8 Vergleichswerte Rechnen bei unbehandelter DAT_____	87
5.9 Vergleichswerte visuelle Perzeption bei unbehandelter DAT_____	88
5.10 Vergleichswerte Abzeichnen eines Hauses bei unbehandelter DAT_____	88
5.11 Vergleichswerte Uhrentest bei unbehandelter DAT_____	89
5.12 Vergleichswerte Praxieprüfung bei unbehandelter DAT_____	90
5.13 Vergleichswerte von Einfachwahl-RZ bei AChEI-behandelter DAT_____	92
5.14 Vergleichswerte von Zweifachwahl-RZ bei AChEI-behandelter DAT_____	93
5.15 Vergleichswerte für KZG-Leistungen bei placebo-oder unbehandelter DAT_____	94
5.16 Vergleichswerte verbaler AG-Leistungen bei unbehandelter DAT_____	95
5.17 Neugedächtnisleistungen bei un-, placebo-und AChEI-behandelter DAT_____	97
5.18 Vergleichswerte des Altgedächtnisses bei placebo-und unbehandelter DAT_____	98
5.19 Vergleichswerte Flüssigkeit bei placebo-, un- oder AChEI-behandelter DAT_____	100
5.20 Vergleichswerte der Konzeptbildung bei un- und AChEI-behandelter DAT_____	102
5.21 Vergleichswerte der MMSE bei placebo- und AChEI-behandelter DAT_____	104
5.22 Vergleichswerte des NPI bei placebo- und AChEI-behandelter DAT_____	106
5.23 Cut-off-Werte der neuropsychologischen Variablen_____	110
5.24 Kriterien der Therapieresponse unter AChEI-Erstmedikation_____	114
6.1 Demografische Merkmale der DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontrolle und ohne AChEI oder AChEI-Therapiekontrolle_____	117
6.2 Klinische Merkmale der DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontrolle und ohne AChEI oder AChEI-Therapiekontrolle_____	119
6.3 Begleiterkrankungen und Begleitmedikation der DAT-Patienten_____	120
6.4 BL-Werte der DAT-Patienten mit AChEI und ohne AChEI oder AChEI-Therapiekontrolle_____	122
6.5 AChEI-Medikation der DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontrolle_____	125
6.6 Fremdanamnestisch bemerkte unerwünschte Wirkungen und Zwischenereignisse_____	125
6.7 Neuropsychologische Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation_____	128
6.8 Ausgangswertabhängigkeit neuropsychologischer Veränderungen bei AChEI-Medikation_____	134
6.9 Veränderungen unter AChEI-Medikation bei Berücksichtigung des Ausgangsniveaus_____	137
6.10 Unterschiede in neuropsychologischen Veränderungen je nach Ausgangsniveau_____	139
6.11 BL- und FU-Werte für leicht- und mittelgradige DAT-Patienten_____	142

6.12	Veränderungen unter AChEI-Medikation bei Berücksichtigung der Demenzschwere	145
6.13	Unterschiede in neuropsychologischen Veränderungen nach Demenzschwere	148
6.14	Korrelationen neuropsychologischer Veränderungen mit AChEI-Einnahmezeit und -Dosis	151
6.15	Fremdanamnestic bemerkte Veränderungen zum FU	154
6.16	Korrelationen neuropsychologischer und behavioraler Veränderungen	157
6.17	Korrelationen neuropsychologischer und alltagspraktischer Veränderungen	162
6.18	Korrelationen neuropsychologischer- und Belastungs-Veränderungen der Bezugsperson	164
6.19	Rohwerte der Therapieerfolgskriterien für die Gesamtgruppe (N = 55)	166
6.20	Einteilung der Patienten nach AChEI-Therapieresponse-Kriterien (N = 55)	167
6.21	Demografische Merkmale nach kognitiver Therapieresponse (MMSE; N = 55)	168
6.22	Klinische Merkmale nach kognitiver Therapieresponse (MMSE; N = 55)	169
6.23	AChEI-Merkmale nach kognitiver Therapieresponse (MMSE; N = 55)	170
6.24	Neuropsychologische Merkmale nach kognitiver Therapieresponse (MMSE; N = 55)	171
6.25	Behaviorale und alltagsrelevante Merkmale nach kognitiver Therapieresponse (MMSE; N = 55)	172
6.26	Demografische Merkmale nach behavioraler Therapieresponse (NPI A–J; N = 46)	173
6.27	Klinische Merkmale nach behavioraler Therapieresponse (NPI A–J; N = 46)	174
6.28	AChEI-Merkmale nach behavioraler Therapieresponse (NPI A–J; N = 46)	175
6.29	Neuropsychologische Merkmale nach behavioraler Therapieresponse (NPI A–J; N = 46)	176
6.30	Kognitive und alltagsrelevante Merkmale nach behavioraler Therapieresponse (NPI A–J; N = 55)	177
6.31	Demografische Merkmale nach Therapieresponse in Alltagsleistungen (ADL-IS; N = 48)	178
6.32	Klinische Merkmale nach Therapieresponse in Alltagsleistungen (ADL-IS; N = 48)	179
6.33	AChEI-Merkmale nach Therapieresponse in Alltagsleistungen (ADL-IS; N = 48)	180
6.34	Neuropsychologische Merkmale nach Therapieresponse in Alltagsleistungen (ADL-IS; N = 48)	181
6.35	Behaviorale und kognitive Merkmale nach ADL-Therapieresponse (ADL-IS; N = 48)	183
6.36	Demografische Merkmale nach Therapieresponse der Belastung der Bezugsperson (NPI; N = 47)	184
6.37	Klinische Merkmale nach Therapieresponse der Belastung der Bezugsperson (NPI; N = 47)	185
6.38	AChEI-Merkmale nach Therapieresponse der Belastung der Bezugsperson (NPI; N = 47)	186
6.39	Neuropsychologische Merkmale nach Response der Belastung der Bezugsperson (NPI; N = 47)	187
6.40	Kognitive und ADL-Merkmale nach Therapieresponse der Belastung der Bezugsperson (NPI; N = 47)	188

Abbildungsverzeichnis

	Seite
3.1 Pharmakologischer Ansatzpunkt der AChEI im synaptischen Spalt_____	35
5.1 Schema des Studiendesigns_____	68
5.2 Auswahl der DAT-Patienten für die Dissertation_____	75
6.1 Patientenfluss bei möglicher oder wahrscheinlicher DAT_____	116
6.2 Regressionsgeraden zur Prädiktion der TAP-GO-Veränderungen_____	191
6.3 Regressionsgeraden zur Prädiktion der KZG-Veränderungen_____	192

Abkürzungsverzeichnis

∅	durchschnittlich
→	keine signifikante Veränderung im Vergleich von BL- und FU-Untersuchung
↓	signifikanter Leistungsabbau im Vergleich von BL- und FU-Untersuchung
[↑]	Trend zur Leistungszunahme im Vergleich von BL- und FU-Untersuchung
↑	signifikante Leistungszunahme im Vergleich von BL- und FU-Untersuchung
○	Vesikel
□	Rezeptoren
*	signifikant
10WL	10-Item-Wortliste
2x	zweimal tägliche Gabe
3x	dreimal tägliche Gabe
χ^2	Chi-Quadrat (Prüfgröße des Chi-Quadrat-Tests)
AAT	Aachener Aphasie Test (Huber, Poeck, Weniger & Willmes, 1983)
ACh	Acetylcholin
AChE	Acetylcholin-Esterase
AChEI	Acetylcholinesterase-Inhibitor
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale (Rosen, Mohs & Davis, 1984)
ADL	Activities of Daily Living
ADL-IS	Alzheimer's disease activities of Daily Living – International Scale (Reisberg et al., 2001)
AG	Arbeitsgedächtnis
AK	Alzheimer-Krankheit
AL	Alertness, Untertest der TAP (Zimmermann & Fimm, 2002)
AMS	Autobiographical Memory Scale (Starkstein et al., 2005)
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
APA	American Psychiatric Association
APOE ϵ 4	Apolipoprotein-E- ϵ 4
APP	Amyloid Precursor Protein
AWP	Alterswertpunkt (Standardwert)
BADL	Basal Activities of Daily Living
Behave-AD	Behavioural pathology in Alzheimer's Disease rating scale (Reisberg, Borenstein, Salob, Ferris, Franssen & Georgotas, 1987);
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BI	Barthel-Index (Mahoney & Barthel, 1965)
BL	Baseline (1. Messzeitpunkt)
BNT	Boston-Naming-Test (Kaplan, Goodglass & Weintraub, 1978)
BuChE	Butyrylcholin-Esterase
BOSU	Bogenhausener Semantik-Untersuchung (Glindemann, Klintwort, Ziegler & Goldenberg, 2002)
BPLB	Boston Parietal Lobe Battery (Goodglass & Kaplan, 1972)
BVF	Benton Verbal Fluency aus der Multilingual Aphasia Examination (Mulnard, Cotman, Kawas, van Dyck, Sano, Doody et al., 2000)

CAMCOG	kognitiver Testteil der CAMDEX
CAMDEX	Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination (Roth, Tym, Mountjoy, Huppert, Hendrie, Verma et al., 1986; Frankfort, Appels, de Boer, Tulner, van Campen, Koks et al., 2007)
cCT	cerebrale Computer-Tomografie
CDR	Clinical Dementia Rating (Hughes, Berg, Danziger, Coben & Martin, 2004)
CDR-CAS	Cognitive Drug Research – Computerized Assessment System (Simpson, Surmon, Wesnes & Wilcock, 1991)
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease – Neuropsychologische Testbatterie (Thalman & Monsch, 1997)
CGI	Clinician’s Global Impression of change (Schneider et al., 1997b)
CI	Konfidenzintervall
CIBIC-plus	Clinician Interview Based Impression of Change - plus (Reisberg, Schneider, Doody, Anand, Feldman, Haraguchi et al., 1997)
CMCS	Caregiver-rated Modified Chrichton Scale (Homma et al., 2000)
CMBT	Computerised Memory Battery Test (Larabee & Crook, 1992)
cMRT	cerebrale Magnetresonanz-Tomografie
CNTB	Computerised Neuropsychological Test Battery (Veroff, Cutler, Sramek, Prior, Mickelson & Hartman, 1991)
COWA	Controlled Oral Word Association (Benton & Hamsher, 1989)
DAD	Disability Assessment for Dementia (Gelinas, Gauthier, McIntyre & Gauthier, 1999)
DAT	Demenz vom Alzheimer-Typ
df	Freiheitsgrade
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DRS	Dementia Rating Scale (Mattis, Jurica & Leitten, 1988)
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (Saß, Wittchen & Zaudig, 2001)
DSST	Digit Symbol Substitution Test (Agid, Dubois, on behalf of the International Rivastigmine Investigators, Anand & Gharabawi, 1998)
E	Effektstärke
EEG	Elektroenzephalogramm
F	F-Wert (Prüfstatistik der Varianzanalyse)
FP	Fehler / Falsch-Positive
FAST	Functional Assessment Staging (Ihl & Fröhlich, 1991)
Fig.	Figure (Abbildung)
FP	Falsch-Positive
FTLD	Frontotemporale Lobärdegeneration
FU	Follow-up (2. Messzeitpunkt)
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GAS	Goal Attainment Scaling (Seltzer, Zolnouni, Nunez, Goldman, Kumar, Ieni et al., 2004)
GBS	Gottfries-Bråne-Steen-Scale (Winblad, Engedal, Soinen, Verhey, Waldemar, Wimo et al., 2001)
GCP	Good Clinical Practice
GDS	Global Dementia Scale (Reisberg, Ferris, de Leon & Crook, 1982)
GF	Gemeinsamkeiten Finden, Untertest des HAWIE-R (Tewes, 1991)
GHQ	General Health Questionnaire (Klaiberg, Schumacher & Brähler, 2004)
GO	Go-Nogo, Untertest der TAP (Zimmermann & Fimm, 2002)
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test für Erwachsene, Revidiert (Tewes, 1991)
HIS	Hachinski Ischämie Skala (Hachinski, Iliif, Zihlka, Du Boulay, McAllister, Marshall et al., 1975)
HT	(arterielle) Hypertension
HWZ	Halbwertszeit

IADL	Instrumental Activities of Daily Living
ICD	International Classification of Diseases (Dilling, Mombour, Schmidt & Schulte-Markwort, 2004)
IDDD	Interview for Deterioration in Daily living activities in Dementia (Teunisse, Derix & van Crevel, 1991)
IMT	Imitation-Movement-Test (DeRenzi, Motti & Nicchelli, 1980)
IQCODE	Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (Jorm & Jacomb, 1989)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat analysis
J	Jahr
J-CGIC	Clinical Global Impression of Change, japanische Version (nach Homma, Takeda, Imai, Udaka, Hasegawa, Kameyama et al., 2000)
k. A.	keine Angabe
KZG	Kurzzeitgedächtnis
KG	Kontrollgruppe
Kkh.	Krankenhaus
kTT	Kurzform des Token Tests (DeRenzi & Faglioni, 1978)
LBD	Lewy-Body-Demenz
LKS	Leichte Kognitive Störung
LOCF	Last Observation Carried Forward analysis
LT-G	Labyrinth-Test G, Untertest des NAI (Oswald & Fleischmann, 1999)
<i>m</i>	arithmetisches Mittel
M	Monate
<i>Max</i>	Maximum
mBNT	modifizierter Boston-Naming-Test der CERAD (15 Items; Thalmann & Monsch, 1997)
MCI	Mild Cognitive Impairment
<i>md</i>	Median
mDAT	mögliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984)
MENFIS	Mental Function Impairment Scale (Homma, Niina, Ishii & Hasegawa, 1991)
mg/d	Milligramm pro Tag
MH	Morbus Huntington
<i>Min</i>	Minimum
MMSE	Mini-Mental-State-Examination (Folstein, Folstein & McHugh, 1975)
mRMT	modifizierter Recognition Memory Test (Warrington, 1984)
ms	Millisekunden
mVLMT	modifizierter Verbaler Lern- & Merkfähigkeits-Test (Helmstaedter, Lendt & Lux, 2001)
MZP	Messzeitpunkt
<i>N</i>	Gesamtzahl
<i>n</i>	Anzahl
NAI	Nürnberger Alters-Inventar (Oswald & Fleischmann, 1999)
NART	National Adult Reading Test (Nelson, 1982)
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (McKhann, Drachmann, Folstein, Katzmann, Price & Stadlan, 1984)
NOSGER	Nurses' Observation Scale for Geriatric patients (Brunner & Spiegel 1990)
NPI	Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummings, 1994)
NW	Nebenwirkungen
OME	Object Memory Evaluation (Fuld, 1981)
OP	Operation

p	probability (asymptotische Signifikanz)
PD	Parkinson-Demenz
PDS	Progressive Deterioration Scale (Dejong, Osterlund & Roy, 1989)
PR	Prozentrang
PRMS	Public Remote Memory Scale (nach Starkstein, Boller & Garau, 2005)
PSDAT	Präsenile Demenz vom Alzheimer-Typ
QoL	Quality of Life
QS	Quadratsumme
QSi	Quadratsumme innerhalb der Gruppen;
QSZ	Quadratsumme zwischen den Gruppen
r	Pearson-Korrelationskoeffizient
R	Richtige
<i>Rho</i>	Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient
RMT	Recognition Memory Test (Warrington, 1984)
RP	Richtig-Positive
RWT	Regensburger Wortflüssigkeits-Test (Aschenbrenner, Tucha & Lange, 2000)
RZ	Reaktionszeiten
s	Sekunden
SAE	Subkortikale Arteriosklerotische Enzephalopathie
<i>sd</i>	Standardabweichung
SD	Schilddrüsen-
SDAT	Senile Demenz vom Alzheimer-Typ
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SIB	Severe Impairment Battery (Saxton, McGonigle, Swihart & Boller, 1993)
SoB	Sum of Boxes
SPECT	Spectrum-Emissions-Computertomografie
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SVL	Subkortikale Vaskuläre Läsionen
t	Prüfgröße des t-Tests nach Student
T	Tage
Tab.	Tabelle
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, Version 1.7 (Zimmermann & Fimm, 2002)
TMT	Trail-Making-Test (Reitan, 1959)
TT	Token Test, Untertest des AAT (Huber et al., 1983)
UW	Unerwünschte Wirkungen
VD	Vaskuläre Demenz
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (Helmstaedter, Lendt & Lux, 2001)
VOSP	Visual Object and Space Perception battery (Warrington & James, 1991)
VRT	Visual Retention Test (Benton, 1974)
W	Wochen
WAB	Western Aphasia Battery (Kertesz, 1982)
WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised (Wechsler, 1955)
wDAT	wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984)
WMS-R	Wechsler-Memory-Scale – Revised (deutsche Version: Wechsler-Gedächtnis-Test, Revidierte Fassung von Härting, Markowitsch, Neufeld, Calabrese, Deisinger & Kessler, 2000)
WT	Weigl-Test (nach Laiacona, Inzaghi, De Tanti & Capitani, 2000)

z	z-Wert (Standardwert)
Z	Z-Wert (Prüfstatistik des Mann-Whitney-U-Tests)
Z. n.	Zustand nach
ZSr	Zahlenspanne rückwärts, Untertest der WMS-R
ZSv	Zahlenspanne vorwärts, Untertest der WMS-R

1 Vorwort

An wissenschaftlicher Forschung sind meist zahlreiche Parteien beteiligt, welche nicht alle namentlich in Erscheinung treten. Auch diese Dissertation wäre nicht ohne die Unterstützung der folgenden Personen und Institutionen entstanden.

Zuerst möchte ich die Projektinitiatoren nennen, meine ehemaligen Vorgesetzten Frau Dr. Ebert und Herrn Prof. Dr. Wallesch, welche wichtige Vorarbeiten für das Projekt leisteten und bei der Beantragung der Drittmittel ausgeprägtes Durchhaltevermögen bewiesen. Beide trugen während der gesamten Projektlaufzeit mit ihrem Fachwissen und der Bereitschaft zu kritischen Diskussionen zum Gelingen dieser Dissertation bei. Insbesondere bedanken möchte ich mich für das motivierende Arbeitsklima und den hohen Zeitaufwand, den beide für die Projektbetreuung sowie das Korrekturlesen der Dissertation und diverser Artikel aufbrachten.

Einen großen Anteil am Gelingen des Projekts hatten auch meine Kollegen und ehemaligen Kolleginnen, indem sie Fremdanamnesen mit Angehörigen erhoben und im Vorfeld zahlreiche konstruktive Vorschläge zum Projekt beisteuerten.

Besonderer Dank gilt dem Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie dem Land Sachsen-Anhalt, die durch die Drittmittelgabe die Projektdurchführung ermöglichten.

Die Unterstützung meiner Eltern und Freunde machte mir die Arbeit an der Dissertation in schwierigen Situationen leichter. Insbesondere Sabine Richter und Monika Weiland hatten immer ein offenes Ohr für mich und die Geduld, mich bei Rückschlägen jedes Mal neu zu motivieren.

Wesentlich für das Projekt war die gute Zusammenarbeit mit der Station und Ambulanz der Klinik für Neurologie sowie den niedergelassenen Neurologen, von denen ich stellvertretend die Oberärzte Herrn Dr. Bartels und Frau Dr. Diete sowie die Neurologen Frau Dr. Deike, Herrn Dr. Bernstein, Frau Dr. Bertram und Frau Dr. Krüger nennen möchte. Schließlich möchte ich den zahlreichen Patienten und Kontrollprobanden sowie ihren Angehörigen für die Bereitschaft zur Projektteilnahme, die Kooperativität und die investierte Zeit herzlich danken.

2 Einführung

Für die Behandlung von degenerativen Demenzen, beispielsweise der weltweit am häufigsten auftretenden Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT), stehen – anders als für die Behandlung sogenannter *reversibler Demenzen* – bisher nur wenige Medikamente zur Verfügung. Trotz vielfältiger internationaler Forschungsanstrengungen fehlen bis heute kausale Interventionsansätze für diese Erkrankung.

In Deutschland sind Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI) für die symptomatische Behandlung der leicht- bis mittelgradigen DAT zugelassen und gelten als optimale evidenzbasierte Medikation (Lasek, Müller-Oerlinghausen & Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2004). Trotz der nachgewiesenen moderaten Wirksamkeit der AChEI gegenüber Placebo auf kognitive, behaviorale und funktionelle Parameter der DAT (vgl. Meta-Analysen von Birks, 2006; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2007; Lanctôt, Herrmann, Yau, Khan, Liu, LouLou et al., 2003) bleibt der Nutzen dieser Medikamentengruppe umstritten: Die vor wenigen Jahren veröffentlichte *AD-2000-Studie* (Courtney, Farrell, Gray, Hills, Lynch, Sellwood et al., 2004), welche die gefundenen Effekte des untersuchten AChEI bei DAT als klinisch nicht relevant und die Behandlung mit AChEI als nicht kosteneffektiv bewertete, löste eine Diskussion um Effektivität und Effizienz der AChEI aus. Dazu trug auch ein Überblicksartikel (Kaduszkiewicz, Beck-Bornholdt, van den Bussche & Zimmermann, 2004) bei, der zu dem Schluss kam, dass die Wirksamkeit und Effizienz der AChEI noch nicht abschließend geklärt sei, da alle bisherigen Studien forschungsmethodische Mängel aufwiesen.

Der Disput um Kosten und Nutzen der AChEI-Behandlung bei DAT wird vor dem Hintergrund des demografischen Wandels und der Frage nach der Ressourcenverteilung im deutschen Gesundheitswesen geführt. Bei dieser Diskussion bleibt jedoch häufig die empirische Grundlage der von den verschiedenen Parteien ausgetauschten Argumente unberücksichtigt: So basieren die Ergebnisse der klinischen Studien bei AChEI hauptsächlich auf kognitiven Screenings oder Kurzbatterien bzw. globalen klinischen Urteilen durch einen Untersucher, welche keine Aussage über spezifische Effekte der AChEI auf einzelne kognitive Defizite der DAT (z. B. das Kardinalsymptom der Gedächtnisstörung) erlauben. Empirische Studien zu differenziellen Veränderungen des neuropsychologischen Defizitprofils unter AChEI-Medikation fehlen bislang weitgehend oder benutzten ungeeignete Messinstrumente (z. B. Intelligenztests bei Ueki, Shinjo, Shimode, Nakajima & Morita, 2004). Auch ist die Evidenz für Veränderungen in Verhaltensauffälligkeiten sowie in der Lebensqualität der DAT-Patienten und ihrer Bezugspersonen unter AChEI-Behandlung bisher lückenhaft, wie das *Institut für Quali-*

tät und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG; 2007) anmerkt. In Zusammenhang mit der Kosten-Nutzen-Debatte um die AChEI erscheint sowohl für klinische als auch volkswirtschaftliche Belange besonders die Frage interessant, ob der individuelle Therapieerfolg oder die Therapieresponse anhand bestimmter Patientencharakteristika prädictierbar ist. Außerdem ist die Wirksamkeit der AChEI auf behaviorale Symptome bzw. Verhaltensauffälligkeiten und Alltagsleistungen sowie auf die Belastung der Pflegeperson unter Berücksichtigung der Lebensqualität von praktischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung.

Mit der vorliegenden Arbeit soll die im vorherigen Abschnitt skizzierte Forschungslücke geschlossen werden, indem die Effekte von AChEI auf leicht- bis mittelgradige DAT aus einer bisher vernachlässigten Perspektive – dem Blickwinkel der Klinischen Neuropsychologie – empirisch untersucht werden. Es darf erwartet werden, dass die DAT-Forschung durch detaillierte Erfassung von kognitiven Funktionen, behavioralen Symptomen, der Alltagsbewältigung des Patienten und der Lebensqualität der Bezugsperson sowie ihren intraindividuellen Veränderungen unter AChEI-Medikation profitiert. Eine Untersuchung der differenziellen Effekte der AChEI auf neuropsychologische Leistungen bei DAT kann darüber hinaus in Zusammenschau mit Ergebnissen der neurowissenschaftlichen Grundlagenforschung wichtige Hinweise auf die den AChEI zugrundeliegenden Wirkmechanismen geben.

Die Dissertationsschrift besteht aus folgenden Teilen: Der für die Forschungsfragen relevante theoretische Hintergrund ist in Kapitel 3 in zwei Hauptabschnitte gegliedert. Im Abschnitt 3.1 werden dem Leser für die vorliegende Studie relevante Informationen zum Krankheitsbild gegeben, welche empirische Ergebnisse zu Epidemiologie, Ätiopathogenese und Klinik der DAT beinhalten. Abschnitt 3.2 diskutiert den Stand der Forschung bei AChEI-Therapie. Schwerpunkte werden in diesem Abschnitt bei der Darstellung von Besonderheiten und Ergebnissen Klinischer Studien zu AChEI bei DAT, Hypothesen zu Wirkmechanismen und Prädiktoren des Therapieerfolgs gesetzt. Nach Überleitung zu den Forschungsfragen in Kapitel 4 werden die Fragestellungen der vorliegenden Untersuchung dargestellt. Diese lassen sich unterteilen in Fragestellungen zu neuropsychologischen und behavioralen Veränderungen, Veränderungen in Alltagsaktivitäten und der Belastung der betreuenden oder pflegenden Bezugsperson unter AChEI-Erstmedikation bei DAT und ihren Zusammenhängen, sowie in Fragestellungen zu individuellen Merkmalen von DAT-Patienten, welche von einer AChEI-Behandlung profitieren. Im Anschluss werden in Kapitel 5 die relevanten Methoden und Vorgehensweisen der Studie beschrieben. Dann werden in Kapitel 6 die Ergebnisse in der Reihenfolge der Fragestellungen dargestellt. Im Diskussionsteil in Kapitel 7 werden die Ergebnisse interpretiert und die Dissertation mit einem Ausblick über weitere Forschungsfragen abgerundet. In Kapitel 8 wird die verwendete Literatur in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt und Kapitel 9 beinhaltet den Anhang.

3 Theoretischer Hintergrund

Orientiert an den Forschungsfragen werden in diesem Kapitel zwei Themenkomplexe als theoretische Grundlagen der Dissertation dargestellt: Der erste Abschnitt (3.1 Krankheitsbild der DAT) soll dem Leser überblicksartige Informationen über die Alzheimer-Erkrankung verschaffen. Dieser erste Teil bildet die Wissensbasis für die weiterführenden Erläuterungen zur AChEI-Therapieforschung im zweiten Themenkomplex (3.2 AChEI bei DAT), welche im engeren Sinn für die durchgeführte Dissertation relevant sind.

Im ersten Teil des Kapitels liegen die Schwerpunkte – nach Angaben zu Epidemiologie (Abschnitt 3.1.1) und Ätiopathogenese (Abschnitt 3.1.2) – auf der Erörterung von Studien zum klinischen Bild und Verlauf der DAT (Abschnitt 3.1.3), welche in Abschnitt 3.1.4 zusammengefasst werden. Im zweiten Kapitel (3.2 AChEI bei DAT) wird der aktuelle Forschungsstand zur AChEI-Therapie dargestellt, in den sich die vorliegende Untersuchung einordnet. Dazu werden nach einem kurzen Überblick zum pharmakologischen Ansatzpunkt der AChEI (Abschnitt 3.2.1) und zu Besonderheiten Klinischer Studien (Abschnitt 3.2.2) empirische Untersuchungen zur Wirksamkeit der AChEI Donepezil, Galantamin und Rivastigmin auf die DAT sowie zu Prädiktoren ihrer Effektivität dargestellt (Abschnitt 3.2.3). Den Abschluss dieses Kapitels bildet eine Zusammenfassung und kritische Diskussion der Ergebnisse der AChEI-Forschung bei leicht- bis mittelgradiger DAT (Abschnitt 3.2.4).

3.1 Krankheitsbild der Demenz vom Alzheimer-Typ

Eine Demenz wird in den einschlägigen Diagnosekriterienkatalogen *International Classification of Diseases* (ICD) bzw. *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders* (DSM) als organisch bedingte, erworbene, alltagsrelevante Störung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen operationalisiert (Dilling, Mombour, Schmidt & Schulte-Markwort, 2004; Saß, Wittchen & Zaudig, 2001). Es kommt speziell bei der DAT nach einem schleichenden Beginn zu einem stetig fortschreitenden kognitiven Abbau, welcher sich in zunehmenden Schwierigkeiten in der Alltagsbewältigung äußert und mit großen Belastungen für Patienten und Bezugspersonen verbunden ist. Erst wenn die Diagnose einer DAT pathologisch bestätigt wird (vgl. 3.1.2.2 Neuropathologie), ist sie gesichert (s. 3.1.3 Klinisches Bild der DAT).

3.1.1 Epidemiologie der Demenz vom Alzheimer-Typ

Da aus historischen Gründen nach dem Ersterkrankungsalter bzw. in selteneren Fällen nach dem Verlauf eine DAT mit frühem Beginn (*präsenile DAT*: PSDAT) und eine DAT mit spätem Beginn (*senile DAT*: SDAT) unterschieden werden, sind die folgenden Darstellungen zur Epidemiologie entsprechend unterteilt. Personen mit PSDAT sind bei Erkrankungsbeginn meist unter 65 Jahre alt und zeigen einen schnelleren kognitiven Abbau, Personen mit SDAT sind meist älter als 65 Jahre und in ihren kognitiven Defiziten weniger stark progredient (Dilling et al., 2004; Schmidtke & Hüll, 2005). Ob es sich um verschiedene Krankheitsentitäten oder Manifestationen desselben Krankheitsbilds in unterschiedlichem Alter handelt, ist ungeklärt (s. dazu 3.1.3 Klinisches Bild der DAT).

3.1.1.1 Prävalenz

Für Deutschland kann ausgehend von Meta-Analysen derzeit die Prävalenz demenzieller Erkrankungen bei Personen über 65 Jahren auf 7%, d. h. etwa eine Million Personen, geschätzt werden; etwa die Hälfte bis zwei Drittel davon leiden an SDAT (Bickel, 2005; Lasek et al., 2004). Frauen sind – vorwiegend aufgrund ihrer höheren Lebenserwartung – deutlich häufiger betroffen als Männer (Lobo, Launer, Fratiglioni, Andersen, Di Carlo, Breteler et al., 2000). Mit steigendem Lebensalter verdoppelt sich die Rate demenzieller Erkrankungen ungefähr nach jedem weiteren fünften Lebensjahr (Jorm, Korten & Henderson, 1987), so dass bis zum Lebensalter von etwa 90 Jahren ein quasi-exponentieller Anstieg beobachtet werden kann: Während die Prävalenz aller Demenzen in der Altersgruppe von 65–69 Jahren ca. 1% beträgt, liegt sie bei Personen über 90 Jahren bei rund einem Drittel (Bickel, 2005).

Die Zahl der Erkrankungen an PSDAT hat wahrscheinlich untergeordnete Bedeutung: Geschätzte Prävalenzraten basieren auf nur wenigen vorhandenen Studien anderer Länder und scheinen geringer als bei SDAT zu sein. Übertragen auf Deutschland schätzt Bickel (2005) eine Prävalenzrate aller präsenilen Demenzen von ca. 3% für die deutsche Bevölkerung zwischen 45 und 65 Jahren; dies entspricht weniger als 20 000 Demenzpatienten. In einer Studie im Großraum London (Harvey, Skelton-Robinson & Rossor, 2003) wurden in der Altersgruppe von 30–65 Jahren ca. 17 PSDAT-Fälle pro 100 000 Einwohner (0.02%) gefunden.

3.1.1.2 Inzidenz

Die Inzidenz von Altersdemenzen wird basierend auf Meta-Analysen epidemiologischer europäischer Studien für Personen im Alter von über 65 Jahren auf ca. 1–2% geschätzt; übertragen auf Deutschland erkranken jährlich ca. 190 000 ältere Bundesbürger neu an einer Demenz (Bickel, 2005). Die Inzidenz demenzieller Erkrankungen steigt mit dem Alter ähnlich stark an wie die Prävalenz (Fratiglioni, Launer, Andersen, Breteler, Copeland, Dartigues et al., 2000). Bei den Neuerkrankungen im höheren Lebensalter überwiegt ebenfalls die SDAT:

Ihr Anteil liegt laut neuerer Meta-Analysen pro Jahr bei etwa 1% (Bickel, 2005). Der Anstieg der Inzidenz demenzieller Erkrankungen mit höherem Lebensalter ist – wie der Anstieg der Prävalenz – auf die zunehmende Zahl der DAT-Fälle mit dem Alter zurückzuführen (Fratiglioni et al., 2000).

Inzidenzstudien der PSDAT sind selten: Für die deutsche Bevölkerung schätzt Bickel (2005) ca. 6 000 Neuerkrankungen pro Jahr für alle präsenilen Demenzformen.

3.1.1.3 Diagnostische Validität epidemiologischer Studien

Die meisten epidemiologischen Studien verwenden klinische Diagnosekriterien zur Demenzdiagnostik, welche aufgrund der großen Stichproben nicht durch weitere Untersuchungen (z. B. zerebrale Bildgebung; neurochemische Marker) gestützt werden können. Auch liegen weit überwiegend keine Bestätigungen durch pathologische Untersuchungen vor, welche die Diagnose sichern. Deshalb ist die diagnostische Validität epidemiologischer Studien problematisch, d. h. die untersuchten Patientenkollektive erfassen vermutlich nicht alle DAT-Betroffenen sowie zusätzlich Betroffene anderer Erkrankungen: Beispielsweise haben die DSM-III-Diagnosekriterien einer DAT im Vergleich zum pathologischen Befund eine Sensitivität von 51% bei einer Spezifität von 97% (Jobst, Barnetson & Shepstone on behalf of the Oxford Project to Investigate Memory and Aging, 1998). Die genannten Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz der DAT sind deshalb fehlerbehaftet und stellen nur grobe Schätzungen für das Auftreten dieser Erkrankung dar.

3.1.2 Ätiopathogenese der Demenz vom Alzheimer-Typ

Zu den Ursachen der DAT gibt es eine Vielzahl wissenschaftlicher Untersuchungen. Da eher Implikationen der Ätiopathogenese der DAT für die vorliegende Untersuchung relevant sind, werden an dieser Stelle nur die wichtigsten genetischen und neuropathologischen Faktoren als Anfangs- und Endpunkte der Erkrankung sowie ihre Auswirkungen auf die Neurotransmission dargestellt.

3.1.2.1 Genetische Faktoren

Vom genetischen Standpunkt aus ist die DAT eine komplexe Erkrankung: Trotz oftmals vorhandener familiärer Häufung ist nur bei einem sehr geringen Anteil der Patienten die DAT ursächlich auf eine Erbkrankheit mit autosomal-dominantem Vererbungsmuster zurückzuführen; dann beginnt die Erkrankung meist zwischen 45. und 60. Lebensjahr (s. auch 3.1.1.1 Prävalenz). Campion, Dumanchin, Hannequin, Dubois, Belliard, Puel und Kollegen (1999) fanden in einer der wenigen epidemiologischen Erhebungen zur autosomal-dominanten DAT in Rouen eine Prävalenz von ca. 5 pro 100 000 bei insgesamt ca. 41 pro 100 000 Fällen von DAT mit Beginn vor dem 61. Lebensjahr, welche überwiegend familiär gehäuft auftraten.

Bei der autosomal-dominanten Form der DAT sind bisher Mutationen in drei verschiedenen Genen des Amyloidstoffwechsels bekannt: Es überwiegen Genmutationen von Presenilin-1 auf Chromosom 14 (z. B. Sherrington, Rogaev, Liang, Rogaeva, Levesque, Ikeda et al., 1995), welche in der im vorherigen Abschnitt genannten französischen Studie und in einer englischen Untersuchung jeweils 56% aller familiären PSDAT-Fälle ausmachten (Campion et al., 1999; Janssen, Beck, Campbell, Dickinson, Fox, Harvey et al., 2003). Seltener sind Mutationen des *Amyloid-Precursor-Proteins* (APP) auf Chromosom 21 (z. B. Goate, Chartier-Harlin, Mullan, Brown, Crawford, Fidani et al., 1991; Rovelet-Lecrux, Hannequin, Raux, Le Meur, Laquerrière, Vital et al., 2006). APP-Mutationen wurden in 15% bzw. 17% der genannten französischen bzw. englischen Studie gefunden (Campion et al., 1999; Janssen et al., 2003). Sehr selten sind Mutationen von Presenilin-2 auf Chromosom 1 belegt (z. B. Cruts, van Duijn, Backhovens, Van den Broeck, Wehnert, Serneels et al., 1998).

Deutlich häufiger als die PSDAT mit autosomal-dominantem Erbgang sind sporadische Formen, welche meist in höherem Lebensalter beginnen und nach heutigem Wissensstand multigenetisch determiniert sind (Bertram, McQueen, Mullin, Blacker & Tanzi, 2007). Wahrscheinlich sind auch Umwelteinflüsse am Krankheitsgeschehen beteiligt. Gut beforscht ist eine genetische Prädisposition durch das ApolipoproteinE ϵ 4-Allel (APOE ϵ 4) auf Chromosom 19 (z. B. Coon, Myers, Craig, Webster, Pearson, Hu Lince et al., 2007; Poirier & Davignon, 1993; Yoshizawa, Yamakawa-Kobayashi, Komatsuzaki, Arinami, Oguni, Mizusawa et al., 1994). In einer Meta-Analyse der vorhandenen Studien verringert das Vorhandensein von Allelen mit APOE ϵ 4 das Manifestationsalter der DAT dosisabhängig, d. h. bei zwei APOE ϵ 4-Allelen stärker als bei einem APOE ϵ 4-Allel (Rubinsztein & Easton, 1999). Wie APOE ϵ 4-Trägerschaft den DAT-Verlauf beeinflusst, ist empirisch bisher widersprüchlich (Craft, Teri, Edland, Kukull, Schellenberg, McCormick et al., 1998; Frisoni, Govoni, Geroldi, Bianchetti, Calabresi, Franceschini et al., 1995; Hirono, Hashimoto, Yasuda, Kazui & Mori, 2003; Hoyt, Massman, Schatschneider, Cooke & Doody, 2005; Stern, Brandt, Albert, Jacobs, Liu, Bell et al., 1997).

3.1.2.2 Neuropathologie

Die im vorigen Abschnitt dargestellten genetischen Besonderheiten der DAT führen durch erhöhte β - und γ -Sekretase-Aktivität (Page, Baumann, Tomioka, Pérez-Revuelta, Fukumori, Jacobsen et al., 2008; Shirotani, Tomioka, Kremmer, Haass & Steiner, 2007) schließlich zu vermehrtem extrazellulärem Vorkommen des neurotoxischen β_{42} -Amyloids, z. T. als Ablagerungen in sog. *senilen Plaques*, und intraneuronalen, anomal hyperphosphorylierten τ -Proteinen, welche sich zu Neurofibrillenbündeln zusammenballen, und von dystrophischen Neuriten umgeben sind (vgl. Iqbal & Grundke-Iqbal, 2008).

Empirische Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen β -Amyloid und Neuronenuntergang führten 1992 erstmals zur Formulierung der *Amyloid-Kaskadenhypothese* der DAT durch

Hardy und Selkoe (2002). Diese postuliert, dass die Akkumulation von neurotoxischem β -Amyloid der primäre Mechanismus der DAT-Pathogenese sei, während andere pathologische Befunde (z. B. anomale τ -Proteine; Neurofibrillenbündel; dystrophische Neuriten) eine Folge der β -Amyloid-Akkumulation darstellten. Diese Hypothese ist *in vitro* gut belegt (z. B. Goate et al., 1991; Mattson, Partin & Begley, 1998; Rovelet-Lecrux et al., 2006; Sherrington et al., 1995). Obwohl die β_{42} -Amyloidablagerungen in neuropathologischen Studien schon früh im Krankheitsverlauf mit den funktionellen und kognitiven Beeinträchtigungen von DAT-Patienten assoziiert sind (Blessed, Tomlinson & Roth, 1968), gibt es heute Hinweise darauf, dass die Anzahl der τ -haltigen Neurofibrillenbündel höher mit dem Ausprägungsgrad der Demenz bei DAT korreliert als die aus β -Amyloid gebildeten senilen Plaques (Alafuzoff, Iqbal, Friden, Adolfsson & Winblad, 1987; Gómez-Isla, Hollister, West, Mui, Growdon, Petersen et al., 1997; Tomlinson, Blessed & Roth, 1970). Die Lokalisation der Neurofibrillenbündel zeigt darüber hinaus ein typisches Muster: Sie breiten sich in frühen Krankheitsstadien vom transentorhinalen Kortex über Hippokampus und Amygdala, in späten Krankheitsstadien auch in neokortikale Assoziationsareale aus (Braak, Griffing, Arai, Bohl, Bratzke & Braak, 1999).

Diese neueren Forschungsergebnisse führten zur Kritik an der Amyloid-Kaskadenhypothese. Bemängelt werden hauptsächlich die fehlenden Belege für die Übertragbarkeit der am Tiermodell gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen: So treten senile Plaques ohne Neurofibrillenbündel und dystrophische Neuriten auch bei kognitiv intakten älteren Menschen auf und Tauopathien, welche sich nicht durch senile Plaques sondern durch anomale τ -Proteine auszeichnen, sind ebenfalls mit Demenz assoziiert (Iqbal & Grundke-Iqbal, 2008; Riederer & Hoyer, 2005). Heute wird angenommen, dass die Ätiopathogenese der DAT multikausal ist. Weitere Mechanismen, welche insbesondere bei SDAT eine Rolle spielen, sind neurovaskuläre Dysfunktionen, die zu einem Energiedefizit führen (de la Torre, 2008), oxidativer Stress (Sompol, Ittarat, Tangpong, Chen, Doubinskaia, Batinic-Haberle et al., 2008) oder Mitochondrien-Dysfunktionen (Devi, Prabhu, Galati, Avadhani & Anandatheerthavarada, 2006).

Die pathologischen Veränderungen bei DAT führen schließlich zum massiven Absterben von Nervenzellen, Dendriten und Synapsen; es resultiert eine zunehmende interne und externe Atrophie. Zunächst ist der Temporallappen von der Neurodegeneration betroffen (Gómez-Isla et al., 1997), im Vorstadium der DAT besonders im peri- und entorhinalen Kortex (Juottonen, Laakso, Insausti, Lehtovirta, Pitkänen, Partanen et al., 1998). Im mittleren und späteren Stadium der DAT sind neben dem Temporallappen auch frontobasale Projektionskerne von Nervenzellverlusten betroffen (Terry & Katzman, 1983), insbesondere der Nucleus Basalis Meynert im basalen Vorderhirn (Mann, Yates & Marcyniuk, 1984), der Locus Coeruleus in der anterioren Pons (Mann et al., 1984; Mufson, Counts & Ginsberg, 2002) und die dorsalen Raphé-Kerne im Mittelhirn (Yamamoto & Hirano, 1985). Es wird basierend auf Tiermodellen angenommen, dass das Muster des Synapsenverlusts bei DAT zur Diskonnektion von ento- und perirhinalem Kortex des Temporallappens bzw. basalen Vorderhirns (Bartzokis, Lu, Ge-

schwind, Edwards, Mintz & Cummings, 2006; Meguro, Blaizot, Kondoh, Le Mestric, Baron & Chavoix, 1999; Millien, Blaizot, Giffard, Mézenge, Insausti, Baron et al., 2002) sowie von präfrontalen und parietalen Arealen (Braak, Del Tredici, Schultz & Braak, 2000) führe.

3.1.2.3 Störung der Neurotransmission

Die massiven neuronalen Verluste, v. a. in subkortikalen Nuclei, führen im gesamten Gehirn zu reduzierter Transmitterproduktion (Procter, Lowe, Palmer, Francis, Esiri, Stratmann et al., 1988). Dabei ist das acetylcholinerge System, das vom Nucleus Basalis Meynert ausgehend zu kortikalen Projektionsgebieten und vom medialen Septumkern zum Hippokampus zieht, am stärksten von der neuronalen Degeneration betroffen (s. Review von Bondi, Jak, Delano-Wood, Jacobson, Delis & Salmon, 2008). Der Verlust an aufsteigenden acetylcholinergen Synapsen korreliert mit dem Schweregrad der Demenz (Terry & Katzman, 1983). Es kommt zur cholinergen Deafferenzierung des Kortex und Hippokampus, was zu einer stark verminderten Expression von Acetylcholin (ACh) in diesen Arealen führt (Mufson, Ginsberg, Ikonovic & DeKosky, 2003). Am größten ist der Verlust von axonalem ACh im Temporallappen, am geringsten in primären sensorischen Rindenfeldern (Mesulam, 2000).

Wichtigster biochemischer Marker des ACh-Transmittersystems ist das Enzym ACh-Transferase, welches ACh präsynaptisch synthetisiert. ACh-Transferase wird bei DAT schon früh im Krankheitsverlauf vermindert exprimiert (Sims, Bowen, Allen, Smith, Neary, Thomas et al., 1983), v. a. im inferioren Temporalkortex (Procter et al., 1988) und Nucleus Basalis Meynert (Cummings, Vinters, Cole & Khachaturian, 1998). Das Ausmaß des ACh-Transferase-Mangels korreliert mit dem Ausmaß der Gedächtnisstörung (Baskin, Browning, Pirozzolo, Korporaal, Baskin & Appel, 1999; Geula & Mesulam, 1989). Es scheint Unterschiede bei PSDAT und SDAT hinsichtlich der regionalen Ausbreitung des ACh-Transferase-Defizits zu geben, da *post mortem* bei PSDAT signifikant reduzierte Mengen dieses Enzyms in Frontal- und Temporalkortex sowie im Hippokampus und Cerebellum, bei SDAT jedoch nur im Hippokampus, gefunden wurden (Bird, Stranahan, Sumi & Raskind, 1983).

Die Tatsache substanzieller Defizite im ACh-Transmittersystem bei DAT veranlasste Davies und Maloney (1976) zur Formulierung der *cholinergen Hypothese der DAT* (zum Überblick s. Francis, Palmer, Snape & Wilcock, 1999). Diese postuliert, die Degeneration cholinergischer Neuronen, v. a. in Pyramidenzellen und Synapsen des basalen Vorderhirns, und der dadurch bedingte selektive Verlust des Transmitters ACh bedinge den kognitiven Abbau. Ein Zusammenhang zwischen der cholinergen Hypofunktion des basalen Frontallappens und der kognitiven Defizite ist im Tiermodell vielfach belegt (s. Auld, Kornecook, Bastianetto & Quirion, 2002; Everitt & Robbins, 1997; Robbins, McAlonan, Muir & Everitt, 1997; Sirviö, 1999). Der Mangel an ACh ist der Ansatzpunkt für die Therapie mit AChEI (s. 3.2 AChEI bei DAT).

3.1.3 Klinisches Bild der Demenz vom Alzheimer-Typ

Der Phänotyp der DAT ist in den beginnenden Stadien weniger durch motorische oder sensorische Symptome als hauptsächlich durch ein charakteristisches neuropsychologisches und behaviorales Syndrom geprägt, welches in den folgenden Abschnitten dargestellt wird (vgl. Review von Bondi et al., 2008). Neurologische Symptome, z. B. Bewegungsstörungen, können bei DAT dennoch vorkommen, meist jedoch erst im späteren Krankheitsverlauf.

Für die Diagnose einer DAT (s. Tab. 3.1) muss nach Ausschluss anderer Ursachen für das demenzielle Syndrom eine alltagsrelevante Störung des verbalen und nonverbalen Gedächtnisses und mindestens einer weiteren kognitiven Funktion (DSM-IV; *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*; NINCDS-ADRDA) bzw. ein allgemeiner intellektueller Abbau (ICD-10) objektiviert werden. Während im DSM-IV ein schleichender Beginn mit progredientem Abbau der kognitiven Leistungen und in der ICD-10 ein Bestehen der Störung über mindestens sechs Monate gefordert wird (Dilling et al., 2004; Saß et al., 2001), muss in den NINCDS-ADRDA-Diagnosekriterien einer *wahrscheinlichen (probable) DAT* beides zutreffend sein (McKhann, Drachmann, Folstein, Katzmann, Price & Stadlan, 1984; Anmerkung: die revidierten NINCDS-ADRDA-Kriterien (Dubois, Feldman, Jacova, DeKosky, Barberger-Gateau, Cummings et al., 2007) waren zu Beginn der vorliegenden Studie noch nicht veröffentlicht). Bei untypischem Defizitprofil kann bei fehlenden Alternativursachen in den NINCDS-ADRDA-Kriterien eine *mögliche (possible) DAT* diagnostiziert werden (McKhann et al., 1984). In den ICD-10- sind im Gegensatz zu den NINCDS-ADRDA- und DSM-IV-Kriterien für die Diagnosestellung einer DAT nicht nur Veränderungen im Arbeits-, Alltags- und Sozialverhalten sondern auch im Affekt oder Antrieb notwendig (vgl. Tab. 3.1).

Ein grundlegender Unterschied der drei Diagnosekriterien besteht darin, dass die ICD-10 im Gegensatz zu DSM-IV und NINCDS-ADRDA ein zweischrittiges Vorgehen verfolgt, indem erst das demenzielle Syndrom festgestellt und anschließend seine Ursache diagnostiziert wird. Diagnosen nach der ICD-10 sind deshalb einheitlicher (z. B. muss immer eine Gedächtnisstörung vorhanden sein). In der ICD-10 und im DSM-IV wird nach dem Grad der Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten (*activities of daily living*: ADL) eine leicht-, mittel- und schwergradige DAT unterschieden: Im Gegensatz zum leichtgradigen Stadium, in dem Leistungen in anspruchsvollen (Arbeits-)Tätigkeiten und instrumentellen Alltagsaktivitäten (IADL: z. B. Geldgeschäfte, Medikamenteneinnahme, Telefonieren, Einkaufen, Haushaltstätigkeiten, Essenszubereitung) vermindert sind, ist im mittelschweren Stadium der Betroffene aufgrund der kognitiven Störungen nicht mehr unabhängig von der Hilfe anderer im Alltag. Bei schwergradiger DAT sind auch basale Alltagsaktivitäten (BADL: z. B. Kleidungswechsel, Körperpflege, Essen, Toilettengang) zunehmend beeinträchtigt.

Tabelle 3.1 Diagnosekriterien einer Demenz vom Alzheimer-Typ

NINCDS-ADRDA:	ICD-10:	DSM-IV:
wahrscheinliche DAT	F00	294.1
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nachweis einer Demenz in der klinischen Untersuchung unter Einbeziehung neuropsychologischer Testverfahren (Defizite in mindestens zwei kognitiven Bereichen; progrediente Störungen des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen; keine Bewusstseinsstörungen) ▪ Beginn zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr; meist nach dem 65. Lebensjahr ▪ kein Hinweis für andere ursächliche System- oder Hirnerkrankungen <p><i>Unterstützende Befunde für die Diagnose einer wahrscheinlichen DAT:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zunehmende Verschlechterung spezifischer kognitiver Funktionen • Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten oder Auftreten von Verhaltensänderungen • Familienanamnese ähnlicher Erkrankungen (insbesondere bei neuropathologischer Sicherung) • Ergebnisse von Zusatzuntersuchungen (zunehmende zerebrale Atrophie in Bildgebung; Normalbefund bzw. unspezifische Veränderungen im EEG; unauffälliger Liquor-Standardbefund) <p><i>Klinische Befunde, die nach Ausschluss anderer Ursachen mit wahrscheinlicher DAT vereinbar sind:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • vorübergehender Stillstand im Verlauf der Erkrankung • Begleitbeschwerden wie Depression, Schlaflosigkeit, Inkontinenz, Illusionen, Halluzinationen, Wahnvorstellungen, plötzliche aggressive Ausbrüche, sexuelle Dysfunktion, Gewichtsverlust • neurologische Auffälligkeiten bzw. epileptische Anfälle bei fortgeschrittener Erkrankung • altersentsprechende zerebrale Bildgebung <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ plötzlicher apoplektischer Beginn ○ fokale neurologische Zeichen in frühen Krankheitsstadien (z. B. Hemiparese; sensorische Ausfälle; Gesichtsfelddefekte; Koordinationsstörungen) ○ epileptische Anfälle oder Gangstörungen zu Beginn oder in frühen Stadien 	<p>über sechs Monate hinweg:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gedächtnisstörung ▪ Nachlassen intellektueller Fähigkeiten ▪ Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten ▪ Verschlechterung von emotionaler Kontrolle, Sozialverhalten oder Motivation ▪ keine Bewusstseinsstrübung <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ andere Ursachen der Demenz (z. B. Parkinson) ○ andere Systemerkrankung (v. a. reversible Demenzen) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gedächtnisbeeinträchtigung (Erlernen neuer Information und Abrufen von früher Gelerntem) ▪ Aphasie und / oder Apraxie, und / oder Agnosie und / oder exekutive Dysfunktionen ▪ durch kognitive Defizite bedeutsame Beeinträchtigung in sozialen und beruflichen Funktionen im Vergleich zu früherem Leistungsniveau ▪ schleichender Beginn ▪ Progredienz <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ andere zerebrale Erkrankungen ○ systemische Störungen ○ substanzinduzierte Störungen ○ Delir oder psychische Störungen
mögliche DAT		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ bei demenziellem Syndrom mit untypischer Symptomatik hinsichtlich Beginn, Verlauf und Defizitprofil in Abwesenheit anderer Erkrankungen, die eine Demenz verursachen könnten ▪ bei zweiter System- oder Hirnerkrankung, die eine Demenz verursachen könnte, aber nicht als wesentliche Ursache der Demenz angesehen wird ▪ in der Forschung bei Vorhandensein eines einzelnen progredienten schwerwiegenden kognitiven Defizits ohne erkennbare andere Ursache 		

DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (Saß et al., 2001); EEG: Elektroenzephalogramm; ICD-10: International Classification of Diseases (Dilling et al., 2004); NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (McKhann et al., 1984)

Von der klinischen Diagnose einer DAT zu unterscheiden ist die Diagnose der *Alzheimer-Krankheit* (AK), welche nur durch einen DAT-typischen histopathologischen Befund mit einer charakteristischen Häufung und Verteilung von Amyloid-Plaques und Neurofibrillenbündeln gestellt werden kann (vgl. 3.1.2.2 Neuropathologie). In den NINCDS-ADRDA-Diagnosekriterien entspricht die AK der Diagnose einer *sicheren (definite) DAT* (McKhann et al., 1984).

3.1.3.1 Neuropsychologische Symptome im Verlauf

Schon Alzheimer (1907) hat in seinem Fallbericht, der erstmals das Erscheinungsbild einer PSDAT beschrieb, die wichtigsten kognitiven Symptome treffend dargestellt: Er erkannte bei seiner 51-jährigen Patientin Merkfähigkeitsstörungen und „Ratlosigkeit“, eine phrasenhafte und paraphasierende Spontansprache, Defizite im Sprachverständnis, im Lesen und Schreiben sowie Probleme im Gegenstandsgebrauch.

Typischerweise tritt bei DAT zunächst die Gedächtnisstörung im verzögerten Abruf auf, welche für mehrere Jahre die einzige kognitive Störung sein kann, bevor nach ein bis drei Jahren Sprachstörungen, visuell-räumliche und visuo-konstruktive Defizite auftreten (Binetti, Cappa, Magni, Padovani, Bianchetti & Trabucchi, 1998; Grady, Haxby, Horwitz, Sundaram, Berg, Schapiro et al., 1988; Haxby, Grady, Koss, Horwitz, Heston, Schapiro et al., 1990). Zusätzlich zur Gedächtnisstörung können schon nach 8–16 Monaten Störungen der Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen vorhanden sein (Grady et al., 1988; Haxby et al., 1990; vgl. Review von Ringman, 2005). Hodges (2006) beschreibt in einem aktuellen Review zum Verlauf der DAT einen stufenartigen kognitiven Abbau: Bei leichtgradiger DAT sind episodisches Neugedächtnis sowie Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen deutlich und das semantische Gedächtnis leichtgradig beeinträchtigt; Defizite im Arbeits- und Altgedächtnis, in sprachlichen, visuell-perzeptiven und –räumlichen Funktionen sind interindividuell variabel. Bei mittelgradiger DAT sind episodisches und semantisches Gedächtnis schwergradig, Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen, visuell-perzeptive und visuo-konstruktive Funktionen deutlich sowie Arbeitsgedächtnis, Altgedächtnis, Praxie und Sprachsyntax leichtgradig vermindert. Bei schwergradiger DAT sind alle kognitiven Funktionen schwer beeinträchtigt, wobei Sprache, visuell-perzeptive und visuo-konstruktive Funktionen sowie die Praxie weniger schwer betroffen sein können (Hodges, 2006; s. auch Reviews von Bondi et al., 2008 und Ringman, 2005).

In der Prodromalphase der DAT wurden bis zu zehn Jahre vor Diagnosestellung mnestiche Beeinträchtigungen bei familiärer PSDAT (Fox, Warrington, Seiffer, Agnew & Rossor, 1998; Godbolt, Cipolotti, Watt, Fox, Janssen & Rossor, 2004; s. auch Review von Ringman, 2005) und eine Abnahme von Alltagsleistungen beobachtet (Amieva, Le Goff, Millet, Orgogozo, Pèrès, Barberger-Gateau et al., 2008; Sarazin, Stern, Berr, Riba, Albert, Brandt et al., 2005).

Leichte kognitive Beeinträchtigungen gingen mit Verlusten von IADL (v. a. Saubermachen; Treppen steigen; Einkaufen; Essen zubereiten) einher (Dodge, Kadowaki, Hayakawa, Yamakawa, Sekikawa & Ueshima, 2005). Green, Mohs, Schmeidler, Aryan und Davis (1993) fanden einen nicht-linearen funktionellen Abbau über mehrere Jahre, wobei bei leicht- bis mittelgradiger DAT eher IADL und bei mittel- bis schwergradiger DAT eher BADL betroffen waren.

Es gibt asymmetrische kognitive Defizitprofile der DAT, d. h. Störungsbilder mit deutlicheren verbalen als nonverbalen Beeinträchtigungen und umgekehrt, welche in verschiedenen DAT-Schweregraden relativ stabil vorhanden sind (Fisher, Rourke & Bieliauskas, 1999; Lambon Ralph, Patterson, Graham, Dawson & Hodges, 2003; Strite, Massman, Cooke & Doody, 1997) und mit einem entsprechend einseitig betonten Hypometabolismus einhergehen (Grady et al., 1988; Haxby et al., 1990). Es existieren auch Einzelfälle von histopathologisch bestätigter atypischer DAT, welche zusätzlich zur charakteristischen schwergradigen Gedächtnisstörung deutliche Beeinträchtigungen in Frontallappen- (Johnson, Head, Kim, Starr & Cotman, 1999; Mendez & McMurtray, 2006), Parietallappen- (Ball, Jackson, Marsden, Scadding & Rossor, 1993; Kaida, Takeda, Nagata & Kamakura, 1998; Lleó, Rey, Castellví, Ferrer & Blesa, 2002) oder Okzipitallappen-assoziierten (Berthier, Leiguarda, Starkstein, Sevlever & Taratuto, 1991) kognitiven Funktionen zeigen.

Eine kontrollierte Längsschnittuntersuchung von Stern, Mohs, Davidson, Schmeidler, Silverman, Kramer-Ginsberg et al. (1994) errechnete eine durchschnittliche jährliche Abnahme der kognitiven Leistungen von Patienten mit leichtgradiger DAT im Summenwert der *kognitiven Subskala der Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog)*, welche einem großen Effekt entspricht. Schon bei der ersten Verlaufsmessung nach einem halben Jahr konnte ein kognitiver Abbauprozess beobachtet werden, welcher einem mittleren Effekt entspricht. Das durchschnittliche Leistungsniveau der normal-gesunden Kontrollgruppe (KG) nahm demgegenüber im siebenjährigen Untersuchungszeitraum leichtgradig zu (Stern et al., 1994). Bei den ADL wurde bei unbehandelter leicht- bis mittelgradiger DAT ein funktionaler Abbau im *Disability Assessment for Dementia (DAD)* (Gelinas, Gauthier, McIntyre & Gauthier, 1999) von ca. einem Punkt pro Monat festgestellt (Feldman, Sauter, Donald, Gélinas, Gauthier, Torfs et al., 2001b). Die Progressionsrate der kognitiven und funktionalen Abbauerscheinungen scheint vom Demenzstadium abzuhängen, nicht-linear und im mittelschweren Stadium am größten zu sein (Feldman et al., 2001b; Schäufele, Bickel & Weyerer, 2002, 2002; Stern et al., 1994; vgl. Review von Mohs, Schneider & Aryan, 2000). Die Arbeitsgruppe um Stern (1994) zeigte, dass eine umgekehrt U-förmige Regressionsfunktion den Verlauf des kognitiven Abbaus der DAT-Patienten in der ADAS-cog am besten prädiziert. Kontrollierte Untersuchungen betonen jedoch die Heterogenität des interindividuellen Demenzverlaufs (Behl, Stefurak & Black, 2005; Haxby, Raffaele, Gillette, Schapiro & Rapoport, 1992; Schäufele et

al., 2002; Stern et al., 1994). Bei leichter DAT können auch Phasen des Symptomstillstands in kognitiven Screenings beobachtet werden (Haxby et al., 1992; Holmes & Lovestone, 2003; Piccini, Bracco, Falcini, Pracucci & Amaducci, 1995; Pollman, Haupt, Romero & Kurz, 1992; Rubin, Morris, Grant & Vendegna, 1989).

Bisher wurden neben dem Demenzschweregrad keine starken Prädiktoren für die Rate des kognitiven Abbaus bei DAT gefunden: Das Geschlecht scheint nicht als Prädiktor geeignet (Stern et al., 1994), jedoch das Alter (Beatty, Salmon, Tröster & Tivis, 2002; Mungas, Reed, Ellis & Jagust, 2001; Rasmusson, Carson, Brookmeyer, Kawas & Brandt, 1996; Teri et al., 1995; Wilson, Gilley, Bennet, Becket & Evans, 2000b; nicht jedoch bei Stern et al., 1994) und die Bildung bzw. das prämorbid Intelligenzniveau (Pavlik, Doody, Massman & Chan, 2006; Scarmeas, Albert, Manly & Stern, 2006; Teri, McCurry, Edland, Kukull & Larson, 1995). Neuropsychologische Prädiktoren für einen schnelleren kognitiven Abbau in Screening-Verfahren waren deutlichere rezeptive und expressive Sprachstörungen (Boller, Becker, Holland, Forbes, Hood & McGonigle-Gibson, 1991; Bracco, Gallato, Grigoletto, Lippi, Lepore, Bino et al., 1994; nicht jedoch bei Rasmusson et al., 1996), Lese- und Schreibstörungen (Boller et al., 1991), schwerere Defizite in visuo-konstruktiven Aufgaben (Rasmusson et al., 1996) sowie in verbalem Gedächtnis, mentaler Kontrolle und Aufmerksamkeit (Marra, Silveri & Gainotti, 2000). Bei einem größeren kognitiven Abbau war in einer Studie auch das Risiko der DAT-Patienten höher, Beeinträchtigungen in BADL zu zeigen (Holtzer, Wegesin, Albert, Marder, Bell, Albert et al., 2003), in einer anderen Untersuchung aber nicht (Rasmusson et al., 1996).

Ob die *PSDAT* und *SDAT* verschiedene Krankheitsentitäten darstellen oder sich im Lebensalter bei Krankheitsausbruch unterscheiden, ist umstritten. Es gibt empirische Hinweise, dass die *PSDAT* im Vergleich zur *SDAT* rascher beginnt und schneller progredient verläuft (Jacobs, Sano, Marder, Bell, Bylsma, Lafleche et al., 1994; Koss, Edland, Fillenbaum, Mohs, Clark, Galasko et al., 1996). Neben vorhandenen Gedächtnisbeeinträchtigungen scheinen bei *PSDAT* außerdem andere Störungen höherer kognitiver Funktionen im Vordergrund zu stehen, beispielsweise praktische (Koss et al., 1996) oder visuell-perzeptive Defizite (Sevush, Leve & Brickman, 1993; Warrington, Agnew, Kennedy & Rossor, 2001), während das Benennen bei *PSDAT* besser erhalten ist als bei *SDAT* (Koss et al., 1996; Sevush et al., 1993; Warrington et al., 2001; nicht jedoch bei Swearer, O'Donnell, Drachman & Woodward, 1992). In einer Untersuchung von Suribhatla, Baillon, Dennis, Marudkar, Muhammad, Munro und Kollegen (2004) verschwanden kognitive Unterschiede zwischen *PSDAT* und *SDAT*, wenn Demenzschwere, prämorbid Intelligenz und Alter bei Krankheitsbeginn berücksichtigt wurden. Aufgrund des bisher widersprüchlichen empirischen Forschungsstands und Anhaltspunkten, dass Unterschiede zwischen *PSDAT* und *SDAT* durch andere Faktoren (z. B. Alter, Bildung; s. dazu auch vorherigen Abschnitt) bedingt sein könnten, werden *PSDAT* und *SDAT* im Folgenden als eine Krankheitsentität aufgefasst.

Die neuropsychologischen Beeinträchtigungen von DAT-Patienten haben in der Forschung viel Aufmerksamkeit erhalten. Nicht immer wurden dabei methodische Mindestkriterien beachtet, beispielsweise die Erhebung einer vergleichbaren KG oder die Unterteilung des demenziellen Syndroms in verschiedene Schweregrade. Im Folgenden werden deshalb nur kontrollierte Gruppenuntersuchungen für einzelne neuropsychologische Funktionen bei DAT berichtet, die eine zumindest bezüglich des Alters der DAT-Gruppe vergleichbare KG enthielten und die Patienten nach dem Schweregrad der Demenz einteilten. Wegen des prospektiven Designs der vorliegenden Studie liegt der Schwerpunkt auf der Darstellung von neuropsychologischen und behavioralen Längsschnittuntersuchungen der unbehandelten leicht- bis mittelgradigen DAT. Anzumerken ist, dass bis auf wenige Ausnahmen bei den referierten wissenschaftlichen Untersuchungen klinische Diagnosekriterien herangezogen wurden, welche meist nicht histopathologisch verifiziert wurden. Es ist also mit einer möglichen Überdeckung von Effekten durch unreine Stichproben zu rechnen.

3.1.3.1.1 Gedächtnisfunktionen

Zentral für die Diagnose einer DAT sind *per definitionem* Beeinträchtigungen des Gedächtnisses. Es werden deklarative (bewusste, verbalisierbare) mnestiche Funktionen von impliziten (prozeduralen, schwer verbalisierbaren) mnestiche Funktionen unterschieden. Das implizite und prozedurale Gedächtnis scheint bei DAT im frühen Stadium relativ unbeeinträchtigt zu sein, beispielsweise das Priming (Eslinger & Benton, 1983; Fleischman, Gabrieli, Reminger, Rinaldi, Morrell & Wilson, 1995) und motorische Lernen (Dick, Nielson, Beth, Shankle & Cotman, 1995). Die weiteren Ausführungen beziehen sich deshalb auf das deklarative Gedächtnis, insbesondere auf das kurz- und längerfristige episodische und semantische Neugedächtnis (d. h. neu zu lernende Information) und Altgedächtnis (d. h. bereits erlernte und konsolidierte Information).

Die *kurzfristigen Neugedächtnisleistungen* von DAT-Patienten sind zu Beginn oder im Vorstadium der Erkrankung relativ unbeeinträchtigt: Im Bereich des Kurzzeitgedächtnisses (KZG) sind bei leichtgradiger DAT verbale und visuell-räumliche Spannen nicht signifikant von einer KG verschieden (Bäckman, Small & Fratiglioni, 2001; Becker, Boller, Saxton & McGonigle-Gibson, 1987; Carlesimo, Fadda, Lorusso & Caltagirone, 1994; Small, Herlitz, Fratiglioni, Almkvist & Bäckman, 1997). Schon bei leicht- bis mittelgradiger DAT sind verbale und visuelle KZG-Leistungen jedoch signifikant reduziert (Belleville, Peretz & Malenfant, 1996; Cherry, Buckwalter & Henderson, 1996; Hulme, Lee & Brown, 1993; Rogers, Ivanoiu, Patterson & Hodges, 2006). Das Arbeitsgedächtnis (AG) scheint im Gegensatz zum KZG häufig schon frühzeitig beeinträchtigt zu sein (Carlesimo, Mauri, Graceffa, Fadda, Loasses, Lorusso et al., 1998; Cherry et al., 1996; Collette, Van der Linden, Bechet & Salmon, 1999a; Ramsden, Kinsella, Ong & Storey, 2008). AG-Leistungen waren kein signifikanter Prädiktor von Leistungen in ADL bei DAT (Jefferson, Barakat, Giovannetti, Paul & Glosser, 2006).

Im Längsschnitt sind Zahlenspannen bei DAT als Maß des KZG relativ konstant (bei Botwinick, Storandt & Berg, 1986 bis zu drei Jahre), während sich Leistungen des AG nach sechs bis zwölf Monaten signifikant verschlechtern (Baddeley, Bressi, Della Sala, Logie & Spinnler, 1991; Perry, Watson & Hodges, 2000; Pollmann et al., 1992).

Im Bereich der *längerfristigen Neugeächtnisleistungen* sind für die DAT der freie verzögerte Abruf, welcher exekutive Leistungen erfordert, und das Wiedererkennen (Rekognition), das eher genuin mnestiche Funktionen der Einspeicherung und Konsolidierung erfasst, von zentraler Bedeutung. Die Gedächtnisstörung bei DAT lässt sich charakterisieren als früh gestörtes Lernen und Speichern von neuer Information: Dies kann bereits mehrere Jahre vor Diagnosestellung in der verbalen Gesamtlernleistung (Albert, Moss, Tanzi & Jones, 2001; Bondi, Monsch, Galasko, Butters, Salmon & Delis, 1994), verbalen verzögerten Abrufleistung (Jacobs, Sano, Dooneief, Marder, Bell & Stern, 1995) und in der Rekognition von Gesichtern (Bäckman et al., 2001; Small et al., 1997) objektiviert werden. Im Vordergrund der Neugeächtnisstörung bei DAT steht allgemein der früh im Krankheitsverlauf massiv gestörte verbale und visuell-räumliche verzögerte Abruf (Grady et al., 1988; Greene, Baddeley & Hodges, 1996; Hodges, Salmon & Butters, 1990; Salmon, Granholm, McCullough, Butters & Grant, 1989). Das visuelle und verbale Wiedererkennen bei DAT ist schon bei sehr leichter bis leichter DAT deutlich beeinträchtigt (Bayles, Boone, Tomoeda, Slauson & Kaszniak, 1989; Greene et al., 1996; Salmon et al., 1989). Die Leistungen in der verbalen Rekognition und anderen episodischen Gedächtnisleistungen scheinen kein Prädiktor für BADL und IADL bei DAT-Patienten zu sein (Jefferson et al., 2006; Perry & Hodges, 2000). Gedächtnisbezogene Probleme des DAT-Patienten korrelieren mit der Belastung der betreuenden bzw. pflegenden Bezugsperson (Torti, Gwyther, Reed, Friedman & Schulman, 2004).

In einer zehn- bzw. zwölfjährigen prospektiven Studie zu Prädiktoren präklinischer DAT fanden Chen, Ratcliff, Belle, Cualey, DeKosky und Ganguli (2000) bzw. Amieva et al. (2008) eine deutliche Verschlechterung in Leistungen des verbalen Lernens und Spätabrufs bei zukünftigen DAT-Patienten. Bei sehr leichtgradiger und leichtgradiger DAT sind nach zwölf Monaten Defizite im verbalen und visuellen verzögerten Abruf signifikant progredient (Perry et al., 2000; Hodges et al., 1990; Pollmann et al., 1992). Botwinick und Kollegen (1986) fanden bei SDAT innerhalb von drei Jahren den größten Abbau bei Leistungen im verbalen logischen Gedächtnis im Vergleich zur KG, aber auch einen signifikanten Abbau im visuellen Neugeächtnis. Scarneas et al. (2006) zeigten einen schnelleren kognitiven Abbau im Neugeächtnis bei Personen mit höherem Bildungsniveau. Die Progredienz von Defiziten in Neugeächtnisleistungen über ein Jahr bei leicht- bis mittelgradiger DAT trug in einer empirischen Studie nicht zur Prädiktion des Abbaus in BADL bei (Atchison, Massman & Doody, 2007). In einer anderen Studie konnte aber bei leichtgradiger DAT ein kollinearer Abbau in Gedächtnis und ADL beobachtet werden (Bläsi, Brubacher, Zehnder, Monsch, Berres & Spiegel, 2005).

Das *episodische autobiografische Altgedächtnis* umfasst die persönliche Erinnerung an Erlebnisse sowie die Art, die Zeit und den Ort des Ereignisses und kann bei DAT schon bei leichtem Schweregrad beeinträchtigt sein (Greene & Hodges, 1996b; Kopelman, 1989; Sagar, Cohen, Sullivan, Corkin & Growdon, 1988), jedoch nicht bei allen DAT-Patienten (Greene & Hodges, 1996a). Das episodische autobiografische Altgedächtnis zeigt beim freien Abruf und Wiedererkennen einen zeitlichen Gradienten zugunsten länger zurückliegender persönlicher Ereignisse (Greene & Hodges, 1996b; Hou, Miller & Kramer, 2005; Kopelman, 1989; Sagar et al., 1988) außer bei Ivanoiu, Cooper, Shanks und Venneri (2006).

In einer Längsschnittstudie von Starkstein, Boller und Garau (2005) war die leichtgradig beeinträchtigte DAT-Gruppe über 24–36 Monate im autobiografischen Altgedächtnis signifikant stärker progredient als eine normal-gesunde KG.

Auch das *semantische Altgedächtnis* (Allgemein-, Welt- und Faktenwissen) ist bei leicht- bis mittelgradiger DAT signifikant beeinträchtigt (Fama, Sullivan, Shear, Stein, Yeasavage, Tinklenberg et al., 2000; Greene & Hodges, 1996a; Ivanoiu et al., 2006; Ricker, Keenan & Jacobson, 1994; Sagar et al., 1988; Westmacott, Freedman, Black, Stokes & Moscovitch, 2004), beispielsweise für zeitgeschichtliche Ereignisse, Begriffe, Gesichter und Namen berühmter Persönlichkeiten. Analog zum autobiografischen Altgedächtnis kann ein zeitlicher Gradient zugunsten weiter zurückliegender Ereignisse festgestellt werden (Greene & Hodges, 1996a; Ivanoiu et al., 2006; Kopelman, 1989; Sagar et al., 1988; Westmacott et al., 2004), jedoch nicht beim Abruf von zeitlichen Angaben (Greene & Hodges, 1996b; Sagar et al., 1988).

Im Verlauf zeigen sich nach zwei bis drei Jahren bei leicht- bis mittelgradiger DAT sowohl deutlicher ausgeprägte Defizite des semantischen Altgedächtnisses als auch eine Progredienz des zeitlichen Gradienten (Starkstein et al., 2005; Westmacott et al., 2004). Defizite im semantischen Altgedächtnis scheinen später zu beginnen, aber schneller zuzunehmen als im autobiografischen Altgedächtnis (Gainotti, 2007; Greene & Hodges, 1996b).

3.1.3.1.2 Semantisches Wissen und semantische Konzeptbildung)

Das semantische Wissen bzw. die semantische Konzeptbildung umfasst „Speicherung und Abruf von [allgemeingültigen] Wissensinhalten über Objekte, Wörter, Fakten, Konzepte sowie deren Beziehungen zueinander“ (Definition modifiziert nach Einfeld, 2004, S. 383). Im Gegensatz zum semantischen Altgedächtnis beinhaltet es abstrahierte, verallgemeinerte, hierarchisch aufgebaute, relativ zeit- und ortsunabhängige Sachverhalte.

Die verbale und nonverbale *semantische Verarbeitung* scheint schon bei leichter DAT selektiv vermindert, v. a. für Wissen über natürliche Lebewesen und Objekte, ihre Attribute (Aronoff, Gonnerman, Almor, Arunachalam, Kempler & Andersen, 2006; Montanes, Goldblum &

Boller, 1996; Silveri & Leggio, 1996), ihre Namen (Fung, Chertkow & Templeman, 2000) sowie für Wissen über Fakten und deren Beziehungen zueinander (Chertkow, Bub & Seidenberg, 1989; Glosser, Kohn, Sands, Grugan & Friedman, 1999b; Martin & Fedio, 1983; Nebes & Halligan, 1996). In einer aktuellen Meta-Analyse zeigt sich jedoch keine stärkere Beeinträchtigung beim Benennen von Kategorien lebender im Vergleich zu nicht-lebenden Objekten bei DAT, sondern nur ein nicht-signifikanter Trend dazu (Laws, Adlington, Gale, Moreno-Martínez & Sartori, 2007). Defizite im semantischen Wissen spiegeln sich beispielsweise in sprachlichen Leistungen (s. 3.1.3.1.5 Sprachfunktionen), in der semantischen Wortflüssigkeit und in Konzeptbildungsleistungen wider (s. 3.1.3.1.4 Exekutivfunktionen; Greene & Hodges, 1996a; Rogers et al., 2006). Das semantische Wissen war in einer empirischen Untersuchung ein signifikanter Prädiktor für IADL und BADL bei leicht- bis mittelgradiger DAT (Perry & Hodges, 2000), in einer anderen Studie jedoch nicht (Jefferson et al., 2006).

In der Prodromalphase der DAT wurde bis zu zwölf Jahre vor Diagnosestellung eine Abnahme des semantischen Wissens objektiviert (Amieva et al., 2008). Perry und Kollegen (2000) zeigten nach zwölf Monaten bei sehr leichter DAT mit initial unauffälligen Leistungen einen Trend zur Abnahme semantischen Wissens. In einer Studie war der Verlust semantischen Wissens stärker bei lebenden als bei nicht-lebenden Objekten vorhanden (Garrard, Lambon Ralph, Watson, Powis, Patterson & Hodges, 2001).

Widersprüchlich sind Befunde zum *semantischen Priming*, das schon bei leichtgradiger, aber nicht bei sehr leichter DAT gestört sein kann (Chertkow et al., 1989; Fleischman et al., 1995; Giffard, Desgranges, Nore-Mary, Lalevée, de la Sayette, Pasquier et al., 2001; Nebes & Halligan, 1996), bei Carlesimo, Fadda, Bonci und Caltagirone (1993) jedoch erst ab mittelschwerer DAT. Teilweise wurde ein im Vergleich zur KG übermäßiges (z. B. Margolin, Pate & Friedrich, 1996), aber auch ein reduziertes (z. B. Nebes & Halligan, 1996) semantisches Priming festgestellt. Vereinzelt war das semantische Priming bei leichter bis mittelgradiger DAT mit wenig semantischen Defiziten unauffällig im Vergleich zur KG (Hernández, Costa, Juncadella, Sebastián-Gallés & René, 2008; Ober, Shenaut, Jagust & Stillman, 1991). Einen Überblick über das Phänomen des semantischen Priming bei DAT gibt Chenery (1996).

3.1.3.1.3 Aufmerksamkeitsfunktionen

Aufmerksamkeitsstörungen sind auch Teil des DAT-Syndroms, wobei nicht alle Patienten betroffen sind und deutliche Defizite meist erst mit steigender Aufgabenschwierigkeit und fortschreitender Erkrankung beginnen (Camicoli, Howieson, Lehman & Kaye, 1997; Parasuraman & Haxby, 1993). Andererseits sind einige Autoren der Meinung, dass Störungen höherer Aufmerksamkeitsfunktionen bei DAT sehr häufig sind und gleich nach episodischen Gedächtnisstörungen auftreten (Grady et al., 1988; Haxby et al., 1990; Perry et al., 2000). Klassische Einteilungen der Aufmerksamkeit unterscheiden zwischen Alertness, Vigilanz, Aufmerksamkeitsselektion und Aufmerksamkeitsteilung: Neben der basalen Aufmerksamkeitsin-

tensität (Alertness) ist die Vigilanz „ability to maintain a focus of attention over extended periods of time“ (Perry et al., 2000; S. 253). Aufmerksamkeitsteilung bedeutet „ability to share cognitive resources between two or more targets or processes at the same time“ (Perry et al., 2000; S. 253). Unter Aufmerksamkeitsselektion versteht man „ability to shift attention between different sensory inputs in order to screen out irrelevant stimuli“ (Collette & Van der Linden, 2002; S. 308).

Am frühesten beeinträchtigt scheint bei leichtgradiger DAT die Aufmerksamkeitsteilung (Baddeley, Baddeley, Bucks & Wilcock, 2001; Camicolli et al., 1997; Nebes & Brady, 1989; Perry et al., 2000; vgl. Review von Perry & Hodges, 1999). Defizitär im Vergleich zu einer normalgesunden KG sind bei leicht- bis mittelgradiger DAT auch die selektive Aufmerksamkeit (Freed, Corkin, Growdon & Nissen, 1989; Nebes & Brady, 1989; Perry et al., 2000; Solfrizzi, Panza, Torres, Capurso, D’Introno, Colacicco et al., 2002), die Daueraufmerksamkeit und die Vigilanz (Lawrence & Sahakian, 1995; Perry et al., 2000; vgl. Review von Perry & Hodges, 1999). Die tonische Alertness ist bei leicht- bis mittelgradiger DAT unbeeinträchtigt (Nebes & Brady, 1993; Oken, Kishiyama, Kaye & Howieson, 1994). Bei der phasischen Alertness existieren widersprüchliche Befunde (Nebes & Brady, 1993; Sano, Rosen, Stern, Rosen & Mayeux, 1995; Tales, Muir, Jones & Snowden, 2002). Zur Inhibition irrelevanter Stimuli bei DAT gibt es unterschiedliche empirische Ergebnisse, jedoch konnte gezeigt werden, dass DAT-Patienten sehr interferenzanfällig sind (Collette & Van der Linden, 2002). Möglich ist in Einzelfällen eine gestörte Halbseitenaufmerksamkeit (Ishiai, Okiyama, Koyama & Seki, 1996; Mendez, Ghajariania & Perryman, 2002; Venneri, Pentore, Cotticelli & Della Sala, 1998). Aufmerksamkeitsstörungen bei DAT führen zu Beeinträchtigungen in ADL (vgl. Review von Bondi et al., 2008).

In der Längsschnittuntersuchung von Perry und Kollegen (2000) waren Defizite in der selektiven Aufmerksamkeit und der Reaktionsinhibition bei sehr leichter DAT über ein Jahr signifikant progredient. Baddeley et al. (1991) beobachteten, dass sich Defizite in der Aufmerksamkeitsteilung bei DAT-Patienten nach sechs Monaten signifikant verschlechtern. Bei einer Untersuchung von Perry et al. (2000) waren zu Beginn unauffällige Leistungen der Aufmerksamkeitsteilung bei Patienten mit sehr leichtgradiger DAT jedoch über zwölf Monate nur im Trend progredient.

3.1.3.1.4 Exekutivfunktionen

Exekutive Funktionen umfassen ein weites Feld kognitiver Umstellungs-, Aktualisierungs-, und Kontrollfunktionen zur Anpassung des Individuums an neue Umwelthanforderungen. Sie können in konvergentes Denken (z. B. Planungs-, Konzeptbildungs- und Abstraktionsleistungen) und divergentes Denken (z. B. verbale und figurale Flexibilität) eingeteilt werden. Heute wird übereinstimmend davon ausgegangen, dass es ein zentrales System gibt, wel-

ches die exekutiven Prozesse überwacht (z. B. zentrale Exekutive bei Baddeley et al., 2001). Bei DAT können zusätzlich zur Gedächtnisstörung früh im Krankheitsverlauf Störungen der Exekutivfunktionen vorhanden sein (Grady et al., 1988; Haxby et al., 1990; vgl. Review von Ringman, 2005). Die Ausprägung der exekutiven Dysfunktionen prädierte in einer empirischen Untersuchung die Belastung der betreuenden bzw. pflegenden Bezugsperson (Davis & Tremont, 2007).

Im Bereich des *divergenten Denkens* sind phonematische und semantische Wortflüssigkeit bei leichtgradiger DAT vermindert (Auriacombe, Lechevallier, Amieva, Harston, Raoux & Dartigues, 2006; Bayles et al., 1989; Bschorr, Kühl & Reischies, 2001; Camicoli et al., 1997; Carlesimo et al., 1998; Chertkow & Bub, 1990; Horner, Dawson, Heyman & McGorman Fish, 1992; Kertesz, Appell & Fisman, 1986; Martin & Fedio, 1983; Rogers et al., 2006). In zwei Studien wurde eine Beeinträchtigung der phonematischen Flüssigkeit bei präklinischer DAT als Prädiktor für die spätere Diagnose gefunden (Albert et al., 2001; Small et al., 1997). Razani, Casas, Wong, Lu, Alessi und Josephson (2007) zeigten in einer direkten Beobachtungsstudie von Patienten mit leichtgradiger DAT Korrelationen von Wortflüssigkeit und ADL. Es können bei DAT auch frühzeitig Defizite in der Umstellungsfähigkeit beobachtet werden (Bayles, Tomoeda & Trosset, 1992; LaFleche & Albert, 2001; vgl. Review von Ringman, 2005), zum Teil zehn Jahre vor Diagnosestellung (Albert et al., 2001; Chen et al., 2000).

Im Verlauf der DAT ist die semantische verbale Flüssigkeit früher und stärker beeinträchtigt als das Benennen (Bayles & Tomoeda, 1983; Huff, Corkin & Growdon, 1986), eventuell jedoch weniger stark progredient (Rebok, Brandt & Folstein, 1990). Die semantische Flüssigkeit ist stärker gestört als die phonematische Flüssigkeit (Rogers et al., 2006; Salmon, Heindel & Lange, 1999b). Defizite in der Wortflüssigkeit nehmen über bis zu fünf Jahre bei leicht- bis mittelgradiger DAT zu (Auriacombe et al., 2006; Botwinick et al., 1986; Collette, Van der Linden & Salmon, 1999b; Faber-Langendoen, Morris, Knesevich, LaBarge, Miller & Berg, 1988; Hodges et al., 1990; LaFleche & Albert, 1995; Salmon et al., 1999b). Schon nach einem Jahr sind Defizite in der semantischen Flüssigkeit deutlich progredient, während sie in der phonematischen Flüssigkeit kaum progredient sind (Garrard et al., 2001; Salmon et al., 1999b). Bei Perry et al. (2000) waren jedoch nach zwölf Monaten bei sehr leichter DAT Defizite in der semantischen Flüssigkeit nur im Trend zunehmend. Die Wortflüssigkeit leistete in einer Untersuchung keinen signifikanten Beitrag für die Prädiktion von BADL bei leicht- bis mittelgradiger DAT (Atchison et al., 2007). In prospektiven Studien sind Umstellungsleistungen von zukünftigen DAT-Patienten am schnellsten progredient (Albert et al., 2001; Botwinick et al., 1986; Chen et al., 2000).

Im Bereich des *konvergenten Denkens* zeigen sich bei leichtgradiger DAT keine signifikant zur KG unterschiedlichen verbalen Konzeptbildungsleistungen (LaFleche & Albert, 1995), je-

doch bei leicht- bis mittelgradiger DAT (Christensen, Kopelman, Stanhope, Lorentz & Owen, 1998; Jacobs et al., 1995; Hodges et al., 1990). In einer Studie wurde bei präklinischer DAT die verbale Abstraktionsfähigkeit als guter Prädiktor für die Diagnosestellung einige Jahre später gefunden (Grady et al., 1988; Jacobs et al., 1995). Das Planen und Problemlösen ist bei DAT frühzeitig vermindert (Collette et al., 1999b; Mack & Patterson, 1995; Swanberg, Tractenberg, Mohs, Thal & Cummings, 2004). Leistungen in Labyrinth-Aufgaben präzisieren die Diagnose (Albert et al., 2001). Planung und Problemlösen sind bei DAT-Patienten mit ADL assoziiert (Mack & Patterson, 1995; Razani et al., 2007; Swanberg et al., 2004).

Bei Hodges et al. (1990) war die verbale Konzeptbildungsleistung (Gemeinsamkeiten Finden) bei leichtgradiger DAT signifikant beeinträchtigt und nahm im Verlauf über zwei Jahre deutlich ab. Amieva et al. (2008) stellten bis zu zwölf Jahre vor Diagnosestellung einer DAT Verschlechterungen in Konzeptbildungsleistungen fest. Diese prädizierten über ein Jahr bei leicht- bis mittelgradiger DAT den Abbau in BADL (Atchison et al., 2007). Bei Vorhandensein exekutiver Dysfunktionen in der Planung (Labyrinth-Aufgaben) war der Verlauf der DAT nach zwölf Monaten signifikant schneller progredient (Swanberg et al., 2004).

3.1.3.1.5 Sprachfunktionen

Die Spontansprache ist bei DAT-Patienten schon relativ früh im Krankheitsverlauf reduziert (Bayles et al., 1992; Bschorr et al., 2001).

Unter standardisierten Bedingungen sind im *Konfrontationsbenennen* schon im präklinischen Stadium oder bei leichtgradiger DAT Wortfindungsstörungen zu beobachten (Bschorr et al., 2001; Hodges et al., 1990; Horner et al., 1992; Jacobs et al., 1995; Rogers et al., 2006), in manchen Studien jedoch erst ab mittelgradiger Demenzschwere (Bayles & Tomoeda, 1983). Die Wortfindung leistete in einer Studie keinen zusätzlichen Beitrag zur Prädiktion des Abbaus in BADL (Atchison et al., 2007). Die Syntax bleibt im Verlauf der DAT-Erkrankung bis zum mittelgradigen Stadium erhalten (Bayles et al., 1992; Blanken, Dittmann, Haas & Wallech, 1987); erst bei mittel- bis schwergradiger DAT sind vermehrt morphosyntaktische Fehler im Satzbau zu objektivieren (Altmann, Kempler & Andersen, 2001; Blanken et al., 1987).

Im Verlauf waren bei Kertesz et al. (1986) und Perry et al. (2000) schon nach zwölf Monaten bei sehr leichter DAT Leistungen im Konfrontationsbenennen signifikant verschlechtert – bei Binetti et al. (1998) und Pollmann et al. (1992) nach acht bis zwölf Monaten bei leichter bzw. mittelgradiger DAT jedoch kaum. DAT-Patienten erreichten in einer Studie alle sechs Monate über zwei bis vier Jahre einen stärkeren Schweregrad der Wortfindungsstörung (Lambon Ralph, Patterson & Hodges, 1997). Demgegenüber waren bei Hodges, Salmon und Butters (1990; 1991) und Rebok et al. (1990) bei leichter bis mittelgradiger DAT Defizite im Konfrontationsbenennen erst nach zwei bis drei Jahren signifikant progredient.

Neben Benennstörungen bei DAT wurden auch Defizite im *Sprachverständnis* gefunden: Cummings (1998) sowie Bayles und Mitarbeiter (1992) vertreten die Meinung, dass das Sprachverständnis erst spät abnimmt. Andererseits konnten schon bei leichter DAT Defizite im Wortverständnis festgestellt werden (Horner et al., 1992; Martin & Fedio, 1983).

Sprachverständnisstörungen nehmen im Längsschnitt bei leicht- bis mittelschwerer DAT nach einem bis zwei Jahren deutlich zu (Pollmann et al., 1992; Rebok et al., 1990). Bei unbehandeltem Verlauf fanden Faber-Langendoen et al. (1988) für leichtgradig betroffene DAT-Patienten ohne rezeptive Aphasie und teilweise histopathologisch bestätigter Diagnose einen weniger stark progredienten Verlauf in Sprachfunktionen über mehrere Jahre als für leichtgradige DAT mit rezeptiver Aphasie. Kertesz und Kollegen (1986) zeigten bei jährlicher Untersuchung eine Abnahme des Sprachverständnisses pro Jahr von 15% bei mittelschwerer DAT. Während in einer Längsschnittstudie (Ripich, Petrill, Whitehouse & Ziol, 1995) das signifikant bessere Sprachverständnis bei Männern über 18 Monate trotz Progredienz in Relation zu Frauen erhalten blieb, nahm bei einer größeren DAT-Gruppe (Hebert, Wilson, Gilley, Beckett, Scherr, Bennett & Evans, 2000) die Progredienz der Sprachverständnisstörungen bei Männern über die Zeit zu.

3.1.3.1.6 Sprachassoziierte Funktionen

Zu den sprachassoziierten Leistungen gehören Leistungen des Lesens, Schreibens und Rechnens. Diese sind typischerweise bei DAT im Verlauf zunehmend beeinträchtigt.

Die *Lesefähigkeit* und das Lesesinnverständnis sind anfangs unauffällig, jedoch schon bei leichtgradiger DAT signifikant vermindert (Bayles et al., 1989; Fromm, Holland, Nebes & Oakley, 1991) und bei mittelschwerer und schwerer DAT zunehmend beeinträchtigt (Bayles et al., 1992; Friedman, 1992; Fromm & Holland, 1989; Paque & Warrington, 1995). Faber-Langendoen et al. (1988), Glosser, Grugan und Friedman (1999a) sowie Glosser et al. (1999b) stellten für leichtgradig betroffene DAT-Patienten (z. T. mit pathologischer Bestätigung der klinischen Diagnose) eine deutlich stärkere Beeinträchtigung des Lesesinnverständnisses als der expressiven Sprache bzw. des Lesens fest.

In den raren Längsschnittuntersuchungen zur Dyslexie bei DAT zeigt sich eine Abnahme der Leseleistungen, v. a. im nicht-regelgeleiteten Lesen, über ein bis drei Jahre bei leichtgradiger DAT (Blair, Marczinski, Davis-Faroque & Kertesz, 2007; Fromm et al., 1991; Strain, Patterson, Graham & Hodges, 1998).

Bezüglich der *Schreibleistung* bei leichtgradiger DAT gibt es widersprüchliche Befunde: Es wurde einerseits erst bei leicht- bis mittelgradiger DAT eine Beeinträchtigung im Diktatschreiben gefunden (Bayles et al., 1992), andererseits schon im frühen Stadium Fehler im Schreiben (Horner et al., 1992; Hughes, Graham, Patterson & Hodges, 1997; Neils, Roeltgen & Greer, 1995; Pestell, Shanks, Warrington & Venneri, 2000). Defizite im schriftlichen Bildbe-

schreiben sind bei leicht- bis mittelschwerer DAT häufig trotz unauffälliger Spontansprache zu beobachten (Faber-Langendoen et al., 1988; Horner et al., 1988).

In einer Längsschnittuntersuchung wurden bei leicht- bis mittelgradiger DAT im Verlauf nach sechs bis zwölf Monaten leichtgradige bis deutliche Verschlechterungen der Dysgraphie festgestellt (Blair et al., 2007; Luzzatti, Laiacona & Agazzi, 2003).

Die *Rechenfähigkeit* bei DAT wurde bisher wenig untersucht: Die Kalkulie ist bei leicht- bis mittelgradiger DAT vermindert (Fromm & Holland, 1989; Kalbe & Kessler, 2002; Mantovan, Delazer, Ermanti & Denes, 1999). In einigen Studien ist schon bei leichter DAT das Rechnen und die Zahlenverarbeitung gestört, wobei bei einzelnen Patienten heterogene Defizitprofile auftreten (Carlomagno, Iavarone, Nolfè, Bourène, Martin & Deloche, 1999; Girelli & Delazer, 2001; Kaufmann, Montanes, Jacquier, Matallana, Eibl & Delazer, 2002). Demgegenüber ist in anderen Untersuchungen bei leicht- bis mittelgradiger DAT zwar das Rechnen beeinträchtigt, jedoch weder der Abruf arithmetischen Faktenwissens (Mantovan et al., 1999) noch das Zahlenlesen und -schreiben (Kessler & Kalbe, 1996). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass bei DAT zunächst Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen gestört sind, welche beim Rechnen ebenfalls eine Rolle spielen (s. Review von Ringman, 2005).

In einer Längsschnittstudie zu Rechenleistungen bei DAT wurde im Verlauf über acht bis achtzehn Monate eine wenig abnehmende Leistung gefunden (Blair et al., 2007). Bei Kaufmann et al. (2002) waren nach einem Jahr bei beginnender DAT eher qualitative als quantitative Verschlechterungen zu objektivieren (z. B. beim Faktenwissen zu Rechenoperationen).

3.1.3.1.7 Perzeptive Funktionen

Störungen perzeptiver Funktionen sind hinsichtlich des visuellen Systems bei DAT am besten untersucht, können jedoch auch bezüglich auditiver oder olfaktorischer Funktionen auftreten (Christen-Zaech, Kraftsik, Pillecuit, Kiraly, Martins, Khalili et al., 2003; Luzzi, Snowden, Neary, Coccia, Provinciali & Lambon Ralph, 2007).

Visuell-perzeptive Dysfunktionen sind bei DAT häufig (Eslinger & Benton, 1983; Mendola, Cronin-Golomb, Corkin & Growdon, 1995; Rogers et al., 2006), beispielsweise in der visuellen Analyse bzw. perzeptuellen Organisation. Die komplexe visuell-perzeptive Diskrimination (Mendola et al., 1995), das Erkennen von Objekten (Rogers et al., 2006) und von Gesichtern (Eslinger & Benton, 1983; Ricker, Keenan & Jacobson, 1994) sind beeinträchtigt. Vereinzelt wurden Defizite in der Farbdifferenzierung bei leicht- bis mittelgradiger DAT berichtet (Della Sala & Kinnear, 2000; Mendola et al., 1995). Die Objektperzeption bei DAT war der einzig signifikante Prädiktor für IADL-Leistungen (Glosser, Gallo, Duda, de Vries, Clark & Grossman, 2002; Jefferson et al., 2006) und in der Studie von Jefferson und Kollegen (2006) auch für BADL-Leistungen.

DAT-Patienten zeigen auch Beeinträchtigungen in *visuell-räumlichen Fertigkeiten* (Kurylo, Corkin, Rizzo & Growdon, 1996; Mendez et al., 2002), beispielsweise in der Raumexploration beim Absuchen des visuellen Felds (Mendez et al., 2002). Beim räumlichen Denken haben DAT-Patienten Defizite in der mentalen Rotation (Kurylo et al., 1996; Mendola et al., 1995) und in der Diskrimination der Linienorientierung (Eslinger & Benton, 1983; Finton, Lucas, Graff-Radford & Uitti, 1998; Ricker et al., 1994) bei meist erhaltener Rechts-Links-Orientierung (Mendez et al., 2002). Die personale Orientierung beim Landkartengebrauch sowie die extrapersonale Orientierung beim Finden unvertrauter Wege sind bei DAT vermindert (Armstrong & Cloud, 1998; Mendez et al., 2002; Mendola et al., 1995; Tetewsky & Duffy, 1999). Perry und Hodges (2000) fanden bei leicht- bis mittelgradiger DAT signifikante Korrelationen von visuell-räumlichen Leistungen und IADL (Reisen an fremde Orte, Umgang mit Geld), Glosser et al. (2002) in einer unkontrollierten Studie auch für BADL.

Bei Perry et al. (2000) waren im Längsschnitt nach zwölf Monaten bei sehr leichter DAT die vorher unbeeinträchtigten visuell-perzeptiven und -räumlichen Leistungen nur im Trend progredient. Bei leichtgradiger DAT zeigten Binetti et al. (1998) schon beim ersten Messzeitpunkt Defizite im Objekterkennen, während erst im Verlauf nach acht Monaten Beeinträchtigungen visuell-räumlicher Leistungen auftraten. Rebok et al. (1990) stellten eine weniger starke Progredienz in visuell-räumlichen Leistungen als im Konfrontationsbenennen und Sprachverständnis über zwei Jahre bei leicht- bis mittelgradiger DAT fest.

3.1.3.1.8 Visuo-konstruktive Funktionen

In Zusammenhang mit beeinträchtigten räumlichen Funktionen sind auch visuo-konstruktive Leistungen bei DAT in allen Modalitäten vermindert (Bayles et al., 1989; Ricker et al., 1994): Es treten schon frühzeitig im Krankheitsverlauf der DAT nach Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen (Grady et al., 1988) Defizite beim freien Zeichnen im Uhrentest (Esteban-Santillan, Praditsuwan, Ueda & Geldmacher, 1998; O'Rourke, Tuokko, Hayden & Beattie, 1997; Rouleau, Salmon & Butters, 1996; Smith, Esiri, Barnetson, King & Nagy, 2001), bei komplexeren Kopieraufgaben (Binetti et al., 1998) oder räumlichen Konstruktionsaufgaben (Malloy, Belanger, Hall, Aloia & Salloway, 2003) auf. In einer empirischen Studie prädizierten visuo-konstruktive Fertigkeiten IADL-Leistungen (Atchison et al., 2007).

Vereinzelt wurden im Längsschnitt bei leichter DAT unauffällige Abzeichen-Leistungen gefunden, welche im Verlauf über ein bis zwei Jahre wenig progredient waren (Blair et al., 2007; Hodges et al., 1990). Im Verlauf über zwei Jahre stellten Rouleau und Mitarbeiter (1996) aber eine jährliche Abnahme der Exaktheit und eine Zunahme der Fehler im Uhrentest bei Patienten mit leicht- bis mittelschwerer DAT fest. Botwinick und Kollegen (1986) fanden bei SDAT in der Längsschnittbeobachtung über drei Jahre signifikant progrediente Leistungen beim räumlichen Konstruieren.

3.1.3.1.9 Praxie

Als typisches Kennzeichen der DAT wird eine Dys- oder Apraxie angesehen. Darunter versteht Geschwind (1975; S. 188) „disorders of the execution of learned movement which cannot be accounted for either by weakness, incoordination, or sensory loss, or by incomprehension of or inattention to command“. Diese Definition bezieht sich nach dem heutigen Verständnis auf die ideomotorische Apraxie, d. h. räumliche und zeitliche Fehler bei der Selektion von Elementen einer Bewegung (nach Della Sala, Lucchelli & Spinnler, 1987). Der Begriff der ideatorischen Apraxie bezeichnet dagegen Fehler der sequenziellen Organisation von Handlungen, besonders im Objektgebrauch (vgl. Della Sala et al., 1987).

Die Praxie ist bei leicht- bis mittelschwerer DAT gegenüber einer KG hinsichtlich Reaktionszeiten und Fehlern beeinträchtigt, beispielsweise bei pantomimischer Darstellung bedeutungsvoller Gesten (Bayles et al., 1989; Dumont, Ska & Joannette, 2000), Imitation von Gesten (Derouesné, Lagha-Pierucci, Thibault, Baudouin-Madec & Lacomblez, 2000; Willis, Behrens, Mack & Chui, 1998) und Objektgebrauch (Dumont et al., 2000; Schwartz, Adair, Raymer, Williamson, Crosson, Rothi et al., 2000).

Nach Della Sala und Mitarbeitern (1987) ist die ideomotorische Apraxie kein frühes Zeichen der DAT: Sie beobachteten in einer unkontrollierten Längsschnittstudie bei leichtgradiger DAT zu Beginn nur bei sechs von achtzehn Patienten (33%) und im Verlauf nach fünf bis neun Monaten bei acht von achtzehn DAT-Patienten (44%) eine ideomotorische Apraxie, welche langsam progredient war (ähnlich auch in der Studie von Blair et al., 2007).

3.1.3.2 Behaviorale Symptome im Verlauf

Verhaltensauffälligkeiten als Begleitsymptome der kognitiven Beeinträchtigungen sind im leicht- und mittelgradigen Stadium der DAT nicht immer vorhanden, treten aber in ungefähr drei von vier Fällen auf (Benoit, Dygai, Migneco, Robert, Bertogliati, Darcourt et al., 1999; Mega, Cummings, Fiorello & Gornbein, 1996; Weiner, Hynan, Bret & White, 2005; vgl. Review von Hodges, 2006). Im ersten Fallbericht von Alzheimer (1907) wurden „Eifersuchts-wahn“ gegenüber dem Ehemann, ein ständiges Umherräumen von Gegenständen, Ängste umgebracht oder schlecht behandelt zu werden und akustische Halluzinationen sowie häufiges Schreien als behaviorale Symptome der PSDAT geschildert.

Hodges (2006) beschreibt in einem aktuellen Review als häufigste behaviorale Auffälligkeiten bei DAT Antriebsstörungen und depressive Symptome (s. auch Haupt, Kurz & Jänner, 2000; Jost & Grossberg, 1996; Lyketsos, Steinberg, Tschanz, Norton, Steffens & Breitner, 2000; Mega et al., 1996; Weiner et al., 2005) sowie Wahnsymptome und Halluzinationen (s. auch Lyketsos et al., 2000). Im Unterschied zu diesem Review waren in anderen Studien bei leicht- bis mittelgradiger DAT auch Angstsymptome häufig (Benoit et al., 1999; Haupt et al., 2000), in einer weiteren Untersuchung (Lyketsos et al., 2000) jedoch selten. Ebenfalls auftre-

tende Verhaltensauffälligkeiten bei DAT sind Agitiertheit, Irritabilität und psychomotorische Auffälligkeiten (Haupt et al., 2000; Jost & Grossberg, 1996; Lyketsos et al., 2000; Mega et al., 1996; Weiner et al., 2005) sowie Schlafstörungen (Jost & Grossberg, 1996). Moran, Walsh, Lynch, Coen, Coakley und Lawlor (2004) fanden drei verschiedene Konstellationen von behavioralen Begleitsymptomen bei Patienten mit sehr leichter DAT: eine Gruppe mit wenig behavioralen Auffälligkeiten, eine zweite Gruppe mit vorwiegend ängstlichem bzw. depressivem Verhalten und eine dritte Gruppe mit vorwiegend aggressivem Verhalten.

Die Verhaltensauffälligkeiten bei DAT sind mit substanziellen finanziellen, emotionalen und sozialen Belastungen für die Bezugspersonen verbunden (vgl. Review von Bullock, 2004): Insbesondere prädizierte die Belastung der Bezugspersonen durch die behavioralen Symptome der DAT-Patienten die Zeit bis zur medizinischen Vorstellung des Demenzpatienten und bis zur Institutionalisierung (Torti et al., 2004). Pflegende Bezugspersonen von DAT-Patienten, v. a. jüngere Ehefrauen, leiden zudem überdurchschnittlich an Stress, Depressivität, Angst, somatischen Problemen und haben weniger soziale Kontakte (Connell, Janevic & Gallant, 2001; Mahoney, Regan, Katona & Livingston, 2005; Schneider, Murray, Banerjee & Mann, 1999; Schulz & Williamson, 1991; Torti et al., 2004).

Mohs und Mitarbeiter (2000) schließen in einem Review des natürlichen Verlaufs der DAT, dass behaviorale Auffälligkeiten nicht gesetzmäßig fortschreiten, sondern häufig episodische, fluktuierende Phänomene sind. Im Verlauf über zwei Jahre waren bei jährlichen Messungen v. a. Agitiertheit, Angst, Wahn und Depression bei leicht- bis schwergradiger DAT mit teilweise histopathologischer Bestätigung der Diagnose persistierend (Haupt et al., 2000). Die Abfolge von Verhaltensauffälligkeiten wurde in einer unkontrollierten, reanalytischen Studie der medizinischen Akten von DAT-Patienten untersucht, deren Diagnose histopathologisch bestätigt war: Dabei wurden bei 72% mindestens zwei Jahre vor Diagnosestellung Depressionen und Stimmungsänderungen, sozialer Rückzug und Suizidgedanken dokumentiert, kurz nach Diagnosestellung Halluzinationen und Wahn sowie ca. zehn Monate später bei 81% Irritabilität, Agitiertheit und aggressives Verhalten (Jost & Grossberg, 1996). Das Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten nimmt im Verlauf der DAT zu (Barclay, Zemcov, Blass & Samsone, 1985; Paulsen, Salmon, Thal, Romero, Weisstein-Jenkins, Galasko et al., 2000; vgl. Review von Hodges, 2006).

Obwohl behaviorale Auffälligkeiten die Progression von Leichter Kognitiver Störung (LKS) zu DAT über durchschnittlich zwei Jahre prädizieren (Palmer, Berger, Monastero, Winblad, Bäckman & Fratiglioni, 2007; Teng, Lu & Cummings, 2007), besitzen Verhaltensauffälligkeiten allgemein keine prädiktive Validität für die Rate des kognitiven und funktionalen Abbaus bei leicht- bis mittelgradiger DAT (Rasmusson et al., 1996; Tractenberg, Weiner, Cummings, Patterson & Thal, 2005) und umgekehrt (Rubin et al., 1989; s. auch Mohs et al., 2000). Behaviorale Symptome treten bei PSDAT später auf als bei SDAT (Jost & Grossberg, 1996).

Die Belastung der pflegenden Bezugspersonen durch die zunehmenden Verhaltensauffälligkeiten des Demenzpatienten war in einer Längsschnittstudie über zwei Jahre konstant (Berger, Bernhardt, Weimer, Peters, Kratzsch & Frölich, 2005). Obwohl schwere depressive Symptome bei den Bezugspersonen über diese Zeit abnahmen, stieg die Häufigkeit leichter und mittelschwerer Depressionen (bei Schulz & Williamson (1991) nur bei männlichen Bezugspersonen) und war signifikant mit der Belastung durch die Betreuung und Pflege des Demenzkranken sowie mit dessen Problemverhalten assoziiert (Berger et al., 2005; Schulz & Williamson, 1991).

3.1.3.2.1 Antrieb

Antriebsminderung, Interessenverlust, Gleichgültigkeit und Apathie sind bei DAT sehr häufig (Haupt et al., 2000; Jost & Grossberg, 1996; Lyketsos et al., 2000; Mega et al., 1996; Weiner et al., 2005; vgl. Review von Hodges, 2006). Bei leicht- bis schwergradiger DAT korrelieren Antriebsminderungen mit kognitiven Störungen (Mega et al., 1996; Starkstein, Jorge, Mizrahi & Robinson, 2006) und Depressivität des Patienten (Starkstein et al., 2006). Das Ausmaß der Antriebsstörung bei DAT prädizierte nach Kontrolle der Demenzschwere des Patienten und der Depressivität der Bezugsperson die Belastung der Bezugsperson (Davis & Tremont, 2007).

In einer unkontrollierten Längsschnittstudie bei überwiegend sehr leichter und leichter DAT war Apathie im Verlauf nur in der Hälfte der Fälle nach einem Jahr persistierend; sie war mit größeren funktionalen Beeinträchtigungen nach zwölf Monaten und zunehmenden Verhaltensstörungen (v. a. Aggressivität; Disinhibition; motorischen Auffälligkeiten; Veränderungen des Essverhaltens) verbunden (Turró Garriga, López Pousa, Vilalta Franch, Turón Estrada, Pericot, Nierga et al., 2009). In einer Längsschnittstudie über vier Jahre bei leichter bis mittelschwerer DAT nahm die Zahl der DAT-Patienten mit Antriebsminderungen stark zu; Antriebsstörungen waren mit einem schnelleren kognitiven und funktionalen Abbau assoziiert (Starkstein et al., 2006).

3.1.3.2.2 Stimmung und Affekt

Gedrückte und depressive Stimmung ist bei DAT-Patienten häufig (Haupt et al., 2000; Jost & Grossberg, 1996; Lyketsos et al., 2000; Mega et al., 1996; Weiner et al., 2005; vgl. Review von Hodges, 2006). Angstsymptome scheinen unter bestimmten Randbedingungen bei DAT ebenfalls immer wieder anzutreffen zu sein (Benoit et al., 1999; Haupt et al., 2000; Mega et al., 1996), nicht jedoch bei Lyketsos et al. (2000). Euphorische Stimmung ist bei DAT eher selten (Benoit et al., 1999; Lyketsos et al., 2000; Mega et al., 1996). Depressive Symptome bei DAT waren in einer Studie mit größeren behavioralen Störungen und Beeinträchtigungen in ADL assoziiert (Holtzer, Scarmeas, Wegesin, Albert, Brandt, Dubois et al., 2005). Der Zu-

sammenhang depressiver und kognitiver Störungen ist widersprüchlich: Stärkere depressive Symptome bei DAT waren einerseits mit stärkeren kognitiven Beeinträchtigungen (Mega et al., 1996), andererseits mit geringeren kognitiven Defiziten assoziiert (Holtzer et al., 2005).

In Längsschnittstudien depressiver Symptome bei DAT sind diese im längerfristigen Verlauf abnehmend (Teri & Wagner, 1992; Holtzer et al., 2005), jedoch über zwei Jahre eher persistierend (Haupt et al., 2000). Stimmungsstörungen stellen wahrscheinlich ein frühes Symptom dar, da schon bei normal-gesunden Probanden depressive Symptome mit einem erhöhten Risiko assoziiert waren, später an DAT zu erkranken (Palmer et al., 2007). In der Prodromalphase der DAT können bis zu zwölf Jahre vor Diagnosestellung depressive Symptome festgestellt werden (Amieva et al., 2008; Jost & Grossberg, 1996; s. Review von Ringman, 2005). Bei leichtgradiger DAT zeigte sich im einjährigen Verlauf ein gleichzeitiger linearer Abbau von Variablen der Stimmung, des Gedächtnisses, Sozialverhaltens und der ADL (Bläsi et al., 2005). Andererseits waren bei Holtzer et al. (2005) erste depressive Symptome bei DAT im Verlauf mit ADL-Leistungen, jedoch nicht mit dem kognitiven Abbau assoziiert.

Schon bei LKS-Patienten, welche später zu DAT-Patienten konvertierten, zeigten sich präklinisch mehr Angstsymptome (Palmer et al., 2007). Diese waren in einer Studie über zwei Jahre relativ konstant vorhanden (Haupt et al., 2000).

3.1.3.2.3 Denken und Wahrnehmung

Im Bereich psychotischer Symptome sind Wahnvorstellungen bei DAT häufiger vorhanden als Halluzinationen (Lyketsos et al., 2000; Richards, Folstein, Albert, Miller, Bylsma, Lafleche et al., 1993; Stern, Folstein, Albert, Richards, Miller, Bylsma et al., 1993; s. auch Review von Hodges, 2006). Dabei sind im Bereich der Wahnsymptome Misstrauen und paranoides Verhalten (z. B. Bestehlungs- & Beobachtungswahn) und bei Halluzinationen Illusionen und Missidentifikationssyndrome typisch (vgl. Hodges, 2006; Rao & Lyketsos, 1998). Sie sind mit niedrigeren kognitiven Funktionen verbunden und häufiger bei männlichen DAT-Patienten anzutreffen (Wilson, Gilley, Bennett, Beckett & Evans, 2000a; Wilson et al., 2000b). In einer retrospektiven Längsschnittstudie der DAT korrelierten psychotische Symptome mit exekutiven Dysfunktionen (Swanberg et al., 2004) und waren am höchsten mit Belastung und Stresserleben der Bezugsperson, v. a. bei Frauen, assoziiert (Donaldson & Burns, 1999).

Wahnsymptome können bei DAT schon früh nach Diagnosestellung auftreten (Jost & Grossberg, 1996; Richards et al., 1993; Stern et al., 1993; Wilson et al., 2000a). Paulsen et al. (2000) fanden über die Jahre zunehmende Häufigkeiten von Wahnphänomenen. In einer Studie waren Wahnphänomene bei DAT eher persistierend über zwei Jahre (Haupt et al., 2000). Bei mittel- bis schwergradiger DAT nehmen Wahnsymptome über die Zeit wieder ab (Haupt et al., 1996; Wilson et al., 2000a). Sie sind mit übermäßigem kognitiven und funktio-

nenen Abbau assoziiert (Haupt et al., 1996; Lopez, Becker, Brenner, Rosen, Bajulaiye & Reynolds, 1991; Paulsen et al., 2000).

Auch Halluzinationen können schon früh nach der Diagnose einer DAT auftreten (Jost & Grossberg, 1996). Im Längsschnitt wurden bei leicht- bis schwergradiger DAT zunehmende Häufigkeiten von Halluzinationen gefunden (Haupt et al., 1996; Paulsen et al., 2000). Diese waren in einer empirischen Untersuchung über zwei Jahre jedoch weniger persistierend als Wahnphänomene (Haupt et al., 2000). Halluzinationen scheinen ebenfalls mit einem schnelleren kognitiven (Lopez et al., 1991; Paulsen et al., 2000; Wilson et al., 2000a; nicht bei Haupt et al., 1996) und funktionalen Abbau (Haupt et al., 2000) bei DAT verbunden zu sein.

3.1.3.2.4 Erregbarkeit

Ebenfalls häufige Verhaltensauffälligkeiten scheinen Erregtheit, Agitiertheit und Aggressivität zu sein (Haupt et al., 2000; Jost & Grossberg, 1996; Lyketsos et al., 2000; Mega et al., 1996; Wiener et al., 2005), welche eher im Verlauf der DAT auftreten (vgl. Review von Hodges, 2006). Agitiertheit korrelierte in einer Untersuchung mit kognitiven Beeinträchtigungen (Mega et al., 1996), in einer anderen Studie mit Defiziten im Sprachverständnis (Lopez et al., 1991). Keine Assoziationen wurden zwischen Aggressivität und Alter, Geschlecht oder Zeitpunkt der Diagnosestellung gefunden (Keene, Hope, Fairburn, Jacoby, Gedling & Ware, 1999). Agitiertheit bei DAT, v. a. bei männlichen DAT-Patienten, war in hohem Maße mit der Belastung der betreuenden bzw. pflegenden Bezugsperson assoziiert (Torti et al., 2004).

Agitiertheit war über zwei Jahre relativ konstant bei leicht- bis schwergradiger DAT vorhanden (Haupt et al., 2000). In einer zehnjährigen unkontrollierten Längsschnittstudie zum unbehandelten Verlauf von Aggressivität bei mittelgradig beeinträchtigten DAT-Patienten mit histopathologisch bestätigter Diagnose hielt verbal aggressives Verhalten am längsten an, während physische Aggressivität später im Verlauf auftrat und bis zum Endstadium der DAT persistierte (Keene et al., 1999). Teri et al. (1995) fanden eine schnellere Progredienz bei höherer Aggressivität und Agitiertheit zu Beginn der Untersuchung bei fortgeschrittener DAT. Über zwei Jahre persistierende Aggressivität war assoziiert mit höherem Alter und größeren funktionalen Beeinträchtigungen (Haupt et al., 2000).

3.1.3.2.5 Irritabilität

Charakteristisch im Verlauf der DAT sind Reizbarkeit und Irritabilität (Jost & Grossberg, 1996; Lyketsos et al., 2000; Mega et al., 1996; vgl. Review von Hodges, 2006). Depressive Symptome der Bezugsperson wurden in einer empirischen Studie von der Irritabilität des DAT-Patienten prädiziert (Mahoney et al., 2005).

In einer Reanalyse von medizinischen Akten trat Irritabilität durchschnittlich zehn Monate nach Diagnosestellung bei den DAT-Patienten auf (Jost & Grossberg, 1996).

3.1.3.2.6 Schlaf

Schlafstörungen sind bei leicht- bis mittelgradiger DAT häufig (Jost & Grossberg, 1996), v. a. übermäßiges Schlafbedürfnis und vorzeitiges Erwachen (McCurry, Logsdon, Teri, Gibbons, Kukull, Bowen et al., 1999). Schlafstörungen sind für Bezugspersonen sehr belastend (Rymer, Salloway, Norton, Malloy, Correia & Monast, 2002), insbesondere nächtliches Erwachen, welches mit schwereren Gedächtnisstörungen und funktionalen Beeinträchtigungen assoziiert war (McCurry et al., 1999).

In einer unkontrollierten Längsschnittstudie über mehr als zwei Jahre war der APOE-Status mit der Progredienz von Schlafstörungen bei DAT-Patienten assoziiert: Insbesondere Nicht-APOE ϵ 4-Träger zeigten stärker progrediente Schlafstörungen (Yeasavage, Friedman, Kraemer, Tinklenberg, Salehi, Noda et al., 2004).

3.1.3.2.7 Psychomotorik

Ebenfalls häufige behaviorale Störungen bei DAT scheinen psychomotorische Auffälligkeiten zu sein (z. B. Umherlaufen; Wandern; Umräumen von Gegenständen; Haupt et al., 2000; Jost & Grossberg, 1996; Lyketsos et al., 2000; Mega et al., 1996; Weiner et al., 2005), jedoch nicht motorische Stereotypen (z. B. Nesteln; vgl. Review von Hodges, 2006). Psychomotorische Abnormalitäten bei DAT korrelierten mit kognitiven Störungen (Mega et al., 1996) und mit der Belastung der Bezugsperson (Rymer et al., 2002).

3.1.3.2.8 Verhaltensinhibition

Selten treten disinhibitive Verhaltensauffälligkeiten bei DAT auf (Benoit et al., 1999; Lyketsos et al., 2000), jedoch häufig bei Mega et al. (1996). Wahrscheinlich ist Disinhibition am ehesten im späteren Verlauf der DAT zu beobachten (vgl. Review von Hodges, 2006).

Disinhibitive Phänomene tragen zur Belastung der Betreuungs- oder Pflegeperson bei (Davis & Tremont, 2007; Rymer et al., 2002).

3.1.3.2.9 Appetit und Essverhalten

Veränderungen des Essverhaltens sind bei DAT selten (vgl. Review von Hodges, 2006), aber für die Bezugsperson sehr belastend (Rymer et al., 2002). Trotz weniger häufigen Veränderungen des Essverhaltens als bei anderen Demenzen (Ikeda, Brown, Holland, Fukuhara & Hodges, 2002) ist bei DAT ein frühzeitig auftretender, fortschreitender Gewichtsverlust typisch, besonders bei niedrigerem Ausgangsgewicht und beeinträchtigten IADL (vgl. Review von Gillette-Guyonnet, Abellan Van Kan, Alix, Andrieu, Belmin, Berrut et al., 2007).

3.1.4 Zusammenfassung der Klinik bei Demenz vom Alzheimer-Typ

In Zusammenschau des aktuellen Forschungsstands ist die DAT als häufigste demenzielle Erkrankung (s. 3.1.1.1 Prävalenz) primär charakterisierbar durch schleichend progrediente neuropsychologische Auffälligkeiten und behaviorale Symptome, welche Arbeits- und Alltagsleistungen der Patienten zunehmend beeinträchtigen und ihre Bezugspersonen durch den steigenden Betreuungs- und Pflegebedarf vermehrt belasten.

3.1.4.1 Neuropsychologische Leistungen

Im Bereich neuropsychologischer Symptome treten bei DAT frühzeitig Neugedächtnisstörungen sowie Beeinträchtigungen von Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen auf. Im Verlauf ist die Progredienz interindividuell sehr unterschiedlich und kann auch sistieren; sie scheint in kognitiven Screenings bei mittelgradiger DAT am größten zu sein. Als Prädiktoren des kognitiven Verlaufs der DAT wurden bisher das Alter, Bildungsniveau bzw. die prämorbid Intelligenz gefunden. Auf neuropsychologischem Gebiet könnten das Ausmaß von Sprachstörungen, Lese- und Schreibstörungen, verbalen Gedächtnisbeeinträchtigungen, Störungen der mentalen Kontrolle und der Aufmerksamkeit sowie ein schnellerer Abbau exekutiver Funktionen zur Prädiktion des kognitiven Verlaufs beitragen (vgl. 3.1.3.1 Neuropsychologische Symptome im Verlauf). Geschlechtsspezifische Effekte für den Verlauf des kognitiven Abbaus wurden bisher nur für Sprachfunktionen (s. 3.1.3.1.5 Sprachfunktionen) und für den Verlauf von Aggressivität und Wahngedanken belegt (s. 3.1.3.2 Behaviorale Symptome im Verlauf).

Bezüglich des Abbaus der leicht- bis mittelgradigen DAT in einzelnen neuropsychologischen Funktionen kann aus den gefundenen empirischen Studien geschlossen werden, dass KZG-Leistungen relativ konstant sowie Schreib- und Rechenleistungen, das Objekterkennen, die ideomotorische Praxis und die semantische Wortflüssigkeitsleistung wenig progredient sind. Schneller fortschreitend scheinen bei leicht- bis mittelgradiger DAT Defizite in AG-Maßen und verzögerten Abrufleistungen sowie visuell-räumlichen und visuo-konstruktiven Leistungen zu sein. Am schnellsten progredient und deshalb schon im prädemenziellen Stadium beeinträchtigt ist die Umstellungsfähigkeit. Unklar ist die Befundlage zur Progredienz von Altgedächtnisstörungen, expressiven Sprachstörungen, Beeinträchtigungen der Leseleistung, der ideatorischen Praxis und der verbalen Konzeptbildungsfähigkeit, da vorhandene empirische Untersuchungen entweder ein sehr großes Follow-up-Intervall von mehreren Jahren verwendeten oder sich in ihren Ergebnissen widersprechen. Auffällig ist, dass in mehreren Studien die Progredienz langsamer verläuft, wenn die entsprechende neuropsychologische Funktion zum ersten Untersuchungszeitpunkt unbeeinträchtigt ist als wenn sie beeinträchtigt ist: Dies wurde für das Sprachverständnis, visuo-konstruktive Leistungen, verschiedene Aufmerksam-

keitsfunktionen und das semantische Wissen belegt (s. 3.1.3.1 Neuropsychologische Symptome im Verlauf). Aus diesen Befunden ergeben sich Hinweise darauf, dass ein fortschreitender Abbau in spezifischen kognitiven Funktionen erst einsetzt, wenn eine kritische Schwelle der pathologischen Veränderungen erreicht ist. Möglicherweise sind Studien, welche kognitive Screenings verwenden oder nicht zwischen beeinträchtigten und unbeeinträchtigten kognitiven Leistungen zu Studienbeginn unterscheiden, durch diesen Effekt konfundiert.

3.1.4.2 Behaviorale Auffälligkeiten

Im Bereich von Verhaltensauffälligkeiten treten bei leicht- bis mittelgradiger DAT meist Antriebsstörungen und depressive Symptome auf. Behaviorale Störungen bei DAT sind weniger stabil und persistierend als neuropsychologische Symptome und schreiten nicht gesetzmäßig fort, scheinen aber im Verlauf mit Ausnahme des Endstadiums zuzunehmen. Verhaltensauffälligkeiten allgemein besitzen keine prädiktive Wertigkeit für die Rate des kognitiven Abbaus bei leicht- bis mittelgradiger DAT, jedoch wurden in einzelnen Studien Assoziationen von spezifischen Verhaltensauffälligkeiten und kognitiven Störungen gefunden: Beeinträchtigungen in kognitiven Screenings bei DAT korrelieren mit Antriebsstörungen, Aggressivität und motorischen Auffälligkeiten. Die Assoziation von Depressivität bzw. Angst und kognitiven Störungen ist empirisch widersprüchlich. Das Ausmaß von Antriebsstörungen, psychotischen Symptomen bzw. Aggressivität prädizierte vereinzelt den kognitiven Abbau bei DAT. In einer Studie nahmen Gedächtnisfunktionen und Depressivität gleichzeitig linear ab. Psychotische Symptome und Störungen von Exekutivfunktionen, Aggressivität und Sprachverständnisdefizite sowie Schlaf- und Gedächtnisstörungen korrelieren (vgl. 3.1.3.2 Behaviorale Symptome im Verlauf). Unklar bleibt, ob behaviorale Symptome bei DAT den kognitiven Verlauf negativ beeinflussen oder ob ihr Auftreten mit fortgeschrittenen Erkrankungsstadien einhergeht.

In empirischen Studien scheinen bei leicht- bis schwergradiger DAT Agitiertheit, Angst, Wahnsymptome und Depressivität am deutlichsten zu persistieren, während Antriebsstörungen und Halluzinationen weniger anhaltend zu sein scheinen. Im Verlauf bei leicht- bis mittelgradiger DAT stark zunehmend sind Antriebsstörungen, Wahn, Halluzinationen, Aggressivität, Schlafstörungen und Gewichtsverlust, während Depressivität und Angst im Verlauf eher abnehmen. Unklar ist die empirische Befundlage des Verlaufs von Reizbarkeit, psychomotorischen Symptomen und Disinhibition (s. 3.1.3.2 Behaviorale Symptome im Verlauf).

3.1.4.3 Alltagsaktivitäten

Bezüglich der Bewältigung von Alltagsaktivitäten ist bei leicht- bis mittelgradiger DAT ein funktionaler Abbau eher in IADL, bei mittel- bis schwergradiger DAT eher in BADL zu beobachten. Der funktionale Abbau verläuft bei mittelschwerer DAT am schnellsten. Funktionale

Beeinträchtigungen scheinen enger mit kognitiven als behavioralen Störungen der DAT assoziiert zu sein: Ein größerer kognitiver Abbau erhöht beispielsweise das Risiko eines Abbaus in BADL-Funktionen. Aufmerksamkeits-, Wortflüssigkeits- und Planungsstörungen sind bei DAT mit Beeinträchtigungen in ADL assoziiert. In einer Studie war bei leichtgradiger DAT ein kollinearere Abbau von Gedächtnis- und ADL-Funktionen zu beobachten. Leistungen in der visuellen Perzeption, in visuell-räumlichen und visuo-konstruktiven Funktionen präzisieren IADL-Leistungen, die visuelle Perzeption auch BADL-Leistungen. Leistungen des AG, der verbalen Rekognition und anderer Neugedächtnisfunktionen sowie der Wortflüssigkeit scheinen ADL nicht zu präzisieren, jedoch waren in einer Studie Veränderungen in Konzeptbildungsleistungen ein Prädiktor für BADL-Veränderungen bei DAT (vgl. 3.1.3.1 Neuropsychologische Symptome im Verlauf).

Verhaltensauffälligkeiten besitzen anscheinend wenig prädiktive Wertigkeit für die Rate des funktionalen Abbaus bei leicht- bis mittelgradiger DAT. Vereinzelt wurden jedoch Assoziationen von spezifischen Verhaltensauffälligkeiten und ADL-Funktionen bei DAT gefunden, insbesondere von Antriebsstörungen, Depressivität, Angst, Wahn, Halluzinationen, Aggressivität und Schlafstörungen. Speziell der bei DAT beobachtbare Gewichtsverlust ist mit beeinträchtigten IADL assoziiert. Antriebsstörungen korrelieren mit einem größeren funktionalen Abbau über die Zeit bei DAT. In einer empirischen Untersuchung zeigte sich bei leichtgradiger DAT über ein Jahr ein gleichzeitiger linearer Abbau von ADL-Funktionen und Depressivität (s. 3.1.3.2 Behaviorale Symptome im Verlauf).

3.1.4.4 Belastung der Bezugsperson

Um eine möglichst lange Versorgung des Demenzkranken in seiner bekannten häuslichen Umgebung zu ermöglichen, ist die physische und psychische Gesundheit der Bezugsperson von äußerster Wichtigkeit. Die Belastung der betreuenden bzw. pflegenden Bezugsperson, insbesondere jüngerer Ehefrauen durch finanzielle Nöte, Stress, Depressivität, Angst, somatische Probleme und soziale Isolation scheint mehr durch behaviorale Probleme des DAT-Patienten bedingt als durch kognitive Beeinträchtigungen. Insbesondere psychotische Symptome des Patienten, Agitiertheit und psychomotorische Abnormalitäten sowie ferner Schlafstörungen, Disinhibition und Veränderungen des Essverhaltens korrelieren mit der Belastung der Bezugsperson. In jeweils einer Studie prädisierte das Ausmaß der Antriebsstörungen, Reizbarkeit und Irritabilität der DAT-Patienten die Belastung bzw. Depressivität der Bezugsperson (vgl. 3.1.3.2 Behaviorale Symptome im Verlauf).

Vereinzelt sind auch kognitive Leistungen des DAT-Patienten mit Belastungen der pflegenden Bezugsperson assoziiert, insbesondere Gedächtnisstörungen und Beeinträchtigungen von Exekutivfunktionen (s. 3.1.3.1 Neuropsychologische Symptome im Verlauf).

3.2 Acetylcholinesterase-Inhibitoren bei Demenz vom Alzheimer-Typ

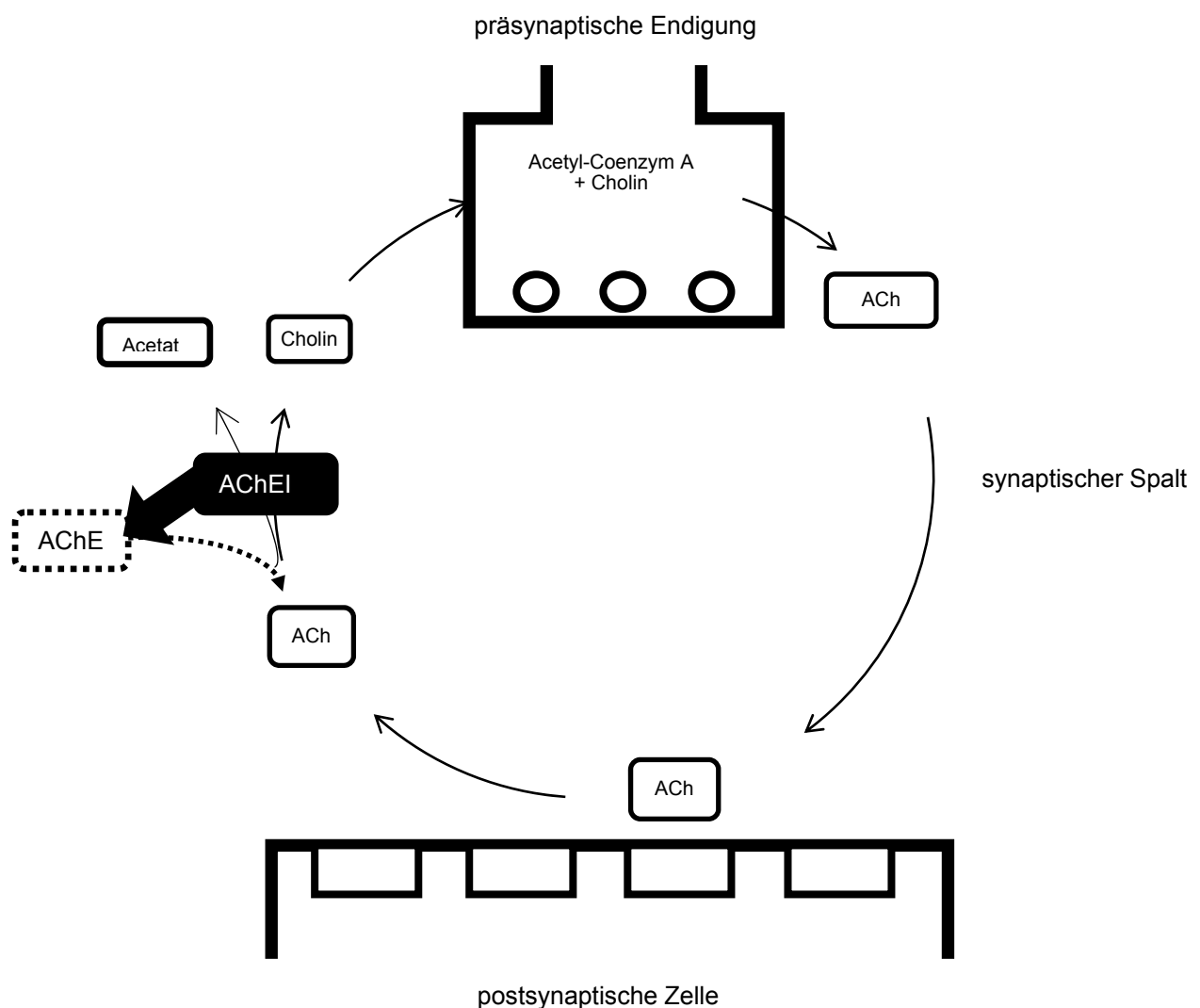
Trotz intensiver Forschung ist bisher keine *kausale* Behandlung der DAT verfügbar. Kausale medikamentöse Behandlungsansätze, die beispielsweise direkt den β -Amyloid-Stoffwechsel (Fleisher, Raman, Siemers, Becerra, Clark, Dean et al., 2008; Scarpini, Scheltens & Feldman, 2003) oder die τ -Phosphorylierung (Iqbal & Grundke-Iqbal, 2008) beeinflussen sollen, befinden sich noch in den Klinischen Erprobungsphasen (zum Überblick s. Blennow, de Leon & Zetterberg, 2006; Husain, Trevino, Siddique & Clintock, 2008). Die Therapie der DAT erfolgt daher bislang *symptomatisch* mit medikamentösen und nicht-medikamentösen Interventionen zum Ziel der Verzögerung der Symptomprogression bzw. des Erhalts der Lebensqualität (s. dazu Cummings, 2004).

Zur symptomatischen medikamentösen Behandlung der DAT werden Antidementiva verwendet. Bei leicht- bis mittelgradiger DAT sind AChEI, bei mittel- bis schwergradiger DAT Glutamatrezeptor-Modulatoren (Memantin) nach den neuen evidenzbasierten Regelungen des deutschen *Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte* (BfArM) zugelassen und von industrieunabhängigen Institutionen empfohlen worden (z. B. Hampel, Graz & Möller, 2005; Lasek et al., 2004; Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2002). Bei den weiteren für DAT zugelassenen Nootropika (z. B. Piracetam; Nimodipin) handelt es sich weitestgehend um Altzulassungen unter weniger restriktiven Bedingungen, insbesondere bezüglich des Wirksamkeitsnachweises (vgl. 3.2.2 Besonderheiten Klinischer Studien bei DAT).

Als Ergänzung zur medikamentösen Therapie dienen unterstützende und beratende Angebote für Demenzpatienten und Bezugspersonen, welche eine Verbesserung der Lebensqualität, eine Reduktion von Belastungen und Kosten sowie eine Verzögerung der Aufnahme in ein Pflegeheim bewirken sollen (vgl. Schmidtke & Hüll, 2005). Dazu gehören beispielsweise die Psychoedukation der Bezugspersonen (DGN, 2002) durch Selbsthilfegruppen oder strukturierte Schulungs- und Informationsangebote. Im Pflegeheim werden bei fortgeschrittener Demenz ressourcenorientierte, demenzspezifische Interventionstechniken angewandt, wie Validation nach Naomi Feil, Selbsterhaltungstherapie nach Barbara Romero, Realitäts-Orientierungs-Training oder Biografiearbeit. Auch Musik- und Kunsttherapie oder Bewegungs- und Erinnerungstherapie können zur emotionalen Stabilisierung von DAT-Patienten im späten Stadium beitragen (zum Überblick s. Gräsel, Wiltfang & Kornhuber, 2003; Schmitt & Frölich, 2007). Lichttherapie und Basale Stimulation werden bei fortgeschrittener DAT ebenfalls empfohlen (Luijpen, Scherder, Van Someren, Swaab & Sergeant, 2003). Anzumerken ist, dass ein strenger Wirksamkeitsnachweis bei den meisten der nicht-medikamentösen Interventionen bisher aussteht. Der Nutzen spezifischer kognitiver Trainingsprogramme bei DAT ist begrenzt (Jahn, 2004) und ethisch nur bei beginnender Demenz unbedenklich.

3.2.1 Ansatzpunkt der Acetylcholinesterase-Inhibitoren

Bei der leicht- bis mittelschweren DAT gelten AChEI als bisher optimale evidenzbasierte Medikation (vgl. Lasek et al., 2004). Die symptomatische Behandlung mit AChEI basiert auf der *cholinergen Hypothese* von Davies und Maloney (1976), welche postuliert, dass der massive Verlust des Transmitters ACh und die dadurch bedingte cholinerge Deafferenzierung des Hippokampus und Kortex zur Beeinträchtigung von Lern- und Gedächtnisprozessen führt (s. 3.1.2.3 Störung der Neurotransmission). Das Ziel der AChEI-Therapie ist die Kompensation des ACh-Mangels im synaptischen Spalt und somit eine Verzögerung der Symptomprogression (vgl. Hampel et al., 2005; Riederer & Hoyer, 2005). AChEI bewirken ein höheres ACh Vorkommen an den cholinergen Synapsen: Dazu hemmen sie das ACh-abbauende Enzym Acetylcholinesterase (AChE) im synaptischen Spalt, so dass ACh längere Zeit dort verbleiben und an der postsynaptischen Endigung länger und in höherer Konzentration wirksam sein kann (s. Abb. 3.1.; Blennow et al., 2006; Riederer & Hoyer, 2005).



○ Vesikel; □ Rezeptoren; ACh: Acetylcholin; AChE: Acetylcholin-Esterase; AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren

Abbildung 3.1 Pharmakologischer Ansatzpunkt der AChEI im synaptischen Spalt

3.2.2 Besonderheiten Klinischer Studien bei Demenz vom Alzheimer-Typ

Die AChEI mussten zur Zulassung durch die deutsche Arzneimittelbehörde BfArM einen langwierigen Prozess durchlaufen, bei dem ihre pharmazeutische Qualität, klinische Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt wurden. Dazu waren wie bei der Zulassung jedes neuen Wirkstoffs im Rahmen der evidenzbasierten Medizin nach der Pharmakon-Entwicklung *in vitro* und *in vivo* im Tierversuch empirische humanmedizinische Studien in folgenden fünf Entwicklungsphasen nach den Arzneimittelprüfrichtlinien mit positiven Ergebnissen nötig (vgl. Mant, 2001):

- *Präklinische Phase:*
Untersuchung der Pharmakokinetik und Toxizität an gesunden Freiwilligen
- *Klinische Phase I:*
Studien zur tolerierbaren Dosis und klinischen Aktivität an kleinen Indikationsgruppen
- *Klinische Phase II:*
Schätzung wirksamer Dosis an kleineren Patientengruppen
- *Klinische Phase III:*
Wirksamkeitsprüfung mit großen Patientenzahlen
- *Beobachtungsstudien (Phase IV):*
Open-Label-Studien; Responderanalysen; Erfassung von Nebenwirkungen

Zentral für den Wirksamkeitsnachweis, d. h. den Nachweis aller erwünschten Wirkungen eines Arzneimittels im Anwendungsgebiet, ist die Klinische Phase III, in der multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit großen Patientenzahlen und mehreren Messzeitpunkten durchgeführt werden. Diese unterliegen strengen ethischen, medizinischen, forschungsmethodischen, rechtlichen und dokumentarischen Regelungen, beispielsweise der *Good Clinical Practice* (GCP), welche die Studiendurchführung und -dokumentation unter besonderer Berücksichtigung der Patientenrechte beinhaltet (vgl. Machin & Campbell, 2005; Whitehead, 1997). Als relevante Zielkriterien für Medikamentenstudien bei DAT wurden von der *American Psychiatric Association* (APA; 2001) kognitive und psychiatrische Variablen, ADL-Leistungen und der globale klinische Gesamteindruck festgelegt.

Meist nach Abschluss der Klinischen Prüfung oder nach Zulassung des neuen Präparats sollen Beobachtungsstudien in der klinischen Praxis (sog. Phase-IV-Studien) zur Effektivität, Effizienz und Sicherheit sowie zu möglichen Indikationen des Medikaments durchgeführt werden. Zu diesen zählen Beobachtungsstudien in der klinischen Praxis – beispielsweise Open-Label-Studien – Studien zu Nebenwirkungen oder zum Monitoring bestimmter Ereignisse, Fallkontrollstudien, Kohorten- und Responderanalysen (vgl. Mant, 2001).

3.2.3 Wirksamkeitsnachweise der Acetylcholinesterase-Inhibitoren

Derzeit eingesetzte AChEI für die Behandlung leicht- bis mittelgradiger DAT sind Donepezil, Galantamin und Rivastigmin, welche ein- bis zweimal täglich oral als Kapseln eingenommen werden. Eine Ausnahme stellt Rivastigmin dar, welches auch in transdermaler Darreichungsform als Pflaster erhältlich ist, so dass bei gleicher Wirksamkeit eine niedrigere Dosierung als bei oraler Gabe erforderlich ist. Das erste zugelassene AChEI Tacrin hat nachgewiesene schwerwiegende hepatotoxische Effekte (Watkins, Zimmerman, Knapp, Gracon & Lewis, 1994). Tacrin sowie andere AChEI, wie Physostigmin, Metrifornat oder Velnacrin, spielen in der momentanen Verschreibungspraxis kaum eine Rolle mehr (Lasek et al., 2004). Donepezil, Galantamin und Rivastigmin wirken primär zentral, deshalb ist die Rate schwerwiegender Nebenwirkungen, beispielsweise auf den Herzmuskel, niedrig (Doody, Geldmacher, Gordon, Perdomo & Pratt, 2001a): Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) sind die häufigsten Nebenwirkungen und meist vorübergehend; außerdem können Schlafstörungen, Muskelkrämpfe, Fatigue, Anorexie und Synkopen auftreten (vgl. Cummings, 2004; Wilkinson, Francis, Schwam & Payne-Parrish, 2004).

Die folgenden Abschnitte gehen aufgrund der Fragestellung der vorliegenden Dissertation speziell auf kognitive sowie behaviorale Effekte, Effekte auf ADL-Leistungen und die Belastung der Bezugsperson bei der medikamentösen Therapie bei DAT mit den AChEI Donepezil, Galantamin und Rivastigmin ein. Außerdem werden empirische Studien zu möglichen Prädiktoren des Therapieerfolgs dargestellt.

3.2.3.1 Donepezil

Das am häufigsten eingesetzte AChEI bei DAT ist das Piperidonderivat Donepezil-Hydrochlorid (E2020; Handelsname: Aricept®). Es kann aufgrund seiner langen Halbwertszeit (HWZ) von 70 Stunden einmal täglich oral eingenommen werden; zur Vermeidung von Nebenwirkungen wird es innerhalb einiger Wochen von 5 Milligramm pro Tag (mg/d) auf 10 mg/d aufdosiert (Ballard, 2002; Román & Rogers, 2004). Donepezil inhibiert selektiv, reversibel und überwiegend nicht-kompetitiv die zerebrale AChE und wird über die Leber abgebaut (vgl. z. B. Blennow et al., 2006; Kuhl, Minoshima, Frey, Foster, Kilbourn & Koeppe, 2000). Die Rate an Nebenwirkungen ist bei Donepezil niedriger als bei den anderen AChEI (zum Überblick s. Cummings, 2004; Wilkinson et al., 2004).

Donepezil ist im Gehirn v. a. im Striatum, Thalamus und Cerebellum nachweisbar; im Vergleich zu einer gesunden KG ist die zerebrale Bindung von Donepezil an AChE bei DAT jedoch vermindert (Okamura, Funaki, Tashiro, Kato, Ishikawa, Maruyama et al., 2007). Es gibt Hinweise, dass unter Donepezil der regionale zerebrale Blutfluss im Frontallappen signifikant erhöht (Staff, Gemmell, Shanks, Murray & Venneri, 2000) und die Hirnglukose-Aktivität bis zu einem Jahr signifikant weniger vermindert (Tune, Tiseo, Leni, Perdomo, Pratt, Votaw et

al., 2003; Nobili, Koulibaly, Vitali, Migneco, Mariani, Ebmeier et al., 2002a; Nobili, Vitali, Canfora, Girtler, De Leo, Mariani et al., 2002b) im Vergleich zu unbehandelter DAT ist.

3.2.3.1.1 Wirksamkeitsstudien bei Donepezil

In mehreren multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden klinischen Studien der Phase III (vgl. für diese Dissertation relevante Studien in Tab. 3.2) konnte die Wirksamkeit von Donepezil bei leicht- bis mittelschwerer DAT über sechs bis zwölf Monate in folgenden Zielkriterien (APA, 2001; vgl. 3.2.2 Besonderheiten klinischer Studien bei DAT) nachgewiesen werden: in der kognitiven, funktionalen (ADL) und globalen Ebene (klinischer Gesamteindruck). Auch in verschiedenen Meta-Analysen und einem systematischen Review wurde ein mittelgradiger Effekt von Donepezil über bis zu einem Jahr gegenüber Placebo in globalen, kognitiven und ADL-Maßen festgestellt, jedoch weder in Verhalten noch Lebensqualität (Birks & Harvey, 2006; IQWiG, 2007; Lanctôt et al., 2003; Whitehead, Perdomo, Pratt, Birks, Wilcock & Grimley Evans, 2004).

Birks und Harvey (2006) geben für Donepezil bei DAT in ihrer Meta-Analyse für den kognitiven Bereich in der *Mini-Mental-State-Examination* (MMSE; Folstein, Folstein & McHugh, 1975) statistisch signifikante Unterschiede für 5–10 mg/d Donepezil im Vergleich zu Placebo nach drei Monaten von 1.08–1.26 Punkten an. Eine aktuelle Meta-Analyse zur Nutzenbewertung von AChEI durch das IQWiG (2007; Abb. 40, S. 139) errechnet aus den gefundenen elf klinischen Studien der Phase III zu Donepezil ungeachtet der Dosierung eine mittelgradige Effektstärke von -0.51 Standardabweichungen (*sd*) auf kognitive Leistungen bei DAT nach 24 Wochen. Es ergeben sich Hinweise, dass kognitive Effekte von Donepezil dosisabhängig und im Vergleich zu anderen AChEI auch bei geringer Dosis vorhanden sind (IQWiG, 2007). Zum Effekt von Donepezil auf Verhaltensauffälligkeiten existieren wenige Phase-III-Studien, so dass sie nicht in allen Meta-Analysen berücksichtigt wurden. Einige vorhandene Studien zu behavioralen Effekten von Donepezil bei DAT zeigten jedoch positive Effekte (Cummings, 2000; Rösler & Frey, 2002). In der zitierten Meta-Analyse von Birks und Harvey (2006) wird eine Reduktion behavioraler Auffälligkeiten im *Neuro-Psychiatrischen Inventar* (NPI; Cummings, Mega, Gray, Rosenberg-Thompson, Carusi & Gornbein, 1994) für Donepezil 10 mg/d im Vergleich zu Placebo nach 6 bzw. 24 Wochen von -6.20 bzw. -3.26 Punkten angegeben. Im Gegensatz dazu stellt das IQWiG (2007) eine Effektstärke nahe Null auf behaviorale Variablen nach 24 Wochen im Vergleich von Donepezil zu Placebo fest.

Für alltagsrelevante Leistungen bei DAT unter Donepezil-Therapie gibt das IQWiG (2007; Abb. 40, S. 139) aus den klinischen Studien der Phase III eine durchschnittliche mittelgradige Effektstärke von -0.44 *sd* auf ADL-Leistungen im Vergleich zu Placebo-Behandlung nach 24 Wochen an. Für mögliche Effekte auf die Lebensqualität des DAT-Patienten bzw. der Bezugsperson ergeben sich nur fragliche Anhaltspunkte (IQWiG, 2007): Eine Phase-III-Studie

zeigte jedoch kurzfristig eine Verringerung der täglichen Pflegezeit nach 12 Wochen Donepezil-Therapie, aber nicht mehr nach 24 Wochen (Wimo, Winblad, Shah, Chin, Zhang & McRae, 2004; vgl. Tab. 3.2). Zwei vorhandene Studien zur Wirksamkeit von Donepezil auf die krankheitsbezogene Lebensqualität des DAT-Patienten oder der Bezugsperson ergaben keine Hinweise auf Veränderungen (IQWiG, 2007).

3.2.3.1.2 Beobachtungsstudien bei Donepezil

Da in Studien mit wirksamen Therapien die Placebogruppe nicht von der Behandlung profitiert, sind placebokontrollierte Studien über längere Zeiträume ethisch bedenklich. Außerdem sind die Patientenkollektive Klinischer Zulassungsstudien durch rigide Ein- und Ausschlusskriterien künstlich selektiert, die Ergebnisse also nicht ohne weiteres auf das reale klinische Setting übertragbar. Beispielsweise sind Patienten von Phase-III-Studien häufig jünger, gesünder und besser gebildet (Albert, Sano, Marder, Jacobs, Brandt, Albert et al., 1997; Schneider, Olin, Lyness & Chui, 1997a). Da DAT häufig ältere multimorbide Personen betrifft, ist gerade bei dieser Erkrankung die Generalisierbarkeit methodisch gut kontrollierter Studien auf die allgemeine Patientenpopulation fraglich. Weiterhin sind angesichts der Erkrankungsdauer der DAT die Zeiträume der Klinischen Phase-III-Studien sehr knapp bemessen. Deshalb werden Phase-III-Studien häufig in sog. Open-Label-Extensionen überführt, in denen alle Studienteilnehmer die Möglichkeit erhalten, das Verum für längere Zeiträume unter weniger restriktiven Bedingungen nicht-verblindet einzunehmen (z. B. Burns, Gauthier & Perdomo, 2007; Doody et al., 2001a).

Die Ergebnisse solcher Open-Label-Studien sind aufgrund geringerer Anforderungen an das forschungsmethodische Design jedoch intern weniger valide als die Klinischen Studien der Phasen I bis III. Beispielsweise kommt es aufgrund der meist fehlenden KG, der fehlenden Verblindung, der selektierten Stichproben und des systematischen Drop-outs von Patienten mit Nebenwirkungen oder fehlender Medikamentenwirkung zu Ergebnisverzerrungen. Der gezeigte Behandlungseffekt kann unter diesen Umständen nicht mehr eindeutig der untersuchten Therapie zugeschrieben werden (Whitehead, 1997). Trotzdem ist die hohe externe Validität der Open-Label-Studien vorteilhaft, um mit den genannten Einschränkungen Therapieeffekte im realen Setting aufzuzeigen.

In Open-Label-Untersuchungen wird bei einzelnen Patienten von drei Monaten bis zu fünf Jahren (Lyle, Grizzell, Willmott, Benbow, Clark & Jolley, 2008; Rogers, Doody, Pratt & Ieni, 2000; Winblad & Jelic, 2004) ein Effekt von Donepezil auf kognitive und alltagsrelevante Leistungen postuliert (s. Tab. 3.3). Es ergeben sich vereinzelt Hinweise auf mögliche Effekte von Donepezil über 6–18 Monate auf behaviorale Parameter (Matthews, Korbey, Wilkinson & Rowden, 2000; Santens & Ventura, 2003). In der Open-Label-Studie von Santens & Ventura (2003; vgl. Tab. 3.3) zeigten neu medizierte Patienten nach 24 Wochen beispielsweise signi-

Tabelle 3.2 Wirksamkeitsstudien von Donepezil bei DAT**Donepezil (Aricept®): randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde klinische Studien der Phase III bei leicht- bis mittelgradiger DAT**

Autoren	Stichproben	Stichprobengröße BL	Messzeitpunkte	Instrumente	Ergebnisse	Anmerkungen
Burns, Rossor, Hecker, Gauthier, Petit, Moller et al. (1999)	Placebo Donepezil (5 mg/d) Donepezil (10 mg/d)	$N = 274$ [$n = 254$ am Ende] $N = 271$ [$n = 249$ am Ende] $N = 273$ [$n = 247$ am Ende]	BL 6 W 12 W 18 W 24 W	ADAS-cog CDR-SoB CIBIC-plus IDDD QoL	signifikant bessere Ergebnisse unter Donepezil im Vergleich zu Placebo in allen Maßen außer QoL (LOCF)	hohe Dosis ist effektiver als niedrige Dosis; keine Angaben zu ITT-Patienten
Courtney et al. (2004) [AD-2000-Studie]	Placebo Donepezil (5–10 mg/d)	$N = 283$ [$n = 48$ nach 114 W] $N = 282$ [$n = 63$ nach 114 W]	BL 12 W 24 W 36 W 48 W 60 W 114 W	BADLS GHQ MMSE NPI	Donepezil signifikant besser als Placebo bis 114 W (außer GHQ & NPI), im Vergleich zur BL bis 36 / 48 W (außer BADLS); kleine Effekte: nach Autoren zu vernachlässigen	nur Einschluss von Patienten mit zweifelhaftem Profit; wiederholte Auswasch-Phasen & Re-randomisierung der Patienten; hohe Dropout-Raten
Homma, Takeda, Imai, Uadaka, Hasegawa, Kamayama et al. (2000)	Placebo Donepezil (5 mg/d)	$N = 263$ $n = 112$ am Ende $n = 116$ am Ende	BL 24 W	ADAS-cog CDR CMCS J-CGIC MENFIS	Patienten profitieren von Donepezil signifikant in allen Maßen	ungleiche Gruppengrößen; fehlende Patienten in Endpunktbeurteilung; keine BL-Daten der ITT
Rogers, Doody, Mohs & Friedhoff (1998a)	Placebo Donepezil (5 mg/d) Donepezil (10 mg/d)	$N = 153$ [$n = 142$ am Ende] $N = 157$ [$n = 141$ am Ende] $N = 158$ [$n = 129$ am Ende]	BL 6 W 12 W	ADAS-cog CIBIC-plus MMSE	signifikant bessere Ergebnisse unter Donepezil, auch intraindividuell besser als BL (ITT; LOCF)	fehlende Pat. in Endpunktbeurteilung; viele Drop-outs bei 10 mg/d
Rogers, Farlow, Doody, Mohs, Friedhoff & Donepezil Study Group (1998b)	Placebo Donepezil (5 mg/d) Donepezil (10 mg/d)	$N = 152$ $N = 154$ $N = 157$	BL 6 W 12 W 18 W 24 W	ADAS-cog CDR-SoB CIBIC-plus MMSE QoL	signifikant bessere Ergebnisse unter Donepezil als bei BL und Placebo in allen Maßen außer QoL	signifikanter Dosiseffekt; nach Auswaschphase nahezu völliger Verlust des Effekts in Donepezil-Gruppe

Fortsetzung Tab. 3.2 Donepezil (Aricept®): randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde klinische Studien der Phase III bei leicht- bis mittelgradiger DAT

Autoren	Stichproben	Stichprobengröße BL	Messzeitpunkte	Instrumente	Ergebnisse	Anmerkungen
Seltzer, Zoinouni, Nunez, Goldman, Kumar, Ieni et al. (2004)	Placebo Donepezil (10 mg/d)	$N = 57$ [$n = 46$ am Ende] $N = 96$ [$n = 70$ am Ende]	BL 6 W 12 W 24 W	ADAS-cog Apathie CDR-SoB CMBT GAS MMSE	signifikant bessere Ergebnisse unter Donepezil in allen Maßen außer Apathie und GAS, z. T. schon nach 6 W (LOCF; ITT)	minimale bis leichtgradige DAT
Wimo et al. (2004)	Placebo Donepezil (5–10 mg/d)	N ca. 100 N ca. 100	BL 12 W 24 W	Zeit für Pflege und Betreuung	Verringerung des Betreuungs- und Pflegebedarfs nach 12 W, aber nicht mehr nach 24 W im Vergleich zu Placebo	Studie bei Bezugspersonen von leicht- bis mittelgradiger DAT
Winblad, Engedal, Soininen, Verhey, Waldemar, Wimo et al. (2001) [DON-NY-96-001]	Placebo Donepezil (5–10 mg/d)	$N = 144$ [$n = 97$ am Ende] $N = 142$ [$n = 95$ am Ende]	BL 4 W 12 W 24 W 36 W 52 W	GBS GDS MMSE NPI	signifikant bessere Ergebnisse unter Donepezil in GDS und MMSE nach 24 W, in PDS und GBS nach 52 W; Unterschiede im NPI nicht signifikant bei geringen Ausgangswerten (LOCF)	s. auch Open-Label-Extension (Tab. 3.3)

ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale (Rosen, Mohs & Davis, 1984); ADL: Activities of Daily Living; BADLS: Bristol Activities of Daily Living scale (Bucks, Ashworth, Wilcock & Siegfried, 1996); BL: Baseline; CDR: Clinical Dementia Rating (Hughes, Berg, Danziger, Coben & Martin, 2004); CIBIC-plus: Clinician Interview Based Impression of Change scale – plus (Reisberg, Schneider, Doody, Anand, Feldman, Haraguchi et al., 1997); CMCS: Caregiver-rated Modified Chrichton Scale (Homma et al., 2000); CMBT: Computerised Memory Battery Test (Larabee & Crook, 1992); DAD: Disability Assessment for Dementia (Gelin, Gauthier, McIntyre & Gauthier, 1999); DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; GAS: Goal Attainment Scaling (Seltzer et al., 2004); GBS: Gottfries-Bråne - Steen-scale (Winblad et al., 2001); GDS: Global Dementia Scale (Reisberg, Ferris, de Leon & Crook, 1982); IADL: Instrumental Activities of Daily Living; IDDD: Interview for Deterioration in Daily living activities (Teunisse, Derix & van Crevel, 1991); ITT: Intention-to-Treat-analysis; J-CGIC: Clinical Global Impression of Change (japanische Version nach Homma et al., 2000); LOCF: Last-Observation-Carried-Forward-analysis; MENFIS: Mental Function Impairment Scale (Homma et al., 1991); mg/d: Milligramm pro Tag; MMSE: Mini-Mental-State-Examination (Folstein et al., 1975); N : Gesamtzahl; n : Anzahl; NPI: Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummings et al., 1994); QoL: Quality of Life; SIB: Severe Impairment Battery (Saxton, McGonigle, Swihart & Boller, 1993); SoB: Sum of Boxes; W: Wochen

fikant weniger Agitation, Depression, Wahnideen und motorische Stereotypien als zum ersten Messzeitpunkt. Im weiteren Verlauf scheinen Verhaltensauffälligkeiten jedoch auch unter Donepezil-Behandlung zuzunehmen (z. B. Winblad, Wimo, Engedal, Soininen, Verhey, Waldemar et al. 2006). Es fehlen zur genauen Beurteilung der Effekte von Donepezil auf behaviorale Variablen jedoch weitere empirische Studien. In Tab. 3.3 sind Open-Label-Studien der Phase IV von Donepezil aufgeführt, welche aufgrund der verwendeten Instrumente oder Zeitintervalle für die vorliegende Arbeit interessant sind.

Die Auswirkungen von Donepezil auf differenzielle kognitive Parameter bei leicht- bis mittelgradiger DAT sind bisher selten untersucht worden: Eine japanische Studie zu Donepezil (Ueki et al., 2004) verglich eine Gruppe von Patienten mit leicht- bis mittelgradiger DAT unter Donepezil-Medikation ($n = 47$) und eine unbehandelte KG ($n = 61$) hinsichtlich verschiedener Maße der japanischen Version der *Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised* (WAIS-R; Wechsler, 1981). Während die behandelten Patienten über zehn Monate lang einen verminderten kognitiven Abbau zeigten, verschlechterte sich die unbehandelte KG bedeutend in Intelligenz-Maßen sowie einzelnen Untertests der WAIS-R; der Unterschied zwischen beiden Gruppen war signifikant. Ueki et al. (2004) fanden in der Donepezil-Gruppe v. a. in solchen WAIS-R-Untertests konstante Leistungen, die exekutive, d. h. Frontallappen-assoziierte Funktionen erfassen (z. B. Konzeptbildung, Abstraktionsvermögen). Zu diesem Ergebnis kamen auch Behl und Kollegen (2006) bei einer Analyse der Subskalen der *Dementia Rating Scale* (DRS; Mattis, Jurica & Leitten, 1988), in der sie feststellten, dass die Überlegenheit der Donepezil- gegenüber einer unbehandelten Gruppe in den DRS-Subskalen Initiation / Perseveration und Konzeptbildung auf Effekte von Donepezil hinsichtlich Exekutivfunktionen hindeute (Behl, Lanctôt, Streiner, Guimont & Black, 2006). In einer kleinen Beobachtungsstudie von Patienten mit leicht- bis mittelgradiger DAT (Thompson, MacDonald & Coates, 2001) konnte im intraindividuellen Vergleich dieser Effekt in der WAIS-R unter 16-wöchiger Donepezil-Gabe jedoch nicht repliziert werden (s. folgenden Absatz).

Anzumerken ist, dass Intelligenztests kein vollständiges neuropsychologisches Profil erheben und wichtige für DAT relevante Leistungsbereiche (z. B. mittel- und längerfristige Neuge-dächtnisleistungen, Praxie) nicht erfassen (Logsdon, Teri, Williams, Vitiello & Prinz, 1989), so dass sie zur Untersuchung spezifischer neuropsychologischer AChEI-Effekte wenig geeignet sind.

Die Effekte von Donepezil auf Neuge-dächtnisleistungen sind widersprüchlich: Einerseits zeigten sich in einer kleinen Beobachtungsstudie (Thompson et al., 2001) von Patienten mit leicht- bis mittelgradiger DAT ($n = 16$) im intraindividuellen Prä-Posttest-Vergleich unter 16-wöchiger Donepezil-Therapie signifikante Besserungen im kurz- und längerfristigen verbalen

Tabelle 3.3 Beobachtungsstudien von Donepezil bei DAT**Donepezil (Aricept®): Open-Label-Studien der Phase IV bei leicht- bis mittelgradiger DAT**

Autoren	Stichproben	Stichprobengröße BL	Messzeitpunkte	Instrumente	Ergebnisse	Anmerkungen
Frölich, Ger- tz, Heun, He- user, Jendro- ska, Kornhu- ber et al. (2004) [DON- ALD-Studie]	Donepezil (5–10 mg/d)	$N = 237$ [$n = 186$ nach 24 W] (Vergleich mit Placebo-Gruppe von Rogers et al., 1998)	BL 4 W 12 W 24 W	CGI MMSE NOSGER	signifikante kleine Verbesse- rungen in allen Parametern unter Donepezil nach 12 und 24 Wochen (ITT)	deutsche Patienten
Hager, Cal- abrese, Frö- lich, Göbel & Berger (2003)	Donepezil (5–10 mg/d)	$N = 2092$ (ca. $n = 858$ mit 10 mg/d)	BL $3.3 M \pm 1.1 M$	MMSE NOSGER	signifikante Verbesserungen in allen Parametern, auch in Sub- gruppen schwergradiger DAT- & Parkinson-Patienten (ITT)	deutsche Patienten; aber ver- schiedene Messzeitpunkte im Verlauf
Holmes, Burns, Passmore, Forsyth & Wilkinson (2004)	Placebo Donepezil (5–10 mg/d)	$N = 55$ [$n = 45$ am Ende] $N = 35$ [$n = 35$ am Ende]	BL 6 W 12 W 18 W	NPI	bei Verhaltensauffälligkeiten (NPI > 11 zur BL; mind. 3 auf- fällige Unterskalen) signifikante Verbesserungen bei Donepezil in Verhaltensauffälligkeiten & Belastung der Bezugsperson nach 12 W & 18 W (ITT-LOCF)	Withdrawal-Crossover-Studie nach Open-Label-Phase (12 W) mit Rerandomisierung
Santens & Ventura (2003) [DON-B-97- 001]	Donepezil (5–10 mg/d)	$N = 198$ [$n = 182$ am Ende]	BL 4 W 8 W 16 W 24 W	ADAS-cog ADL IADL MMSE NPI	während vorherige Placebo- Gruppe signifikante Verbesse- rungen in ADL und Verhalten zeigte, war die vormalige Donepezil-Gruppe eher stabil, außer einer Progredienz in Verhaltensauffälligkeiten (ITT)	z. T. Pat. aus DON-NY-96- 003-322; v. a. leichtgradige DAT
Winblad, Wi- mo, Engedal, Soininen, Ve- rhey, Walde- mar et al. (2006)	Donepezil (5–10 mg/d ; > 90% 10 mg/d)	$N = 81$ [$n = 56$ nach 12 M]	BL [12 M] 18 M 24 M 30 M 36 M	GBS GDS MMSE NPI	Trend zur Überlegenheit von Donepezil über Placebo-Grup- pe in globalen Maße und signi- fikante kleine Effekte im MMSE; keine signifikanten Effekte im Verhalten	historische KG aus DON-NY- 96-001-Studie (s. Tab. 3.2)

ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale (Rosen et al., 1984); ADL: Activities of Daily Living; BL: Baseline ; CGI: Clinician's Global Impression of change (Schneider et al., 1997b) ; DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; GBS: Gottfries-Bråne-Steen-Scale (Winblad et al., 2001); GDS: Global Dementia Scale (Reisberg et al., 1982); IADL: Instrumental Activities of Daily Living; ITT: Intention-To-Treat-analysis; KG: Kontrollgruppe; LOCF: Last-Observation-Carried-Forward-analysis; M: Monate; mg/d: Milligramm pro Tag; MMSE: Mini-Mental-State-Examination (Folstein et al., 1975); N: Gesamtzahl; n: Anzahl; NOSGER: Nurses' Observation Scale of Geriatric patients (Brunner & Spiegel, 1990); NPI: Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummings et al., 1994); W: Wochen

und visuellen Neugedächtnis (u. a. gemessen mit WAIS-R; Härtig, Markowitsch, Neufeld, Calabrese, Deisinger & Kessler, 2000). Andererseits fanden Blasko, Bodner, Knaus, Walch, Monsch, Hinterhuber et al. (2004) keine Besserungen in den Gedächtnisskalen der Neuro-psychologischen Testbatterie des *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD; Thalman & Mosch, 1997) nach sechs Monaten Donepezil-Therapie im Vergleich zu Placebo. Auch Behl und Kollegen (2006) fanden keine Effekte auf die Gedächtnis-subskalen der DRS nach ca. einjähriger Donepezil-Therapie im Vergleich zu einer hinsichtlich MMSE-Wert und Bildung gematchten historischen KG. Möglicherweise wurden die Effekte von Donepezil in der Beobachtungsstudie von Thompson et al. (2001) überschätzt, da keine KG erhoben wurde und durch systematische Drop-outs möglicherweise nur die profitierenden Patienten in der Studie verblieben; bei den aus der Studie ausgeschiedenen Drop-outs zeigte sich in dieser Studie allerdings ein schneller Verlust der kognitiven Verbesserungen bei Absetzen der Medikation.

Bezüglich der Effekte von Donepezil auf Aufmerksamkeitsfunktionen fanden Winstein, Bentzen, Boyd und Schneider (2007) in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Untersuchung signifikante Besserungen im intraindividuellen Vergleich serieller Reaktionszeiten nach vier Wochen unter Donepezil 5 mg/d, welche einem großen Effekt entsprachen. Auch Behl et al. (2006) zeigten signifikante Besserungen in der DRS-Subskala Aufmerksamkeit nach ca. einem Jahr Donepezil-Behandlung im Vergleich zu einer gematchten KG. Eine weitere Beobachtungsstudie zu Aufmerksamkeitsfunktionen unter Donepezil-Medikation von Foldi, White und Schaefer (2005) verwendete zwar eine KG, hatte aber nur einen Messzeitpunkt, sehr kleine Patientengruppen (n jeweils 8–9) und machte keine Angaben über die Zeitdauer der Medikation. Deshalb kann die bei Donepezil-Therapie gefundene konservative Entscheidungsstrategie und bessere Diskriminabilität in einem Durchstreichtest zur Untersuchung der selektiven visuellen Aufmerksamkeit gegenüber einer unbehandelten leicht- bis mittelgradigen DAT-Gruppe nicht eindeutig auf die Medikamentenwirkung zurückgeführt werden. Allain, Bentué-Ferrer und Akwa (2004) berichten in einem Übersichtsartikel von Hinweisen auf positive Effekte von Donepezil bei amnestischer LKS in Tests zur Aufmerksamkeit und psychomotorischen Geschwindigkeit, was sie als unspezifischen Effekt interpretierten.

3.2.3.1.3 Responderanalysen bei Donepezil

Bisher ebenfalls selten untersucht wurden charakteristische Patientenmerkmale, welche das positive Ansprechen auf die Behandlung einzelner DAT-Patienten (sog. Responderanalysen mit vorher definiertem Kriterium für die Therapieresponse) mit Donepezil prädictieren: Whitehead et al. (2004) fanden in ihrer Meta-Analyse aller bis 1999 veröffentlichten klinischen Studien zu Donepezil keinen Einfluss des Alters der Patienten auf die Medikamenteneffekte. In

einer Untersuchung zeigte sich jedoch eine signifikant höhere Responderrate in kognitiven Screenings bei PSDAT (Evans, Ellis, Watson & Chowdhury, 2000). Greenberg, Tennis, Brown, Gomez-Isla, Hayden, Schoenfeld et al. (2000) konnten in einer kleinen zweizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Crossover-Studie keinen Einfluss des ApoE4-Genotyps auf die Responderrate bei Donepezil (5 mg/d) nach sechs Wochen bei leicht- bis mittelgradiger DAT nachweisen. Das Geschlecht hatte in einer Untersuchung keinen Einfluss auf die kognitive Therapieresponse (Evans et al., 2000).

Die Responderrate in kognitiven Screening-Verfahren bei leicht- bis mittelgradiger DAT beträgt zwischen 65% bei 12-monatiger (Evans et al., 2000) und 39% bei 18-monatiger Behandlungsdauer (Matthews et al., 2000) bei 5 bzw. 5-10 mg/d Donepezil-Gabe; in beiden Studien wurde die intraindividuelle Therapieresponse jeweils als eine Verbesserung von mehr als drei Punkten der ADAS-cog im Prä-Posttest-Vergleich definiert. Thomas, Libon und Ledakis (2005) fanden bei Donepezil keine signifikanten Unterschiede in der kognitiven Therapieresponse über bis zu 18 Monate bei DAT-Patienten mit oder ohne zusätzliche vaskuläre Läsionen (Blasko et al., 2004; Thomas et al., 2005). Ein geringeres Hippokampus-Volumen (Csernansky, Wang, Miller, Galvin & Morris, 2001) bzw. eine geringere Atrophie der Substantia Innominata (Hanyu, Tanaka, Sakurai, Takasaki & Abe, 2002) zu Therapiebeginn prädizierte eine geringere Therapieresponse auf Donepezil in kognitiven Screenings.

Wenige Studien beschäftigen sich mit Unterschieden zwischen Respondern und Nonrespondern in spezifischen neuropsychologischen Funktionen: So fanden beispielsweise Saumier, Murtha, Bergman, Phillips, Whitehead und Chertkow (2007) bei Respondern mit leichtgradiger DAT in kognitiven Screenings nach sechsmonatiger Donepezil-Therapie ($N = 34$, am Ende 30) signifikant weniger beeinträchtigte Leistungen im Uhrentest, im visuomotorischen Tracking und im Benennen zum ersten Messzeitpunkt. Die Autoren konnten hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern in visuell-räumlichen Aufgaben, in der mentalen Kontrolle, in Wahlreaktionstests, bei der visuellen Suche und der Inhibition gelernter Reaktionen sowie im visuellen und verbalen KZG und Neugedächtnis, im Priming, in der Sprachrezeption und Semantik sowie in Exekutivfunktionen (Wortflüssigkeit; Konzeptbildung) finden.

Einige Forscher (z. B. Onofrij, Thomas, Iacono, Luciano & Di Iorio, 2003) vertreten die Ansicht, dass unabhängig von der Demenzart kognitive Fluktuationen die Therapieresponse unter Donepezil prädizieren: In einer randomisierten, doppelblinden Crossover-Studie ($N = 30$; am Ende 23) zum Vergleich von Donepezil und Vitamin E zeigten Demenzpatienten, bei welchen in einem Fragebogen kognitive Fluktuationen von Bezugspersonen angegeben wurden,

nach 30 Tagen Donepezil-Behandlung signifikant größere Verbesserungen in MMSE und ADAS-cog als unter Vitamin-E-Behandlung. Die Therapieresponse in einer Open-Label-Extension sechs Monate später wurde am besten von der Variabilität der Zweifachwahl-Reaktionszeiten zu Studienbeginn prädiziert (Onofrj et al., 2003).

Ein ähnliches Ergebnis erbrachte auch die Arbeit von Van der Putt und Kollegen: Sie fanden an einer großen Patientengruppe (N ca. 700) unter vier Monaten Donepezil-Medikation mehr kognitive Responder im MMSE mit Lewy-Body-Demenz (LBD) und Parkinson-Demenz (PD) als mit DAT (Van der Putt, Dineen, Janes, Series & McShane, 2006). LBD und PD sind klinisch eher durch Aufmerksamkeitsstörungen und kognitive Fluktuationen gekennzeichnet als durch Gedächtnisstörungen.

Im Bereich behavioraler Auffälligkeiten unter Donepezil-Therapie fand eine Studie (Paleacu, Mazeh, Mirecki, Even & Barak, 2002) bei einer kleinen DAT-Patientengruppe ($N = 28$, am Ende 24) mit deutlichen Verhaltensauffälligkeiten zu Studienbeginn ($NPI > 6$ bei Wahn, Apathie, Halluzination und Reizbarkeit) nach sechs Monaten Donepezil-Gabe (überwiegend 10 mg/d) signifikant verbessertes Verhalten. Bei den Therapie-Abbrechern war jedoch eine signifikant höhere Irritabilität, höhere Agitiertheit und längere Erkrankungsdauer sowie ein niedrigerer kognitiver Status zu Therapiebeginn vorbestehend, so dass möglicherweise der selektive Drop-out dieser Studie eine alternative Erklärung für das Ergebnis darstellt. Bei einer retrospektiven Untersuchung mit einer kleinen Stichprobe (n jeweils 10) von Mega, Dinov, Lee, O'Connor, Masterman, Wilen et al. (2000) waren jedoch behaviorale Responder (Verbesserungen im $NPI > 3$) unter 10 mg/d Donepezil-Therapie nach acht Wochen Behandlung v. a. DAT-Patienten, welche zu Untersuchungsbeginn signifikant mehr Irritabilität, Disinhibition und Euphorie zeigten.

In der im vorigen Abschnitt beschriebenen Studie von Onofrj et al. (2003) waren bei Demenzpatienten mit fremdanamnestisch beschriebenen kognitiven Fluktuationen nach 30 Tagen Donepezil-Behandlung signifikant größere Verbesserungen im NPI zu beobachten, v. a. in Apathie, aber auch in Halluzinationen, Wahn und Agitiertheit. Die Demenzpatienten mit kognitiven Fluktuationen waren aber ebenfalls schon zu Studienbeginn im NPI signifikant von den Patienten ohne Fluktuationen verschieden, was die Studienergebnisse konfundiert.

In der zitierten retrospektiven Studie von Mega et al. (2000) zeigten die behavioralen Responder nach acht Wochen Donepezil-Therapie eine signifikant geringere lateral-orbitofrontale und dorsolateral-frontale Durchblutung in beiden zerebralen Hemisphären. Die Autoren folgerten daraus dass das orbitofrontale zerebrale System möglicherweise auf die Behandlung mit Donepezil besonders deutlich anspricht.

3.2.3.2 Galantamin

Galantamin-Hydrobromid (Handelsname: Reminyl[®]) wird bei einer HWZ von 7–8 Stunden ein- bis zweimal täglich über mehrere Wochen von 8 mg/d auf die therapeutische Dosis von 16–24 mg/d auftitriert (Ballard, 2002). Es moduliert neben seiner kompetitiven, selektiven und reversiblen AChE-inhibierenden Wirkung auch präsynaptische nikotinerge ACh-Rezeptoren allosterisch (im Überblick bei Bourin, Ripoll & Daily, 2003), welche bei DAT ebenfalls vermindert sind (s. 3.1.2.3 Störung der Neurotransmission).

Da präsynaptische ACh-Rezeptoren die Freisetzung von Gamma-Aminobuttersäure (GABA), Serotonin, Glutamat und Dopamin stimulieren, wird eine zusätzliche positiv modulierende Wirkung von Galantamin auf die Neurotransmission angenommen, welche insbesondere mit behavioralen und emotionalen Veränderungen bei DAT assoziiert wurde (Monsch, Giannakopoulos & The GAL-SUI Study Group, 2004; Villarroya, García, Marco-Contelles & López, 2007).

3.2.3.2.1 Wirksamkeitsstudien bei Galantamin

In mehreren multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden klinischen Studien gelang der Nachweis der Überlegenheit von Galantamin gegenüber Placebo bei leicht- bis mittelgradiger DAT in globalen kognitiven Maßen, im Verhalten, in Alltagsaktivitäten und im klinischen Gesamteindruck (vgl. Tab. 3.4 zu für die vorliegende Dissertation relevanten Studien). Auch in verschiedenen Meta-Analysen wurde ein Effekt von Galantamin bei einer Dosierung über 8 mg/d während drei bis sechs Monaten bei leicht- bis mittelschwerer DAT auf Kognition und Alltagsleistungen gefunden (Birks, 2006; IQWiG, 2007; Loy & Schneider, 2006). Bisher liegen keine Studien für Effekte von Galantamin auf die krankheitsbezogene Lebensqualität von Patienten und Bezugspersonen vor (IQWiG, 2007). Die Effekte von Galantamin scheinen bei 16–24 mg/d nicht dosisabhängig zu sein; bei 8 mg/d Galantamin ist die Wirksamkeit unsicher (IQWiG, 2007).

Für kognitive Effekte unter Galantamin-Medikation bei leicht- bis mittelgradiger DAT gibt die aktuelle Meta-Analyse zur Nutzenbewertung von AChEI durch das IQWiG (2007; Abb. 40, S. 139) eine durchschnittliche mittlere Effektstärke aus den gefundenen klinischen Studien der Phase III von -0.51 *sd* für kognitive Leistungen bei sechsmonatiger Behandlungsdauer an. Dieselbe Meta-Analyse des IQWiG (2007; Abb. 40, S. 139) zeigt einen kleinen Effekt von Galantamin auf behaviorale Auffälligkeiten von -0.18 *sd* über ca. sechs Monate, welcher im NPI 1–2 Punkten Unterschied zwischen Therapie- und Placebogruppe entspricht. Zu Effekten von Galantamin auf Verhaltensauffälligkeiten bei leicht- bis mittelgradiger DAT existieren auch zwei qualitative Sekundäranalysen von Phase-III-Studien ($N = 978$ bzw. 2033; Cummings, Schneider, Tariot, Kershaw & Yuan, 2004; Herrmann, Rabheru, Wang & Binder, 2005).

Tabelle 3.4 Wirksamkeit von Galantamin bei DAT**Galantamin (Reminyl®): randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studien der Phase III bei leicht- bis mittelgradiger DAT**

Autoren	Stichproben	Stichprobengröße BL	Messzeitpunkte	Instrumente	Ergebnisse	Anmerkungen
Brodaty, Corey-Bloom, Potocnik, Truyen, Gold & Damaraju (2005) [GAL-INT-10]	Placebo	$N = 320$ [$n = 266$ am Ende]	BL	ADAS-cog	signifikant verbesserte ADAS-cog bei Galantamin-Gabe im Gegensatz zu Placebo, aber nicht in anderen Maßen, bei 1x täglicher Gabe (prolonged release) auch signifikant bessere ADL	-
	Galantamin (16–24 mg/d)	$N = 326$ [$n = 251$ am Ende]	6 M	ADL		
	Galantamin (prolonged release; 1x tägliche Gabe)	$N = 319$ [$n = 251$ am Ende]		CIBIC-plus NPI		
Raskind, Peskind, Wessel & Yuan (2000); Raskind, Peskind, Truyen, Kershaw & Damaraju (2004)	Placebo	$N = 636$ [$N = 438$ am Ende] $n = 213$ [$n = 172$ am Ende]	BL 3 M	ADAS-cog CIBIC-plus	Galantamin bis 9 M über BL, 12 M gleich BL, aber immer deutlich besser als Placebogruppe (ITT; LOCF); kein Dosisseffekt	hohe Abbruchraten ; vgl. Open-Label-Extension (Tab. 3.5)
	Galantamin (24 mg/d)	$n = 212$ [$n = 144$ am Ende]	6 M	DAD		
	Galantamin (32 mg/d)	$n = 211$ [$n = 122$ am Ende]	9 M			
Rockwood, Mintzer, Truyen, Wessel & Wilkinson (2001)	Placebo	$N = 125$ [$n = 112$ am Ende]	BL	ADAS-cog	signifikante Gruppenunterschiede nach 1 M und 3 M (außer in NPI) ; in ADAS-cog auch Verbesserungen gegenüber BL (keine Signifikanzen geprüft ; ITT ; LOCF)	in Ergebnisdarstellung Dosisgruppen zusammengefasst, da keine signifikanten Gruppenunterschiede entdeckt ; hohe Abbruchquoten
Galantamin (24–32 mg/d)	$N = 261$ [$n = 175$ am Ende]	1 M 3 M	CIBIC-plus DAD NPI			
Tariot, Solomon, Morris, Kershaw, Lilienfeld, Ding et al. (2000) [GAL-USA-10]	Placebo	$N = 286$ [$n = 240$ am Ende]	BL	ADAS-cog	nach 5 M signifikante Überlegenheit von Galantamin, auch signifikant mehr Responder in ADAS-cog im Vergleich zu Placebo in allen Maßen ; außer bei Galantamin 8 mg/d ; kein Dosis-Wirkungs-Effekt	Gruppe mit Galantamin 8 mg/d zeigt keinen großen Effekt, im Verlauf lag sie im NPI sogar unter Placebo-Gruppe (Responder > 6 Punkte in ADAS-cog)
	Galantamin (8 mg/d)	$N = 140$ [$n = 108$ am Ende]	4 W	ADL		
	Galantamin (16 mg/d)	$N = 279$ [$n = 219$ am Ende]	13 W	CIBIC-plus		
	Galantamin (24 mg/d)	$N = 273$ [$n = 212$ am Ende]	5 M	NPI		
Wilcock, Lilienfeld, Gaens et al. (2000)	Placebo	$N = 215$ [$n = 186$ am Ende]	BL	ADAS-cog	nach 6 M Galantamin-Gruppen signifikant besser als Placebo in ADAS-cog und CIBIC-plus, bei 32 mg/d Galantamin auch in DAD	-
	Galantamin (24 mg/d)	$N = 220$ [$n = 176$ am Ende]	6 M	ADL		
	Galantamin (32 mg/d)	$N = 218$ [$n = 163$ am Ende]		CIBIC-plus DAD		

ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale (Rosen et al., 1984); ADL: Activities of Daily Living; BL: Baseline; CIBIC plus: Clinician Interview Based Impression of Change scale – plus (Reisberg et al., 1997); DAD: Disability Assessment for Dementia (Gelinas et al., 1999); DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; ITT: Intention-To-Treat-analysis; LOCF: Last-Observation-Carried-Forward-analysis; M: Monate; mg/d: Milligramm pro Tag; N: Gesamtzahl; n: Anzahl; NPI: Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummings et al., 1994); W: Wochen

Diese beschreiben ebenfalls im Verlauf von drei bis sechs Monaten kleine Effekte von Galantamin (8–32 mg/d) auf behaviorale Auffälligkeiten; insbesondere scheint Galantamin bei Agitiertheit, Angst, Disinhibition und motorischen Stereotypen wirksam zu sein. In der Sekundäranalyse von Cummings et al. (2004) schließen die Autoren, dass von Beginn an stark verhaltensauffällige DAT-Patienten deutlicher von der Galantamin-Therapie profitieren als behavioral wenig auffällige DAT-Patienten.

Bezüglich ADL-Leistungen errechnet die Meta-Analyse des IQWiG (2007; Abb. 40, S. 139) aus den gefundenen Klinischen Studien der Phase III zu Galantamin kleine Effektstärken von -0.18 *sd* auf alltagspraktische Fertigkeiten über sechs Monate. Zur krankheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine patientenbezogenen Daten vor. Für die Lebensqualität der betreuenden bzw. pflegenden Bezugsperson zeigte eine empirische Untersuchung einen geringen Effekt von Galantamin (24 mg/d) von -0.11 *sd* i. S. einer Belastungsreduktion durch Verhaltensstörungen des Patienten über sechs Monate (s. IQWiG, 2007; Cummings et al., 2004).

3.2.3.2.2 Beobachtungsstudien bei Galantamin

Für die Open-Label-Studien von Galantamin gelten die im letzten Abschnitt skizzierten Anmerkungen (s. 3.2.3.1.2. Beobachtungsstudien bei Donepezil). Obwohl eine Generalisierung der Ergebnisse von Open-Label-Analysen oder eine Kausalattribution auf Medikamenteneffekte nicht möglich sind, ergeben einzelne Open-Label-Studien Hinweise auf mögliche Effekte von Galantamin (24 mg/d) über drei Jahre auf die kognitiven und alltagsrelevanten Symptome der DAT (Raskind, Peskind, Truyen, Kershaw & Damaraju, 2004). Raskind et al. (2004) errechneten nach der Gleichung von Stern et al. (1994) einen längeren Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit von DAT-Patienten, welche mit Galantamin behandelt wurden, im Vergleich zu unbehandelten Patienten von ca. 18 Monaten. Trotz der häufigen Untersuchung der Effekte von Galantamin auf Verhaltensauffälligkeiten in randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studien, fehlen Open-Label-Studien zu den Langzeitauswirkungen von Galantamin auf behaviorale Parameter oder umfassen sehr kurze Zeiträume (z. B. drei Monate bei Monsch et al., 2004; vgl. Tab. 3.5).

Es ergeben sich Hinweise, dass Galantamin auch über sechs bis zwölf Monate bei Vaskulärer Demenz (VD) und Mischdemenz (DAT & VD) hinsichtlich kognitiver, behavioraler und alltagsrelevanter Variablen einer Placebo-Behandlung überlegen ist (Erkinjuntti, Gauthier, Bullock, Kurz, Hammond, Schwalen et al., 2008; Erkinjuntti, Kurz, Gauthier, Bullock, Lilienfeld, Rao et al., 2002a; Erkinjuntti, Skoog, Lane & Andrews, 2003a). Einige für die vorliegende Dissertation wichtige Open-Label-Untersuchungen zeigt Tabelle 3.5.

Positiv anzumerken ist, dass auch Veränderungen in einzelnen neuropsychologischen Bereichen bei leicht- bis mittelschwerer DAT unter Galantamin-Behandlung untersucht wurden: So konnten Verbesserungen von Mehrfachwahl-Reaktionszeiten sowie schnellere Reaktionen

bei einer Aufgabe zur Gesichtererkennung (bei unveränderter Qualität der Gesichtererkennung) nach zwölfwöchiger Galantamin-Therapie in einzelnen Open-Label-Studien beobachtet werden (Caramelli, Chaves, Engelhardt, Machado, Schultz, Vale et al., 2004; Vellas, Cunha, Gertz, De Deyn, Wesnes, Hammond et al., 2005). Auch in einer unkontrollierten Studie mit kleinen Dosen Galantamin bis 12 mg/d wurden nach 22 Wochen Behandlung verbesserte Entscheidungszeiten, weniger Fehler und größere Stabilitäten in einem Reaktionszeit-Test der selektiven Aufmerksamkeit gefunden, welche mit Veränderungen in der MMSE korrelierten (Gorus, Lambert, De Raedt & Mets, 2007). Bei amnestischer Leichter Kognitiver Störung (LKS) stellten Koontz und Baskys (2005) bei Gruppengrößen von jeweils 35 in einer doppelblinden, placebokontrollierten und randomisierten Studie nach drei Monaten Galantamin-Behandlung (24 mg/d) signifikant gebesserte AG-Leistungen fest. In einer anderen Studie fanden Grön, Brandenburg, Wunderlich und Riepe (2005) nach siebentägiger Galantamin-Therapie bei LKS jedoch weder Effekte auf Aufmerksamkeits-, KZG-, AG- und Flexibilitäts-Leistungen sowie auf die Interferenzanfälligkeit, jedoch positive Effekte auf das episodischen Lernen und den episodischen Abruf. Außerdem beobachteten die Autoren in der funktionellen Bildgebung erhöhte hippokampale Beteiligung bei einer räumlichen Navigationsaufgabe.

Effekte von Galantamin auf Verhaltensauffälligkeiten wurden auch in Studien der Phase-IV häufiger analysiert als bei Donepezil: In einer Reanalyse der Studie von Rockwood et al. (2001) untersuchten Markowitz, Gutterman, Lilienfeld und Papadopoulos (2003) die Effekte von Galantamin auf den Schlaf bei leicht- bis mittelgradiger DAT über drei Monate und fanden keine signifikanten Unterschiede in Fremdeinschätzungen des Schlafs bei Galantamin- und Placebo-Behandlung. Dies widerspricht der Open-Label-Studie von Monsch et al. (2004), in der signifikante Verbesserungen in Verhaltensauffälligkeiten wie Verhalten in der Nacht, Angst, motorischen Stereotypien, Wahn und Hochstimung unter Galantamin im Vergleich zu Placebo-Therapie nachgewiesen wurden (vgl. Tab. 3.5).

3.2.3.2.3 Responderanalysen bei Galantamin

Responderanalysen für mögliche Subgruppen, die von Galantamin besonders profitieren, fehlen weitgehend. Marcusson, Bullock, Gauthier, Kurz und Schwalen (2003) fanden in einer Reanalyse gepoolter Daten mehrerer Phase-III-Studien ($N = 1642$) keine Altersunterschiede in der Wirksamkeit von Galantamin bei leicht- bis mittelgradiger DAT. Mega, Dinov, Porter, Chow, Reback, Davoodi et al. (2005) fanden unter Galantamin einen höheren Metabolismus im linken Nucleus Caudatus. Bei Respondern in kognitiven Screenings waren zusätzlich Veränderungen in striato-thalamo-frontalen Netzwerken und Korrelationen von Veränderungen im linken anterioren Cingulum mit ADAS-cog-Veränderungen zu beobachten: Bei behavioralen Respondern korrelierten Veränderungen der Depressivität mit rechts-cingulären Veränderungen, Veränderungen der Apathie mit rechts-ventralen Putamen-Veränderungen.

Tabelle 3.5 Beobachtungsstudien von Galantamin bei DAT**Galantamin (Reminyl®): Open-label-Studien bei leicht- bis mittelgradiger DAT**

Autoren	Stichproben	Stichprobengröße BL	Messzeitpunkte	Instrumente	Ergebnisse	Anmerkungen
Caramelli et al. (2004)	Galantamin (8–24 mg/d) [59% 24 mg/d]	N = 33 [n = 29 am Ende]	BL 12 W	ADAS-cog CNTB (Rekognition von 10 Gesichtern & Wörtern ; Einfach- & Wahl-RZ)	nach 12 W signifikante Reduktion der Reaktionszeiten für die Rekognition von Gesichtern und Zweifach-Wahl-RZ (keine Prä-Posttest-Unterschiede in ADAS-cog und in Anzahl Richtiger bei verbaler und visueller Rekognition)	vorherige AChEI-Einnahme nicht Ausschlusskriterium (Einnahme musste aber > 60 Tage unterbrochen sein) ; Autoren argumentieren gegen Lerneffekt, da dieser sich in allen Tests hätte zeigen müssen
Monsch et al. (2004)	Galantamin (16–24 mg/d)	N = 91	BL 3 M	CGI NOSGER NPI	Besserungen in allen erhobenen Maßen, auch in Belastung der Bezugsperson ; > 30% Verbesserungen in Angst, motorischen Auffälligkeiten, Wahn, Hochstimmung und Verhalten in der Nacht (ITT)	schweizerische Studie
Raskind et al. (2000; 2004)	Galantamin (24 mg/d)	N = 353 [n = 114 am Ende] vorher 24 mg/d: n = 144 vorher 32 mg/d: n = 122	12 M 24 M 36 M (Open-Label-Extension)	ADAS-cog CIBIC-plus DAD	nach 12 M Abfall auf BL-Niveau, dann weiter sinkende Werte, aber immer deutlich besser als geschätzter Abbau bei Placebo bzw. unbehandelten Patienten ; Studienabbrecher zeigten in Nachuntersuchung keine signifikanten Unterschiede im kognitiven Abbau	hohe Abbruchraten ; Vergleich zu "historischer" 12 M-Placebo-Gruppe (keine Literaturangabe!) ; insbesondere starker Abbau bei 32 mg/d- Gruppe nach 12 M (s. Tab.3.4 Phase-III-Studien)
Vellas et al. (2005)	Galantamin (16–24 mg/d)	N = 391 [n = 335 am Ende]	BL 1 W 4 W 8 W 12 W (Open-Label-Extension)	Einfach- & Wahl RZ Einschätzung der Aufmerksamkeit von Klinikern, Bezugspersonen & Patienten	Wahl-RZ nach 8 und 12 W signifikant reduziert, aber nicht Einfach-RZ	möglicher Effekt nikotinerger Stimulation auf Aufmerksamkeitsparameter ; hoher Drop-out-Anteil

ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale (Rosen et al., 1984); BL: Baseline; CGI: Clinician's Global Impression of change (Schneider et al., 1997b); CIBIC-plus: Clinician Interview Based Impression of Change scale – plus (Reisberg et al., 1997); CNTB: Computerised Neuropsychological Test Battery (Veroff, Cutler, Sramek, Prior, Mickelson & Hartman, 1991); DAD: Disability Assessment for Dementia (Gelinas et al., 1999); DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; ITT: Intention-to-Treat-analysis; M: Monate; mg/d: Milligramm pro Tag; N: Gesamtzahl; n: Anzahl; NOSGER: Nurses' Observation Scale for Geriatric patients (Brunner & Spiegel, 1990); NPI: Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummings et al., 1994); RZ: Reaktionszeiten; W: Wochen

3.2.3.3 Rivastigmin

Das Phenylcarbonat Rivastigmin (ENA-713; Handelsname: Exelon[®]) wird in mehreren Wochen von 3 mg/d auf die therapeutische Dosis von 6–12 mg/d (bzw. transdermal 4.6–9.5 mg/d) aufdosiert; es hat eine kurze HWZ von zwei Stunden (s. Ballard, 2002). Neben AChE hemmt es Butyrylcholin-Esterase (BuChE) pseudoirreversibel, welche auch an der Hydrolyse von ACh beteiligt ist (Ballard, 2002; Giacobini, Spiegel, Enz, Veroff & Cutler, 2002).

3.2.3.3.1 Wirksamkeitsstudien bei Rivastigmin

Mehrere multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde klinische Studien der Phase III konnten die Wirksamkeit von Rivastigmin auf der kognitiven Ebene, auf der funktionalen Ebene und auf der globalen Ebene im klinischen Gesamteindruck über bis zu sechs Monate nachweisen. Auch in verschiedenen Meta-Analysen und einem systematischen Review wurde ein mittelgradiger Effekt von Rivastigmin gegenüber Placebo in kognitiven und alltagsrelevanten Maßen festgestellt; zu Effekten auf behaviorale Variablen fehlen bislang empirische Untersuchungen (Birks, 2006; Birks, Grimley Evans, Iakovidou & Tsolaki, 2006; IQWiG, 2007). Einen Überblick über für die vorliegende Dissertation relevante klinische Studien der Phase III mit Rivastigmin bei leicht- bis mittelgradiger DAT bietet Tabelle 3.6.

Birks et al. (2006) fanden in einer Cochrane-Meta-Analyse von sieben klinischen Studien mit 3450 Personen bei leicht- bis mittelgradiger DAT im Vergleich zu Placebo eine Wirksamkeit von Rivastigmin in allen Dosierungen auf die Kognition bei 12–26 Wochen Behandlung. Die aktuelle Meta-Analyse zur Nutzenbewertung von AChEI durch das IQWiG (2007) errechnet aus den gefundenen klinischen Studien der Phase III zu Rivastigmin ebenfalls eine dosisabhängige mittelgradige Effektstärke von -0.48 *sd* auf kognitive Globalmaße über sechs Monate (IQWiG, 2007; Abb. 40, S. 139); bei Dosierungen von 6 mg/d oder weniger ist die Wirksamkeit von Rivastigmin jedoch nicht gesichert.

Zur Wirksamkeit von Rivastigmin auf behaviorale Variablen fehlen bislang klinische Studien der Phase III; es existieren jedoch einige Phase-IV-Studien mit Anhaltspunkten für eine günstige Wirkung von Rivastigmin auf Verhaltensauffälligkeiten (s. 3.2.3.3.2 Beobachtungsstudien bei Rivastigmin).

Auf die Alltagsbewältigung und ADL-Fertigkeiten scheint Rivastigmin bei leicht- bis mittelgradiger DAT über sechs Monate eine dosisabhängige Wirksamkeit zu haben und nur bei Dosierungen über 6 mg/d wirksam zu sein (Birks et al., 2006; IQWiG, 2007). In der Meta-Analyse des IQWiG (2007) wird aus den gefundenen kontrollierten, doppelblinden, randomisierten klinischen Studien zu höheren Dosen von Rivastigmin eine durchschnittliche mittelgradige Effektstärke von -0.27 *sd* auf alltagspraktische Fertigkeiten über sechs Monate angegeben (IQWiG, 2007; Abb. 40, S. 139).

Tabelle 3.6 Wirksamkeit von Rivastigmin bei DAT**Rivastigmin (Exelon®): randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studien der Phase III bei leicht- bis mittelgradiger DAT**

Autoren	Stichproben	Stichprobengröße BL	Messzeitpunkte	Instrumente	Ergebnisse	Anmerkungen
Erkinjuntti, Skoog, Lane & Andrews (2002b)	Placebo Rivastigmin (1–4 mg/d) Rivastigmin (6–12 mg/d)	<i>N</i> = 52 mit / 187 ohne HT <i>N</i> = 59 mit / 183 ohne HT <i>N</i> = 67 mit / 175 ohne HAT	BL 26 W	ADAS-cog CIBIC-plus PDS	signifikante Unterschiede in allen Maßen bei hoher Rivastigmindosis; bei niedriger Rivastigmindosis nicht signifikant verschieden von Placebogruppe; keine Unterschiede zwischen Effekten bei DAT mit oder ohne HT (speziell bei leichtgradiger DAT mit HT deutliche Profite)	zusätzliche Untersuchung der Effekte auf vaskuläre Risikofaktoren (Blutdruck)
Feldman, Lane on Behalf of the Study 204 Group (2007)	Placebo Rivastigmin (Ø 9 mg/d; 2x) Rivastigmin (Ø 10 mg/d; 3x)	<i>N</i> = 678 <i>n</i> = 222 [<i>n</i> = 189 am Ende] <i>n</i> = 229 [<i>n</i> = 175 am Ende] <i>n</i> = 227 [<i>n</i> = 189 am Ende]	BL 26 W	ADAS-cog CIBIC-plus GDS MMSE PDS	Rivastigmin ist bei 2x täglicher Gabe Placebo signifikant in ADAS-cog überlegen, bei 3x täglicher Gabe zusätzlich noch signifikant in CIBIC-plus überlegen	genaue Medikamentendosis innerhalb 2x- und 3x-täglicher Gabe unterschiedlich
Rösler, Anand, Cicin-Sain, Gauthier, Agid, Dal-Bianco et al. (1999)	Placebo Rivastigmin (1–4mg/d) Rivastigmin (6–12mg/d)	<i>N</i> = 725 <i>n</i> = 239 [<i>n</i> = 208 am Ende] <i>n</i> = 243 [<i>n</i> = 209 am Ende] <i>n</i> = 243 [<i>n</i> = 164 am Ende]	BL 12 W 18 W 26 W	ADAS-cog CIBIC-plus PDS	Patienten mit hoher Dosis profitieren signifikant in ADAS-cog und PDS (alle Messungen); auch Responder [<i>></i> 4 Punkte Verbesserung in ADAS-cog] in Gruppe mit höherer Dosis signifikant häufiger	nur hohe Dosis scheint effektiv, außer bei CIBIC-plus (leider in Gruppe mit hoher Dosis sehr großer Drop out)

Ø: durchschnittlich; 2x: zweimal tägliche Gabe; 3x: dreimal tägliche Gabe; ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale (Rosen et al., 1984); BL: Baseline; CIBIC-plus: Clinician Interview Based Impression of Change scale – plus (Reisberg et al., 1997); DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; GDS: Global Deterioration Scale (Reisberg et al., 1982); HT: Hypertension; mg/d: Milligramm pro Tag; MMSE: Mini-Mental-State-Examination (Folstein et al., 1975); *N*: Gesamtzahl; *n*: Anzahl; PDS: Progressive Deterioration Scale (Dejong, Osterlund & Roy, 1989); W: Wochen

Zum Effekt von Rivastigmin auf die Lebensqualität von Patient und Bezugsperson existieren bislang keine klinischen Studien der Phase III. In mehreren Phase-III-Studien wurde der Betreuungsaufwand erhoben, jedoch keine Veröffentlichung dazu publiziert (IQWiG, 2007).

3.2.3.3.2 Beobachtungsstudien bei Rivastigmin

Open-Label-Studien bei Rivastigmin sind selten (zu methodischen Kritikpunkten s. Abschnitt 3.2.3.1.2 Beobachtungsstudien bei Donepezil). Es wurde ein Effekt von Rivastigmin im Einzelfall von bis zu zwei Jahren auf kognitive, alltagsrelevante und behaviorale Symptome der leicht- bis mittelgradigen DAT postuliert (Wobrock, Retz-Junginger, Retz, Supprian & Rösler, 2003). Zeitlich länger dauernde Beobachtungsstudien zu Rivastigmin mit größeren Patientengruppen wären wünschenswert. Bisher nur eine Forschergruppe fand Hinweise auf eine Wirksamkeit von Rivastigmin auf kognitive und behaviorale Parameter bei LBD über 20 Wochen (McKeith, Del Ser, Spano, Emre, Wesnes, Anand et al., 2000; Wesnes, McKeith, Ferrara, Emre, Del Ser, Spano et al., 2002). Bei LKS scheint Rivastigmin die Dauer bis zum Erfüllen der Demenzkriterien innerhalb von vier Jahren nicht zu verzögern (Feldman et al., 2007).

Im Gegensatz zu anderen AChEI existieren zu Rivastigmin einige Phase-II- und -IV-Studien, welche zusätzlich neuropsychologische Tests verwendeten (vgl. Tab. 3.7 zu für diese Arbeit relevante Phase-IV-Studien): In einer Untersuchung zeigten sich gegenüber einer Placebo-Gruppe signifikante Effekte von niedrigen Dosen Rivastigmin bis 6 mg/d in einem Verfahren zum visuellen Neugedächtnis (*Object Memory Evaluation*; OME; Fuld, 1981) unter 7-13-wöchiger Behandlung (Agid, Dubois, on behalf of the International Rivastigmine Investigators, Anand & Gharabawi, 1998), jedoch nicht in einem anderen visuellen Neugedächtnis-Test (*Visual Retention Test*; VRT; Benton, 1974; s. Tab. 3.7). Auch bezüglich verbaler Neugedächtnisleistungen wurden bei leichtgradiger DAT in einer Phase-II-Studie signifikante Unterschiede in verbalen Abruf- und Rekognitionsleistungen unter Rivastigmin im Vergleich zu Placebo gefunden (Almkvist, Darreh-Shori, Stefanova, Spiegel & Nordberg, 2004).

In der Studie von Agid et al. (1998) und Almkvist et al. (2004) wurden auch signifikante Verbesserungen unter Rivastigmin im Vergleich zu Placebo in einem Verfahren zur Messung von Konzentrations- und KZG-Leistungen (Digit-Symbol-Substitutions-Test (DSST) Agid et al., 1998) gefunden, jedoch nur bei Almkvist et al. (2004) auch in einem anderen Verfahren zu Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen (Trail-Making-Test; TMT; Reitan, 1959). In der Studie von Almkvist und Kollegen (2004) korrelierten AChE-Level im Plasma signifikant mit Aufmerksamkeitsleistungen. Demgegenüber waren in einer Untersuchung von Giacobini et al. (2002) v. a. BuChE-Level mit Aufmerksamkeits- und Gedächtnismaßen signifikant assoziiert, wobei sich ein dosisabhängiger Effekt ergab. In letzterer Untersuchung wurden 18 DAT-Patienten mit unterschiedlichen Dosen von Rivastigmin behandelt. Die Patienten wurden mit einer computerisierten neuropsychologischen Testbatterie untersucht, welche Gedächtnis-

und Aufmerksamkeitsfunktionen sowie das Benennen erfasst. Leider wurden von den Autoren keine Daten zur Veränderung der erfassten neuropsychologischen Funktionen berichtet, sondern ausschließlich Korrelationen zwischen neuropsychologischen Veränderungsparametern einerseits und der Inhibition von AChE- sowie BuChE-Aktivität im Liquor andererseits. Auch wenn die von Giacobini und Mitarbeitern eingesetzte neuropsychologische Testbatterie keinen umfassenden Status erhob, wäre die Mitteilung der neuropsychologischen Daten zur Abschätzung differenzieller Effekte von Rivastigmin auf einzelne neuropsychologische Funktionen interessant und relevant gewesen.

Eine aufschlussreiche multizentrische Open-Label-Studie zu Verhaltensauffälligkeiten unter Rivastigmin-Medikation haben Rösler, Retz, Retz-Junginger und Dennler (1998/1999) für den deutschen Sprachraum veröffentlicht: Sie stellten ähnlich wie in der Untersuchung von Wobrock et al. (2003) nach zweijähriger Behandlung mit niedrigen bzw. höheren Dosen von Rivastigmin eine Stabilisierung von Aggressivität, Aktivitätsstörungen, Halluzinationen und paranoiden Symptomen bei einer kleinen Gruppe ($n = 34$) leicht- bis mittelgradiger DAT-Patienten fest, jedoch keine Effekte auf Stimmung, Angst und Schlaf. In dieser Studie profitierten v. a. Patienten, welche möglichst frühzeitig behandelt wurden. Es wurden jedoch nur die Daten der DAT-Patienten dargestellt, welche die gesamten zwei Jahre in der Studie verblieben waren, wobei es sich um eher jüngere Patienten mit kürzerer Krankheitsdauer handelte.

3.2.3.3 Responderanalysen bei Rivastigmin

Zu Rivastigmin liegen im Unterschied zu den anderen AChEI auch mehrere Responderanalysen vor: In Screenings prädizierte beispielsweise eine höhere KZG-Leistung zur Erstuntersuchung in Zusammenhang mit einer erniedrigten Theta-Power im EEG eine Woche nach Behandlungsbeginn eine günstigere Therapieresponse auf Rivastigmin nach sechs Monaten (Adler, Brassens, Chwalek, Dieter & Teufel, 2004).

Mittelgradig beeinträchtigte DAT-Patienten scheinen über sechs Monate Rivastigmin-Therapie zusätzlich auch in Gedächtnisdomänen zu profitieren und nicht nur wie leichtgradige DAT-Patienten in den Subskalen Sprach-, Aufmerksamkeits-, Rechenleistungen und abstraktes Denken der CAMCOG (kognitiver Testteil der *Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination* (CAMDEX) von Roth, Tym, Mountjoy, Huppert, Hendrie, Verma et al., 1986; Frankfurt, Appels, de Boer, Tulner, van Campen, Koks et al., 2007). Demgegenüber fanden Anand et al. (1996) in einem Überblick über zwei Phase-II-Studien bei Responderanalysen keine signifikanten Unterschiede in ADAS-cog, im logischen Gedächtnis und in der verbalen Flüssigkeit bei leicht- und mittelgradiger DAT. Farlow, Hake, Messina, Hartman, Veach und Anand (2001) sowie Farlow, Small, Quarg und Krause (2005) zeigten in einer Meta-Analyse mehrerer Phase-III- und -IV-Studien über sechs Monate einen deutlicheren kognitiven Profit von Rivastigmin bei schnell progredientem Verlauf unabhängig von der Demenzschwere.

Tabelle 3.7 Beobachtungsstudien von Rivastigmin bei DAT**Rivastigmin (Exelon®): Open-Label-Studien bei leicht- bis mittelgradiger DAT**

Autoren	Stichproben	Stichprobengröße BL	Messzeitpunkte	Instrumente	Ergebnisse	Anmerkungen
Agid et al. (1998)	Placebo	<i>N</i> = 133 [<i>n</i> = 125 am Ende]	BL	CGI	signifikant mehr Responder ab Woche 7 bei Rivastigmin in OME, ab Woche 13 auch in CGI und DSST im Vergleich zu Placebo; Responder [CGI 1-2 Punkte besser] 43% im Vergleich zu 30% bei Placebo	geringe Rivastigmin-Dosis
	Rivastigmin (4 mg/d)	<i>N</i> = 136 [<i>n</i> = 113 am Ende]	7 W	DSST		
	Rivastigmin (6 mg/d)	<i>N</i> = 133 [<i>n</i> = 125 am Ende]	13 W	MMSE NOSGER OME TMT VRT		
Wobrock et al. (2003)	Rivastigmin (6–12 mg/d)	<i>N</i> = 91 [<i>n</i> = 44 am Ende]	BL 6 M 12 M 24 M	ADAS-cog Behave-AD GDS MMSE	im ersten Jahr stabile kognitive Leistungen unter Rivastigmin, dann Verschlechterung außer in psychopathologischen Symptomen (über 2 Jahre leicht gebessert, außer Wahngedanken)	wenig Probanden

ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale (Rosen et al., 1984); Behave-AD: Behavioural pathology in Alzheimer's Disease rating scale (Reisberg, Borenstein, Salob, Ferris, Franssen & Georgotas, 1987); BL: Baseline; CGI: Clinician's Global Impression of change (Schneider et al., 1997b); DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; DSST: Digit-Symbol-Substitution-Test (Agid et al., 1998); GDS: Global Deterioration Scale (Reisberg et al., 1982); M: Monate; mg/d: Milligramm pro Tag; MMSE: Mini-Mental-State-Examination (Folstein et al., 1975); *N*: Gesamtzahl; *n*: Anzahl; NOSGER: Nurses' Observation Scale of Geriatric Patients (Brunner & Spiegel, 1990); OME: Object Memory Evaluation (Fuld, 1981); TMT: Trailmaking-Test (Reitan, 1959); VRT: Visual Retention Test (Benton, 1974); W: Wochen

Begleitende vaskuläre Faktoren (z. B. Hypertension) scheinen keine Unterschiede in der Effektivität von Rivastigmin zu bewirken – eher ein noch deutlicheres Ansprechen bei Patienten mit leichtgradiger DAT, so dass Erkinjuntti und Kollegen den Langzeiteffekt von Rivastigmin darauf zurückführen (Erkinjuntti, Skoog, Lane & Andrews, 2003b; Kumar, Anand, Messina, Hartman & Veach, 2000).

3.2.4 Zusammenfassung der Acetylcholinesterase-Inhibitoren-Studien

Wie aus den vorangegangenen Ausführungen deutlich wurde, ist die Wirksamkeit der derzeit zugelassenen AChEI Donepezil, Galantamin und Rivastigmin im Vergleich zu Placebo bei leicht- bis mittelgradiger DAT bis zu einem Jahr Behandlungsdauer auf globale, kognitive, behaviorale und alltagsrelevante Maße in Primär- und industrieunabhängigen Sekundär-Analysen mehrfach bestätigt worden (Birks, 2006; IQWiG, 2007; Lanctôt et al., 2003; Trinh, Hobblyn, Mohanty & Yaffe, 2003). Während zu Donepezil die meisten Studien vorliegen, wurde die Wirksamkeit auf behaviorale Parameter extensiv bei Galantamin und Rivastigmin beforscht (s. 3.2.3 Wirksamkeitsnachweise der AChEI). Auch für VD bzw. Mischdemenz aus DAT und VD, für LBD und PD, jedoch nicht für LKS ergeben sich Hinweise auf günstige Effekte der AChEI (vgl. 3.2.3.2 Galantamin; 3.2.3.3 Rivastigmin).

Trotz des Nachweises der statistischen Überlegenheit der AChEI gegenüber Placebo bleibt die klinische Relevanz der gefundenen kleinen bis mittleren Effekte umstritten (z. B. Clegg, Bryant, Nicholson, McIntyre, De Broe, Gerard et al., 2002): Eine neuere randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Langzeitstudie der *AD-2000*-Gruppe zur Wirksamkeit von Donepezil (Courtney et al., 2004; vgl. Tab. 3.2) zeigte zwar einen signifikanten Effekt von Donepezil im Vergleich zu Placebo über zwei Jahre in kognitiven und alltagsrelevanten Parametern sowie intraindividuelle Profite über ca. neun Monate in kognitiven und behavioralen Maßen. Trotzdem kamen die Autoren zu der Einschätzung, dass der Mittelwertsunterschied von 0.8 Punkten in der MMSE (Folstein et al., 1975) zwischen Donepezil- und Placebo-Gruppe nach 114 Wochen medikamentöser Behandlung klein und klinisch irrelevant sei. Insbesondere wegen der nicht signifikant unterschiedlichen Heimeinweisungsraten der Placebo- und Donepezil-Gruppe sei die Behandlung mit Donepezil nach Einschätzung von Courtney et al. (2004) auch nicht kosteneffektiv.

Die *AD-2000*-Studie löste eine bis heute andauernde Diskussion um Effektivität und Effizienz der AChEI aus. Sie wurde allerdings wegen zahlreicher methodischer Mängel kritisiert und deshalb nicht in die neueste Meta-Analyse des Cochrane-Instituts (Birks, 2006) einbezogen. Zu den gravierendsten Mängeln zählen der hohe Drop-out von allein 40% im ersten Studienjahr, die Rekrutierung von nur ca. 560 statt 3000 anvisierter Patienten, was die Power stark

verringert, und der alleinige Einschluss von DAT-Patienten, bei welchen der behandelnde Arzt am Profit durch AChEI zweifelte. Ein weiterer wichtiger Kritikpunkt ist das komplexe, nicht nachvollziehbare Studiendesign, welches zweimalige Rerandomisierungsphasen umfasste. Kornhuber (2004) sowie Wallesch und Ebert (2004) kritisierten zudem, dass keine Prädiktion der intraindividuellen Therapieresponse versucht wurde. Aus einer Grafik zur MMSE gehe nämlich hervor, dass unter Donepezil mehr DAT-Patienten als unter Placebo große kognitive Verbesserungen von mindestens fünf Punkten zeigten (vgl. Akintade, Zaiac, Ieni & McRae, 2004; Clarke, 2004; Gray, Bentham & Hills, 2004; Howe, 2004; Kornhuber, 2004; Wallesch & Ebert, 2004).

3.2.4.1 Spezifische Effekte auf neuropsychologische Funktionen

Die Auswirkungen von AChEI auf differenzielle kognitive Parameter bei leicht- bis mittelgradiger DAT sind bisher nur vereinzelt untersucht worden. Studien, die Screening-Verfahren (z. B. MMSE, DRS) hinsichtlich der Veränderungen in Subskalen oder auf Itemebene auswerten (Behl et al., 2006; Frankfort et al., 2007), sind wegen fehlender Untersuchungen zur Inhalts- oder Konstruktvalidität und wegen der geringen Anzahl von Items zur Messung der Konstrukte als wenig reliabel und valide anzusehen (vgl. 3.2.3.1 Donepezil; 3.2.3.3 Rivastigmin). Auch die kontrollierte japanische Studie zu Donepezil, welche Prä-Posttest-Unterschiede in der WAIS-R untersuchte (Ueki et al., 2004; s. 3.2.3.1.2 Beobachtungsstudien bei Donepezil), verwendete zwar reliable und valide Skalen, erhob jedoch ebenfalls kein vollständiges neuropsychologisches Profil der DAT-Patienten.

Es existieren wenige empirische Untersuchungen zu spezifischen neuropsychologischen Teilfunktionen unter AChEI-Therapie bei leicht- bis mittelgradiger DAT. Die meisten Studien wurden an kleinen Patientengruppen ($N = 10\text{--}30$) zu Donepezil oder Rivastigmin durchgeführt. Im Bereich des Immediatgedächtnisses ergeben sich Hinweise auf einen Profit in KZG-Leistungen unter mehrwöchiger Rivastigmin-Therapie (Agid et al., 1998) und im AG nach drei Monaten Galantamin-Gabe (Koontz & Baskys, 2005). In bestimmten Neugeächtnisleistungen wird ein Profit durch AChEI berichtet, insbesondere im kurz- und längerfristigen verbalen und visuellen Abruf und Wiedererkennen bis zu vier Monaten (Agid et al., 1998; Almkvist et al., 2004; Thompson et al., 2001), jedoch nicht nach sechs Monaten (Blasko et al., 2004; s. 3.2.3.1 Donepezil; 3.2.3.2 Galantamin; 3.2.3.3 Rivastigmin).

Aufmerksamkeitsleistungen bessern sich vereinzelt unter AChEI-Behandlung bei leicht- bis mittelgradiger DAT: Dies gilt insbesondere bei Einfach- und Mehrfachwahl-Reaktionszeiten (Caramelli et al., 2004; Vellas et al., 2005; Winstein et al., 2007) und bei selektiven Aufmerksamkeitsleistungen (Gorus et al., 2007; vgl. 3.2.3.1 Donepezil; 3.2.3.3 Rivastigmin). In einer empirischen Untersuchung verschiedener AChEI bei DAT wurde eine verbesserte selektive Aufmerksamkeit auch beim Enkodieren von Gesichtern gefunden, welche mit einer signifi-

kant größeren kortikalen Aktivierung im rechten Gyrus Fusiformis korrelierte (Kircher, Erb, Grodd & Leube, 2005). Galvin, Cornblatt, Newhouse, Ancoli-Israel, Wesnes, Williamson et al. (2008) stellten beim randomisierten, placebokontrollierten Vergleich unter Galantamin-Behandlung stabilere und deutlichere Verbesserungen bis 26 Wochen in Einfach- und Mehrfachwahl-Reaktionszeiten fest als unter Donepezil-Behandlung.

Anhaltspunkte für mögliche Effekte der AChEI im Bereich exekutiver Funktionen bei leicht- bis mittelgradiger DAT zeigen sich in der phonematischen Wortflüssigkeit (Greenberg et al., 2000). Auch in der verbalen Konzeptbildungsfähigkeit ergeben sich Hinweise auf günstige Effekte von Donepezil nach zehn Monaten (Ueki et al., 2004), jedoch nicht nach vier Monaten (Thompson et al., 2001; vgl. 3.2.3.1 Donepezil).

3.2.4.2 Spezifische Effekte auf Verhaltensauffälligkeiten

Differenzielle Effekte von AChEI auf behaviorale Symptome der leicht- bis mittelgradigen DAT sind bisweilen analysiert worden. Viele Studien sind jedoch methodische mangelhaft oder durch vorbestehende Gruppenunterschiede bzw. selektive Drop-outs konfundiert (z. B. Paleacu et al., 2002; Rösler et al., 1998 / 1999).

Es ergeben sich in Einzelstudien Anhaltspunkte für günstige Wirkungen von Donepezil auf den Antrieb (Santens & Ventura, 2003; Rösler et al., 1998 / 1999), in einer Studie bei minimaler bis leichter DAT jedoch nicht (Seltzer et al., 2004; s. 3.2.3.1 Donepezil).

Die Effekte der AChEI auf die Stimmung sind empirisch widersprüchlich: Es existieren Studien mit positiven Effekten auf Depressivität (Santens & Ventura, 2003) und Euphorie (Monsch et al., 2004) bei Donepezil- bzw. Galantamin-Therapie, aber nicht nach zweijähriger Rivastigmin-Gabe (Rösler et al., 1998 / 1999). Unter Galantamin-Behandlung konnten in Primär- und Sekundäranalysen Besserungen in Angstsymptomen nachgewiesen werden (Cummings et al., 2004; Herrmann et al., 2005; Monsch et al., 2004), jedoch nicht unter Rivastigmin-Gabe (Rösler et al., 1998 / 1999; s. 3.2.3.1 Donepezil; 3.2.3.2 Galantamin; 3.2.3.3 Rivastigmin).

Die Forschergruppe um Monsch (2004) belegte nach dreimonatiger Galantamin-Gabe Verbesserungen in Wahnsymptomen. Bei Rivastigmin-Therapie sind die Effekte auf Wahnsymptome nach zwei Jahren widersprüchlich (Wobrock et al., 2003; Rösler et al., 1998 / 1999). Rösler und Kollegen (1998 / 1999) stellten bei zweijähriger Rivastigmin-Behandlung stabilisierte halluzinatorische Symptome fest (vgl. 3.2.3.3 Rivastigmin).

Es ergeben sich in Einzel- und Sekundäranalysen Anhaltspunkte für eine günstige Beeinflussung von Agitiertheit über drei bis sechs Monate durch AChEI (Cummings et al., 2004; Herrmann et al., 2005; Santens & Ventura, 2003). Rösler und Kollegen (1998 / 1999) stellten nach zwei Jahren Rivastigmin-Behandlung auch eine stabilisierte Aggressivität fest (vgl. 3.2.3.1 Donepezil; 3.2.3.2 Galantamin; 3.2.3.3 Rivastigmin).

Effekte von AChEI auf den Schlaf von leicht bis mittelschwer beeinträchtigten DAT-Patienten sind nicht nachgewiesen (Markowitz et al., 2003; Rösler et al., 1998 / 1999), außer in einer Studie zu Galantamin (Monsch et al., 2004; s. 3.2.3.2 Galantamin; 3.2.3.3 Rivastigmin).

Es ergeben sich für Donepezil in Primär- und für Galantamin auch in Sekundäranalysen Anhaltspunkte für eine günstige Beeinflussung psychomotorischer Auffälligkeiten (Cummings et al., 2004; Herrmann et al., 2005; Santens & Ventura, 2003; Monsch et al., 2004; vgl. 3.2.3.1 Donepezil; 3.2.3.2 Galantamin).

Galantamin scheint in Sekundäranalysen positive Effekte auf Disinhibition bei DAT zu haben (vgl. Cummings et al., 2004; Herrmann et al., 2005; 3.2.3.2 Galantamin). In einer Studie mit verschiedenen AChEI zeigte sich ein protektiver Effekt gegen rapiden Gewichtsverlust von DAT-Patienten über durchschnittlich 2.5 Jahre (Guérin, Andrieu, Schneider, Cortes, Cantet, Gillette-Guyonnet et al., 2009).

3.2.4.3 Therapieresponse

Insgesamt erscheint der Forschungsstand zu Prädiktoren der AChEI-Therapieresponse bei leicht- bis mittelgradiger DAT ungenügend. Häufig verhinderten Studiendesign oder vor Beginn der Untersuchung bestehende Gruppenunterschiede eine eindeutige Ergebnisinterpretation. In manche Studien wurden nur leichtgradig beeinträchtigte DAT-Patienten eingeschlossen, beispielsweise bei Saumier und Kollegen (2007). Die Untersuchung mittelgradig beeinträchtigter DAT-Patienten hätte eventuell weitere signifikante Unterschiede erbracht. Weiterhin erwähnenswert ist, dass häufig nur signifikante Ergebnisse berichtet wurden, viele erhobene Parameter nicht hinsichtlich des Prädiktionswerts überprüft bzw. viele nicht signifikante Ergebnisse nicht diskutiert wurden (z. B. bei Adler et al., 2004; Saumier et al., 2007).

Zu demografischen Prädiktoren der Therapieresponse unter AChEI-Gabe bei leicht- bis mittelgradiger DAT liegen wenige Studien (z. B. zum Geschlecht von Evans et al., 2000) oder widersprüchliche Ergebnisse vor (z. B. zum Alter von Evans et al., 2000; Marcusson et al., 2003; Whitehead et al., 2004). Der ApoE-Genotyp (Greenberg et al., 2000) bzw. das Vorhandensein vaskulärer Läsionen (Blasko et al., 2004; Campanozzi, Casali, Neviani, Martini & Neri, 2007; Erkinjuntti et al., 2002a, b, 2003a, b; Kumar et al., 2000; Thomas et al., 2005) präzisieren die kognitive AChEI-Response nicht (s. 3.2.3.1 Donepezil; 3.2.3.2 Galantamin).

Möglicherweise profitieren Demenzpatienten im mittleren Stadium bzw. bei schneller Progredienz stärker von AChEI-Gabe (Farlow et al., 2005; Frankfort et al., 2007; Pakrasi, Mukaetova-Ladinska, McKeith & O'Brien, 2003; Van der Putt et al., 2006). Auch scheinen mittelgradig beeinträchtigte DAT-Patienten über sechs Monate Rivastigmin-Therapie zusätzlich in Gedächtnisdomänen zu profitieren und nicht nur in Sprach-, Aufmerksamkeits-, Rechen- und Abstraktionsleistungen wie leichtgradig beeinträchtigte DAT-Patienten (Frankfort et al., 2007; s. 3.2.3.3 Rivastigmin).

Im Bereich neuropsychologischer Funktionen scheint ein gutes Abschneiden in KZG-Tests, jedoch nicht in längerfristigen Neugegedächtnisleistungen, eine günstige Therapieresponse auf AChEI in kognitiven Screenings zu prädictieren (Adler et al., 2004; Anand, Gharabawi & Enz, 1996; Connelly, Prentice & Fowler, 2005; Saumier et al., 2007). Es ergeben sich Anhaltspunkte darauf, dass bessere Leistungen in basalen Aufmerksamkeitsfunktionen eine positive AChEI-Response prädictieren; zur Prädiction der Therapieresponse mittels höherer Aufmerksamkeitsfunktionen existieren nach Wissen der Autorin keine Studien oder sind widersprüchlich (z. B. zu Zweifachwahl-Reaktionszeiten; Onofrij et al., 2003; Saumier et al., 2007). Es ergeben sich aus einer Untersuchung weiterhin Hinweise darauf, dass kognitive Responder bessere Leistungen in der Sprachproduktion zu Studienbeginn zeigten, aber weder in der Sprachrezeption, in visuell-räumlichen Aufgaben, Exekutivfunktionen (Inhibition gelernter Reaktionen; mentale Kontrolle; Wortflüssigkeit; Konzeptbildung) noch in Priming und Semantik (Saumier et al., 2007; vgl. 3.2.3.1 Donepezil).

Zur Prädiction der kognitiven Response mittels behavioraler Variablen existieren nur wenige Studien, welche bezüglich des Prädiktors Halluzinationen bei Demenzpatienten zu gegenteiligen Aussagen kommen (Pakrasi et al., 2003; Scarmeas, Brandt, Albert, Hadjigeorgiou, Papadimitriou, Dubois et al., 2005; vgl. 3.2.3.1 Donepezil).

3.2.4.4 Offene Forschungsfragen

In zusammenfassender Bewertung des aktuellen Forschungsstands muss gefolgert werden, dass bestimmte Fragestellungen zur Wirksamkeit der AChEI Donepezil, Galantamin und Rivastigmin bisher nur lückenhaft beantwortet wurden: Angesichts vieler vorhandener Studien zu globalen kognitiven, behavioralen und alltagsrelevanten Effekten der AChEI verwundert die seltene Durchführung von Studien zu Effekten der AChEI auf die Lebensqualität und andere psychologische Variablen sowie auf die Betreuungs- oder Pflegezeit der Bezugspersonen (vgl. 3.2.3.1 Donepezil). Das IQWiG (2007) betrachtet auch den Einsatz etablierter neuropsychologischer Testverfahren, welche differenzielle neuropsychologische Merkmale einzelner demenzieller Erkrankungen berücksichtigen, für die zukünftige Forschung essenziell. Die bisher inkonsequente Erhebung von Effekten der AChEI auf Aufmerksamkeit, Sprache, Praxis, visuell-räumliche Leistungen und Exekutivfunktionen bemängeln auch McLendon und Doraiswamy (1999). Nach Meinung der Autorin fehlen Untersuchungen zu Veränderungen sprachassoziierter Leistungen (Lesen, Schreiben, Rechnen) unter AChEI-Therapie, welche hochgradig alltagsrelevant und ebenfalls im Verlauf der DAT zunehmend beeinträchtigt sind (s. 3.1.3.1 Neuropsychologische Symptome im Verlauf; 3.2.4.1 Spezifische Effekte auf neuropsychologische Funktionen).

Auch die differenzielle Wirksamkeit der verschiedenen AChEI bei leicht- bis mittelgradiger DAT ist bisher ungenügend analysiert: Nur je eine Studie (Jones, 2004; Wilcock, 2003) zeigte eine Überlegenheit von Donepezil über Galantamin und umgekehrt; die übrigen Studien fanden keine überzufällig größeren Effekte eines der drei AChEI im direkten Vergleich (López Pousa, Turon Estrada, Garre Olmo, Pericot Nierga, Lozano Gallego, Vilalta Franch et al., 2005; López Pousa, Garre Olmo, Vilalta Franch, Turon Estrada, Cors, Pericot Nierga et al., 2006; Birks, 2006). Das IQWiG (2007) merkt an, dass nur zwei der fünf vergleichenden AChEI-Studien über ausreichende Fallzahlen verfügen, um mittelgroße Unterschiede mit hinreichender Wahrscheinlichkeit zu entdecken, so dass bisher keine empirischen Hinweise auf die Überlegenheit eines der neueren AChEI existieren.

Trotz des Nachweises der statistisch signifikanten Wirksamkeit der AChEI gegenüber Placebo bleibt die klinische Relevanz der gefundenen kleinen bis mittelgroßen Effekte umstritten (z. B. Clegg et al., 2002). In der Tat wurden in den vorhandenen Phase-III-Studien bisher nur in Einzelfällen Effektstärken oder klinisch relevante Effekte *a priori* definiert und untersucht (Molnar, Man-Son-Hing & Fergusson, 2009). Problematisch bei der Interpretation aller klinischen Studien sind methodische Defizite oder Mängel in der Berichterstattung. Beispielsweise beeinflussen verschiedene Ein- und Ausschlusskriterien sowie Diagnosekriterien, Messinstrumente und Dosierungsschemata der AChEI die Studienergebnisse, wie Anand und Kollegen (2003) zeigten. So kommt auch ein Überblicksartikel (Kaduszkiewicz et al., 2004), zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit der AChEI bei leicht- bis mittelgradiger DAT wegen forschungsmethodischer Mängel von acht der zehn dort reviewten Phase-III-Studien noch nicht abschließend geklärt sei. Zu bedenken ist hierbei jedoch, dass jede empirische Studie und jeder darauf basierende Bericht gewisse Mängel aufweisen, auch wenn sie hinsichtlich des Forschungsdesigns, der Untersuchungsdurchführung, Datenerhebung und –auswertung minutiös geplant wurden. Außerdem sind Phase-III-Studien zu Donepezil, Galantamin und Rivastigmin nach den neuen, methodisch strengen Kriterien des BfArM evaluiert worden (vgl. 3.2.2 Besonderheiten Klinischer Studien bei DAT). Insofern wird der methodische Anspruch von Kaduszkiewicz et al. (2004) an klinische Studien weder für AChEI noch andere medizinische Substanzen erfüllt.

Andere Autoren (Kornhuber, 2004; Wallesch & Ebert, 2004; Rockwood & MacKnight, 2001) argumentieren, dass differenzierte Analysen von Respondern und Non-Respondern nötig seien, um die Wirksamkeit der AChEI detaillierter bewerten zu können. Dieser Ansatzpunkt ist auch vor dem Hintergrund der Kosten-Nutzen-Debatte von AChEI interessant, da ein genaueres Wissen um Merkmale von Patienten, welche auf die AChEI-Therapie vorteilhaft reagieren, eine spezifischere Patientenselektion und somit eine Kostenersparnis ermöglichen würde.

Der aktuelle Forschungsstand von Prädiktoren einer positiven kognitiven Therapieresponse ist bisher jedoch ungenügend (z. B. zum Geschlecht) oder widersprüchlich (z. B. zum Alter). Zu möglichen Prädiktoren einer behavioralen Therapieresponse fehlen nach Wissen der Autorin Studien gänzlich. Bis auf den Einfluss vaskulärer Risikofaktoren und Läsionen existieren keine Untersuchungen zum Einfluss weiterer – im Alter der DAT-Patienten häufiger – komorbider Erkrankungen. Der Autorin sind nur fünf neuropsychologische Untersuchungen der kognitiven AChEI-Response bei leicht- bis mittelgradiger DAT bekannt (Adler et al., 2004; Anand et al., 1996; Connelly et al., 2005; Onofrij et al., 2003; Saumier et al., 2007), welche Hinweise auf KZG-, Aufmerksamkeits- und Sprachproduktions-Leistungen, jedoch nicht auf verbale Gedächtnis- oder visuell-räumliche Leistungen, Priming, Semantik oder exekutive Leistungen als mögliche Prädiktoren einer positiven AChEI-Response ergeben. Patienten mit schneller Demenzprogredienz scheinen mehr von AChEI-Gabe zu profitieren als Patienten mit langsamer Progredienz, unabhängig von der Demenzschwere (Farlow et al., 2005; vgl. 3.2.3.3 Rivastigmin). Auch deutlich verhaltensauffällige DAT-Patienten sind eher den kognitiven Respondern unter AChEI-Therapie zuzuordnen (s. 3.2.4.3 Therapieresponse).

Anzumerken bleibt, dass einige neuropsychologische und alle behavioralen Bereiche bisher nicht hinsichtlich ihres Prädiktionswerts für einen Therapieerfolg in kognitiven Parametern untersucht wurden (z. B. Sprachrezeption, ideomotorische und ideatorische Praxie, Kalkulie; s. 3.2.4.3 Therapieresponse). Dabei wäre gerade die Prädiktion mittels bei Diagnosestellung routinemäßig oder mit geringem Aufwand erhobener Parameter, beispielsweise mittels Ergebnissen neuropsychologischer Tests, die einfachste, günstigste und naheliegendste Möglichkeit einer Abschätzung der Therapieresponse.

4 Fragestellung

Mit der vorliegenden Arbeit soll eine im vorherigen Abschnitt (vgl. 3.2.4.4 Offene Forschungsfragen) skizzierte Forschungslücke geschlossen werden, indem die Effekte von AChEI auf das neuropsychologische Defizitprofil von leicht- bis mittelgradig beeinträchtigten DAT-Patienten in allen bei DAT wichtigen neuropsychologischen Funktionsbereichen untersucht werden. Eine Untersuchung der differenziellen Effekte der AChEI auf neuropsychologische Leistungen bei DAT kann in Zusammenschau mit Ergebnissen der neurowissenschaftlichen Grundlagenforschung wichtige Hinweise auf die den AChEI zugrundeliegenden Wirkmechanismen geben. Dies ist auch für die Ableitung von Hypothesen zur weiteren Medikamentenentwicklung bzw. zu weiteren Einsatzbereichen der AChEI relevant. Ferner sollen auch die Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen und behavioralen Veränderungen, alltagsrelevanten Funktionen sowie der Lebensqualität der (pflegenden) Bezugspersonen untersucht werden. Neben den intraindividuellen Auswirkungen von AChEI auf einzelne neuropsychologische Leistungen soll insbesondere der Frage nachgegangen werden, welche DAT-Patienten besonders von der Behandlung mit AChEI in kognitiver, behavioraler und alltagspraktischer Hinsicht profitieren und wie die Therapieresponse prädiziert werden kann.

Die Forschungsfragen der vorliegenden Studie können drei Bereichen zugeordnet werden, welche in den folgenden Unterkapiteln ausgeführt werden: Der erste Bereich umfasst die differenzierte Beschreibung von Veränderungen in neuropsychologischen Leistungen bei leicht- bis mittelschwer beeinträchtigten DAT-Patienten. Der zweite Bereich beschäftigt sich mit der Erkundung der Zusammenhänge zwischen diesen Veränderungen sowie behavioralen Symptomen, Alltagsfunktionen und der Lebensqualität der Bezugsperson unter AChEI-Medikation. Der dritte Bereich beinhaltet die Identifikation spezifischer Merkmale von Patienten, die von einer AChEI-Gabe besonders profitieren.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

Welche Veränderungen zeigen sich in spezifischen neuropsychologischen Funktionen bei leicht- bis mittelgradigen DAT-Patienten unter AChEI-Erstmedikation?

Wie sind neuropsychologische Veränderungen mit behavioralen Symptomen, Alltagsfunktionen und der Lebensqualität der (pflegenden) Bezugsperson bei leicht- bis mittelgradiger DAT unter AChEI-Erstmedikation assoziiert?

Welche Merkmale von leicht- bis mittelgradigen DAT-Patienten unter AChEI-Erstmedikation prädizieren eine positive Therapieresponse ?

4.1 Neuropsychologische Veränderungen

Die erste Fragestellung *„Welche Veränderungen zeigen sich in spezifischen neuropsychologischen Funktionen bei leicht- bis mittelgradig beeinträchtigten DAT-Patienten unter AChEI-Erstmedikation?“* dient der differenzierten Beschreibung von kognitiven Auswirkungen der AChEI. Da die meisten Studien keine Effektstärken der gefundenen Veränderungen und ihre klinische Signifikanz angeben (s. 3.2.4.4 Offene Forschungsfragen), soll in der vorliegenden Untersuchung ein besonderes Gewicht auf die Angabe von Größe, Richtung und Signifikanz der gefundenen Effekte gelegt werden.

Da das IQWiG (2007) den Einsatz differenzierter neuropsychologischer Tests befürwortet, um Hinweise auf Veränderungen unter AChEI-Medikation in einem spezifischen DAT-typischen neuropsychologischen Testprofil zu erhalten, soll in der vorliegenden Dissertation ein breites Spektrum neuropsychologischer Domänen mit entsprechenden Untersuchungsverfahren erhoben werden. Dabei werden insbesondere die neuropsychologischen Bereiche berücksichtigt, welche im Verlauf der DAT frühzeitig beeinträchtigt sind (s. 3.1.4 Zusammenfassung der Klinik bei DAT). Da bisher nur Auswirkungen der AChEI Donepezil, Galantamin und Rivastigmin auf Gedächtnis-, Aufmerksamkeits- und einige Exekutivfunktionen erhoben wurden, werden in der vorliegenden Arbeit zusätzlich zu einer differenzierteren Erhebung der genannten Bereiche auch Tests zu Sprachfunktionen und sprachassoziierten Funktionen, zu visuell-räumlichen, visuo-konstruktiven und praktischen Funktionen analysiert (s. 3.2.4.4 Offene Forschungsfragen).

Da es Anhaltspunkte für eine schnellere Progredienz im mittelschweren DAT-Stadium sowie bei bereits begunnenem Abbau in der entsprechenden kognitiven Funktion gibt (s. 3.1.4 Zusammenfassung der Klinik bei DAT), werden diese Faktoren bei der Beantwortung der Fragestellung ebenfalls berücksichtigt.

4.2 Assoziationen von Veränderungen

Die zweite Fragestellung *„Wie sind neuropsychologische Veränderungen mit behavioralen Symptomen, Alltagsfunktionen und der Lebensqualität der (pflegenden) Bezugsperson bei leicht- bis mittelgradig beeinträchtigten DAT-Patienten unter AChEI-Medikation assoziiert?“* hat zum Ziel, Zusammenhänge zwischen spezifischen neuropsychologischen Veränderungen und Verhaltensauffälligkeiten, Alltagsleistungen der DAT-Patienten bzw. der Lebensqualität der Bezugspersonen unter AChEI-Medikation detailliert zu beschreiben.

Studien zum unmedizierten Verlauf der DAT weisen darauf hin, dass einzelne kognitive und behaviorale Veränderungen miteinander assoziiert sind; außerdem scheinen kognitive Veränderungen eher mit Alltagsleistungen und behaviorale Veränderungen eher mit der Belastung der Bezugsperson zusammenzuhängen (s. 3.1.4 Zusammenfassung der Klinik bei DAT). Es erscheint relevant, ob diese Zusammenhänge auch unter AChEI-Medikation bestehen.

Das Wissen, welche neuropsychologischen Veränderungen mit Veränderungen in ADL-Funktionen bzw. in der Lebensqualität der Bezugspersonen einhergehen, kann außerdem wichtige Anhaltspunkte für sekundäre AChEI-Wirkungen geben. Beispielsweise könnte man abschätzen, inwieweit eine neuropsychologische Veränderung durch die AChEI-Medikation sich in einem Erhalt oder einer weniger starken Progredienz von Verhaltensauffälligkeiten und Alltagsfunktionen des Patienten oder der Lebensqualität der Bezugsperson niederschlagen.

4.3 Prädiktoren der Therapieresponse

Die letzte Fragestellung „*Welche Merkmale von leicht- bis mittelschwer beeinträchtigten DAT-Patienten unter AChEI-Erstmedikation prädictieren eine positive Therapieresponse?*“ dient der Identifikation und Charakterisierung von Patienten, welche in der klinischen Praxis von der AChEI-Gabe besonders profitieren. Im Zusammenhang mit der Kosten-Nutzen-Debatte erscheint sowohl für klinische als auch volkswirtschaftliche Belange diese Frage besonders interessant. Zur Untersuchung dieser Fragestellung müssen die DAT-Patienten anhand vorher definierter Kriterien für eine kognitive, behaviorale und alltagsrelevante Therapieresponse sowie eine Therapieresponse hinsichtlich der Belastung der Bezugsperson (vgl. 5.5 Statistische Analysen) in jeweils zwei Gruppen eingeteilt werden: In eine Gruppe, welche von der AChEI-Gabe profitiert (*Responder*), und in eine andere Gruppe, welche nicht profitiert (*Nonresponder*). Es soll versucht werden, Prädiktoren einer vorteilhaften Therapieresponse zu identifizieren.

Aus den bisher vorhandenen Studien kann die Annahme abgeleitet werden, dass AChEI insbesondere bei Patienten mit Defiziten in Aufmerksamkeits-, KZG- und Sprachproduktionsfunktionen wirksam sein könnten. Anzumerken bleibt, dass einige neuropsychologischen Bereiche bisher nicht hinsichtlich ihres Prädiktionswerts für den Therapieerfolg in kognitiven Parametern bei DAT untersucht wurden (z. B. Sprachrezeption, ideomotorische & ideatorische Praxis, Kalkulie; s. 3.2.4.4 Offene Forschungsfragen). Im natürlichen Verlauf der DAT zeigen sich demografische Variablen wie Geschlecht, Alter, Bildungsniveau und prämorbid Intelligenz, Aggressivität und Wahngedanken (s. 3.1.4 Zusammenfassung der Klinik bei DAT) sowie in AChEI-Studien komorbide vaskuläre Erkrankungen, Rate der Progredienz, Demenzstadium und Ausmaß von Verhaltensauffälligkeiten (vgl. 3.2.4.4 Offene Forschungsfragen) als mögliche Prädiktoren der Therapieresponse.

5 Methoden

Im folgenden Kapitel werden die methodischen Voraussetzungen und Vorannahmen des Promotionsprojekts ausgeführt. Dazu werden nach einer methodischen Einordnung (5.1 Einordnung der vorliegenden Studie) und Darstellung der Probandenauswahl (5.2 Patientenpopulation und Patientenauslese), der Ablauf der Untersuchungen (5.3 Untersuchungsablauf), die verwendeten Messinstrumente (5.4 Eingesetzte Messinstrumente) und die statistische Auswertung (5.5 Statistische Analysen) dargestellt.

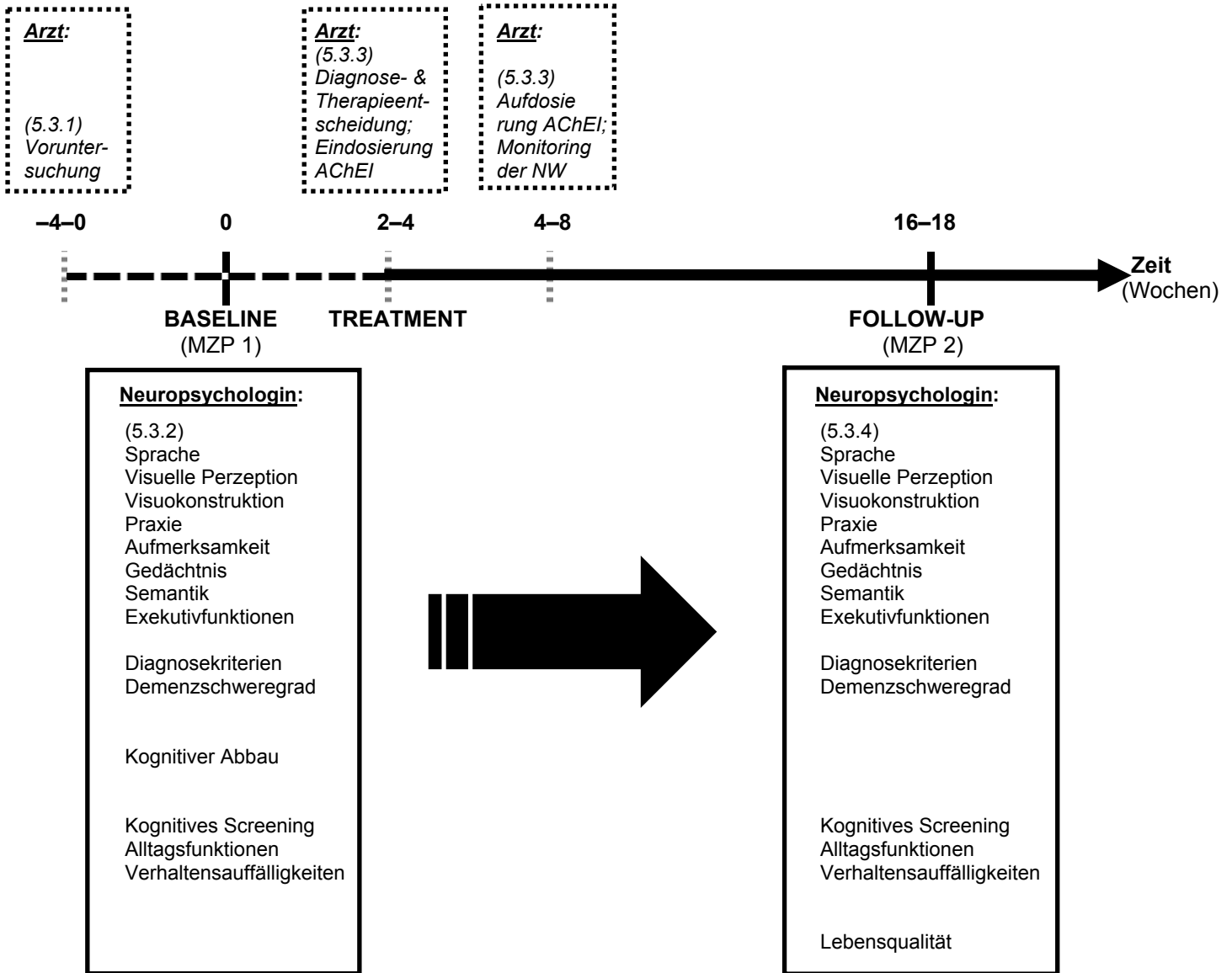
5.1 Einordnung der vorliegenden Studie

Die folgenden Abschnitte dienen der forschungsmethodischen Einordnung der Dissertation hinsichtlich des Studiendesigns (Abschnitt 5.1.1) und seiner Rationale (Abschnitt 5.1.2).

5.1.1 Studiendesign

Es handelt sich bei der vorliegenden Dissertation um eine **nicht industrieabhängige Beobachtungsstudie** als Längsschnittuntersuchung im Rahmen eines ambulanten klinischen Settings zur Demenzabklärung, Diagnosestellung und Erstbehandlung. Es wurde eine anfallende Gruppe von Patienten mit leicht- bis mittelgradiger DAT oder Mischdemenz (DAT & VD) hinsichtlich kognitiver Veränderungen, Veränderungen in Alltagsleistungen und der Lebensqualität der Bezugsperson unter ca. viermonatiger AChEI-Erstmedikation mit Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin untersucht. Als Kontrollvariablen wurden soziodemografische Merkmale und Daten zur Krankengeschichte verwendet.

Es konnte das Design einer **prospektiven Einstichproben-Längsschnittstudie mit zwei Messzeitpunkten** (MZP) realisiert werden: Nach einer Baseline-Erhebung (BL) als Prätest, bei Erfüllen der NINCDS-ADRDA-Diagnosekriterien einer möglichen oder wahrscheinlichen DAT und bei einem DAT-typischen neuropsychologischen Profil (s. 3.1.3 Klinisches Bild der DAT) erhielt der Patient *de novo* ein zugelassenes AChEI als Therapie (Treatment), dessen Effekte ca. vier Monate nach AChEI-Erstmedikation in der Follow-up-Untersuchung (FU) als Posttest gemessen wurde. Durch intraindividuelle Vergleiche von BL- und FU-Untersuchung fungierte jeder Patient quasi als eigene Kontrolle; so konnten mögliche Veränderungen im intraindividuellen neuropsychologischen Profil der Patienten festgestellt werden (s. Abb. 5.1).



AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitoren; MZIP: Messzeitpunkt; NW: Nebenwirkungen

Anmerkung: Ziffern in Klammern verweisen auf den Unterpunkt, in dem genauere Informationen gegeben werden.

Abbildung 5.1 Schema des Studiendesigns

5.1.2 Rationale des Studiendesigns

In Studien mit wirksamen Therapien kann die Placebogruppe oder unbehandelte KG nicht oder erst verspätet von den Effekten der wirksamen Behandlung profitieren. Da es sich bei den AChEI Donepezil, Galantamin und Rivastigmin um eine bereits zugelassene Arzneimittelgruppe mit anerkannter Wirksamkeit bei leicht- bis mittelgradiger DAT handelt (s. 3.2.4 Zusammenfassung der AChEI-Studien), wäre es unethisch gewesen, diese den KG-Patienten zu verweigern (vgl. 3.2.3.1.2 Beobachtungsstudien bei Donepezil). Andererseits konnte auch keine Standardtherapie als Vergleichsbedingung gewählt werden, da AChEI-Behandlung die aktuelle Standardtherapie bei leicht- bis mittelgradiger DAT darstellt. Deshalb wurde in der vorliegenden Dissertation kein kontrolliertes Studiendesign realisiert.

Ein nicht kontrolliertes Studiendesign benötigt jedoch eine detaillierte Rechtfertigung, da gefundene Untersuchungsergebnisse nicht mehr unbedingt dem Effekt der Behandlung zuzurechnen sind (Whitehead, 1997): Die Wirksamkeit der Behandlung der AChEI muss aber im vorliegenden Fall nicht mehr nachgewiesen werden, da mehrere Sekundäranalysen zur Wirksamkeit bei leicht- bis mittelgradiger DAT mit positiven Ergebnissen vorliegen (vgl. 3.2.4 Zusammenfassung der AChEI-Studien). Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit also *nicht* um einen Wirksamkeitsnachweis der AChEI, sondern um die Erforschung ihrer intraindividuellen neuropsychologischen Effekte bzw. um die Identifizierung von besonders profitierenden Respondergruppen (s. 4. Fragestellung). Die gewählte Form der Anwendungsbeobachtung, ein unkontrollierter Prä-Posttest-Vergleich, hat wissenschaftsmethodische Vor- und Nachteile, welche in den folgenden Abschnitten diskutiert werden.

5.1.2.1 Einordnung in den Kontext der Medikamentenforschung

Im Kontext der Klinischen Studien, wie sie in der Medikamentenforschung üblich sind, kann die vorliegende Dissertation in die Klinische Phase IV eingeordnet werden (vgl. 3.2.2 Besonderheiten Klinischer Studien bei DAT), welche mit hoher externer Validität die Effektivität bereits zugelassener Medikamente unter Praxisbedingungen erforscht (s. 3.2.3.1.2 Beobachtungsstudien bei Donepezil). Es handelt sich also **nicht** um eine Wirksamkeitsprüfung oder Klinische Studie der Phase III, sondern um eine nicht randomisierte, nicht verblindete, nicht kontrollierte Feldstudie zur Anwendungsbeobachtung von AChEI in der klinischen Praxis (vgl. 3.2.2 Besonderheiten Klinischer Studien bei DAT). Eine Anwendungsbeobachtung ist *keine* Klinische Studie der Phase III und unterliegt nicht ihren Verordnungen (BfArM & Paul Ehrlich-Institut, 2007), insbesondere nicht den Regeln der GCP (Bundesministerium der Justiz, 2004; s. 3.2.2 Besonderheiten Klinischer Studien bei DAT).

Durch die weniger rigiden Ein- und Ausschlusskriterien der Phase-IV-Studien sind die resultierenden Patientengruppen eher auf die allgemeine Patientenpopulation generalisierbar. Denn eine Anwendungsbeobachtung erlaubt – anders als Klinische Studien der Phase III – auch die Teilnahme von Patienten mit höherem Alter und mehr komorbiden Erkrankungen (s. Albert et al., 1997; Schneider, Olin, Lyness & Chui, 1997a); dies gibt wichtige Hinweise, inwieweit die Ergebnisse der Klinischen Studien der Phase I–III auf andere DAT-Patienten verallgemeinert werden können (vgl. 3.2.3.1.2 Beobachtungsstudien bei Donepezil).

Aufgrund der einzelfallbezogenen Abwägung der Therapieeffekte ist die vorliegende Dissertation auch für den klinischen Alltag in der Praxis hochgradig relevant.

5.1.2.2 Nachteile des gewählten Studiendesigns

Bei der vorliegenden Anwendungsbeobachtung, welche als ein Ein-Gruppen-Prä-Posttest-Design konzipiert wurde, sind durch die fehlende KG insbesondere Einschränkungen der internen Validität möglich. Es bleiben konfundierende Faktoren der Ergebnisse unberücksichtigt, beispielsweise zwischenzeitliche Ereignisse, natürliche Krankheitsverläufe, die Reaktivität der Untersuchungsinstrumente oder Übungseffekte (Bortz & Döring, 2006; S. 115 & 159f).

Ein weiteres wichtiges Defizit der vorliegenden Dissertation ist die fehlende Randomisierung, wodurch eine mögliche Selektion bestimmter DAT-Patienten zur Studienteilnahme nicht ausgeschlossen werden kann. Auch die fehlende Verblindung begünstigt reaktive Verzerrungen der Studienergebnisse, beispielsweise durch eine Voreingenommenheit des Untersuchers oder der Studienteilnehmer bezüglich der AChEI-Effekte (vgl. 3.2.3.1.2 Beobachtungsstudien bei Donepezil).

5.1.2.3 Kompensation der Nachteile des Studiendesigns

Da es sich um einen intraindividuellen und kriteriumsorientierten Prä-Posttest-Vergleich unter ca. viermonatiger AChEI-Erstmedikation handelt, konnten Nachteile des Ein-Gruppen-Prä-Posttest-Designs in gewissem Ausmaß kompensiert werden.

Zum Ausgleich der fehlenden KG wurden Vergleichsparameter placebo- oder unbehandelter leicht- bis mittelgradig beeinträchtigter DAT-Patienten aus anderen Studien i. S. historischer KG herangezogen (s. 5.4 Eingesetzte Messinstrumente). Außerdem konnten durch das gewählte Längsschnittdesign die intraindividuellen Differenzwerte vor und ca. vier Monate unter AChEI-Gabe innerhalb der Probanden statistisch verrechnet und durch Effektstärken abgesichert werden. Hierzu wurde das *Good-Enough-Prinzip* (Bortz & Döring, 2006) als Modifikation des Signifikanztests verwendet, das die Festlegung eines klinisch signifikanten Mindesteffekts zur Signifikanzprüfung verlangt (s. 5.5 Statistische Analysen). Zur Kontrolle der Reaktivität der Untersuchungsinstrumente und der Lerneffekte wurden bei Messwiederholung zur FU Parallelversionen verwendet (vgl. 5.4 Eingesetzte Messinstrumente).

Zur Vermeidung von Untersucher-Effekten wurden möglichst objektive Messinstrumente eingesetzt und die Verwendung von Rating-Skalen für Untersucher auf zwei Instrumente eingeschränkt (s. 5.4 Eingesetzte Messinstrumente). Auf eine Finanzierung der Dissertation durch eine Pharmafirma wurde außerdem zur Wahrung von höchstmöglicher Neutralität verzichtet.

5.2 Patientenpopulation und Patientenauslese

Die verwendeten Daten der vorliegenden Arbeit entstammen einer anfallenden Gruppe ambulanter und stationärer Patienten aus der Region Magdeburg, die ansässige niedergelassene Ärzte (weit überwiegend Neurologen) in die Sektion Neuropsychologie oder Klinik für Neurologie an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg im Rahmen eines Projekts überwiesen. Dieses wurde als NBL-3/2-Start-up-Projekt Nr. 20 „Einfluss von AChEI auf das neuropsychologische Defizitprofil von Patienten mit Alzheimer-Demenz“ im Oktober 2005 von Frau Dr. rer. nat. Anne Ebert begonnen und als NBL-3/2-Promotionsprojekt Nr. 13 von der Autorin ab September 2006 bzw. ab März 2008 als Promotionsstipendium des Landes Sachsen-Anhalts fortgeführt. Die Zustimmung der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität (Nr. 52/05) für das Projekt liegt vor.

Im folgenden Unterabschnitt wird nach einer Beschreibung der Patientenrekrutierung (5.2.1) und der Ausschlusskriterien (5.2.2) die Patientenselektion (5.2.3) der Dissertation vorgestellt.

5.2.1 Patientenrekrutierung

Über die niedergelassenen Neurologen und Nervenärzte im Einzugsgebiet der Universitätsklinik Magdeburg wurden Patienten mit der Verdachtsdiagnose DAT rekrutiert, bei welchen die AChEI-Erstmedikation mit Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin geplant war. Bei konservativer Schätzung auf Basis der Inzidenzraten für senile Demenzen in Sachsen-Anhalt (Bickel, 2000, Tab. 9) von jährlich 1.9% (7.5 von 1000 Personen) wurde bei den ca. 128 280 Einwohnern über 65 Jahre der ca. 300 000 Einwohner Magdeburgs und Umgebung, jährlich von ca. 960 Demenz-Neuerkrankungen ausgegangen, davon überwiegend DAT (s. 3.1.1.2 Inzidenz). Somit wurde mit einer Zuweisung von ca. 120 Patienten zum Projekt im Einschusszeitraum von Oktober 2005 bis April 2008 (abzüglich Drop-outs) gerechnet.

Zur Vorstellung des Projekts zu Eindosierungseffekten von AChEI und zur Motivation der Anmeldung von Patienten mit der Verdachtsdiagnose DAT wurde ein Artikel im Ärzteblatt Sachsen-Anhalt veröffentlicht (Ebert, Wolf & Wallesch, 2006) und in Magdeburg und Umgebung im Rahmen verschiedener Veranstaltungen darauf hingewiesen. Es erfolgte außerdem die Versendung von Informationsmaterial zum Inhalt des Projekts, den Ein- und Ausschlusskrite-

rien sowie den NINCDS-ADRDA-Diagnosekriterien einer DAT (McKhann et al., 1984; s. Tab. 3.1; Anhang A), mit welchem niedergelassene Ärzte Patienten für das Projekt telefonisch anmelden konnten. Dabei wurde den Ärzten für den Fall, dass sie bei einem Patienten die Verdachtsdiagnose einer möglichen oder wahrscheinlichen DAT gestellt und eine Behandlung mit AChEI geplant hatten, eine kostenfreie neuropsychologische Untersuchung mit differenzialdiagnostischer Einordnung des Demenzsyndroms sowie bei Eindosierung eines AChEI eine Therapiekontroll-Untersuchung nach ca. vier Monaten angeboten. Zur Schulung der interessierten Ärzte in den DAT-Diagnosekriterien (nach NINCDS-ADRDA & ICD-10; McKhann et al., 1984; Dilling et al., 2004; s. Tab. 3.1) sowie in Aspekten der neuropsychologischen Differenzialdiagnostik von Demenzen wurde eine Einführungsveranstaltung mit einem von der Ärztekammer Sachsen-Anhalt akkreditierten Fortbildungsteil gehalten.

Die Teilnahme am Projekt war für die Patienten kostenfrei und wurde nicht vergütet; eventuell anfallende Fahrtkosten wurden von den Patienten und ihren Angehörigen getragen.

*Zur **Projektanmeldung** zugelassen* wurden Patienten, welche die Ein- und Ausschlusskriterien für die Projektanmeldung erfüllten (s. 5.2.2 Ausschlusskriterien für die Projektanmeldung) und in die Teilnahme zur Studie bzw. zur Medikamenteneinnahme einwilligten. Vor Beginn der neuropsychologischen Untersuchung wurden alle Patienten und ihre Bevollmächtigten über den wissenschaftlichen Zweck und Inhalt des Projekts aufgeklärt. Sie unterzeichneten eine Einwilligungserklärung für die anonymisierte wissenschaftliche Auswertung der gewonnenen Daten, welche sie jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile widerrufen konnten (s. Anhang B). Die anfallenden Medikamentenkosten wurden über die Krankenkassen finanziert. Die Ein- und Aufdosierung sowie Maßnahmen im Falle von Nebenwirkungen des AChEI blieben im Verantwortungsbereich des niedergelassenen Arztes.

*Eingeschlossen in die **vorliegenden Dissertation*** wurden nur Patienten, welche die Ein- und Ausschlusskriterien zur Projektanmeldung erfüllten (s. Tab. 5.1) und für die auf Basis der Informationen aus neuropsychologischer Eigen- und / oder Fremdanamnese, der Epikrise des behandelnden Neurologen sowie der Ergebnisse der neuropsychologischen BL-Untersuchung die Diagnose leicht- bis mittelgradige mögliche oder wahrscheinliche DAT (entsprechend NINCDS-ADRDA-Kriterien, McKhann et al., 1984) gestellt werden konnte (vgl. Tab. 3.1). Da die Einschlussquote von ambulant dem Projekt zugewiesenen Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher DAT nach den NINCDS-ADRDA-Kriterien sehr viel geringer war, als nach den Inzidenzschätzungen erwartet (vgl. 5.2.3 Patientenselektion), wurden zusätzlich die stationär eingewiesenen DAT-Patienten, welche *de novo* auf AChEI eingestellt wurden, in die vorliegende Dissertation eingeschlossen. Dann wurde die Einverständniserklärung zur Studienteilnahme nach der neuropsychologischen Untersuchung eingeholt.

5.2.2 Ausschlusskriterien für die Projektanmeldung

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Feldstudie der Phase IV handelt, welche Medikamenteneffekte bei Patienten in der klinischen Praxis untersucht, wurden die Ausschlusskriterien für die Projektteilnahme wenig restriktiv definiert (s. Tab. 5.1). Sie wurden durch den zuweisenden Arzt anamnestisch, in einer neurologischen und gegebenenfalls in weiteren Untersuchungen für jeden angemeldeten Patienten überprüft und bei der telefonischen Anmeldung von Mitarbeitern der Sektion Neuropsychologie der Universitätsklinik für Neurologie erfragt (vgl. 5.3. Untersuchungsablauf).

Tabelle 5.1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Anmeldung zum Projekt

Einschlusskriterien:
mögliche oder wahrscheinliche DAT nach NINCDS-ADRDA-Diagnosekriterien
Ausschlusskriterien:
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vormedikation mit AChEI ODER Memantin ▪ Gesamtwert MMSE < 12 Punkte ▪ Muttersprache nicht deutsch ▪ Nichteinwilligung in die Medikamenteneinnahme ▪ bei zerebralem Insult in der Vorgeschichte: BI < 80 ▪ anamnestisch oder fremdanamnestisch aktueller Alkohol- oder Substanzmissbrauch ▪ schwerwiegende psychiatrische Erkrankung in der Vorgeschichte ▪ derzeitige Episode einer Major Depression nach DSM-IV ▪ unbehandelte Hypothyreose ODER unbehandelter Vitamin-B12-Mangel

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; BI: Barthel-Index (Mahoney & Barthel, 1965); DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (Saß et al., 2001); MMSE: Mini-Mental-State-Examination (Folstein et al., 1975); NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (McKhann et al., 1984)

Die Ausschlusskriterien zur Projektteilnahme sollten die häufigsten Ursache einer symptomatischen Demenz (Alkohol- oder Substanzmissbrauch, aktuelle depressive Episode, andere schwerwiegende psychiatrische Erkrankungen, unbehandelte Hypothyreose, unbehandelter Vitamin-B-12-Mangel) als Ursache der kognitiven Beeinträchtigungen ausschließen. Bei einem zerebralen Insult in der Vorgeschichte sollte keine deutliche Beeinträchtigung von BADL, gemessen mit dem Barthel-Index (Mahoney & Barthel, 1965), vorliegen. Um nur

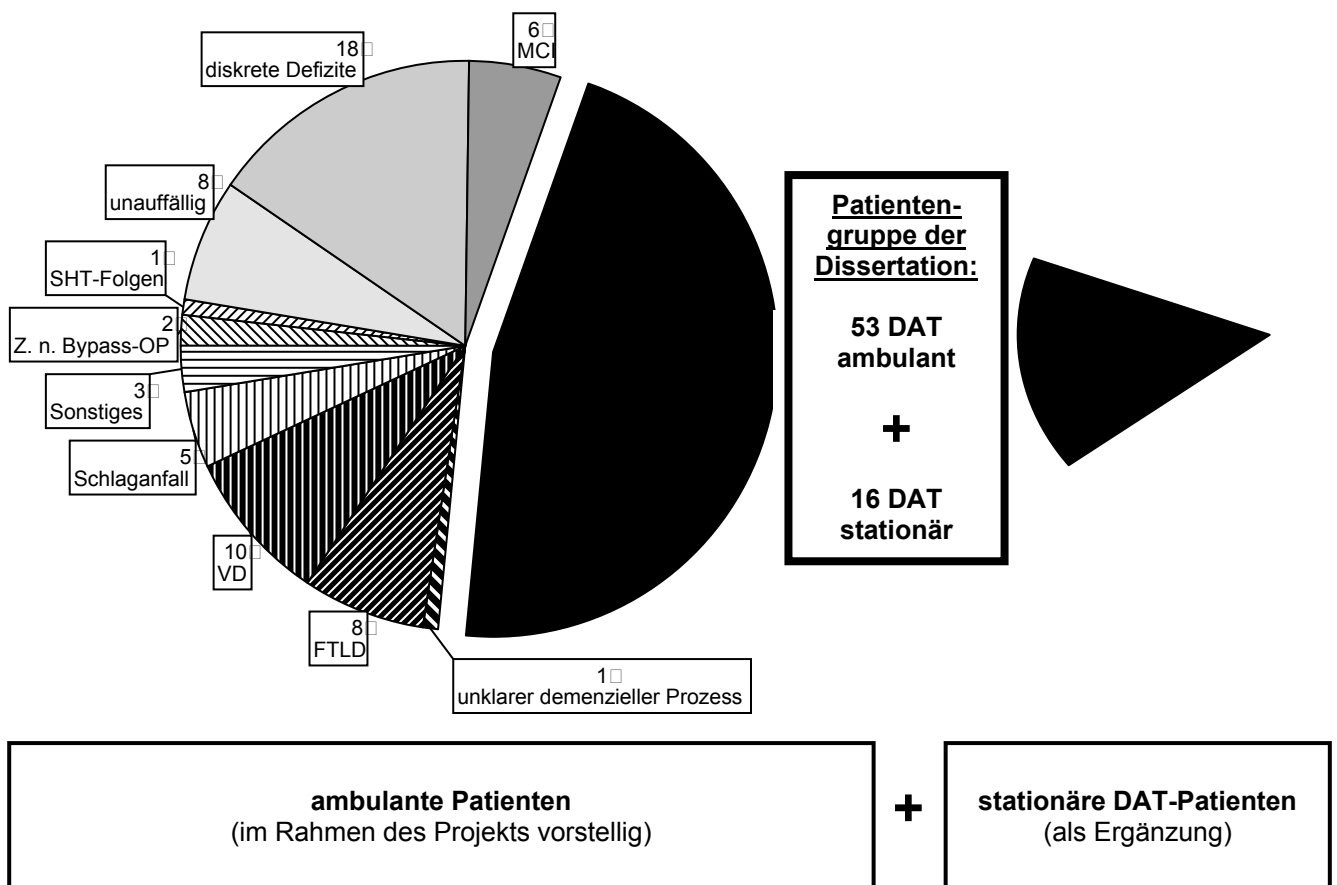
leicht- bis mittelgradige Demenzen einzuschließen, sollte der Summenwert der MMSE (Folstein et al., 1975) den Wert 12 nicht unterschreiten. Ebenso wurden – zur Vermeidung möglicher konfundierender Effekte – Patienten mit einer Vormedikation mit AChEI oder Memantin ausgeschlossen. Gingko und Piracetam wurden als antidementive Begleitmedikation wegen der bisher nicht eindeutig nachgewiesenen Wirksamkeit (Lasek et al., 2004) zugelassen, wenn sie in unveränderter Dosierung über den Studienzeitraum weiter eingenommen wurden (s. Tab. 5.1).

5.2.3 Patientenselektion

Während der Projektlaufzeit von Oktober 2005 bis April 2008 wurden insgesamt 130 ambulante Patienten zur Teilnahme an der Studie von niedergelassenen Ärzten aus Sachsen-Anhalt oder der Neurologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Neurologie Magdeburg angemeldet. Von diesen ambulanten Patienten verweigerten drei die neuropsychologische Untersuchung bzw. brachen sie nach der Anamneseerhebung ab. Zwölf weitere ambulante Patienten konnten wegen der Ausschlusskriterien (s. Tab. 5.1) im Nachhinein bei der Datenanalyse nicht berücksichtigt werden (davon zwei wegen einer unbehandelten Hypothyreose, je drei wegen einer aktuellen depressiven Episode bzw. Vormedikation mit AChEI oder Memantin und vier wegen des Verdachts auf aktuellen Alkoholmissbrauch).

Es resultierte eine Gruppe von 115 ambulanten Patienten. Davon wurden 46% ($n = 53$) aufgrund ihres neuropsychologischen Defizitprofils und anhand der NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984) der Diagnose einer wahrscheinlichen oder möglichen DAT zugeordnet. Überraschenderweise konnte bei vielen angemeldeten Patienten nach der neuropsychologischen BL-Untersuchung aus neuropsychologischer Sicht die Verdachtsdiagnose des anmeldenden Arztes *nicht* erhärtet werden, wie die Verteilung der Diagnosen in Abbildung 5.2 widerspiegelt. Wegen der wenig spezifischen Zuweisungspraxis der ambulanten Ärzte (s. dazu auch Wolf, Henry, Deike, Ebert & Wallesch, 2008) konnte die ursprünglich für die Datenanalyse kalkulierte Gruppengröße von ca. 120 DAT-Patienten nicht erreicht werden (zu den statistischen Auswirkungen s. 5.5 Statistische Analysen).

Deshalb wurden neben den 53 ambulant zur Studie angemeldeten DAT-Patienten 16 stationäre Patienten mit der Diagnose einer möglichen oder wahrscheinlichen DAT aus der Klinik für Neurologie in die vorliegende Datenanalyse aufgenommen, welche die die Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. 5.2.1 Patientenrekrutierung; 5.2.2 Ausschlusskriterien für die Projektanmeldung) erfüllten und auf einen AChEI eingestellt wurden (s. Abb. 5.2 schwarze Kreissegmente). So konnte die Gruppengröße für die vorliegende Dissertation auf 69 DAT-Patienten optimiert werden.



DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; FTLD: Frontotemporale Lobärdegeneration (Frontotemporale Demenz; Semantische Demenz; Primär Progrediente Aphasie; Einzelfälle mit Kortikobasaler Degeneration); MCI: Mild Cognitive Impairment; OP: Operation; SHT: Schädel-Hirn-Trauma; Sonstiges: Einzelfälle von kognitiven Defiziten, welche am ehesten i. R. von Parkinson-Syndromen oder systemischen bzw. metabolischen Erkrankungen zu erklären waren; VD: Vaskuläre Demenz (Multiinfarkt-Demenz; Subkortikale Arteriosklerotische Enzephalopathie; Anmerkung: ein einzelner Schlaganfall, welcher wahrscheinlich die kognitiven Auffälligkeiten verursachte, wurde in eine separate Kategorie eingeordnet)

Abbildung 5.2 Auswahl der DAT-Patienten für die Dissertation

Die 69 ambulanten und stationären Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher DAT waren im Durchschnitt Jahre 72 alt und zu 70% weiblichen Geschlechts. Sie besaßen überwiegend eine Schulbildung von acht Klassen, hatten eine Lehre oder Ausbildung abgeschlossen und waren Altersrentner. Der mittlere MMSE-Wert betrug ca. 21; es handelte sich ausschließlich um leicht- bis mittelgradige Demenzen. Weitere Merkmale der DAT-Patienten, welche in der Dissertation analysiert werden, sind in Tabelle 5.2 aufgeführt.

Tabelle 5.2 Demografische Merkmale der Patienten mit möglicher/wahrscheinlicher DAT (N=69)

		<i>n</i>	<i>m ± sd</i>	<i>Min; Max</i>
Geschlecht:	weiblich	48 (70%)		
	männlich	21 (30%)		
Alter [in Jahren]:			72.46 ± 8.28	52; 85
Schulbildung [in Jahren]:			8.54 ± 1.30	6; 12
Ausbildungsstatus:	keine / abgebrochen	15 (22%)		
	abgeschlossene Lehre	44 (64%)		
	Fach- / Hochschulstudium	10 (14%)		
(Arbeits-)Tätigkeit:	arbeitsfähig / -suchend	5 (7%)		
	Invalidenrentner	2 (3%)		
	Früh- oder Altersrentner	62 (90%)		
Familiäres Umfeld:	mit Ehe- / Lebenspartner zusammen lebend	36 (52%)		
	bei eigenen Kindern lebend	8 (12%)		
	allein lebend	23 (33%)		
	im Wohn- / Pflegeheim lebend	2 (3%)		
MMSE:			21.51 ± 4.28	12; 29
Diagnosen:	wDAT	27 (39%)		
	mDAT	42 (61%)	29 mit Mischdemenz (DAT & VD)	

DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; *m*: arithmetisches Mittel; *Max*: Maximum; mDAT: mögliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984); *Min*: Minimum; MMSE: Mini-Mental State Examination (Folstein et al., 1975); *n*: Anzahl; *sd*: Standardabweichung; VD: Vaskuläre Demenz; wDAT: wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984)

5.3 Untersuchungsablauf

Wie beschrieben wurde das Untersuchungsdesign einer Längsschnitt-Beobachtungsstudie mit zwei Messzeitpunkten gewählt (vgl. 5.1.1 Studiendesign). Dabei erfolgten *vor* bzw. *nach* der neuropsychologischen BL-Untersuchung ärztliche Untersuchungen bzw. bei Diagnose einer leicht- bis mittelgradigen DAT (s. 5.3.2 Demenzabklärung in der Sektion Neuropsychologie) die Eindosierung eines AChEI. Der genaue Ablauf der ärztlichen *und* neuropsychologischen Untersuchungen wird zum besseren Verständnis der Zusammenarbeit zwischen Arzt und Neuropsychologin im Folgenden in der zeitlichen Reihenfolge aufgeführt (vgl. Abb. 5.1).

5.3.1 Voruntersuchung durch den Arzt

In der Sektion Neuropsychologie vorstellige **ambulante Patienten** erhielten vor der neuropsychologischen BL-Untersuchung eine Untersuchung bei einem niedergelassenen Arzt (mehrheitlich Neurologen) oder bei einem Arzt in der Ambulanz der Klinik für Neurologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Die Untersuchung beinhaltete neben Anamnese, neurologischer und körperlicher Untersuchung im Normalfall eine Blutuntersuchung, ein kognitives Screening (z. B. MMSE; Folstein et al., 1975) sowie in den meisten Fällen die Veranlassung einer aktuellen zerebralen Bildgebung (*zerebrale Computer-Tomografie*: cCT oder *zerebrale Magnetresonanztomografie*: cMRT). Der Arzt hatte auf der Basis dieser Befunde und der NINCDS-ADRDA-Diagnosekriterien (McKhann et al., 1984; s. Tab. 3.1) die Verdachtsdiagnose einer leicht- oder mittelgradigen möglichen oder wahrscheinlichen DAT gestellt und einen erstmaligen Behandlungsversuch mit einem AChEI geplant (s. Abb. 5.1).

In der Klinik für Neurologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg wurden zur Demenzabklärung **bei stationär eingewiesenen Patienten** mit Verdachtsdiagnose DAT neben einer neurologischen Basisuntersuchung standardmäßig eine Blutuntersuchung und – falls nicht vorhanden – eine zerebrale Bildgebung (meist cMRT) durchgeführt. Bei Risikogruppen erfolgten weitere diagnostische Untersuchungen (z. B. Liquordiagnostik zur Bestimmung von Entzündungsmarkern oder τ - und β -Amyloid-Spiegel; Lues-Serologie; EEG; Doppler-Sonographie). Das Vorgehen orientierte sich an den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN, 2002) zur Diagnose und Therapie der DAT. Die durchgeführten Untersuchungen hatten zum Ziel, mögliche andere Demenzursachen (v. a. symptomatische Demenzen aufgrund metabolischer, internistischer, intrakranieller oder psychiatrischer Erkrankungen) auszuschließen.

5.3.2 Demenzabklärung in der Sektion Neuropsychologie

Vor der neuropsychologischen BL-Untersuchung in der Sektion Neuropsychologie der Klinik für Neurologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg wurde nach einer schriftlichen und mündlichen Aufklärung über Zweck und Inhalt der Studie das schriftliche Einverständnis der Patienten und ihrer Bevollmächtigten für die anonymisierte Verarbeitung und Veröffentlichung der Daten eingeholt (s. Anhang B).

Die vorstelligen Patienten wurden in den allermeisten Fällen ca. zweimal zwei Stunden untersucht. Die neuropsychologische Untersuchung wurde in einem ruhigen, gut beleuchteten und belüfteten Untersuchungsraum durchgeführt. Es wurde darauf geachtet, dass Patienten mit korrigierbarer Seh- oder Hörschwäche Seh- und Hörhilfen trugen. Es wurden eine aus-

föhrliche neuropsychologische Anamnese sowie testpsychologische und klinische Verfahren zu den für die Abklärung einer DAT wichtigsten neuropsychologischen Funktionsbereichen erhoben (vgl. 3.1.3 Klinisches Bild der DAT). Wenn möglich erfolgten parallel zur neuropsychologischen Untersuchung die Erhebung einer Fremdanamnese und standardisierter Fremdbeurteilungsinstrumente von ca. eineinhalb Stunden Dauer mit einer nahen Bezugsperson (vgl. Abb. 5.1; 5.4 Eingesetzte Messinstrumente).

Auf Basis der vorliegenden Befunde der ärztlichen Untersuchung (s. 5.3.1 Voruntersuchung durch den Arzt), der neuropsychologischen Untersuchung, Verhaltensbeobachtung, Anamnese und Fremdanamnese wurden von der untersuchenden Neuropsychologin die Diagnosekriterien einer Demenz sowie gegebenenfalls der Schweregrad der Beeinträchtigungen beurteilt. Es wurde eine Verdachtsdiagnose bzw. eine differenzialdiagnostische Einordnung auf Verdacht vorgeschlagen, da eine sichere Diagnose einer DAT erst durch Biopsie oder Autopsie möglich ist (vgl. 3.1.3 Klinisches Bild der DAT).

Da die Diagnose einer DAT eine Ausschlussdiagnose ist, wurden zunächst die wichtigsten anderen degenerativen Ursachen für das neuropsychologische Defizitprofil mittels Lund- und Manchester-Kriterien der FTLD (Neary, Snowden, Gustafson, Passant, Stuss, Black et al., 1998) und NINDS-AIREN-Kriterien der VD (Hachinski, Iadecola, Petersen, Breteler, Nyenhuis, Black et al., 2006) beurteilt. Nach Ausschluss dieser Demenzen (sowie vereinzelt auch subkortikaler Demenzen) als Ursache der kognitiven Beeinträchtigungen des Patienten wurde das Zutreffen der NINCDS-ADRDA-Kriterien einer wahrscheinlichen oder möglichen DAT (McKhann et al., 1984) geprüft. Die NINCDS-ADRDA-Diagnosekriterien haben im Vergleich zum histopathologischen Status eine Sensitivität von 49–93% und eine Spezifität von 61–99% (Jobst et al., 1998), im Vergleich zu anderen klinischen Kriterien eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 86% (Huff, Becker, Belle, Nebes, Holland & Boller, 1987). Patienten, bei welchen das neuropsychologische Defizitprofil unter Berücksichtigung der Bildgebungsbefunde über die bei VD zu erwartenden Beeinträchtigungen hinausging (vgl. 3.1.3 Klinisches Bild der DAT) oder Patienten, bei denen zusätzliche zerebrovaskuläre Erkrankungen vorlagen, wurden als mögliche DAT (Mischdemenz auf DAT & VD) eingeordnet. Da es keine Hinweise für eine differenzielle Wirksamkeit von AChEI bei DAT und Mischdemenz gibt (s. 3.2.3.2.2 Beobachtungsstudien bei Galantamin), wurden Patienten mit Mischdemenz als mögliche DAT ebenfalls in der vorliegenden Dissertation analysiert.

Für die niedergelassenen Ärzte wurde zusätzlich das Erfüllen der Verdachtsdiagnose einer *Demenz bei Alzheimer-Krankheit* anhand der im deutschen Sprachraum gebräuchlichen ICD-10-Diagnosekriterien (Dilling et al., 2004) beurteilt (vgl. Tab. 3.1). Falls sich aufgrund der neuropsychologischen Demenzabklärung der Verdacht auf eine andere Demenz als DAT eröffnete, wurden wahrscheinliche Differenzialdiagnosen im Befundbericht vorgeschlagen, den der Arzt drei bis fünf Tage nach der neuropsychologischen Untersuchung erhielt.

5.3.3 Ein- und Aufdosierung des AChEI durch den Arzt

Ungefähr zwei bis vier Wochen nach der neuropsychologischen Demenzabklärung (BL) wurden **ambulante Patienten** zu einem erneuten Gespräch beim niedergelassenen Arzt einbestellt. Dieser entschied in Zusammenschau aller ihm vorliegender Befunde allein über die Diagnose sowie die weitere Behandlung des Patienten. Falls eine Behandlung mit einem der AChEI Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin erfolgte, wurden diese vom Arzt verordnet und der Patient ca. vier Monate später zur neuropsychologischen Therapiekontroll-Untersuchung (FU) eingeladen. Ein Zeitintervall von 12–24 Wochen wird für die FU von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft für AChEI empfohlen (Lasek et al., 2004). Ein Terminvorschlag für die FU war im Befundbericht angegeben. Die Auswahl, Ein- und Aufdosierung des AChEI sowie die Berücksichtigung von auftretenden Nebenwirkungen verblieben jederzeit in der Verantwortung des behandelnden niedergelassenen Arztes (vgl. Abb. 5.1; 5.2.1 Patientenrekrutierung).

Bei **stationären Patienten** erfolgte die Einordnung des demenziellen Syndroms ebenfalls in Zusammenschau aller erhobenen Befunde durch den Stationsarzt in Zusammenarbeit mit dem Stations-Oberarzt. Falls eine AChEI-Medikation für sinnvoll erachtet wurde, erfolgte bereits in der Klinik für Neurologie die Eindosierung mit einem der AChEI Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin. Dies wurde dem behandelnden Arzt zusammen mit einem Terminvorschlag für eine ca. vier Monate später erfolgende neuropsychologische Therapiekontrolle schriftlich mitgeteilt. Eine mögliche Aufdosierung des AChEI wurde dem behandelnden niedergelassenen Arzt überlassen.

5.3.4 AChEI-Therapiekontrolle in der Sektion Neuropsychologie

Bei Therapie mit einem der genannten AChEI (Treatment) erfolgte ca. vier Monate nach Eindosierung eine neuropsychologische FU-Untersuchung zum Feststellen von Medikamenteneffekten mit den Untersuchungsinstrumenten der BL-Untersuchung (s. Abb. 5.1). Dazu wurden in einem Prä-Posttest-Vergleich (FU–BL) die Leistungen des Patienten in beiden neuropsychologischen Untersuchungen verglichen. Die Ergebnisse der Untersuchung wurden dem niedergelassenen Arzt in einem schriftlichen Befundbericht ca. drei bis fünf Tage nach FU-Untersuchung mitgeteilt.

Da Mischdemenzen aus DAT und VD sich in ihrem Ansprechen auf AChEI nicht unterscheiden (vgl. 3.2.4 Zusammenfassung der AChEI-Studien), wurden Patienten mit der Verdachtsdiagnose mögliche DAT bzw. Mischdemenz (DAT & VD) ebenfalls zur FU-Untersuchung einbestellt und in die Dissertation einbezogen (s. Abb. 5.2).

5.4 Eingesetzte Messinstrumente

Der folgende Unterabschnitt führt die verwendeten Untersuchungsinstrumente differenziert nach Leistungsbereichen auf. Dabei wird mit den Verfahren für den Patienten begonnen (Abschnitt 5.4.1). Dann werden die verwendeten Fremdbeurteilungsinstrumente für die Bezugsperson (Abschnitt 5.4.2) und schließlich für den Untersucher (Abschnitt 5.4.3) vorgestellt.

Da unter Beachtung der APA-Zielkriterien für DAT-Medikamentenstudien (APA, 2001; vgl. 3.2.2 Besonderheiten Klinischer Studien bei DAT) eine Vielzahl Messinstrumente mit dem Schwerpunkt auf kognitiven, psychiatrischen und ADL-Variablen verwendet wurde, wird auf eine Beschreibung der Gütekriterien der allgemein bekannten Verfahren verzichtet und dafür auf die vorhandene Literatur verwiesen. Falls vorhanden, werden aufgrund des hier verwendeten Studiendesigns mit Messwiederholung Test-Retest-Reliabilitäten und Referenzwerte empirischer, ca. viermonatiger, placebokontrollierter Studien bei leicht- bis mittelgradiger DAT mit mindestens 20 Probanden i. S. historischer KG aufgeführt, welche mit den gleichen Messinstrumenten untersucht wurden (vgl. 5.1.2.3 Kompensation der Nachteile des Studiendesigns). Falls keine Studien zu viermonatiger Placebo-Behandlung bei leicht- bis mittelgradiger DAT gefunden wurden, werden – falls vorhanden – Untersuchungen zwischen drei und sechs Monaten oder mit unbehandelten bzw. AChEI-behandelten DAT-Patienten oder Studien mit den hier verwendeten Messinstrumenten ähnlichen Verfahren berichtet.

5.4.1 Untersuchung des Patienten

Die verwendeten neuropsychologischen Instrumente zur Untersuchung des Patienten wurden mit dem Ziel der wiederholten Erfassung eines differenzierten neuropsychologischen Leistungsprofils zur Prüfung von Medikamentenwirkungen analog den Forderungen des IQWiG (2007) nach einer detaillierten Erfassung eines DAT-spezifischen kognitiven Leistungsprofils zusammengestellt (s. 3.2.4.4 Offene Forschungsfragen). Dazu wurde eine standardisierte Testbatterie mit einheitlichen Tests für jeden Patienten verwendet, welche alle für DAT relevanten kognitiven Funktionsbereiche abdeckt (s. 3.1.3 Klinisches Bild der DAT; Abb. 5.1; Tab. 5.3), so dass intra- und interindividuelle Vergleichbarkeit gegeben war.

Die Auswahl der Tests erfolgte vor dem Hintergrund verschiedener methodischer, diagnostischer, ethischer und pragmatischer Aspekte (z. B. zu erwartende konzentrationale und emotionale Belastung; gute Objektivität, Reliabilität und Validität der Verfahren; Sensitivität in Randbereichen und außerhalb der statistischen Norm; gute Normierung der Verfahren im Altersbereich > 60 Jahre). Speziell für den Gedächtnisbereich und die Konzeptbildung wurden zur

Tabelle 5.3 *Verwendete Messinstrumente zur Baseline- und Follow-up-Untersuchung*

Fragestellung:	Leistungsbereich:	Verwendete Verfahren:
Demenzschwere:	(5.4.2.4) <i>Kognitiver Abbau im Vergleich zu prämorbidem Niveau:</i>	Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (Jorm & Jacomb, 1989): Mittelwert [nur zur BL durchgeführt]
	(5.4.3.1) <i>Schwere kognitiver Defizite:</i>	Clinical Dementia Rating (Hughes et al., 2004): Skalenwert
	(5.4.3.2) <i>Schwere alltagsrelevanter Defizite:</i>	Reisberg-Skalen (Ihl & Fröhlich, 1991), Functional Assessment Scale: Skalenwert
	(5.4.3.3) <i>Ausmaß ischämischer Veränderungen:</i>	Hachinski-Ischämie-Skala (Hachinski, Iliff, Zihlka, Du Boulay, McAllister, Marshall et al., 1975): Summenwert
Therapie- response:	(5.4.1.9) <i>Kognitives Screening</i>	Mini-Mental-State-Examination (Folstein et al., 1975): Summenwert
	(5.4.2.1) <i>Verhaltensauffälligkeiten:</i>	Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummings et al., 1994): Summenwert von Häufigkeit x Schwere
	(5.4.2.2) <i>Alltagsfunktionen:</i>	Activities of Daily Living – International Scale (Reisberg et al., 2001)
	(5.4.2.3) <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</i>	General Health Questionnaire (deutsch von Klaiberg, Schumacher & Brähler, 2004): Mittelwert [nur zur FU durchgeführt]
Neuropsychologische Veränderungen:	(5.4.1.1) <i>Sprache:</i>	(5.4.1.1.1) Sprachverständnis: Token Test (AAT) Fehler
		(5.4.1.1.2) Benennen: Boston Naming Test der CERAD
		(5.4.1.1.3) standardisierte Prüfung des Lesens
		(5.4.1.1.4) standardisierte Prüfung des Schreibens
		(5.4.1.1.5) standardisierte Prüfung des Rechnens
	(5.4.1.2) <i>Visuelle Perzeption:</i>	standardisierte Prüfung perzeptiver & räumlicher Basisfunktionen
	(5.4.1.3) <i>Visuokonstruktion:</i>	(5.4.1.3.1) Abzeichnen eines dreidimensionalen Hauses
		(5.4.1.3.2) Uhrentest (Watson, Arfken & Birge, 1993)
	(5.4.1.4) <i>Praxie:</i>	(5.4.1.4.1) standardisierte Prüfung der ideomotorischen & bukkofazialen Praxie
		(5.4.1.4.2) standardisierte Prüfung der ideatorischen Praxie
	(5.4.1.5) <i>Aufmerksamkeit:</i>	(5.4.1.5.1) Einfachreaktionen: Mittel & Stabilität (TAP tonische AL)
		(5.4.1.5.2) Wahlreaktionen: Mittel & Fehler (TAP GO)
	(5.4.1.6) <i>Gedächtnis:</i>	(5.4.1.6.1) Kurzzeitgedächtnis (WMS-R Zahlenspanne vorwärts; Corsi-Blockspanne (Schellig, 1997))
		(5.4.1.6.2) Arbeitsgedächtnis (WMS-R Zahlenspanne rückwärts)
(5.4.1.6.3) Neugeächtnis (mVLMT: durchschnittliches Lernen, Spätabruf & falsch-positive Nennungen der Rekognition; mRMT Faces)		
(5.4.1.6.4) standardisierte Prüfung des autobiografischen & semantischen Altgedächtnisses		
(5.4.1.7) <i>Semantik:</i>	Bogenhausener Semantik Untersuchung: Fehler (Glindemann, Klintwort, Ziegler & Goldenberg, 2002)	
(5.4.1.8) <i>Exekutivfunktionen:</i>	(5.4.1.8.1) spontane kognitive Flexibilität: formallexikalische & semantische Wortflüssigkeit (RWT)	
	(5.4.1.8.2) Umstellungsfähigkeit: Repetitive Patterns (Luria, 1966)	
	(5.4.1.8.3) Konzeptbildung (HAWIE-R Gemeinsamkeiten Finden; Weigl-Test (Laiacona, Inzaghi, De Tanti & Capitani, 2000))	
	(5.4.1.8.4) Planungs- & Lösungszeit (NAI Labyrinth-Test G)	

AAT: Aachener Aphasie-Test (Huber et al., 1983); AL: Alertness; BL: Baseline; CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease – neuropsychologische Testbatterie (Thalman & Monsch, 1997); FU: Follow-up; GO: GoNogo; HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revidiert (Tewes, 1991); mRMT: modifizierter Recognition Memory Test (Warrington, 1984); mVLMT: modifizierter Verbaler Lern- und Merkfähigkeits-Test (Helmstaedter, Lendt & Lux, 2001); NAI: Nürnberger Alters-Inventar (Oswald & Fleischmann, 1999); RWT: Regensburger Wortflüssigkeits-Test (Aschenbrenner, Tucha & Lange, 2000); TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeit-Prüfung (Zimmermann & Fimm, 2002); WMS-R: Wechsler Memory Scale –Revidierte Fassung (deutsche Version von Härting et al., 2000)

Anmerkung: Die voranstehende eingeklammerte Ziffer verweist auf den Unterabschnitt, in dem das betreffende Verfahren vorgestellt wird.

kontrastierenden Untersuchung links- und rechtshemisphärisch dominanter Funktionen sowohl sprachliche als auch nicht-sprachliche Testverfahren gewählt. Da in einigen Bereichen (visuelle Perzeption, Visuokonstruktion, Lesen, Schreiben, Rechnen, Praxie, Gedächtnis) wenig normierte deutsche Verfahren mit adäquater Schwierigkeit und / oder Durchführungsdauer für Demenzpatienten zur Verfügung standen, wurden von den Psychologen der Sektion Neuropsychologie eigene Vorlagen entwickelt und evaluiert, die eine orientierende standardisierte Prüfung der spezifischen Funktionen erlauben (s. Anhang C).

Aufgrund des Studiendesigns, das eine Wiederholungsmessung vorsieht (s. 5.1 Einordnung der vorliegenden Studie), wurde weiterhin auf das Vorhandensein von Parallelförmigkeiten, auf die Test-Retest-Reliabilität bzw. die Robustheit gegenüber Lern- und Transfereffekten geachtet. Obwohl bei leichtgradiger DAT in der CERAD sehr wenig Lern- und Übungseffekte auftreten (Zehnder, Bläsi, Berres, Spiegel & Monsch, 2007), können diese bei normal-gesunden Probanden bis zum Alter von 85 Jahren insbesondere in Neugedächtnis- und Intelligenztests vorkommen (Mitrushina & Satz, 1991). Zur Kontrolle von Übungseffekten (vgl. 5.1.2.3 Kompensation der Nachteile des Studiendesigns) wurden für solche Untersuchungsverfahren (MMSE, Neugedächtnis-, Wortflüssigkeits-, Konzeptbildungs- und Planungs-Tests) zur FU Parallelversionen verwendet, so dass eine Untersuchungsbatterie A und B entstand. Die Reihenfolge A-B oder B-A für BL- und FU-Untersuchung wurde über die Patienten randomisiert (d. h. ein Teil der Patienten bekam in der BL- per Münzwurf die Testbatterie A und in der FU-Testung die Parallelversion B zugewiesen, der andere Teil der Patienten umgekehrt).

Bei der neuropsychologischen Untersuchung wurde von der in Tabelle 5.3 angegebenen Reihenfolge der neuropsychologischen Untersuchungsverfahren leicht abgewichen, um eine möglichst frühzeitige Prüfung der Aufmerksamkeits- und Neugedächtnisleistungen des Patienten zu ermöglichen, bevor eine kognitive Ermüdung eintrat. Bei stationären und ambulanten Patienten erfolgte die Prüfung von Aufmerksamkeits- und Neugedächtnisleistungen deshalb immer vormittags. Im Einzelnen wurde nach Prüfung von visuell-perzeptiven Basisleistungen, Konfrontationsbenennen und sprachassoziierten Leistungen die Untersuchung der KZG- und AG-Leistungen sowie der verbalen Neugedächtnisleistungen vorgenommen. Im Intervall zwischen verbalem Lernen und Abruf wurde bei allen Patienten die computerisierte Aufmerksamkeitstestung durchgeführt, um eine Standardisierung des Behaltensintervalls für die verbale Neugedächtnisaufgabe von ca. zwanzig Minuten zu erreichen. Nach dem verbalen Spätabruf wurde eine kurze Pause eingelegt, bevor die visuelle Rekognition und Altgedächtnisprüfung sowie die ausgelassenen Verfahren zum Sprachverständnis, zu visuo-konstruktiven und praktischen Leistungen nachgeholt wurden. Dann wurde die Prüfung des semantischen Wissens und der Exekutivfunktionen vorgenommen (vgl. Tab. 5.3). Bei nicht sicherem Instruktionsverständnis oder Überforderung des Patienten mit der Aufgabenstellung wurden in vereinzelten Fällen Aufgaben abgebrochen.

5.4.1.1 Prüfung sprachlicher Funktionen

Im Bereich der Sprache wurden zur Messung von Eindosierungseffekten der AChEI zur BL- und FU-Untersuchung Verfahren zu rezeptiven und expressiven Sprachfunktionen sowie zu sprachassoziierten Leistungen (Lesen, Schreiben und Rechnen) erhoben.

5.4.1.1.1 Sprachverständnis

Die Veränderungsmessung des auditiven Sprachverständnisses erfolgte mit dem Untertest *Token Test* (TT) des *Aachener Aphasia-Tests* (AAT, Huber et al., 1983). Der TT dient als sensitives Screening-Verfahren für die Prüfung vorhandener aphasischer Störungen und erste Abschätzung ihres Schweregrads. Es werden in vier Testteilen Auswahlmengen von runden und rechteckigen Formen (im fünften Testteil rechteckige und runde Plättchen) in fünf verschiedenen Farben dargeboten. Mit diesen Formen sollen Probanden jeweils sprachlich komplexer werdende Anweisungen befolgen, die sich auf die unterschiedliche Form, Größe und Farbe bzw. im fünften Testteil auf mehrschrittige Handlungsfolgen beziehen. Es werden im TT die Fehler gezählt (maximal 50); das Leistungsoptimum liegt bei null Fehlern. Es gibt eine Alterskorrektur.

Die Test-Retest-Reliabilität des AAT-TT nach zwei Tagen beträgt für Patienten mit langer bzw. kurzer Aphasiedauer (n jeweils 20) .96 bzw. .97 (Huber et al., 1983). Mit amerikanischen Versionen des TT können bei Demenzpatienten keine Übungseffekte (Lezak, Howieson & Loring, 2004), jedoch hohe Sensitivitäten für den kognitiven Abbau über einen Zeitraum von zehn Monaten (Strauss, Sherman & Spreen, 2006) beobachtet werden.

Bei vom Zeitintervall der vorliegenden Dissertation vergleichbaren Längsschnittstudien wurde nur eine Studie mit dreimonatiger Placebobehandlung von DAT-Patienten gefunden, welche der L-Deprenyl-Behandlung signifikant unterlegen war. Angaben zur Signifikanz der intraindividuellen Veränderungen im TT fehlten, im deskriptiven Mittelwertvergleich schienen die Leistungen jedoch eher konstant zu sein (Piccinin, Finali & Piccirilli, 1990; s. Tab. 5.4).

In einer Studie mit unbehandelter leichtgradiger DAT waren TT-Leistungen über sechs Monate entsprechend dem natürlichen Verlauf nicht signifikant abnehmend (Della-Sala, Lucchelli & Spinnler, 1987; vgl. 3.1.4 Zusammenfassung der Klinik bei DAT; Tab. 5.4). In der einzigen recherchierten deutschen Studie mit dem TT des AAT zeigte sich im deskriptiven Vergleich eine Zunahme der Fehler über ein Jahr (Pollmann et al., 1992), allerdings war die Variabilität der Fehler zwischen den DAT-Patienten gemessen durch die Standardabweichung sehr groß; Angaben zur Signifikanz des Ergebnisses fehlen (vgl. Tab. 5.4). Kertesz et al. (1986) zeigten bei jährlicher Untersuchung eine Abnahme des Sprachverständnisses pro Jahr von 15% bei mittelschwerer DAT (s. 3.1.3.1.5 Sprachfunktionen). Es gibt Hinweise, dass Leistungen der Sprachrezeption schneller abnehmen, wenn sie bereits unterdurchschnittlich sind (vgl. 3.1.4 Zusammenfassung der Klinik bei DAT).

Tabelle 5.4 Vergleichswerte Sprachverständnis bei placebo- und unbehandelter DAT

Autoren:	Diagnose:	Therapie:	Verfahren:	Intervall:	Baseline (<i>m</i> ± <i>sd</i>):	Follow-up (<i>m</i> ± <i>sd</i>):	Verlauf:
Della-Sala et al. (1987)	leichte DAT (Ausschluss- diagnose)	-	kTT (Richtige)	ca. 6.8 M	(n = 18; Max = 36) 25.50 ± k. A.		22.97 ± k. A. →
Piccinin et al. (1990)	leicht- bis mittel- gradige wDAT & primär-degene- rative Demenz (DSM-III; HIS ≤ 4)	L-Deprenyl vs. Placebo	kTT (Richtige)	3 M	(n = 20; Max = 36) 27.40 ± 4.05		28.35 ± 3.20 k. A.
Pollmann et al. (1992)	leicht- bis mit- telgradige DAT (ICD-10; z. T. pathologisch bestätigt) vs. gesunde KG	-	AAT-TT (Fehler)	1 J	(n = 81; Min = 50) 9.92 ± 10.74		14.50 ± 13.07 k. A.

AAT-TT: Token-Test des Aachener Aphasie-Tests (es werden die Fehler gewertet; Huber et al., 1983); DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (Saß et al., 2001); HIS: Hachinski-Ischämie-Skala (Hachinski et al., 1975); ICD: International Classification of Diseases (Dilling et al., 2004); J: Jahr; k. A.: keine Angabe; KG: Kontrollgruppe; kTT: Kurzform des Token Tests (hier werden Richtige gewertet; DeRenzi & Faglioni, 1978); M: Monate; *m*: arithmetisches Mittel; *Max*: Maximum (optimal erreichbares Ergebnis entsprechend einer unauffälligen / unbeeinträchtigten Leistung); *Min*: Minimum (optimal erreichbares Ergebnis entsprechend einer unauffälligen / unbeeinträchtigten Leistung); *n*: Anzahl; *sd*: Standardabweichung

→: keine signifikante Veränderung im Vergleich von Baseline- und Follow-up-Untersuchung

5.4.1.1.2 Benennen

Die Prüfung von Veränderungen des Konfrontationsbenennens unter AChEI-Erstmedikation erfolgte mit dem modifizierten *Boston-Naming-Test* (mBNT; Kurzversion aus der CERAD, deutsche Normierung von Thalman & Monsch, 1997), bei dem 15 gezeichnete Objekte jeweils innerhalb einer Zeitbegrenzung von zehn Sekunden benannt werden sollen. Der maximal erreichbare Punktwert ist 15. Welsh-Bohmer und Mohs (1997) berechneten für die amerikanische Version des mBNT der CERAD eine Test-Retest-Reliabilität von .91 bei Patienten und .77 bei einer KG nach einem Monat.

In einer der vorliegenden Dissertation vergleichbaren gefundenen sechsmonatigen Studie waren Leistungen im mBNT bei placebobehandelter DAT tendenziell, aber nicht signifikant abnehmend (Freedman, Rewilak, Xerri, Cohen, Gordon, Shandling et al., 1998; s. Tab. 5.5). Auch in einer Längsschnittstudie unbehandelter DAT-Patienten (Locascio, Growdon & Corkin, 1995) zeigte sich im BNT ein linearer Abfall um ca. drei Punkte pro Jahr, in einer anderen Studie (McCleary, Dick, Buckwalter, Henderson & Shankle, 1996) um ca. sechs Punkte. Bei Lambon Ralph und Kollegen (1997) erreichten DAT-Patienten alle sechs Monate einen stärkeren Schweregrad der Wortfindungsstörung (vgl. 3.1.3.1.5 Sprachfunktionen). Die Progredienz im BNT scheint nicht-linear und für Patienten mit mittelgradiger DAT am größten zu sein (Morris, Edland, Clark, Galasko, Koss, Mohs et al., 1993; vgl. Tab. 5.5).

Bei Donepezil-Behandlung waren nach sechs Monaten Leistungen im mBNT der CERAD bei leichtgradiger DAT nicht signifikant verschlechtert, bei zusätzlichen subkortikalen vaskulären Läsionen sogar im Trend gebessert (Blasko et al., 2004; vgl. Tab. 5.5; 3.2.3.1.2 Beobachtungsstudien mit Donepezil).

Tabelle 5.5 Vergleichswerte Benennen bei placebo-, un- oder AChEI-behandelter DAT

Autoren:	Diagnose:	Therapie:	Verfahren:	Intervall:	Baseline ($m \pm sd$):	Follow-up ($m \pm sd$):	Verlauf:
Blasko et al. (2004)	leichte DAT vs. DAT+SVL	Donepezil (5–10 mg/d)	mBNT (deutsche CERAD)	6 M	$(n_{\text{DAT} / \text{DAT+SVL}} \text{ je } 10; \text{ Max} = 15)$		→ [↑]
					$z = \text{ca. } -0.9$ (Fig. 1b)	$z = \text{ca. } -1.7$ (Fig. 1b)	
Freedman et al. (1998)	leicht- bis mittelgradige wDAT (HIS ≤ 2)	L-Deprenyl vs. Placebo	BNT	6 M	$(n = 23; \text{ Max} = 60)$		→
					30.1 ± 15.4	27.3 ± 16.7	
Morris et al. (1993)	v. a. leicht- bis mittelgradige wDAT (z. T. pa- thologisch bestä- tigt) vs. gesunde KG	-	mBNT (CERAD)	1 J	$(n = 355)$		→
					11.4 ± 3.1	k. A.	
					Differenz Δ : -0.6 ± 2.6		

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; BNT: Boston-Naming-Test (60 Items; Kaplan, Goodglass & Weintraub, 1978); CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease – neuropsychologische Testbatterie (Thalman & Monsch, 1997); DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; Fig.: Figure (Abbildung); HIS: Hachinski-Ischämie-Skala (Hachinski et al., 1975); J: Jahre; KG: Kontrollgruppe; M: Monate; m : arithmetisches Mittel; Max : Maximum (optimal erreichbares Ergebnis entsprechend einer unauffälligen / unbeeinträchtigten Leistung); mBNT: modifizierter Boston-Naming-Test der CERAD (15 Items); mg/d: Milligramm pro Tag; n : Anzahl; sd : Standardabweichung; SVL: Subkortikale Vaskuläre Läsionen; wDAT: wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984); z : z-Wert (Standardwert)

→: keine signifikante Veränderung im Vergleich von Baseline- und Follow-up-Untersuchung

[↑]: Trend zur Leistungszunahme im Vergleich von Baseline- und Follow-up-Untersuchung

5.4.1.1.3 Lesefähigkeit

Eine von den Psychologinnen der Sektion Neuropsychologie entwickelte standardisierte Prüfung der Lesefähigkeit testet Veränderungen im lauten Vorlesen von jeweils zehn Groß- und Kleinbuchstaben sowie je sechs Wörtern und Pseudowörtern. Die Vorlage wurde an die Erfordernisse älterer Menschen angepasst, indem die Buchstaben und Wörter in großer Schrift (Arial 26 pt) vorgegeben wurden. Maximal können 18 Punkte erreicht werden. Die Leseprüfung wurde ebenfalls an einer anfallenden Gruppe normal-gesunder älterer Personen evaluiert (s. Anhang C).

Unter den seltenen Längsschnittuntersuchungen zur Dyslexie wurden keine Studien mit placebobehandelten DAT-Patienten gefunden. In Studien zum unbehandelten Verlauf zeigt sich eine Abnahme der Lesefähigkeit (vgl. 3.1.3.1.6 Sprachassoziierte Funktionen; Tab. 5.6).

Tabelle 5.6 Vergleichswerte Lesen bei unbehandelter DAT

Autoren:	Diagnose:	Therapie:	Verfahren:	Intervall:	Baseline (<i>m</i> ± <i>sd</i>):	Follow-up (<i>m</i> ± <i>sd</i>):	Verlauf:
Blair et al. (2007)	wDAT (z. T. pathologisch bestätigt) vs. FTLD	-	Lesen-Untertest der WAB	ca. 1 J (8–18 M)	(n = 87; Max = 100) 82.7 ± k. A. 74.01 ± k. A.		k. A.
Fromm et al. (1991)	leichte wDAT vs. gesunde KG	-	30-Item-NART	1 J	(n = 18; Max = 30) 13.2 ± 5.4 12.3 ± 6.2		↓

DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; FTLD: Frontotemporale Lobärdegeneration (Frontotemporale Demenz; Semantische Demenz; Primär Progrediente Aphasie); J: Jahr; k. A.: keine Angabe; KG: Kontrollgruppe; M: Monate; *m*: arithmetisches Mittel; *Max*: Maximum (optimal erreichbares Ergebnis entsprechend einer unauffälligen / unbeeinträchtigten Leistung); *n*: Anzahl; NART: National Adult Reading Test (Nelson, 1982); *sd*: Standardabweichung; WAB: Western Aphasia Battery (Kertesz, 1982); wDAT: wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984)

↓: signifikanter Leistungsabbau im Vergleich von Baseline- und Follow-up-Untersuchung

5.4.1.1.4 Schreibfähigkeit

Die ebenfalls von den Psychologinnen der Sektion Neuropsychologie zur Veränderungsmessung entwickelte standardisierte Prüfung der Schreibfähigkeit prüft die Rechtschreibung von zehn phonologisch regelmäßigen und nicht-regelmäßigen deutschen Wörtern sowie von zehn ein- bis fünfstelligen Ziffern. Maximal können 20 Punkte erreicht werden. Für die Vergleichswerte der standardisierten Prüfung der Schreibfähigkeit wurde die gleiche KG wie für die Prüfung der Lesefähigkeit verwendet (s. Anhang C).

Die Schreibleistung nahm bei unbehandelter DAT über ca. ein Jahr in der einzigen der Dissertation vergleichbaren Studie im deskriptiven Mittelwertvergleich eher ab (s. Tab. 5.7).

Tabelle 5.7 Vergleichswerte Schreiben bei unbehandelter DAT

Autoren:	Diagnose:	Therapie:	Verfahren:	Intervall:	Baseline (<i>m</i> ± <i>sd</i>):	Follow-up (<i>m</i> ± <i>sd</i>):	Verlauf:
Blair et al. (2007)	wDAT (z. T. pathologisch bestätigt) vs. FTLD	-	Schreiben-Untertest der WAB	ca. 1 J (8–18 M)	(n = 79; Max = 100) 77.51 ± k. A. 70.35 ± k. A.		k. A.

DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; FTLD: Frontotemporale Lobärdegeneration (Frontotemporale Demenz; Semantische Demenz; Primär Progrediente Aphasie); J: Jahr; k. A.: keine Angabe; M: Monate; *m*: arithmetisches Mittel; *Max*: Maximum (optimal erreichbares Ergebnis entsprechend einer unauffälligen / unbeeinträchtigten Leistung); *n*: Anzahl; *sd*: Standardabweichung; WAB: Western Aphasia Battery (Kertesz, 1982); wDAT: wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984)

5.4.1.1.5 Rechenfähigkeit

Eine sektionseigene standardisierte Prüfung der Veränderungen im Rechnen unter AChE-Erstmedikation testet das Kopfrechnen in den vier Grundrechenarten (Addition, Subtraktion, Multiplikation und Division) mit jeweils vier Aufgaben im ein- bis niedrigen dreistelligen Zahlenbereich. Maximal können 16 Punkte erreicht werden. Zur Entlastung des AG wurden die Rechenaufgaben in großer Schrift (Arial 18 pt) vorgegeben und vom Probanden mündlich berechnet. Angaben zu den an einer selbst erhobenen KG errechneten Vergleichswerten befinden sich in Anhang C.

Die einzig gefundene, der vorliegenden Dissertation vergleichbare Studie zu längsschnittlichen Veränderungen des Rechnens bei DAT ermittelte für ein Jahr eine eher abnehmende mittlere Rechenleistung bei unbehandelten Patienten ohne Angaben zur statistischen Signifikanz (vgl. Tab. 5.8).

Tabelle 5.8 Vergleichswerte Rechnen bei unbehandelter DAT

Autoren:	Diagnose:	Therapie:	Verfahren:	Intervall:	Baseline ($m \pm sd$):	Follow-up ($m \pm sd$):	Verlauf:
Blair et al. (2007)	wDAT (z. T. pathologisch bestätigt) vs. FTLD	-	Rechen-Untertest der WAB	ca. 1 J (8–18 M)	$19.02 \pm k. A.$	$17.14 \pm k. A.$	k. A.

DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; FTLD: Frontotemporale Lobärdegeneration (Frontotemporale Demenz; Semantische Demenz; Primär Progrediente Aphasie); J: Jahr; k. A.: keine Angabe; M: Monate; m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum (optimal erreichbares Ergebnis entsprechend einer unauffälligen / unbeeinträchtigten Leistung); n: Anzahl; sd: Standardabweichung; WAB: Western Aphasia Battery (Kertesz, 1982); wDAT: wahrscheinliche DAT nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984)

5.4.1.2 Prüfung visuell-perzeptiver Funktionen

Die von den Psychologinnen der Sektion Neuropsychologie zur Erfassung von Veränderungen entwickelte standardisierte Prüfung visuell-perzeptiver Funktionen enthält Reizvorlagen zum Erkennen von Farben, von Gesichtern berühmter Persönlichkeiten, zur Bestimmung von Uhrzeiten, zur Figur-Grund-Diskrimination und zur Gestaltwahrnehmung. Insgesamt können in der Prüfung visuell-perzeptiver und visuell-räumlicher Basisfunktionen 31 Punkte erreicht werden (s. auch Anhang C zur Erhebung von Vergleichswerten).

In einer Recherche zu existierenden vergleichbaren Längsschnittdaten wurde keine Studie mit placebo- und nur eine Studie mit unbehandelten DAT-Patienten gefunden (Binetti et al., 1998), welche sowohl Objekt- als auch räumliche Wahrnehmung untersuchte und somit der hier verwendeten visuell-perzeptiven Prüfung ähnelt: Während dort bei leichtgradig betroffenen DAT-Patienten die visuelle Objektwahrnehmung über acht Monate relativ konstant blieb, verschlechterte sich die visuell-räumliche Wahrnehmung signifikant (s. Tab. 5.9).

Tabelle 5.9 Vergleichswerte visuelle Perzeption bei unbehandelter DAT

Autoren:	Diagnose:	Therapie:	Verfahren:	Intervall:	Baseline (<i>m</i> ± <i>sd</i>):	Follow-up (<i>m</i> ± <i>sd</i>):	Verlauf:
Binetti et al. (1998)	leichtgradige wDAT vs. gesunde KG	-	VOSP:	8 M	(n = 27; Max = 70 bzw. 50)		→
			Skala Objektwahrnehmung		48.2 ± 11.0	47.3 ± 11.3	
			Skala Raumwahrnehmung		42.3 ± 4.3	37.8 ± 7.9	↓

DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; KG: Kontrollgruppe; M: Monate; m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum (optimal erreichbares Ergebnis entsprechend einer unauffälligen / unbeeinträchtigten Leistung); n: Anzahl; sd: Standardabweichung; VOSP: Visual Object and Space Perception battery (Warrington & James, 1991); wDAT: wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984)

→: keine signifikante Veränderung im Vergleich von Baseline- und Follow-up-Untersuchung

↓: signifikanter Leistungsabbau im Vergleich von Baseline- und Follow-up-Untersuchung

5.4.1.3 Prüfung visuo-konstruktiver Leistungen

Im Bereich visuo-konstruktiver Leistungen wurden Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation bei leicht- bis mittelgradiger DAT anhand der wiederholten Prüfung des freien Zeichnens im Uhrentest und des Abzeichnens eines dreidimensionalen Hauses erfasst.

5.4.1.3.1 Abzeichnen eines dreidimensionalen Hauses

Bei der standardisierten Prüfung des Abzeichnens eines dreidimensionalen Hauses werden grundlegende Fähigkeiten des Abzeichnens von alltagsrelevanten Formen auf sehr leichtem Niveau untersucht. Dazu wird dem Probanden ein Blatt mit einem aufgedruckten dreidimensionalen Haus mit Tür, Fenstern, Dachluke und Schornstein mit der Instruktion vorgelegt, es möglichst genau abzuzeichnen. Ein sektionseigenes Auswertungsschema (s. Anhang C) wurde erarbeitet, bei dem maximal 23 Punkte erreicht werden können. Angaben zu Vergleichswerten einer anfallenden Vergleichsgruppe sind in Anhang C enthalten.

Tabelle 5.10 Vergleichswerte Abzeichnen eines Hauses bei unbehandelter DAT

Autoren:	Diagnose:	Therapie:	Verfahren:	Intervall:	Baseline (<i>m</i> ± <i>sd</i>):	Follow-up (<i>m</i> ± <i>sd</i>):	Verlauf:
Blair et al. (2007)	wDAT (z. T. pathologisch bestätigt) vs. FTLD	-	Zeichnen-Untertest (u.a. Haus) der WAB	ca. 1 J (8–18 M)	(n = 80; Max = 30)		k. A.
					16.97 ± k. A.	15.18 ± k. A.	

DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; FTLD: Frontotemporale Lobärdegeneration (Frontotemporale Demenz; Semantische Demenz; Primär Progrediente Aphasie); J: Jahr; k. A.: keine Angabe; M: Monate; m: Mittelwert; Max: Maximum (optimal erreichbares Ergebnis entsprechend einer unauffälligen / unbeeinträchtigten Leistung); n: Anzahl; sd: Standardabweichung; WAB: Western Aphasia Battery (Kertesz, 1982); wDAT: wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984)

Mit der vorliegenden Dissertation vergleichbare Studien mit placebobehandelten DAT-Patienten wurden nicht gefunden. In der einzigen der vorliegenden Dissertation vergleichbaren Längsschnittuntersuchung mit unbehandelten DAT-Patienten nahmen die Werte im Zeichnen (einschließlich Abzeichnen eines Hauses) über ein Jahr im deskriptiven Mittelwertvergleich ein wenig ab (vgl. Tab. 5.10). Zur BL bereits beeinträchtigte visuo-konstruktive Leistungen scheinen allgemein schneller progredient zu sein als zur BL unbeeinträchtigte visuo-konstruktive Leistungen (vgl. 3.1.4 Zusammenfassung der Klinik bei DAT).

5.4.1.3.2 Zeichnen einer Uhr

Der Uhrentest wird unter Vorgabe eines Blatts mit einem aufgedruckten Kreis und der Instruktion, bei dem Kreis handele es sich um das Ziffernblatt einer Uhr, bei dem die Ziffern und die Uhrzeit „zehn Minuten nach elf Uhr“ eingezeichnet werden sollen, durchgeführt. Zur Entlastung des AG wurde die einzuziehende Uhrzeit in digitaler Form („11:10“) unter den Kreis auf dem Aufgabenblatt angegeben. Die Auswertung erfolgt standardisiert mittels einer in der Sektion Neuropsychologie entworfenen Auswertungsform, welche an einer Vergleichsgruppe evaluiert wurde (s. Anhang C). Maximal sind 14 Punkte erreichbar.

Der Uhrentest konnte in anderen Studien den zu erwartenden kognitiven Abbau sowie dessen Abbaurate präzisieren; seine Test-Retest-Reliabilität nach zwölf Wochen beträgt .78 für DAT-Patienten (zum Überblick s. Strauss et al., 2006).

Tabelle 5.11 Vergleichswerte Uhrentest bei unbehandelter DAT

Autoren:	Diagnose:	Therapie:	Verfahren:	Intervall:	Baseline ($m \pm sd$):	Follow-up ($m \pm sd$):	Verlauf:
Rouleau et al. (1996)	leicht- bis mittelgradi- ge wDAT (HIS < 5)	-	Uhrentest der BPLB	12 M	ca. $7.1 \pm k. A.$ (Fig. 3)	ca. $6.3 \pm k. A.$ (Fig. 3)	↓

BPLB: Boston Parietal Lobe Battery (Goodglass & Kaplan, 1972); DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; Fig.: Figure (Abbildung); HIS: Hachinski-Ischämie-Skala (Hachinski et al., 1975); M: Monate; m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum (optimal erreichbares Ergebnis entsprechend einer unauffälligen / unbeeinträchtigten Leistung); n: Anzahl; sd: Standardabweichung; wDAT: wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984)

↓: signifikanter Leistungsabbau im Vergleich von Baseline- und Follow-up-Untersuchung

Der vorliegenden Arbeit vergleichbare Längsschnittstudien von placebobehandelten DAT-Patienten und dem Uhrentest sind der Autorin nicht bekannt. In der einzig gefundenen, vom Zeitrahmen der vorliegenden Dissertation ähnelnden Studie nahmen die Leistungen von unbehandelten DAT-Patienten im Uhrentest über ein Jahr signifikant ab (vgl. Tab. 5.11; 3.1.3.1.8 Visuo-konstruktive Funktionen).

5.4.1.4 Erfassung der Praxie

Die Veränderungen der Praxie unter AChEI-Erstmedikation wurden zur BL- und FU-Untersuchung anhand einer Aufgabe zur ideomotorischen und bukkofazialen Praxie sowie anhand einer Aufgabe zur ideatorischen Praxie überprüft.

5.4.1.4.1 Ideomotorische und bukkofaziale Praxie

Die Untersuchung von ideomotorischen Handlungsleistungen erfolgte mit der von den Psychologinnen der Sektion Neuropsychologie entwickelten standardisierten Prüfung der ideomotorischen und bukkofazialen Praxie (in Anlehnung an Goldenberg, 2000; Poeck, 2002). Dabei werden ideomotorisch-praktische Leistungen erfasst mittels 26 gelernter, bedeutungshaltiger und bedeutungsloser transitiver und intransitiver Gesten sowie Hand- und Fingerstellungen der oberen Extremitäten, die vom Patienten pantomimisch imitiert werden sollen. Die Untersuchung bukkofazialer Handlungsleistungen erfolgt mit zwölf bedeutungsvollen und bedeutungslosen Gesten der Gesichtsmuskulatur (vgl. Auswertungsschema & Vergleichswerte einer normal-gesunden KG in Anhang C). Es werden die korrekt ausgeführten Bewegungen gewertet; maximal können 38 Punkte erreicht werden.

Tabelle 5.12 Vergleichswerte Praxieprüfung bei unbehandelter DAT

Autoren:	Diagnose:	Therapie	Verfahren:	Intervall:	Baseline (<i>m</i> ± <i>sd</i>):	Follow-up (<i>m</i> ± <i>sd</i>):	Verlauf:
Blair et al. (2007)	wDAT (z. T. pathologisch bestätigt) vs. FTLD	-	Praxie-Untertest der WAB	ca. 1 J (8–18 M)	(n = 71; Max = 60) 54.28 ± k. A. 50.68 ± k. A.		k. A.
Della-Sala et al. (1987)	leichte DAT (Ausschlussdiagnose)	-	IMT	ca. 6.8 M	(n = 18; Max = 72) 59.83 ± k. A. 57.05 ± k. A.		↓

DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; FTLD: Frontotemporale Lobärdegeneration (Frontotemporale Demenz; Semantische Demenz; Primär Progrediente Aphasie); IMT: Imitation-Movement-Test (DeRenzi, Motti & Nicchelli, 1980); J: Jahr; k. A.: keine Angabe; M: Monate; m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum (optimal erreichbares Ergebnis entsprechend einer unauffälligen / unbeeinträchtigten Leistung); n: Anzahl; sd: Standardabweichung; WAB: Western Aphasia Battery (Kertesz, 1982); wDAT: wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984)

↓: signifikanter Leistungsabbau im Vergleich von Baseline- und Follow-up-Untersuchung

Unter den der hier dargestellten Dissertation vom Zeitrahmen her ähnlichen Studien wurden keine placebobehandelten DAT-Patienten gefunden, bei denen ideomotorisch-praktische Leistungen untersucht wurden. Bei unbehandelter leichtgradiger DAT zeigte sich nach sechs Monaten ein signifikanter Abbau in der ideomotorischen Praxie (Della Sala et al., 1987; s. Tab. 5.12). Eine ähnliche Richtung des Abbaus ohne Angaben zur statistischen Signifikanz fand auch eine Studie über zwölf Monate (Blair et al., 2007; s. Tab. 5.12).

5.4.1.4.2 Ideatorische Praxis

Ideatorische Praxisfunktionen wurden mittels einer komplexen, alltagsnahen Handlungsfolge mit Objektgebrauch erfasst: dem Lochen und Abheften eines Blatts in einen Schnellhefter. Der Proband wird dabei nach Vorlegen eines Lochers, DIN-A4-Blatts und -Hefters aufgefordert, das vor ihm liegende Blatt Papier in den Schnellhefter zu heften. Maximal können zehn Punkte erreicht werden (s. Auswertungsschema und Vergleichswerte der KG in Anhang C).

Es wurden keine Längsschnittstudien mit einer der hier durchgeführten ideatorischen Praxisprüfung vergleichbaren Aufgabe bei placebo, un- oder AChEI-behandelten DAT-Patienten gefunden.

5.4.1.5 Prüfung von Aufmerksamkeitsleistungen

Die Prüfung von Veränderungen in Aufmerksamkeitsleistungen unter AChEI-Erstmedikation erfolgte computerisiert durch die Untersuchung von Einfach- und Wahlreaktionen mit der *Testbatterie zur Aufmerksamkeits-Prüfung* Version 1.7 (TAP; Zimmermann & Fimm, 2002).

5.4.1.5.1 Einfachreaktionen

Einfachreaktionen wurden mit der computerisierten Erfassung und Auswertung der Einfachwahl-Reaktionszeiten und –stabilitäten auf einen visuellen Stimulus (tonische Alertness) durch den Untertest *Alertness* (AL) der TAP (Zimmermann & Fimm, 2002) erhoben.

Der TAP-Untertest AL wurde an einer multizentrischen Stichprobe, bestehend aus 599 gesunden Probanden im Alter zwischen 20 und 89 Jahren altersnormiert. Für eine kleine Stichprobe von 35 gesunden Probanden zwischen 30 und 60 Jahren existieren Angaben zur Test-Retest-Reliabilität nach durchschnittlich 25 Tagen: Diese beträgt für den Einfachwahl-Reaktionszeit-Median der tonischen AL .81. Die kritische Differenz der Rohwerte auf dem 5%-Signifikanzniveau liegt für den Median der tonischen AL bei 4.44 ms. Es ergeben sich keine Hinweise auf Lerneffekte in diesem TAP-Untertest (Zimmermann & Fimm, 2002).

In einer Literaturrecherche zu existierenden Längsschnittdaten wurden keine Studien zu placebo- oder unbehandelten DAT-Patienten bei computerisiert gemessenen Einfach-Reaktionszeiten gefunden. In vom Zeitrahmen her vergleichbaren Open-Label-Studien mit Galantamin wurden signifikante Besserungen von Einfachreaktionen bei leicht- bis mittelgradig beeinträchtigten DAT-Patienten ($n = 29$ bzw. 28) nach 12 bzw. 22 Wochen ermittelt (Caramelli et al., 2004 (ohne Mittelwert-Angaben); Gorus et al., 2007; vgl. Tab. 5.13). In einer weiteren Open-Label-Studie zu Galantamin von Vellas et al. (2005) fehlten Mittelwerte der nicht signifikant veränderten Einfachwahl-Reaktionszeiten. Zur BL unterdurchschnittliche Aufmerksamkeitsleistungen sind schneller progredient (s. 3.1.4 Zusammenfassung der Klinik bei DAT).

Tabelle 5.13 Vergleichswerte von Einfachwahl-Reaktionszeiten bei AChEI-behandelter DAT

Autoren:	Diagnose:	Therapie:	Verfahren:	Intervall:	Baseline (<i>md ± sd</i>):	Follow-up (<i>md ± sd</i>):	Verlauf:
Gorus et al. (2007)	leicht- bis mittelgradige wDAT	Galantamin (8–24 mg/d)	Einfachwahl-RZ (Van Zomeren & Deelman, 1978)	22 W	ca. 1400 ms ± k. A. (Fig.1A-RT1)	ca.1100 ms ± k. A. (Fig.1A-RT1)	↑

(n = 28)

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; Fig.: Figure (Abbildung); k. A.: keine Angabe; md: Median; mg/d: Milligramm pro Tag; Min: Minimum (optimal erreichbares Ergebnis entsprechend einer unauffälligen / unbeeinträchtigten Leistung); ms: Millisekunden; n: Anzahl; RZ: Reaktionszeiten; sd: Standardabweichung; wDAT: wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984); W: Wochen

↑: signifikante Leistungszunahme im Vergleich von Baseline- und Follow-up-Untersuchung

5.4.1.5.2 Wahlreaktionen

Erfasst wurde bei den Wahlreaktionen die Reaktionszeit unter Reizselektionsbedingungen aus zwei Reizen sowie die Fähigkeit zur Unterdrückung einer nicht adäquaten Reaktion mittels der Fehler (Sorgfaltsleistung). Dazu wurde der Untertest *Go-Nogo* (GO; Bedingung 1: 1 aus 2 Reizen) der TAP (Zimmermann & Fimm, 2002) verwendet.

Der TAP-Untertest GO wurde an der gleichen multizentrischen Stichprobe altersnormiert wie die AL (vgl. 5.4.1.5.1 Einfachreaktionen). Bei der im vorigen Abschnitt erwähnten Stichprobe von 35 gesunden Probanden zwischen 30 und 60 Jahren beträgt die Test-Retest-Reliabilität nach durchschnittlich 25 Tagen für den Zweifachwahl-Reaktionszeit-Median .56 und für Zahl der Fehlreaktionen .73. Die kritische Differenz der Rohwerte auf dem 5%-Signifikanzniveau liegt für den Median bei 9.80 ms und für die Fehler bei 3.45. Es ergeben sich ebenfalls keine Hinweise auf Lerneffekte (Zimmermann & Fimm, 2002).

Längsschnittdaten zu selektiven Aufmerksamkeitsfunktionen bei placebobehandelten DAT-Patienten mit vergleichbarem Studienzeitraum wurden nicht gefunden. In der Längsschnittuntersuchung von Perry und Kollegen (2000) waren Defizite in der selektiven Aufmerksamkeit und der Reaktionsinhibition bei sehr leichter DAT über ein Jahr signifikant progredient (s. 3.1.3.1.3 Aufmerksamkeitsfunktionen). Zur BL bereits beeinträchtigte Aufmerksamkeitsleistungen scheinen schneller progredient zu sein als zur BL unbeeinträchtigte Aufmerksamkeitsleistungen (vgl. 3.1.4 Zusammenfassung der Klinik bei DAT).

Unter Open-Label-Galantamin-Therapie besserten sich computerisiert gemessene Mehrfachwahl-Reaktionszeiten und die Sorgfaltsleistung bei einer kleinen Gruppe leicht- bis mittelgradig beeinträchtigten DAT-Patienten nach zwölf Wochen nicht signifikant (Caramelli et al., 2004; s. Tab. 5.14), in einer weiteren Open-Label-Studie – wahrscheinlich wegen der großen Patientengruppe – jedoch statistisch signifikant (Vellas et al., 2005; vgl. Tab. 5.14).

Tabelle 5.14 Vergleichswerte von Zweifachwahl-Reaktionszeiten bei AChEI-behandelter DAT

Autoren:	Diagnose:	Therapie:	Verfahren:	Intervall:	Baseline ($m \pm sd$):	Follow-up ($m \pm sd$):	Verlauf:
(n = 29)							
Caramelli et al. (2004)	leicht- bis mittelgradige wDAT	Galantamin (8–24 mg/d; 59% 24 mg/d)	Zweifach- wahl-RZ des CNTB	12 W	1024.1 ms \pm k. A. R: k. A.	908.5 ms \pm k. A. R: k. A.	→
(n = 326)							
Vellas et al. (2005)	leicht- bis mittelgradige wDAT	Galantamin (16–24 mg/d)	Zweifach- wahl-RZ der CDR-CAS	12 W	829 ms \pm k. A. Differenz Δ : –47.58 ms R: 92.5%	776 ms \pm k. A. R: 93.5%	↑

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; CDR-CAS: Cognitive Drug Research – Computerized Assessment System (Simpson, Surmon, Wesnes & Wilcock, 1991); CNTB: Computerized Neuropsychological Test Battery (Veroff, Cutler, Sramek, Prior, Mickelson & Hartman, 1991); DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; k. A.: keine Angabe; m: arithmetisches Mittel; mg/d: Milligramm pro Tag; Min: Minimum (optimal erreichbares Ergebnis entsprechend einer unauffälligen / unbeeinträchtigten Leistung); ms: Millisekunden; n: Anzahl; R: Richtige; RZ: Reaktionszeiten; sd: Standardabweichung; wDAT: wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984); W: Wochen

→: keine signifikante Veränderung im Vergleich von Baseline- und Follow-up-Untersuchung

↑: signifikante Leistungszunahme im Vergleich von Baseline- und Follow-up-Untersuchung

5.4.1.6 Prüfung von Gedächtnisleistungen

Im Bereich von Gedächtnisleistungen wurden zur Veränderungsmessung bei AChEI-Erstmedikation verbale und nonverbale KZG- und AG-, verbale und nonverbale Neugedächtnisleistungen sowie autobiografische und semantische Altgedächtnisleistungen erfasst.

5.4.1.6.1 Kurzzeitgedächtnisleistungen

Einfache Merkspannen als Maß des KZG wurden auditiv mittels des Untertests *Zahlenspanne vorwärts* (ZSv) der Wechsler *Memory Scale – Revised* (WMS-R; Härting et al., 2000) und nonverbal mittels des *Block-Tapping-Tests* nach Corsi (Schellig, 1997) gemessen.

Die *Zahlenspanne vorwärts* erfasst die Anzahl Durchgänge, in der ein Proband vorgegebene Zahlensequenzen unmittelbar richtig wiedergeben kann. Maximal sind 12 Punkte erzielbar. Die Normierungsstichprobe des Untertests *Zahlenspanne vorwärts* der WMS-R (Härting et al., 2000) besteht aus einer altersquotierten Stichprobe von 210 gesunden Probanden im Alter von 15 bis 74 Jahren; es liegen Altersnormwerte vor. Die Test-Retest-Reliabilität bei einer kleinen Stichprobe ($n = 40$) für beide Untertests zur *Zahlenspanne* (vorwärts und rückwärts) nach sechs Monaten beträgt .83. Übungseffekte sind vernachlässigbar (Lezak et al., 2004).

Die *Blockspanne* erfasst die maximale Länge der Sequenz, welche ein Proband auf einem Brett mit in verschiedener räumlicher Anordnung befestigten Blöcken zweimal korrekt nachtippen kann. Die Normierungsstichprobe des *Block-Tapping-Tests* (Schellig, 1997) besteht aus 213 Probanden im Alter von 15 bis 65 Jahren; Test-Retest-Reliabilitäten liegen nicht vor.

Im placebo- bzw. unbehandelten Verlauf über drei bzw. zwölf Monate blieben KZG-Leistungen bei leicht- bis mittelschwer beeinträchtigten DAT-Patienten relativ konstant (s. Tab. 5.15), was auch Ergebnissen von längerfristigen Längsschnittstudien des natürlichen Verlaufs der DAT entspricht (vgl. 3.1.3.1.1 Gedächtnisfunktionen).

Tabelle 5.15 Vergleichswerte für KZG-Leistungen bei placebo- oder unbehandelter DAT

Autoren:	Diagnose:	Therapie:	Verfahren:	Intervall:	Baseline ($m \pm sd$):	Follow-up ($m \pm sd$):	Verlauf:
Piccinin et al. (1990)	leicht- bis mittelgradige wDAT & primär-degenerative Demenz (DSM-III; HIS ≤ 4)	L-Deprenyl vs. Placebo	WMS-Zahlenspanne vorwärts	3 M	4.50 ± 0.71	4.20 ± 1.03	k. A.
					($n = 20$; $Max = 12$)		
Sano, Bell, Cote, Doneief, Lawton, Legler et al. (1992)	leicht- bis mittelgradige wDAT	Levocarnitine vs. Placebo	Zahlenspanne vorwärts (sonst k. A.)	6 M	5.6 ± 1.1	5.5 ± 1.2	k. A.
					($n = 14$)		
					Differenz Δ : -0.1 ± 0.9		
Pollmann et al. (1992)	leicht- bis mittelgradige DAT (ICD-10; z. T. pathologisch bestätigt) vs. gesunde KG	-	Corsi Blockspanne	1 J	3.40 ± 1.24	3.38 ± 1.35	k. A.
					($n = 81$; $Max = 9$)		

DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (Saß et al., 2001); HIS: Hachinski-Ischämie-Skala (Hachinski et al., 1975); ICD: International Classification of Diseases (Dilling et al., 2004); J: Jahr; k. A.: keine Angaben; KG: Kontrollgruppe; KZG: Kurzzeitgedächtnis; M: Monate; m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum (optimal erreichbares Ergebnis entsprechend einer unauffälligen / unbeeinträchtigten Leistung); n: Anzahl; sd: Standardabweichung; wDAT: wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984); WMS: Wechsler Memory Scale (Härting et al., 2000)

5.4.1.6.2 Arbeitsgedächtnisleistungen

Die *Zahlenspanne rückwärts* der WMS-R untersucht das auditive AG durch die Anzahl der Durchgänge, in der ein Proband vorgegebene, länger werdende Zahlenfolgen in umgekehrter Reihenfolge reproduzieren kann (Härting et al., 2000; s. 5.4.1.6.1 KZG-Leistungen).

Unter den der vorliegenden Dissertation vom Zeitraum vergleichbaren Studien wurde nur eine Studie mit placebobehandelten DAT-Patienten gefunden, welche über sechs Monate im deskriptiven Mittelwertvergleich des AG konstant blieben (Sano et al., 1992; s. Tab. 5.16).

Bei unbehandelter DAT waren verbale AG-Leistungen über ein Jahr auch relativ konstant, wobei zum Schweregrad der Demenz keine Angaben gemacht wurden (Garrard et al., 2001; vgl. Tab. 5.16). In anderen Längsschnittstudien verschlechtern sich AG-Leistungen nach sechs bis zwölf Monaten signifikant (s. 3.1.3.1.1 Gedächtnisfunktionen).

Tabelle 5.16 Vergleichswerte verbaler AG-Leistungen bei unbehandelter DAT

Autoren:	Diagnose:	Therapie:	Verfahren:	Intervall:	Baseline ($m \pm sd$):	Follow-up ($m \pm sd$):	Verlauf:
Garrard et al. (2001)	DAT vs. gesunde KG	-	Zahlenspanne rückwärts (sonst k. A.)	ca. 1 J	4.0 ± 1.4	4.0 ± 1.8	k. A.
					($n = 18$)		
Sano et al. (1992)	leicht- bis mittelgradige wDAT	Levocarnitine vs. Placebo	Zahlenspanne rückwärts (sonst k. A.)	6 M	3.8 ± 1.4	3.6 ± 1.5	k. A.
					($n = 14$)		
					Differenz Δ : -0.3 ± 0.7		

AG: Arbeitsgedächtnis; DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; J: Jahr; k. A.: keine Angaben; KG: Kontrollgruppe; m: arithmetisches Mittel; n: Anzahl; sd: Standardabweichung; wDAT: wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984)

5.4.1.6.3 Neugeächtnisleistungen

Zur Erfassung des verbalen Neugeächtnisses wurde eine gekürzte Form des *Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests* (VLMT; Helmstaedter et al., 2001) und für die Prüfung des visuellen Neugeächtnisses eine gekürzte Version des *Recognition Memory Test* (RMT; Warrington, 1984) verwendet. Für beide Verfahren wurden zur Vermeidung von Lern- und Transfer-Effekten (Strauss et al., 2006) Parallelversionen erstellt.

Für die Prüfung des *verbalen Lernens und Neugeächtnisses* wurde eine Liste mit zehn Wörtern und eine Parallelversion aus den originalen 15-Item-Listen des VLMT (mVLMT; Helmstaedter et al., 2001) von Mitarbeiterinnen der Sektion Neuropsychologie erstellt. Es existieren Vergleichswerte von neurologisch unauffälligen Probanden ($N = 40$), die im Durchschnitt 62.28 Jahre alt waren ($sd = 8.46$ Jahre; *Minimum* = 43 Jahre ; *Maximum* = 80 Jahre). Untersuchungen zu Testgütekriterien liegen nicht vor; die Parallelversionen wurden per Augenschein parallel konstruiert (Eisfeld, 2005). Der mVLMT prüft das inzidentelle Lernen im verbalen Neugeächtnis (mittlere Lernleistung bei zehn Items über vier Lerndurchgänge: *Maximum* = 10), den mittelfristigen freien Abruf nach ca. 20 Minuten (*Maximum* = 10) und die Rekognitionsleistung der gelernten zehn Items nach ca. 20 Minuten, wobei in der vorliegenden Dissertation die Anzahl der falsch-positiven (FP) Nennungen als Maß für Fehler im Wiedererkennen verwendet wurde (*Minimum* = 0 von 20 FP; s. Anhang C). Für eine ähnliche 10-Item-Wortliste aus der CERAD berichten Welsh-Bohmer und Mohs (1997) eine Test-Retest-Reliabilität nach einem Monat bei Patienten in der Lernleistung von .80, im Spätabruf von .56, bei richtig-positiven (RP) Nennungen von .53 und bei FP von .60.

Das *visuell-räumliche Lernen* als unmittelbare Rekognitionsleistung für komplexes, schwer verbalisierbares Material wird geprüft mittels einer eigenen Version des *RMT-Untertests Faces* (mRMT; Warrington, 1984) und einer Parallelversion. Der mRMT wurde von der Sektion Neuropsychologie aus den 50 Gesichtern der Originalversion des RMT gebildet, indem daraus zwei Parallelversionen mit jeweils 25 unbekanntem Gesichtern erstellt wurden. Da im

RMT-Manual keine Itemcharakteristiken angegeben werden, wurde eine schwierigkeits-homogene Zuordnung der Gesichter nach Augenschein versucht, welche erst im Nachhinein auf Parallelität getestet werden konnte (s. Anhang C). Die 25 Gesichter muss der Proband nach einer Lernphase von jeweils drei Sekunden (s) pro Gesicht direkt im Anschluss aus je zwei Gesichtern (je ein Zielreiz und ein Distraktor) wiedererkennen. Maximal können 25 Rohpunkte erreicht werden. In der von Clegg und Warrington (1994) erstellten 25-Item-Form des RMT ergaben sich ähnliche, altersabhängige Cut-off-Werte von 18–20 wie in den sektionseigenen Versionen (vgl. Anhang C). Die Langform des Untertests Faces des RMT hat nach einem Monat eine Test-Retest-Reliabilität von .76, bei Verwendung verschiedener Versionen von .41; kritische Differenzen liegen für gesunde ältere Probanden nach sieben Monaten bei -2.6 für eine reliable Verschlechterung bzw. $+7.2$ für eine reliable Verbesserung (90%-Konfidenzintervall; vgl. Strauss et al., 2006).

In vom Zeitraum und angewandten Verfahren der hier vorgestellten Untersuchung ähnelnden Studien waren die Leistungen im visuellen Neugedächtnis bei placebo- bzw. unbehandelter leicht- bis mittelgradiger DAT über ein halbes bis ganzes Jahr tendenziell abnehmend (vgl. Tab. 5.17), ähnlich dem natürlichen Verlauf (s. 3.1.3.1.1 Gedächtnisfunktionen).

Die Effekte von AChEI auf visuelle Neugedächtnisleistungen im Gesichtererkennen waren nach sechs Monaten gegenüber Placebo vorhanden; zur Signifikanz intraindividuelle Veränderungen wurden keine Angaben gemacht (Seltzer et al., 2004; s. Tab. 5.17). Bezüglich verbaler Neugedächtnisleistungen wurden bei leichtgradiger DAT in einer Phase-II-Studie signifikante Unterschiede in verbalen Abruf- und Rekognitionsleistungen unter Rivastigmin im Vergleich zu Placebo nach drei Monaten gefunden, wobei intraindividuelle Veränderungen eher im verbalen Spätabruf beobachtet wurden (Almkvist et al., 2004). Bei Blasko et al. (2004) schienen unter sechsmonatiger Donepezil-Gabe verbale Gedächtnisleistungen bei DAT konstant zu sein, während sie sich bei DAT mit vaskulären subkortikalen Läsionen tendenziell, jedoch nicht signifikant besserten (vgl. Tab. 5.17; 3.2.3 Wirkungsnachweise der AChEI). Eine Open-Label-Studie mit dreimonatiger Galantamin-Behandlung berichtete bei leicht- bis mittelgradiger DAT ($n = 29$) keine signifikanten Unterschiede in der verbalen und visuellen Rekognitionsleistung von zehn Wörtern bzw. Gesichtern zwischen BL- und FU-Untersuchung bei den medizierten Patienten; es wurden jedoch keine Mittelwerte angegeben (Caramelli et al., 2004; vgl. 3.2.3.2.2 Beobachtungsstudien bei Galantamin).

In einer kleinen Beobachtungsstudie (Thompson et al., 2001) von Patienten mit leicht- bis mittelgradiger DAT ($n = 16$) zeigten sich im intraindividuellen Prä-Posttest-Vergleich unter 16-wöchiger Donepezil-Therapie signifikante Besserungen im kurzfristigen verbalen und visuellen Neugedächtnis (u. a. gemessen mit WAIS-R und WMS-R); es wurden jedoch keine Mittelwerte angegeben (vgl. 3.2.3.1.2 Beobachtungsstudien bei Donepezil).

Tabelle 5.17 Neugedächtnisleistungen bei un-, placebo- und AChEI-behandelter DAT

Autoren:	Diagnose:	Therapie:	Verfahren:	Intervall:	Baseline (<i>m</i> ± <i>sd</i>):	Follow-up (<i>m</i> ± <i>sd</i>):	Verlauf:
Almkvist et al. (2004)	leichte wDAT	Rivastigmin (3–12 mg/d; 70% > 6 mg)	eigenes Verfahren:	3 M	(<i>n</i> = 11)		k. A.
			freier verbaler Abruf		<i>z</i> = ca. –3.0 (Fig. 2b)	<i>z</i> = ca. –2.3 (Fig. 2b)	
			verbale Rekognition		<i>z</i> = ca. –2.5 (Fig. 2b)	<i>z</i> = ca. –2.8 (Fig. 2b)	k. A.
Blasko et al. (2004)	leichte DAT vs. DAT+SVL	Donepezil (5–10 mg/d)	10 WL (deut- sche CERAD):	6 M	(<i>n</i> _{DAT / DAT+SVL} je 10; <i>Max</i> = 30 bzw. 10)		→
			verbale Lernleistung		<i>z</i> = ca. –3.5 (Fig. 1b)	<i>z</i> = ca. –3.5 (Fig. 1b)	
					<i>z</i> = ca. –2.5 (Fig. 1a)	<i>z</i> = ca. –1.6 (Fig. 1a)	
			verbaler Spätabruf		<i>z</i> = ca. –2.2 (Fig. 1b)	<i>z</i> = ca. –2.6 (Fig. 1b)	
					<i>z</i> = ca. –1.8 (Fig. 1a)	<i>z</i> = ca. –1.7 (Fig. 1a)	→
Garrard et al. (2001)	DAT (sonst k. A) vs. gesunde KG	-	RMT Untertest Faces	ca. 1 J	39.5 ± 6.4	36.0 ± 7.9	k. A.
Seltzer et al. (2004)	leichte wDAT & DAT nach DSM-IV	Donepezil (10 mg/d) vs. Placebo	CMBT Unter- test Gesichter- rekognition	24 W	(<i>n</i> _{Donepezil} = 70; <i>n</i> _{Placebo} = 46)		k. A.
					Differenz Δ: 0.8 ± 0.6 (ITT)		
					Differenz Δ: –1.6 ± 0.8 (ITT)		k. A.

10WL: 10-Item-Wort-Liste; AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease – neuropsychologische Testbatterie (Thalman & Monsch, 1997); CMBT: Computerized Memory Battery Test (Larrabee & Crook, 1992); DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (Saß et al., 2001); Fig.: Figure (Abbildung); ITT: Intention-To-Treat analysis; J: Jahr; k. A.: keine Angaben; KG: Kontrollgruppe; m: arithmetisches Mittel; M: Monate; Max: Maximum (optimal erreichbares Ergebnis entsprechend einer unauffälligen / unbeeinträchtigten Leistung); mg/d: Milligramm pro Tag; n: Anzahl; RMT: Recognition Memory Test (Warrington, 1984); sd: Standardabweichung; SVL: Subkortikale Vaskuläre Läsionen; W: Wochen; wDAT: wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984); z: z-Wert (Standardwert)

→: keine signifikante Veränderung im Vergleich von Baseline- und Follow-up-Untersuchung

Die geringen Veränderungen in Neugedächtnisleistungen bei un-, placebo- und AChEI-behandelter DAT könnten Bodeneffekten geschuldet sein, welche eine weitere Abnahme der an sich niedrigen mnestischen Leistungen nicht mehr zulassen (vgl. Morris et al., 1993). Dies soll in der vorliegenden Studie auch bei der Auswertung und Ergebnisinterpretation berücksichtigt werden.

5.4.1.6.4 Autobiografisches und semantisches Altgedächtnis

Autobiografische und semantische Altgedächtnisleistungen wurden mittels von der Sektion Neuropsychologie erstellter standardisierter Verfahren untersucht.

Tabelle 5.18 Vergleichswerte des Altgedächtnisses bei placebo- und unbehandelter DAT

Autoren:	Diagnose:	Therapie:	Verfahren:	Intervall:	Baseline ($m \pm sd$):	Follow-up ($m \pm sd$):	Verlauf:
(n = 17; Max = 100% Richtige)							
Starkstein et al. (2005)	wDAT (HIS < 5) vs. gesunde KG	-	AMS (je 6–9 Fragen zu Ereignissen verschiede- ner Lebens- alter bestä- tigt von An- gehörigen)	2–3 J	<u>Kindheit:</u> 88.4% ± 24.1%	66.1% ± 43.2%	↓
					<u>Jugend:</u> 88.2% ± 23.3%	68.5% ± 46.4%	↓
					<u>frühes Erwachsensein:</u> 73.6% ± 29.5%	51.1% ± 39.6%	↓
					<u>spätes Erwachsensein:</u> 78.5% ± 25.1%	54.5% ± 45.8%	↓
					<u>kürzliche persön- liche Ereignisse:</u> 71.2% ± 30.4%	51.6% ± 39.4%	↓
(n = 21; Max = 100% Richtige)							
Starkstein et al. (2005)	wDAT (HIS < 5) vs. gesunde KG	-	PRMS (je 10 Fragen zu bekannten Ereignissen und Namen aus 4 Jahr- zehnten)	2–3 J	<u>1950er Jahre:</u> 37.6% ± 27.9%	24.2% ± 22.7%	↓
					<u>1960er Jahre:</u> 24.7% ± 26.7%	19.0% ± 27.0%	↓
					<u>1970er Jahre:</u> 22.8% ± 26.2%	18.0% ± 25.4%	↓
					<u>1980er Jahre:</u> 30.4% ± 25.1%	17.1% ± 25.5%	↓
(n = 33; Max = 12)							
Croisile, Trillet, Fon- darai, Lau- rent, Mau- guière & Billardon (1993)	mittelgra- dige wDAT (HIS < 4)	Piracetam vs. Placebo	semantisch- es Altge- dächtnis (sonst k. A.)	ca. 1 J	7.27 ± 2.71	5.50 ± 2.88	↓

AMS: Autobiographical Memory Scale (Starkstein et al., 2005); DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; HIS: Hachinski-Ischämie-Skala (Hachinski et al., 1975); J: Jahr; KG: Kontrollgruppe; m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum (optimal erreichbares Ergebnis entsprechend einer unauffälligen / unbeeinträchtigten Leistung); n: Anzahl; PRMS: Public Remote Memory Scale (Starkstein et al., 2005); sd: Standardabweichung; wDAT: wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984)

↓: signifikanter Leistungsabbau im Vergleich von Baseline- und Follow-up-Untersuchung

Autobiografische Altgedächtnisleistungen wurden mittels standardisierter Fragen zu verschiedenen Etappen der Lebensgeschichte (z. B. Schulkameraden; Wohnort bei Heirat; Geburtsdaten von Kindern; Namen von Enkeln; maximal 12 Punkte) geprüft, welche an einer Vergleichsgruppe evaluiert wurden (s. Anhang C). Um die Aussagen des Patienten zu verifizieren, wurden der Bezugsperson die gleichen Fragen über den Patienten vorgelegt.

Semantische Altgedächtnisleistungen wurden mittels Fragen zum zeitgeschichtlichen und allgemeinen Wissen erhoben. Dazu wurde angelehnt an Schmidtke und Vollmer-Schmolck (1999) ein sektionseigener Fragebogen (Fragen zu Namen, Daten und Ereignissen der DDR-Zeitgeschichte; Namen von Flüssen; Erzeuger von Lebensmitteln tierischen Ursprungs und Farben von Berufskleidung) entwickelt. Maximal können 32 Punkte erreicht werden. Die semantische Altgedächtnisprüfung wurde ebenfalls an einer KG evaluiert (s. Anhang C).

Die semantischen und autobiografischen Altgedächtnisleistungen bei unbehandelter DAT sind in Längsschnittstudien über ein bis drei Jahre signifikant zunehmend beeinträchtigt; zu kürzeren Zeiträumen und zu placebobehandelter DAT waren keine Studien eruierbar (s. Tab. 5.18; 3.1.3.1.1 Gedächtnisfunktionen). Die Progredienz von Störungen des Altgedächtnisses ist für kürzere Zeiträume demnach unklar (vgl. 3.1.4 Zusammenfassung der Klinik bei DAT). Westmacott und Kollegen (2004) berichten bei Retestung von zwölf leichtgradig betroffenen DAT-Patienten nach einem Jahr im semantischen Altgedächtnis (Namen und Gesichter berühmter Persönlichkeiten) einen deutlich progredienten Abbau von 12–13% sowie einen weiter in die Vergangenheit reichenden zeitlichen Gradienten im Vergleich zur KG; leider wurden keine Rohwerte angegeben.

5.4.1.7 Erfassung der Semantik

Veränderungen im Abruf semantischer Repräsentationen und in der semantischen Konzeptbildungsfähigkeit wurden erfasst mittels der sprachfreien Zuordnung von Objekten zu Situationen und Farben sowie dem Sortieren von Objekten nach semantischen Haupt- und Nebenmerkmalen durch die *Bogenhausener Semantik-Untersuchung* (BOSU; Glindemann et al., 2002).

Die BOSU wurde an 72 „hirngesunden“ Personen ohne Aphasie und 75 „hirngeschädigten“ aphasischen Patienten im Alter zwischen 20–79 bzw. 34–90 Jahren in einer Pilotstudie normiert (Glindemann et al., 2002): Es wurden anhand der Anzahl der Aufgaben, die von über 90% der hirngesunden Patienten richtig gelöst wurden, Cut-off-Werte festgelegt, welche für die verwendeten Untertests bei maximal 6 Fehlern liegen. Angaben zur Test-Retest-Reliabilität werden nicht gemacht.

Studien zum längsschnittlichen Verlauf des semantischen Wissens bei placebobehandelter DAT in dem hier verwendeten ähnlichen Verfahren liegen der Autorin nicht vor. Bei unbehandelter leichter DAT waren nach ca. einem Jahr semantische Leistungen im Trend verschlechtert (Perry et al., 2000; s. 3.1.3.1.2 Semantisches Wissen und semantische Konzeptbildung). Das semantische Wissen scheint bei DAT-Patienten, welche darin bereits beeinträchtigt sind, schneller progredient zu sein (vgl. 3.1.4 Zusammenfassung der Klinik bei DAT).

5.4.1.8 Prüfung von Exekutivfunktionen

Zur Prüfung und längsschnittlichen Beobachtung von Exekutivfunktionen unter AChEI-Erstmedikation bei leicht- bis mittelschwerer DAT wurden die spontane kognitive Flexibilität und Umstellungsfähigkeit, Konzeptbildungs- und Planungsleistungen beim Patienten untersucht.

5.4.1.8.1 Spontane kognitive Flexibilität

Die spontane kognitive Flexibilität wurde mit dem *Regensburger Wortflüssigkeitstest* (RWT, Aschenbrenner et al., 2000) gemessen. Zur Vermeidung von Lern- und Übungseffekten (vgl. Strauss et al, 2006) wurden Parallelversionen verwendet.

Tabelle 5.19 Vergleichswerte der Flüssigkeit bei placebo-, un- oder AChEI-behandelter DAT

Autoren:	Diagnose:	Therapie:	Verfahren:	Intervall:	Baseline (<i>m</i> ± <i>sd</i>):	Follow-up (<i>m</i> ± <i>sd</i>):	Verlauf:
Freedman et al. (1998)	leicht- bis mittelgradige wDAT (HIS ≤ 2)	L-Deprenyl vs. Placebo	COWA: Summe C & L (je 1 Min.)	6 M	(<i>n</i> = 23) 12.4 ± 18.8	12.7 ± 9.0	k. A.
Sano et al. (1992)	leicht- bis mittelgradige wDAT	Levocarnitine vs. Placebo	BVF phonematische Flüssigkeit (je 2x1 Min.)	6 M	(<i>n</i> = 14) 34.5 ± 30.7	26.3 ± 25.9 Differenz Δ: -5.0 ± 16.5	k. A.
Blasko et al. (2004)	leichte DAT vs. DAT+SVL	Donepezil (5-10 mg/d)	semantische Flüssigkeit Tiere (deutsche CERAD; 1 Min.)	6 M	(<i>n</i> _{DAT / DAT+SVL} = je 10) z = ca. -1.7 (Fig. 1b) z = ca. -1.1 (Fig. 1a)	z = ca. -1.9 (Fig. 1b) z = ca. -0.9 (Fig. 1a)	→ [↑]
Della-Sala et al. (1987)	leichte DAT (Ausschlussdiagnose)	-	semantische Flüssigkeit	ca. 6.8 M	(<i>n</i> = 18) 6.34 ± k. A.	6.87 ± k. A.	→
Freedman et al. (1998)	leicht- bis mittelgradige wDAT (HIS ≤ 2)	L-Deprenyl vs. Placebo	COWA: Tiere (1 Min.)	6 M	(<i>n</i> = 23) 7.2 ± 3.5	6.9 ± 5.0	k. A.
Sano et al. (1992)	leicht- bis mittelgradige wDAT	Levocarnitine vs. Placebo	BVF semantische Flüssigkeit (je 2x1 Min.)	6 M	(<i>n</i> = 14) 23.4 ± 13.0	23.4 ± 13.0 Differenz Δ: 0.2 ± 1.0	k. A.

BVF: Benton Verbal Fluency aus der Multilingual Aphasia Examination (Mulnard, Cotman, Kawas, van Dyck, Sano, Doody et al., 2000); CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease – neuropsychologische Testbatterie (Thalman & Monsch, 1997); COWA: Controlled Oral Word Association (Benton & Hamsher, 1989); DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; Fig.: Figure (Abbildung); HIS: Hachinski-Ischämie-Skala (Hachinski et al., 1975); k. A.: keine Angabe; m: arithmetisches Mittel; M: Monate; mg/d: Milligramm pro Tag; Min.: Minute; n: Anzahl; sd: Standardabweichung; SVL: Subkortikale Vaskuläre Läsionen; wDAT: wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984); z: z-Wert (Standardwert)

→: keine signifikante Veränderung im Vergleich von Baseline- und Follow-up-Untersuchung

[↑]: Trend zur Leistungszunahme im Vergleich von Baseline- und Follow-up-Untersuchung

Zur Untersuchung der phonematischen verbalen Flüssigkeit wurde der RWT-Untertest formallexikalische Wortflüssigkeit (B- bzw. Parallelversion K-Wörter) und zur Untersuchung der semantischen verbalen Flüssigkeit der RWT-Untertest semantische Wortflüssigkeit (Tiere bzw. Parallelversion Lebensmittel) von je einer Minute Dauer benutzt. Die Test-Retest-Reliabilität im RWT nach drei Wochen ist für die Buchstaben B und K .78 bzw. .81 sowie für Tiere und Lebensmittel .85 bzw. .89.

Im Verlauf phonematischer und semantischer Flüssigkeitsleistungen bei placebobehandelten DAT-Patienten zeigten sich über sechs Monate relativ konstante Leistungen (außer bei der phonematischen Wortflüssigkeit in der Untersuchung von Sano und Kollegen (1992); s. Tab. 5.19). Dies entspricht Studien zum unbehandelten Verlauf (Tab. 5.19; vgl. 3.1.3.1.4 Exekutivfunktionen). Die semantische Wortflüssigkeitsleistung scheint im natürlichen Verlauf der DAT vermutlich erst nach ca. einem Jahr deutlich abzunehmen: Dabei zeigt sich ein ausgangswertabhängiger Abbau (Locascio et al., 1995) oder nicht-linearer Abbau um -1.8 ± 3.0 Punkte (Morris et al., 1993; vgl. 3.1.3.1.4 Exekutivfunktionen).

Bei Patienten mit leichter DAT und Patienten mit zusätzlichen subkortikalen vaskulären Läsionen, welche über sechs Monate mit Donepezil therapiert wurden, waren semantische Flüssigkeitsleistungen ebenfalls relativ konstant (Blasko et al., 2004; vgl. Tab. 5.19).

5.4.1.8.2 Umstellungsfähigkeit

Die Fähigkeit, die eigenen Reaktionen schnell und adäquat umzustellen, wurde mittels figuralem Musterwechsel anhand von drei Mustern (Luria, 1966, S. 677ff) geprüft. Dabei müssen alternierende Figuren kopiert und weitergeführt werden. Vergleichswerte wurden in der Sektion Neuropsychologie erhoben (s. Anhang C). Bewertet werden die prozentualen Fehler (Repetitionen, Perseverationen und Stereotypen relativiert an der Gesamtzahl generierter Figuren). Die maximale Leistung beträgt 0% Fehler, die minimal mögliche 100% Fehler.

Zur figuralen Umstellungsfähigkeit wurden keine Längsschnittstudien placebo-, un- oder AChEI-behandelter DAT-Patienten gefunden.

5.4.1.8.3 Konzeptbildungsleistungen

Verbale Konzeptbildungsleistungen wurden mit dem Untertest *Gemeinsamkeiten Finden des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene, Revision* (HAWIE-R; Tewes, 1991) und visuell-räumliche Konzeptbildungsleistungen mit dem *Weigl-Test* (Weigl, 1927; zit. nach DeRenzi, Faglioni, Savoiardo & Vignolo, 1966) geprüft.

Der Untertest *Gemeinsamkeiten Finden* (GF) des HAWIE-R erfasst verbales logisch-abstrahierendes Denken (Tewes, 1991). Dabei sollen Gemeinsamkeiten von Wortpaaren verbalisiert werden. Es können maximal 32 Punkte erreicht werden. Altersnormwerte bis zum 74. Lebensjahr liegen vor, jedoch keine Test-Retest-Reliabilitäten (Tewes, 1991).

Veränderungen visuell-räumlicher Konzeptbildungsleistungen wurden mittels *Weigl-Test* (WT; Weigl, 1927; zitiert nach DeRenzi et al., 1966) in der Form von DeRenzi et al. (1966) untersucht. Im WT sollen die Probanden verschiedene Plättchen frei nach fünf visuell-perzeptiven Konzepten sortieren bzw. vom Untersucher vorgelegte Konzepte erkennen und benennen, falls das Sortieren neuer Konzepte nach drei Minuten nicht mehr gelingt. Maximal können 15 Punkte erreicht werden. Es liegen alters- und geschlechtsspezifische Vergleichswerte einer gesunden KG ($n = 205$) vor, aber keine Angaben zur Test-Retest-Reliabilität (Laiacona et al., 2000).

Zu Konzeptbildungsleistungen im Verlauf bei DAT wurden keine placebokontrollierten Studien gefunden. Bei unbehandelter DAT waren verbale und nonverbale Konzeptbildungsleistungen über sechs bis zwölf Monate progredient (vgl. Tab. 5.20). Unter Donepezil-Therapie blieb die verbale Konzeptbildung über zehn Monate konstant (Ueki et al., 2004; s. Tab. 5.20).

Tabelle 5.20 Vergleichswerte der Konzeptbildung bei un- und AChEI-behandelter DAT

Autoren:	Diagnose:	Therapie:	Verfahren:	Intervall:	Baseline ($m \pm sd$):	Follow-up ($m \pm sd$):	Verlauf:
Hodges et al. (1990)	leichte wDAT vs. MH vs. gesunde KG (HIS < 5)	-	WAIS-R Untertest GF	12 M	($n = 14$; $Max = 32$) $14.1 \pm k. A.$	ca. 11 (Fig. 1)	↓
	leicht- bis mittelgradige DAT (sonst k. A.)	Donepezil (5–10 mg/d) vs. – (historische DAT-KG)	WAIS-R Untertest GF	10 M	($n_{KG} = 61$; $n_{Donepezil} = 47$; $Max = 32$) $AWP = ca. 7.0 \pm 2.8$ (Fig. 2) Differenz Δ : 0.0 ± 1.8 (Fig. 4) $AWP = ca. 7.0 \pm 2.8$ (Fig. 2) Differenz Δ : -0.9 ± 1.4 (Fig. 4)	k. A.	k. A.
Della-Sala et al. (1987)	leichte DAT (sonst k. A.)	-	WT	ca. 6.8 M	($n = 18$; $Max = 15$) $6.16 \pm k. A.$	$5.16 \pm k. A.$	↓

AWP: Alterswertpunkt (Standardwert); DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; GF: Gemeinsamkeiten Finden; Fig.: Figure (Abbildung); HIS: Hachinski-Ischämie-Skala (Hachinski et al., 1975); k. A.: keine Angabe; KG: Kontrollgruppe; m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum (optimal erreichbares Ergebnis entsprechend einer unauffälligen / unbeeinträchtigten Leistung); M: Monate; mg/d: Milligramm pro Tag; MH: Morbus Huntington; n: Anzahl; sd: Standardabweichung; wDAT: wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984); WAIS-R: Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised (Wechsler, 1955); WT: Weigl-Test (Weigl, 1927; zit. nach DeRenzi et al., 1966)

↓: signifikanter Leistungsabbau im Vergleich von Baseline- und Follow-up-Untersuchung

5.4.1.8.4 Planungsleistungen

Einfache Planungsleistungen wurden mit dem *Labyrinth-Test G* (LT-G) aus dem *Nürnberger Altersinventar* (NAI; Oswald & Fleischmann, 1999) untersucht; dabei wurde zum FU zur Vermeidung von Lerneffekten eine Parallelversion des NAI verwendet. Es wird die Zeit in Sekun-

den (s) gemessen, die für das Durchfahren des Labyrinths mit dem Bleistift vom Probanden aufgewendet werden muss. Es liegen Altersnormwerte bis zum 95. Lebensjahr vor (Oswald & Fleischmann, 1999); die Test-Retest-Reliabilitäten des LT-G nach vier bis zwölf Wochen betragen in den einzelnen Altersgruppen zwischen .77 und .82 (Oswald & Fleischmann, 1999; Tab. 2).

Zum Verlauf einfacher Planungsleistungen mittels Labyrinth-Test wurden nur zwei placebo-kontrollierte Studien zum „organischen Psychosyndrom“ bzw. „senilen mentalen Abbau“ über drei bzw. sechs Monate gefunden (Oswald et al., 2001; van Loveren-Huyben et al., 1984), welche jedoch keine Roh- oder Mittelwerte angaben.

5.4.1.9 Screening kognitiver Funktionen

Als Screening höherer kortikaler Hirnfunktionen und zur Einteilung nach Therapieresponse (vgl. 4.3 Prädiktoren der Therapieresponse; 5.5.3 Analyse der Bedingungen der Therapieresponse) wurden die *Mini-Mental-State-Examination* (MMSE; Folstein et al., 1975) bzw. BL-FU-Veränderungen der MMSE benutzt. Zur Vermeidung von Lerneffekten wurde zur FU-Untersuchung eine sektionseigene Parallelversion mit alternativen hochfrequenten Wörtern bzw. mit einer ähnlichen seriellen Subtraktionsaufgabe, mit anderer schriftlicher Anweisung sowie anderer Figur zur räumlich-konstruktiven Praxis verwendet (s. Anhang C). Der maximale MMSE-Summenwert beträgt 30. Ab dem Cut-off-Wert von < 24 Punkten wird von kognitiven Störungen ausgegangen (Folstein et al., 1975). Die Test-Retest-Reliabilität liegt nach zwei Monaten bei kognitiv intakten bzw. beeinträchtigten Probanden bei .80 bzw. .96 (Strauss et al., 2006). Bei Wiederholung der MMSE nach ca. drei Monaten zeigen Gesunde einen leichten Profit von durchschnittlich 0.60 bzw. 0.69 Punkten (Jaqmin-Gadda, Fabrigoule, Commenges & Dartigues, 1997; Tombaugh, 2005), während Demenzpatienten nicht von vorheriger Darbietung der MMSE profitieren (Lezak et al., 2004). Als statistisch reliable Veränderungen der MMSE werden mindestens 2 (Doody, Massman & Dunn, 2001b; Tombaugh, 2005), als klinisch bedeutsame Veränderungen 3 Punkte (Strauss et al., 2006) angegeben.

Bei placebobehandelter leicht- bis mittelgradiger DAT blieben MMSE-Werte nach drei Monaten relativ konstant; die Veränderungen waren nicht signifikant (Rogers et al., 1998a; s. Tab. 5.21). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen McLendon und Doraiswamy (1999).

Eine neue Meta-Analyse über 37 Studien mit 3492 unbehandelten DAT-Patienten zeigt, dass diese innerhalb eines Jahres durchschnittlich ca. 3.3 Rohwertpunkte der MMSE (95%-Konfidenzintervall (CI): [2.9; 3.7]) verlieren (Han, Cole, Bellavance, McCusker & Primeau, 2000; vgl. Behl, Stefurak & Black, 2005; McCleary et al., 1996; Morris et al., 1993; Tombaugh & McIntyre, 1992). In einer Einzelstudie wurde eine monatliche Abnahme der MMSE bei DAT-Patienten von -0.5 ± 2.8 gefunden; die Differenzwerte variierten jedoch interindividuell stark

(Clarke, 2004). Der kognitive Abbau scheint nicht linear zu verlaufen und für mittelschwere DAT am größten zu sein (Stern et al., 1994; s. Review von Mohs et al., 2000; 3.1.3.1 Neuropsychologische Symptome im Verlauf).

In Meta-Analysen werden die AChEI-Effekte auf den kognitiven Bereich (gemessen mit der MMSE) für 5 bzw. 10 mg/d Donepezil nach drei Monaten mit 1.08 bzw. 1.26 Punkten (95%-CI: [0.61; 1.62]; Birks & Harvey, 2006) bzw. nach sechs Monaten mit einer Effektstärke (Cohens d) von -0.48 bzw. -0.51 (95%CI: [-0.30; -0.60]; IQWiG, 2007) im Vergleich zu Placebo angegeben (vgl. McLendon & Doraiswamy, 1999; 3.2.3 Wirksamkeitsnachweise der AChEI).

Tabelle 5.21 Vergleichswerte der MMSE bei placebo- und AChEI-behandelter DAT

Autoren:	Diagnose:	Therapie:	Verfahren:	Intervall:	Baseline (<i>m</i> ± <i>sd</i>):	Follow-up (<i>m</i> ± <i>sd</i>):	Verlauf:
(<i>n</i> _{Donepezil 5} =147; <i>n</i> _{Donepezil 10} =140; <i>n</i> _{Placebo} =142)							
Rogers et al. (1998a)	leicht- bis mittelgradige wDAT & klinische DAT (DSM-III-R)	Donepezil (5 mg/d)	MMSE	12 W	19.39 ± 0.39 (Tab. 4; ITT-LOCF)	k. A.	↑
		vs. Donepezil (10 mg/d)			Differenz Δ: 1.0 ± 0.25		
		vs. Placebo			19.35 ± 0.40 (Tab. 4; ITT-LOCF)	k. A.	↑
					Differenz Δ: 1.3 ± 0.24		
					19.80 ± 0.35 (Tab. 4; ITT-LOCF)	k. A.	→
					Differenz Δ: 0.04 ± 0.25		
(<i>n</i> = 126; <i>Max</i> = 30)							
Santens & Ventura (2003)	leicht- bis mittelgradige wDAT oder mDAT	Donepezil (5–10 mg/d; nur neu eindosierte Gruppe II)	MMSE	mind. 140 T (5 M)	19.76 ± k. A.	20.34 ± k. A.	→

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (Saß et al., 2001); ITT-LOCF: Intention-To-Treat – Last-Observation-Carried-Forward analysis; k. A.: keine Angabe; m: arithmetisches Mittel; M: Monate; Max: Maximum (optimal erreichbares Ergebnis entsprechend einer unauffälligen / unbeeinträchtigten Leistung); mDAT: mögliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984); mg/d: Milligramm pro Tag; MMSE: Mini-Mental-State-Examination (Folstein et al., 1975); n: Anzahl; sd: Standardabweichung; T: Tage; Tab.: Table (Tabelle); W: Wochen; wDAT: wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984)

→: keine signifikante Veränderung im Vergleich von Baseline- und Follow-up-Untersuchung

↑: signifikante Leistungszunahme im Vergleich von Baseline- und Follow-up-Untersuchung

5.4.2 Befragung der Bezugsperson

Neben der mündlichen Fremdanamnese wurden mit der Bezugsperson des Patienten zur BL- und FU-Untersuchung verschiedene Fremdeinschätzungsinstrumente bearbeitet. Die durchgeführten Interviews und Fragebögen zu behavioralen Auffälligkeiten, zur Alltagsbewältigung und zum prämorbidem Niveau des Patienten (nur zur BL) sowie zur Lebensqualität der Bezugsperson (nur zur FU) werden im Folgenden in dieser Reihenfolge beschrieben.

5.4.2.1 Fremdbeurteilung behavioraler Symptome

Zur Erhebung der Therapieresponse bei Verhaltensauffälligkeiten des Patienten (s. 4.3 Prädiktoren der Therapieresponse; 5.5.3 Analyse von Bedingungen der Therapieresponse) wurden BL-FU-Veränderungen in einem halbstandardisierten Interview mit der Bezugsperson, dem *Neuro-Psychiatrischen Inventar* (NPI), verwendet (Cummings et al., 1994; Cummings, 1997). Das NPI erlaubt die veränderungssensitive Bestimmung von Verhaltensänderungen bzw. akzessorischen psychopathologischen Symptomen von Patienten mit zerebralen Erkrankungen, speziell Demenzpatienten. Das NPI erfasst *Neuauftreten bzw. Veränderungen*, Auftretenshäufigkeit und Schwere von zwölf psychiatrischen Symptomen sowie die daraus resultierende Belastung der Bezugsperson auf einer fünf- bis sechsstufigen Likert-Skala. Es werden Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Erregung, Depression, Angst, Euphorie, Apathie, Enthemmung, Reizbarkeit, abweichendes motorisches Verhalten, nächtliche Verhaltensstörungen und Störungen des Essverhaltens erfragt.

Der Summenwert des NPI berechnet sich aus der Summe der Bereichswerte der ersten zehn Skalen (d. h. dem Produkt von Häufigkeit und Schwere aller neu aufgetretenen Symptome ohne die Skalen der vegetativen Symptome Verhalten in der Nacht und Essverhalten). Der optimal erreichbare Gesamtwert ist jeweils 0 (Maximum von Verhaltensänderungen im NPI = 120).

Der Summenwert der Belastung der Bezugsperson durch die behavioralen Auffälligkeiten berechnet sich aus der Summe der Skalenwerte der Belastung der Bezugsperson (ebenfalls ohne die Skalen der vegetativen Symptome Verhalten in der Nacht und Essverhalten). Günstigerweise werden im Summenwert für die Belastung der Bezugsperson 0 Punkte (keine Belastung) erreicht; die maximale Summe der Belastung der Bezugsperson beträgt 60.

Normwerte einer sektionseigenen Vergleichsgruppe liegen vor. Demnach werden Cut-off-Werte im NPI-Summenwert (10 Skalen) des Patienten bzw. der Belastung der Bezugsperson mit > 3 bzw. > 2 angenommen (vgl. Anhang C). Die Test-Retest-Reliabilität nach drei Wochen ist für die einzelnen Skalen sehr unterschiedlich ($> .50$) und liegt für den NPI-Summenwert nach drei Wochen bei .86 (Cummings et al., 1994).

Bei den gefundenen Phase-III-Studien zu Veränderungen im NPI bei leicht- bis mittelgradiger placebobehandelter DAT waren Verhaltensauffälligkeiten nach drei Monaten konstant (Rockwood et al., 2001), nach fünf Monaten signifikant schlechter (Tariot et al., 2000; s. Tab. 5.22). In der zitierten Meta-Analyse von Birks und Harvey (2006) wird eine Reduktion behavioraler Auffälligkeiten im NPI für Donepezil 10 mg/d im Vergleich zu Placebo nach 24 Wochen von -3.26 Punkten angegeben (95%CI: $[-6.09; -0.43]$). Im Gegensatz dazu stellt das IQWiG (2007) eine Effektstärke (Cohens d) von -0.14 sd (95%CI: $[-0.03; -0.24]$) auf behaviorale Variablen nach 24 Wochen im Vergleich von Donepezil zu Placebo fest, welche 1–2 Punkten im NPI entspricht (s. 3.2.3 Wirksamkeitsnachweise der AChEI).

Tabelle 5.22 Vergleichswerte des NPI bei placebo- und AChEI-behandelter DAT

Autoren:	Diagnose:	Therapie:	Verfahren:	Intervall:	Baseline (<i>m</i> ± <i>sd</i>):	Follow-up (<i>m</i> ± <i>sd</i>):	Verlauf:
(<i>n</i> _{Galantamin} =241; <i>n</i> _{Placebo} =123; <i>Max</i> =120)							
Rockwood et al. (2001)	leicht- bis mittelgradige wDAT	Galantamin (24–36 mg/d) vs. Placebo	NPI (10 Skalen)	3 M	9.2 ± 0.66	k. A. Differenz Δ: -0.3 ± 0.7 (ITT-LOCF)	→
					9.4 ± 1.01	k. A. Differenz Δ: 0.5 ± 0.65 (ITT-LOCF)	→
(<i>n</i> = 126; <i>Max</i> = 120)							
Santens & Ventura (2003)	leicht- bis mittelgradige wDAT oder mDAT	Donepezil (5–10 mg/d; erstmedizierte Gruppe II)	NPI (sonst k. A.)	mind. 140 T (5 M)	12.02 ± k. A.	9.62 ± k. A.	→
(<i>n</i> _{Galantamin8} =129; <i>n</i> _{Galantamin16} =255; <i>n</i> _{Galantamin24} =253; <i>n</i> _{Placebo} =262)							
Tariot et al. (2000)	leicht- bis mittelgradige wDAT	Galantamin (8 mg/d) vs.	NPI (10 Skalen)	5 M	12.9 ± 1.2	k. A.	↓
		Galantamin (16 mg/d) vs.			12.4 ± 0.8	k. A.	→
		Galantamin (24 mg/d) vs.			11.9 ± 0.8	k. A.	→
		Placebo			11.0 ± 0.7	k. A.	↓
					Differenz Δ: 2.3 ± 1.0 (ITT)		
					Differenz Δ: -0.1 ± 0.7 (ITT)		
					Differenz Δ: 0.0 ± 0.8 (ITT)		
					Differenz Δ: 2.0 ± 0.7 (ITT)		

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; ITT-LOCF: Intention-To-Treat – Last-Observation-Carried-Forward analysis; k. A.: keine Angabe; m: arithmetisches Mittel; M: Monate; Max: Maximum (optimal erreichbares Ergebnis entsprechend einer unauffälligen / unbeeinträchtigten Leistung); mDAT: mögliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984); mg/d: Milligramm pro Tag; n: Anzahl; NPI: Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummings, 1997); sd: Standardabweichung; T: Tage; wDAT: wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984)

→: keine signifikante Veränderung im Vergleich von Baseline- und Follow-up-Untersuchung

↓: signifikanter Leistungsabbau im Vergleich von Baseline- und Follow-up-Untersuchung

5.4.2.2 Fremdbeurteilung von Alltagsaktivitäten

Zur Erhebung der Therapiereponse in ADL-Leistungen (vgl. 4.3 Prädiktoren der Therapiereponse; 5.5.3 Analyse der Bedingungen der Therapiereponse), wurde der von der Bezugsperson zur BL und FU ausgefüllte Fragebogen *Activities of Daily Living – International Scale* (ADL-IS; Reisberg et al., 2001) in sektionseigener deutscher Übersetzung benutzt. Die ADL-IS erhebt als Fremdeinschätzungsinstrument auf einer fünfstufigen Likert-Skala Schwierigkeiten des Patienten in folgenden ADL: Konversation, Freizeit, Selbstpflege, Haushalt, Aktivitäten, Medikamenteneinnahme, soziale Funktionen, Telefonieren, Lesen, Organisieren, Mahlzeitenzubereitung, örtliche Orientierung und Auto fahren.

Der ADL-IS-Gesamtwert ist das arithmetische Mittel der Rohpunkte, welcher optimalerweise 0 beträgt (*Maximum* = 4). Eine kleine kognitiv unauffällige deutsche Gruppe erreichte in der ADL-IS im Mittel 0.4 ± 0.4 Punkte (Figure 1; Reisberg et al., 2001).

In einer Literaturrecherche zu existierenden Längsschnittdaten der Einschätzung von Alltagsfunktionen durch Bezugspersonen bei placebo- oder unbehandelten DAT-Patienten wurden keine Untersuchungen mit einem vergleichbaren Messinstrument gefunden. Der funktionale Abbau scheint bei unbehandelter mittelschwerer DAT am schnellsten zu verlaufen (s. 3.1.4.3 Alltagsaktivitäten). In Meta-Analysen werden nach 26 Wochen AChEI-Therapie im Vergleich zu Placebo Effektstärken (Cohens d) von -0.18 bis -0.28 (95%CI: $[-0.10; -0.44]$) bei ADL-Funktionen errechnet (IQWiG, 2007; vgl. 3.2.3 Wirksamkeitsnachweise bei AChEI).

5.4.2.3 Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Bezugsperson

Für die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Bezugsperson wurde zur FU das *General Health Questionnaire* (GHQ-28; Goldberg & Williams, 1988; zit. nach Klai-berg et al., 2004) in deutscher Übersetzung verwendet, das die in den letzten vier Wochen aufgetretenen Veränderungen des psychischen Befindens der (pflegenden) Bezugsperson erfragt. Aufgrund vieler Items, die von den Bezugspersonen als „nicht zutreffend“ beurteilt wurden, konnte das GHQ nicht ausgewertet werden. Stattdessen wurde die Summenskala der Belastung der Bezugsperson durch Verhaltensauffälligkeiten des NPI verwendet (s. 5.4.2.1 Fremdbeurteilung behavioraler Symptome), da behaviorale Symptome die Hauptbelastungsquelle von Angehörigen darstellen (s. 3.1.4.4 Belastung der Bezugsperson).

Während unter Placebo-Behandlung die Belastung der Bezugspersonen durch Verhaltensauffälligkeiten des DAT-Patienten über sechs Monate zunimmt, zeigen AChEI kleine Effekte auf die Belastung der Bezugsperson, beispielsweise im Review von Hagerty Lingler, Martire & Schulz (2005; Cohens $d = 0.18$; 95%CI $[0.04; 0.32]$) oder in der Meta-Analyse des IQWiG (2007; -0.11 sd; vgl. 3.2.4.4 Offene Forschungsfragen; 3.2.3.2.1 Wirksamkeitsstudien bei Galantamin).

5.4.2.4 Erfassung des Abbaus des kognitiven prämorbidem Leistungsniveaus

Die fremdanamnestiche Erfassung von Veränderungen des prämorbidem kognitiven Leistungsniveaus erfolgte zur BL mit dem *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (IQCODE) von Jorm und Jacomb (1989).

Der IQCODE erfragt *Veränderungen* kognitiver Leistungen des Patienten in den letzten zehn Jahren auf einer bidirektionalen fünfstufigen *Likert*-Skala bei einer langjährigen Bezugsperson (Jorm, Broe, Creasy, Sulway, Dent, Fairley et al., 1996), er ist also ein Messinstrument der direkten Veränderungsmessung. Für eine sektionseigene Vergleichsgruppe wurde ein IQCODE-Cut-off-Wert von > 3.38 als Hinweis auf kognitiven Abbau errechnet (vgl. Wolf, Kubatschek, Henry, Harth, Ebert & Wallesch, 2009; Anhang C).

5.4.3 Beurteilungen des Untersuchers

Die Einschätzungen, welche durch die Neuropsychologin zur BL anhand von Diagnosekriterien nach ICD-10 (Dilling et al., 2004) und NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984) zu treffen waren, sind bereits in Abschnitt 3.1.3 dargestellt worden. Hier werden noch die verwendeten Beurteilerskalen zur Abschätzung des Schweregrads der kognitiven und alltagsrelevanten Beeinträchtigungen sowie der vaskulären Mitbeteiligung beschrieben.

5.4.3.1 Fremdbeurteilung der Schwere kognitiver Defizite

Das *Clinical Dementia Rating* (CDR; Hughes et al., 2004), erfasst die Schwere kognitiver Beeinträchtigungen auf fünf Stufen (0 = keine Demenz bis 5 = terminale Demenz) in sechs kognitiven Bereichen (Gedächtnis; Orientierung; Urteilsfähigkeit; soziale Teilhabe; häusliche Leistungen; Selbstpflege). Es wurde an normal-gesunden Probanden und leicht dementen Patienten normiert; Angaben zur Test-Retest-Reliabilität liegen nicht vor (Hughes et al., 2004).

Das CDR wurde in der vorliegenden Studie in sektionseigener deutscher Übersetzung zur Einschätzung des Demenzschweregrads (nach den Regeln von Morris, 1993) verwendet. Dazu wurden von der beurteilenden Neuropsychologin die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung, Anamnese und Fremdanamnese herangezogen.

5.4.3.2 Fremdbeurteilung der Schwere alltagsrelevanter Defizite

Das *Functional Assessment Staging* (FAST) aus den Reisberg-Skalen (Reisberg et al., 1982; deutsch von Ihl & Fröhlich, 1991) dient der Beurteilung von ADL-Leistungen, welche in sieben Guttman-skalierte Stadien (1 = normale ADL-Bewältigung bis 7 = schwergradige ADL-Beeinträchtigungen) eingeteilt werden. Die Test-Retest-Reliabilität beträgt .92 (Oremus, Perrault, Demers & Wolfson, 2000).

Das FAST wurde in der vorliegenden Studie verwendet, um in Ergänzung zum CDR unter Zuhilfenahme von Angaben aus Anamnese und Fremdanamnese eine Einschätzung des Schweregrads von Beeinträchtigungen in ADL-Funktionen zu ermöglichen.

5.4.3.3 Fremdbeurteilung des Ausmaßes ischämischer Veränderungen

Die *Hachinski-Ischämie-Skala* (HIS; Hachinski et al., 1975) soll als Rating-Skala mit 13 Ja-Nein-Fragen zu Risikofaktoren und Symptomen ischämischer Ereignisse eine degenerative Demenz von einer Multiinfarkt-Demenz abgrenzen. Dies wurde vom Autor inzwischen jedoch zurückgezogen. Bei Fehlen vaskulärer Faktoren werden 0 Punkte (*Maximum* = 18 Punkte) vergeben.

Die HIS wurde in der vorliegenden Dissertation für die Abschätzung des Ausmaßes ischämischer Veränderungen und der vaskulären Mitbeteiligung verwendet.

5.5 Statistische Analysen

Vor der Diagnosestellung und der eigentlichen Datenanalyse wurden die Ergebnisse der einzelnen neuropsychologischen Untersuchungsverfahren anhand verschiedener Vergleichsgruppen oder Normstichproben interpretiert; dabei wurde meist der jeweilige Skalenwert in Prozentrang- (PR) oder Standardwerte (z. B. Alterswertpunkte: AWP oder z-Werte: z) transformiert. Von einer beeinträchtigten Leistung wird in Anlehnung an Strauss et al. (2006) und Lezak et al. (2004) ab einem Cut-off-Wert der Standardnormalverteilung von $z < -1.39$ (entsprechend $PR < 10$ bzw. $AWP < 6$) ausgegangen. In Tabelle 5.23 sind die korrespondierenden Rohwerte der erhobenen neuropsychologischen Leistungen für diese Cut-off-Werte aufgeführt. Dabei wurde je nach Verteilung der Rohwerte in der Vergleichsgruppe der dem Cut-off-Wert jeweils nächstgelegene Rohwert gewählt, so dass in Einzelfällen Abweichungen von den Cut-off-Werten resultieren.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 15.0 anhand der Vorschläge zur Testauswahl von Vorberg und Blankenberger (1999). Trotz der Prüfung einer Vielzahl von Variablen (vgl. 4 Fragestellung) wurde wegen der z. T. bereits vorhandenen Studien zu Teilbereichen neuropsychologischer Leistungen unter AChEI-Erstmedikation bei DAT (s. 3.2.3 Wirksamkeitsnachweise der AChEI) ein Signifikanzniveau von $\alpha = .05$ gewählt. Bei mehrfachen Hypothesentestungen wurde eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt, beispielsweise bei Fragestellung 4.2 zu Zusammenhängen von Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation. Jedoch wurde für die Signifikanztestung der neuropsychologischen Veränderungen unter AChEI-Medikation (Fragestellung 4.1) nur eine einfache Bonferroni-Korrektur für die Analyse der Gesamtgruppe, die Analyse nach Demenzschweregrad und die Analyse der zur BL beeinträchtigten bzw. nicht beeinträchtigten Patienten verwendet, da zu den Veränderungen in einzelnen neuropsychologischen Variablen spezifische Veränderungshypothesen abgeleitet wurden (vgl. 4 Fragestellung). Zudem wurde für die meisten neuropsychologischen Bereiche jeweils nur ein Parameter zur Signifikanztestung ausgewählt (s. 5.4 Eingesetzte Messinstrumente). In den folgenden Unterabschnitten werden die statistischen Analysen spezifiziert.

Aufgrund der hinter dem optimalen Stichprobenumfang zurückbleibenden Patientengruppe von nur 69 Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher DAT (s. 5.2.3 Patientenselektion) wurden nach den Vorschlägen von Cohen (1994) sowie Cortina und Dunlap (1997) für die durchgeführten statistischen Tests jeweils Power (unter Annahme eines Signifikanzniveaus von .05) bzw. Effektgrößen oder Konfidenzintervalle (unter Annahme eines Signifikanzniveaus von .05 und einer Power von .80) angegeben. Die Effektstärke- und Power-Analysen wurden mit G*-Power 3 (Faul, Erdfelder, Lang & Buchner, 2007) durchgeführt. Die Interpretation der Effektgrößen folgte dem Vorschlag von Cohen (1994; s. auch Bortz & Döring, 2006).

Tabelle 5.23 Cut-off-Werte der neuropsychologischen Variablen

Neuropsychologischer Bereich:	beeinträchtigt ab Cut-off-...		Vergleichswerte:		Quelle:
	Rohwert	Standardwert	$m \pm sd$	n	
Sprachverständnis F (TT; Min = 0 Fehler)	ca. > 6	PR > 91	altersabhängig	363	Huber et al. (1983; Tab. IV)
Konfrontationsbenennen R (mBNT; Max = 15 Rohpunkte)	< 13	$z < -0.9$	14.0 ± 1.1	617	Thalmann et al. (1997; Tab. A)
Leseprüfung R (Max = 18 Rohpunkte)	< 17.0	PR < 2	17.88 ± 0.24	46	eigene Gruppe (s. Anhang C.1)
Schreibprüfung R (Max = 20 Rohpunkte)	< 18.0	PR < 8	19.01 ± 0.88		
Rechenprüfung R (Max = 16 Rohpunkte)	< 12.0	PR < 10	14.95 ± 1.38	20	eigene Gruppe (s. Anhang C.4)
Visuell-perzeptive Testmappe R (Max = 31 Rohpunkte)	< 28	-	-	-	(s. Anhang C)
Visuokonstruktion Haus R (Max = 23 Rohpunkte)	< 18	$z < -1,4$	20.83 ± 2.04	48	eigene Gruppe (s. Anhang C.2)
Visuokonstruktion Uhr R (Max = 14 Rohpunkte)	< 10	$z < -1,6$	12.42 ± 1.56		
Ideomotorische Praxie R (Max = 38 Rohpunkte)	< 35.0	PR < 11	36.92 ± 1.16	19	eigene Gruppe (s. Anhang C.4)
Ideatorische Praxie R (Max = 10 Rohpunkte)	< 7	PR < 10	9.47 ± 1.12		
Einfach-Reaktionszeiten md (AL ohne Warnton; Min = 0.18 s)	ca. > 0.35			599	
Reaktionszeit-Stabilitäten sd (AL ohne Warnton; Min = 0.02 s)	ca. > 0.10	PR < 10	altersabhängig		Zimmermann & Fimm (2002; Tab. N3)
Wahl-Reaktionszeiten md (GO 1 aus 2; Min = 0.25 s)	ca. > 0.59			437	
Reiz-Reaktions-Selektion F (GO 1 aus 2; Min = 0 Fehler)	ca. > 5				
Zahlenspanne vorwärts (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)	ca. < 5	PR < 15	altersabhängig	30	Härting et al. (2000; Tab. C-3 Altersgruppe 65-74 Jahre)
Zahlenspanne rückwärts (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)	ca. < 4	PR < 13			
Corsi-Blockspanne (Blockspanne; Max = 9)	< 5	PR < 60	keine Angaben	213	(Schellig, 1997)
Mittlere verbale Lernleistung R (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)	< 6.0	$z < -1.3$	7.44 ± 1.12		
Verbaler Spätabruf R (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)	< 4	$z < -1.6$	6.95 ± 1.87	40	eigene Gruppe (vgl. Eisfeld, 2005)
Verbale Rekognition F (mVLMT; Max = 0 Fehler)	> 2	$z < -1.9$	0.40 ± 0.84		
Nonverbale Rekognition R (mRMT; Max = 25 Rohpunkte)	< 19	PR < 15	22.31 ± 2.44	50	eigene Gruppe (s. Anhang C.3)
Autobiografisches Altgedächtnis R (Max = 12 Rohpunkte)	< 11.0	PR < 12	11.76 ± 0.54	43	eigene Gruppe (s. Anhang C.2)
Semantisches Altgedächtnis R (Max = 32 Rohpunkte)	< 27.0	$z < -1.3$	30.07 ± 2.33		
Semantisches Wissen F (BOSU; Min = 0 Fehler)	> 6	-	keine Angaben	72	Glinde mann et al. (2002)
Formallexikalische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 30 Rohpunkte)	ca. < 5	PR < 10	altersabhängig	565-566	Aschenbrenner et al. (2000; S. 53, 55, 68-72)
Semantische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 40 Rohpunkte)	ca. < 9	PR < 11		566-634	
Luria Repetitive Patterns F% (Min = 0% Fehler)	> 20.0	PR < 10	4.68 ± 7.62	20	eigene Gruppe (s. Anhang C.4)
Verbale Konzeptbildung R (GF; Max = 32 Rohpunkte)	ca. < 13	AWP < 6	altersabhängig	> 55 Jahre: 600	Tewes (1991; Tab. 17: 65-69)
Nonverbale Konzeptbildung R (WT; Max = 15 Rohpunkte)	ca. < 9	$z < -1.4$	alters- & geschlechtsabhängig	205	Laiacona et al. (2000; Tab. 6)
Planung Lösungszeit (LT-G; Min = ca. 20 s)	ca. > 118	PR < 11	altersabhängig	522	Oswald et al. (1999; Tab. 2.8)

AL: Alertness (Zimmermann & Fimm, 2002); AWP: Alterswertpunkt (Standardwert); BOSU: Bogenhausener Semantik Untersuchung (Glinde mann et al., 2002); F: Fehler / Falsch-Positive; GF: Gemeinsamkeiten Finden (Tewes, 1991); GO: GoNogo (Zimmermann & Fimm, 2002); LT-G: Labyrinth-Test G (Oswald & Fleischmann, 1999); m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; mBNT: modifizierter Boston-Naming-Test (Thalmann & Monsch, 1997); md: Median; Min: Minimum; mRMT: modifizierter Recognition Memory Test (Warrington, 1984); mVLMT: modifizierter Lern- und Merkfähigkeitstest (Helmstaedter et al., 2001); n: Anzahl; PR: Prozentrang; R: Richtige; RWT: Regensburger Wortflüssigkeits-Test (Aschenbrenner et al., 2000); s: Sekunden; sd: Standardabweichung; Tab.: Tabelle; TT: Token-Test (Huber et al., 1983); WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised (Härting et al., 2000); WT: Weigl-Test (Laiacona et al., 2000); z: z-Wert (Standardwert)

5.5.1 Analyse von Veränderungen in neuropsychologischen Variablen

Zur Beantwortung der ersten Fragestellung, „*Welche Veränderungen zeigen sich in spezifischen neuropsychologischen Leistungen bei leicht- bis mittelgradig beeinträchtigten DAT-Patienten unter AChEI-Erstmedikation?*“ (vgl. 4.1 *Neuropsychologische Veränderungen*), wurden intraindividuelle Unterschiede der Rohwerte unter Beachtung beeinträchtigter vs. nicht beeinträchtigter Funktionen und der Demenzschwere zwischen BL- und FU-Untersuchung in neuropsychologischen Einzelparametern quantifiziert.

Die Unterscheidung beeinträchtigter und unbeeinträchtigter neuropsychologischer Leistungen zur BL erfolgte unter Zuhilfenahme von Cut-off-Werten vergleichbarer normal-gesunder KG (s. Tab. 5.23). Die Demenzschwere wurde mittels CDR zur BL (Hughes et al., 2004; vgl. 5.4.3.1 *Fremdbeurteilung der Schwere kognitiver Defizite*) festgestellt: Patienten mit CDR 1 wurden der Gruppe mit leichter Demenz und Patienten mit CDR 2 der Gruppe mit mittelgradiger Demenz zugeordnet.

Die Rohwert-Veränderungen werden immer als Differenz zwischen BL- und FU-Untersuchung in der Form „FU – BL“ angegeben. Mit Ausnahme von neuropsychologischen Leistungen in TT, TAP-AL und TAP-GO, BOSU, Luria Repetitive Patterns und LT-G bedeuten demnach *positive Differenzen* zwischen FU und BL eine *positive Rohwert-Veränderung* (d. h. in Richtung Verbesserung) und *negative Differenzen* zwischen FU und BL eine *negative Rohwert-Veränderung* (d. h. in Richtung Verschlechterung) unter AChEI-Therapie. Für TT, TAP-AL und TAP-GO, BOSU, Luria Repetitive Patterns und LT-G gilt entsprechend eine negative Differenz als positive Rohwertveränderung zwischen FU und BL und umgekehrt (diese werden in Tabellen kursiv und das Vorzeichen der BL-FU-Differenz in Klammern gedruckt, um zu verdeutlichen, dass Interpretation der Veränderung und Vorzeichen gegensätzlich sind).

Die statistische Signifikanztestung erfolgte nach Prüfung der Testvoraussetzungen mit Kruskal-Wallis- bzw. χ^2 -Tests sowie *t*-Tests für abhängige bzw. unabhängige Stichproben. Außerdem wurden parametrische Pearson- bzw. nicht-parametrische Spearman-Korrelationen berechnet. Um einen Nachteil des realisierten Ein-Gruppen-Prä-Posttest-Designs zu kompensieren (s. 5.1.2.3 *Kompensation der Nachteile des Studiendesigns*), werden die BL-FU-Veränderungen in dieser Dissertation mit placebo- oder unbehandelten leicht- bis mittelgradig beeinträchtigten DAT-Patienten anderer Studien i. S. „historischer KG“ verglichen (s. 5.4 *Eingesetzte Messinstrumente*) und die jeweiligen Effektgrößen (Bortz & Döring, 2006) nach der Interpretation von Cohen (1994) angegeben (für Mittelwerts-Differenzen: kleiner Effekt ab $d \geq 0.2$; mittlerer Effekt ab $d \geq 0.5$; großer Effekt ab $d \geq 0.8$). Weiterhin wird neben der statistischen auch die klinische Signifikanz der Veränderungen in neuropsychologischen Variablen unter AChEI-Erstmedikation mittels Good-Enough-Prinzip (Bortz & Döring, 2006) berichtet (vgl. 5.1.2.3 *Kompensation der Nachteile des Studiendesigns*). Dabei wird die Alternativhypothese

einer Veränderung nur angenommen, wenn ein Mindesteffekt nachgewiesen werden konnte, da ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis auch Untersuchungsfehler im Design, der Operationalisierung der Variablen oder zu kleine Stichproben implizieren kann. Der Mindesteffekt muss nach empirischen Gesichtspunkten „gut genug“ (d. h. theoriekonform oder klinisch relevant) sein. Da die in Meta-Analysen gefundenen mittelgroßen AChEI-Effekte auf den kognitiven Bereich nach sechs Monaten hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz umstritten sind (s. 3.2.4.4 Offene Forschungsfragen), jedoch auch bei unbehandeltem Verlauf ein kognitiver Abbau in der Größe eines mittelgroßen Effekts von 0.73 (ADAS-cog; Stern et al., 1994) beobachtet wurde (vgl. 3.1.3.1 Neuropsychologische Symptome im Verlauf), wurde ein mittlerer Effekt von 0.5 sd als Mindesteffekt in neuropsychologischen BL-FU-Veränderungen angenommen (vgl. 5.4.1.9 Screening kognitiver Funktionen), ab dem von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen wird.

5.5.2 Analyse von Assoziationen zwischen Veränderungen

Die zweite Fragestellung, „*Wie sind neuropsychologische Veränderungen mit behavioralen Symptomen, Alltagsfunktionen und der Lebensqualität der (pflegenden) Bezugsperson bei leicht- bis mittelgradiger DAT unter AChEI-Erstmedikation assoziiert?*“ (s. 4.2 Assoziationen von Veränderungen), wurde wie folgt bearbeitet: Aufgrund der bisher mangelhaften Datenlage wurden Bonferroni-korrigierte *explorative* Korrelationsanalysen zwischen den intraindividuellen neuropsychologischen BL-FU-Veränderungswerten und behavioralen, alltagsrelevanten Variablen sowie der Belastung der Bezugsperson durchgeführt. Nach Prüfung der Verfahrensvoraussetzungen wurden dazu Spearman-Korrelationen berechnet. Die Interpretation der Effektgrößen folgt den Vorschlägen von Cohen (1994), der bei Korrelationen unabhängiger Messungen ab 0.1 kleine, ab 0.3 mittlere und ab 0.5 große Effekte annimmt.

5.5.3 Analyse von Bedingungen der Therapieresponse

Zur Beantwortung der dritten Fragestellung, „*Welche Merkmale von leicht- bis mittelgradigen DAT-Patienten unter AChEI-Erstmedikation prädictieren eine positive Therapieresponse?*“ (s. 4.3 Prädiktoren der Therapieresponse), musste in mehreren Schritten vorgegangen werden: Nach der A-priori-Definition von klinisch relevanten Therapieerfolgskriterien für intraindividuelle kognitive, behaviorale und alltagsrelevante Effekte der AChEI-Erstmedikation sowie Effekte auf die Belastung der (pflegenden) Bezugsperson wurden die DAT-Patienten anhand dieser Kriterien in Responder und Nonresponder eingeteilt und dann hinsichtlich relevanter differenzierender Merkmale analysiert (s. dazu folgende Abschnitte).

Die Untersuchung der Therapieresponse erfolgte anhand vor Datenauswertung festgelegter Kriterien. In Anlehnung an Stern et al. (1993) wurden als Messinstrumente der Therapieresponse bei AChEI-Erstmedikation die Kognition (MMSE-Summenwert), behaviorale Auffälligkeiten (10-Skalen-Summenwert NPI), alltagsrelevante Funktionen (ADL-IS-Mittelwert) und die Belastung der Bezugsperson (10-Skalen-Summenwert der Belastung des Angehörigen im NPI) ausgewählt. Diese Ergebnisvariablen werden auch von verschiedenen medizinischen Gesellschaften für DAT-Medikamentenstudien empfohlen (APA, 2001; Lasek et al., 2004; vgl. 3.2.2 Besonderheiten Klinischer Studien bei DAT). Obwohl genügend Untersuchungen zum Einfluss von AChEI auf die Ergebnisse im MMSE und NPI vorhanden sind (s. 3.2.3 Wirksamkeitsnachweise der AChEI), erschien eine nochmalige Analyse zur genaueren Abschätzung der Therapieresponse und besonderer Merkmale von AChEI-Therapierespondern interessant. Auf eine Indexbildung anhand der neuropsychologischen Einzelparameter für die neuropsychologische Therapieresponse wurde verzichtet, da verschiedene neuropsychologische Bereiche je nach Anzahl der erhobenen Variablen mit unterschiedlichem Gewicht in diesen Index eingeflossen wären und theoretische Erkenntnisse zur Gewichtung fehlen. Es wurden jedoch im Gruppendurchschnitt mittelgroße BL-FU-Veränderungen in einzelnen neuropsychologischen Variablen hinsichtlich möglicher Prädiktoren untersucht.

Die Einteilung in Responder und Nonresponder wurde vor Datenauswertung wie folgt festgelegt: In den meisten Untersuchungen wird auch ein Stillstand der Krankheitsprogression bei DAT aufgrund ihres stetig progredienten Charakters als Therapieresponse angesehen (Cummings, 2004; Lasek et al., 2004; vgl. 3.2 AChEI bei DAT). Es muss jedoch angemerkt werden, dass auch bei unbehandeltem Verlauf eine zeitweise fehlende Symptomprogression insbesondere bei leichtgradiger DAT, vorkommen kann (Haxby et al., 1992; Holmes & Lovestone, 2003; Piccini et al., 1995; Pollman et al., 1992; Rubin et al., 1989; vgl. 3.1.3.1 Neuropsychologische Symptome im Verlauf). Außerdem sind in den ersten Monaten unter AChEI-Erstmedikation intraindividuell kognitive Verbesserungen, manchmal auch leichtgradige behaviorale und alltagspraktische Besserungen zu verzeichnen (Geldmacher et al., 2006; Potkin, 2002). Da in der vorliegenden Untersuchung eine Placebo-Gruppe zur Kontrolle möglicher Effekte des natürlichen Verlaufs der DAT fehlt, musste bezüglich der Wahl von Responderkriterien besondere Vorsicht gelten. Eindeutige AChEI-Eindosierungseffekte lassen sich nur bei einer Verbesserung der entsprechenden Leistung im Prä-Posttest-Vergleich annehmen. Eine unveränderte Leistung kann hingegen sowohl auf einen möglichen Symptomstillstand im natürlichen Verlauf der DAT als auch auf Medikamenten-Effekte zurückzuführen sein, so dass eine eindeutige Entscheidung in diesem Fall nicht möglich ist. Demgegenüber kann eine Verschlechterung nach kurzer Zeit der AChEI-Eindosierung am ehesten auf geringe oder fehlende AChEI-Effekte zurückzuführen sein. Um diesen methodischen Überlegungen Rechnung zu tragen, wurde eine Einteilung der einzelnen DAT-Patienten in Responder, Nonresponder und Unveränderte vorgenommen (s. Tab. 5.24):

Als Kriterium der Therapieresponse wurden für die MMSE statistisch reliable BL-FU-Veränderungen von mindestens 2 Punkten oder mehr festgelegt (Clarke, 2004; Doody et al., 2001b; Tombaugh, 2005; s. 5.4.1.9 Screening kognitiver Funktionen). Für das NPI wurde eine Verhaltensänderung von höchstens –2 Punkten oder weniger angenommen, was dem Mittel zwischen den errechneten Effekten von Birks und Harvey (2006) von –1-2 Punkten und dem IQWiG (2007) von –3.26 Punkten entspricht (s. 5.4.2.1 Fremdbeurteilung behavioraler Symptome). Für eine Therapieresponse in der ADL-IS wurden entsprechend den Meta-Analysen BL-FU-Differenzen von $< -0.18-0.28\ sd$ erwartet, was höchstens Veränderungen von –0.20 im ADL-IS-Mittelwert oder weniger entspricht (vgl. Reisberg et al., 2001 Figure 1, Germany; 5.4.2.2 Fremdbeurteilung von Alltagsaktivitäten). Für Veränderungen der Belastung der Bezugsperson sollte gemäß den errechneten Effektstärken aus Reviews und Meta-Analysen (Hagerty Lingler et al., 2005; IQWiG, 2007) eine Veränderung von $< -0.11-0.18\ sd$ im NPI-Summenwert der Belastung der Bezugsperson angenommen werden. Um die BL-FU-Differenzen nicht zu gering ausfallen zu lassen und somit erhöhte Fehlerwahrscheinlichkeiten durch Zufallsschwankungen in Kauf zu nehmen, wurden BL-FU-Veränderungen von höchstens –2 Punkten oder weniger im NPI-Belastung der Bezugsperson festgelegt (vgl. 5.4.2.3 Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Bezugsperson; Anhang C). Nach der Einteilung in Responder, Unveränderte und Nonresponder wurden die Unterschiede zwischen den Gruppen in Anlehnung an Stern et al. (1993) hinsichtlich demografischer, kognitiver, behavioraler und alltagsrelevanter Funktionen mittels einfaktorieller Varianzanalysen (ANOVA) bzw. Kruskal-Wallis-*H*- oder *k x m*-Chi-Quadrat-Tests analysiert. Außerdem wurden die Therapieresponse-Gruppen unter Hinzunahme neuropsychologischer Veränderungen mit mindestens mittelgroßen Effekten hinsichtlich möglicher Prädiktoren der Therapieresponse durch demografische, kognitive, behaviorale und alltagsrelevante Funktionen mittels linearer bzw. ordinaler Regressionsanalysen untersucht. Bei Varianzanalysen spricht man ab 0.10 von einem kleinen, ab 0.25 von einem mittleren und ab 0.40 von einem großen Effekt (Cohen, 1994).

Tabelle 5.24 Kriterien der Therapieresponse unter AChEI-Erstmedikation

Bereich:	Messinstrument:	Therapieerfolgskriterium (FU – BL):		
		Responder	Unveränderter	Nonresponder
Kognition:	MMSE-Summenwert	≥ 2	$-2 < FU - BL < 2$	≤ -2
Verhalten:	NPI-Summenwert (10 Skalen)	≤ -2	$-2 < FU - BL < 2$	≥ 2
Alltagsaktivitäten:	ADL-IS-Mittelwert	≤ -0.20	$-0.20 < FU - BL < 0.20$	≥ 0.20
Belastung der Bezugsperson:	NPI-Summenwert (10 Skalen) Belastung der Bezugsperson	≤ -2	$-2 < FU - BL < 2$	≥ 2

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; ADL-IS: Activities of Daily Living – International Scale (Reisberg et al., 2001); BL: Baseline; FU: Follow-Up; MMSE: Mini-Mental-State-Examination (Folstein, 1975); NPI: Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummings, 1997)

6 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden zunächst demografische und klinische Merkmale der in der vorliegenden Arbeit analysierten Patienten mit wahrscheinlicher oder möglicher DAT, die auf AChEI eindosiert werden sollten, vorgestellt (6.1 Beschreibung der analysierten Patientengruppe). Danach werden die Forschungsfragen in chronologischer Reihenfolge untersucht (s. 4 Fragestellung): Zunächst erfolgt eine differenzierte Analyse von Veränderungen neuropsychologischer Leistungen unter AChEI-Erstmedikation (6.2 Veränderungen bei AChEI-Medikation). Danach werden Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen Veränderungen und behavioralen sowie alltagspraktischen Leistungen und der Belastung der Bezugsperson unter AChEI-Gabe untersucht (6.3 Variablen-Korrelationen unter AChEI). Nach der Responder-Nonresponder-Einteilung sollen zuletzt Merkmale und Prädiktoren der AChEI-Therapie-*response* in kognitiven, behavioralen und alltagsrelevanten Maßen sowie in der Belastung der Bezugsperson identifiziert werden (6.4 Patientenmerkmale bei Therapie-*response*).

6.1 Beschreibung der analysierten Patientengruppe

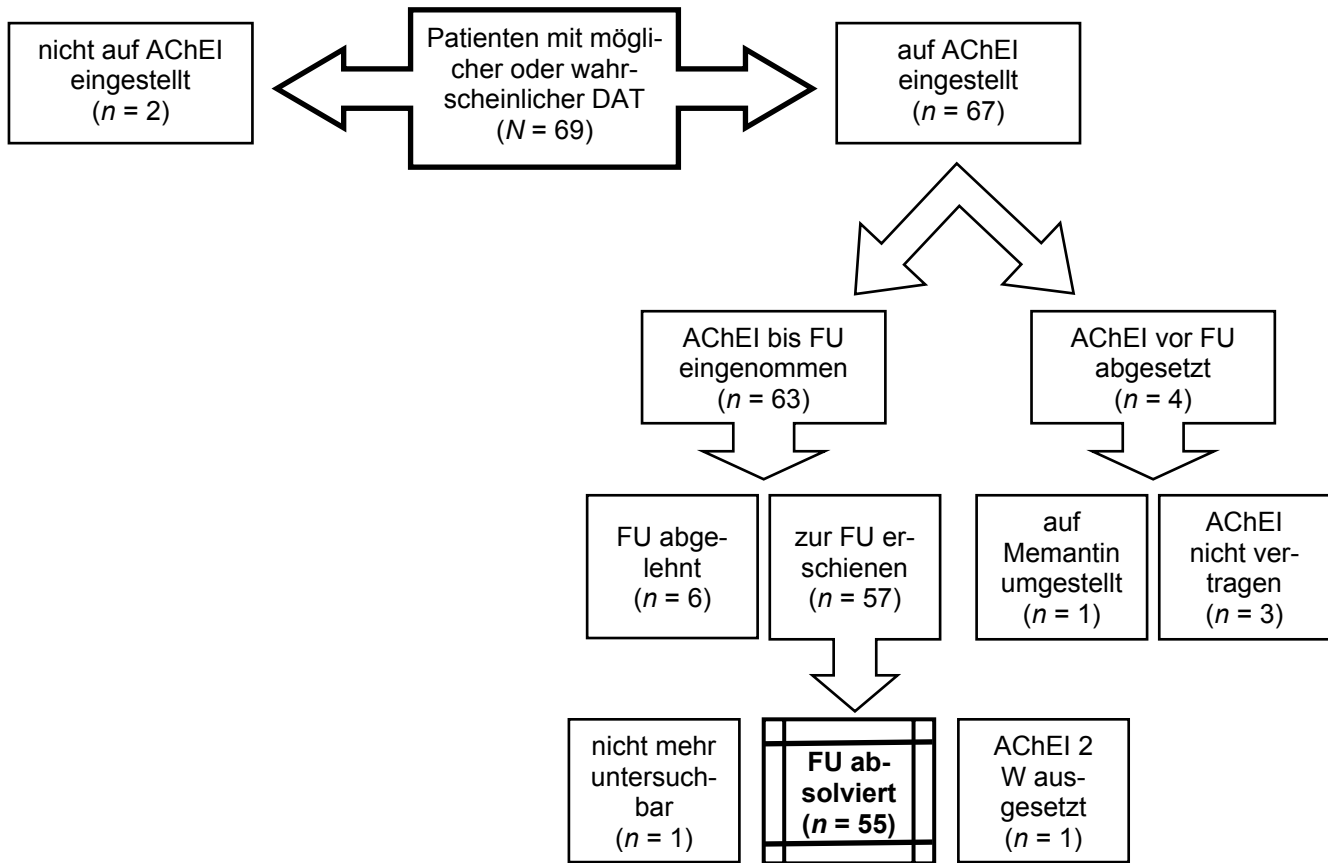
Um die hier ausgewertete Patientengruppe genauer zu charakterisieren, werden die Patientenzahlen im Verlauf (Abschnitt 6.1.1), demografische und klinische Merkmale (Abschnitt 6.1.2) sowie neuropsychologische BL-Werte der DAT-Patienten (Abschnitt 6.1.3) dargestellt.

6.1.1 Patientenfluss

Wie bereits beschrieben erfüllten nur 53 (46%) der ambulant zur Studie angemeldeten Patienten aus neuropsychologischer Sicht die NINCDS-ADRDA-Diagnosekriterien einer möglichen oder wahrscheinlichen DAT bzw. einer Mischdemenz. Deswegen wurden 16 stationäre Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher DAT, welche die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllten, zusätzlich in die Datenanalyse der vorliegenden Dissertation aufgenommen (vgl. 5.2.3 Patientenselektion; Abb. 5.2; Tab. 5.2).

Von diesen 69 Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher DAT wurden zwei Patienten nicht auf einen AChEI eindosiert. Ein Patient wurde wegen der schweren demenziellen Symptomatik nach einigen Wochen auf NMDA-Rezeptorantagonisten (Memantin) umgestellt. Bei drei Patienten wurde der AChEI wegen Unverträglichkeit abgesetzt. Sechs Patienten lehnten eine FU-Untersuchung ab, meist wegen der für sie als zu groß erlebten Anstrengung der Untersuchung. Ein Patient hatte bei FU den AChEI zwei Wochen lang nicht eingenom-

men und ein Patient war wegen starker Symptomprogredienz nicht mehr untersuchbar. Es verblieben also 55 von 69 Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher DAT (80%), die unter ca. viermonatiger AChEI-Therapie analysiert werden konnten (s. Abb. 6.1).



AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; FU: Follow-Up; N: Gesamtzahl; n: Anzahl; W: Wochen

Abbildung 6.1 Patientenfluss bei möglicher oder wahrscheinlicher Demenz vom Alzheimer-Typ

6.1.2 Demografische und klinische Merkmale der analysierten Patienten

Von den 55 Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher DAT, die vom anmeldenden Arzt auf AChEI eingestellt wurden und nach ca. vier Monaten unter AChEI-Therapie zum FU-Termin untersucht werden konnten, waren 73% weiblich. Sie waren durchschnittlich 72 Jahre alt und hatten eine Schulbildung von acht Klassen. Die Mehrheit der Patienten lebte mit dem Ehe- oder Lebenspartner zusammen und war Altersrentner (s. Tab. 6.1 linke Spalte).

Wie in Tabelle 6.1 im Vergleich zwischen linker und rechter Spalte zu sehen ist, unterschieden sich die 14 Patienten, welche aus den im vorigen Abschnitt genannten Gründen nicht oder unmediziert zur FU-Untersuchung erschienen, in den relativen Häufigkeiten nicht signifikant von den DAT-Patienten mit FU-Untersuchung unter AChEI-Therapie (s. Tab. 6.1 rechte Spalte).

Tabelle 6.1 Demografische Merkmale der DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontrolle und ohne AChEI oder AChEI-Therapiekontrolle

		DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontrolle:			DAT-Patienten ohne AChEI / AChEI-Therapiekontrolle:			Unterschiede:
		<i>n</i>	<i>m ± sd</i>	<i>Min; Max</i>	<i>n</i>	<i>m ± sd</i>	<i>Min; Max</i>	<i>Z (p)</i>
Geschlecht:	weiblich	40 (73%)			8 (57%)			$\chi^2 = 1.28$ (<i>df</i> = 1; .26)
	männlich	15 (27%)			6 (43%)			
Alter:	Lebensjahre	55	72.35 ± 8.80	52; 85	14	72.93 ± 6.04	61; 81	-0.05 (.96)
Schulbildung:	Jahre	55	8.62 ± 1.37	6; 12	14	8.21 ± 0.98	6; 10	-0.81 (.42)
Ausbildungsstatus:	keine / abgebrochen	11 (20%)			4 (29%)			-0.92 (.36)
	abgeschlossene Lehre	35 (64%)			9 (64%)			
	Fach- / Hochschulstudium	9 (16%)			1 (7%)			
(Arbeits-)Tätigkeit:	arbeitsfähig / -suchend	5 (9%)			0 (0%)			-0.52 (.61)
	Invalidenrentner	2 (4%)			0 (0%)			
	Früh- / Altersrentner	48 (87%)			14 (100%)			
Familiäres Umfeld:	mit Ehe- / Partner lebend	28 (51%)			8 (57%)			-0.96 (.34)
	bei eigenen Kindern lebend	8 (15%)			0 (0%)			
	allein lebend	17 (31%)			6 (43%)			
	im betreutenWohnen lebend	2 (4%)			0 (0%)			

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; *df*: Freiheitsgrade; *m*: arithmetisches Mittel; *Max*: Maximum; *Min*: Minimum; *n*: Anzahl; *p*: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); *sd*: Standardabweichung; *Z*: Z-Wert (Prüfstatistik des Mann-Whitney-U-Tests außer bei Gruppenunterschieden im Geschlecht (χ^2); aufgrund der kleinen Gruppengröße der DAT-Patienten ohne AChEI oder AChEI-Therapiekontroll-Untersuchung wurden auch bei quantitativen Variablen Rangtests gewählt)

Die *a posteriori* durchgeführte Sensitivitäts-Analyse mit einem Signifikanzniveau von 5% und einer erwünschten Power von 80% wurde mittels *t*-Test für unabhängige Stichproben (Angaben zum Mann-Whitney-*U*- bzw. χ^2 -Test waren nicht verfügbar) geschätzt: Bei Gruppengrößen von 55 bzw. 14 DAT-Patienten wurden bei einem Signifikanzniveau von 5% und einer erwünschten Power von 80% Effekte ab einem *d* von 0.75 entdeckt, also nur große Unterschiede (s. 5.5.1 Analyse von Veränderungen in neuropsychologischen Variablen).

Die DAT-Gruppen mit AChEI- und ohne AChEI bzw. AChEI-Therapiekontrolle zeigten somit keine signifikanten großen Unterschiede in demografischen Variablen (s. Tab. 6.1).

Klinische Merkmale der 55 DAT-Patienten, welche unter ca. viermonatiger AChEI-Therapie nachuntersucht werden konnten, sind in Tabelle 6.2 aufgeführt: Die hier analysierten AChEI-Patienten besaßen einen durchschnittlichen MMSE-Summenwert von 21 und litten alle unter leicht- bis mittelgradigen kognitiven und alltagsrelevanten Beeinträchtigungen (gemessen mit CDR & FAST). Die Bezugspersonen gaben im Mittel deutliche kognitive Verschlechterungen beim Patienten im Vergleich zum prämorbidem Ausgangsniveau (gemessen mittels IQCODE) und Alltagsbeeinträchtigungen (ADL-IS) an. Fremdanamnestisch beschriebene Verhaltensauffälligkeiten (NPI) waren im Vergleich zur Normstichprobe deutlich erhöht; im NPI gaben mehr als 25% Bezugspersonen jedoch keine behavioralen Symptome und keine Belastung durch diese an. Die zerebrovaskuläre Beteiligung am demenziellen Geschehen (HIS) war mit durchschnittlich zwei Punkten gering (vgl. Tab. 6.2 linke Spalte).

Die Art und Schwere der kognitiven, behavioralen und alltagsrelevanten Beeinträchtigungen sowie das Ausmaß der zerebrovaskulären Beteiligung unterschied sich nicht signifikant zwischen den DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontrolle und den DAT-Patienten ohne AChEI oder ohne AChEI-Therapiekontrolle (s. Tab. 6.2 rechte Spalte). Einzig im Schweregrad kognitiver Beeinträchtigungen (gemessen mittels CDR) ergab sich ein Trend ($p = .10$), so dass DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontroll-Untersuchung tendenziell weniger starke kognitive Beeinträchtigungen aufwiesen (s. auch 6.1.3 Neuropsychologische BL-Werte der analysierten Patienten). Eine Signifikanzprüfung der Unterschiede zwischen beiden Gruppen für zerebrale Bildgebungsbefunde ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Vorkommen unauffälliger Befunde, globaler und fokaler Atrophien. Ein Trend zeigte sich hinsichtlich des Vorkommens vaskulärer Enzephalopathien, welche in der Gruppe mit AChEI-Therapiekontrolle tendenziell häufiger waren als in der Gruppe ohne AChEI(-Therapiekontrolle), und umgekehrt für das Vorkommen zerebraler Infarkte (s. Tab. 6.2; bei 2 der 14 Patienten ohne AChEI(-Therapiekontrolle) war keine zerebrale Bildgebung vorhanden).

Die *a posteriori* Sensitivitäts-Analyse mit einem Signifikanzniveau von 5% und einer angenommenen Power von 80% wurde wiederum mittels *t*-Test für unabhängige Stichproben (Angaben zum Mann-Whitney-*U*- bzw. χ^2 -Test nicht verfügbar) geschätzt: Bei Gruppengrößen von mindestens 8 Patienten wurden Effekte ab *d* 0.96, also große Gruppenunterschiede entdeckt.

Tabelle 6.2 Klinische Merkmale der DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontrolle und ohne AChEI oder AChEI-Therapiekontrolle

		DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontrolle:			DAT-Patienten ohne AChEI / AChEI-Therapiekontrolle:			Unterschiede:
		<i>n</i>	<i>m ± sd</i>	<i>Min; Max</i>	<i>n</i>	<i>m ± sd</i>	<i>Min; Max</i>	<i>Z (p)</i>
Kognitives Screening:	MMSE (Max = 30)	55	21.38 ± 4.38	12; 29	14	22.00 ± 3.96	12; 27	-0.47 (.64)
Kognitiver Abbau im Vergleich zu vor 10 Jahren:	IQCODE (Min = 1)	51	3.97 ± 0.45	3.12; 4.96	8	3.88 ± 0.86	2.05; 4.62	-0.32 (.75)
Demenzdiagnose:	wDAT	26 (47%)			6 (43%)			$\chi^2 = 0.09$ (df = 1; .77)
	mDAT	29 (53%)	davon 22 Mischdemenzen		8 (57%)	davon 7 Mischdemenzen		
Bildgebungsbefund (cCT; cMRT; Mehrfachnennungen möglich):	unauffällig	5 (9%)			0 (0%)			$\chi^2 =$ 1.18 (df = 1; .58) 2.33 (df = 1; .13) 0.91 (df = 1; .34) 2.66 (df = 1; .10) 3.31 (df = 1; .10)
	globale Atrophie	33 (60%)			10 (83%)			
	fokale Atrophie	11 (20%)			1 (8%)			
	vaskuläre Enzephalopathie	23 (42%)			2 (17%)			
	zerebrale Infarkte	4 (7%)			3 (25%)			
Zerebrovaskuläre Zeichen:	HIS (Min = 0)	55	2.36 ± 2.72	0; 6	14	2.43 ± 2.95	0; 6	-0.07 (.94)
Schwere alltagsrelevanter Defizite:	FAST (Min = 0)	54	4.20 ± 0.74	3; 6	13	4.46 ± 0.88	3; 6	-0.80 (.42)
Schwere kognitiver Defizite:	CDR (Min = 0)	54	1.27 ± 0.55	1; 2	13	1.54 ± 0.52	1; 2	-1.64 (.10)
Alltagsaktivitäten:	ADL-IS-Mittelwert (Min = 0)	52	1.71 ± 0.95	0.29; 4.56	8	1.22 ± 0.39	1.00; 2.00	-1.19 (.24)
Verhaltensauffälligkeiten:	NPI-Summe 10 Skalen (Min = 0)		5.45 ± 6.91	0; 30		6.10 ± 8.40	0; 26	-0.06 (.95)
	NPI-Summe Belastung der Bezugsperson 10 Skalen (Min = 0)	51	4.00 ± 4.32	0; 15	10	3.40 ± 4.43	0; 14	-0.46 (.65)

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; ADL-IS: Activities of Daily Living – International Scale (Reisberg et al., 2001); cCT: cerebrale Computer-Tomografie; CDR: Clinical Dementia Rating (Hughes et al., 2004); cMRT: cerebrale Magnetresonanztomografie; DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; FAST: Functional Assessment Staging (Ihl & Fröhlich, 1991); HIS: Hachinski-Ischämie-Skala (Hachinski et al., 1975); IQCODE: Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (Jorm & Jacomb, 1989); m: arithmetisches Mittel; mDAT: mögliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984); Max: Maximum; Min: Minimum; MMSE: Mini Mental State Examination (Folstein et al., 1975); n: Anzahl; NPI: Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummings et al., 1994); p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); sd: Standardabweichung; wDAT: wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984); Z: Z-Wert (Prüfstatistik des Mann-Whitney-U-Tests außer bei Unterschieden in wDAT/mDAT und Bildgebungsbefunden (χ^2); aufgrund der kleinen Gruppengröße der DAT-Patienten ohne AChEI oder -Therapiekontroll-Untersuchung wurden auch bei quantitativen Variablen Rangtests gewählt)

Insgesamt lagen somit keine signifikanten großen Gruppenunterschiede hinsichtlich klinischen Merkmale zwischen den DAT-Patienten, welche zur AChEI-Therapiekontroll-Untersuchung erschienen und denen, welche kein AChEI erhielten oder nicht zur AChEI-Therapiekontrolle erschienen, vor (s. Tab. 6.2).

Die häufigsten Begleiterkrankungen bei den DAT-Patienten unter AChEI-Therapie waren Risikofaktoren vaskulärer Erkrankungen (Hypertonie; Hypercholesterinämie), behandelte Herz- und Schilddrüsenerkrankungen. Entsprechend wurden meist Beta-Blocker und Antihypertensiva an zentralnervös aktiver Begleitmedikation eingenommen (vgl. Tab. 6.3). Mögliche Unterschiede in den Begleiterkrankungen und der Begleitmedikation zwischen DAT-Patienten unter AChEI-Therapie und DAT-Patienten ohne AChEI oder Therapiekontrolle wurden aufgrund der weit überwiegend sehr kleinen Zellengrößen nicht statistisch abgesichert. Per Augenschein unterschieden sich die beiden Gruppen wenig in den relativen Häufigkeiten von Begleiterkrankungen und zentralnervös wirksamer Begleitmedikation (vgl. Tab. 6.3).

Tabelle 6.3 Begleiterkrankungen und Begleitmedikation der DAT-Patienten

	DAT mit AChEI-Therapiekontrolle ($n \geq 54$):	DAT ohne AChEI / Therapiekontrolle ($n \geq 13$):	
	<i>n</i>	<i>n</i>	
Häufigste Begleiterkrankungen (Mehrfachnennung möglich):	keine	9 (16%)	1 (7%)
	Hypertonie / -cholesterinämie	29 (53%)	7 (50%)
	Herzerkrankung #	17 (31%)	5 (36%)
	behandelte SD-Erkrankung	11 (20%)	3 (21%)
	Katarakt-Operation	9 (16%)	3 (21%)
	Z. n. nicht-zerebralem Tumor	8 (15%)	0 (0%)
	Diabetes Mellitus II	8 (15%)	4 (29%)
	Schlaganfall in der Vorgeschichte	6 (11%)	2 (14%)
	andere neurologische Erkrankung	12 (22%) ##	3 (21%) ###
Zentralnervös aktive Begleitmedikation (Mehrfachnennung möglich):	keine	5 (9%)	1 (7%)
	Beta-Blocker	27 (49%)	9 (64%)
	Antihypertonicum	14 (25%)	5 (36%)
	Diuretikum	7 (13%)	0 (0%)
	Psychopharmakum	6 (11%)	0 (0%)
	Piracetam	5 (9%)	2 (14%)
	Ginkgo	3 (5%)	1 (7%)
	Antiepileptikum	3 (5%)	1 (7%)
	Gichtmittel	2 (4%)	0 (0%)
	Hypnotikum	1 (2%)	0 (0%)

#: Herzrhythmusstörung, Herzinsuffizienz (WEDER Koronare Herzerkrankung NOCH Herzinfarkt in der Vorgeschichte NOCH Absolute Arrhythmie); ##: Karpaltunnel-Syndrom, Stenose, Schlafapnoe; ###: zerebraler Anfall, Faszikulationen; AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; n: Anzahl; SD: Schilddrüsen-; Z.n.: Zustand nach

Nur in wenigen Fällen erhielten die hier analysierten AChEI-medizierten DAT-Patienten noch andere, für die Dissertation in konstanter Dosierung zugelassene (vgl. 5.2.2 Ausschlusskriterien für die Projektanmeldung) Antidementiva: in fünf Fällen Piracetam und in drei Fällen Ginkgo (s. Tab. 6.3).

6.1.3 Neuropsychologische Baseline-Werte der analysierten Patienten

Die BL-Werte der DAT-Patienten werden für einen ersten Eindruck anhand der Cut-off-Werte aus Tabelle 5.23 beschrieben: Höhere Rohwerte in der Tabelle 6.4 bedeuten in den meisten Fällen kognitiv bessere Leistungen in Richtung der Leistungen normal-gesunder Personen. Ausnahmen, bei denen niedrigere Rohwerte bessere oder normalere Leistungen repräsentieren (TT-Sprachverständnis, TAP-Aufmerksamkeit, semantisches Wissen der BOSU, Luria Repetitive Patterns-Fehler, Planung im LT-G), sind in der Tabelle 6.4 kursiv gedruckt.

Im Vergleich zu den Cut-off-Werten (s. Tab. 5.23) zeigten die DAT-Patienten im Durchschnitt beeinträchtigte neuropsychologische Leistungen zur BL-Diagnostik-Untersuchung in beinahe allen erhobenen Parametern. Im Mittel zur Erstuntersuchung unauffällig stellten sich für die DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontroll-Untersuchung nur Sprachverständnis (TT), ideatorische Praxis, Einfach-Reaktionszeiten und Reiz-Reaktions-Selektion (TAP), verbales KZG (WMS-R), Wortflüssigkeit (RWT), Umstellungsfähigkeit (Luria Repetitive Patterns) und verbale Konzeptbildung (HAWIE-R-GF) dar; relativ knapp unter dem Cut-off-Wert waren Lese- und Rechenleistungen sowie die verbale AG-Leistung (WMS-R; s. Tab. 6.4 linke Spalte).

Zur Kontrolle von Decken- oder Bodeneffekten wurden die Rohwertverteilungen der DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontrolle in den neuropsychologischen Variablen genauer in Augenschein genommen. Dabei wurde von einem relevanten Boden- oder Deckeneffekt ausgegangen, wenn mindestens 25% der DAT-Patienten im entsprechenden neuropsychologischen Verfahren den Minimal- bzw. Maximal-Wert erreichten. Mehr als ein Viertel der DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontroll-Untersuchung erreichten zur BL-Untersuchung den minimal möglichen Wert im Sprachverständnis (TT), was in diesem Fall Hinweise auf wenig Beeinträchtigungen in diesem Verfahren gibt. Ebenfalls beinahe ein Viertel der DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontrolle erzielte in der Umstellungsfähigkeit null Fehler (Luria Repetitive Patterns), was der bestmöglichen Leistung entspricht. Beinahe die Hälfte der DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontrolle besaßen im verbalen Spätabruf (mVLMT) das Minimum von null Punkten, was einem Bodeneffekt i. S. deutlich beeinträchtigter Leistungen entspricht. Mehr als ein Viertel der DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontroll-Untersuchung erreichten zur BL auch den maximal möglichen Wert in der Leseprüfung und ideatorischen Praxis, was ebenfalls auf wenig Beeinträchtigungen in diesen beiden Verfahren i. S. von Deckeneffekten hinweist.

Tab. 6.4 BL-Werte der DAT-Patienten mit AChEI- und ohne AChEI oder AChEI-Therapiekontrolle

Neuropsychologische BL:	mit AChEI-Therapiekontrolle:			ohne AChEI / -Therapiekontrolle:			Unterschied: Z (p)
	n	m ± sd	Min; Max	n	m ± sd	Min; Max	
Sprachverständnis F (TT; Min = 0 Fehler)	53	3.62 ± 5.29	0; 27		4.07 ± 7.17	0; 21	-0.21 (.84)
Konfrontationsbenennen R (mBNT; Max = 15 Rohpunkte)	55	10.58 ± 2.47	4; 15		11.46 ± 2.07	6; 14	-1.18 (.24)
Leseprüfung R (Max = 18 Rohpunkte)	53	16.90 ± 0.96	14; 18	14	16.96 ± 1.03	14.5; 18	-0.24 (.81)
Schreibprüfung R (Max = 20 Rohpunkte)		16.33 ± 3.87	0; 20		16.96 ± 3.07	10; 20	-0.52 (.61)
Rechenprüfung R (Max = 16 Rohpunkte)	52	11.14 ± 3.71	1.5; 16		12.14 ± 2.86	6; 16	-0.67 (.50)
Visuelle Perzeption R (Max = 31 Rohpunkte)	55	24.71 ± 4.58	13; 30.5	14	25.29 ± 3.76	17.5; 29.5	-0.12 (.91)
Visuokonstruktion Haus R (Max = 23 Rohpunkte)	53	16.08 ± 4.93	2; 22	13	16.46 ± 4.93	1; 21	-0.07 (.95)
Visuokonstruktion Uhr R (Max = 14 Rohpunkte)	51	5.59 ± 4.14	0; 12		5.69 ± 4.39	0; 14	-0.10 (.92)
Ideomotorische Praxie R (Max = 38 Rohpunkte)	55	33.65 ± 3.10	24.5; 38	14	32.93 ± 4.35	22.5; 38	-0.37 (.71)
Ideatorische Praxie R (Max = 10 Rohpunkte)	54	7.59 ± 3.01	0; 10		7.83 ± 3.19	0; 10	-0.48 (.63)
Einfach-Reaktionszeiten m (AL ohne Warnton; Min=0.18s)	49	0.29 ± 0.06	0.21; 0.41	13	0.33 ± 0.02	0.19; 0.69	-0.15 (.88)
Reaktionszeit-Stabilitäten sd (AL ohne Warnton; Min=0.02s)		0.09 ± 0.05	0.19; 0.30		0.10 ± 0.07	0.30; 0.23	-0.13 (.90)
Reiz-Reaktions-Selektion m (GO; Min = 0.25 s)	36	0.50 ± 0.11	0.26; 0.91	8	0.47 ± 0.07	0.34; 0.55	-0.65 (.51)
Reiz-Reaktions-Selektion F (GO; Min = 0 Fehler)		3.69 ± 3.26	0; 14		3.00 ± 2.73	0; 8	-0.46 (.65)
Zahlenspanne vorwärts (WMS-R; Max=12 Rohpunkte)	55	5.22 ± 1.54	2; 10	14	4.64 ± 1.50	2; 7	-1.13 (.26)
Zahlenspanne rückwärts (WMS-R; Max=12 Rohpunkte)		3.69 ± 1.39	1; 7	13	4.23 ± 1.88	1; 7	-1.26 (.21)
Corsi-Blockspanne (Blockspanne; Max = 9)	55	3.80 ± 1.06	1; 6	14	3.93 ± 1.49	0; 6	-0.89 (.37)
Mittl. verbale Lernleistung R (mVLMT; Max=10 Rohpunkte)		3.82 ± 1.28	1; 7	14	3.80 ± 1.68	0.50; 5.75	-0.51 (.61)
Verbaler Spätabruf R (mVLMT; Max=10 Rohpunkte)	55	1.04 ± 1.25	0; 5		0.50 ± 0.76	0; 2	-1.43 (.15)
Verbale Rekognition F (mVLMT; Min = 0 Fehler)		5.85 ± 4.58	0; 19	13	6.46 ± 5.08	0; 13	-0.47 (.64)
Nonverbale Rekognition R (mRMT; Max = 25 Rohpunkte)	55	17.93 ± 3.50	12; 22	13	17.62 ± 2.79	13; 22	-0.31 (.76)
Autobiograf. Altgedächtnis R (Max = 12 Rohpunkte)	53	8.06 ± 2.24	2.5; 12	14	7.96 ± 2.34	2.5; 10.5	-0.15 (.88)
Semant. Altgedächtnis R (Max = 32 Rohpunkte)		19.75 ± 4.78	12; 31	11	22.64 ± 4.87	15.5; 31	-1.71 (.09)
Semantisches Wissen F (BOSU; Min = 0 Fehler)	42	5.81 ± 2.62	1; 13	11	4.55 ± 3.01	1; 10	-1.59 (.11)
Formallexikal. Flüssigkeit R (RWT; Max=ca.30 Rohpunkte)	54	6.83 ± 2.86	1; 14	14	6.86 ± 4.38	0; 16	-0.07 (.95)
Semantische Flüssigkeit R (RWT; Max=ca.40 Rohpunkte)		10.57 ± 4.76	2; 22		12.86 ± 5.93	3; 21	-1.45 (.15)
Luria Repetitive Patterns F% (Min = 0% Persev./Stereotyp.)	44	11.43 ± 13.89	0; 67	12	14.38 ± 11.33	0; 31	-1.20 (.23)
Verbale Konzeptbildung R (GF; Max = 32 Rohpunkte)	51	13.82 ± 6.55	2; 26	13	15.77 ± 6.98	4; 27	-1.03 (.30)
Nonverb. Konzeptbildung R (WT; Max = 15 Rohpunkte)	50	7.54 ± 3.22	1; 15	12	8.00 ± 2.73	4; 12	-0.50 (.62)
Planung Lösungszeit (LT-G; Min = ca. 20 s)	46	156.89 ± 92.16	43; 300	11	133.55 ± 84.50	47; 300	-0.64 (.52)

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; AL: Alertness (Zimmermann & Fimm, 2002); BL: Baseline; BOSU: Bogenhausener Semantik-Untersuchung (Glindemann et al., 2002); DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; F: Fehler/Falsch-Positive; GF: Gemeinsamkeiten Finden (Tewes, 1991); GO: GoNogo (Zimmermann & Fimm, 2002); LT-G: Labyrinth-Test (Oswald & Fleischmann, 1999); m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; mBNT: modifizierter Boston Naming Test (Thalman & Monsch, 1997); Min: Minimum; mRMT: modifizierter Recognition Memory Test (Warrington, 1984); mVLMT: modifizierter Lern- & Merkfähigkeitstest (Helmstaedter et al., 2001); n: Anzahl; p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); R: Richtige; RWT: Regensburger Wortflüssigkeits-Test (Aschenbrenner et al., 2000); s: Sekunden; sd: Standardabweichung; TT: Token-Test (Huber et al., 1983); WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised (Härting et al., 2000); WT: Weigl-Test (Laiacona et al., 2000); Z: Z-Wert

Da im Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigungen (CDR) ein Trend ($p = .10$) errechnet wurde (vgl. 6.1.2 Demografische und klinische Merkmale der analysierten Patienten), wurden die einzelnen neuropsychologischen BL-Parameter der DAT-Patienten unter AChEI-Therapie und der DAT-Patienten ohne AChEI oder Therapiekontrolle nochmals einzeln verglichen, um große Unterschiede in neuropsychologischen Variablen zwischen beiden Gruppen auszuschließen (vgl. Tab. 6.4): Für die Kriterien zur Einteilung in Responder und Nonresponder (MMSE, NPI, ADL-IS; s. 5.5.3 Analyse von Bedingungen der Therapieresponse) wurden bereits nicht signifikante Mittelwertsunterschiede ermittelt (s. 6.1.2 Demografische und klinische Merkmale der analysierten Patienten).

Die Prüfungen aller neuropsychologischen BL-Variablen auf Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen mit AChEI-Verlaufskontrolle und ohne AChEI bzw. Therapiekontrolle zeigten kein signifikantes Ergebnis (s. Tab. 6.4). Hinsichtlich des semantischen Altgedächtnisses ergab sich jedoch ein Trend ($p = .09$) zu mehr Beeinträchtigungen der DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontrolle im semantischen Altgedächtnis im Gegensatz zu den DAT-Patienten ohne AChEI oder -Therapiekontrolle. Dass dieses Ergebnis kein Zufallsbefund war (wegen fehlender Bonferroni-Korrektur), bestätigten die Werte im semantischen Wissen (BOSU) und in der semantischen Flüssigkeit (RWT), welche eine ähnliche Tendenz aufwiesen (s. Tab. 6.4 Fettdruck). Im deskriptiven Mittelwertsvergleich des verbalen Spätabrufs im mVLMT war die DAT-Gruppe mit AChEI-Therapiekontroll-Untersuchung im Mittel außerdem besser als die DAT-Gruppe ohne AChEI oder AChEI-Therapiekontrolle (s. Tab. 6.4 Fettdruck).

Die a posteriori durchgeführten Sensitivitäts-Analysen mit einem Signifikanzniveau von 5% und einer angenommenen Power von 80% wurden mittels *t*-Test für unabhängige Stichproben (Angaben zum Mann-Whitney-*U*-Test waren nicht verfügbar) geschätzt: Bei Gruppengrößen von mindestens 33 bzw. 8 DAT-Patienten wurden bei einem Signifikanzniveau von 5% und einer erwünschten Power von 80% Effekte von mindestens $d = 0.99$, also nur große Gruppenunterschiede, entdeckt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich die DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontrolle in den erhobenen demografischen und klinischen Merkmalen nicht signifikant von der DAT-Gruppe ohne AChEI bzw. AChEI-Therapiekontrolle unterscheiden. Trotz tendenziell niedrigeren Werten in der Fremdbeurteilung kognitiver Beeinträchtigungen bei den DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontrolle, schnitten diese nur im Trend in Untersuchungsverfahren zum semantischen Altgedächtnis schlechter ab als die DAT-Gruppe ohne AChEI oder Therapiekontrolle, was sich auch in den Variablen zum semantischen Wissen und zur semantischen Wortflüssigkeit zeigte; im verbalen Spätabruf schnitten die DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontrolle jedoch per Augenschein etwas besser ab. Aufgrund der z. T. kleinen Gruppengrößen konnten jedoch nur große Effekte mit hinreichender Power entdeckt werden. Angesichts der per Augenschein meist kleinen Mittelwertsdifferenzen (s. Tab. 6.4) waren die Unterschiede der beiden DAT-Gruppen wohl eher gering.

6.2 Veränderungen bei Acetylcholinesterase-Inhibitor-Medikation

Zur Beantwortung der ersten Forschungsfrage, „*Welche Veränderungen zeigen sich in spezifischen neuropsychologischen Funktionen bei leicht- bis mittelgradig beeinträchtigten DAT-Patienten unter AChEI-Erstmedikation?*“, wurden die intraindividuellen Prä-Posttest-Veränderungen in neuropsychologischen Funktionen zwischen BL- und FU-Untersuchung untersucht (vgl. 4.1 Neuropsychologische Veränderungen). Nach einer genaueren Beschreibung von Dauer, Art und Dosis der AChEI-Medikation (Abschnitt 6.2.1) werden die neuropsychologischen Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation für die Gesamtgruppe, die zur Erstuntersuchung in bestimmten kognitiven Funktionen unauffälligen bzw. beeinträchtigten DAT-Patienten, den Demenzschweregrad, die Dauer und Dosis der AChEI-Gabe sowie qualitativ für die in der Fremdanamnese angegebenen Veränderungen (Abschnitt 6.2.2) analysiert.

6.2.1 Merkmale der Acetylcholinesterase-Inhibitor-Erstmedikation

Die 55 AChEI-behandelten und nachuntersuchten Patienten mit wahrscheinlicher oder möglicher DAT erhielten im Mittel ca. 16 Wochen ein AChEI, mehrheitlich Donepezil (s. Tab. 6.5). Die DAT-Patienten mit verschiedenen AChEI zeigten keine signifikanten Unterschiede in der AChEI-Dosis, aber in der Eindosierungszeit einen nicht signifikanten Trend bezüglich einer unterschiedlichen Eindosierungsdauer (s. Tab. 6.5 Fettdruck). Beim Vergleich zwischen den drei AChEI war bei Reminyl die Eindosierungsdauer deutlich niedriger (5.26 ± 4.27) und die Aufdosierungsdauer dafür etwas höher (10.05 ± 5.23) als bei den anderen AChEI, so dass die Gesamtzeit der Reminyl-Einnahme (15.14 ± 3.21) insgesamt relativ ähnlich zu den beiden anderen AChEI war (vgl. jeweils mit Tab. 6.5). Auffallend war, dass bei 20–29% der DAT-Patienten das AChEI nicht aufdosiert wurde.

Die von den Bezugspersonen angegebenen unerwünschten AChEI-Wirkungen und Zwischenereignisse waren ebenfalls nicht signifikant zwischen den einzelnen AChEI verschieden (vgl. Tab. 6.6): Die unerwünschten Wirkungen der AChEI waren weit überwiegend zeitlich begrenzt und umfassten v. a. Schwindel, erhöhte Nasensekretion, Müdigkeit und Appetitlosigkeit (s. Tab. 6.6 Legende). In wenigen Fällen (insgesamt 13%) wurde die AChEI-Einnahme vorübergehend wegen unerwünschter Wirkungen pausiert oder das AChEI gewechselt. Besondere Ereignisse zwischen BL- und FU-Untersuchung waren relativ häufig (28%), v. a. kurzzeitige Krankenhaus-Aufenthalte (s. Tab. 6.6).

Die a posteriori durchgeführten Sensitivitäts-Analysen mit einem Signifikanzniveau von 5% und einer angenommenen Power von 80% wurden mittels ANOVA-Omnibus-Test (Angaben

zum Kruskal-Wallis- bzw. χ^2 -Test waren nicht verfügbar) geschätzt: Bei mindestens 49 DAT-Patienten werden dabei Effekte ab 0.45, also große Gruppenunterschiede, entdeckt.

Tabelle 6.5 AChEI-Medikation der DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontrolle

		<i>n</i>	<i>m ± sd</i>	<i>Min; Max</i>	χ^2 (df; <i>p</i>)	
Art des AChEI:	Donepezil (<i>n</i> = 28):	Minimaldosis (5 mg/d)	8 (29%)		0.31 (2; .86)	
		Zieldosis (10 mg/d)	20 (71%)			
	Galantamin (<i>n</i> = 22):	Minimaldosis (8 mg/d)	5 (23%)			
		Zieldosis (16 mg/d #)	17 (77%)			
Rivastigmin (<i>n</i> = 5):	Minimaldosis (3 mg/d)	1 (20%)				
	Zieldosis (4.6–9.5 mg/d)	4 (80%)				
Einnahmedauer:		Eindosierung (W)	49	7.18 ± 5.06	0 ##; 19	5.16 (2; .08)
		Aufdosierung (W)	50	8.42 ± 5.53	0 ###; 18	3.51 (2; .17)
		Gesamt (W)	54	15.65 ± 2.64	11; 22	1.39 (2; .50)

#: abweichend von der Arzneimittelkommission (Lasek et al., 2004) wurde diese Zieldosis angenommen, da eine aktuelle Metaanalyse (IQWiG, 2007) keine Unterschiede in der Wirksamkeit ab dieser Dosis fand; ##: Donepezil wurde einmal nach Angaben der Bezugsperson von Beginn an mit 10 mg/d verabreicht; ###: AChEI wurden zwölfmal nicht aufdosiert; χ^2 : Prüfgröße des Kruskal-Wallis-Tests (außer bei Art des AChEI: Pearson- χ^2 -Test); AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; *m*: arithmetisches Mittel; *Max*: Maximum; mg/d: Milligramm pro Tag; *Min*: Minimum; *n*: Anzahl; *p*: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); *sd*: Standardabweichung; W: Wochen

Zusammenfassend wurden keine großen Unterschiede in Dosierung, unerwünschten Wirkungen und Zwischenereignissen bei den verschiedenen AChEI festgestellt. Bezüglich der Eindosierungszeit zeigte sich ein Trend zu kürzerer Eindosierungsdauer von Reminyl.

Tabelle 6.6 Fremdanamnestisch bemerkte unerwünschte Wirkungen und Zwischenereignisse

		<i>N</i>	<i>n</i>	χ^2 (df; <i>p</i>)	
Unerwünschte AChEI-Wirkungen:	keine		19 (35%)	0.44 (2; .80)	
	vorübergehend	54	20 (37%) #		
	anhaltend		15 (28%) ##		
Zwischenereignisse:	AChEI betreffend	keine	48 (87%)	0.09 (2; .96)	
		wegen UW pausiert	5 (9%)		
	wegen UW umgestellt	2 (4%)			
Zwischenereignisse:	keine		40 (73%)	2.19 (2; .33)	
	Anfall		2 (4%)		
	Sonstiges	Sturz / Unfall	55		4 (7%)
	Krankenhaus-Aufenthalt		7 (13%)		
	depressive Verstimmung		2 (4%)		

#: davon 4 (7%) Schwindel, 3 (6%) erhöhte Nasensekretion, je 2 (4%) Übelkeit / Müdigkeit / Unruhe / Kopfschmerzen, je 1 (2%) Verdauungsprobleme / Magenschmerzen / Nasenbluten / Schwitzen / Appetitlosigkeit; ##: davon je 3 (6%) Müdigkeit / erhöhte Nasensekretion / Appetitlosigkeit, 2 (4%) Verdauungsprobleme, je 1 (2%) Schwindel / Kopfschmerzen / Durchschlafprobleme / Schwitzen / Magenschmerzen; χ^2 : Prüfstatistik des Kruskal-Wallis-Tests; AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; df: Freiheitsgrade; N: Gesamtzahl; n: Anzahl; p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); UW: Unerwünschte Wirkungen

6.2.2 Neuropsychologische Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation

Zur Beantwortung der Frage nach Veränderungen in neuropsychologischen Parametern unter AChEI-Erstmedikation wurden intraindividuelle Veränderungen in den Rohwerten der BL- und FU-Untersuchung von den in Tabelle 5.3 aufgeführten neuropsychologischen Untersuchungsverfahren analysiert (s. 5.4.1 Untersuchung des Patienten). Die Voraussetzung normalverteilter Differenzen für den *t*-Test für abhängige Stichproben (Bortz & Döring, 2006) waren für die untersuchten Variablen in fast allen Fällen erfüllt, so dass dieser für alle neuropsychologischen Variablen verwendet wurde. Ein Verlust der Teststärke war außerdem für den *t*-Test für abhängige Stichproben nicht zu befürchten, da die BL- und FU-Untersuchungen der entsprechenden neuropsychologischen Variablen alle positiv und weit überwiegend hoch ($r = [+ .32; + .93]$) korrelierten (vgl. Tab. 6.8).

Um eine differenzierte Analyse der neuropsychologischen Prä-Posttest-Veränderungen zu ermöglichen, wurden nicht nur die Gesamtgruppe der AChEI-medizierten DAT-Patienten sondern auch Teilgruppen je nach Rohwert zur BL-Untersuchung bzw. je nach Demenzschwere untersucht (vgl. 5.5.1 Analyse von Veränderungen in neuropsychologischen Variablen). Da ein Trend in Richtung unterschiedlicher Eindosierungszeiten bei den verschiedenen AChEI festgestellt werden konnte (s. Tab. 6.5), wurde auch die AChEI-Art und -Dosis als möglicher Einflussfaktor auf die BL-FU-Veränderungen berücksichtigt.

Aufgrund der weiteren Betrachtung der Differenzwerte abhängig vom Ausgangswert und von der Demenzschwere wurde das Signifikanzniveau von .05 Bonferroni-korrigiert auf .017. Die Effektstärken wurden nach der Formel 5.24b aus Bortz (2005) geschätzt. Fehlende Werte wurden nicht ergänzt, da es sich meist nur um ein bis zwei pro neuropsychologischem Test für alle DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontrolle handelte (vgl. *n* der Tab. 6.7 & 6.4 – außer für die TAP) und die daraus entstehenden Schätzfehler somit als vernachlässigbar eingestuft werden konnten. Bei fehlendem Messwert wurde der betreffende Fall für das entsprechende neuropsychologische Verfahren aus der Datenanalyse ausgeschlossen.

Positive Veränderungen zwischen BL- und FU-Untersuchung bedeuten meist Tendenzen in Richtung Verbesserung unter AChEI-Erstmedikation und negative Veränderungen meist tendenzielle Verschlechterungen der betreffenden neuropsychologischen Funktion. Aufgrund der umgekehrten Polung gilt dies nicht für die Differenzwerte der Tests TT, TAP, BOSU; mVLMT Rekognition Fehler, Luria Repetitive Patterns und LT-G: Hier bedeuten umgekehrt positive Veränderungen tendenzielle Verschlechterungen und negative Veränderungen tendenzielle Verbesserungen unter AChEI-Erstmedikation im entsprechenden neuropsychologischen Verfahren; diese sind in den Tabellen zur Kennzeichnung kursiv und die Vorzeichen der Veränderungen in Klammern gedruckt.

6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe

Für die Gesamtgruppe der 55 AChEI-medizierten und unter ca. viermonatiger AChEI-Erstmedikation nachuntersuchten DAT-Patienten war einzig die verbale KZG-Leistung (WMS-R) signifikant verschlechtert ($p < .017$ Bonferroni-korrigiert). Im Trend ($p < .034$ Bonferroni-korrigiert) verbessert stellte sich die verbale Lernleistung (mVLMT) und die Sorgfaltsleistung in der Reiz-Reaktions-Selektion (TAP-GO Fehler) dar (vgl. Tab. 6.7 Fettdruck). Eine mögliche Ausgangswertabhängigkeit wird im folgenden Unterabschnitt genauer analysiert (s. 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten).

Die a posteriori durchgeführten Sensitivitäts-Analysen wurden mittels *t*-Tests für abhängige Stichproben geschätzt: Bei einem erwünschten Signifikanzniveau von 5% und einer erwünschten Power von 80% werden bei einer minimalen Gruppengröße von 33 DAT-Patienten (nur bei TAP-GO) Mindesteffekte ab d 0.48, also eher mittelgroße und große Effekte, bei einer maximalen Gruppengröße von 55 Patienten Mindesteffekte ab d 0.38, also Effekte ab mittlerer Größe, entdeckt.

Um die Differenzwerte unter AChEI-Erstmedikation genauer zu vergleichen, wurden die geschätzten Effektstärken betrachtet (jeweils Zeile unter Signifikanztest in Tab. 6.7): Die meisten Effekte unter viermonatiger AChEI-Erstmedikation tendierten gegen Null. Kleine Effekte von d 0.21 bis 0.42 (Bortz & Döring, 2006; vgl. 5.5.1 Analyse von Veränderungen in neuropsychologischen Variablen) konnten in Richtung verbesserter Leistungen für die verbale Lernleistung (mVLMT), das semantische Wissen und die semantische Konzeptbildung (BOSU), in Richtung verschlechterter Leistungen für die visuelle Perzeption, das Schreiben, das Zeichnen eines Hauses, die FP in der verbalen Rekognition (mVLMT) und das autobiografische Altgedächtnis festgestellt werden. Mittlere Effekte von d 0.51 bzw. 0.58 (Bortz & Döring, 2006), welche als klinisch signifikant festgelegt wurden (s. 5.5.1 Analyse von Veränderungen in neuropsychologischen Variablen), wurden nur bei den im Trend verbesserten Sorgfaltsleistungen in der Reiz-Reaktions-Selektion (TAP-GO Fehler) und in der signifikant verschlechterten verbalen KZG-Leistung (WMS-R) gefunden. Große Effekte ($d \geq 0.8$) neuropsychologischer Veränderungen bei AChEI-Medikation waren nicht vorhanden (s. Tab. 6.7).

6.2.2.1.1 Kognitive Leistungssteigerungen der Gesamtgruppe

Zum Vergleich der gefundenen Prä-Posttest-Veränderungen mit den im Methodenteil (s. 5.4 Eingesetzte Messinstrumente) recherchierten „historischen KG“ anderer Studien werden im Folgenden, geordnet nach abnehmender Effektstärke, die neuropsychologischen Leistungen, welche in der vorliegenden Dissertation mittelgroße oder kleine Effekte i. S. von Leistungssteigerungen zeigten, aufgeführt und mit den gefundenen „historischen KG“ anderer Studien verglichen.

Tabelle 6.7 Neuropsychologische Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation

Neuropsycholog. Bereiche:	n	Baseline:	Follow-up:	Intraindividuelle Differenzen (Follow-up – Baseline):		
		m ± sd	m ± sd	m ± sd	t (df; p); E	95%-CI
Sprachverständnis F (TT; Min = 0 Fehler)	51	3.51 ± 5.36	3.75 ± 6.32	(+) 0.24 ± 3.15	-0.53 (50; .60); 0.11	-0.79; + 1.26
Konfrontationsbenennen R (BNT; Max = 15 Rohpunkte)	55	10.58 ± 2.47	10.78 ± 2.39	+ 0.20 ± 1.70	-0.87 (54; .39); 0.17	-0.33; + 0.73
Leseprüfung R (Max = 18 Rohpunkte)	53	16.90 ± 0.96	17.00 ± 1.11	+ 0.10 ± 0.88	-0.86 (52; .30); 0.17	-0.17; + 0.38
Schreibprüfung R (Max = 20 Rohpunkte)	52	16.33 ± 3.87	15.96 ± 4.43	-0.37 ± 2.26	1.17 (51; .25); 0.23	-1.09; + 0.36
Rechenprüfung R (Max = 16 Rohpunkte)	51	11.20 ± 3.72	11.19 ± 3.99	-0.01 ± 1.51	0.05 (50; .96); 0.01	-0.50; + 0.48
Visuelle Perzeption R (Max = 31 Rohpunkte)	55	24.71 ± 4.58	24.12 ± 4.63	-0.59 ± 2.07	2.12 (54; .039); 0.40	-1.23; + 0.05
Visuokonstruktion Haus R (Max = 23 Rohpunkte)	51	16.14 ± 4.96	15.55 ± 5.63	-0.59 ± 3.82	1.10 (50; .28); 0.22	-1.82; + 0.65
Visuokonstruktion Uhr R (Max = 14 Rohpunkte)	51	5.59 ± 4.14	5.39 ± 4.03	-0.20 ± 3.48	0.40 (50; .69); 0.08	-1.32; + 0.93
Ideomotorische Praxie R (Max = 38 Rohpunkte)	54	33.69 ± 3.11	33.37 ± 3.70	-0.31 ± 2.91	0.80 (53; .43) 0.15	-1.23; + 0.60
Ideatorische Praxie R (Max = 10 Rohpunkte)	53	7.57 ± 3.04	7.34 ± 2.96	-0.23 ± 2.39	0.69 (52; .49) 0.13	-0.98; + 0.53
Einfach-Reaktionszeiten m (AL ohne Warnton; Min = 0.18 s)	47	0.30 ± 0.06	0.31 ± 0.09	(+) 0.01 ± 0.08	-0.91 (46; .37); 0.19	-0.02; + 0.04
Reaktionszeit-Stabilitäten sd (AL ohne Warnton; Min = 0.02 s)	47	0.09 ± 0.05	0.09 ± 0.06	(-) 0.00 ± 0.06	0.36 (46; .72); 0.07	-0.02; + 0.02
Reiz-Reaktions-Selektion m (GO; Min = 0.25 s)	33	0.49 ± 0.11	0.49 ± 0.12	(+) 0.00 ± 0.07	-0.00 (32; 1.00); 0.00	-0.03; + 0.03
Reiz-Reaktions-Selektion F (GO; Min = 0 Fehler)	33	3.52 ± 3.34	2.21 ± 2.12	(-) 1.30 ± 3.17	2.63 (32; .024); 0.58	-2.60; + 0.01
Zahlenspanne vorwärts R (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)	54	5.26 ± 1.52	4.83 ± 1.31	-0.43 ± 1.19 *	2.63 (53; .011); 0.51	-0.80; -0.05
Zahlenspanne rückwärts R (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)	54	3.74 ± 1.35	3.76 ± 1.52	+ 0.02 ± 1.41	-0.10 (53; .92); 0.02	-0.42; + 0.46
Corsi-Blockspanne (Blockspanne; Max = 9)	54	3.83 ± 1.04	3.74 ± 1.08	-0.09 ± 0.96	0.71 (53; .48); 0.14	-0.39; + 0.21
Mittlere verbale Lernleistung R (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)	54	3.84 ± 1.28	4.16 ± 1.29	+ 0.32 ± 1.07	-2.19 (53; .033); 0.30	-0.02; + 0.66
Verbaler Spätabruf R (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)	54	1.06 ± 1.25	1.04 ± 1.40	-0.02 ± 1.16	0.12 (53; .91); 0.02	-0.38; + 0.34
Verbale Rekognition F (mVLMT; Min = 0 Fehler)	54	5.85 ± 4.62	6.35 ± 5.32	(+) 0.50 ± 3.40	-1.08 (53; .29); 0.21	-0.57; + 1.57
Nonverbale Rekognition R (mRMT; Max = 25 Rohpunkte)	54	17.94 ± 3.53	17.80 ± 3.58	-0.15 ± 3.23	0.34 (53; .74); 0.06	-1.16; + 0.87
Autobiograf. Altgedächtnis R (Max = 12 Rohpunkte)	53	8.06 ± 2.24	7.63 ± 2.45	-0.42 ± 1.42	2.18 (52; .034); 0.42	-0.87; + 0.03
Semantisches Altgedächtnis R (Max = 32 Rohpunkte)	53	19.75 ± 4.78	19.67 ± 5.55	-0.08 ± 3.11	0.18 (52; .86); 0.03	-1.06; + 0.91
Semantisches Wissen F (BOSU; Min = 0 Fehler)	41	5.63 ± 2.38	5.20 ± 3.29	(-) 0.44 ± 2.95	0.95 (40; .35); 0.21	-1.51; + 0.63
Formallexikal. Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 30 Rohpunkte)	53	6.83 ± 2.89	7.15 ± 3.30	+ 0.32 ± 3.63	-0.64 (52; .52); 0.12	-0.83; + 1.47
Semantische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 40 Rohpunkte)	53	10.66 ± 4.77	10.77 ± 3.73	+ 0.11 ± 4.37	-0.19 (52; .85); 0.04	-1.27; + 1.50
Luria Repetitive Patterns F% (Min = 0% Persev./Stereotypien)	43	11.32 ± 14.04	12.50 ± 14.14	(+) 1.18 ± 13.25	-0.59 (42; .56); 0.13	-3.52; + 5.88
Verbale Konzeptbildung R (GF; Max = 32 Rohpunkte)	46	14.26 ± 6.53	14.87 ± 6.26	+ 0.61 ± 4.04	-1.02 (45; .31); 0.21	-0.77; + 1.99
Nonverbale Konzeptbildung R (WT; Max = 15 Rohpunkte)	46	7.43 ± 3.28	7.76 ± 3.51	+ 0.33 ± 2.17	-1.02 (45; .31); 0.21	-0.42; + 1.07
Planung Lösungszeit (LT-G; Min = ca. 20 s)	43	150.05 ± 91.06	147.86 ± 99.35	(-) 2.19 ± 72.69	0.20 (42; .85); 0.04	-27.96; + 23.58

* signifikant (p < .017 Bonferroni-korrigiert); AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; AL: Alertness (Zimmermann & Fimm, 2002); BNT: Boston-Naming-Test (Thalman & Monsch, 1997); BOSU: Bogenhausener Semantik Untersuchung (Glindemann et al., 2002); CI: Konfidenzintervall; df: Freiheitsgrade; E: Effektstärke; F: Fehler / Falsch-Positive; GF: Gemeinsamkeiten Finden (Tewes, 1991); GO: GoNogo (Zimmermann & Fimm, 2002); LT-G: Labyrinth-Test (Oswald & Fleischmann, 1999); m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; Min: Minimum; mRMT: modifizierter Recognition Memory Test (Warrington, 1984); mVLMT: modifizierter Lern- und Merkfähigkeitstest (Helmstaedter et al., 2001); n: Anzahl; p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); R: Richtige; RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner et al., 2000); s: Sekunden; sd: Standardabweichung; t: Prüfgröße des t-Tests; TT: Token-Test (Huber et al., 1983); WMS-R: Wechsler Memory Scale – Revised (Härting et al., 2000); WT: Weigl-Test (Laiacona et al., 2000)

In der Sorgfaltsleistung der Reiz-Reaktions-Selektion (TAP-GO Fehler), welche für einige Patienten aufgrund deutlicher Beeinträchtigungen nicht mehr durchführbar, und für die restlichen Patienten im Mittel unauffällig war, ergab sich in der hiesigen Untersuchung ein Trend zur Leistungsverbesserung für die DAT-Patienten unter viermonatiger AChEI-Therapie in der Höhe eines mittelgroßen, klinisch relevanten Effekts. Eine statistische Signifikanz dieses Effekts wurde wahrscheinlich nicht erreicht, da die Standardabweichung der Veränderungen sehr groß war. Unter den recherchierten Studien mit „historischen KG“ fanden sich keine Studien mit placebo- oder unbehandelten DAT-Patienten (vgl. 5.4.1.5.2 Wahlreaktionen).

Im Neugedächtnis war in der vorliegenden Studie ein Trend zu gebesserten verbalen Lernleistungen (mVLMT) in der Höhe eines kleinen Effekts zu beobachten. Zum Vergleich wurde nur eine Studie mit Donepezil-behandelten, leichtgradig beeinträchtigten DAT-Patienten (vgl. 7 Diskussion) gefunden (s. Tab. 6.7 & 5.15; 5.4.1.6.3 Neugedächtnisleistungen).

Die AChEI-behandelten DAT-Patienten zeigten in der vorliegenden Studie ebenfalls Leistungssteigerungen in der Höhe eines kleinen Effekts im semantischen Wissen und der semantischen Konzeptbildung (BOSU; s. Tab. 6.7). Ein Vergleich mit placebo- oder unmedizierten DAT-Patienten war nicht möglich, da keine diesbezüglichen Längsschnittstudien vorlagen (vgl. 5.4.1.7 Erfassung der Semantik).

Sowohl verbale als auch nonverbale Konzeptbildungsleistungen (HAWIE-R-GF; WT) waren im Prä-Posttest-Vergleich unter AChEI-Erstmedikation etwas gebessert entsprechend einem kleinen Effekt, der jedoch wahrscheinlich aufgrund der großen Variabilität der Veränderungswerte nicht signifikant wurde. Bei vergleichbaren kleinen Stichproben unbehandelter leichtgradiger DAT-Patienten schienen verbale bzw. nonverbale Konzeptbildungsleistungen über ein ganzes bzw. halbes Jahr demgegenüber signifikant abzunehmen (Hodges et al., 1990 bzw. Della-Sala et al., 1987; vgl. Tab. 6.7 & 5.18; 5.4.1.8.3 Konzeptbildungsleistungen).

6.2.2.1.2 Zu vernachlässigende neuropsychologische Veränderungen der Gesamtgruppe

Nun folgen die hinsichtlich der Effektstärke vernachlässigbaren neuropsychologischen Verbesserungen zwischen BL- und FU-Untersuchung, welche ebenfalls mit den gefundenen „historischen KG“ anderer Studien im Methodenteil (s. 5.4 Eingesetzte Messinstrumente) in von der Effektgröße her abnehmender Reihenfolge verglichen werden.

Die Leistungen im Konfrontationsbenennen (mBNT), welche sich in der vorliegenden Dissertation unter AChEI-Erstmedikation kaum besserten, standen im Gegensatz zu den Ergebnissen einer Studie mit einer kleinen „historischen KG“ placebobehandelter leicht- bis mittelgradiger DAT-Patienten über sechs Monate, welche eher eine Abnahme der Benennleistungen zeigten (Freedman et al., 1998; s. Tab. 6.7 & 5.5; 5.4.1.1.2 Benennen).

Leistungen im Lesen, welche hier zur BL-Untersuchung bezüglich des verwendeten Verfahrens einen Deckeneffekt zeigten (s. 6.1.2 Neuropsychologische BL-Werte der analysierten

Patienten), waren hier unter AChEI-Erstmedikation ebenfalls in der Effektgröße gering verbessert. Es konnten keine Schlussfolgerungen hinsichtlich Unterschieden zwischen den hier AChEI-behandelten und unbehandelten DAT-Patienten aus anderen Studien gezogen werden, da dort Leseleistungen erst nach ca. einem Jahr wieder erhoben wurden (vgl. Tab. 6.7 & 5.6). Somit war das Zeitintervall nicht mehr vergleichbar (Blair et al., 2007; Fromm et al., 1991; vgl. 5.4.1.1.3 Lesefähigkeit).

Im Bereich exekutiver Funktionen zeigten verbale Flüssigkeitsleistungen (RWT), welche zur BL im Durchschnitt unauffällig waren (s. 6.1.2 Neuropsychologische BL-Werte der analysierten Patienten), in der vorliegenden Studie unter viermonatiger AChEI-Behandlung geringe Besserungen. Andererseits nahmen Wortflüssigkeitsleistungen in Studien mit placebomedi-zierten leicht- bzw. leicht- bis mittelgradigen Patienten über sechs Monate eher ab (Freedman et al., 1998 bzw. Sano et al., 1992; s. Tab. 6.7 & 5.17; 5.4.1.8.1 Spontane kognitive Flexibilität).

Stabilitäten von Einfachreaktionen (TAP-AL *sd*) zur Messung von Aufmerksamkeitsleistungen, welche zu Untersuchungsbeginn im Mittel unauffällig waren (vgl. 6.1.2 Neuropsychologische BL-Werte der analysierten Patienten), waren unter AChEI-Erstmedikation minimal gebessert. Zum Vergleich wurden keine ähnlichen Längsschnittstudien mit placebo- oder unbehandelten DAT-Patienten gefunden (vgl. Tab. 6.7 & 5.13; 5.4.1.5.1 Einfachreaktionen).

Hinsichtlich einfacher Planungsleistungen waren die Lösungszeiten im LT-G unter ca. viermonatiger AChEI-Erstmedikation ebenfalls im BL-FU-Vergleich minimal besser. Auch in einer Studie mit unausgelesenen placebobebehandelten Demenz-Patienten mit „organischem Psychosyndrom“ bzw. „senilem mentalen Abbau“ über drei bis sechs Monate wurden keine Veränderungen im LT-G gefunden (Oswald et al., 2001; van Loveren-Huyben et al., 1984; vgl. Tab. 6.7 & 5.19; 5.4.1.8.4 Planungsleistungen).

Verbale AG-Leistungen (WMS-R) schienen unter AChEI-Erstmedikation quasi unverändert, was den Ergebnissen placebobebehandelter DAT-Patienten nach sechs Monaten entsprach (Sano et al., 1992; s. Tab. 6.7 & 5.14; 5.4.1.6.2 AG-Leistungen).

Reaktionszeiten bei Zweifachwahl-Reaktionen (TAP-GO *m*), welche zur BL im Durchschnitt unauffällig waren (vgl. 6.1.2 Neuropsychologische BL-Werte der analysierten Patienten), waren hier im intraindividuellen Prä-Posttest-Vergleich im Mittel quasi unverändert. Zum Vergleich wurden keine ähnlichen Längsschnittstudien mit placebo- oder unbehandelten DAT-Patienten gefunden (vgl. Tab. 6.7 & 5.13; 5.4.1.5.2 Wahlreaktionen).

Nun werden die hinsichtlich den Effektstärken zu vernachlässigenden neuropsychologischen Prä-Posttest-Abnahmen unter AChEI-Erstmedikation, welche wiederum mit den gefundenen „historischen KG“ anderer Studien aus dem Methodenteil (s. 5.4 Eingesetzte Messinstrumente) verglichen werden, in von der Effektgröße her zunehmender Reihenfolge dargestellt.

Leistungen im Rechnen waren in der vorliegenden Dissertation über vier Monate AChEI-Medikation im intraindividuellen BL-FU-Vergleich sehr konstant. In den recherchierten Studien mit placebo- und unbehandelten DAT-Patienten als „historischen KG“ waren die Zeitintervalle von durchschnittlich einem Jahr zu lang, um Vergleiche mit dem FU-Intervall der vorliegenden Dissertation über ca. vier Monate zuzulassen. Die Rechenleistungen nahmen dort jedoch tendenziell ab (s. Tab. 6.7 & 5.8; 5.4.1.1.5 Rechenfähigkeit).

Intraindividuelle Veränderungen im verbalen Spätabruf (mVLMT) waren im Vergleich zwischen BL- und FU-Untersuchung unter AChEI-Erstmedikation quasi nicht vorhanden. Es wurden keine vergleichbaren Studien mit placebo- oder unbehandelten DAT-Patienten zum Vergleich gefunden (vgl. Tab. 6.7 & 5.15; s. 5.4.1.6.3 Neugedächtnisleistungen). Generell ist anzumerken, dass Neugedächtnisleistungen bei DAT frühzeitig beeinträchtigt und schnell progredient sind, so dass schon früh der Testboden erreicht ist (vgl. Morris et al., 1993). Dies war auch für den verbalen Spätabruf in der vorliegenden Dissertation der Fall, der zur BL-Messung bei einem Mittelwert von 1.02 und einem erreichbaren Leistungsminimum von 0 Rohpunkten einen Bodeneffekt aufwies (vgl. 6.1.2 Neuropsychologische BL-Werte der analysierten Patienten).

Bezüglich semantischer Altgedächtnisleistungen ließ sich feststellen, dass diese unter viermonatiger AChEI-Erstmedikation minimal abnahmen. „Historische KG“ aus anderen Studien wurden nur über längere BL-FU-Intervalle von einem bzw. zwei bis drei Jahren gefunden, in welchen das semantische Altgedächtnis bei un- bzw. placebomedizierten DAT-Patienten signifikant abnahmen (Westmacott et al., 2004; Croisile et al., 1993 bzw. Starkstein et al., 2005; s. Tab. 6.7 & 5.16; 5.4.1.6.4 Autobiografisches und semantisches Altgedächtnis).

Nonverbale Rekognitionsleistungen (mRMT) waren in der vorliegenden Dissertation im Vergleich zwischen BL- und FU-Untersuchung in zu vernachlässigendem Ausmaß vermindert (vgl. Tab. 6.7 & 5.15). In vom Zeitraum und angewandten Verfahren der hier vorgestellten Untersuchung ähnelnden Studien waren die Leistungen in der Gesichtererkennung bei placebobehandelter leichtgradiger DAT über ein halbes Jahr deutlich abnehmend, wobei Angaben zur Signifikanz des Ergebnisses fehlten (s. Seltzer et al., 2004; 5.4.1.6.3 Neugedächtnisleistungen).

Im Bereich visuo-konstruktiver Fertigkeiten zeigten sich hier im freien Zeichnen einer Uhr zu vernachlässigende Leistungsabnahmen über vier Monate AChEI-Medikation. Dieses Ergebnis konnte nicht mit einer „historischen KG“ verglichen werden, da in den gefundenen Studien das Zeitintervall mit einem Jahr wesentlich länger war. Dort nahm bei einer kleinen Gruppe unbehandelter leicht- bis mittelgradiger DAT-Patienten die Leistung im Uhrentest über ein Jahr signifikant ab (Rouleau et al., 1996; s. Tab. 6.7 & 5.11; 5.4.1.3.2 Zeichnen einer Uhr).

Die Leistungsabnahmen im Sprachverständnis (AAT-TT), welches im Mittel zu Studienbeginn unauffällig war (vgl. 6.1.2 Neuropsychologische BL-Werte der analysierten Patienten), waren in der vorliegenden Studie über den ca. viermonatigen Zeitraum der AChEI-Erstmedi-

kation gering. Im Vergleich mit „historischen KG“ in je einer Studie mit drei bzw. sechs Monate placebo- bzw. unbehandelten leichtgradig beeinträchtigten DAT-Patienten mit kleiner Fallzahl, welche nicht signifikante Veränderungen des Sprachverständnisses zeigten (Piccinin et al., 1990; Della-Sala et al., 1987), unterschied sich der hier festgestellte Effekt per Augenschein wenig (vgl. Tab. 6.7 & 5.4; 5.4.1.1.1 Sprachverständnis).

In der vorliegenden Untersuchung nahmen die Leistungen in der ideomotorischen und ideatorischen Praxis unter viermonatiger AChEI-Erstmedikation in geringem Ausmaß ab. Demgegenüber verschlechterten sich die Leistungen in den gefundenen vergleichbaren Studien zur ideomotorischen Praxis bei unbehandelter leichtgradiger DAT über sechs Monate bzw. bei leicht- bis schwergradiger DAT über im Mittel ca. zwölf Monate signifikant (vgl. Tab. 6.7 & 5.12; 5.4.1.4.1 Ideomotorische und bukkofaziale Praxis). Für die Aufgabe zur ideatorischen Praxis, in der die hier untersuchten DAT-Patienten zur BL im Mittel über dem Cut-off-Wert lagen und einen Deckeneffekt zeigten (s. 6.1.2 Neuropsychologische BL-Werte der analysierten Patienten), wurden keine vergleichbaren empirischen Untersuchungen gefunden (vgl. 5.4.1.4.2 Ideatorische Praxis).

Die figurale Umstellungsfähigkeit im Luria Repetitive Patterns-Test, welche zur BL-Untersuchung unauffällig war und einen Deckeneffekt zeigte (vgl. 6.1.2 Neuropsychologische BL-Werte der analysierten Patienten), war unter viermonatiger AChEI-Medikation wenig vermindert. Es wurden keine Längsschnittstudien placebo- oder unbehandelter Patienten zum Vergleich gefunden (vgl. Tab. 6.7; 5.4.1.8.2 Umstellungsfähigkeit).

Visuelle KZG-Leistungen (WMS-R) schienen unter AChEI-Erstmedikation in geringem Ausmaß abzunehmen. Vergleichbare Studien mit placebo- oder unbehandelten „historischen KG“ wurden nur mit einem nicht vergleichbaren Zeitintervall von einem Jahr gefunden; in dem das visuelle KZG von unbehandelten DAT-Patienten ebenfalls abnahm (Pollmann et al., 1992; s. Tab. 6.7 & 5.13; 5.4.1.6.1 KZG-Leistungen).

Im Bereich computerisiert gemessener Aufmerksamkeitsleistungen waren Einfachwahl-Reaktionszeiten (TAP-AL *m*), welche zu Studienbeginn im Mittel unauffällig waren (s. 6.1.2 Neuropsychologische BL-Werte der analysierten Patienten), wenig vermindert und verfehlten mit einer Effektstärke von 0.19 knapp die Grenze für einen kleinen Effekt. Dies zeigte auch der Vergleich der durchschnittlichen intraindividuellen BL-FU-Veränderungen von ca. –10 ms mit der im TAP-Manual (Zimmermann & Fimm, 2002) angegebenen kritischen Differenz (5%-Signifikanzniveau) für den Median der tonischen Alertness von 4.44 ms (vgl. 5.4.1.5.1 Einfachreaktionen). Zum Vergleich wurden keine ähnlichen Längsschnittstudien mit placebo- und unbehandelten Patienten gefunden (s. 5.4.1.5 Prüfung von Aufmerksamkeitsleistungen).

6.2.2.1.3 Kognitive Leistungsverschlechterungen der Gesamtgruppe

Zum Vergleich der gefundenen Prä-Posttest-Veränderungen mit den im Methodenteil (s. 5.4 Eingesetzte Messinstrumente) recherchierten „historischen KG“ anderer Studien werden im

Folgenden, geordnet nach zunehmender Effektstärke, die neuropsychologischen Leistungen aufgeführt und mit den gefundenen „historischen KG“ verglichen, welche unter AChEI-Medikation kleine oder mittelgroße Effekte i. S. von Leistungsverschlechterungen zeigten.

Im Bereich visuo-konstruktiver Fertigkeiten wurden hier beim Abzeichnen des Hauses Verschlechterungen in der Größenordnung eines kleinen Effekts unter viermonatiger AChEI-Erstmedikation festgestellt. Ein Vergleich mit „historischen KG“ konnte für das Abzeichnen eines Hauses nicht erfolgen, da nur Studien mit längeren FU-Zeiträumen von durchschnittlich einem Jahr gefunden wurden, welche bei unbehandelter leicht- bis schwergradiger DAT ebenfalls Leistungsabnahmen zeigten (Blair et al., 2007; vgl. Tab. 6.7 & 5.11; 5.4.1.3.1 Abzeichnen eines dreidimensionalen Hauses).

Im Schreiben konnten insgesamt kleine Verschlechterungen unter AChEI-Erstmedikation festgestellt werden. Vergleichbare Studien wurden nicht gefunden. In der im vorigen Absatz zitierten Studie unbehandelter leicht- bis schwergradiger DAT wurden Leistungsabnahmen in einem Jahr gefunden (Blair et al., 2007; s. Tab. 6.7 & 5.7; 5.4.1.1.4 Schreibfähigkeit).

In visuell-perzeptiven Leistungen ließ sich feststellen, dass diese unter AChEI-Therapie, ähnlich wie bei unbehandelten leichtgradigen DAT-Patienten über acht Monate, abnahmen (Binetti et al., 1998; vgl. Tab. 6.7 & 5.9; 5.4.1.2 Prüfung visuell-perzeptiver Funktionen). In der vorliegenden Dissertation entsprach diese Verschlechterung einem kleinen Effekt.

Neugedächtnisleistungen waren in der verbalen Rekognition, gemessen mittels FP-Nennungen im mVLMT, im Vergleich zwischen BL- und FU-Untersuchung in der Höhe eines kleinen Effekts progredient (s. Tab. 6.7). Zum Vergleich wurden nur AChEI-Studien mit dreimonatiger AChEI-Therapie gefunden, welche die Wiedererkennensleistung prüften (Almkvist et al., 2004; Caramelli et al., 2004; vgl. Tab. 5.15; 5.4.1.6.3 Neugedächtnisleistungen; 7 Diskussion).

Autobiografische Altgedächtnisleistungen waren unter AChEI-Erstmedikation hier in der Größe eines kleinen Effekts verschlechtert. Bei der Recherche vergleichbarer Studien placebo- oder unbehandelter DAT-Patienten, wurden nur Studien mit nicht vergleichbarem BL-FU-Intervall gefunden, in welchem unmedizierte DAT-Patienten sich über zwei bis drei Jahre im autobiografischen Altgedächtnis signifikant verschlechterten (Starkstein et al., 2005; vgl. Tab. 6.7 & 5.16; 5.4.1.6.4 Autobiografisches und semantisches Altgedächtnis).

In der verbalen KZG-Leistung (WMS-R), welche zur BL-Untersuchung im Mittel unauffällig war, wurde hier eine signifikante Verschlechterung in der Größenordnung eines mittleren Effekts unter viermonatiger AChEI-Therapie objektiviert, welche auch den festgelegten Kriterien eines klinisch signifikanten Effekts entsprach. Im Gegensatz zu placebobehandelten kleinen Gruppen leicht- bis mittelgradiger DAT-Patienten über drei bzw. sechs Monate (Piccinin et al., 1990 bzw. Sano et al., 1992), bei denen die Zahlenspanne vorwärts relativ konstant blieb, waren die Ergebnisse hier progredient (s. Tab. 6.7 & 5.13; 5.4.1.6.1 KZG-Leistungen).

6.2.2.2 Vergleich von zur Baseline beeinträchtigten und unauffälligen Patienten

Um zu prüfen, inwieweit sich die Prä-Posttest-Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation bei unauffälligen und beeinträchtigten neuropsychologischen Leistungen unterscheiden, wurde die Ausgangswertabhängigkeit der neuropsychologischen Veränderungswerte geprüft (s. Tab. 6.8): Die Korrelationen von BL- und FU- bzw. Veränderungs-Wert (FU – BL) waren meist signifikant außer für Sprachverständnis (TT), Schreiben, Rechnen, visuelle Perzeption, Abzeichnen eines Hauses, Reaktionszeiten (TAP), verbale Rekognition (mRMT), Altgedächtnis, semantisches Wissen (BOSU) und nonverbale Konzeptbildung (WT).

Tabelle 6.8 Ausgangswertabhängigkeit neuropsychologischer Veränderungen bei AChEI-Medikation

Neuropsychologische Bereiche	BL x FU:		BL x Differenz FU–BL:	
	n	r (p)	n	r (p)
Sprachverständnis F (TT; Min = 0 Fehler)	51	(+) .87 * (.00)	51	(+) .04 (.78)
Konfrontationsbenennen R (BNT; Max = 15 Rohpunkte)	55	+ .75 * (.00)	55	–.39 * (.00)
Leseprüfung R (Max = 18 Rohpunkte)	53	+ .65 * (.00)	53	–.28 * (.04)
Schreibprüfung R (Max = 20 Rohpunkte)	52	+ .86 * (.00)	52	–.03 (.86)
Rechenprüfung R (Max = 16 Rohpunkte)	51	+ .93 * (.00)	51	–.02 (.87)
Visuelle Perzeption R (Max = 31 Rohpunkte)	55	+ .90 * (.00)	55	–.20 (.14)
Visuokonstruktion Haus R (Max = 23 Rohpunkte)	51	+ .75 * (.00)	51	–.20 (.16)
Visuokonstruktion Uhr R (Max = 14 Rohpunkte)		+ .64 * (.00)		–.45 * (.00)
Ideomotorische Praxis R (Max = 38 Rohpunkte)	54	+ .65 * (.00)	54	–.25 (.07)
Ideatorische Praxis R (Max = 10 Rohpunkte)	53	+ .68 * (.00)	53	–.43 * (.00)
Einfach-Reaktionszeiten m (AL ohne Warnton; Min = 0.18 s)	47	(+) .51 * (.00)	47	(–).14 (.36)
Reaktionszeit-Stabilitäten sd (AL ohne Warnton; Min = 0.02 s)		(+) .52 * (.00)		(–).38 * (.01)
Reiz-Reaktions-Selektion m (GO; Min = 0.25 s)	33	(+) .82 * (.00)	33	(–).22 (.23)
Reiz-Reaktions-Selektion F (GO; Min = 0 Fehler)		(+) .40 * (.02)		(–).79 * (.00)
Zahlenspanne vorwärts R (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)	54	+ .66 * (.00)	54	–.55 * (.00)
Zahlenspanne rückwärts R (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)		+ .52 * (.00)		–.40 * (.00)
Corsi-Blockspanne (Blockspanne; Max = 9)	54	+ .60 * (.00)	54	–.41 * (.00)
Mittlere verbale Lernleistung (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)		+ .65 * (.00)		–.42 * (.00)
Verbaler Spätabruf R (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)	54	+ .62 * (.00)	54	–.33 * (.02)
Verbale Rekognition F (mVLMT; Min = 0 Fehler)		(+) .77 * (.00)		(–).15 (.28)
Nonverbale Rekognition R (mRMT; Max = 25 Rohpunkte)	54	+ .59 * (.00)	54	–.44 * (.00)
Autobiografisches Altgedächtnis R (Max = 12 Rohpunkte)	53	+ .82 * (.00)	53	–.16 (.25)
Semantisches Altgedächtnis R (Max = 32 Rohpunkte)		+ .83 * (.00)		–.06 (.68)
Semantisches Wissen F (BOSU; Min = 0 Fehler)	41	(+) .50 * (.00)	41	(–).25 (.11)
Formallexikalische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 30 Rohpunkte)	53	+ .32 * (.02)	53	–.51 * (.00)
Semantische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 40 Rohpunkte)		+ .49 * (.00)		–.67 * (.00)
Luria Repetitive Patterns F% (Min = 0% Persev. / Stereotypien)	43	(+) .56 * (.00)	43	(+) .56 * (.00)
Verbale Konzeptbildung R (GF; Max = 32 Rohpunkte)	46	+ .80 * (.00)	46	–.37 * (.01)
Nonverbale Konzeptbildung R (WT; Max = 15 Rohpunkte)		+ .80 * (.00)		–.22 (.14)
Planung Lösungszeit (LT-G; Min = ca. 20 s)	43	(+) .71 * (.00)	43	(–).28 (.07)

* signifikant (p < .05); AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; AL: Alertness (Zimmermann & Fimm, 2002); BL: Baseline; BNT: Boston-Naming-Test (Thalman & Monsch, 1997); BOSU: Bogenhausener Semantik Untersuchung (Glindemann et al., 2002); F: Fehler / Falsch-Positive; FU: Follow-Up; GF: Gemeinsamkeiten Finden (Tewes, 1991); GO: GoNogo (Zimmermann & Fimm, 2002); LT-G: Labyrinth-Test G (Oswald & Fleischmann, 1999); Max: Maximum; Min: Minimum; mRMT: modifizierter Recognition Memory Test (Warrington, 1984); mVLMT: modifizierter Lern- & Merkfähigkeitstest (Helmstaedter et al., 2001); n: Anzahl; p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); r: Pearson-Korrelation; R: Richtige; RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner et al., 2000); s: Sekunden; TT: TokenTest (Huber, 1983); WMS-R: Wechsler Memory Scale – Revised (Härting, 2000); WT: Weigl-Test (Laiacona et al., 2000)

Alle BL- und Veränderungswerte waren negativ korreliert, d. h. höhere Ausgangswerte gingen mit niedrigeren Veränderungswerten einher und umgekehrt, außer für das Sprachverständnis (TT) und die figurale Umstellungsfähigkeit (Luria Repetitive Patterns; s. Tab. 6.8 rechte Spalte). Auffallend war, dass nicht alle neuropsychologischen Veränderungswerte ausgangswertabhängig waren (s. vorigen Unterabschnitt): Für Sprachverständnis (TT) und Leseproofung könnte dies an Bodeneffekten gelegen haben (s. 6.1.3 Neuropsychologische BL-Werte der analysierten Patienten).

Da die Veränderungs- und Ausgangswerte weit überwiegend signifikant korrelierten, wurde die Gesamtgruppe anhand der Cut-off-Werte in Tabelle 5.23 für die jeweiligen neuropsychologischen Leistungen jeweils aufgeteilt in zur BL unauffällige und zur BL beeinträchtigte Patienten. Anhand dieser für jedes neuropsychologische Verfahren neu durchzuführende Gruppeneinteilung wurden nochmals die neuropsychologischen Veränderungswerte unter viermonatiger AChEI-Erstmedikation hinsichtlich Prä-Posttest-Unterschieden mittels *t*-Tests für abhängige Stichproben (Signifikanzniveau $p = .008$ Bonferroni-korrigiert) analysiert und in Tabelle 6.9 dargestellt.

Signifikante BL-FU-Veränderungen in Richtung einer Leistungsverbesserung (für die Gesamtgruppe auch im Trend bei einer mittleren Effektstärke von 0.58; vgl. 6.2.2.1.1 Kognitive Leistungssteigerungen der Gesamtgruppe) unter AChEI-Erstmedikation wurden für die Sorgfaltsleistung in der Reiz-Reaktions-Selektion (TAP-GO Fehler) erzielt, wenn die BL-Leistung in diesem Verfahren beeinträchtigt war. Letzteres war allerdings nur für eine kleine Gruppe von AChEI-medizierten DAT-Patienten ($n = 7$) der Fall; für die meisten untersuchten DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontrolle waren Leistungen im TAP-GO zur BL unauffällig (vgl. 6.1.2 Neuropsychologische BL-Werte der analysierten Patienten). Ebenfalls signifikante Leistungsverbesserungen unter AChEI-Erstmedikation wurden für die formallexikalische Flüssigkeit (RWT) in der AChEI-medizierten Gruppe gefunden, welche zur BL-Untersuchung in diesem Verfahren eine unterdurchschnittliche Leistung zeigte; im Mittel waren jedoch Wortflüssigkeitsleistungen zur BL-Untersuchung unauffällig (in der Gesamtgruppe waren Wortflüssigkeitsleistungen wenig gebessert; s. 6.2.2.1.2 Tendenzen zu kognitiven Besserungen der Gesamtgruppe).

Signifikante Leistungsverschlechterungen unter AChEI-Erstmedikation wurden nur in der im jeweiligen Verfahren zur BL unauffälligen DAT-Gruppe in der verbalen KZG-Leistung (WMS-R; auch signifikante Verschlechterung in Größenordnung eines mittleren Effekts von 0.51 in der Gesamtgruppe; s. 6.2.2.1.3 Kognitive Leistungsverschlechterungen der Gesamtgruppe), welche im Mittel zur BL unauffällig war, in der visuellen KZG-Leistung (Corsi; für die Gesamtgruppe in geringem Ausmaß abnehmend) und in der nonverbalen Rekognitionsleistung (mRMT; in der Gesamtgruppe kaum vermindert) objektiviert (s. Tab. 6.9; 6.2.2.1.2 Zu vernachlässigende neuropsychologische Veränderungen der Gesamtgruppe).

Trends ($p < .017$ Bonferroni-korrigiert) hinsichtlich einer Leistungsverschlechterung wurden nur in der zur BL unauffälligen DAT-Gruppe im Konfrontationsbenennen (mBNT; im Gegensatz dazu gab es in der Gesamtgruppe wenig zunehmende Leistungen im Konfrontationsbenennen) und in der verbalen Rekognition (mVLMT FP; in der Gesamtgruppe schlechter i. S. eines kleinen Effekts) gefunden (vgl. Tab. 6.9; 6.2.2.1.2 Zu vernachlässigende neuropsychologische Veränderungen der Gesamtgruppe).

Die a posteriori durchgeführten Sensitivitäts-Analysen wurden mittels t -Tests für unabhängige Stichproben geschätzt: Bei erwünschtem Signifikanzniveau von 5% und erwünschter Power von 80% werden bei einer minimalen Gruppengröße von 4 DAT-Patienten (nur bei mittlerer verbaler Lernleistung) Mindesteffekte ab $d = 3.10$, bei einer maximalen Gruppengröße von 52 Patienten Mindesteffekte ab 0.80 , also nur große Effekte entdeckt.

6.2.2.2.1 Größe der Veränderungen bei zur Baseline beeinträchtigten Leistungen

Für die zur BL-Testung in den jeweiligen neuropsychologischen Funktionen beeinträchtigten Patienten waren unter AChEI-Erstmedikation kleine Effekte in Richtung einer Leistungsverbesserung für Konfrontationsbenennen (mBNT), Zeichnen einer Uhr, ideomotorische Praxie, Einfach-Reaktionszeit-Stabilitäten und Wahl-Reaktionszeiten (TAP), verbales KZG und AG (WMS-R), verbale Lernleistung (mVLMT), nonverbale Rekognition (mRMT), semantisches Wissen (BOSU), semantische Wortflüssigkeit (RWT) und nonverbale Konzeptbildung (WT) zu beobachten. Mittelgroße, klinisch signifikante Effekte in Richtung einer Leistungszunahme zeigten sich in Leseprüfung, ideatorischer Praxie, verbaler Konzeptbildung (HAWIE-R-GF) und Planung (LT-G). Große, klinisch signifikante Effekte hinsichtlich einer Leistungszunahme ergaben sich für die statistisch signifikante Reiz-Reaktions-Selektion (TAP-GO) und formalexikalisches Wortflüssigkeit (RWT) sowie für die nicht signifikante figurale Umstellungsfähigkeit (Luria Repetitive Patterns).

Für die zur BL beeinträchtigten Patienten waren kleine Effekte in Richtung einer Leistungsabnahme für Sprachverständnis (TT), visuelle Perzeption und autobiografisches Altgedächtnis zu konstatieren. Mittlere und große Leistungsabnahmen zeigten sich für die jeweils beeinträchtigten Patienten nicht.

6.2.2.2.2 Größe der Veränderungen bei zur Baseline unauffälligen Leistungen

Für die zur BL-Untersuchung im jeweiligen Test unauffälligen Patienten gab es unter AChEI-Ersttherapie keine kleinen bis großen Effekte in Richtung einer Leistungsverbesserung.

Für die zur BL im jeweiligen Verfahren unauffälligen Patienten zeigten sich kleine Effekte in Richtung einer Leistungsabnahme in Einfach-Reaktionszeiten und –Stabilitäten (TAP-AL), Wortflüssigkeit (RWT), figurale Umstellungsfähigkeit (Luria Repetitive Patterns), verbaler Konzeptbildung (HAWIE-R-GF) und Planung (LT-G). Mittelgroße, klinisch signifikante Effekte

Tabelle 6.9 Veränderungen unter AChEI-Medikation bei Berücksichtigung des Ausgangsniveaus (n ≥ 33)

Neuropsycholog. Bereiche:	Baseline beeinträchtigt: Intraindiv. Differenzen				Baseline unauffällig: Intraindiv. Differenzen			
	n	m ± sd	95%-CI (Min; Max)	t (df; p); E	n	m ± sd	95%-CI (Min; Max)	t (df; p); E
Sprachverständnis F (TT; Min = 0 Fehler)	11	(+)1.18±5.85	-3.46; 5.82	-0.67 (10; .52); 0.29	40	(-)0.03±1.92	-0.73; 0.68	0.08 (39; .94); 0.02
Konfrontationsbenennen R (BNT; Max = 15 Rohpunkte)	41	+ 0.56 ± 1.75	-0.07; 1.20	-2.06 (40; .05); 0.45	14	-0.86 ± 1.03	-1.55; 0.16	3.12 (13; .008); 1.18
Leseproofung R (Max = 18 Rohpunkte)	18	+ 0.44 ± 0.98	-0.13; 1.01	-1.92 (17; .07); 0.63	35	-0.07 ± 0.78	-0.38; 0.24	0.54 (34; .59); 0.13
Schreibprüfung R (Max = 20 Rohpunkte)	30	-0.32 ± 2.90	-1.57; 0.94	0.60 (29; .56); 0.16	22	-0.43 ± 0.85	-0.87; 0.01	2.39 (21; .03); 0.72
Rechenprüfung R (Max = 16 Rohpunkte)	21	+ 0.17 ± 1.96	-0.87; 1.20	-0.39 (20; .70); 0.12	30	-0.13 ± 1.11	-0.61; 0.35	0.66 (29; .52); 0.17
Visuelle Perzeption R (Max = 31 Rohpunkte)	37	-0.47 ± 2.30	-1.36; 0.41	1.25 (36; 0.22); 0.29	18	-0.83 ± 1.51	-1.71; 0.04	2.33 (17; .03); 0.78
Visuokonstruktion Haus R (Max = 23 Rohpunkte)	22	+ 0.23 ± 4.32	-2.00; 2.45	-0.25 (21; .81); 0.08	29	-1.21 ± 3.33	-2.67; 0.26	1.95 (28; .06); 0.51
Visuokonstruktion Uhr R (Max = 14 Rohpunkte)	36	+ 0.64 ± 2.71	-0.42; 1.70	-1.42 (35; .17); 0.33	15	-2.20 ± 4.33	-5.01; 0.61	1.97 (14; .07); 0.72
Ideomotorische Praxie R (Max = 38 Rohpunkte)	25	+ 0.56 ± 2.77	-0.76; 1.88	-1.01 (24; .32); 0.29	29	-1.07 ± 2.86	-2.33; 0.19	2.01 (28; .05); 0.53
Ideatorische Praxie R (Max = 10 Rohpunkte)	12	+ 1.50 ± 2.71	-0.53; 3.53	-1.92 (11; .08); 0.78	41	-0.73 ± 2.06	-1.48; 0.02	2.27 (40; .03); 0.50
Einfach-Reaktionszeiten m (AL ohne Warnton; Min=0.18s)	8	(+)0.01±0.10	-0.09; 0.11	-0.23 (7; .83); 0.14	39	(+)0.01±0.07	-0.02; 0.04	-0.91 (38; .37); 0.20
Reaktionszeit-Stabilität sd (AL ohne Warnton; Min.0.02s)	18	(-)0.02±0.08	-0.06; 0.02	1.12 (17; .28); 0.35	29	(+)0.01±0.04	-0.01; 0.03	-1.00 (28; .33); 0.35
Reiz-Reaktions-Selektion m (GO; Min = 0.25 s)	5	(-)0.02±0.07	-0.12; 0.08	0.72 (4; .51); 0.35	28	(+)0.04±0.07	-0.03; 0.04	-0.29 (27; .77); 0.81
Reiz-Reaktions-Selektion F (GO; Min = 0 Fehler)	7	(-)5.43±2.82*	-8.59; -2.26	5.09 (6; .002); 2.72	26	(-)0.19±2.21	-1.23; 0.84	0.44 (25; .66); 0.12
Zahlenspanne vorwärts (WMS-R; Max=12 Rohpunkte)	19	+ 0.26 ± 1.24	-0.43; 0.96	-0.93 (18; .37); 0.30	35	-0.80 ± 0.99 *	-1.19; -0.41	4.76 (34; .000); 1.14
Zahlenspanne rückwärts (WMS-R; Max=12 Rohpunkte)	28	+ 0.50 ± 1.48	-0.16; 1.16	-1.79 (27; .09); 0.48	26	-0.50 ± 1.14	-1.03; 0.03	2.24 (25; .04); 0.62
Corsi-Blockspanne (Blockspanne; Max = 9)	39	+ 0.10 ± 0.99	-0.27; 0.47	-0.64 (38; .52); 0.14	15	-0.60±0.63 *	-1.01;-0.19	3.67(14;.003); 1.35
Mittlere verbale Lernleistung (mVLMT; Max=10 Rohpunkte)	50	+ 0.37 ± 1.09	-0.01; 0.72	-2.36 (49; .022); 0.48	4	-0.25 ± 0.61	-1.53; 1.03	-0.82 (3; .47); 0.58
Verbaler Spätabruf R (mVLMT; Max=10 Rohpunkte)	52	+ 0.02 ± 1.16	-0.35; 0.39	-0.12 (51; .91); 0.02	2	[je -1.00 ± 0]	-	-
Verbale Rekognition F (mVLMT; Min = 0 Fehler)	39	(+)0.05±3.69	-1.33; 1.43	-0.09 (38; .93); 0.02	15	(+)1.67±2.19	0.25; 3.09	-2.94(14;.011); 1.08
Nonverbale Rekognition R (mRMT; Max = 25 Rohpunkte)	30	+ 1.03 ± 3.18	-0.34; 2.41	-1.78 (29; .09); 0.46	24	-1.63 ± 2.68 *	-2.94; -0.31	2.97 (23; .007); 0.86
Autobiogr. Altgedächtnis R (Max = 12 Rohpunkte)	45	-0.46 ± 1.53	-0.98; 0.07	2.00 (44; .05); 0.43	8	-0.25 ± 0.53	-0.79; 0.29	1.32 (7; .23); 0.67
Semant. Altgedächtnis R (Max = 32 Rohpunkte)	48	-0.09 ± 3.21	-1.17; 0.98	0.20 (47; .84); 0.04	5	+ 0.10 ± 2.13	-3.23; 3.43	-0.11 (4; .92); 0.07
Semantisches Wissen F (BOSU; Min = 0 Fehler)	15	(-)1.33±3.87	-3.84; 1.17	1.34 (14; .20); 0.49	26	(-)0.08±2.19	-1.10; 0.95	-0.18 (25; .86); 0.05
Formallexikal. Flüssigkeit R (RWT; Max=ca.30 Rohpunkte)	17	+ 2.18±2.01 *	0.97; 3.38	-4.47 (16;.000); 1.53	36	-0.56 ± 3.91	-2.08; 0.97	0.85 (35; .40); 0.20
Semantische Flüssigkeit R (RWT; Max=ca.40 Rohpunkte)	19	+ 1.84 ± 5.08	-1.02; 4.69	-1.58 (18; .13); 0.26	34	-0.85 ± 3.65	-2.32; 0.62	1.36 (33; .18); 0.33
Luria Repetitive Patterns F% (Min = 0 Persev. / Stereotyp.)	7	(-)11.14±19.57	-33.10; 10.82	-1.51 (6; .18); 0.81	36	(+)3.58±10.43	-0.49; 7.45	-2.06(35; .05); 0.49
Verbale Konzeptbildung R (GF; Max = 32 Rohpunkte)	20	+ 2.10 ± 3.92	-0.03; 4.23	-2.40 (19; .03); 0.76	26	-0.54 ± 3.81	-2.32; 1.24	0.72 (25; .48); 0.20
Nonverb. Konzeptbildung R (WT; Max = 15 Rohpunkte)	21	+ 0.52 ± 1.33	-0.18; 1.23	-1.81 (20; .09); 0.28	25	+ 0.16 ± 2.70	-1.13; 1.45	-0.30 (24; .77); 0.08
Planung Lösungszeit (LT-G; Min = ca. 20 s)	22	(-)26.00±65.03	-59.47; 7.47	1.88 (21; .08); 0.57	21	(+)22.76±73.34	-16.02; 61.54	-1.42(20;.17) 0.44

* signifikant (p < .008 Bonferroni-korrigiert); AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; AL: Alertness (Zimmermann & Fimm, 2002); BNT: Boston-Naming-Test (Thalman & Monsch, 1997); BOSU: Bogenhausener Semantik Untersuchung (Glindemann et al., 2002); CI: Konfidenzintervall; F: Fehler / Falsch-Positive; GF: Gemeinsamkeiten Finden (Tewes, 1991); GO: GoNogo (Zimmermann & Fimm, 2002); LT-G: Labyrinth-Test G (Oswald & Fleischmann, 1999); m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; Min: Minimum; mRMT: modifizierter Recognition Memory Test (Warrington, 1984); mVLMT: modifizierter Lern- & Merkfähigkeitstest (Helmstaedter et al., 2001); n: Anzahl; R: Richtige; RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner et al., 2000); s: Sekunden; sd: Standardabweichung; TT: Token Test (Huber, 1983); WMS-R: Wechsler Memory Scale – Revised (Härting, 2000); WT: Weigl-Test (Laiacona, 2000)

waren für Schreiben, visuelle Perzeption, Visuokonstruktion, Praxie, verbales AG (WMS-R), verbale Lernleistung (mVLMT) und autobiografisches Altgedächtnis zu beobachten. Große, klinisch signifikante Effekte in Richtung Leistungsabnahme zeigten sich für Konfrontationsbenennen (mBNT), Wahl-Reaktionszeiten (TAP-GO *m*), verbale und nonverbale KZG- (WMS-R; Corsi) und Rekognitions-Leistungen (mVLMT FP; mRMT).

6.2.2.2.3 Unterschiede von Veränderungen in unauffälligen und beeinträchtigten Leistungen
Es war bei Vergleich der BL-FU-Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation für die im jeweiligen Verfahren zur BL beeinträchtigten vs. unauffälligen DAT-Patienten bemerkenswert (s. Tab. 6.9), dass beeinträchtigte Patienten im Verlauf unter AChEI-Erstmedikation meist Besserungen in dem jeweiligen Verfahren zeigten (außer im Sprachverständnis (TT), im Schreiben, in Einfachreaktionen (TAP-AL), in der verbalen Rekognition (mVLMT FP) und im Altgedächtnis), während sich Patienten mit zu Beginn unauffälligen Leistungen im Verlauf im jeweiligen Verfahren im Mittel verschlechterten (außer bei Wahlreaktionen (TAP-GO), semantischem Altgedächtnis und nonverbaler Konzeptbildung (WT)). Um diese Beobachtung genauer zu überprüfen, wurden Unterschiedsanalysen zwischen den zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten mittels *t*-Tests für unabhängige Stichproben berechnet (s. Tab. 6.10; für *n* vgl. Tab. 6.9). Dabei wurde eine einfache Bonferroni-Korrektur ($p < .025$) vorgenommen, da eine weitere Gruppenanalyse zwischen leicht- und mittelschwerer DAT geplant war (s. 6.2.2.3 Veränderungen bei leicht- vs. mittelgradigem Demenzstadium).

Signifikante Gruppenunterschiede zeigten sich zugunsten der zur BL im jeweiligen neuropsychologischen Verfahren jeweils beeinträchtigten Patienten (Leistungsverbesserungen bzw. konstante Leistungen) unter AChEI-Ersttherapie für das Konfrontationsbenennen (mBNT), die ideatorische Praxie, die auch im intraindividuellen BL-FU-Vergleich signifikante Sorgfaltsleistung in der Reiz-Reaktions-Selektion (TAP-GO Fehler), das verbale KZG und AG (WMS-R), die Blockspanne (Corsi), die nonverbale Rekognition (mRMT) und die ebenfalls im intraindividuellen Prä-Posttest-Vergleich signifikante formallexikalische Flüssigkeit (RWT). Trends ($p < .05$) zugunsten der zur BL jeweils beeinträchtigten Patienten zeigten sich für Leseprüfung, Zeichnen einer Uhr, ideomotorische Praxie, semantische Flüssigkeit (RWT), verbale Konzeptbildung (HAWIE-R-GF) und Planungsleistungen (LT-G; vgl. Tab. 6.10 & 6.9).

Bei den zur BL im jeweiligen Verfahren unauffälligen DAT-Patienten zeigten sich keine signifikanten oder im Trend signifikanten Unterschiede zu ihren Gunsten i. S. von Leistungszuwächsen unter AChEI-Medikation; es wurden nur die gerade berichteten (im Trend) signifikanten Leistungsabnahmen beobachtet (vgl. Tab. 6.10 & 6.9).

Die a posteriori Sensitivitäts-Analysen mittels *t*-Tests für unabhängige Stichproben stellten bei erwünschter Signifikanz von 5% und Power von 80% bei minimal 4 und maximal 52 Patienten Mindesteffekte ab $d = 3.10$ bzw. 0.80 , also nur große Effekte, fest.

Tabelle 6.10 Unterschiede in neuropsychologischen Veränderungen je nach Ausgangsniveau

Neuropsychologische Bereiche	Unterschiede in BL-FU-Differenzen zwischen beeinträchtigter und unauffälliger Gruppe: <i>t</i> (df; <i>p</i>)
Sprachverständnis F (TT; Min = 0 Fehler)	-0.68 (10.60; .51)
Konfrontationsbenennen R (BNT; Max = 15 Rohpunkte)	-2.86 * (53; .01)
Leseprüfung R (Max = 18 Rohpunkte)	-2.09 (51; .04)
Schreibprüfung R (Max = 20 Rohpunkte)	-0.21 (35.50; .84)
Rechenprüfung R (Max = 16 Rohpunkte)	-0.63 (29.06; .53)
Visuelle Perzeption R (Max = 31 Rohpunkte)	-0.60 (53; .55)
Visuokonstruktion Haus R (Max = 23 Rohpunkte)	-1.34 (49; .19)
Visuokonstruktion Uhr R (Max = 14 Rohpunkte)	-2.36 (18.73; .03)
Ideomotorische Praxis R (Max = 38 Rohpunkte)	-2.12 (52; .04)
Ideatorische Praxis R (Max = 10 Rohpunkte)	-3.07 * (51; .003)
Einfach-Reaktionszeiten m (AL ohne Warnton; Min = 0.18 s)	0.09 (45; .93)
Reaktionszeit-Stabilitäten sd (AL ohne Warnton; Min = 0.02 s)	1.62 (45; .11)
Reiz-Reaktions-Selektion m (GO; Min = 0.25 s)	0.75 (31; .46)
Reiz-Reaktions-Selektion F (GO; Min = 0 Fehler)	5.26 * (31; .000)
Zahlenspanne vorwärts R (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)	-3.44 * (52; .001)
Zahlenspanne rückwärts R (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)	-2.77 * (52; .01)
Corsi-Blockspanne (Blockspanne; Max = 9)	-2.54 * (52; .01)
Mittlere verbale Lernleistung (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)	-1.10 (52; .28)
Verbaler Spätabruf R (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)	-1.23 (52; .23)
Verbale Rekognition F (mVLMT; Min = 0 Fehler)	1.59 (52; .12)
Nonverbale Rekognition R (mRMT; Max = 25 Rohpunkte)	-3.27 * (52; .002)
Autobiografisches Altgedächtnis R (Max = 12 Rohpunkte)	0.70 (31.46; .49)
Semantisches Altgedächtnis R (Max = 32 Rohpunkte)	0.13 (51; .90)
Semantisches Wissen F (BOSU; Min = 0 Fehler)	1.30 (19.29; .21)
Formallexikalische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca.30 Rohpunkte)	-3.36 * (50.53; .001)
Semantische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 40 Rohpunkte)	-2.23 (51; .03)
Luria Repetitive Patterns F% (Min = 0% Persev. / Stereotypien)	1.94 (6.68; .096)
Verbale Konzeptbildung R (GF; Max = 32 Rohpunkte)	-2.30 (44; .026)
Nonverbale Konzeptbildung R (WT; Max = 15 Rohpunkte)	-0.59 (36.18; .56)
Planung Lösungszeit (LT-G; Min = ca. 20 s)	2.31 (41; .026)

* signifikant ($p < .025$ Bonferroni-korrigiert); AL: Alertness (Zimmermann & Fimm, 2002); BL: Baseline; BNT: Boston-Naming-Test (Thalman & Monsch, 1997); BOSU: Bogenhausener Semantik Untersuchung (Glindemann et al., 2002); df: Freiheitsgrade; F: Fehler / Falsch-Positive; FU: Follow-Up; GF: Gemeinsamkeiten Finden (Tewes, 1991); GO: GoNogo (Zimmermann & Fimm, 2002); LT-G: Labyrinth-Test G (Oswald & Fleischmann, 1999); Max: Maximum; Min: Minimum; mRMT: modifizierter Recognition Memory Test (Warrington, 1984); mVLMT: modifizierter Lern- & Merkfähigkeitstest (Helmstaedter et al., 2001); p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); R: Richtige; RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner et al., 2000); s: Sekunden; t: Prüfgröße des t-Tests; TT: Token Test (Huber, 1983); WMS-R: Wechsler Memory Scale – Revised (Härtig, 2000); WT: Weigl-Test (Laiacona et al., 2000)

6.2.2.2.4 Einfluss von Regression zur Mitte auf neuropsychologische Veränderungen

Da die neuropsychologischen Ausgangs- und Veränderungswerte negativ korrelierten (außer Sprachverständnis- (TT) und figurale Flüssigkeits-Werte (Luria Repetitive Patterns); s. Tab. 6.8), könnten die deutlicheren Veränderungen der beeinträchtigten Patienten einer statistischen Regression zur Mitte geschuldet sein, d. h. dass extreme Werte bei Retestung statistisch häufiger zur Mitte der Verteilung tendieren als zu noch extremeren Werten. Zur Berücksichtigung solcher Regressionseffekte wurden die neuropsychologischen Veränderungen

nochmals anhand eines Mediansplits analysiert (s. Anhang D). Statistische Regression zur Mitte konnte aufgrund dieser Analyse nicht für das Konfrontationsbenennen (mBNT), die Les- und Rechenprüfung, die Visuokonstruktion, die Praxie, die Aufmerksamkeitsleistungen (TAP), das verbale und visuelle KZG und AG (WMS-R; Corsi), das verbale Lernen und den verbalen Abruf (mVLMT), die nonverbale Rekognition (mRMT), das semantische Wissen (BOSU), die Wort- und figurale Flüssigkeit (RWT; Luria Repetitive Patterns), die verbale Konzeptbildung (HAWIE-R-GF) und die Planung (LT-G) ausgeschlossen werden, da in diesen Verfahren oberhalb des jeweiligen Medians zur BL-Untersuchung im Mittel negative Veränderungen zum Median hin, unterhalb des jeweiligen Medians aber positive Veränderungen zum Median hin vorkamen. Einzig für Sprachverständnis (TT), Schreiben, visuelle Perzeption, verbale Rekognition (mVLMT FP), Leistungen des Altgedächtnisses und der nonverbalen Konzeptbildung (WT) konnte keine statistische Regression zur Mitte festgestellt werden.

Die hier unter AChEI-Erstmedikation festgestellten signifikanten BL-FU-Veränderungen der beeinträchtigten DAT-Patienten in der Reiz-Reaktions-Selektion (TAP-GO Fehler) und formallexikalischen Flüssigkeit (RWT) sowie der unbeeinträchtigten Gruppe in der verbalen bzw. visuellen KZG-Leistung (WMS-R; Corsi) und in der nonverbalen Rekognition (mRMT) könnte also auf einen Regressionseffekt zurückzuführen sein. Auch der Trend zur Leistungsver schlechterung der zu BL unauffälligen DAT-Gruppe im Benennen (mBNT) könnte auf statistischer Regression begründet sein, aber nicht die Verschlechterung in der verbalen Rekognition (mVLMT FP; s. Tab. 6.9; Anhang D).

Bezüglich der Größe der Effekte gilt, ähnlich wie im letzten Abschnitt beschrieben, dass alle kleinen bis großen Effekte in Konfrontationsbenennen (mBNT), Leseprüfung, Zeichnen einer Uhr und eines Hauses, ideomotorischer und ideatorischer Praxie, in Einfach-Reaktionszeiten und -Stabilitäten (TAP-AL), Wahl-Reaktionszeiten und Sorgfaltsleistungen der Reiz-Reaktions-Selektion (TAP-GO), verbalem KZG und AG (WMS-R), verbaler Lernleistung (mVLMT), nonverbaler Rekognition (mRMT), semantischem Wissen (BOSU), formallexikalischer und semantischer Wortflüssigkeit (RWT), figuraler Umstellungsfähigkeit (Luria Repetitive Patterns), verbaler Konzeptbildung (HAWIE-R-GF) und Planung (LT-G) Regressionseffekten geschuldet sein könnten. Für die zur BL im jeweiligen Verfahren beeinträchtigten Patienten unter AChEI-Erstmedikation beruhten allein die kleinen Effekte hinsichtlich Leistungsverbesserungen in nonverbaler Konzeptbildung (WT) sowie hinsichtlich einer Leistungsabnahme in Sprachverständnis (TT), visueller Perzeption und autobiografischem Altgedächtnis nicht auf statistischer Regression. Ebenfalls waren für die zur BL in der jeweiligen neuropsychologischen Funktion unauffälligen Patienten einzig die mittleren Effekte in Richtung einer Leistungsabnahme in Schreiben, visueller Perzeption, autobiografischem Altgedächtnis sowie die großen Effekte in verbaler Rekognition (mVLMT FP) nicht auf statistische Regression zur Mitte zurückzuführen (s. Tab. 6.9; Anhang D).

6.2.2.3 Veränderungen bei leicht- versus mittelgradigem Demenzstadium

Da es Anhaltspunkte für eine schnellere Progredienz im mittelschweren DAT-Stadium gibt (s. 3.1.4 Zusammenfassung der Klinik bei DAT), sollen zum Abschluss der Untersuchung der ersten Fragestellung noch Unterschiede in den Veränderungen zwischen den leicht- und mittelgradig beeinträchtigten DAT-Patienten unter AChEI-Erstmedikation analysiert werden. Die Einteilung in leicht- und mittelgradige DAT erfolgte mittels der CDR zur BL-Untersuchung (s. 5.4.3.1 Fremdbeurteilung der Schwere kognitiver Defizite; 5.5.1 Analyse von Veränderungen in neuropsychologischen Variablen). Es resultierten 36 Patienten mit leichtgradiger DAT (CDR = 1) und 19 Patienten mit mittelgradiger DAT (CDR = 2; vgl. Tab. 6.11).

Die BL- und FU-Werte der leicht- und mittelgradig beeinträchtigten DAT-Patienten sind in Tabelle 6.11 dargestellt. Aufgrund der Gruppeneinteilung nach der Schwere der kognitiven Beeinträchtigungen waren die durchschnittlichen BL- und FU-Werte deutlich unterschiedlich. Am ähnlichsten zwischen den beiden Demenzschwere-Gruppen waren BL-Werte für die Lese- und Rechenprüfung, die visuelle Perzeption, die Aufmerksamkeitsleistungen (TAP), das semantische Wissen (BOSU), für die verbalen und nonverbalen KZG- und AG- sowie verbalen Neugedächtnisleistungen (WMS-R; Corsi; mVLMT; vgl. Tab. 6.11).

Bei Prüfung der intraindividuellen BL-FU-Veränderungen in der leicht- und mittelgradig beeinträchtigten DAT-Gruppe unter AChEI-Erstmedikation waren für die mittelschwere DAT-Gruppe BL-FU-Veränderungen in der mittleren verbalen Lernleistung (mVLMT) signifikant verbessert, Veränderungen im autobiografischen Altgedächtnis signifikant verschlechtert. Für die leichtgradig beeinträchtigte DAT-Gruppe ergab sich nur ein Trend ($p < .016$ Bonferroni-korrigiert) hinsichtlich einer Verbesserung in der Reiz-Reaktions-Selektion (TAP-GO Fehler) im Prä-Posttest-Vergleich (vgl. Tab. 6.12).

Die a posteriori durchgeführten Sensitivitäts-Analysen wurden mit *t*-Tests für unabhängige Stichproben geschätzt: Bei erwünschtem Signifikanzniveau von 5% und erwünschter Power von 80% werden bei einer minimalen Gruppengröße von 7 DAT-Patienten (nur bei TAP-GO) Mindesteffekte ab $d = 3.00$, bei einer maximalen Gruppengröße von 36 Patienten Mindesteffekte ab 0.97, also nur große Effekte entdeckt.

Die Größe der Effektstärken der neuropsychologischen Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation getrennt nach leichtgradig und mittelgradig beeinträchtigten DAT-Patienten sollen nun genauer analysiert und mit in der Literatur gefundenen „historischen KG“ verglichen werden. Dabei wird mit Veränderungen der leichtgradig beeinträchtigten DAT-Patienten begonnen, bevor Veränderungen der mittelgradig beeinträchtigten DAT-Patienten untersucht werden.

Tabelle 6.11 Baseline- und Follow-up-Werte für leicht- und mittelgradige DAT-Patienten

Neuropsychologische BL:	leichtgradige DAT ($n \leq 36$): CDR = 1			mittelgradige DAT ($n \leq 19$): CDR = 2		
	<i>n</i>	BL: $m \pm sd$	FU: $m \pm sd$	<i>n</i>	BL: $m \pm sd$	FU: $m \pm sd$
Sprachverständnis F (TT; Min = 0 Fehler)	34	2.79 ± 5.57	2.97 ± 6.33	17	4.94 ± 4.74	5.29 ± 6.21
Konfrontationsbenennen R (BNT; Max = 15 Rohpunkte)	36	11.00 ± 2.41	11.39 ± 2.25	19	9.79 ± 2.44	9.63 ± 2.27
Leseprüfung R (Max = 18 Rohpunkte)	35	17.04 ± 1.05	17.09 ± 1.16	18	16.61 ± 0.72	16.83 ± 1.00
Schreibprüfung R (Max = 20 Rohpunkte)		17.26 ± 2.56	16.79 ± 3.10	17	14.41 ± 5.29	14.26 ± 6.12
Rechenprüfung R (Max = 16 Rohpunkte)	34	11.59 ± 3.09	11.65 ± 3.56		10.41 ± 4.76	10.26 ± 4.71
Visuelle Perzeption R (Max = 31 Rohpunkte)	36	26.01 ± 4.02	25.51 ± 4.15	19	22.24 ± 4.66	21.47 ± 4.47
Visuokonstruktion Haus R (Max = 23 Rohpunkte)	35	16.77 ± 4.72	15.89 ± 5.78	16	14.75 ± 5.36	14.81 ± 5.38
Visuokonstruktion Uhr R (Max = 14 Rohpunkte)	34	6.56 ± 4.19	6.00 ± 3.84	17	3.65 ± 3.37	4.18 ± 4.25
Ideomotorische Praxis R (Max = 38 Rohpunkte)	36	34.28 ± 2.53	34.21 ± 3.06	18	32.50 ± 3.86	31.69 ± 4.36
Ideatorische Praxis R (Max = 10 Rohpunkte)	35	8.03 ± 2.67	7.71 ± 2.79		6.67 ± 3.55	6.61 ± 3.22
Einfach-Reaktionszeiten m (AL ohne Warnton; Min = 0.18 s)	32	0.299 ± 0.058	0.302 ± 0.086	15	0.293 ± 0.055	0.319 ± 0.098
Reaktionszeit-Stabilitäten sd (AL ohne Warnton; Min = 0.02 s)		0.085 ± 0.041	0.075 ± 0.038		0.098 ± 0.076	0.108 ± 0.094
Reiz-Reaktions-Selektion m (GO; Min = 0.25 s)		26	0.486 ± 0.115		0.486 ± 0.124	7
Reiz-Reaktions-Selektion F (GO; Min = 0 Fehler)	3.54 ± 3.46		1.88 ± 1.42	3.43 ± 3.10	3.43 ± 3.64	
Zahlenspanne vorwärts (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)	35	5.46 ± 1.44	5.03 ± 1.22	19	4.89 ± 1.63	4.47 ± 1.43
Zahlenspanne rückwärts (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)		3.89 ± 1.43	3.77 ± 1.55		3.47 ± 1.17	3.74 ± 1.48
Corsi-Blockspanne (Blockspanne; Max = 9)	35	3.80 ± 1.02	3.71 ± 1.10	19	3.74 ± 1.10	3.79 ± 1.08
Mittlere verbale Lernleistung R (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)	36	4.20 ± 1.30	4.32 ± 1.33	19	3.13 ± 0.91	3.85 ± 1.71
Verbaler Spätabruf R (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)		1.36 ± 1.36	1.22 ± 1.51	18	0.44 ± 0.70	0.77 ± 1.08
Verbale Rekognition F (mVLMT; Min = 0 Fehler)		5.69 ± 4.08	5.92 ± 4.66	18	6.17 ± 5.68	7.22 ± 6.50
Nonverbale Rekognition R (mRMT; Max = 25 Rohpunkte)	36	19.06 ± 3.23	18.83 ± 3.58	18	15.72 ± 3.08	15.72 ± 2.59
Autobiografisches Altgedächtnis R (Max = 12 Rohpunkte)	36	8.69 ± 2.20	8.54 ± 2.22	17	6.71 ± 1.68	5.71 ± 1.69
Semantisches Altgedächtnis R (Max = 32 Rohpunkte)		21.15 ± 4.58	21.15 ± 5.55		16.76 ± 3.82	16.53 ± 4.17
Semantisches Wissen F (BOSU; Min = 0 Fehler)	33	5.45 ± 2.36	4.94 ± 3.37	8	6.38 ± 2.50	6.25 ± 2.87
Formallexikalische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 30 Rohpunkte)	36	7.28 ± 2.97	7.08 ± 2.93	17	5.88 ± 2.52	7.29 ± 4.07
Semantische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 40 Rohpunkte)		11.61 ± 4.94	11.11 ± 3.72		8.65 ± 3.76	10.06 ± 3.77
Luria Repetitive Patterns F% (Min = 0% Persev. / Stereotypien)	30	9.22 ± 11.44	9.49 ± 11.00	13	16.16 ± 18.36	19.45 ± 18.23
Verbale Konzeptbildung R (GF; Max = 32 Rohpunkte)	33	14.97 ± 6.79	15.33 ± 6.48	13	12.46 ± 5.64	13.69 ± 5.74
Nonverbale Konzeptbildung R (WT; Max = 15 Rohpunkte)		8.12 ± 3.33	8.12 ± 3.59		5.69 ± 2.50	6.77 ± 3.22
Planung Lösungszeit (LT-G; Min = ca. 20 s)	32	140.00 ± 86.16	127.90 ± 87.25	11	179.27 ± 102.71	205.73 ± 113.62

AL: Alertness (Zimmermann & Fimm, 2002); BL: Baseline; BNT: Boston-Naming-Test (Thalman & Monsch, 1997); BOSU: Bogenhausener Semantik Untersuchung (Glindemann et al., 2002); CDR: Clinical Dementia Rating (Hughes et al., 2004); DAT: Demenz vom Alzheimer-Typ; F: Fehler / Falsch-Positive; FU: Follow-Up; GF: Gemeinsamkeiten Finden (Tewes, 1991); GO: GoNogo (Zimmermann & Fimm, 2002); LT-G: Labyrinth-Test (Oswald & Fleischmann, 1999); m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; Min: Minimum; mRMT: modifizierter Recognition Memory Test (Warrington, 1984); mVLMT: modifizierter Lern- und Merkfähigkeitstest (Helmstaedter et al., 2001); n: Anzahl; R: Richtige; RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner et al., 2000); s: Sekunden; sd: Standardabweichung; t: Prüfgröße des t-Tests; TT: Token-Test (Huber et al., 1983); WMS-R: Wechsler Memory Scale – Revised (Härting et al., 2000); WT: Weigl-Test (Laiacona, 2000)

6.2.2.3.1 Neuropsychologische Veränderungen bei leichtgradig beeinträchtigten Patienten

Für die leichtgradig beeinträchtigte DAT-Gruppe ergaben sich keine großen Effekte in Richtung Leistungsbesserung (vgl. Tab. 6.12).

Es zeigte sich jedoch ein mittelgradiger Effekt für die im Trend gebesserte Sorgfaltsleistung in der Reiz-Reaktions-Selektion (TAP-GO Fehler; s. Tab. 6.12). Vergleichswerte „historischer KG“ mit ausschließlich leichter DAT wurden in Literaturrecherchen nicht gefunden (vgl. 5.4.1.5.2 Wahlreaktionen).

Kleine Effekte in Richtung Leistungsbesserung waren im Konfrontationsbenennen (mBNT), in Einfach-Reaktionszeit-Stabilitäten (TAP-AL *sd*), im semantischen Wissen (BOSU) und in der Planungszeit (LT-G) festzustellen (vgl. Tab. 6.12). Für Einfach-Reaktionszeit-Stabilitäten, semantisches Wissen und Planungsleistungen wurden keine vergleichbaren Studien mit „historischen KG“ leichtgradiger DAT gefunden (s. 5.4.1 Untersuchung des Patienten). Für das Konfrontationsbenennen existiert eine Donepezil-Therapiestudie (s. 7 Diskussion).

Große Effekte hinsichtlich einer Verschlechterung unter AChEI-Erstmedikation waren für die leichtgradig beeinträchtigten DAT-Patienten nicht festzustellen.

Mittelgradige Effekte einer Leistungsverschlechterung waren in verbalen KZG-Leistungen (WMS-R) zu beobachten. Es wurden keine vergleichbaren Studien mit leichtgradiger DAT gefunden (s. 5.4.1.6.1 KZG-Leistungen). Regressionseffekte als Grund für den Effekt konnten nicht ausgeschlossen werden (s. 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten).

Kleine Effekte in Richtung einer Leistungsverschlechterung waren für die Schreibprüfung, für visuell-perzeptive und visuo-konstruktive Leistungen sowie für visuelle KZG-Leistung (Corsi) feststellbar (vgl. Tab. 6.12). Bezüglich der visuellen Perzeption gab es eine vergleichbare Längsschnittstudie mit unbehandelten leichtgradigen DAT-Patienten über ca. acht Monate (Binetti et al., 1998), in denen insbesondere visuell-räumliche Leistungen signifikant abnahmen (s. Tab. 6.12 & 5.9; 5.4.1.2 Visuelle Perzeption). Für Schreibleistungen, Visuo-konstruktion und visuelle KZG-Leistungen wurden keine Studien mit vergleichbaren „historischen KG“ bei leichter DAT gefunden (s. 5.4.1 Untersuchung des Patienten). Regressionseffekte als Ursache konnten für die Effekte in visuo-konstruktiven und visuellen KZG-Leistungen ebenfalls nicht ausgeschlossen werden (vgl. 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten).

Die meisten neuropsychologischen Veränderungen (Sprachverständnis (TT), Lesen, Rechnen, ideomotorische und ideatorische Praxis, Einfach- und Wahl-Reaktionszeiten (TAP), verbales AG (WMS-R), verbales und nonverbales Neugedächtnis (mVLMT; mRMT), Altgedächtnis, verbale Flüssigkeit (RWT) und figurale Umstellungsfähigkeit (Luria Repetitive Patterns) sowie Konzeptbildung (HAWIE-R-GF; WT)) waren bei leichtgradigen DAT-Patienten unter viermonatiger AChEI-Erstmedikation im Mittel relativ konstant (vgl. Tab. 6.12).

Die Ergebnisse im Sprachverständnis (TT) entsprachen ungefähr einer Studie mit unbehandelter leichtgradiger DAT über ca. sechs Monate (Della Sala et al., 1987), in welcher die Leistungen im Sprachverständnis über diesen Zeitraum nicht signifikant abnahmen (vgl. Tab. 6.12 & 5.4; 5.4.1.1.1 Sprachverständnis).

Für die Lesefähigkeit lagen nur Vergleichsstudien mit leichter DAT vor, die ein zu großes Zeitintervall umfassten (Fromm et al., 1991) und in denen sich die Lesefähigkeit über ein Jahr signifikant verringerte (vgl. 5.4.1.1.3 Lesefähigkeit).

Für die ideomotorische Praxie wurde eine vergleichbare Studie mit unbehandelter leichtgradiger DAT über ca. sechs Monate gefunden (Della-Sala et al., 1987), in welcher die Praxie im Gegensatz zu der vorliegenden Dissertation signifikant abnahm (vgl. Tab. 6.12 & 5.12; 5.4.1.4.1 Ideomotorische und bukkofaziale Praxie).

Auch für Leistungen im verbalen und nonverbalen Neugedächtnis lagen Studien mit vergleichbaren „historischen KG“ vor: In einer Studie zur Gesichtererkennung (Seltzer et al., 2004) waren Prä-Posttest-Differenzen für die Placebogruppe mit leichter DAT nach ca. sechs Monaten im Mittel verschlechtert; Angaben zur Signifikanz der Veränderungen lagen nicht vor (vgl. Tab. 6.12 & 5.17; 5.4.1.6.3 Neugedächtnisleistungen). Für verbale Neugedächtnisleistungen existieren AChEI-Therapiestudien (s. 7 Diskussion).

Bezüglich Altgedächtnisleistungen wurden keine Studien mit vergleichbarem Zeitintervall gefunden. Die ähnlichste Studie war von Westmacott et al. (2004), welche bei einer kleinen Gruppe leichtgradiger DAT-Patienten nach einem Jahr im Gegensatz zu den hier vorliegenden Daten einen progredienten Abbau im semantischen Altgedächtnis (ohne Angabe von Rohwerten) berichtete (vgl. Tab. 6.12; 5.4.1.6.4 Autobiografisches und semantisches Altgedächtnis).

Semantische Wortflüssigkeitsleistungen waren bei „historischen KG“ über ca. sechs Monate ebenfalls bei unbehandelter leichter DAT nicht signifikant verändert (Della-Sala et al., 1987). Zu Ergebnissen bei Donepezil-behandelter DAT siehe die Diskussion in Kapitel 7 (vgl. Tab. 6.12. & 5.19; 5.4.1.8.1 Spontane kognitive Flexibilität).

Während verbale und nonverbale Konzeptbildungsleistungen in der vorliegenden Dissertation unter ca. viermonatiger AChEI-Erstmedikation bei leichtgradiger DAT relativ konstant waren, zeigten unbehandelte leichtgradige DAT-Patienten aus „historischen KG“ über ca. sechs bzw. zwölf Monate signifikante Verschlechterungen in der nonverbalen bzw. verbalen Konzeptbildungsleistung (Della-Sala et al., 1987; Hodges et al., 1990; vgl. Tab. 6.12 & 5.20; 5.4.1.8.3 Konzeptbildungsleistungen). Zur Veränderung von verbalen Konzeptbildungsleistungen unter Donepezil-Therapie siehe die Diskussion in Kapitel 7.

Für neuropsychologische Veränderungen in Rechnen, ideatorischer Praxie, Einfach- und Wahl-Reaktionszeiten, verbalem AG, autobiografischem Altgedächtnis, phonematischer Flüssigkeit und figuraler Umstellungsfähigkeit waren keine „historischen KG“ leichtgradig beeinträchtigter DAT-Patienten eruierbar (s. 5.4.1 Untersuchung des Patienten).

Tabelle 6.12 Veränderungen unter AChEI-Medikation bei Berücksichtigung der Demenzschwere

Neuropsycholog. Bereiche:	leichtgradige Demenz (CDR = 1): FU – BL				mittelgradige Demenz (CDR = 2): FU – BL			
	n	m ± sd	95%-CI	t (df, p); E	n	m ± sd	95%-CI	t (df, p); E
Sprachverständnis F (TT; Min = 0 Fehler)	34	(+)0.18 ± 3.13	-1.08; 1.44	-0.33 (33; .74); 0.08	17	(+)0.35 ± 3.30	-1.62; 2.33	-0.44 (16; .67); 0.15
Konfrontationsbenennen R (BNT; Max = 15 Rohpunkte)	36	+ 0.39 ± 1.55	-0.22; 1.00	-1.50 (35; .14); 0.36	19	-0.16 ± 1.95	-1.25; 0.94	0.35 (18; .73); 0.12
Leseproofung R (Max = 18 Rohpunkte)	35	+ 0.04 ± 0.83	-0.28; 0.37	-0.31 (34; .76); 0.07	18	+ 0.22 ± 0.99	-0.35; 0.79	-0.95 (17; .35); 0.31
Schreibprüfung R (Max = 20 Rohpunkte)	35	-0.47 ± 1.85	-1.20; 0.26	1.51 (34; .14); 0.36	17	-0.15 ± 2.98	-1.94; 1.64	-0.20 (16; .84); 0.07
Rechenprüfung R (Max = 16 Rohpunkte)	34	+ 0.06 ± 1.56	-0.57; 0.69	-0.22 (33; .83); 0.05	17	-0.15 ± 1.43	-1.01; 0.71	0.42 (16; .68); 0.15
Visuelle Perzeption R (Max = 31 Rohpunkte)	36	-0.50 ± 1.93	-1.25; 0.25	1.56 (35; .13); 0.37	19	-0.76 ± 2.36	-2.09; 0.56	1.41 (18; .18); 0.46
Visuokonstruktion Haus R (Max = 23 Rohpunkte)	35	-0.89 ± 4.03	-2.48; 0.71	1.30 (34; .20); 0.31	16	+ 0.06 ± 3.34	-2.01; 2.14	-0.08 (15; .94); 0.03
Visuokonstruktion Uhr R (Max = 14 Rohpunkte)	34	-0.56 ± 3.83	-2.10; 0.98	0.85 (33; .40); 0.21	17	+ 0.53 ± 2.58	-1.02; 2.07	-0.85 (16; .41); 0.29
Ideomotorische Praxie-R (Max = 38 Rohpunkte)	36	-0.07 ± 2.82	-1.17; 1.03	-0.15 (35; .88); 0.04	18	-0.81 ± 3.10	-2.60; 0.99	1.10 (17; .29); 0.37
Ideatorische Praxie-R (Max = 10 Rohpunkte)	35	-0.31 ± 2.61	-1.35; 0.72	0.71 (34; .48); 0.17	18	-0.06 ± 1.95	-1.19; 1.08	0.12 (17; .91); 0.04
Einfach-Reaktionszeiten m (AL ohne Warnton; Min=0.18s)	32	(+)0.003±0.07	-0.03; 0.03	-0.24 (31; .81); 0.06	15	(+)0.026±0.09	-0.04; 0.09	-1.01(14; .30); 0.41
Reaktionszeit-Stabilität sd (AL ohne Warnton; Min=0.02s)	32	(-)0.009±0.04	-0.02; 0.01	1.40 (31; .17); 0.32	15	(+)0.010±0.09	-0.05; 0.07	-0.44(14; .66); 0.16
Reiz-Reaktions-Selektion m (GO; Min = 0.25 s)	26	(+)0.00±0.07	-0.04; 0.04	-0.00 (25; .98); 0.00	7	(+)0.00±0.04	-0.05; 0.05	0.00 (6; 1.00); 0.00
Reiz-Reaktions-Selektion F (GO; Min = 0 Fehler)	26	(-)1.65± 3.14	-3.12; -0.19	2.69 (25; .013); 0.74	7	(+)0.00±3.16	-3.55; 3.55	0.00 (6; 1.00); 0.00
Zahlenspanne vorwärts (WMS-R; Max=12 Rohpunkte)	35	-0.43 ± 1.12	-0.87; 0.01	2.27 (34; .03); 0.54	19	-0.42 ± 1.35	-1.18; 0.33	1.36 (18; .19); 0.44
Zahlenspanne rückwärts (WMS-R; Max=12 Rohpunkte)	35	-0.11 ± 1.37	-0.66; 0.43	0.50 (34; .62); 0.11	19	+ 0.26 ± 1.48	-0.57; 1.10	-0.77 (18; .45); 0.25
Corsi-Blockspanne (Blockspanne; Max = 9)	35	-0.17 ± 0.75	-0.47; 0.12	1.36 (34; .18); 0.32	19	+ 0.05 ± 1.27	-0.66; 0.76	-0.18(18; .86); 0.06
Mittlere verbale Lernleistung (mVLMT; Max=10 Rohpunkte)	36	+ 0.12 ± 1.19	-0.35; 0.58	-0.59 (35; .56); 0.14	18	+ 0.72±0.64 *	0.35; 1.09	-4.78(17; .000); 1.59
Verbaler Spätabruf R (mVLMT; Max=10 Rohpunkte)	36	-0.14 ± 1.28	-0.61; 0.33	0.70 (35; .49); 0.15	18	+ 0.22 ± 1.06	-0.39; 0.84	-0.89 (17; .39); 0.29
Verbale Rekognition F (mVLMT; Min = 0 Fehler)	36	+ 0.22 ± 3.26	-1.05; 1.50	-0.41 (35; .69); 0.10	18	(+)1.06 ± 3.70	-1.09; 3.20	-1.21(17; .24); 0.41
Nonverbale Rekognition R (mRMT; Max = 25 Rohpunkte)	36	-0.22 ± 3.55	-1.61; 1.70	0.38 (35; .78); 0.09	18	+ 0.00 ± 2.54	-1.47; 1.47	0.00(17; 1.00) 0.00
Autobiogr. Altgedächtnis R (Max = 12 Rohpunkte)	36	-0.15 ± 1.45	-0.72; 0.41	0.63 (35; .53); 0.15	17	-1.00 ± 1.19 *	-1.71; 0.29	3.48 (16; .003); 1.19
Semant. Altgedächtnis R (Max = 32 Rohpunkte)	36	+ 0.00 ± 3.51	-1.37; 1.37	0.00 (35; 1.00); 0.00	17	-0.24 ± 2.10	-1.49; 1.03	0.46 (16; .65); 0.16
Semantisches Wissen F (BOSU; Min = 0 Fehler)	33	(-)0.52 ± 2.83	-1.67; 0.64	1.05 (32; .30); 0.26	8	(-)0.13 ± 3.60	-3.74; 3.49	0.10 (7; .93); 0.05
Formallexikal. Flüssigkeit R (RWT; Max=ca.30 Rohpunkte)	36	-0.19 ± 3.80	-1.68; 1.29	0.31 (35; .76); 0.07	17	+ 1.41 ± 3.06	-0.43; 3.25	-1.90 (16; .08); 0.65
Semantische Flüssigkeit R (RWT; Max=ca.40 Rohpunkte)	36	-0.50 ± 4.33	-2.19; 1.19	0.69 (35; .49); 0.16	17	+ 1.41 ± 4.30	-1.17; 3.99	-1.35 (16; .20); 0.46
Luria Repetitive Patterns F (Min = 0 Persev. / Stereotyp.)	30	(+)0.27±13.94	-0.06; 0.06	-0.11 (29; .92); 0.03	13	(+)3.29±11.75	-5.05; 11.63	-1.01(12; .33); 0.12
Verbale Konzeptbildung R (GF; Max = 32 Rohpunkte)	33	+ 0.36 ± 4.44	-1.46; 2.18	-0.47 (32; .64); 0.11	13	+ 1.23 ± 2.80	-0.76; 3.22	-1.58 (12; .14); 0.62
Nonverb. Konzeptbildung R (WT; Max = 15 Rohpunkte)	33	+ 0.03 ± 2.24	-0.80; 0.94	-0.08 (32; .94); 0.02	13	+ 1.08 ± 1.85	-0.23; 2.39	-2.10 (12; .06); 0.83
Planung Lösungszeit (LT-G; Min = ca. 20 s)	32	(-)12.03±59.98	-37.01; 12.94	1.14(31; .27); 0.28	11	(+)26.45±99.14	-52.27; 105.18	-0.89(10; .40); 0.38

* signifikant (p < .008 Bonferroni-korrigiert); AL: Alertness (Zimmermann & Fimm, 2002); BL: Baseline; BNT: Boston-Naming-Test (Thalman & Monsch, 1997); BOSU: Bogenhausener Semantik Untersuchung (Glindemann et al., 2002); CDR: Clinical Dementia Rating (Hughes et al., 2004); CI: Konfidenzintervall; df: Freiheitsgrade; E: Effektstärke; F: Fehler / Falsch-Positive; FU: Follow-Up; GF: Gemeinsamkeiten Finden (Tewes, 1991); GO: GoNogo (Zimmermann & Fimm, 2002); LT-G: Labyrinth-Test (Oswald & Fleischmann, 1999); m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; Min: Minimum; mRMT: modifizierter Recognition Memory Test (Warrington, 1984); mVLMT: modifizierter Lern- und Merkfähigkeitstest (Helmstaedter, 2001); n: Anzahl; p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); R: Richtige; RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner, 2000); s: Sekunden; sd: Standardabweichung; t: Prüfgröße des t-Tests; TT: Token-Test (Huber, 1983); WMS-R: Wechsler Memory Scale – Revised (Härtig, 2000); WT: Weigl-Test (Laiacona, 2000)

6.2.2.3.2 Neuropsychologische Veränderungen bei mittelgradig beeinträchtigten Patienten

Bei Prüfung der intraindividuellen BL-FU-Veränderungen in der mittelschwer beeinträchtigten DAT-Gruppe unter AChEI-Erstmedikation waren BL-FU-Veränderungen in der mittleren verbalen Lernleistung (mVLMT) signifikant in der Höhe eines großen Effekts verbessert. Ebenfalls in der Höhe eines nicht-signifikanten großen Effekts gebessert zeigten sich Veränderungen in der nonverbalen Konzeptbildung (WT). Für die nonverbale Konzeptbildung und die verbale Lernleistung waren keine Studien mit „historischen KG“ aus ausschließlich mittelgradigen DAT-Patienten verfügbar (s. 5.4.1.8.3 Konzeptbildungsleistungen; 5.4.1.6.3 Neuge-dächtnisleistungen). Regression zur Mitte war als Ursache des Effekts in der verbalen Lernleistung nicht auszuschließen (vgl. 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten).

Mittelgroße Verbesserungen unter AChEI-Medikation waren für die mittelgradigen DAT-Patienten bei der verbalen Konzeptbildungsleistung (HAWIE-R-GF) und phonematischen Wortflüssigkeit (RWT) beobachtbar. „Historische KG“ mittelgradiger DAT-Patienten wurden nicht gefunden (s. 5.4.1.8.3 Konzeptbildungsleistungen; 5.4.1.8.1 Spontane kognitive Flexibilität). Für beide neuropsychologischen Leistungen waren Regressionseffekte zur Mitte nicht auszuschließen (s. 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten).

Kleine Effekte in Richtung einer Leistungsverbesserung waren für die Leseprüfung, das Zeichnen einer Uhr, verbale AG-Leistungen (WMS-R), verbale Spätabrufleistungen (mVLMT) und die semantische Wortflüssigkeit (RWT) feststellbar (vgl. Tab. 6.12). Auch für diese neuropsychologischen Leistungen waren keine vergleichbaren Studien mit mittelgradigen DAT-Patienten verfügbar (s. 5.4.1 Untersuchung des Patienten) und Regressionseffekte zur Mitte als Ursache des Effekts für keines der neuropsychologischen Verfahren auszuschließen (s. 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten).

Für die mittelgradig beeinträchtigte DAT-Gruppe waren unter AChEI-Erstmedikation Veränderungen im autobiografischen Altgedächtnis signifikant in der Höhe eines großen Effekts verschlechtert. „Historische KG“ mit mittelgradigen DAT-Patienten zum Vergleich lagen nicht vor (s. 5.4.1.6.4 Autobiografisches und semantisches Altgedächtnis).

Mittelgroße Effekte in Richtung einer Leistungsabnahme zeigten sich nicht.

Kleine Effekte hinsichtlich einer Leistungsverschlechterung waren für visuell-perzeptive Funktionen, die ideomotorische Praxie, visuelle Einfach-Reaktionszeiten (TAP-AL), verbale KZG-Leistungen (WMS-R), die verbale Rekognition (mVLMT FP) und Planung (LT-G) beobachtbar (vgl. Tab. 6.12). Vergleichbare „historische KG“ mit mittelschwerer DAT fehlten (s. 5.4.1 Untersuchung des Patienten).

Die meisten neuropsychologischen Veränderungen in Sprachverständnis (TT), Konfrontationsbenennen (mBNT), Schreiben und Rechnen, visuo-konstruktiven Leistungen, Einfach-Reaktionszeit-Stabilitäten (TAP-AL *sd*), Wahl-Reaktionszeiten und Sorgfaltsleistungen der Wahl-Reaktion (TAP-GO), im visuellen KZG (WMS-R), in der nonverbalen Rekognition

(mRMT), im semantischen Wissen (BOSU) und semantischen Altgedächtnis sowie in der figuralen Umstellungsfähigkeit (Luria Repetitive Patterns) waren bei mittelgradig beeinträchtigten DAT-Patienten unter viermonatiger AChEI-Erstmedikation konstant (s. Tab. 6.12).

Im Vergleich mit der Literatur, in der berichtet wird, dass Sprachverständnisleistungen bei mittelschwerer DAT pro Jahr um 15% abnehmen (Kertesz et al., 1986), ergab sich in der vorliegenden Analyse nur eine zu vernachlässigende Abnahme des Sprachverständnisses bei mittelgradiger DAT (vgl. Tab. 6.12; 5.4.1.1.1 Sprachverständnis).

Im Gegensatz zu den hier kaum verschlechterten Leistungen im Konfrontationsbenennen bei mittelgradiger DAT postuliert der empirische Forschungsstand bei mittelgradiger DAT die schnellste Progredienz von Defiziten im Benennen (vgl. Tab. 6.12; 5.4.1.1.2 Benennen).

Für das semantische Altgedächtnis wurde nur eine „historische KG“ mit mittelgradiger DAT gefunden, welche erst nach ca. einem Jahr erneut untersucht wurde (Croisile et al., 1993); dort nahmen semantische Altgedächtnisleistungen in diesem Zeitraum signifikant ab (vgl. 5.4.1.6.4 Autobiografisches und semantisches Altgedächtnis).

Für die restlichen, relativ konstanten neuropsychologischen Veränderungen (Schreiben, Rechnen, visuo-konstruktive Leistungen, Einfach-Reaktionszeit-Stabilitäten, Wahl-Reaktionszeiten, Sorgfaltsleistungen der Reiz-Reaktions-Selektion, visuelles KZG, nonverbale Rekognition, semantisches Wissen und figurale Umstellungsfähigkeit) wurden keine „historischen KG“ mit mittelschweren DAT-Patienten gefunden (s. 5.4.1 Untersuchung des Patienten).

6.2.2.3.3 Unterschiede in neuropsychologischen Veränderungen je nach Demenzschwere

Zur Untersuchung, ob zwischen den Patientengruppen mit leicht- und mittelgradiger DAT relevante Unterschiede in neuropsychologischen BL-FU-Veränderungen bestehen, wurden BL-FU-Unterschiede zwischen beiden Gruppen in neuropsychologischen Veränderungen mittels *t*-Tests für unabhängige Stichproben berechnet (s. Tab. 6.13). Trotz unterschiedlicher Schwere der kognitiven Beeinträchtigungen in der leicht- und mittelgradigen Demenzgruppe, zeigten sich im Durchschnitt wenige signifikante Unterschiede in neuropsychologischen Veränderungen ($p < .025$ Bonferroni-korrigiert, da im vorigen Abschnitt schon eine Unterschiedsprüfung zwischen Patienten, welche zur BL im entsprechenden Verfahren beeinträchtigt vs. unauffällig waren, vorgenommen wurde): Einzig Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation im verbalen Lernen (mVLMT) waren in der Gruppe mit mittelgradiger DAT signifikant höher und Veränderungen im autobiografischen Altgedächtnis im Trend niedriger in der Gruppe mit mittelgradiger DAT als in der Gruppe mit leichtgradiger DAT. Dieses Ergebnis kann nicht allein durch die schon zur BL in den Gruppen bestehenden Unterschiede erklärt werden, da dort zumindest im verbalen Lernen die Ausgangswerte sehr ähnlich (s. Tab. 6.11) und außerdem die berechneten Ergebnisse gegenläufig waren (mittelgradige DAT-Gruppe einmal signifikant in Richtung gebesserter Leistungen der leichtgradigen DAT-Gruppe überlegen, einmal im Trend in Richtung verschlechterter Leistungen; s. Tab. 6.13).

Die a posteriori durchgeführten Sensitivitäts-Analysen wurden mittels *t*-Tests für unabhängige Stichproben geschätzt: Bei erwünschtem Signifikanzniveau von 5% und erwünschter Power von 80% werden bei einer minimalen Gruppengröße von 7 DAT-Patienten (nur bei TAP-GO) Mindesteffekte ab *d* 3.00, bei einer maximalen Gruppengröße von 36 Patienten Mindesteffekte ab 0.97, also nur große Effekte entdeckt.

Tabelle 6.13 Unterschiede in neuropsychologischen Veränderungen nach Demenzschwere

Neuropsychologische BL-FU-Veränderungen:	Unterschied CDR 1 : CDR 2: <i>t</i> (df; <i>p</i>)
Sprachverständnis F (TT; Min = 0 Fehler)	-0.19 (49; .85)
Konfrontationsbenennen R (BNT; Max = 15 Rohpunkte)	1.14 (53; .26)
Leseprüfung R (Max = 18 Rohpunkte)	-0.70 (51; .49)
Schreibprüfung R (Max = 20 Rohpunkte)	-0.48 (50; .63)
Rechenprüfung R (Max = 16 Rohpunkte)	0.46 (49; .65)
Visuelle Perzeption R (Max = 31 Rohpunkte)	0.45 (53; .66)
Visuokonstruktion Haus R (Max = 23 Rohpunkte)	-0.82 (49; .42)
Visuokonstruktion Uhr R (Max = 14 Rohpunkte)	-1.06 (49; .30)
Ideomotorische Praxis R (Max = 38 Rohpunkte)	0.87 (52; .39)
Ideatorische Praxis R (Max = 10 Rohpunkte)	-0.37 (51; .71)
Einfach-Reaktionszeiten m (AL ohne Warnton; Min = 0.18 s)	-0.95 (45; .35)
Reaktionszeit-Stabilitäten sd (AL ohne Warnton; Min = 0.02 s)	-0.82 (16.40; .43)
Reiz-Reaktions-Selektion m (GO; Min = 0.25 s)	0.00 (31; 1.00)
Reiz-Reaktions-Selektion F (GO; Min = 0 Fehler)	-1.24 (31; .23)
Zahlenspanne vorwärts (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)	-0.02 (52; .98)
Zahlenspanne rückwärts (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)	-0.94 (52; .35)
Corsi-Blockspanne (Blockspanne; Max = 9)	-0.82 (52; .42)
Mittlere verbale Lernleistung R (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)	-2.42 (51.64; .02) *
Verbaler Spätabruf R (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)	-1.08 (52; .28)
Verbale Rekognition F (mVLMT; Min = 0 Fehler)	-0.85 (52; .40)
Nonverbale Rekognition R (mRMT; Max = 25 Rohpunkte)	-0.24 (52; .81)
Autobiografisches Altgedächtnis R (Max = 12 Rohpunkte)	2.09 (51; .04)
Semantisches Altgedächtnis R (Max = 32 Rohpunkte)	0.26 (51; .80)
Semantisches Wissen F (BOSU; Min = 0 Fehler)	-0.33 (39; .74)
Formallexikalische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 30 Rohpunkte)	-1.52 (51; .13)
Semantische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 40 Rohpunkte)	-1.50 (51; .14)
Luria Repetitive Patterns F% (Min = 0%Perseverationen/Stereotypien)	-0.68 (41; .50)
Verbale Konzeptbildung R (GF; Max = 32 Rohpunkte)	-0.65 (44; .52)
Nonverbale Konzeptbildung R (WT; Max = 15 Rohpunkte)	-1.48 (44; .14)
Planung Lösungszeit (LT-G; Min = ca. 20 s)	-1.54 (41; .13)

* signifikant ($p < .025$ Bonferroni-korrigiert); AL: Alertness (Zimmermann & Fimm, 2002); BL: Baseline; BNT: Boston-Naming-Test (Thalman & Monsch, 1997); BOSU: Bogenhausener Semantik Untersuchung (Glindemann et al., 2002); CDR: Clinical Dementia Rating (Hughes et al., 2004); df: Freiheitsgrade; F: Fehler / Falsch-Positive; FU: Follow-Up; GF: Gemeinsamkeiten Finden (Tewes, 1991); GO: GoNogo (Zimmermann & Fimm, 2002); LT-G: Labyrinth-Test (Oswald & Fleischmann, 1999); m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; Min: Minimum; mRMT: modifizierter Recognition Memory Test (Warrington, 1984); mVLMT: modifizierter Lern- und Merkfähigkeitstest (Helmstaedter, 2001); p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); R: Richtige; RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner, 2000); s: Sekunden; sd: Standardabweichung; t: Prüfgröße des *t*-Tests; TT: Token-Test (Huber et al., 1983); WMS-R: Wechsler Memory Scale – Revised (Härting, 2000); WT: Weigl-Test (Laiacona, 2000)

6.2.2.4 Zeit- und Dosiseffekte der Acetylcholinesterase-Inhibitoren

Weitere Effekte auf die BL-FU-Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation könnten sich durch Zeitdauer oder Dosis der AChEI-Medikation ergeben haben, da ein Trend hinsichtlich unterschiedlicher Eindosierungszeiten bei den verschiedenen AChEI festgestellt wurde (vgl. 6.2.1 Merkmale der AChEI-Erstmedikation; Tab. 6.5). Deshalb wurden ergänzend zur ersten Fragestellung auch Korrelationen zwischen den neuropsychologischen Veränderungen und der Einnahmedauer bzw. Dosis der AChEI untersucht. Unterschiede zwischen verschiedenen AChEI-Arten werden nicht dargestellt, da die Verordnungshäufigkeiten der verschiedenen AChEI aufgrund der freien Wahl des überweisenden niedergelassenen Arztes stark differierten.

Es wurden non-parametrische Spearman-*Rho*-Korrelationen berechnet, da die Verteilungen der Einnahmedauer keiner Normalverteilung entsprachen, die AChEI-Dosis nur in zwei Kategorien aufgeteilt war (s. Tab. 6.5) und der Zusammenhang zwischen Einnahmedauer bzw. Dosis der AChEI und neuropsychologischer Funktionen per Augenschein meist nicht linear war. Für die Berechnung von Korrelationen neuropsychologischer Veränderungen und der Einnahmedauer wurde eine Bonferroni-Korrektur des Signifikanzniveaus vorgenommen, da sowohl Eindosierungs- und Aufdosierungszeit als auch Gesamtzeit als Variablen eingegeben wurden (Signifikanzniveau $< .017$ Bonferroni-korrigiert). Die Signifikanztestung der Korrelationen von neuropsychologischen Variablen und AChEI-Dosis wurde nicht Bonferroni-korrigiert, da für jede neuropsychologische Variable nur eine Korrelation berechnet wurde.

Die Gesamteinnahmedauer der AChEI korrelierte signifikant negativ mit Veränderungen in der ideatorischen Praxis: D. h. je länger die Gesamteinnahmezeit war, desto geringer waren die Leistungszunahmen (bzw. desto größer die Leistungsabnahmen) in der ideatorischen Praxis. Sowohl Ein- und Aufdosierungsdauer als auch die Medikamentendosis waren signifikant mit Veränderungen der verbalen Konzeptbildung (HAWIE-R-GF) assoziiert: Eine längere Eindosierungszeit korrelierte mit größeren Leistungszunahmen in der verbalen Konzeptbildung. Eine längere Aufdosierungszeit bzw. eine größere Medikamentendosis gingen demgegenüber mit geringeren Leistungs- bzw. größeren Leistungsabnahmen in der verbalen Konzeptbildung einher.

Trends (Signifikanzniveau $< .034$ Bonferroni-korrigiert) zu positiven Assoziationen waren bei verbaler Spätabrufleistung (mVLMT) und AChEI-Gesamteinnahmedauer (d. h. je längere Gesamteinnahmezeit, desto größere Leistungszunahme im verbalen Spätabruf und vice versa) und zu negativen Assoziationen bei der (umgekehrt gepolten) figuralen Umstellfähigkeit (Luria Repetitive Patterns) und der Gesamteinnahmedauer (d. h. je längere Gesamteinnahmezeit, desto größere Leistungszunahme in figuraler Umstellungsfähigkeit und umgekehrt) zu beobachten (s. Tab. 6.14).

Die Effektstärken der berechneten Korrelationen wurden mit punktbiserialen Pearson-Korrelationskoeffizienten geschätzt, da Angaben zum Spearman-*Rho*-Korrelationskoeffizienten nicht verfügbar waren. Sie betragen für eine erwünschte Power von 80% bei einem Signifikanzniveau von 5%, mindestens 0.47 ($n = 30$) bzw. maximal 0.36 ($n = 55$); es wurden also nur mittelgroße und große Korrelationen signifikant.

6.2.2.4.1 Assoziationen neuropsychologischer Veränderungen und Einnahmedauer

Bei Betrachtung der Effektstärken der Korrelationen angelehnt an die Vorschläge von Cohen (1994), der bei Korrelationen unabhängiger Messungen ab 0.1 kleine, ab 0.3 mittlere und ab 0.5 große Effekte annimmt (vgl. 5.5.2 Analyse von Assoziationen zwischen Veränderungen), waren mehr als ein Drittel der Korrelationen zwischen neuropsychologischen Veränderungen und Einnahmedauer bezüglich ihrer Größe zu vernachlässigen ($Rho < \pm .10$; vgl. Tab. 6.14).

Mittelgroße positive und signifikante Korrelationen hinsichtlich einer Assoziation von höherer Eindosierungszeit und größeren neuropsychologischen BL-FU-Leistungszunahmen unter AChEI-Erstmedikation waren nur für die Eindosierungszeit und Veränderungen in der verbalen Konzeptbildung (HAWIE-R-GF) vorhanden. Kleine positive, nicht signifikante Effekte wurden für die Eindosierungsdauer und Veränderungen im Schreiben und Rechnen, Abzeichnen des Hauses, im verbalen AG (WMS-R) und in der nonverbalen Konzeptbildung (WT) beobachtet. Ebenfalls kleine Assoziationen von höherer Eindosierungszeit und größeren Leistungszunahmen, welche aber aufgrund der umgekehrten Polung ein negatives Vorzeichen haben, zeigten sich für Einfach-Reaktionszeiten und –Stabilitäten (TAP-AL; vgl. Tab. 6.14).

Kleine, nicht signifikante, negative Korrelationen in Richtung von größeren Leistungsabnahmen bei längerer Eindosierungsdauer und vice versa wurden für die Eindosierungsdauer und Veränderungen in der visuellen Perzeption und im Zeichnen der Uhr, im autobiografischen Altgedächtnis und in der semantischen Wortflüssigkeit (RWT) festgestellt. Ebenfalls kleine Assoziationen höherer Eindosierungszeit und größerer Leistungsabnahme waren für die (jeweils umgekehrt gepolte) Wahl-Reaktionszeit (TAP-GO), figurale Umstellungsfähigkeit (Luria Repetitive Patterns) und Planung (LT-G) zu beobachten. Für die Eindosierungsdauer waren mittelgroße, nicht signifikante, negative Korrelationen mit Veränderungen der ideatorischen Praxis vorhanden (vgl. Tab. 6.14).

Für die Aufdosierungszeit und neuropsychologische Veränderungen wurden keine mittelgroßen positiven Korrelationen i. S. einer höheren Leistungszunahme bei längerer Aufdosierungszeit errechnet, jedoch kleine positive, nicht signifikante Korrelationen mit Veränderungen im Lesen, in der visuellen Perzeption, ideatorischen Praxis, im verbalen KZG (WMS-R) und in der semantischen Flüssigkeit (RWT). Kleine Effekte in Richtung einer Leistungsbesse-

Tabelle 6.14 Korrelationen neuropsychologischer Veränderungen mit AChEI-Einnahmezeit und -Dosis

Neuropsychologische Bereiche	Eindosierungszeit:		Aufdosierungszeit:		Gesamteinnahmezeit:		Minimal- / Zieldosis:	
	<i>n</i>	<i>Rho</i> (<i>p</i>)	<i>n</i>	<i>Rho</i> (<i>p</i>)	<i>n</i>	<i>Rho</i> (<i>p</i>)	<i>n</i>	<i>Rho</i> (<i>p</i>)
Sprachverständnis F (TT; Min = 0 Fehler)	46	(+).00 (.98)	47	(-) .02 (.90)	50	(+).06 (.69)	51	(-) .09 (.53)
Konfrontationsbenennen R (BNT; Max = 15 Rohpunkte)	49	-.06 (.70)	50	-.14 (.33)	54	-.27 (.05)	55	-.18 (.19)
Leseprüfung R (Max = 18 Rohpunkte)	47	+ .06 (.71)	48	+ .14 (.36)	52	+ .26 (.07)	53	+ .09 (.51)
Schreibprüfung R (Max = 20 Rohpunkte)	46	+ .15 (.32)	47	+ .01 (.96)	51	+ .19 (.19)	52	-.00 (.98)
Rechenprüfung R (Max = 16 Rohpunkte)	45	+ .12 (.45)	46	-.02 (.92)	50	+ .20 (.17)	51	-.19 (.17)
Visuelle Perzeption R (Max = 31 Rohpunkte)	49	-.18 (.22)	50	+ .16 (.27)	54	+ .02 (.88)	55	+ .08 (.57)
Visuokonstruktion Haus R (Max = 23 Rohpunkte)	46	+ .11 (.48)	47	-.19 (.21)	50	-.19 (.19)	51	-.00 (.98)
Visuokonstruktion Uhr R (Max = 14 Rohpunkte)	46	-.11 (.46)	47	+ .09 (.53)	50	-.06 (.68)	51	+ .21 (.13)
Ideomotorische Praxis R (Max = 38 Rohpunkte)	48	-.07 (.66)	49	-.01 (.93)	53	-.19 (.18)	54	-.06 (.65)
Ideatorische Praxis R (Max = 10 Rohpunkte)	47	-.30 (.04)	48	+ .10 (.52)	52	-.35 * (.011)	53	+ .06 (.68)
Einfach-Reaktionszeiten m (AL ohne Warnton; Min = 0.20 s)	42	(-) .12 (.46)	43	(+) .04 (.81)	46	(-) .04 (.79)	47	(+) .19 (.21)
Reaktionszeit-Stabilitäten sd (AL ohne Warnton; Min = 0.02 s)	42	(-) .15 (.36)	43	(+) .12 (.44)	46	(-) .01 (.93)	47	(+) .04 (.78)
Reiz-Reaktions-Selektion m (GO; Min = 0.25 s)	30	(+) .18 (.33)	31	(-) .11 (.56)	32	(-) .19 (.30)	33	(+) .27 (.13)
Reiz-Reaktions-Selektion F (GO; Min = 0 Fehler)	30	(-) .08 (.67)	31	(-) .02 (.93)	32	(-) .18 (.33)	33	(+) .01 (.97)
Zahlenspanne vorwärts R (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)	48	+ .05 (.72)	49	+ .11 (.45)	53	+ .10 (.50)	54	-.09 (.52)
Zahlenspanne rückwärts R (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)	48	+ .17 (.24)	49	-.11 (.46)	53	+ .02 (.89)	54	+ .03 (.84)
Corsi-Blockspanne (Blockspanne; Max = 9)	48	-.02 (.88)	49	-.03 (.85)	53	-.17 (.23)	54	-.05 (.73)
Mittlere verbale Lernleistung (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)	48	+ .06 (.70)	49	-.04 (.79)	53	+ .11 (.42)	54	+ .07 (.62)
Verbaler Spätabruf R (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)	48	+ .09 (.56)	49	-.01 (.97)	53	+ .30 (.032)	54	-.12 (.39)
Verbale Rekognition F (mVLMT; Min = 0 Fehler)	48	(+) .06 (.71)	49	(-) .10 (.50)	53	(-) .10 (.47)	54	(-) .05 (.71)
Nonverbale Rekognition R (mRMT; Max = 25 Rohpunkte)	49	+ .06 (.66)	50	-.04 (.79)	53	+ .04 (.80)	54	-.13 (.34)
Autobiograf. Altgedächtnis R (Max = 12 Rohpunkte)	47	-.16 (.29)	48	+ .06 (.68)	52	-.17 (.23)	53	+ .02 (.89)
Semantisches Altgedächtnis R (Max = 32 Rohpunkte)	47	-.00 (.98)	48	-.07 (.66)	52	-.13 (.36)	53	-.08 (.59)
Semantisches Wissen F (BOSU; Min = 0 Fehler)	37	(+) .04 (.81)	38	(-) .04 (.83)	40	(-) .15 (.36)	41	(+) .17 (.28)
Formallexikalische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 30 Rohpunkte)	47	-.01 (.97)	48	+ .08 (.59)	52	+ .12 (.39)	53	+ .22 (.11)
Semantische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 40 Rohpunkte)	47	-.18 (.22)	48	+ .15 (.30)	52	-.04 (.76)	53	+ .17 (.22)
Luria Repetitive Patterns F% (Min = 0% Persev. / Stereotypien)	38	(+) .26 (.12)	39	(-) .14 (.38)	42	(+) .36 (.019)	43	(-) .09 (.58)
Verbale Konzeptbildung R (GF; Max = 32 Rohpunkte)	42	+ .42 * (.006)	43	-.37 * (.016)	45	-.14 (.37)	46	-.30 * (.045)
Nonverbale Konzeptbildung R (WT; Max = 15 Rohpunkte)	41	+ .16 (.31)	42	-.18 (.27)	45	-.12 (.43)	46	-.03 (.84)
Planung Lösungszeit (LT-G; Min = ca. 20 s)	39	(+) .14 (.40)	40	(-) .11 (.49)	42	(+) .10 (.52)	43	(-) .04 (.79)

* signifikant (für Ein-, Aufdosierungs- & Gesamteinnahmezeit: $p < .017$ Bonferroni-korrigiert); AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; AL: Alertness (Zimmermann & Fimm, 2002); BNT: Boston-Naming-Test (Thalman & Monsch, 1997); BOSU: Bogenhausener Semantik Untersuchung (Glindemann, 2002); F: Fehler / Falsch-Positive; GF: Gemeinsamkeiten Finden (Tewes, 1991); GO: GoNogo (Zimmermann & Fimm, 2002); LT-G: Labyrinth-Test (Oswald & Fleischmann, 1999); m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; Min: Minimum; mRMT: modifizierter Recognition Memory Test (Warrington, 1984); mVLMT: modifizierter Lern- und Merkfähigkeitstest (Helmstaedter et al., 2001); n: Anzahl; p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); R: Richtige; Rho: Spearman-Rho-Korrelation; RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner et al., 2000); s: Sekunden; sd: Standardabweichung; TT: Token-Test (Huber et al., 1983); WMS-R: Wechsler Memory Scale – Revised (Härtig et al., 2000); WT: Weigl-Test (Laiacina et al., 2000)

zung zeigten sich für die jeweils umgekehrt gepolten Wahl-Reaktionszeiten (TAP-GO), die verbale Rekognition (mVLMT FP), figurale Umstellungsfähigkeit (Luria Repetitive Patterns) und die Planung (LT-G; vgl. Tab. 6.14).

Kleine, nicht signifikante, negative Assoziationen in Richtung einer größeren Leistungsabnahme bei größerer Aufdosierungszeit waren für die Aufdosierungszeit mit Veränderungen im Benennen (mBNT), Zeichnen des Hauses, im verbalen AG (WMS-R) und in der nonverbalen Konzeptbildung (WT) sowie mit den umgekehrt gepolten Einfachreaktions-Stabilitäten vorhanden. Mittlere negative, signifikante Korrelationen bestanden mit Veränderungen der verbalen Konzeptbildung (GF; s. Tab. 6.14).

Mittelgroße positive und im Trend signifikante Korrelationen i. S. einer größeren Leistungszunahme im BL-FU-Vergleich bei größerer Gesamteinnahmedauer und umgekehrt wurden bezüglich der Gesamteinnahmedauer der AChEI für den verbalen Spätabruf (mVLMT) gefunden. Außerdem konnten kleine, nicht signifikante, positive Korrelationen zwischen der Gesamteinnahmezeit der AChEI und Veränderungen im Lesen, Schreiben und Rechnen, im verbalen KZG (WMS-R), in der verbalen Lernleistung (mVLMT), in der formallexikalischen Flüssigkeit (RWT) und (umgekehrt gepolten) Planung (LT-G) beobachtet werden. Weiterhin waren auch die kleinen, negativen Korrelationen in (jeweils umgekehrt gepolten) Wahl-Reaktionszeiten und –Sorgfaltsleistungen (TAP-G), in der verbalen Rekognition (mVLMT FP) und im semantischen Wissen (BOSU) in der Richtung einer größeren Leistungszunahme bei größerer Gesamteinnahmedauer assoziiert (s. Tab. 6.14).

Kleine nicht signifikante negative Korrelationen i. S. einer größeren Leistungsabnahme bei längerer Gesamteinnahmezeit bestanden zwischen der Gesamteinnahmedauer der AChEI und Veränderungen im Konfrontationsbenennen (mBNT), Zeichnen eines Hauses, in der ideomotorischen Praxis, im visuellen KZG (Corsi), autobiografischen und semantischen Altgedächtnis und in der verbalen und nonverbalen Konzeptbildung (HAWIE-R-GF; WT) sowie mit der umgekehrt gepolten Planung (LT-G). Für die Gesamtzeit der AChEI-Einnahme wurden negative signifikante Korrelationen in der Höhe mittelgroßer Effekte mit Veränderungen in der ideatorischen Praxis festgestellt. Außerdem war die mittlere, positive Korrelation in der Gesamteinnahmedauer und (umgekehrt gepolten) figuralen Umstellungsfähigkeit (Luria Repetitive Patterns) in derselben Richtung einer größeren Leistungsabnahme bei längerer AChEI-Gesamteinnahmedauer assoziiert (vgl. Tab. 6.14).

Bemerkenswert war, dass Ein- und Aufdosierungszeit bei deskriptiver Betrachtung der Korrelations-Vorzeichen jeweils in entgegengesetzter Richtung korrelierten. Ausnahmen waren die jeweils positiv assoziierten Ein- und Aufdosierungszeiten mit BL-FU-Veränderungen der Les- und Schreibleistung und dem verbalen KZG (WMS-R) sowie den jeweils negativ assoziierten Ein- und Aufdosierungszeiten mit Veränderungen im Benennen (mBNT), in der ideomotorischen Praxis, Sorgfaltsleistung der Reiz-Reaktions-Selektion (TAP-GO Fehler), visuel-

len KZG-Leistung (Corsi) und im semantischen Altgedächtnis. Die Korrelationsrichtung (Vorzeichen) stimmte häufiger zwischen Ein- und Gesamtdosierungszeit (22 von 29 neuropsychologische Veränderungen) überein als zwischen Auf- und Gesamtdosierungszeit (14 von 29 Fällen; s. Tab. 6.14).

6.2.2.4.2 Assoziationen neuropsychologischer Veränderungen und Medikamentendosis

Bei Betrachtung der Effektstärken der Korrelationen angelehnt an die Vorschläge von Cohen (1994), der bei Korrelationen unabhängiger Messungen ab 0.1 kleine, ab 0.3 mittlere und ab 0.5 große Effekte annimmt (vgl. 5.5.2 Analyse von Assoziationen zwischen Veränderungen), waren fast zwei Drittel der Korrelationen neuropsychologischer Veränderungen und der Medikamentendosis bezüglich ihrer Größe zu vernachlässigen ($Rho < \pm .10$). Große Korrelationen zwischen neuropsychologischen Veränderungen und der Einnahmedauer bzw. Dosis der AChEI wurden nicht gefunden (vgl. Tab. 6.14).

Bezüglich der Assoziationen von AChEI-Dosis und neuropsychologischen Veränderungen zeigten sich in der vorliegenden Dissertation keine mittelgroßen, signifikanten, positiven Korrelationen i. S. einer größeren BL-FU-Leistungszunahme bei größerer AChEI-Dosis. Es wurden aber kleine, nicht signifikante, positive Korrelationen zwischen AChEI-Dosis und Veränderungen im Zeichnen einer Uhr und in der Wortflüssigkeit (RWT) beobachtet (vgl. Tab. 6.14).

Außerdem bestanden kleine, nicht signifikante, negative Korrelationen in Richtung einer größeren Leistungsabnahme bei größerer Medikamentendosis für die AChEI-Dosis und Veränderungen im Konfrontationsbenennen (mBNT), Rechnen, verbalen Spätabruf (mVLMT) und in der nonverbalen Rekognitionsleistung (mRMT). Ebenfalls kleine positive Korrelationen, welche aufgrund der umgekehrten Polung i. S. einer größeren Leistungsabnahme bei größerer Medikamentendosis zu bewerten sind, wurden für die AChEI-Dosis und Einfach- und Wahl-Reaktionszeiten (TAP-AL, TAP-GO) sowie das semantische Wissen (BOSU) beobachtet. Mittelgroße, signifikante, negative Korrelationen wurden zwischen AChEI-Dosis und Veränderungen in der verbalen Konzeptbildung objektiviert (vgl. Tab. 6.14).

Es hatte den Anschein, dass die Aufdosierung auf Zieldosis der AChEI-Medikation eher mit neuropsychologischen Leistungsabnahmen als –zunahmen korrelierte, welche eher bei Patienten mit leichtgradiger DAT auftrat (s. 6.2.2.3 Veränderungen bei leicht- vs. mittelgradigem Demenzstadium). Bei genauerer Untersuchung der Verteilung der DAT-Patienten nach Demenzschwere (CDR 1 oder 2) auf die Medikation zeigten sich jedoch keine deutlichen Unterschiede: Es waren bei AChEI-Minimaldosis ($n = 14$) 9 Patienten (64%) mit leicht- (CDR = 1) und 5 Patienten (36%) mit mittelgradiger DAT (CDR = 2) und bei Zieldosis ($n = 41$) 27 Patienten (66%) mit leicht- und 14 Patienten (34%) mit mittelgradiger DAT vorhanden.

6.2.2.5 Fremdanamnestisch angegebene Veränderungen

Von den 55 AChEI-behandelten Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher DAT lagen zur FU fremdanamnestische Angaben von 50 Bezugspersonen vor, welche aufgrund der geringen gefundenen neuropsychologischen Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation nachträglich einer Inhaltsanalyse unterzogen wurden. Es muss jedoch angemerkt werden, dass die Veränderungen in der Fremdanamnese mittels Leitfaden, aber nicht völlig standardisiert, erhoben wurden.

Tabelle 6.15 Fremdanamnestisch bemerkte Veränderungen zum Follow-up

Angaben der Bezugsperson:		<i>N</i>	<i>n</i>
Kognitive Veränderungen:	mnestisch schlechter	50	12 (24%)
	<i>unverändert</i>		21 (42%)
	fluktuierend		2 (4%)
	mnestisch besser		10 (20%)
	aufmerksamer		3 (6%)
	Wortfindung besser		2 (4%)
Nicht-kognitive Veränderungen:	wahnhafter	50	4 (8%)
	ängstlicher		1 (2%)
	dysphorischer		3 (6%)
	<i>unverändert</i>		24 (48%)
	weniger reizbar		3 (6%)
	besser gestimmt		4 (8%)
	weniger ängstlich		3 (6%)
	aktiver		4 (8%)
geselliger	1 (2%)		
gesprächiger	3 (6%)		

N: Gesamtzahl; *n*: Anzahl

Die Bezugspersonen der AChEI-behandelten und nachuntersuchten DAT-Patienten gaben überwiegend unveränderte kognitive und nicht-kognitive Leistungen der Patienten unter ca. viermonatiger AChEI-Erstmedikation an (vgl. Tab. 6.15 Kursivdruck). Während bei kognitiven Veränderungen beinahe gleichhäufig eine Verschlechterung und Verbesserung von Gedächtnisleistungen berichtet wurde, wurden bei den nicht-kognitiven Veränderungen eher positive Auswirkungen unter AChEI-Gabe beschrieben, am häufigsten gebesserte Stimmung und mehr Aktivität und Gesprächigkeit sowie geringere Reizbarkeit und Ängstlichkeit.

6.3 Variablen-Korrelationen unter Acetylcholinesterase-Inhibitoren

Die zweite Forschungsfrage lautete: „*Wie sind neuropsychologische Veränderungen mit behavioralen Symptomen, Alltagsfunktionen und der Lebensqualität der (pflegenden) Bezugsperson bei leicht- bis mittelgradig beeinträchtigten DAT-Patienten unter AChEI-Erstmedikation assoziiert?*“ (s. 4.2 Assoziationen von Veränderungen). Dabei werden zuerst die Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen Veränderungen und behavioralen Leistungen (Abschnitt 6.3.1), dann zwischen neuropsychologischen Veränderungen und alltagspraktischen Leistungen (Abschnitt 6.3.2) sowie zuletzt zwischen neuropsychologischen Veränderungen und der Belastung der Bezugsperson (Abschnitt 6.3.3) analysiert.

Es wurden aufgrund bisher fehlender Voruntersuchungen explorative Korrelationsanalysen verwendet: Dazu wurden aufgrund der Korrelation mit Rating-Skalen (NPI; ADL-IS; zu Mittelwerten für BL, FU und BL-FU-Veränderungen s. Tab. 6.19), welche nicht linear waren, non-parametrische Spearman-*Rho*-Korrelationen berechnet. Es wurde eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt, jeweils für die Korrelationen neuropsychologischer Veränderungen mit Verhaltensauffälligkeiten im NPI, Alltagsleistungen in der ADL-IS und der Belastung der Bezugsperson im NPI (vgl. 5.5.2 Analyse von Assoziationen zwischen Veränderungen).

Die a posteriori durchgeführten Sensitivitäts-Analysen wurden mittels punktbiserialer Korrelationen (*t*-Tests) geschätzt, da keine Angaben zu Spearman-*Rho*-Korrelationen verfügbar waren: Bei einem erwünschten Signifikanzniveau von 5% und einer erwünschten Power von 80% werden bei einer minimalen Gruppengröße von 29 DAT-Patienten mindestens Effekte ab d 0.43, bei einer maximalen Gruppengröße von 47 DAT-Patienten mindestens Effekte ab 0.35, also mindestens mittelgroße Korrelationen, entdeckt.

6.3.1 Korrelation neuropsychologischer und behavioraler Veränderungen

Zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Veränderungen in neuropsychologischen Leistungen und Veränderungen in Verhaltensauffälligkeiten unter AChEI-Erstmedikation wurden die einzelnen BL-FU-Differenzen (FU – BL) neuropsychologischer Leistungen mit Differenzen der NPI-Einzelskalen korreliert. Auffälligkeiten in den NPI-Skalen Halluzinationen und Euphorie wurden fremdanamnestic selten angegeben, so dass keine Korrelationen berechnet werden konnten. Auch motorische Auffälligkeiten wurden kaum berichtet, so dass Korrelationen mit Veränderungen des semantischen Wissens und der figuralen Umstellfähigkeit nicht darstellbar waren (s. 5.4.2.1 Fremdbeurteilung behavioraler Symptome).

Signifikante negative Korrelationen (Signifikanzniveau $< .017$ Bonferroni-korrigiert), i. S. einer niedrigeren Zunahme von Verhaltensauffälligkeiten im NPI bei höherer Zunahme in bestimmten neuropsychologischen Leistungen und umgekehrt, zeigten sich nur für Veränderungen in verbalen KZG-Leistungen (WMS-R) und Veränderungen in Wahnvorstellungen. Signifikante positive Korrelationen, welche aufgrund der umgekehrten Polung jedoch ebenfalls eine niedrigere Zunahme von Verhaltensauffälligkeiten bei höheren neuropsychologischen Leistungszunahmen bedeuteten, wurden für Veränderungen in Einfach-Reaktionszeiten (TAP-AL *m*) und Depressivität sowie in Einfach-Reaktionszeit-Stabilitäten (TAP-AL *sd*) und Angst gefunden. Negative, im Trend signifikante Korrelationen (Signifikanzniveau $< .034$ Bonferroni-korrigiert) wurden für BL-FU-Veränderungen in der Schreibprüfung und Erregung, in verbalen AG-Leistungen (WMS-R) und Erregung sowie im autobiografischen Altgedächtnis und in der Depressivität festgestellt. Positive, umgekehrt gepolte, im Trend signifikante Korrelationen waren für Veränderungen in Einfach-Reaktionszeiten (TAP-AL *m*) und Reizbarkeit sowie in Reaktionszeit-Stabilitäten (TAP-AL *sd*) und Depressivität objektivierbar (s. Tab. 6.16).

Signifikante positive Korrelationen (Signifikanzniveau $< .017$ Bonferroni-korrigiert), i. S. einer höheren Zunahme von Verhaltensauffälligkeiten im NPI bei höherer Zunahme in bestimmten neuropsychologischen Leistungen und vice versa, waren nur für Veränderungen in der ideomotorischen Praxis und in der Erregung eruierbar. Positive, im Trend signifikante Korrelationen (Signifikanzniveau $< .034$ Bonferroni-korrigiert) zeigten sich für Veränderungen in der ideatorischen Praxis und im Essverhalten sowie in autobiografischen Altgedächtnisleistungen und im Essverhalten. Negative, im Trend signifikante Korrelationen, welche aufgrund der umgekehrten Polung jedoch ebenfalls eine höhere Zunahme von Verhaltensauffälligkeiten bei höheren neuropsychologischen Leistungszunahmen bedeuteten, wurden für Veränderungen in der verbalen Rekognition (mVLMT FP) und in der Erregung sowie in der figuralen Umstellfähigkeit (Luria Repetitive Patterns) und im Essverhalten gefunden (vgl. Tab. 6.16).

Angesichts der hohen Anzahl an berechneten Korrelationen war die Anzahl signifikanter Korrelationen sehr gering: Bezüglich spezifischer neuropsychologischer Veränderungen zeigten sich meist keine signifikanten oder im Trend assoziierten Korrelationen mit behavioralen Veränderungen in den NPI-Subskalen. Eine signifikante oder im Trend assoziierte Korrelation bestand zwischen Veränderungen in Verhaltensauffälligkeiten und Veränderungen im Schreiben, in der ideomotorischen und ideatorischen Praxis, im verbalen KZG und AG (WMS-R), in der verbalen Rekognition (mVLMT FP) sowie in der figuralen Umstellungsfähigkeit (Luria Repetitive Patterns). Zwei signifikante oder im Trend assoziierte Korrelationen zeigten sich von behavioralen Veränderungen und neuropsychologischen Veränderungen in Einfach-Reaktionszeiten und –Stabilitäten (TAP-AL) sowie im autobiografischen Altgedächtnis (letztere gegensätzlich). Mehr als zwei (im Trend) signifikante Korrelationen wurden für neuropsychologische und behaviorale Veränderungen nicht gefunden (s. Tab. 6.16).

Tabelle 6.16 Korrelationen neuropsychologischer und behavioraler Veränderungen

Neuropsych.Veränderungen	n Min; Max	Veränderungen im Neuropsychiatrischen Inventar: <i>Rho</i> (<i>p</i>)									
		Wahn	Erreg.	Depress.	Angst	Apathie	Enthem.	Reizb.	motor.-	nächtl.-	Essverh.
Sprachverständnis F (TT; Min = 0 Fehler)	43; 44	(+).31 (.041)	(+) .18 (.25)	(+) .07 (.67)	(+) .17 (.26)	(+) .14 (.37)	(+) .03 (.86)	(-) .23 (.14)	(+) .19 (.22)	(+) .20 (.19)	(-) .27 (.07)
Konfrontationsbenennen R (BNT; Max = 15 Rohpunkte)	45; 47	+ .14 (.35)	-0.00 (.98)	+ .18 (.25)	+ .09 (.56)	-0.09 (.55)	-0.17 (.26)	+ .10 (.50)	-0.12 (.41)	+ .05 (.74)	+ .19 (.19)
Leseproofung R (Max = 18 Rohpunkte)	44;	+ .12 (.43)	+ .08 (.60)	+ .21 (.16)	+ .05 (.76)	-0.16 (.30)	-0.15 (.34)	+ .10 (.52)	+ .14 (.37)	-0.14 (.35)	-0.13 (.39)
Schreibprüfung R (Max = 20 Rohpunkte)	45	-0.26 (.09)	-0.34 (.021)	+ .12 (.42)	+ .11 (.47)	+ .21 (.18)	-0.07 (.65)	+ .03 (.86)	-0.28 (.07)	-0.10 (.51)	-0.12 (.42)
Rechenprüfung R (Max = 16 Rohpunkte)	43; 44	+ .02 (.92)	+ .18 (.26)	-0.21 (.18)	+ .10 (.51)	-0.28 (.07)	+ .10 (.53)	-0.06 (.69)	+ .29 (.05)	+ .01 (.97)	-0.09 (.56)
Visuelle Perzeption R (Max = 31 Rohpunkte)	45; 47	+ .22 (.14)	+ .08 (.60)	-0.22 (.15)	-0.26 (.08)	-0.23 (.13)	+ .05 (.72)	+ .17 (.25)	+ .21 (.15)	+ .00 (1.00)	+ .16 (.29)
Visuokonstruktion Haus R (Max = 23 Rohpunkte)	42;	-0.00 (.97)	+ .10 (.51)	+ .07 (.66)	+ .00 (1.00)	-0.02 (.89)	+ .00 (1.00)	-0.15 (.34)	-0.01 (.96)	-0.12 (.44)	+ .03 (.85)
Visuokonstruktion Uhr R (Max = 14 Rohpunkte)	43	+ .07 (.68)	-0.09 (.56)	+ .02 (.89)	+ .06 (.70)	+ .13 (.41)	-0.05 (.74)	-0.07 (.66)	-0.13 (.41)	-0.03 (.83)	-0.08 (.63)
Ideomotorische Praxie R (Max = 38 Rohpunkte)	44;	-0.24 (.12)	+ .40 * (.005)	-0.02 (.91)	-0.05 (.75)	-0.16 (.29)	-0.06 (.68)	+ .09 (.56)	-0.16 (.28)	+ .00 (.99)	+ .11 (.45)
Ideatorische Praxie R (Max = 10 Rohpunkte)	43; 45	+ .02 (.89)	+ .07 (.66)	-0.02 (.88)	+ .16 (.30)	-0.22 (.14)	+ .00 (1.00)	-0.11 (.48)	-0.00 (.98)	+ .12 (.42)	+ .33 (.027)
Einfach-Reaktionszeiten m (AL ohne Warnton; Min=0.20s)	41;	(+).15 (.35)	(-) .21 (.18)	(+) .40 * (.009)	(+) .30 (.06)	(+) .05 (.78)	(+) .05 (.73)	(+) .34 (.029)	(-) .01 (.95)	(+) .15 (.35)	(-) .05 (.74)
Reaktionszeit-Stabilität sd (AL ohne Warnton; Min=0.02s)	42	(+).13 (.41)	(-) .23 (.15)	(+) .35 (.026)	(+) .45* (.003)	(-) .11 (.50)	(+) .13 (.43)	(+) .18 (.25)	(+) .15 (.34)	(+) .04 (.81)	(-) .17 (.27)
Reiz-Reaktions-Selektion m (GO; Min = 0.25 s)	29;	(-) .22 (.24)	(-) .13 (.48)	(+) .22 (.26)	(-) .15 (.42)	(-) .09 (.64)	(-) .20 (.28)	(+) .33 (.07)	(-) .08 (.69)	(+) .01 (.96)	(-) .02 (.93)
Reiz-Reaktions-Selektion F (GO; Min = 0 Fehler)	30	(+) .18 (.35)	(+) .17 (.38)	(+) .09 (.65)	(+) .22 (.25)	(-) .04 (.82)	(+) .10 (.61)	(-) .23 (.23)	(+) .25 (.19)	(-) .02 (.94)	(-) .09 (.64)
Zahlenspanne vorwärts R (WMS-R; Max=12 Rohpunkte)	44;	-0.51* (.000)	-0.25 (.10)	-0.11 (.46)	+ .06 (.68)	+ .05 (.74)	-0.12 (.43)	+ .03 (.85)	+ .06 (.68)	+ .15 (.33)	-0.23 (.12)
Zahlenspanne rückwärts R (WMS-R; Max=12 Rohpunkte)	46	+ .04 (.79)	-0.34 (.020)	+ .02 (.92)	+ .13 (.39)	-0.01 (.93)	+ .00 (1.00)	-0.07 (.67)	-0.27 (.07)	-0.12 (.45)	+ .26 (.09)
Corsi-Blockspanne (Blockspanne; Max = 9)	44; 46	-0.26 (.08)	-0.04 (.82)	+ .21 (.18)	+ .25 (.09)	+ .17 (.25)	+ .00 (1.00)	+ .26 (.09)	-0.26 (.08)	+ .07 (.65)	-0.19 (.21)
Mittlere verbale Lernleistung (mVLMT; Max=10 Rohpunkte)		-0.09 (.54)	-0.04 (.80)	-0.23 (.13)	-0.02 (.91)	-0.28 (.07)	+ .04 (.78)	+ .06 (.68)	+ .24 (.10)	-0.08 (.61)	+ .02 (.91)
Verbale Spätabruf R (mVLMT; Max=10 Rohpunkte)	44; 46	-0.12 (.42)	-0.00 (.98)	-0.04 (.82)	-0.01 (.94)	-0.24 (.11)	+ .00 (1.00)	-0.04 (.80)	+ .03 (.84)	-0.29 (.05)	-0.05 (.73)
Verbale Rekognition F (mVLMT; Min = 0 Fehler)		(+) .21 (.17)	(-) .33 (.027)	(-) .02 (.88)	(+) .05 (.76)	(+) .18 (.24)	(+) .00 (1.00)	(-) .12 (.42)	(+) .20 (.19)	(+) .09 (.56)	(+) .06 (.69)
Nonverbale Rekognition R (mRMT; Max = 25 Rohpunkte)	44; 46	+ .09 (.58)	+ .08 (.59)	+ .03 (.87)	-0.17 (.26)	+ .08 (.60)	-0.04 (.81)	-0.08 (.61)	-0.13 (.39)	+ .01 (.96)	+ .04 (.78)
Autobiogr. Altgedächtnis R (Max = 12 Rohpunkte)	45;	-0.17 (.27)	+ .21 (.17)	-0.34 (.023)	+ .07 (.65)	-0.17 (.26)	+ .06 (.68)	-0.10 (.50)	+ .08 (.61)	+ .27 (.07)	+ .33 (.027)
Semant. Altgedächtnis R (Max = 32 Rohpunkte)	46	-0.23 (.13)	-0.21 (.16)	-0.24 (.12)	+ .22 (.14)	-0.21 (.17)	-0.24 (.11)	-0.28 (.06)	-0.21 (.17)	-0.15 (.32)	+ .16 (.29)
Semantisches Wissen F (BOSU; Min = 0 Fehler)	35; 36	(+) .08 (.64)	(-) .20 (.24)	(+) .12 (.49)	(+) .27 (.12)	(+) .06 (.72)	(+) .21 (.23)	(-) .02 (.90)	-	(+) .26 (.12)	(+) .10 (.57)
Formallexikal. Flüssigkeit R (RWT; Max=ca.30 Rohpunkte)	44;	+ .20 (.20)	-0.10 (.53)	-0.09 (.58)	-0.10 (.53)	+ .03 (.87)	-0.25 (.10)	+ .19 (.21)	-0.25 (.10)	-0.09 (.57)	+ .13 (.39)
Semantische Flüssigkeit R (RWT; Max=ca.40 Rohpunkte)	45	+ .13 (.40)	+ .15 (.31)	-0.12 (.44)	-0.03 (.84)	-0.10 (.54)	-0.08 (.61)	-0.19 (.21)	+ .16 (.28)	-0.16 (.30)	+ .15 (.32)
Luria Repetitive Patterns F (Min = 0 Persev./Stereotypien)	37; 38	(+) .18 (.29)	(-) .02 (.92)	(-) .01 (.94)	(-) .10 (.55)	(+) .15 (.38)	(-) .14 (.42)	(-) .29 (.08)	-	(-) .17 (.30)	(-) .35 (.030)
Verbale Konzeptbildung R (GF; Max = 32 Rohpunkte)	39; 40	-0.02 (.93)	+ .13 (.44)	-0.04 (.82)	-0.22 (.19)	+ .06 (.71)	-0.07 (.66)	-0.00 (.98)	-0.01 (.93)	-0.06 (.71)	-0.11 (.50)
Nonverb. Konzeptbildung R (WT; Max = 15 Rohpunkte)	38; 39	-0.19 (.26)	-0.04 (.83)	-0.22 (.18)	-0.23 (.16)	+ .17 (.32)	+ .23 (.16)	-0.19 (.25)	+ .02 (.93)	+ .07 (.69)	-0.22 (.17)
Planung Lösungszeit (LT-G; Min = ca. 20 s)	37; 38	(+) .09 (.59)	(-) .14 (.42)	(+) .04 (.82)	(-) .02 (.90)	(+) .15 (.39)	(-) .23 (.16)	(+) .06 (.73)	(+) .20 (.22)	(+) .14 (.42)	(-) .13 (.43)

* signifikant ($p < .017$ Bonferroni-korrigiert); AL: Alertness (Zimmermann & Fimm, 2002); BNT: Boston-Naming-Test (Thalman & Monsch, 1997); BOSU: Bogenhausener Semantik Untersuchung (Glindemann et al, 2002); F: Fehler / Falsch-Positive; GF: Gemeinsamkeiten Finden (Tewes, 1991); GO: GoNogo (Zimmermann & Fimm, 2002); LT-G: Labyrinth-Test (Oswald & Fleischmann, 1999); m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; Min: Minimum; mRMT: modifizierter Recognition Memory Test (Warrington, 1984); mVLMT: modifizierter Lern- & Merkfähigkeitstest (Helmstaedter et al, 2001); n: Anzahl; p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); R: Richtige; Rho: Spearman-Rho-Korrelation; RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner et al, 2000); s: Sekunden; sd: Standardabweichung; TT: Token-Test (Huber et al, 1983); WMS-R: Wechsler Memory Scale (Härting, 2000); WT: Weigl-Test (Laiacina, 2000)

Bei behavioralen Veränderungen wurden keine signifikanten oder im Trend assoziierte Korrelationen zwischen neuropsychologischen Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation und Veränderungen in Apathie, Enthemmung, motorischen- und nächtlichen Verhaltensauffälligkeiten objektiviert. Eine signifikante bzw. im Trend assoziierte Korrelation mit neuropsychologischen Veränderungen wurde für Veränderungen in den NPI-Subskalen Wahnvorstellungen, Angst und Reizbarkeit festgestellt. Drei signifikante oder im Trend assoziierte Korrelationen zeigten sich bezüglich neuropsychologischer Veränderungen bei behavioralen Veränderungen in Depression und Essverhalten. Vier signifikante oder im Trend assoziierte Korrelationen, welche z. T. entgegengesetzt gerichtet waren, wurden für neuropsychologische BL-FU-Veränderungen und Veränderungen in der Erregbarkeit festgestellt. Zwei und mehr als vier (im Trend) signifikante Korrelationen behavioraler Veränderungen mit neuropsychologischen Veränderungen wurden nicht objektiviert (vgl. Tab. 6.16).

Die Interpretation der Effektgrößen der Korrelationen folgte wiederum den Vorschlägen von Cohen (1994), der bei Korrelationen unabhängiger Messungen ab 0.1 kleine, ab 0.3 mittlere und ab 0.5 große Effekte annimmt (vgl. 5.5.2 Analyse von Assoziationen zwischen Veränderungen): Die meisten Korrelationen neuropsychologischer und behavioraler Veränderungen waren demzufolge klein oder in ihrer Größe zu vernachlässigen (s. Tab. 6.16).

Große negative Korrelationen zwischen neuropsychologischen und behavioralen Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation, i. S. einer größeren neuropsychologischen Leistungsverbesserung bei geringerem Zuwachs an Verhaltensauffälligkeiten und vice versa, wurden nur für den signifikanten Zusammenhang von Veränderungen in verbaler KZG-Leistung (WMS-R) und Wahnvorstellungen beobachtet. Mittelgroße, im Trend assoziierte, negative Korrelationen waren für Veränderungen in der Schreibprüfung und Erregung, im verbalen AG (WMS-R) und in der Erregung sowie im autobiografischen Altgedächtnis und in der Depressivität vorhanden. Mittelgroße positive und bis auf TT, TAP-AL *m* und Angst sowie TAP-GO Fehler (im Trend) signifikante Korrelationen, welche jedoch aufgrund der umgekehrten Polung ebenfalls ein günstiges Ergebnis in Richtung größerer neuropsychologischer Leistungszunahmen bei geringerem Zuwachs an Verhaltensauffälligkeiten darstellten, wurden für Veränderungen von Sprachverständnis (TT) und Wahnvorstellungen, Einfach-Reaktionszeiten (TAP-AL *m*) und Depressivität, Angst sowie Reizbarkeit, Einfach-Reaktionszeit-Stabilitäten (TAP-AL *sd*) und Depressivität sowie Angst und Sorgfaltssleistungen der Reiz-Reaktions-Selektion (TAP-GO Fehler) und Reizbarkeit festgestellt (vgl. Tab. 6.16).

Kleine negative Korrelationen wurden für Veränderungen im Benennen (mBNT) und in Enthemmung sowie nächtlichem Verhalten, im Lesen und in Enthemmung, Apathie, nächtlichem- sowie Essverhalten, im Schreiben und in Wahnvorstellungen, motorischen Auffälligkeiten, nächtlichem- sowie Essverhalten, im Rechnen und in Depressivität sowie Apathie, in der visuellen Perzeption und in Depressivität, Angst sowie Apathie, im Abzeichnen eines Hauses

und in Reizbarkeit sowie nächtlichem Verhalten, im Zeichnen einer Uhr und in motorischen Verhaltensauffälligkeiten, in der ideomotorischen Praxie und in Wahnvorstellungen, Apathie sowie motorischen Verhaltensauffälligkeiten, in der ideatorischen Praxie und in Apathie sowie Reizbarkeit, im verbalen KZG (WMS-R) und Erregung, Depressivität, Enthemmung sowie Essverhalten, im verbalen AG (WMS-R) und in motorischen- sowie nächtlichen Verhaltensauffälligkeiten, im visuellen KZG (Corsi) und in Wahnvorstellungen, motorischem- und Essverhalten, im verbalen Lernen (mVLMT) und in Depressivität sowie Apathie, im verbalen Spätabruf (mVLMT) und in Wahnvorstellungen, Apathie sowie nächtlichem Verhalten, in der nonverbalen Rekognition (mRMT) und in Angst sowie motorischen Verhaltensauffälligkeiten, im autobiografischen Altgedächtnis und in Wahnvorstellungen, Apathie sowie Reizbarkeit, im semantischen Altgedächtnis und in Wahnvorstellungen, Erregung, Depressivität, Apathie, Enthemmung, Reizbarkeit, motorischen- sowie nächtlichen Verhaltensauffälligkeiten, in der formallexikalischen Wortflüssigkeit (RWT) und in Erregung, Angst, Enthemmung sowie motorischen Auffälligkeiten, in der semantischen Flüssigkeit (RWT) und in Depressivität, Apathie, Reizbarkeit sowie nächtlichem Verhalten, in der verbalen Konzeptbildung (HAWIE-R-GF) und in Angst sowie Essverhalten, in der nonverbalen Konzeptbildung (WT) und in Wahnvorstellungen, Depression, Angst, Reizbarkeit sowie Essverhalten festgestellt. Kleine, umgekehrt gepolte, positive Korrelationen, zeigten sich für Veränderungen im Sprachverständnis (TT) und in Erregung, Angst, Apathie, motorischen- sowie nächtlichen Verhaltensauffälligkeiten, in Einfach-Reaktionszeiten (TAP-AL *m*) und in Wahnvorstellungen sowie nächtlichem Verhalten, in der Einfach-Reaktionszeit-Stabilität (TAP-AL *sd*) und in Wahnvorstellungen, Enthemmung, Reizbarkeit sowie motorischen Auffälligkeiten, in Wahl-Reaktionszeiten (TAP-GO *m*) und in Depressivität, in der Sorgfaltsleistung der Wahl-Reaktionen (TAP-GO Fehler) und in Wahnvorstellungen, Erregung, Angst, Enthemmung und motorischen Auffälligkeiten, in der verbalen Rekognition (mVLMT FP) und in Wahngedanken, Apathie sowie motorischen Verhaltensauffälligkeiten, im semantischen Wissen (BOSU) und in Depressivität, Angst, Enthemmung sowie nächtlichem Verhalten, in der figuralen Umstellungsfähigkeit (Luria Repetitive Patterns) und in Wahnvorstellungen sowie Apathie, in der Planung (LT-G) und in Apathie, motorischem- sowie nächtlichem Verhalten (s. Tab. 6.16).

Kleine positive Korrelationen, welche ein ungünstiges Ergebnis i. S. einer größere Zunahme von Verhaltensauffälligkeiten bei größerer neuropsychologischer Leistungszunahme und umgekehrt darstellen, zeigten sich für Veränderungen im Konfrontationsbenennen (mBNT) und in Wahnvorstellungen, Depressivität, Reizbarkeit sowie Essverhalten, im Lesen und in Wahnvorstellungen, Depressivität, Reizbarkeit sowie Enthemmung, im Schreiben und in Depressivität, Angst sowie Apathie, im Rechnen und in Erregung, Angst, Enthemmung sowie motorischen Verhaltensauffälligkeiten, in der visuellen Perzeption und in Wahnvorstellungen, Reizbarkeit, motorischem- sowie Essverhalten, im Abzeichnen eines Hauses und in Erregung, im Zeichnen einer Uhr und in Apathie, in der ideomotorischen Praxie und im Essver-

halten, in der ideatorischen Praxis und Angst sowie nächtlichem Verhalten, im verbalen KZG (WMS-R) und in nächtlichem Verhalten, im verbalen AG (WMS-R) und in Angst sowie Essverhalten, im visuellen KZG (Corsi) und in Depressivität, Angst, Apathie sowie Reizbarkeit, im verbalen Lernen (mVLMT) und in motorischen Verhaltensauffälligkeiten, im autobiografischen Altgedächtnis und in Erregung sowie nächtlichem Verhalten, im semantischen Altgedächtnis und in Angst sowie Essverhalten, in der formallexikalischen Wortflüssigkeit (RWT) und in Wahnvorstellungen, Reizbarkeit sowie Essverhalten, in der semantischen Flüssigkeit (RWT) und in Wahnvorstellungen, Erregung, motorischem- sowie Essverhalten, in der verbalen Konzeptbildung (HAWIE-R GF) und in Erregung, in der nonverbalen Konzeptbildung (WT) und in Apathie sowie Enthemmung. Kleine negative Korrelationen, welche wegen der umgekehrten Polung ebenfalls ein ungünstiges Ergebnis in Richtung größerer Zuwächse an behavioralen Auffälligkeiten bei größeren Verbesserungen in neuropsychologischen Leistungen anzeigten, wurden für Veränderungen im Sprachverständnis (TT) und in Reizbarkeit sowie Essverhalten, in den Einfach-Reaktionszeiten (TAP-AL *m*) und in der Erregung, in Einfach-Reaktionszeit-Stabilitäten (TAP-AL *sd*) und Erregung, Apathie sowie Essverhalten, in Wahl-Reaktionszeiten (TAP-GO *m*) und Wahnvorstellungen, Erregung, Angst sowie Enthemmung, in der Sorgfaltsleistung der Wahlreaktionen (TAP-GO Fehler) und Reizbarkeit, in der verbalen Rekognition (mVLMT FP) und Reizbarkeit, im semantischen Wissen (BOSU) und Erregung, in der figuralen Umstellungsfähigkeit (Luria Repetitive Patterns) und in Angst, Enthemmung, Reizbarkeit sowie nächtlichem Verhalten, in der Planung (LT-G) und in Erregung, Enthemmung sowie Essverhalten festgestellt (s. Tab. 6.16).

Mittelgroße positive und (im Trend) signifikante Korrelationen wurden für Veränderungen in der ideomotorischen Praxis und Veränderungen in der Erregung, in der ideatorischen Praxis und im Essverhalten, im autobiografischen Altgedächtnis und Essverhalten objektiviert. Mittelgroße, im Trend signifikante, negative Korrelationen, welche umgekehrt gepolt waren und deshalb ebenfalls ein ungünstiges Ergebnis i. S. größerer Zunahmen behavioraler Auffälligkeiten bei größeren neuropsychologischen Leistungszuwächsen darstellten, zeigten sich für Veränderungen in der verbalen Rekognition (mVLMT FP) und Erregung sowie in der figuralen Umstellungsfähigkeit (Luria Repetitive Patterns) und im Essverhalten (vgl. Tab. 6.16).

Große, signifikante und positive Korrelationen wurden nicht festgestellt (s. Tab. 6.16).

Bei genauerer Ansicht der Streudiagramme zwischen Veränderungen in neuropsychologischen und behavioralen Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation war festzustellen, dass bei Zunahme der behavioralen Auffälligkeiten meist ein am ehesten linearer Zusammenhang mit neuropsychologischen Veränderungen bestand, jedoch nicht bei konstanten oder verminderten behavioralen Auffälligkeiten.

6.3.2 Korrelation neuropsychologischer und Alltags-Veränderungen

Korrelationen zwischen den vorher dargestellten neuropsychologischen Veränderungen und alltagspraktischen Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation wurden mittels Angaben der Bezugsperson im standardisierten Fragebogen ADL-IS (Reisberg et al., 2001) erhoben (s. 5.4.2.3 Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Bezugsperson). Auf eine Analyse der ADL-IS-Subskalen wurde verzichtet, da sie meist aus wenig reliablen und validen Einzelitems bestehen.

Signifikante negative Assoziationen (Signifikanzniveau $< .017$ Bonferroni-korrigiert), welche ein günstiges Ergebnis i. S. von niedrigeren Zunahmen von ADL-Beeinträchtigungen bei höheren neuropsychologischen Leistungsbesserungen unter AChEI-Erstmedikation im BL-FU-Vergleich bedeuteten und umgekehrt, zeigten sich nur zwischen fremdanamnestisch angegebenen alltagspraktischen Veränderungen und Veränderungen in der mittleren verbalen Lernleistung (mVLMT). Signifikante positive Korrelationen wurden nicht beobachtet, jedoch zeigte sich ein Trend (Signifikanzniveau $< .034$ Bonferroni-korrigiert) bezüglich positiver Assoziationen von Veränderungen in Alltagsleistungen und in der Einfach-Reaktionsgeschwindigkeit (TAP-AL *m*), welche aufgrund der umgekehrten Polung ebenfalls ein günstiges Ergebnis in Richtung niedrigerer Zuwächse an ADL-Beeinträchtigungen bei höheren neuropsychologischen Leistungsbesserungen darstellten (vgl. Tab. 6.17 Fettdruck).

Die Interpretation der Effektgrößen folgte wiederum den Vorschlägen von Cohen (1994; ab 0.1 kleine, ab 0.3 mittlere und ab 0.5 große Effekte; vgl. 5.5.2 Analyse von Assoziationen zwischen Veränderungen)..

Große negative Korrelationen zwischen neuropsychologischen und alltagsrelevanten BL-FU-Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation, i. S. einer größeren neuropsychologischen Leistungszunahme bei kleinerer ADL-Leistungsabnahme und vice versa, wurden nicht gefunden. Mittlere signifikante negative Korrelationen waren zwischen Veränderungen in ADL-Leistungen und in der verbalen Lernleistung (mVLMT) festzustellen. Mittelgroße, im Trend assoziierte, positive Korrelationen, welche aufgrund der umgekehrten Polung ebenfalls ein günstiges Ergebnis in Richtung höherer neuropsychologischer Leistungszuwächse bei niedrigeren Zunahmen von ADL-Defiziten andeuteten und umgekehrt, zeigten sich für ADL-Veränderungen und Veränderungen in Einfach-Reaktionszeiten (TAP-AL *m*). Kleine negative Korrelationen wurden zwischen ADL-Veränderungen und Veränderungen im Lesen und Schreiben, in der visuellen Perzeption, im Zeichnen eines Hauses, in der ideatorischen Praxis, im verbalen KZG (WMS-R), verbalen Spätabruf (mVLMT), in der nonverbalen Rekognition (mRMT), im semantischen Altgedächtnis, in der semantischen Flüssigkeit (RWT) und nonverbalen Konzeptbildung (WT) objektiviert. Kleine, umgekehrt gepolte, positive Korrelationen zeigten sich

zwischen Veränderungen in ADL-Leistungen und Sprachverständnis (TT), semantischem Wissen (BOSU) und figuraler Umstellungsfähigkeit (Luria Repetitive Patterns; s. Tab. 6.17).

Kleine positive Korrelationen waren zwischen Veränderungen in alltagspraktischen Leistungen und in Veränderungen des Konfrontationsbenennens (mBNT) zu konstatieren. Kleine negative, umgekehrt gepolte, Korrelationen waren für ADL-IS-Veränderungen und Veränderungen in Einfach-Reaktionszeit-Stabilitäten (TAP-AL *sd*), Wahl-Reaktionszeiten (TAP-AL *m*), verbalen Rekognitions- (mVLMT FP) und Planungsleistungen (LT-G) feststellbar. Mittlere und große positive Korrelationen zeigten sich nicht (vgl. Tab. 6.17).

Tabelle 6.17 Korrelationen neuropsychologischer und alltagspraktischer Veränderungen

Neuropsychologische Veränderungen:	ADL-IS-Veränderungen:	
	<i>n</i>	<i>Rho</i> (<i>p</i>)
Sprachverständnis F (TT; Min = 0 Fehler)	45	(+) .25 (.10)
Benennen R (BNT; Max = 15 Rohpunkte)	48	+ .27 (.07)
Leseprüfung R (Max = 18 Rohpunkte)	46	- .13 (.40)
Schreibprüfung R (Max = 20 Rohpunkte)	45	- .16 (.28)
Rechenprüfung R (Max = 16 Rohpunkte)	45	- .06 (.70)
Visuelle Perzeption R (Max = 31 Rohpunkte)	48	- .13 (.39)
Visuokonstruktion Haus R (Max = 23 Rohpunkte)	44	- .28 (.07)
Visuokonstruktion Uhr R (Max = 14 Rohpunkte)	47	+ .08 (.63)
Ideomotorische Praxis R (Max = 38 Rohpunkte)	47	- .01 (.94)
Ideatorische Praxis R (Max = 10 Rohpunkte)	46	- .14 (.36)
Einfache Reaktionszeiten m (AL ohne Warnton; Min = 0.20 s)	44	(+) .35 (.021)
Reaktionszeit-Stabilitäten sd (AL ohne Warnton; Min = 0.02 s)	30	(-) .13 (.40)
Reiz-Reaktions-Selektion m (GO; Min = 0.25 s)	30	(-) .24 (.20)
Reiz-Reaktions-Selektion F (GO; Min = 0 Fehler)	30	(+) .04 (.82)
Zahlenspanne vorwärts R (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)	47	- .24 (.11)
Zahlenspanne rückwärts R (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)	47	+ .05 (.75)
Corsi-Blockspanne (Blockspanne; Max = 9)	47	- .09 (.54)
Mittlere verbale Lernleistung (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)	47	- .43 * (.002)
Verbaler Spätabruf R (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)	47	- .16 (.30)
Verbale Rekognition F (mVLMT; Min = 0 Fehler)	47	(-) .17 (.25)
Nonverbale Rekognition R (mRMT; Max = 25 Rohpunkte)	47	- .14 (.36)
Autobiografisches Altgedächtnis R (Max = 12 Rohpunkte)	47	- .03 (.84)
Semantisches Altgedächtnis R (Max = 32 Rohpunkte)	47	- .11 (.48)
Semantisches Wissen F (BOSU; Min = 0 Fehler)	35	(+) .14 (.44)
Formallexikalische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 30 Rohpunkte)	46	+ .08 (.58)
Semantische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 40 Rohpunkte)	46	- .23 (.12)
Luria Repetitive Patterns F% (Min = 0% Persev. / Stereotypien)	38	(+) .14 (.40)
Verbale Konzeptbildung R (GF; Max = 32 Rohpunkte)	40	- .07 (.68)
Nonverbale Konzeptbildung R (WT; Max = 15 Rohpunkte)	40	- .29 (.07)
Planung Lösungszeit (LT-G; Min = ca. 20 s)	39	(-) .25 (.12)

* signifikant ($p < .017$ Bonferroni-korrigiert); ADL-IS: Activities of Daily Living – International Scale (Reisberg et al., 2001); AL: Alertness (Zimmermann & Fimm, 2002); BNT: Boston-Naming-Test (Thalman & Monsch, 1997); BOSU: Bogenhausener Semantik Untersuchung (Glindemann et al., 2002); F: Fehler / Falsch-Positive; GF: Gemeinsamkeiten Finden (Tewes, 1991); GO: GoNogo (Zimmermann & Fimm, 2002); LT-G: Labyrinth-Test (Oswald & Fleischmann, 1999); m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; Min: Minimum; mRMT: modifizierter Recognition Memory Test (Warrington, 1984); mVLMT: modifizierter Lern- und Merkfähigkeitstest (Helmstaedter et al., 2001); n: Anzahl; p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); R: Richtige; Rho: Spearman-Rho-Korrelation; RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner et al., 2000); s: Sekunden; sd: Standardabweichung; TT: Token-Test (Huber et al., 1983); WMS-R: Wechsler Memory Scale – Revised (Härting et al., 2000); WT: Weigl-Test (Laiacona et al., 2000)

6.3.3 Korrelation neuropsychologischer Veränderungen und Veränderungen in der Belastung der Bezugsperson

Korrelationen zwischen den vorher dargestellten neuropsychologischen Veränderungen und Veränderungen in der Lebensqualität der (pflegenden) Bezugsperson konnten – wie bereits beschrieben – nicht ausgewertet werden, da der diesbezügliche Fragebogen GHQ (s. 5.4.2.3 Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Bezugsperson) bei beinahe allen Bezugspersonen mehr als fünf fehlende Werte (als *nicht zutreffend* angekreuzte Items) enthielt. Anstelle des GHQ wurde der Summenwert der zehn NPI-Skalen (Cummings et al., 1994) verwendet, der die Belastung der Bezugsperson aufgrund der erhobenen behavioralen Auffälligkeiten (außer nächtliches- und Essverhalten) des Patienten erfasst (vgl. 5.4.2.2 Fremdbeurteilung behavioraler Symptome). Es konnte in dieser Untersuchung also nur eine Aussage über Veränderungen der Belastung der Bezugsperson aufgrund behavioraler Auffälligkeiten der DAT-Patienten unter AChEI-Medikation getroffen werden.

Es ergaben sich keine signifikanten (Signifikanzniveau $< .017$ Bonferroni-korrigiert) oder im Trend assoziierten (Signifikanzniveau $< .034$ Bonferroni-korrigiert) Veränderungen neuropsychologischer Leistungen und Veränderungen in der Belastung der Bezugsperson unter AChEI-Erstmedikation (s. Tab. 6.18).

Die Interpretation der Effektgrößen erfolgte wiederum nach den Vorschlägen von Cohen (1994; ab 0.1 kleine, ab 0.3 mittlere und ab 0.5 große Effekte; vgl. 5.5.2 Analyse von Assoziationen zwischen Veränderungen).

Große negative Korrelationen i. S. günstiger kleinerer Zuwächse in der Belastung der Bezugsperson durch Verhaltensauffälligkeiten des DAT-Patienten bei größerer neuropsychologischer Leistungsbesserung unter AChEI-Erstmedikation und vice versa zeigten sich nicht, jedoch eine mittelgroße negative Korrelation von Veränderungen in der Belastung der Bezugsperson und in semantischen Altgedächtnisleistungen. Kleine negative Korrelationen wurden bezüglich Veränderungen in der Belastung der Bezugsperson und im Schreiben und Rechnen, Zeichnen eines Hauses, verbalen und visuellen KZG und AG (WMS-R; Corsi), im verbalen Lernen und Spätabruf (mVLMT), in der nonverbalen Rekognition (mRMT) und nonverbalen Konzeptbildung (WT) objektiviert. Kleine positive Korrelationen, welche aufgrund der umgekehrten Polung ebenfalls ein günstiges Ergebnis in Richtung größerer neuropsychologischer Leistungszuwächse bei geringerer Zunahme der Belastung der Bezugsperson und umgekehrt bedeuteten, wurden für Veränderungen in der Belastung der Bezugsperson und im Sprachverständnis (TT), in Einfach-Reaktionszeiten und –Stabilitäten (TAP-AL), in

Sorgfaltsleistungen der Reiz-Reaktions-Selektion (TAP-GO Fehler) und im semantischen Wissen (BOSU) gefunden (s. Tab. 6.18).

Kleine positive Korrelationen waren zwischen Veränderungen in der Belastung der Bezugsperson und im Lesen, in ideomotorischer und ideatorischer Praxis, formallexikalischer Flüssigkeit (RWT) sowie verbaler Konzeptbildung (HAWIE-R GF) feststellbar. Mittelgroße und große positive Korrelationen zeigten sich nicht (vgl. Tab. 6.18).

Tabelle 6.18 Korrelationen neuropsychologischer und Belastungs-Veränderungen der Bezugsperson

Neuropsychologische Veränderungen:	NPI-Veränderungen Belastung Bezugsperson A-J	
	<i>n</i>	<i>Rho</i> (<i>p</i>)
Sprachverständnis F (TT; Min = 0 Fehler)	44	(+) .16 (.30)
Benennen R (BNT; Max = 15 Rohpunkte)	47	- .06 (.71)
Leseprüfung R (Max = 18 Rohpunkte)	45	+ .12 (.42)
Schreibprüfung R (Max = 20 Rohpunkte)	44	- .22 (.15)
Rechenprüfung R (Max = 16 Rohpunkte)	44	- .15 (.34)
Visuelle Perzeption R (Max = 31 Rohpunkte)	47	- .04 (.81)
Visuokonstruktion Haus R (Max = 23 Rohpunkte)	43	- .14 (.39)
Visuokonstruktion Uhr R (Max = 14 Rohpunkte)	46	+ .20 (.20)
Ideomotorische Praxis R (Max = 38 Rohpunkte)	46	+ .10 (.53)
Ideatorische Praxis R (Max = 10 Rohpunkte)	45	+ .16 (.30)
Einfach-Reaktionszeiten m (AL ohne Warnton; Min = 0.20 s)	42	(+) .31 (.05)
Reaktionszeit-Stabilitäten sd (AL ohne Warnton; Min = 0.02 s)	30	(+) .13 (.40)
Reiz-Reaktions-Selektion m (GO; Min = 0.25 s)	30	(-) .07 (.73)
Reiz-Reaktions-Selektion F (GO; Min = 0 Fehler)	30	(+) .12 (.51)
Zahlenspanne vorwärts R (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)	46	- .27 (.07)
Zahlenspanne rückwärts R (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)	46	- .12 (.42)
Corsi-Blockspanne (Blockspanne; Max = 9)	46	- .15 (.34)
Mittlere verbale Lernleistung (mVLMT; Max=10 Rohpunkte)	46	- .21 (.16)
Verbaler Spätabruf R (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)	46	- .23 (.13)
Verbale Rekognition F (mVLMT; Min = 0 Fehler)	46	(-) .08 (.60)
Nonverbale Rekognition R (mRMT; Max = 25 Rohpunkte)	46	- .14 (.36)
Autobiografisches Altgedächtnis R (Max = 12 Rohpunkte)	46	- .09 (.57)
Semantisches Altgedächtnis R (Max = 32 Rohpunkte)	46	- .30 (.05)
Semantisches Wissen F (BOSU; Min = 0 Fehler)	36	(+) .10 (.57)
Formallexikalische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 30 R)	45	+ .12 (.43)
Semantische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 40 Rohpunkte)	45	- .07 (.63)
Luria Repetitive Patterns F% (Min=0% Persev. / Stereotyp.)	38	(+) .03 (.87)
Verbale Konzeptbildung R (GF; Max = 32 Rohpunkte)	40	+ .16 (.32)
Nonverbale Konzeptbildung R (WT; Max = 15 Rohpunkte)	39	- .16 (.32)
Planung Lösungszeit (LT-G; Min = ca. 20 s)	38	(-) .05 (.78)

* signifikant ($p < .017$ Bonferroni-korrigiert); AL: Alertness (Zimmermann & Fimm, 2002); BNT: Boston-Naming-Test (Thalman & Monsch, 1997); BOSU: Bogenhausener Semantik Untersuchung (Glindemann et al., 2002); F: Fehler / Falsch-Positive; GF: Gemeinsamkeiten Finden (Tewes, 1991); GO: GoNogo (Zimmermann & Fimm, 2002); LT-G: Labyrinth-Test (Oswald & Fleischmann, 1999); m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; Min: Minimum; mRMT: modifizierter Recognition Memory Test (Warrington, 1984); mVLMT: modifizierter Lern- und Merkfähigkeitstest (Helmstaedter et al., 2001); n: Anzahl; NPI: Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummings, 1997); p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); R: Richtige; Rho: Spearman-Rho-Korrelation; RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner et al., 2000); s: Sekunden; sd: Standardabweichung; TT: Token-Test (Huber et al., 1983); WMS-R: Wechsler Memory Scale – Revised (Härtling et al., 2000); WT: Weigl-Test (Laiacina et al., 2000)

6.4 Patientenmerkmale bei Therapieresponse

Zur Beantwortung der dritten Fragestellung, „*Welche Merkmale von leicht- bis mittelgradigen DAT-Patienten unter AChEI-Erstmedikation prädiszieren eine positive Therapieresponse?*“ (s. 4.3 Prädiktoren der Therapieresponse), wurde – wie beschrieben – in mehreren Schritten vorgegangen (vgl. 5.5.3 Analyse von Bedingungen der Therapieresponse). Zunächst wird die Einteilung der DAT-Patienten nach den a priori definierten klinisch relevanten Therapieerfolgskriterien für intraindividuelle kognitive, behaviorale und alltagsrelevante Effekte sowie für Effekte in der Belastung der Bezugsperson in Responder, Unveränderte und Nonresponder beschrieben (Abschnitt 6.4.1). Danach werden diese Subgruppen hinsichtlich relevanter Unterschiede (Abschnitt 6.4.2) sowie unter Hinzunahme neuropsychologischer Veränderungen mit mindestens mittelgroßen Effekten hinsichtlich relevanter Prädiktoren der Therapieresponse (Abschnitt 6.4.3) analysiert.

6.4.1 Respondereinteilungen

Die Respondereinteilungen nach globaler kognitiver, behavioraler und alltagspraktischer Therapieresponse sowie Therapieresponse in der Belastung der pflegenden Bezugsperson erfolgten anhand der vorher festgelegten Kriterien (s. 5.5.3 Analyse von Bedingungen der Therapieresponse; Tab. 5.24): Mit dem Kriterium einer Therapieresponse im MMSE von mindestens 2 Punkten oder mehr FU-BL-Differenz konnten 11 DAT-Patienten unter AChEI-Therapie als kognitive Responder, 23 als Unveränderte und 21 als kognitive Nonresponder eingeteilt werden. Aufgrund der a priori festgelegten Responder-Einteilung anhand der Veränderungen im NPI-Summenwert (10 Skalen A–J) von höchstens –2 Punkten oder weniger (d. h. negativere Veränderung als –2) konnten 10 DAT-Patienten unter AChEI-Therapie als Responder, 19 als Unveränderte und 17 als Nonresponder klassifiziert werden. Mittels des Kriteriums zur Selektion von Respondern bezüglich alltagsrelevanter Veränderungen im ADL-IS-Mittelwert von höchstens –0.20 Punkten oder weniger (d. h. negativere Veränderung als –0.20) konnten 15 AChEI-medizierte DAT-Patienten als Responder, 17 als unverändert und 16 als Nonresponder eingeordnet werden. Nach Respondereinteilung anhand des festgelegten Kriteriums im NPI-Summenwert der Belastung der (pflegenden) Bezugsperson (NPI 10 Skalen A–J Belastung der pflegenden Bezugsperson) von höchstens –2 Punkten oder weniger (d. h. negativere Veränderung als –2) konnten 11 der AChEI-medizierten DAT-Patienten als Responder der Therapie eingeordnet werden, 22 waren unverändert und 14 Nonresponder (s. Tab. 6.19 & 6.20).

Die BL-, FU- und Veränderungswerte für die Gesamtgruppe werden in Tabelle 6.19 und die für die Einteilung nach Therapieresponse-Kriterien in Tabelle 6.20 dargestellt. Da außer BL-FU-Differenzen (FU – BL) der MMSE jeweils negative Veränderungen Verbesserungen andeuten und positive Veränderungen Verschlechterungen unter AChEI-Erstmedikation, sind diese in den Tabellen kursiv und die Vorzeichen der Veränderungen in Klammern gedruckt.

Tabelle 6.19 Rohwerte der Therapieerfolgskriterien für die Gesamtgruppe (N = 55)

Therapieerfolg:	Messinstrument:	Werte der Gesamtgruppe:		
		BL: <i>m ± sd</i> (<i>n</i> ; <i>Min</i> – <i>Max</i>)	FU: <i>m ± sd</i> (<i>n</i> ; <i>Min</i> – <i>Max</i>)	FU – BL: <i>m ± sd</i> (<i>n</i> ; <i>Min</i> – <i>Max</i>)
Kognition:	MMSE-Summenwert (Max = 30)	21.38 ± 4.38 (55; 12 – 29)	20.67 ± 4.44 (55; 10 – 28)	–0.71 ± 3.22 (55; –7 – +6)
Verhalten:	NPI-Summenwert 10 Skalen (Min = 0; [Max = 120])	5.45 ± 6.91 (51; 0 – 30)	6.73 ± 7.39 (49; 0 – 39)	(+) 1.67 ± 5.66 (46; –9 – +18)
Alltags- Aktivitäten:	ADL-IS-Mittelwert (Min = 0; [Max = 4])	1.71 ± 0.95 (52; 0.29 – 4.56)	1.63 ± 0.81 (49; 0.27 – 3.29)	(+) 0.01 ± 0.65 (48; –2.03 – +2.05)
Belastung der Bezugsperson:	NPI-Summenwert (10 Skalen) Belastung der Bezugsperson (Min = 0; [Max = 60])	4.00 ± 4.32 (51; 0 – 15)	4.74 ± 4.44 (50; 0 – 18)	(+) 0.81 ± 3.33 (47; –7 – +11)

ADL-IS: Alzheimer's disease activities of Daily Living – International Scale (Reisberg et al., 2001); BL: Baseline; FU: Follow-Up; *m*: arithmetisches Mittel; *Max*: Maximum; *Min*: Minimum; MMSE: Mini-Mental-State-Examination (Folstein et al., 1975); *N*: Gesamtzahl; *n*: Anzahl; NPI: Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummings, 1994); *sd*: Standardabweichung

Bei Vergleich der Tabellen 6.19 und 6.20 fällt auf, dass die jeweiligen Responder in kognitiven, behavioralen und alltagsrelevanten Variablen sowie in der Belastung der Bezugsperson zur BL-Untersuchung jeweils deutlich beeinträchtigt waren als die Unveränderten bzw. Nonresponder. Die Unterschiede waren aufgrund der vierfachen Bonferroni-Signifikanzkorrektur ($p < .0125$) nur für ADL-Leistungen zwischen ADL-IS-Respondern und –Unveränderten bzw. –Nonrespondern signifikant, wie die post hoc durchgeführten Scheffé-Tests ergaben (Mittelwert ± Standardfehler: ADL-IS-Responder & –Unveränderte: -1.05 ± 0.29 ; .004 *; ADL-IS-Responder & –Nonresponder: -0.97 ± 0.30 ; .008 *; ADL-IS-Nonresponder & –Unveränderte: 0.08 ± 0.29 ; .96). Ein Trend ergab sich außerdem für Therapieresponse-Unterschiede in der globalen kognitiven Leistung und in der Belastung der Bezugsperson (vgl. Tab. 6.20).

Da die BL-Mittelwerte der Therapieresponder außerdem über den Mittelwerten der Gesamtgruppe lagen, kann Regression zur Mitte als Ursache für die BL-FU-Veränderungen unter AChEI-Medikation nicht gänzlich ausgeschlossen werden (vgl. Tab. 6.19 & 6.20).

Tabelle 6.20 Einteilung der Patienten nach AChEI-Therapieresponse-Kriterien (N = 55)

Bereich:	Messinstrument:	Therapieresponse:		
		Responder: <i>m</i> ± <i>sd</i> (<i>n</i> ; <i>Min</i> – <i>Max</i>)	Unveränderte: <i>m</i> ± <i>sd</i> (<i>n</i> ; <i>Min</i> – <i>Max</i>)	Nonresponder: <i>m</i> ± <i>sd</i> (<i>n</i> ; <i>Min</i> – <i>Max</i>)
Kognition:	MMSE-Summenwert BL (<i>Max</i> = 30)	18.36 ± 4.39 (11; 12 – 26)	21.57 ± 4.57 (23; 13 – 28)	22.76 ± 3.49 (21; 14 – 29)
	MMSE-Summenwert FU – BL	+ 3.91 ± 1.45 (11; +2 – +6)	+ 0.09 ± 0.85 (23; –1 – +1)	–4.00 ± 1.52 (21; –7 – –2)
	<i>F</i> (<i>df</i> ₁ / <i>df</i> ₂ ; <i>p</i>)	4.01 (2 / 52; .022)		
Verhalten:	NPI-Summenwert (10 Skalen) BL (<i>Min</i> = 0)	9.30 ± 7.93 (10; 2 – 26)	3.53 ± 3.72 (19; 0 – 11)	4.47 ± 6.45 (17; 0 – 26)
	NPI-Summenwert (10 Skalen) FU – BL	(–)4.50 ± 2.76 (10; –9 – –2)	(–)0.05 ± 0.62 (19; –1 – +1)	(+)7.24 ± 5.01 (17; +2 – +18)
	<i>F</i> (<i>df</i> ₁ / <i>df</i> ₂ ; <i>p</i>)	230.98 / 1481.07; 3.34 (2 / 43; .045)		
Alltags- Aktivitäten:	ADL-IS-Mittelwert BL (<i>Min</i> = 0)	2.34 ± 1.03 * (15; 0.80 – 4.56)	1.29 ± 0.70 (17; 0.34 – 2.59)	1.37 ± 0.73 (16; 0.29 – 2.83)
	ADL-IS-Mittelwert FU – BL	(–)0.63 ± 0.47 (15; –2.03 – –0.22)	(+)0.00 ± 0.12 (17; –0.18 – +0.17)	(+)0.62 ± 0.55 (16; +0.20 – +2.05)
	<i>F</i> (<i>df</i> ₁ / <i>df</i> ₂ ; <i>p</i>)	7.74 (2 / 45; .001)		
Belastung der Bezugsperson:	NPI-Summenwert (10 Skalen) Bela- stung der Bezugsperson BL (<i>Min</i> = 0)	7.27 ± 4.10 (11; 2 – 14)	3.05 ± 3.53 (22; 0 – 15)	3.07 ± 4.41 (14; 0 – 15)
	NPI-Summenwert (10 Skalen) Belastung der Bezugsperson FU – BL	(–)2.64 ± 1.50 (11; –7 – –2)	(–)0.09 ± 0.53 (22; –1 – +1)	(+)4.93 ± 2.70 (14; +2 – +11)
	<i>F</i> (<i>df</i> ₁ / <i>df</i> ₂ ; <i>p</i>)	4.83 (2 / 44; .013)		

* signifikant ($p < .0125$ Bonferroni-korrigiert); AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; ADL-IS: Alzheimer's disease activities of Daily Living – International Scale (Reisberg et al., 2001); BL: Baseline; *df*: Freiheitsgrade; *F*: F-Wert (Prüfgröße der Varianzanalyse); FU: Follow-Up; *m*: arithmetisches Mittel; *Max*: Maximum; *Min*: Minimum; MMSE: Mini-Mental-State-Examination (Folstein et al., 1975); *N*: Gesamtzahl; *n*: Anzahl; NPI: Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummings, 1994); *p*: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); *sd*: Standardabweichung

6.4.2 Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern

Die Ergebnisse bezüglich Unterschieden zwischen Respondern und Nonrespondern werden chronologisch für kognitive, behaviorale und alltagsrelevante Parameter sowie für die Belastung der Bezugsperson durch behaviorale Auffälligkeiten referiert.

Bei Normalverteilung der Variablen wurden einfaktorielle Varianzanalysen (ANOVA; bei Varianzeninhomogenität mittels Tamhane-*T*₂-Test), bei nicht-normalverteilten Variablen Kruskal-Wallis-*H*-Tests bzw. *k* × *m*-Chi-Quadrat-Tests berechnet. Dabei wurde jeweils eine einfache Bonferroni-Korrektur ($p < .025$) vorgenommen, da dieselben Variablen auch zur Berechnung von Prädiktoren verwendet wurden. Bei einem globalen signifikanten Gruppeneffekt der ANOVA erfolgten die Post-hoc-Tests mittels Scheffé-Tests, welche auch bei ungleicher Gruppengröße angewandt werden können.

6.4.2.1 Unterschiede der kognitiven Responder und Nonresponder

Die kognitiven Responder, Unveränderten und Nonresponder unter ca. viermonatiger AChEI-Erstmedikation wurden auf Basis der Responder-Einteilung mittels MMSE (s. 6.4.1 Responder-einteilungen) hinsichtlich Unterschieden in demografischen, klinischen, die AChEI-Medikation betreffenden, neuropsychologischen, behavioralen und ADL-Merkmalen untersucht. Die a posteriori durchgeführten Sensitivitäts-Analysen mittels einfaktorieller ANOVA (F-Tests) zeigten bei erwünschtem Signifikanzniveau von 5%, erwünschter Power von 80% und minimal 33 bzw. maximal 55 DAT-Patienten Effekte ab $f = 0.57$ bzw. 0.43 an, also nur große Gruppenunterschiede (s. 5.5.3 Bedingungen der Therapieresponse).

6.4.2.1.1 Unterschiede in demografischen Variablen nach kognitiver Therapieresponse

Es ergaben sich für die kognitiven Therapieresponse-Gruppen (MMSE) keine signifikanten Unterschiede in Alter, Geschlecht, Schulbildung und Arbeitstätigkeit. MMSE-Responder waren eher älter, weiblich, berentet und hatten eine kürzere Schulbildung, MMSE-Nonresponder waren eher jünger, männlich und hatten eine längere Schulbildung (s. Tab. 6.21).

Tabelle 6.21 Demografische Merkmale nach kognitiver Therapieresponse (MMSE; N = 55)

Demografische Bereiche	MMSE-Responder:		MMSE-Unveränderte:		MMSE-Nonresponder:		Unterschiede:	
	<i>n</i>	<i>m</i> ± <i>sd</i> (<i>Min</i> – <i>Max</i>)	<i>n</i>	<i>m</i> ± <i>sd</i> (<i>Min</i> – <i>Max</i>)	<i>n</i>	<i>m</i> ± <i>sd</i> (<i>Min</i> – <i>Max</i>)	<i>df</i>	<i>F</i> bzw. χ^2 (<i>p</i>)
Alter (Lebensjahre)	11	73.45 ± 10.05 (56 – 85)	23	72.48 ± 7.83 (55 – 84)	21	71.62 ± 9.47 (52 – 85)	2 52	0.16 (.86)
Geschlecht männlich weiblich	11	2 (18%) 9 (82%)	23	6 (26%) 17 (74%)	21	7 (33%) 14 (67%)	2	0.85 (.88)
Schulbildung (Jahre)	11	8.36 ± 1.21 (6 – 10)	23	8.43 ± 1.34 (6 – 12)	21	8.95 ± 1.47 (6 – 12)	2 52	1.03 (.37)
(Arbeits-)Tätigkeit arbeitstät./-suchend Invalidenrentner Früh- / Altersrentner	11	1 (9%) 0 10 (91%)	23	2 (9%) 1 (4%) 20 (87%)	21	2 (10%) 1 (5%) 18 (86%)	2	0.52 (.77)

df: Freiheitsgrade; *F*: F-Wert (Prüfstatistik der Varianzanalyse); *m*: arithmetisches Mittel; *Max*: Maximum; *Min*: Minimum; MMSE: Mini-Mental-State Examination (Folstein et al., 1975); *N*: Gesamtzahl; *n*: Anzahl; *p*: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); *sd*: Standardabweichung; χ^2 : Chi-Quadrat (Prüfgröße des Kruskal-Wallis-H-Tests bzw. Chi-Quadrat-Tests)

6.4.2.1.2 Unterschiede in klinischen Variablen nach kognitiver Therapieresponse

Es waren für die MMSE-Therapieresponse keine signifikanten Unterschiede in zerebrovaskulären Zeichen (HIS), Schwere kognitiver und alltagsrelevanter Defizite (CDR; FAST), NINCDS-ADRDA-Diagnose, (fremd-)anamnestischer Erkrankungsdauer, Einschätzung des kognitiven Abbaus (IQCODE) und Anzahl der Begleiterkrankungen zu beobachten. Es ergab sich nur ein signifikanter Unterschied ($p < .025$) bezüglich einer geringeren Anzahl Begleitmedikamente bei MMSE-Nonrespondern im Vergleich zu –Unveränderten (Scheffé-Tests, Mittelwert ± Standardfehler: MMSE-Nonresponder & –Unveränderte: -1.62 ± 0.53 ; .013 *; –Responder & –Nonresponder: -1.05 ± 0.65 ; .28; –Responder & –Unveränderte: 0.57 ± 0.64 ; .68; s. Tab. 6.22).

Im deskriptiven Vergleich gaben MMSE-Responder eher kürzere Krankheitsdauern an. Die Bezugspersonen der MMSE-Nonresponder berichteten eher längere Krankheitsdauern und eher weniger Begleiterkrankungen. Für die Ergebnisse der zerebralen Bildgebung wurden wegen vieler unbesetzter Zellen keine Signifikanzprüfungen vorgenommen. Die MMSE-Responder hatten eher weniger Atrophien und eher mehr vaskuläre Enzephalopathien (SAE). MMSE-Nonresponder zeigten eher mehr Atrophien (insbesondere fokale Atrophien) und eher weniger vaskuläre Enzephalopathien (SAE; s. Tab. 6.22).

Tabelle 6.22 Klinische Merkmale nach kognitiver Therapieresponse (MMSE; N = 55)

Klinische Bereiche	MMSE-Responder:		MMSE-Unveränderte:		MMSE-Nonresponder:		Unterschiede:	
	n	m ± sd (Min – Max)	n	m ± sd (Min – Max)	n	m ± sd (Min – Max)	df	F bzw. X ² (p)
Zerebrovask. Zeichen (HIS; Min = 0)	11	2.45 ± 2.66 (0 – 6)	23	2.30 ± 3.04 (0 – 6)	21	2.38 ± 2.52 (0 – 6)	2 52	0.01 (.99)
Schwere kog. Defizite (CDR BL; Max = 5)	10	1.45 ± 0.52 (1 – 2)	23	1.35 ± 0.49 (1 – 2)	21	1.29 ± 0.46 (1 – 2)	2	0.89 (.64)
Schwere ADL-Defizite (FAST BL; Max = 7)	10	4.50 ± 0.85 (3 – 6)	23	4.13 ± 0.69 (3 – 5)	21	4.14 ± 0.73 (3 – 5)	2	1.59 (.45)
NINCDS-ADRDA- wDAT	11	5 (45%)	23	10 (43%)	21	11 (52%)	2	0.34 (.84)
mDAT		6 (55%)		13 (57%)		10 (48%)		
Krankheitsdauer anamnestisch (Monate)	10	15.10 ± 10.79 (3 – 33)	21	21.19 ± 16.77 (0 – 72)	16	16.44 ± 21.52 (0 – 84)	2 44	0.54 (.59)
fremdanamnestisch (Monate)	11	23.09 ± 11.34 (8 – 45)	22	21.19 ± 16.77 (0 – 72)	20	34.25 ± 18.94 (6 – 76)	2 50	3.02 (.06)
Kognitiver Abbau (IQCODE; Min = 1)	11	4.02 ± 0.46 (3.42 – 4.69)	21	4.00 ± 0.44 (3.31 – 4.73)	19	3.89 ± 0.48 (3.12 – 4.96)	2 48	0.38 (.68)
Begleiterkrankungen Anzahl (Min = 0)	11	2.18 ± 1.66 (0 – 5)	23	2.22 ± 1.09 (0 – 4)	21	1.52 ± 1.47 (0 – 6)	2	1.63 (.21)
Begleitmedikation Anzahl (Min = 0)	11	2.91 ± 2.02 (0 – 7)	23	3.48 ± 1.78 (0 – 8)	21	1.86 ± 1.56 * (0 – 5)	2 52	4.77 (.013)
Atrophie (cCT / cMRT) keine globale fokale	11	4 (36%) 7 (64%) 0	23	6 (26%) 14 (61%) 3 (13%)	21	1 (5%) 12 (57%) 8 (38%)		-
SAE (cCT / cMRT) keine SAE Infarkt	11	3 (27%) 7 (64%) 1 (9%)	23	11 (48%) 10 (43%) 2 (9%)	21	13 (62%) 7 (33%) 1 (5%)		-

* signifikant (p < .025 Bonferroni-korrigiert); ADL: Activities of Daily Living; BL: Baseline; cCT: cerebrale Computer-Tomografie; CDR: Clinical Dementia Rating (Hughes et al., 2004); cMRT: cerebrale Magnetresonanztomografie; df: Freiheitsgrade; F: F-Wert (Prüfgröße der Varianzanalyse); FAST: Functional Assessment Staging (Ihl & Fröhlich, 1991); HIS: Hachinski-Ischämie-Skala (Hachinski et al., 1975); IQCODE: Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (Jorm & Jacomb, 1989); m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; mDAT: mögliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien; Min: Minimum; MMSE: Mini-Mental-State-Examination (Folstein et al., 1975); N: Gesamtzahl; n: Anzahl; p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (McKhann et al., 1984); SAE: Subkortikale Arteriosklerotische Enzephalopathie; sd: Standardabweichung; wDAT: wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien; X²: Chi-Quadrat (Prüfgröße des Kruskal-Wallis-H-Tests bzw. Chi-Quadrat-Tests)

6.4.2.1.3 Unterschiede in AChEI-Variablen nach kognitiver Therapieresponse

Es zeigten sich für die MMSE-Therapieresponse keine signifikanten Unterschiede bezüglich der AChEI-Dosis, der Eindosierungs-, Aufdosierungs- und Gesamteinnahmezeit sowie der unerwünschten AChEI-Wirkungen. Die MMSE-Responder, aber auch die MMSE-Nonresponder, nahmen eher häufiger die AChEI-Zieldosis ein. Die MMSE-Nonresponder hatten auch

kürzere Ein- und längere Aufdosierungszeiten; sie zeigten eher mehr unerwünschte AChEI-Wirkungen. Für die AChEI-Zwischenereignisse wurde auf Signifikanzprüfungen wegen vieler Zellen mit kleinen oder fehlenden Zellenbesetzungen verzichtet. Per Augenschein waren die Unterschiede in den Zwischenereignissen durch die AChEI-Medikation gering, bei den krankheitsbezogenen Zwischenereignissen schienen die Responder in der MMSE eher mehr Zwischenereignisse anzugeben (s. Tab. 6.23).

Tabelle 6.23 AChEI-Merkmale nach kognitiver Therapieresponse (MMSE; N = 55)

AChEI-bezogene Bereiche	MMSE-Responder:		MMSE-Unveränderte:		MMSE-Nonresponder:		Unterschiede:	
	n	m ± sd (Min – Max)	n	m ± sd (Min – Max)	n	m ± sd (Min – Max)	df	F bzw. X ² (p)
AChEI-Dosis								
Minimaldosis		2 (18%)	23	8 (35%)	21	4 (19%)	2	1.78
Zieldosis		9 (82%)		15 (65%)		17 (81%)		(.41)
Eindosierungszeit (Wochen)	11	7.00 ± 5.39 (2 – 19)	18	7.72 ± 5.24 (2 – 17)	20	6.80 ± 4.93 (0 – 16)	2	0.16
Aufdosierungszeit (Wochen)		8.45 ± 3.86 (0 – 13)	19	7.74 ± 6.13 (0 – 18)		9.05 ± 5.89 (0 – 18)	46	(.85)
Gesamtdosierungszeit (Wochen)		15.45 ± 2.38 (11 – 20)	22	15.41 ± 3.07 (11 – 22)	21	16.00 ± 2.37 (13 – 22)	2	0.27
							47	(.77)
							51	0.30
								(.74)
UW des AChEI								
keine	10	4 (40%)	23	9 (39%)	21	6 (29%)	2	1.64
vorübergehend		3 (30%)		10 (43%)		7 (33%)		(.44)
anhaltend		3 (30%)		4 (17%)		8 (38%)		
Zwischenereignisse ...								
AChEI-Medikation								
keine	11	10 (91%)	23	19 (83%)	21	19 (90%)		-
AChEI bei UW umgestellt		0		1 (4%)		1 (5%)		
AChEI b.UW kurz abgesetzt		1 (9%)		3 (13%)		1 (5%)		
Krankheiten								
keine		7 (64%)		17 (74%)		16 (76%)		
Anfall		0		1 (4%)		1 (5%)		
Sturz / Unfall		1 (9%)		2 (9%)		1 (5%)		-
depressive Verstimmung		1 (9%)		0		1 (5%)		
Krankenhaus-Aufenthalte		2 (18%)		3 (13%)		2 (10%)		

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; df: Freiheitsgrade; F: F-Wert (Prüfstatistik der Varianzanalyse); m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; Min: Minimum; MMSE: Mini-Mental-State Examination (Folstein et al., 1975); N: Gesamtzahl; n: Anzahl; p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); sd: Standardabweichung; UW: unerwünschte Wirkungen; X²: Chi-Quadrat (Prüfgröße des Kruskal-Wallis-H-Tests bzw. Chi-Quadrat-Tests)

6.4.2.1.4 Unterschiede in neuropsychologischen Variablen nach kognitiver Therapieresponse

In den Varianzanalysen der neuropsychologischen BL-FU-Veränderungen unter AChEI-Therapie zeigten sich für die MMSE-Therapieresponse-Gruppen nur signifikante Unterschiede in der nonverbalen Rekognition (mRMT) zwischen zunehmenden Leistungen der MMSE-Responder und abnehmender Leistungen der –Nonresponder (Scheffé-Tests, Mittelwert ± Standardfehler: MMSE-Nonresponder & –Responder: -3.55 ± 1.12 ; .010 *; –Responder & –Unveränderte: -2.77 ± 1.11 ; .052; –Nonresponder & –Unveränderte: -0.78 ± 0.92 ; .70; s. Tab. 6.24). Es ergaben sich Trends ($p < .05$) in Veränderungen des Sprachverständnisses (TT), wo MMSE-Responder eher gebesserte Leistungen und –Nonresponder abnehmende Leistungen zeigten, in Veränderungen der Sorgfaltsleistung der Reiz-Reaktions-Selektion (TAP-GO F) zugunsten der MMSE-Responder und in den Repetitive Patterns (Luria), wo MMSE-Responder unveränderte, –Unveränderte gebesserte und –Nonresponder abnehmende Werte zeigten (s. Tab. 6.24).

Tabelle 6.24 Neuropsychologische Merkmale nach kognitiver Therapieresponse (MMSE; N = 55)

Neuropsychologische Veränderungen (BL-FU-Differenzen)	MMSE-Responder:		MMSE-Unveränderte:		MMSE-Nonresponder:		Unterschiede:	
	n	m ± sd (Min-Max)	n	m ± sd (Min-Max)	n	m ± sd (Min-Max)	df	F (p)
Sprachverständnis FP (TT; Min = 0 Fehler)	9	(-1.67 ± 2.69 (-7 - 0))	22	(-0.05 ± 2.28 (-5 - +5))	20	(+ 1.40 ± 3.76 (- 6 - +12))	2 48	3.38 (.04)
Konfrontationsbenennen R (BNT; Max = 15 Rohpunkte)	11	+ 0.09 ± 2.21 (-5 - +3)		+ 0.22 ± 1.57 (-3 - +4)	21	+ 0.24 ± 1.64 (-3 - +3)	2 52	0.03 (.97)
Leseprüfung R (Max = 18 Rohpunkte)		-0.25 ± 1.42 (-2.50 - +1.50)		+ 0.22 ± 0.64 (-1 - +1)	20	+ 0.15 ± 0.78 (-2.00 - +1.50)	2 50	1.03 (.36)
Schreibprüfung R (Max = 20 Rohpunkte)	10	-1.75 ± 2.64 (-8 - +1)	23	-0.28 ± 2.48 (-9.50 - +3.00)		+ 0.26 ± 1.40 (-1 - +4)	2 49	2.83 (.07)
Rechenprüfung R (Max = 16 Rohpunkte)	9	-0.72 ± 1.15 (-3 - +1)		+ 0.46 ± 1.72 (-2.50 - +4.00)	19	-0.24 ± 1.24 (-2.50 - +3.00)	2 48	2.45 (.10)
Visuelle Perzeption R (Max = 31 Rohpunkte)	11	+ 0.09 ± 2.12 (-2.50 - +4.50)	23	-0.61 ± 1.61 (-4 - +2)	21	-0.93 ± 2.47 (-6.50 - +3.50)	2 52	0.87 (.42)
Visuokonstruktion Haus R (Max = 23 Rohpunkte)		-0.40 ± 2.68 (-6 - +3)	22	-0.59 ± 3.57 (-9 - +8)	19	-0.68 ± 4.69 (-16 - +9)	2	0.02 (.98)
Visuokonstruktion Uhr R (Max = 14 Rohpunkte)	10	+ 0.20 ± 4.76 (-10 - +7)	21	-0.52 ± 2.50 (-6 - +3)	20	-0.05 ± 3.78 (-10 - +6)	48	0.17 (.84)
Ideomotorische Praxie R (Max = 38 Rohpunkte)		-0.35 ± 1.47 (-3 - +2)	23	-0.59 ± 3.25 (-11.00 - +3.50)		+ 0.00 ± 3.10 (-7.00 - +4.50)	2 51	0.22 (.81)
Ideatorische Praxie R (Max = 10 Rohpunkte)	10	+ 0.20 ± 2.10 (-2 - +5)	22	-0.23 ± 2.00 (-4 - +5)	21	-0.43 ± 2.93 (-9 - +4)	2 50	0.23 (.80)
Einfach-Reaktionszeiten m (AL ohne Warnton; Min = 0.20 s)		(+0.07 ± 0.13 (-0.04 - +0.30))		(-0.01 ± 0.07 (-0.13 - +0.14))		(+0.00 ± 0.05 (-0.12 - +0.09))	2	2.88 (.07)
Reaktionszeit-Stabilitäten sd (AL ohne Warnton; Min = 0.02 s)	8	(+0.02 ± 0.10 (-0.10 - +0.24))	20	(-0.01 ± 0.05 (-0.13 - +0.15))	19	(-0.01 ± 0.03 (-0.08 - +0.08))	44	0.89 (.42)
Reiz-Reaktions-Selektion m (GO; Min = 0.25 s)		(+0.03 ± 0.07 (-0.07 - +0.13))		(-0.02 ± 0.06 (-0.10 - +0.07))		(+0.01 ± 0.08 (-0.09 - +0.02))	2	1.35 (.28)
Reiz-Reaktions-Selektion FP (GO; Min = 0 Fehler)	6	(-4.00 ± 4.20 (-11 - 0))	14	(-0.21 ± 3.07 (-5 - +6))	13	(-1.23 ± 2.05 (-5 - +2))	30	3.47 (.04)
Zahlenspanne vorwärts R (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)		-0.60 ± 1.07 (-2 - +2)		-0.57 ± 1.16 (-3 - +2)		-0.19 ± 1.29 (-3 - +2)	2	0.67 (.52)
Zahlenspanne rückwärts R (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)	10	+ 0.50 ± 1.43 (-1 - +3)	23	-0.09 ± 1.59 (-3 - +3)	21	-0.10 ± 1.18 (-2 - +2)	51	0.71 (.50)
Corsi-Blockspanne (Blockspanne; Max = 9)	10	-0.10 ± 1.10 (-2 - +2)	23	+ 0.04 ± 1.07 (-2 - +3)	21	-0.24 ± 0.77 (-1 - +1)	2 51	0.47 (.63)
Mittlere verbale Lernleistung (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)		+ 0.14 ± 1.08 (-2.00 - +1.50)		+ 0.56 ± 1.14 (-2 - +3)		+ 0.17 ± 1.00 (-1.75 - +2.75)		0.91 (.41)
Verbaler Spätabruf R (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)	11	-0.36 ± 1.29 (-3 - +2)	22	+ 0.27 ± 1.28 (-2 - +3)	21	-0.14 ± 0.91 (-1 - +3)	2 51	1.32 (.28)
Verbale Rekognition FP (mVLMT; Min = 0 Fehler)		(+2.64 ± 4.37 (-3 - +12))		(-0.27 ± 2.29 (-4 - +6))		(+0.19 ± 3.52 (-5 - +9))		3.04 (.06)
Nonverbale Rekognition R (mRMT; Max = 25 Rohpunkte)	11	+ 2.36 ± 3.78 * (-4 - +10)	22	-0.41 ± 2.91 (-6 - +5)	21	-1.19 ± 2.64 (-6 - +4)	2 51	5.21 (.01)
Autobiograf. Altgedächtnis R (Max = 12 Rohpunkte)		-0.15 ± 1.70 (-1.50 - +4.00)		-0.54 ± 1.33 (-3.00 - +1.50)		+ 0.85 ± 0.37 (+0 - +1)	2	0.26 (.77)
Semantisches Altgedächtnis R (Max = 32 Rohpunkte)	10	-1.65 ± 4.14 (-11.50 - +4.00)	23	+ 0.78 ± 2.58 (-7.00 - +4.50)	20	-0.28 ± 2.90 (-7 - +6)	50	2.31 (.11)
Semantisches Wissen FP (BOSU; Min = 0 Fehler)	8	(-1.00 ± 3.93 (-5 - +6))	18	(-0.11 ± 2.30 (-5 - +5))	15	(-0.53 ± 3.23 (-6 - +7))	2 38	0.25 (.78)
Formallexikalische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 30 Rohpunkte)		-1.10 ± 3.87 (-6 - +5)		+ 0.14 ± 3.37 (-11 - +5)		+ 1.19 ± 3.71 (-9 - +7)	2	1.42 (.25)
Semantische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 40 Rohpunkte)	10	+ 0.20 ± 4.02 (-6 - +6)	22	+ 1.27 ± 4.65 (-7 - +10)	21	-1.14 ± 4.07 (-9 - +6)	50	1.69 (.20)
Luria Repetitive Patterns F% (Min = 0% Persev. / Stereotypien)	8	(-0.05 ± 11.36 (-15 - +18))	18	(-3.96 ± 14.80 (-33 - +23))	17	(+7.20 ± 10.13 (-9 - +33))	2 40	3.53 (.04)
Verbale Konzeptbildung R (GF; Max = 32 Rohpunkte)		-1.63 ± 4.90 (-7 - +9)	20	+ 1.70 ± 3.29 (-6 - +8)	18	+ 0.39 ± 4.16 (-5 - +9)	2	2.08 (.14)
Nonverbale Konzeptbildung R (WT; Max = 15 Rohpunkte)	8	-0.38 ± 1.60 (-3 - +2)	19	+ 0.42 ± 2.36 (-4 - +5)	19	+ 0.53 ± 2.22 (-2 - +6)	43	0.51 (.61)
Planung Lösungszeit (LT-G; Min = ca. 20 s)	7	(-11.00 ± 57.79 (-86 - +68))	19	(+18.37 ± 83.04 (-120 - +250))	17	(-21.53 ± 62.67 (-176 - +87))	2 40	1.44 (.25)

* signifikant ($p < .025$ Bonferroni-korrigiert); AL: Alertness (Zimmermann & Fimm, 2002); BL: Baseline; BNT: Boston-Naming-Test (Thalman & Monsch, 1997); BOSU: Bogenhausener Semantik Untersuchung (Glindemann et al., 2002); df: Freiheitsgrade; F: F-Wert (Prüfgröße der Varianzanalyse); FP: Falsch-Positive; FU: Follow-Up; GF: Gemeinsamkeiten Finden (Tewes, 1991); GO: GoNogo (Zimmermann & Fimm, 2002); LT-G: Labyrinth-Test (Oswald et al., 1999); m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; Min: Minimum; MMSE: Mini-Mental-State-Examination (Folstein et al., 1975); mRMT: modifiz. Recognition Memory Test (Warrington, 1984); mVLMT: modifiz. Lern- und Merkfähigkeitstest (Helmstaedter et al., 2001); N: Gesamtzahl; n: Anzahl; p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); R: Richtige; RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner et al., 2000); s: Sekunden; sd: Standardabweichung; TT: Token-Test (Huber et al., 1983); WMS-R: Wechsler Memory Scale (Härting et al., 2000); WT: Weigl-Test (Laiacina et al., 2000)

Über alle Gruppen hinweg eher abnehmend waren Leistungen im Abzeichnen eines Hauses und in der verbalen KZG-Leistung (WMS-R), während bei allen Gruppen Leistungen des Benennens (mBNT), des verbalen Lernens (mVLMT) und semantischen Wissens (BOSU) eher zunahmen. Im deskriptiven Rohwertvergleich hatten die MMSE-Responder eher größere Besserungen in Zeichnen einer Uhr, ideatorischer Praxie und verbalem AG (WMS-R) und eher mehr Leistungsabnahmen in Schreib- und Rechenprüfung, Aufmerksamkeitsleistungen (TAP), verbalem Spätabruf und verbaler Rekognition (mVLMT), semantischem Altgedächtnis, formallexikalischer Flüssigkeit (RWT) und Konzeptbildung (HAWIE-R-GF; WT). Die MMSE-Nonresponder zeigten größere Leistungszunahmen in Schreibprüfung, autobiografischem Altgedächtnis, formallexikalischer Flüssigkeit (RWT), nonverbaler Konzeptbildung (WT), Planung (LT-G) und größere Leistungsabnahmen in visueller Perzeption, ideatorischer Praxie, nonverbalem KZG (Corsi) und semantischer Flüssigkeit (RWT; vgl. Tab. 6.24).

6.4.2.1.5 Unterschiede in behavioralen und ADL-Variablen nach kognitiver Therapieresponse
In den ANOVA der behavioralen und alltagsrelevanten BL-FU-Veränderungen ergaben sich für die MMSE-Therapieresponse-Gruppen keine signifikanten Unterschiede (s. Tab. 6.25).

Tabelle 6.25 Behaviorale und alltagsrelevante Merkmale nach kognitiver Therapieresponse (MMSE; N = 55)

Behaviorale und ADL-Veränderungen (BL-FU-Differenzen)	MMSE-Responder:		MMSE-Unveränderte:		MMSE-Nonresponder:		Unterschiede:	
	n	m ± sd (Min – Max)	n	m ± sd (Min – Max)	n	m ± sd (Min – Max)	df	F (p)
Wahnvorstellungen (NPI-A; Min = 0; [Max = 12])	11	(+)0.55 ± 1.51 (0 – +5)	18	(+)0.50 ± 1.69 (–2 – +6)	17	(+)0.29 ± 1.65 (–2 – +6)	2	0.10 (.90)
Erregbarkeit (NPI-C; Min = 0; [Max = 12])		(–)0.09 ± 0.30 (–1 – 0)		(+)0.00 ± 0.58 (–2 – +1)		(–)0.18 ± 0.95 (–3 – +1)	2	0.29 (.75)
Depressivität (NPI-D; Min = 0; [Max = 12])	10	(+)0.90 ± 2.02 (0 – +6)	16	(+)0.00 ± 2.16 (–5 – +6)	16	(+)0.38 ± 1.15 (–1 – +3)	2	0.80 (.46)
Angst (NPI-E; Min = 0; [Max = 12])		(–)0.09 ± 0.30 (–1 – 0)		(–)0.11 ± 0.46 (–2 – 0)		(–)0.06 ± 0.25 (–1 – 0)	2	0.06 (.94)
Apathie (NPI-G; Min = 0; [Max = 12])	11	(+)0.45 ± 2.58 (–4 – +6)	19	(+)0.67 ± 2.83 (–3 – +8)	17	(+)0.76 ± 3.07 (–8 – +6)	43	0.04 (.96)
Enthemmung (NPI-H; Min = 0; [Max = 12])		(+)0.09 ± 0.30 (0 – +1)		(–)0.11 ± 0.46 (–2 – 0)		(+)0.00 ± 0.00 (0)	1.31 (.28)	
Reizbarkeit (NPI-I; Min = 0; [Max = 12])	11	(+)0.18 ± 0.60 (0 – +2)	17	(–)0.42 ± 2.24 (–9 – +3)	17	(–)0.12 ± 3.30 (–7 – +8)	2	0.21 (.81)
Motorisches Verhalten (NPI-J; Min = 0; [Max = 12])		(+)0.00 ± 0.00 (0)		(+)0.21 ± 0.92 (0 – +7)		(+)0.12 ± 0.49 (0 – +2)	2 44	0.36 (.70)
Nächtliches Verhalten (NPI-K; Min = 0; [Max = 12])	10	(–)0.18 ± 0.60 (–2 – 0)	20	(–)0.63 ± 2.75 (–12 – 0)	18	(–)0.12 ± 0.49 (–2 – 0)	2	0.42 (.66)
Essverhalten (NPI-L; Min = 0; [Max = 12])		(+)0.36 ± 1.21 (0 – +4)		(+)0.32 ± 2.14 (–4 – +8)		(+)0.00 ± 0.00 (0)	2 45	0.28 (.76)
Belastung der Bezugsperson (NPI-BelastungA-J; Min=0[Max=60])	11	(+)0.73 ± 3.52 (–3 – +10)	19	(+)0.37 ± 3.17 (–7 – +7)	17	(+)1.35 ± 3.50 (–3 – +11)	2	0.39 (.68)
Alltagsbeeinträchtigung (ADL-IS-Mittel; Min = 0; [Max = 5])	10	(–)0.10 ± 0.82 (–2.03 – +0.68)	20	(–)0.03 ± 0.41 (–0.75 – +1.09)	18	(+)0.11 ± 0.79 (–1.18 – +2.05)	2	0.39 (.68)

ADL: Activities of Daily Living (Aktivitäten des täglichen Lebens); ADL-IS: Activities of Daily Living – International Scale (Reisberg et al., 2001); BL: Baseline; df: Freiheitsgrade; F: F-Wert (Prüfgröße der Varianzanalyse); FU: Follow-Up; m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; Min: Minimum; MMSE: Mini-Mental-State-Examination (Folstein et al., 1975); N: Gesamtzahl; n: Anzahl; p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); NPI: Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummings, 1994)

Im deskriptiven Vergleich erhöhten sich über alle MMSE-Response-Gruppen Wahn und Apathie sowie die Belastung der Bezugsperson durch Verhaltensauffälligkeiten eher, während sich Angst und nächtliche Verhaltensstörungen eher verminderten. Depressivität, Enthemmung und Reizbarkeit sowie Alltagsbeeinträchtigungen nahmen bei MMSE-Respondern eher mehr zu als bei den anderen Gruppen, während die MMSE-Nonresponder eher größere Abnahmen in Erregbarkeit zeigten (s. Tab. 6.25).

6.4.2.2 Unterschiede der behavioralen Responder und Nonresponder

Die Ergebnisse der Analysen von Unterschieden der behavioralen Responder, Unveränderten und Nonresponder nach viermonatiger AChEI-Erstmedikation werden nun ebenfalls auf Basis der Responder-Einteilung mit des von der Bezugsperson beurteilten NPI-10-Skalen-Summenwerts beschrieben (s. 6.4.1 Respondereinteilungen).

Die a posteriori durchgeführten Sensitivitäts-Analysen mittels einfaktorieller ANOVA (*F*-Tests) ergaben bei einem erwünschten Signifikanzniveau von 5%, einer erwünschten Power von 80% und minimal 30 bzw. maximal 46 DAT-Patienten, dass nur große Effekte zwischen *f* 0.60 bzw. 0.48 entdeckt wurden (s. 5.5.3 Bedingungen der Therapieresponse).

6.4.2.2.1 Unterschiede in demografischen Variablen nach behavioraler Therapieresponse

Es ergaben sich für die behaviorale Therapieresponse keine signifikanten Unterschiede in den demografischen Variablen Alter, Geschlecht, Dauer der Schulbildung und aktuelle Arbeitstätigkeit. NPI-Responder waren eher jünger, männlich und besaßen eine längere Schulbildung als die NPI-Unveränderten bzw. –Nonresponder. Die NPI-Nonresponder waren eher älter, weiblich, arbeitstätig oder –suchend (vgl. Tab. 6.26).

Tabelle 6.26 Demografische Merkmale nach behavioraler Therapieresponse (NPI A–J; N = 46)

Demografische Bereiche	NPI-Responder:		NPI-Unveränderte:		NPI-Nonresponder:		Unterschiede:	
	<i>n</i>	<i>m</i> ± <i>sd</i> (<i>Min</i> – <i>Max</i>)	<i>n</i>	<i>m</i> ± <i>sd</i> (<i>Min</i> – <i>Max</i>)	<i>n</i>	<i>m</i> ± <i>sd</i> (<i>Min</i> – <i>Max</i>)	<i>df</i>	<i>F</i> bzw. <i>X</i> ² (<i>p</i>)
Alter (Lebensjahre)	10	70.30 ± 7.47 (55 – 82)	19	71.42 ± 8.35 (56 – 85)	17	73.59 ± 10.29 (52 – 84)	2 43	0.49 (.62)
Geschlecht männlich weiblich	10	4 (40%) 6 (60%)	19	7 (37%) 12 (63%)	17	4 (24%) 13 (76%)	2	2.07 (.36)
Schulbildung (Jahre)	10	9.10 ± 1.52 (8 – 12)	19	8.63 ± 1.34 (6 – 12)	17	8.65 ± 1.46 (6 – 12)	2 43	0.41 (.67)
(Arbeits-)Tätigkeit arbeitstätig / -suchend Invalidenrentner Früh- / Altersrentner	10	1 (10%) 1 (10%) 8 (80%)	19	0 1 (5%) 18 (95%)	17	4 (24%) 0 13 (76%)	2	4.08 (.13)

df: Freiheitsgrade; *F*: *F*-Wert (Prüfstatistik der Varianzanalyse); *m*: arithmetisches Mittel; *Max*: Maximum; *Min*: Minimum; *N*: Gesamtzahl; *n*: Anzahl; *NPI*: Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummings, 1994); *p*: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); *sd*: Standardabweichung; *X*²: Chi-Quadrat (Prüfgröße des Kruskal-Wallis-H-Tests bzw. Chi-Quadrat-Tests)

6.4.2.2.2 Unterschiede in klinischen Variablen nach behavioraler Therapieresponse

Es konnten für die NPI-Therapieresponse-Gruppen keine signifikanten Unterschiede in zerebrovaskulären Zeichen (HIS), Schwere alltagsrelevanter Defizite (FAST), NINCDS-ADRDA-Diagnose einer wahrscheinlichen oder möglichen DAT, (fremd-)anamnestisch eingeschätzter Erkrankungsdauer und kognitiver Abbauerscheinungen der letzten 10 Jahre (IQCODE), zerebralen Bildgebungsbefunden sowie Anzahl der Begleitmedikation und Begleiterkrankungen objektiviert werden. Es wurde jedoch ein Trend ($p < .05$) zu geringerer Schwere kognitiver Defizite (CDR) bei den NPI-Respondern gefunden (vgl. Tab. 6.27).

Die NPI-Responder zeigten eher geringere zerebrovaskuläre Zeichen, anamnestisch angegebene Krankheitsdauern sowie Anzahl von Begleiterkrankungen und –medikation. Die NPI-Nonresponder hatten eher mehr zerebrovaskuläre Zeichen, ADL-Defizite, eher geringere fremdanamnestisch eingeschätzte Krankheitsdauern, eine eher höhere Anzahl an Begleiterkrankungen und –medikation sowie an Atrophien und vaskulären Läsionen (s. Tab. 6.27).

Tabelle 6.27 Klinische Merkmale nach behavioraler Therapieresponse (NPI A–J; N = 46)

Klinische Bereiche	NPI-Responder:		NPI-Unveränderte:		NPI-Nonresponder:		Unterschiede:	
	n	m ± sd (Min – Max)	n	m ± sd (Min – Max)	n	m ± sd (Min – Max)	df	F bzw. χ^2 (p)
Zerebrovask. Zeichen (HIS; Min = 0)	10	1.60 ± 2.27 (0 – 6)	19	2.16 ± 2.87 (0 – 6)	17	3.06 ± 2.82 (0 – 6)	2 43	0.99 (.38)
Schwere kogn. Defizite (CDR BL; Max = 5)	10	1.00 ± 0.00 (1)	19	1.47 ± 0.51 (1 – 2)	17	1.41 ± 0.51 (1 – 2)	2	6.82 (.033)
Schwere ADL-Defizite (FAST BL; Max = 7)	10	4.10 ± 0.74 (3 – 5)	18	4.00 ± 0.69 (3 – 5)	17	4.41 ± 0.87 (3 – 6)	2	2.59 (.27)
NINCDS-ADRDA wDAT mDAT	10	4 (40%) 6 (60%)	19	12 (63%) 7 (37%)	17	6 (35%) 11 (65%)	2	2.01 (.37)
Krankheitsdauer anamnestisch (Monate)	8	12.00 ± 10.99 (0 – 30)	18	23.50 ± 22.01 (0 – 84)	14	14.79 ± 12.50 (0 – 48)	2 37	1.63 (.21)
fremdanamn. (Monate)	10	28.00 ± 14.35 (9 – 54)	19	29.79 ± 14.66 (8 – 66)	17	24.35 ± 15.57 (6 – 80)	2 43	0.61 (.55)
Kognitiver Abbau (IQCODE; Min = 1)	9	4.00 ± 0.41 (3.39 – 4.61)	19	3.84 ± 0.38 (3.31 – 4.58)	17	4.07 ± 0.51 (3.12 – 4.77)	2 42	1.27 (.29)
Begleiterkrankungen Anzahl (Min = 0)	10	1.50 ± 0.97 (0 – 3)	19	2.00 ± 1.00 (0 – 4)	17	2.59 ± 1.50 (1 – 6)	2	2.81 (.07)
Begleitmedikation Anzahl (Min = 0)	10	1.90 ± 0.88 (1 – 3)	19	2.70 ± 2.20 (0 – 8)	17	3.53 ± 1.94 (1 – 7)	43	2.44 (.10)
Atrophie (cCT / cMRT) keine globale fokale	10	2 (20%) 8 (80%) 0	19	5 (26%) 9 (47%) 5 (26%)	17	4 (5%) 9 (57%) 4 (38%)	2	0.18 (.91)
SAE (cCT / cMRT) keine SAE Infarkt	10	6 (60%) 4 (40%) 0	19	11 (58%) 6 (32%) 2 (11%)	17	8 (47%) 8 (47%) 1 (6%)	2	0.27 (.87)

ADL: Activities of Daily Living; BL: Baseline; cCT: cerebrale Computer-Tomografie; CDR: Clinical Dementia Rating (Hughes et al., 2004); cMRT: cerebrale Magnetresonanztomografie; df: Freiheitsgrade; F: F-Wert (Prüfgröße der Varianzanalyse); FAST: Functional Assessment Staging (Ihl & Fröhlich, 1991); HIS: Hachinski-Ischämie-Skala (Hachinski et al., 1975); IQCODE: Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (Jorm & Jacomb, 1989); m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; mDAT: mögliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien; Min: Minimum; N: Gesamtzahl; n: Anzahl; NPI: Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummings, 1994); p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (McKhann et al., 1984); SAE: Subkortikale Arteriosklerotische Enzephalopathie; sd: Standardabweichung; wDAT: wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien; χ^2 : Chi-Quadrat (Prüfgröße des Kruskal-Wallis-H-Tests bzw. Chi-Quadrat-Tests)

6.4.2.2.3 Unterschiede in AChEI-Variablen nach behavioraler Therapieresponse

Es ergaben sich für die NPI-Response-Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der AChEI-Dosis, der Eindosierungs-, Aufdosierungs- und Gesamteinnahmezeit sowie der unerwünschten AChEI-Wirkungen. Für die AChEI-Zwischenereignisse wurde auf Signifikanzprüfungen wegen vieler kleiner Zellenhäufigkeiten verzichtet. Per Augenschein waren die Unterschiede in den Zwischenereignissen durch die AChEI-Medikation gering (vgl. Tab. 6.28).

Die NPI-Nonresponder schienen eher weniger AChEI-bezogene und eher mehr krankheitsbezogene Zwischenereignisse zu erleiden. Sie erhielten auch eher häufiger die AChEI-Zieldosis und wurden bei längerer AChEI-Gesamteinnahmezeit kürzer auf das AChEI eindosiert, gaben allerdings auch eher weniger unerwünschte AChEI-Wirkungen an (s. Tab. 6.28).

Tabelle 6.28 AChEI-Merkmale nach behavioraler Therapieresponse (NPI A–J; N = 46)

AChEI-bezogene Bereiche	NPI-Responder:		NPI-Unveränderte:		NPI-Nonresponder:		Unterschiede:	
	<i>n</i>	<i>m</i> ± <i>sd</i> (Min – Max)	<i>n</i>	<i>m</i> ± <i>sd</i> (Min – Max)	<i>n</i>	<i>m</i> ± <i>sd</i> (Min – Max)	<i>df</i>	<i>F</i> bzw. χ^2 (<i>p</i>)
AChEI-Dosis								
Minimaldosis		3 (20%)		6 (32%)		3 (18%)	2	0.98
Zieldosis	10	7 (70%)	19	13 (68%)	17	14 (82%)		(.61)
Eindosierungszeit (Wochen)		7.11 ± 5.18 (3 – 16)		8.11 ± 4.81 (3 – 16)	14	6.50 ± 5.69 (0 – 19)	2	0.39
Aufdosierungszeit (Wochen)	9	8.56 ± 5.27 (0 – 13)	18	7.00 ± 5.44 (0 – 18)	15	10.07 ± 5.84 (0 – 18)	38	(.68)
Gesamtdosierungszeit (Wochen)		15.67 ± 0.71 (15 – 17)		15.21 ± 3.43 (11 – 22)	17	16.35 ± 2.64 (13 – 22)	2	1.25
							39	(.30)
							2	0.76
							42	(.48)
UW des AChEI								
keine		2 (20%)		4 (21%)		8 (47%)	2	4.15
vorübergehend	10	3 (30%)	19	9 (47%)	17	6 (35%)		(.13)
anhaltend		5 (50%)		6 (32%)		3 (18%)		
Zwischenereignisse ...								
Medikation								
keine		8 (80%)		15 (79%)		16 (94%)		-
AChEI bei UW umgestellt		1 (10%)		1 (5%)		0		
AChEI b. UW kurz abgesetzt		1 (10%)		3 (16%)		1 (6%)		
Krankheiten	10		19		17			
keine		8 (80%)		15 (79%)		9 (53%)		
Anfall		0		1 (5%)		1 (6%)		-
Sturz / Unfall		0		1 (5%)		2 (12%)		
depressive Verstimmung		1 (10%)		0		1 (6%)		
Krankenhaus-Aufenthalte		1 (10%)		2 (11%)		4 (24%)		

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; *df*: Freiheitsgrade; *F*: F-Wert (Prüfstatistik der Varianzanalyse); *m*: arithmetisches Mittel; *Max*: Maximum; *Min*: Minimum; *N*: Gesamtzahl; *n*: Anzahl; NPI: Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummings, 1994); *p*: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); *sd*: Standardabweichung; UW: unerwünschte Wirkungen; χ^2 : Chi-Quadrat (Prüfgröße des Kruskal-Wallis-H-Tests bzw. Chi-Quadrat-Tests)

6.4.2.2.4 Unterschiede in neuropsychologischen Variablen nach behavioraler Therapieresponse

In den ANOVA der neuropsychologischen BL-FU-Veränderungen unter AChEI-Therapie ergaben sich für die NPI-Therapieresponse nur signifikante Unterschiede in BL-FU-Veränderungen des semantischen Altgedächtnisses zwischen NPI-Respondern, welche Leistungszunahmen zeigten, und –Nonrespondern, welche Leistungsabnahmen zeigten (Scheffé-Tests, Mittelwert ± Standardfehler; *p*: NPI-Responder & –Nonresponder: -4.16 ± 1.17 ; .004 *; –Nonresponder & –Unveränderte: 1.53 ± 0.98 ; .31; –Responder & –Unveränderte: -2.64 ± 1.14 ; .08; s.Tab. 6.29).

Tabelle 6.29 Neuropsychologische Merkmale nach behavioraler Therapieresponse (NPI A–J; N = 46)

Neuropsychologische Veränd- erungen (BL-FU-Differenzen)	NPI-Responder:		NPI-Unveränderte:		NPI-Nonresponder:		Unterschiede:	
	n	m ± sd (Min–Max)	n	m ± sd (Min–Max)	n	m ± sd (Min–Max)	df	F (p)
Sprachverständnis FP (TT; Min = 0 Fehler)		(+)1.20 ± 4.39 (–5 – +12)	18	(–)0.33 ± 2.38 (–5 – +7)	16	(–)0.56 ± 2.78 (–7 – +3)	2 41	1.13 (.33)
Konfrontationsbenennen R (BNT; Max = 15 Rohpunkte)		+ 0.10 ± 0.99 (–2 – +1)		+ 0.11 ± 2.31 (–5 – +4)	17	+ 0.47 ± 1.38 (–2 – +3)	-	- (.92; .81; 1.00)
Leseprüfung R (Max = 18 Rohpunkte)	10	-0.10 ± 0.57 (–1 – +1)	19	-0.08 ± 1.17 (–2.50 – +1.50)		+ 0.22 ± 0.77 (–1.00 – +1.50)	2	0.45 (.64)
Schreibprüfung R (Max = 20 Rohpunkte)		-0.20 ± 2.04 (–3 – +4)		-0.61 ± 2.31 (–8 – +2)	16	-0.38 ± 2.68 (–9.50 – +3.00)	42	0.10 (.90)
Rechenprüfung R (Max = 16 Rohpunkte)		+ 0.30 ± 2.07 (–2.50 – +4.00)	18	-0.08 ± 1.63 (–3.00 – +3.50)		-0.34 ± 0.94 (–1.50 – +2.00)	2 41	0.54 (.59)
Visuelle Perzeption R (Max = 31 Rohpunkte)	10	-1.15 ± 2.00 (–4.00 – +1.50)	19	-0.26 ± 1.60 (–5 – +2)	17	-0.88 ± 2.06 (–5.50 – +3.50)	2 43	0.89 (.42)
Visuokonstruktion Haus R (Max = 23 Rohpunkte)		+ 0.30 ± 1.34 (–1 – +3)	19	-0.32 ± 3.67 (–9 – +9)	14	-1.86 ± 5.16 (–16 – +3)	2	1.04 (.36)
Visuokonstruktion Uhr R (Max = 14 Rohpunkte)	10	+ 0.60 ± 3.44 (–6 – +5)	18	-0.83 ± 3.63 (–10 – +6)	15	-0.53 ± 4.05 (–10 – +7)	40	0.49 (.62)
Ideomotorische Praxie R (Max = 38 Rohpunkte)		-0.30 ± 2.18 (–4 – +2)	19	+ 0.11 ± 2.30 (–5 – +4)		-0.63 ± 3.10 (–7 – +4)	2	0.35 (.71)
Ideatorische Praxie R (Max = 10 Rohpunkte)	10	+ 0.50 ± 2.32 (–2 – +5)	18	+ 0.17 ± 1.92 (–4 – +5)	16	-1.19 ± 2.90 (–9 – +2)	2 41	1.97 (.15)
Einfach-Reaktionszeiten m (AL ohne Warnton; Min = 0.20 s)		(–)0.03 ± 0.05 (–0.12 – +0.06)		(+)0.01 ± 0.10 (–0.10 – +0.30)		(+)0.01 ± 0.06 (–0.13 – +0.13)	2	0.76 (.48)
Reaktionszeit-Stabilitäten sd (AL ohne Warnton; Min = 0.02 s)	8	(–)0.01 ± 0.02 (–0.04 – +0.02)	18	(–)0.01 ± 0.08 (–0.13 – +0.24)	16	(+)0.00 ± 0.05 (–0.08 – +0.15)	39	0.46 (.63)
Reiz-Reaktions-Selektion m (GO; Min = 0.25 s)		(+)0.01 ± 0.09 (–0.09 – +0.16)		(–)0.01 ± 0.07 (–0.10 – +0.16)		(–)0.00 ± 0.04 (–0.05 – +0.07)	2	0.28 (.76)
Reiz-Reaktions-Selektion FP (GO; Min = 0 Fehler)	9	(–)1.33 ± 3.28 (–7 – +3)	14	(–)1.29 ± 3.97 (–11 – +6)	7	(–)1.14 ± 1.77 (–4 – +1)	27	0.01 (.99)
Zahlenspanne vorwärts R (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)		+ 0.00 ± 0.94 (–1 – +1)		-0.56 ± 0.78 (–2 – +1)		-0.47 ± 1.66 (–3 – +2)	-	- (1.00; .73; .35)
Zahlenspanne rückwärts R (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)	10	+ 0.30 ± 1.77 (–8 – +3)	18	+ 0.17 ± 1.62 (–3 – +3)	17	-0.18 ± 0.81 (–2 – +1)	-	- (.82; .82; 1.00)
Corsi-Blockspanne (Blockspanne; Max = 9)	10	-0.50 ± 0.53 (–1 – 0)	18	-0.17 ± 0.79 (–2 – +1)	17	+ 0.12 ± 1.05 (–2 – +2)	2 42	1.66 (.20)
Mittlere verbale Lernleistung (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)		+ 0.65 ± 1.47 (–2 – +3)		+ 0.41 ± 0.99 (–2.00 – +2.25)		-0.03 ± 0.91 (–1.75 – +2.00)	2	1.35 (.27)
Verbaler Spätabruf R (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)	10	+ 0.30 ± 1.06 (–1 – +3)	19	-0.05 ± 1.43 (–3 – +3)	16	-0.25 ± 0.86 (–1 – +2)	42	0.67 (.52)
Verbale Rekognition FP (mVLMT; Min = 0 Fehler)		(+)0.60 ± 4.14 (–3 – +9)		(+)0.89 ± 3.62 (–4 – +12)		(+)0.31 ± 3.50 (–5 – +8)		0.11 (.90)
Nonverbale Rekognition R (mRMT; Max = 25 Rohpunkte)	10	-1.00 ± 3.13 (–5 – +5)	18	+ 0.50 ± 3.75 (–4 – +10)	17	+ 0.06 ± 3.44 (–6 – +5)	2 42	0.59 (.56)
Autobiograf. Altgedächtnis R (Max = 12 Rohpunkte)		+ 0.00 ± 2.15 (–3 – +4)		-0.39 ± 1.20 (–3.50 – +1.50)		-0.85 ± 1.09 (–2.50 – +1.50)	-	- (.56; .60; .94)
Semantisches Altgedächtnis R (Max = 32 Rohpunkte)	10	+ 2.40 ± 1.94 * (–1.50 – +6.00)	19	-0.24 ± 3.49 (–11.50 – +4.50)	17	-1.76 ± 2.68 (–7 – +3)	2 43	6.37 (.004)
Semantisches Wissen FP (BOSU; Min = 0 Fehler)	8	(–)1.38 ± 2.07 (–4 – +2)	15	(–)0.47 ± 3.07 (–6 – +6)	13	(–)0.23 ± 3.61 (–5 – +7)	2 33	0.36 (.70)
Formallexikalische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 30 Rohpunkte)		-0.10 ± 4.09 (–9 – +3)		-0.05 ± 3.01 (–6 – +5)		+ 0.25 ± 4.19 (–11 – +7)	2	0.04 (.96)
Semantische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 40 Rohpunkte)	10	+ 1.70 ± 4.37 (–4 – +9)	19	-0.47 ± 5.54 (–9 – +10)	16	-0.38 ± 3.69 (–7 – +6)	42	0.80 (.46)
Luria Repetitive Patterns F% (Min = 0% Persev. / Stereotypien)	9	(–)0.53 ± 9.76 (–14 – +18)	17	(+)1.28 ± 14.88 (–33 – +18)	12	(–)0.91 ± 14.49 (–27 – +33)	2 35	0.10 (.90)
Verbale Konzeptbildung R (GF; Max = 32 Rohpunkte)		-1.40 ± 3.81 (–7 – +4)		+ 2.24 ± 4.38 (–5 – +9)		-0.23 ± 3.61 (–5 – +7)	2	2.94 (.07)
Nonverbale Konzeptbildung R (WT; Max = 15 Rohpunkte)	10	-0.30 ± 1.06 (–2 – +1)	16	+ 0.38 ± 2.28 (–4 – +5)	13	+ 0.08 ± 2.56 (–2 – +5)	2 36	0.30 (.74)
Planung Lösungszeit (LT-G; Min = ca. 20 s)	10	(–)10.80 ± 38.44 (–86 – +46)	16	(+)12.63 ± 71.49 (–64 – +250)	12	(+)0.92 ± 39.59 (–77 – +68)	2 35	0.56 (.58)

* signifikant ($p < .025$ Bonferroni-korrigiert); AL: Alertness (Zimmermann & Fimm, 2002); BL: Baseline; BNT: Boston-Naming-Test (Thalman & Monsch, 1997); BOSU: Bogenhausener Semantik Untersuchung (Glindemann et al., 2002); df: Freiheitsgrade; F: F-Wert (Prüfgröße der Varianzanalyse); FP: Falsch-Positive; FU: Follow-Up; GF: Gemeinsamkeiten Finden (Tewes, 1991); GO: GoNogo (Zimmermann & Fimm, 2002); LT-G: Labyrinth-Test (Os-wald & Fleischmann, 1999); m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; Min: Minimum; mRMT: mod. Recognition Memory Test (Warrington, 1984); mVLMT: mod. Lern- und Merkfähigkeitstest (Helmstaedter et al., 2001); N: Gesamtzahl; n: Anzahl; NPI: Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummings, 1994); p: Signifikanz (zweiseitig); R: Richtige; RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner et al., 2000); s: Sekunden; sd: Standardabweichung; TT: Token-Test (Huber et al., 1983); WMS-R: Wechsler Memory Scale (Härting et al., 2000); WT: Weigl-Test (Laiacona et al., 2000)

Per Augenschein zeigte sich der größte, nicht signifikante Unterschied in BL-FU-Differenzen der verbalen Konzeptbildung (HAWIE-R GF) zugunsten der im NPI unveränderten DAT-Patienten unter AChEI-Erstmedikation. Alle drei NPI-Response-Gruppen zeigten eher Zunahmen in Konfrontationsbenennen (mBNT), Sorgfaltsleistung der Reiz-Reaktions-Selektion (TAP-GO F), semantischem Wissen (BOSU) und Leistungsabnahmen in Schreiben, visueller Perzeption sowie verbaler Rekognition (mVLMT). Die NPI-Responder besaßen eher höhere Leistungszunahmen in Rechenprüfung, visuo-konstruktiven Leistungen, ideatorischer Praxie, Einfach-Reaktionszeiten (TAP-AL m), verbalem AG (WMS-R, Zahlenspanne rückwärts), verbalem Lernen und Abruf (mVLMT), semantischer Flüssigkeit (RWT) und Planung (LT-G) sowie höhere Leistungsabnahmen in Sprachverständnis (TT), nonverbalem KZG (Corsi), nonverbaler Rekognition (mRMT) und Konzeptbildung (HAWIE-R GF; WT). Die NPI-Nonresponder hatten höhere Leistungszunahmen in Sprachverständnis (TT), Leseprüfung, nonverbalem KZG (Corsi), formallexikalischer Flüssigkeit (RWT), nonverbaler Umstellungsfähigkeit (Luria Repetitive Patterns) sowie höhere Leistungsabnahmen in Rechenprüfung, Abzeichnen eines Hauses, Praxie, verbalem AG (WMS-R, Zahlenspanne rückwärts), verbalem Spätabruf (mVLMT) und autobiografischem Altgedächtnis (vgl. Tab. 6.29).

6.4.2.2.5 Unterschiede in kognitiven und ADL-Variablen nach behavioraler Therapieresponse

In den ANOVA der globalen kognitiven BL-FU-Veränderungen (MMSE) und der ADL-Veränderungen (ADL-IS) zeigten sich für die NPI-Therapieresponse-Gruppen keine signifikanten Unterschiede, sondern nur in Veränderungen in der Belastung der Bezugsperson durch Verhaltensstörungen der DAT-Patienten (NPI-Caregiver). Diese waren zwischen NPI-Nonrespondern und –Respondern signifikant zu- bzw. abnehmend, wie die wegen der nicht gegebenen Varianzenhomogenität durchgeführten Tamhane-T₂-Tests mit Bonferroni-Korrektur ($p < .0083$) zeigten (Mittelwert \pm Standardfehler; p : NPI-Nonresponder & –Responder: 4.46 ± 1.26 ; .005 *; NPI-Nonresponder & –Unveränderte: 2.90 ± 1.00 ; .024; NPI-Responder & –Unveränderte: 1.56 ± 0.97 ; .34). Während in allen Therapieresponse-Gruppen kognitive Leistungen eher abnahmen, verbesserten sich ADL-Leistungen eher (s. Tab. 6.30).

Tabelle 6.30 Kognitive und alltagsrelevante Merkmale nach behavioraler Therapieresponse (NPI A–J; N=55)

Veränderungen in MMSE, ADL-IS und Belastung der Bezugsperson (BL-FU-Differenzen)	NPI-Responder:		NPI-Unveränderte:		NPI-Nonresponder:		Unterschiede:	
	<i>n</i>	<i>m</i> \pm <i>sd</i> (<i>Min</i> – <i>Max</i>)	<i>n</i>	<i>m</i> \pm <i>sd</i> (<i>Min</i> – <i>Max</i>)	<i>n</i>	<i>m</i> \pm <i>sd</i> (<i>Min</i> – <i>Max</i>)	<i>df</i>	<i>F</i> (<i>p</i>)
Globale kognitive Leistung (MMSE; Max = 30)	10	-1.00 \pm 3.13 (-6 – +5)	19	-0.11 \pm 3.20 (-7 – +5)	17	-0.65 \pm 3.20 (-5 – +6)	2 43	0.29 (.75)
Belastung der Bezugsperson (NPI-Caregiver A-J; Min=0/Max=60)	10	(-)1.40 \pm 2.76* (-7 – +4)	19	(+)0.16 \pm 1.83 (-2 – +5)	17	(+)3.06 \pm 3.73 (-2 – +11)	-	- (.024;.005;.34)
Alltagsbeeinträchtigung (ADL-IS-Mittel; Min = 0; Max = 5)	10	(-)0.02 \pm 0.52 (-0.84 – +1.09)	19	(-)0.08 \pm 0.37 (-1.18 – +0.45)	16	(-)0.19 \pm 0.69 (-0.92 – +2.05)	2 43	0.64 (.53)

* signifikant ($p < .0083$ Bonferroni-korrigiert); ADL: Activities of Daily Living; ADL-IS: Activities of Daily Living – International Scale (Reisberg et al., 2001); BL: Baseline; *df*: Freiheitsgrade; *F*: F-Wert (Prüfgröße der Varianzanalyse); FU: Follow-Up; *m*: arithmetisches Mittel; *Max*: Maximum; *Min*: Minimum; MMSE: Mini-Mental-State-Examination (Folstein et al., 1975); *N*: Gesamtzahl; *n*: Anzahl; *p*: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); NPI: Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummings, 1994)

6.4.2.3 Unterschiede der Responder und Nonresponder in Alltagsleistungen

Die Responder, Unveränderten und Nonresponder in Alltagsbeeinträchtigungen unter ca. viermonatiger AChEI-Erstmedikation wurden auf Basis der Responder-Einteilung mittels des von der Bezugsperson ausgefüllten ADL-IS (s. 6.4.1 Respondereinteilungen) hinsichtlich Unterschieden analysiert.

Die a posteriori durchgeführten Sensitivitäts-Analysen mittels einfaktorieller ANOVA (F-Tests) zeigten, dass bei einem erwünschten Signifikanzniveau von 5%, einer erwünschten Power von 80% und minimal 25 bzw. maximal 48 DAT-Patienten Effekte ab f 0.65 bzw. 0.46, also nur große Gruppenunterschiede entdeckt werden konnten (s. 5.5.3 Bedingungen der Therapieresponse).

6.4.2.3.1 Unterschiede in demografischen Variablen nach ADL-Therapieresponse

Es zeigten sich für die drei ADL-Therapieresponse-Gruppen (ADL-IS) keine signifikanten Unterschiede in Alter, Geschlecht, Dauer der Schulbildung und Arbeitstätigkeit. ADL-Responder waren im deskriptiven Rohwert-Vergleich eher älter und hatten eine längere Schulbildung. ADL-Nonresponder schienen eher weiblich, mehr arbeitstätig zu sein und eine kürzere Schulbildung zu haben (vgl. Tab. 6.31).

Tabelle 6.31 Demografische Merkmale nach Therapieresponse in Alltagsleistungen (ADL-IS; N = 48)

Demografische Bereiche	ADL-IS-Responder:		ADL-IS-Unveränderte:		ADL-IS-Nonresponder:		Unterschiede:	
	<i>n</i>	<i>m</i> ± <i>sd</i> (Min – Max)	<i>n</i>	<i>m</i> ± <i>sd</i> (Min – Max)	<i>n</i>	<i>m</i> ± <i>sd</i> (Min – Max)	<i>df</i>	<i>F</i> bzw. χ^2 (<i>p</i>)
Alter (Lebensjahre)	15	75.67 ± 8.54 (62 – 85)	17	69.65 ± 8.10 (55 – 83)	16	71.69 ± 9.43 (52 – 82)	2 45	1.95 (.15)
Geschlecht männlich weiblich	15	5 (33%) 10 (67%)	17	7 (41%) 10 (59%)	16	2 (13%) 14 (88%)	2	3.39 (.18)
Schulbildung (Jahre)	15	9.00 ± 1.56 (8 – 12)	17	8.82 ± 1.43 (6 – 12)	16	8.19 ± 1.05 (6 – 10)	2 45	1.56 (.22)
(Arbeits-)Tätigkeit arbeitstät./ -suchend Invalidenrentner Früh- / Altersrentner	15	1 (7%) 0 14 (93%)	17	1 (6%) 2 (12%) 14 (82%)	16	3 (19%) 0 13 (81%)	2	1.59 (.45)

ADL-IS: Activities of Daily Living – International Scale (Reisberg et al., 2001); *df*: Freiheitsgrade; *F*: F-Wert (Prüfstatistik der Varianzanalyse); *m*: arithmetisches Mittel; *Max*: Maximum; *Min*: Minimum; *N*: Gesamtzahl; *n*: Anzahl; *p*: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); *sd*: Standardabweichung; χ^2 : Chi-Quadrat (Prüfgröße des Kruskal-Wallis-H-Tests bzw. Chi-Quadrat-Tests)

6.4.2.3.2 Unterschiede in klinischen Variablen nach ADL-Therapieresponse

Für die ADL-Therapieresponse wurden keine signifikanten Unterschiede in zerebrovaskulären Zeichen (HIS), Schwere kognitiver und alltagsrelevanter Defizite (CDR; FAST), (fremd-)anamnestischer Erkrankungsdauer und Einschätzung des kognitiven Abbaus der letzten 10 Jahre (IQCODE), Anzahl der Begleiterkrankungen und –medikation beobachtet. Der größte

Gruppenunterschied zeigte sich in der NINCDS-ADRDA-Diagnose: Während bei den ADL-Respondern mögliche DAT-Fälle überwogen (und dementsprechend auch eher höhere Werte der HIS), waren die ADL-Nonresponder mehrheitlich wahrscheinliche DAT-Patienten. Für die Ergebnisse der zerebralen Bildgebung wurde wegen vieler Zellen mit kleinen Fallzahlen auf Signifikanzprüfungen verzichtet. Im Rohwert-Vergleich zeigten die ADL-Nonresponder eher mehr globale Atrophien, aber weniger vaskuläre Ereignisse. Weiterhin war auffällig, dass die ADL-Responder selbst sehr lange Demenz-Erkrankungsdauer angaben, was jedoch fremdanamnestisch von den Bezugspersonen nicht bestätigt wurde (vgl. Tab. 6.32).

Tabelle 6.32 Klinische Merkmale nach Therapieresponse in Alltagsleistungen (ADL-IS; N = 48)

Klinische Bereiche	ADL-IS-Responder:		ADL-IS-Unveränderte:		ADL-IS-Nonresponder:		Unterschiede:	
	n	m ± sd (Min – Max)	n	m ± sd (Min – Max)	n	m ± sd (Min – Max)	df	F bzw. X ² (p)
Zerebrovask. Zeichen (HIS; Min = 0)	15	3.27 ± 3.17 (0 – 10)	17	1.47 ± 2.24 (0 – 6)	16	1.81 ± 2.43 (0 – 6)	2 45	2.06 (.14)
Schwere kogn. Defizite (CDR BL; Max = 5)	15	1.47 ± 0.52 (1 – 2)	17	1.24 ± 0.44 (1 – 2)	16	1.44 ± 0.51 (1 – 2)	2	2.17 (.34)
Schwere ADL-Defizite (FAST BL; Max = 7)	15	4.47 ± 0.83 (3 – 6)	17	3.94 ± 0.75 (3 – 5)	16	4.20 ± 0.68 (3 – 5)	2	3.54 (.17)
NINCDS-ADRDA								
wDAT	15	5 (33%)	17	9 (53%)	16	11 (69%)	2	5.93 (.052)
mDAT		10 (67%)		8 (47%)		5 (31%)		
Krankheitsdauer								
anamnestisch (Monate)	11	25.36 ± 27.52 (3 – 84)	16	12.06 ± 10.04 (0 – 30)	14	17.14 ± 13.54 (0 – 48)	-	- (.76; .60; .39)
fremdanamn. (Monate)	15	27.60 ± 17.37 (6 – 66)	17	26.88 ± 14.50 (8 – 54)	16	28.44 ± 12.50 (8 – 48)	2 45	1.91 (.16)
Kognitiver Abbau (IQCODE; Min = 1)	14	4.00 ± 0.48 (3.42 – 4.77)	17	3.80 ± 0.40 (3.23 – 4.61)	16	3.99 ± 0.41 (3.12 – 4.58)	2 44	1.13 (.33)
Begleiterkrankungen								
Anzahl (Min = 0)	15	2.20 ± 1.37 (0 – 4)	17	1.59 ± 0.94 (0 – 3)	16	2.06 ± 1.61 (0 – 6)	2	0.95 (.39)
Begleitmedikation								
Anzahl (Min = 0)	15	2.73 ± 2.19 (0 – 8)	17	2.76 ± 1.79 (0 – 5)	16	2.88 ± 1.86 (1 – 7)	45	0.02 (.98)
Atrophie (cCT / cMRT)								
keine		4 (27%)		5 (29%)		1 (6%)		-
globale		8 (53%)		8 (47%)		13 (81%)		
fokale		3 (20%)		4 (24%)		2 (13%)		
SAE (cCT / cMRT)	15		17		16			
keine		6 (40%)		11 (65%)		10 (63%)		-
SAE		7 (47%)		5 (29%)		5 (31%)		
Infarkt		2 (13%)		1 (6%)		1 (6%)		

ADL: Activities of Daily Living; ADL-IS: Activities of Daily Living – International Scale (Reisberg et al., 2001); BL: Baseline; cCT: cerebrale Computer-Tomografie; CDR: Clinical Dementia Rating (Hughes et al., 2004); cMRT: cerebrale Magnetresonanztomografie; df: Freiheitsgrade; F: F-Wert (Prüfgröße der Varianzanalyse); FAST: Functional Assessment Staging (Ihl & Fröhlich, 1991); HIS: Hachinski-Ischämie-Skala (Hachinski et al., 1975); IQCODE: Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (Jorm & Jacomb, 1989); m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; mDAT: mögliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien; Min: Minimum; N: Gesamtzahl; n: Anzahl; p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (McKhann et al., 1984); SAE: Subkortikale Arteriosklerotische Enzephalopathie; sd: Standardabweichung; wDAT: wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien; X²: Chi-Quadrat (Prüfgröße des Kruskal-Wallis-H-Tests)

6.4.2.3.3 Unterschiede in AChEI-Variablen nach ADL-Therapieresponse

Für die Therapieresponse in Alltagsleistungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in AChEI-Dosis, Eindosierungs-, Aufdosierungs- und Gesamteinnahmezeit sowie unerwünschten AChEI-Wirkungen. Die ADL-Responder schienen weniger AChEI-Nebenwirkungen anzugeben, die ADL-Nonresponder eher häufig – jedoch bei ähnlicher Gesamteinnahmezeit.

mezeit eher frühzeitig – auf AChEI-Zieldosis aufdosiert worden zu sein. Für die AChEI-Zwischenereignisse wurde auf Signifikanzprüfungen wegen vieler unbesetzter Zellen bzw. Einzelnennungen verzichtet. Per Augenschein waren die Unterschiede in den Zwischenereignissen gering und bei den ADL-Unveränderten weniger vorhanden (s. Tab. 6.33).

Tabelle 6.33 AChEI-Merkmale nach Therapieresponse in Alltagsleistungen (ADL-IS; N = 48)

AChEI-bezogene Bereiche	ADL-IS-Responder:		ADL-IS-Unveränderte:		ADL-IS-Nonresponder:		Unterschiede:	
	n	m ± sd (Min – Max)	n	m ± sd (Min – Max)	n	m ± sd (Min – Max)	df	F bzw. X ² (p)
AChEI-Dosis								
Minimaldosis	15	3 (20%)	17	7 (41%)	16	2 (13%)	2	3.83 (.15)
Zieldosis		12 (80%)		10 (59%)		14 (88%)		
Eindosierungszeit (Wochen)	13	7.38 ± 5.41 (2 – 19)		8.00 ± 5.37 (2 – 17)		5.71 ± 4.65 (0 – 16)	2	0.77 (.47)
Aufdosierungszeit (Wochen)	14	8.79 ± 5.34 (0 – 15)	16	7.19 ± 5.71 (0 – 18)	14	10.07 ± 5.43 (0 – 18)	2	1.04 (.36)
Gesamtdosierungszeit (Wochen)	15	15.73 ± 2.05 (12 – 19)		15.19 ± 3.39 (11 – 22)	16	16.06 ± 2.69 (11 – 22)	2	0.40 (.67)
UW der AChEI								
keine	14	9 (64%)	17	3 (18%)	16	3 (19%)	2	2.29 (.32)
vorübergehend		1 (7%)		9 (53%)		7 (44%)		
anhaltend		4 (29%)		5 (29%)		6 (38%)		
Zwischenereignisse ...								
Medikation								
keine		12 (80%)		16 (94%)		13 (81%)		-
AChEI bei UW umgestellt		0		0		2 (13%)		
AChEI b.UWkurz abgesetzt		3 (20%)		1 (6%)		1 (6%)		
Krankheiten	15		17		16			
keine		9 (60%)		16 (94%)		11 (69%)		
Anfall		1 (7%)		0		0		
Sturz / Unfall		1 (7%)		0		1 (6%)		-
depressive Verstimmung		1 (7%)		1 (6%)		4 (25%)		
Krankenhaus-Aufenthalte		3 (20%)		0		0		

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; ADL-IS: Activities of Daily Living – International Scale (Reisberg et al., 2001); df: Freiheitsgrade; F: F-Wert (Prüfstatistik der Varianzanalyse); m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtzahl; n: Anzahl; p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); sd: Standardabweichung; UW: unerwünschte Wirkungen; X²: Chi-Quadrat (Prüfgröße des Kruskal-Wallis-H-Tests bzw. Chi-Quadrat-Tests)

6.4.2.3.4 Unterschiede in neuropsychologischen Variablen nach ADL-Therapieresponse

In den ANOVA der neuropsychologischen BL-FU-Veränderungen unter AChEI-Therapie zeigten sich für die Therapieresponse-Gruppen in ADL-Leistungen nur signifikante Unterschiede hinsichtlich Veränderungen in der semantischen Wortflüssigkeit (RWT) und in der mittleren verbalen Lernleistung (mVLMT). Die BL-FU-Veränderungen in der semantischen Flüssigkeit betrafen – wie post hoc mittels Scheffé-Tests festgestellt wurde – die Gruppe der Responder und Unveränderten: Während die ADL-Responder Zuwächse in der semantischen Flüssigkeit unter AChEI-Erstmedikation verzeichneten, nahm diese bei den –Unveränderten deutlich ab (Scheffé-Tests, Mittelwert ± Standardfehler; p: ADL-Unveränderte & –Responder: -5.37 ± 1.54 .005 *; –Nonresponder & –Unveränderte: 2.75 ± 1.49 ; .19; –Responder & –Nonresponder: -2.62 ± 1.54 ; .25). In Veränderungen der verbalen Lernleistung (mVLMT) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen zunehmenden Leistungen der ADL-Responder und abnehmenden Leistungen der –Nonresponder (Scheffé-Tests, Mittel-

Tabelle 6.34 Neuropsychologische Merkmale nach Therapieresponse in Alltagsleistungen (ADL-IS; N = 48)

Neuropsychologische Veränd- erungen (BL-FU-Differenzen)	ADL-IS-Responder:		ADL-IS-Unveränderte:		ADL-IS-Nonresponder:		Unterschiede:	
	n	m ± sd (Min-Max)	n	m ± sd (Min-Max)	n	m ± sd (Min-Max)	df	F (p)
Sprachverständnis FP (TT; Min = 0 Fehler)	13	(+)0.54 ± 4.35 (-5 - +12)	16	(+)0.00 ± 2.22 (-4 - +7)	16	(+)0.19 ± 3.56 (-7 - +8)	2	0.09 (.91)
Konfrontationsbenennen R (BNT; Max = 15 Rohpunkte)	15	+ 0.33 ± 1.76 (-3 - +3)	17	+ 0.41 ± 1.70 (-3 - +4)	16	-0.25 ± 1.65 (-8 - +2)	2	0.73 (.49)
Leseprüfung R (Max = 18 Rohpunkte)	17	+ 0.07 ± 0.81 (-1 - +1)	17	+ 0.09 ± 0.67 (-2 - +1)	16	-0.10 ± 1.21 (-2.50 - +1.50)	2	0.20 (.82)
Schreibprüfung R (Max = 20 Rohpunkte)	14	-0.11 ± 2.02 (-3 - +4)	17	-0.32 ± 2.53 (-9.50 - +2.00)	15	-1.03 ± 2.49 (-8 - +3)	43	0.62 (.54)
Rechenprüfung R (Max = 16 Rohpunkte)	14	-0.39 ± 1.69 (-2.50 - +3.00)	16	+ 0.25 ± 1.47 (-2 - +4)	16	-0.30 ± 1.41 (-3.00 - +3.50)	2	0.80 (.46)
Visuelle Perzeption R (Max = 31 Rohpunkte)	15	-0.63 ± 2.14 (-3.50 - +4.50)	17	-0.32 ± 1.49 (-4 - +2)	16	-1.22 ± 2.70 (-6.50 - +3.50)	2	0.73 (.49)
Visuokonstruktion Haus R (Max = 23 Rohpunkte)	13	+ 0.92 ± 3.07 (-4 - +9)	17	-0.82 ± 3.19 (-9 - +3)	14	-2.07 ± 4.84 (-16 - +3)	2	2.15 (.13)
Visuokonstruktion Uhr R (Max = 14 Rohpunkte)	14	+ 0.64 ± 2.93 (-3 - +6)	16	-1.50 ± 2.88 (-7 - +4)	14	-0.36 ± 4.85 (-10 - +7)	41	1.31 (.28)
Ideomotorische Praxis R (Max = 38 Rohpunkte)	14	-0.25 ± 3.23 (-7 - +4)	17	-0.21 ± 2.08 (-5.00 - +2.50)	16	-0.31 ± 2.38 (-5 - +4)	2	0.01 (.99)
Ideatorische Praxis R (Max = 10 Rohpunkte)	14	+ 0.64 ± 2.21 (-2 - +5)	16	-0.38 ± 2.22 (-4 - +5)	16	-0.94 ± 2.72 (-9 - +2)	2	1.65 (.21)
Einfach-Reaktionszeiten m (AL ohne Warnton; Min = 0.20 s)	12	(-)0.01 ± 0.07 (-0.13 - +0.14)	16	(-)0.02 ± 0.05 (-0.10 - +0.10)	16	(+)0.05 ± 0.09 (-0.04 - +0.30)	2	3.58 (.04)
Reaktionszeit-Stabilitäten sd (AL ohne Warnton; Min = 0.02 s)	12	(-)0.02 ± 0.05 (-0.13 - +0.06)	16	(-)0.01 ± 0.06 (-0.10 - +0.15)	16	(+)0.01 ± 0.07 (-0.05 - +0.24)	41	1.00 (.38)
Reiz-Reaktions-Selektion m (GO; Min = 0.25 s)	8	(+)0.09 ± 0.07 (-0.06 - +0.13)	13	(-)0.01 ± 0.08 (-0.09 - +0.16)	9	(+)0.03 ± 0.06 (-0.10 - +0.08)	2	0.85 (.44)
Reiz-Reaktions-Selektion FP (GO; Min = 0 Fehler)	8	(-)0.88 ± 4.16 (-7 - +6)	13	(-)2.00 ± 3.37 (-11 - +3)	9	(-)0.56 ± 2.24 (-5 - +3)	27	0.58 (.57)
Zahlenspanne vorwärts R (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)	15	-0.07 ± 1.39 (-2 - +2)	17	-0.24 ± 0.90 (-2 - +1)	15	-0.87 ± 1.30 (-3 - +1)	2	0.28 (.76)
Zahlenspanne rückwärts R (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)	15	+ 0.07 ± 1.75 (-3 - +3)	17	-0.12 ± 1.41 (-2 - +3)	15	+ 0.27 ± 1.10 (-1 - +3)	44	1.86 (.17)
Corsi-Blockspanne (Blockspanne; Max = 9)	15	-0.07 ± 1.03 (-2 - +2)	17	-0.06 ± 0.66 (-1 - +1)	15	-0.13 ± 0.83 (-1 - +2)	2	0.04 (.97)
Mittlere verbale Lernleistung (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)	15	+ 0.87 ± 1.01 * (-0.75 - +2.75)	16	+ 0.41 ± 0.98 (-1.25 - +3.00)	16	-0.27 ± 1.03 (-2 - +1)	2	4.96 (.01)
Verbaler Spätabruf R (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)	15	+ 0.27 ± 1.39 (-2 - +3)	16	+ 0.13 ± 1.09 (-1 - +3)	16	-0.38 ± 1.02 (-3 - +2)	44	1.30 (.28)
Verbale Rekognition FP (mVLMT; Min = 0 Fehler)	14	(+)1.33 ± 3.31 (-4 - +9)	17	(+)0.19 ± 2.90 (-3 - +6)	16	(+)0.25 ± 4.37 (-5 - +12)	2	0.49 (.61)
Nonverbale Rekognition R (mRMT; Max = 25 Rohpunkte)	14	+ 0.57 ± 2.44 (-4 - +5)	17	-0.53 ± 3.47 (-6 - +7)	16	+ 0.00 ± 4.13 (-6 - +10)	2	0.39 (.70)
Autobiograf. Altgedächtnis R (Max = 12 Rohpunkte)	14	-0.61 ± 0.27 (0 - +1)	17	-0.35 ± 1.09 (-2.50 - +1.00)	16	-0.66 ± 1.21 (-3.00 - +1.50)	2	0.20 (.82)
Semantisches Altgedächtnis R (Max = 32 Rohpunkte)	14	+ 0.32 ± 2.22 (-2.50 - +4.50)	17	+ 0.29 ± 3.01 (-7 - +6)	16	-0.94 ± 4.19 (-11.50 - +4.00)	44	0.76 (.47)
Semantisches Wissen FP (BOSU; Min = 0 Fehler)	8	(-)1.25 ± 3.54 (-6 - +5)	15	(-)0.67 ± 2.29 (-5 - +2)	12	(+)0.25 ± 3.57 (-4 - +7)	2	0.62 (.54)
Formallexikalische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 30 Rohpunkte)	14	-0.29 ± 4.76 (-11 - +5)	16	+ 0.19 ± 3.35 (-6 - +7)	16	+ 0.13 ± 2.73 (-4 - +5)	2	0.13 (.88)
Semantische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 40 Rohpunkte)	14	+ 2.93 ± 5.08 * (-7 - +10)	16	-2.44 ± 4.11 (-9 - +9)	16	+ 0.31 ± 3.40 (-7 - +6)	43	6.08 (.01)
Luria Repetitive Patterns F% (Min = 0% Persev. / Stereotypien)	10	(+)2.09 ± 9.02 (-8 - +16)	14	(-)4.23 ± 13.40 (-33 - +18)	14	(+)3.67 ± 15.41 (-26 - +33)	2	1.38 (.26)
Verbale Konzeptbildung R (GF; Max = 32 Rohpunkte)	13	+ 0.69 ± 4.07 (-7 - +8)	14	+ 0.29 ± 4.56 (-6 - +9)	14	+ 0.69 ± 4.21 (-4 - +9)	2	0.04 (.96)
Nonverbale Konzeptbildung R (WT; Max = 15 Rohpunkte)	13	+ 1.15 ± 1.82 (-1 - +5)	13	-0.23 ± 2.68 (-4 - +5)	14	-0.43 ± 1.34 (-2 - +2)	37	2.44 (.10)
Planung Lösungszeit (LT-G; Min = ca. 20 s)	12	(+)25.33 ± 72.35 (-86 - +212)	15	(+)7.73 ± 71.42 (-55 - +250)	12	(-)28.92 ± 56.07 (-176 - +31)	2	2.04 (.15)

* signifikant ($p < .025$ Bonferroni-korrigiert); ADL-IS: Activities of Daily Living – International Scale (Reisberg et al., 2001); AL: Alertness (Zimmermann & Fimm, 2002); BL: Baseline; BNT: Boston-Naming-Test (Thalman & Monsch, 1997); BOSU: Bogenhausener Semantik Untersuchung (Glindemann et al., 2002); df: Freiheitsgrade; F: F-Wert; FP: Falsch-Positive; FU: Follow-Up; GF: Gemeinsamkeiten Finden (Tewes, 1991); GO: GoNogo (Zimmermann & Fimm, 2002); LT-G: Labyrinth-Test (Oswald et al., 1999); m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; Min: Minimum; mRMT: mod. Recognition Memory Test (Warrington, 1984); mVLMT: mod. Lern- und Merkfähigkeitstest (Helmstaedter et al., 2001); N: Gesamtzahl; n: Anzahl; p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); R: Richtige; RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner et al., 2000); s: Sekunden; sd: Standardabweichung; TT: Token-Test (Huber et al., 1983); WMS-R: Wechsler Memory Scale (Härting et al., 2000); WT: Weigl-Test (Laiacona et al., 2000)

wert \pm Standardfehler; p : ADL-Nonresponder & –Responder: -1.13 ± 0.36 .012 *; –Nonresponder & –Unveränderte: -0.67 ± 0.36 ; .18; –Responder & –Unveränderte: -0.46 ± 0.36 ; .45; vgl. Tab. 6.34). In Einfach-Reaktionszeiten (TAP-AL m) war darüber hinaus ein Trend ($p < .05$) zu stärkerer Verschlechterung der ADL-Nonresponder zu beobachten (s. Tab. 6.34).

Alle Response-Gruppen nahmen in Leistungen der Reiz-Reaktions-Selektions-Sorgfalt (TAP-GO F) und der verbalen Konzeptbildung (HAWIE-R-GF) eher zu sowie in Leistungen des Schreibens, der visuellen Perzeption, der ideomotorischen Praxie, des KZG (WMS-R, Zahlenspanne vorwärts; Corsi), der verbalen Rekognition (mVLMT) und des autobiografischen Altgedächtnisses eher ab. Die ADL-Responder zeigten eher mehr Leistungszunahmen in Visuokonstruktion, ideatorischer Praxie, semantischem Wissen (BOSU) und nonverbaler Konzeptbildung (WT) sowie Leistungsabnahmen in Sprachverständnis (TT), Reiz-Reaktions-Selektion-Reaktionszeiten (TAP-GO m), formallexikalischer Flüssigkeit (RWT) und Planung (LT-G) als die anderen Therapieresponse-Gruppen. Die ADL-Nonresponder hatten eher abnehmende Werte in Benennen (mBNT), Leseprüfung, Abzeichnen eines Hauses, ideatorischer Praxie, verbalem Spätabruf (mVLMT), semantischem Altgedächtnis, semantischem Wissen (BOSU), figuraler Umstellfähigkeit (Luria) und nonverbaler Konzeptbildung (WT) sowie eher zunehmende Werte in verbalem AG (WMS-R, Zahlenspanne rückwärts) und Planung (LT-G; s. Tab. 6.34).

6.4.2.3.5 Unterschiede in behavioralen und kognitiven Variablen nach ADL-Therapieresponse

In den univariaten Varianzanalysen der behavioralen BL-FU-Veränderungen zeigten sich für die ADL-Therapieresponse keine signifikanten Gruppenunterschiede. In allen Gruppen stiegen Apathie und Auffälligkeiten im Essverhalten unter AChEI-Medikation eher an. Die ADL-Responder zeigten eher abnehmende Wahnvorstellungen, Erregbarkeit, Reizbarkeit und nächtliche Verhaltensstörungen. Die ADL-Nonresponder wurden von ihren Bezugspersonen eher als in Wahnvorstellungen und Erregbarkeit zunehmend beschrieben (vgl. Tab. 6.35).

In Veränderungen der Belastung der Bezugsperson durch Verhaltensauffälligkeiten des DAT-Patienten unter AChEI-Erstmedikation konnten signifikante Unterschiede von ADL-Nonrespondern und –Unveränderten festgestellt werden (Scheffé-Tests, Mittelwert \pm Standardfehler; p : ADL-Nonresponder & –Unveränderte: 3.15 ± 1.11 .024 *; –Responder & –Unveränderte: -0.50 ± 1.13 ; .91; –Responder & –Nonresponder: 2.66 ± 1.16 ; .09): Während die Belastung der Bezugsperson unter AChEI-Erstmedikation bei in ADL-Leistungen unveränderten DAT-Patienten eher abnahm, stieg die Belastung der Bezugspersonen bei ADL-Nonrespondern stark an (s. Tab. 6.35).

Globale kognitive Merkmale (MMSE) waren in allen ADL-Therapieresponse-Gruppen im deskriptiven Rohwertvergleich eher abnehmend (vgl. Tab. 6.35).

Tabelle 6.35 Behaviorale und kognitive Merkmale nach ADL-Therapieresponse (ADL-IS; N = 48)

Behaviorale & kognitive Veränderungen (BL-FU-Differenzen)	ADL-IS-Responder:		ADL-IS-Unveränderte:		ADL-IS-Nonresponder:		Unterschiede:	
	n	m ± sd (Min – Max)	n	m ± sd (Min – Max)	n	m ± sd (Min – Max)	df	F (p)
Wahnvorstellungen (NPI-A; Min = 0; [Max = 12])	13	(-)0.08 ± 0.86 (-2 – +2)		(+)0.35 ± 1.62 (-2 – +6)		(+)1.00 ± 2.00 (0 – +6)	2	1.63 (.21)
Erregbarkeit (NPI-C; Min = 0; [Max = 12])	14	(-)0.29 ± 1.07 (-3 – +1)		(-)0.11 ± 0.49 (-2 – 0)	15	(+)0.13 ± 0.35 (0 – +1)	-	(.93; .28; .45)
Depressivität (NPI-D; Min = 0; [Max = 12])	13	(+)0.38 ± 1.50 (-2 – +4)		(+)0.00 ± 0.94 (-1 – +3)	14	(+)0.29 ± 2.33 (-5 – +6)	2	0.22 (.80)
Angst (NPI-E; Min = 0; [Max = 12])	14	(-)0.14 ± 0.53 (-2 – 0)		(-)0.12 ± 0.33 (-1 – 0)		(+)0.00 ± 0.00 (0)	2	0.63 (.54)
Apathie (NPI-G; Min = 0; [Max = 12])	13	(+)0.62 ± 4.09 (-8 – +8)	17	(+)0.41 ± 2.00 (-2 – +5)		(+)1.00 ± 2.48 (-3 – +6)	42	0.17 (.85)
Enthemmung (NPI-H; Min = 0; [Max = 12])		(+)0.00 ± 0.00 (0)		(-)0.12 ± 0.49 (-2 – 0)		(+)0.07 ± 0.26 (0 – +1)		1.28 (.29)
Reizbarkeit (NPI-I; Min = 0; [Max = 12])		(-)0.64 ± 2.47 (-7 – +2)		(+)0.06 ± 1.34 (-4 – +3)		(+)0.00 ± 3.36 (-9 – +8)	2	0.36 (.70)
Motorisches Verhalten (NPI-J; Min = 0; [Max = 12])	14	(+)0.14 ± 0.53 (0 – +2)		(+)0.24 ± 0.97 (0 – +4)	15	(+)0.00 ± 0.00 (0)	43	0.51 (.61)
Nächtliches Verhalten (NPI-K; Min = 0; [Max = 12])		(-)1.00 ± 3.21 (-12 – 0)		(-)0.12 ± 0.49 (-2 – 0)		(+)0.00 ± 0.00 (0)	-	(.69; .70; .60)
Essverhalten (NPI-L; Min = 0; [Max = 12])		(+)0.29 ± 1.07 (0 – +4)		(+)0.24 ± 2.22 (-4 – +8)		(+)0.13 ± 0.52 (0 – +2)	2	0.04 (.96)
Bezugsperson-Belastung (NPI-Caregiver; Min=0)	14	(+)0.14 ± 2.77 (-3 – +7)	17	(-)0.35 ± 2.60 (-7 – +4)	15	(+)2.80 ± 3.90 * (-2 – +11)	2	4.54 (.016)
Globale kognitive Leistung (MMSE; Max = 30)	15	-0.47 ± 3.78 (-7 – +6)	17	-0.59 ± 2.60 (-6 – +5)	16	-0.50 ± 3.37 (-7 – +2)	2	0.01 (.99)

* signifikant ($p < .025$ Bonferroni-korrigiert); ADL: Activities of Daily Living; ADL-IS: Activities of Daily Living – International Scale (Reisberg et al., 2001); BL: Baseline; df: Freiheitsgrade; F: F-Wert (Prüfgröße der Varianzanalyse); FU: Follow-Up; m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; Min: Minimum; MMSE: Mini-Mental-State-Examination (Folstein et al., 1975); N: Gesamtzahl; n: Anzahl; p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); NPI: Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummings, 1994)

6.4.2.4 Unterschiede der Responder in der Belastung der Bezugsperson

Die Responder, Unveränderten und Nonresponder in der Belastung der Bezugsperson durch behaviorale Auffälligkeiten der DAT-Patienten unter ca. viermonatiger AChEI-Erstmedikation wurden auf Basis der Responder-Einteilung mittels NPI Summenwert A – J Caregiver (s. 6.4.1 Respondereinteilungen) ebenfalls auf Unterschiede analysiert.

Die a posteriori durchgeführten Sensitivitäts-Analysen mittels einfaktorieller ANOVA (F-Tests) konnten bei einem erwünschten Signifikanzniveau von 5%, einer erwünschten Power von 80% und minimal 24 bzw. maximal 44 DAT-Patienten Effekte ab f maximal 0.68 bzw. minimal 0.49, also nur große Gruppenunterschiede entdecken (s. 5.5.3 Bedingungen der Therapieresponse).

6.4.2.4.1 Unterschiede in demografischen Variablen nach Therapieresponse der Belastung der Bezugsperson

Für die drei Therapieresponse-Gruppen der Belastung der Bezugsperson durch behaviorale Auffälligkeiten des Patienten wurden keine signifikanten Unterschiede in Alter, Geschlecht, Dauer der Schulbildung und Arbeitstätigkeit gefunden. Die größten Unterschiede zeigten sich

in der Arbeitstätigkeit, wobei die Nonresponder der Belastung der Bezugsperson eher häufiger arbeitstätig waren (s. Tab. 6.36).

Responder der Belastung der Bezugsperson waren im deskriptiven Vergleich eher mehr ältere männliche DAT-Patienten, Nonresponder der Belastung der Bezugsperson waren eher jünger, weiblich und arbeitstätig (vgl. Tab. 6.36).

Tabelle 6.36 Demografische Merkmale nach Therapieresponse der Belastung der Bezugsperson (NPI; N=47)

Demografische Bereiche	Belast.-Responder:		Belast.-Unveränderte:		Belast.-Nonresponder:		Unterschiede:	
	n	m ± sd (Min – Max)	n	m ± sd (Min – Max)	n	m ± sd (Min – Max)	df	F bzw. X ² (p)
Alter (Lebensjahre)	11	74.27 ± 8.88 (56 – 85)	22	72.41 ± 8.02 (55 – 85)	14	70.43 ± 10.61 (52 – 84)	2 44	0.56 (.57)
Geschlecht männlich weiblich	11	4 (36%) 7 (64%)	22	7 (32%) 15 (68%)	14	3 (21%) 11 (79%)	2	0.72 (.70)
Schulbildung (Jahre)	11	8.82 ± 1.47 (8 – 12)	22	8.64 ± 1.43 (6 – 12)	14	8.79 ± 1.37 (7 – 12)	2 44	0.08 (.92)
(Arbeits-)Tätigkeit arbeitstätig / -suchend Invalidenrentner Früh- / Altersrentner	11	0 1 (9%) 10 (91%)	22	1 (5%) 0 21 (95%)	14	4 (29%) 0 10 (71%)	2	5.43 (.07)

df: Freiheitsgrade; F: F-Wert (Prüfstatistik der Varianzanalyse); m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtzahl; n: Anzahl; NPI: Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummings, 1994); p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); sd: Standardabweichung; X²: Chi-Quadrat (Prüfgröße des Kruskal-Wallis-H-Tests bzw. Chi-Quadrat-Tests)

6.4.2.4.2 Unterschiede in klinischen Variablen nach Therapieresponse der Belastung der Bezugsperson

Es ergaben sich für die Therapieresponse-Gruppen der Belastung der Bezugsperson keine signifikanten Unterschiede in zerebrovaskulären Zeichen (HIS), Schwere kognitiver und alltagsrelevanter Defizite (CDR; FAST), Diagnose einer wahrscheinlichen oder möglichen DAT (NINCDS-ARDA), (fremd-)anamnestisch angegebener Erkrankungsdauer, Einschätzung des kognitiven Abbaus der letzten 10 Jahre (IQCODE) und Anzahl der Begleiterkrankungen bzw. –medikation (vgl. Tab. 6.37).

Die Responder der Belastung der Bezugsperson schienen eher weniger zerebrovaskuläre Zeichen, mehr wahrscheinliche DAT und kürzere anamnestisch, aber auch längere fremdanamnestisch angegebene Krankheitsdauern zu besitzen. Die Nonresponder hatten eher geringere fremdanamnestisch eingeschätzte Krankheitsdauern. Für die Ergebnisse der zerebralen Bildgebung wurde wegen vieler kleiner Zellenbesetzungen auf eine Signifikanzprüfung verzichtet. Die Responder der Belastung der Bezugsperson zeigten eher mehr globale Atrophien, die Nonresponder eher fokale Atrophien, aber sonst nur geringe Gruppen-Unterschiede (s. Tab. 6.37).

Tabelle 6.37 Klinische Merkmale nach Therapieresponse der Belastung der Bezugsperson (NPI; N = 47)

Klinische Bereiche	Belast.-Responder:		Belast.-Unveränderte:		Belast.-Nonresponder:		Unterschiede:	
	n	m ± sd (Min – Max)	n	m ± sd (Min – Max)	n	m ± sd (Min – Max)	df	F bzw. X ² (p)
Zerebrovask. Zeichen (HIS; Min = 0)	11	1.27 ± 2.24 (0 – 6)	22	2.82 ± 2.92 (0 – 6)	14	2.36 ± 2.71 (0 – 6)	2 44	1.19 (.31)
Schwere kogn. Defizite (CDR BL; Max = 5)	11	1.45 ± 0.52 (1 – 2)	22	1.23 ± 0.43 (1 – 2)	14	1.50 ± 0.52 (1 – 2)	2	3.22 (.20)
Schwere ADL-Defizite (FAST BL; Max = 7)	11	4.18 ± 0.75 (3 – 5)	22	4.18 ± 0.85 (3 – 6)	14	4.23 ± 0.73 (3 – 5)	2	0.06 (.97)
NINCDS-ADRDA								
wDAT	11	7 (64%)	22	8 (36%)	14	7 (50%)	2	2.49
mDAT		4 (36%)		14 (64%)		7 (50%)		(.29)
Krankheitsdauer								
anamnestisch (Monate)	9	16.00 ± 10.39 (0 – 30)	18	20.33 ± 23.07 (3 – 84)	13	16.62 ± 12.99 (0 – 48)	2 37	0.25 (.78)
fremdanamn. (Monate)	11	30.09 ± 13.46 (6 – 54)	22	27.64 ± 16.24 (8 – 66)	14	25.07 ± 13.51 (8 – 48)	2 44	0.36 (.70)
Kognitiver Abbau (IQCODE; Min = 1)	10	3.94 ± 0.38 (3.42 – 4.61)	22	3.95 ± 0.47 (3.31 – 4.77)	14	3.95 ± 0.48 (3.12 – 4.73)	2 42	1.27 (.29)
Begleiterkrankungen Anzahl (Min = 0)	11	2.09 ± 1.64 (0 – 4)	22	2.00 ± 1.27 (0 – 5)	14	2.07 ± 1.44 (0 – 6)	2	0.02 (.98)
Begleitmedikation Anzahl (Min = 0)		2.27 ± 1.62 (0 – 5)		3.18 ± 1.92 (0 – 8)		2.71 ± 2.16 (0 – 7)	44	0.85 (.44)
Atrophie (cCT / cMRT)								
keine		1 (9%)		9 (41%)		1 (7%)		
globale		9 (81%)		9 (41%)		9 (64%)		-
fokale		1 (9%)		4 (18%)		4 (29%)		
SAE (cCT / cMRT)	11		22		14			
keine		7 (64%)		10 (45%)		8 (57%)		
SAE		4 (36%)		9 (41%)		5 (36%)		-
Infarkt		0		3 (14%)		1 (7%)		

ADL: Activities of Daily Living; BL: Baseline; cCT: cerebrale Computer-Tomografie; CDR: Clinical Dementia Rating (Hughes et al., 2004); cMRT: cerebrale Magnetresonanztomografie; df: Freiheitsgrade; F: F-Wert (Prüfgröße der Varianzanalyse); FAST: Functional Assessment Staging (Ihl & Fröhlich, 1991); HIS: Hachinski-Ischämie-Skala (Hachinski et al., 1975); IQCODE: Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (Jorm & Jacomb, 1989); m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; mDAT: mögliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien; Min: Minimum; N: Gesamtzahl; n: Anzahl; NPI: Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummings, 1994); p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (McKhann et al., 1984); SAE: Subkortikale Arteriosklerotische Enzephalopathie; sd: Standardabweichung; wDAT: wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach NINCDS-ADRDA-Kriterien; X²: Chi-Quadrat (Prüfgröße des Kruskal-Wallis-H-Tests bzw. Chi-Quadrat-Tests)

6.4.2.4.3 Unterschiede in AChEI-Variablen nach Therapieresponse der Belastung der Bezugsperson

Die Therapieresponse-Gruppen der Belastung der Bezugsperson zeigten keine signifikanten Unterschiede in der AChEI-Dosis, der Eindosierungs-, Aufdosierungs- und Gesamteinnahmezeit sowie der unerwünschten AChEI-Wirkungen. Die Responder nahmen eher häufiger die AChEI-Minimaldosis ein und hatten längere Eindosierungszeiten – wegen der kürzeren Aufdosierungszeit aber eine den anderen Response-Gruppen ähnliche AChEI-Gesamteinnahmezeit. Die Nonresponder hatten eher die AChEI-Zieldosis und eine kürzere Eindosierungsdauer. Für die Zwischenereignisse wurde wegen vieler unbesetzter Zellen bzw. Einzelnennungen keine Signifikanzprüfung vorgenommen. Per Augenschein waren die Unterschiede in den Zwischenereignissen durch die AChEI-Medikation gering. Bei den krankheitsbezogenen Zwischenereignissen gaben die Responder allerdings gar keine Zwischenereignisse an, während die Nonresponder häufiger Zwischenereignisse berichteten (vgl. Tab. 6.38).

Tabelle 6.38 AChEI-Merkmale nach Therapieresponse der Belastung der Bezugsperson (NPI; N = 47)

AChEI-bezogene Bereiche	Belast.-Responder:		Belast.-Unveränderte:		Belast.-Nonresponder:		Unterschiede:	
	n	m ± sd (Min – Max)	n	m ± sd (Min – Max)	n	m ± sd (Min – Max)	df	F bzw. X ² (p)
AChEI-Dosis								
Minimaldosis	11	5 (45%)	22	6 (27%)	14	1 (7%)	2	4.72 (.09)
Zieldosis		6 (55%)		16 (73%)		13 (93%)		
Eindosierungszeit (Wochen)		10.40 ± 5.48 (3 – 16)		6.86 ± 4.37 (4 – 19)	11	5.18 ± 5.10 (0 – 17)	2	3.20 (.052)
Aufdosierungszeit (Wochen)	10	5.50 ± 5.34 (0 – 13)	21	8.67 ± 5.16 (0 – 18)	12	10.67 ± 5.65 (0 – 18)	2	2.58 (.09)
Gesamtdosierungszeit (Wochen)		15.90 ± 1.73 (13 – 20)	22	15.59 ± 3.14 (11 – 22)	14	15.79 ± 2.83 (11 – 22)	2	0.05 (.95)
UW der AChEI								
keine	10	3 (30%)	22	7 (32%)	14	4 (29%)	2	1.16 (.56)
vorübergehend		3 (30%)		10 (45%)		5 (36%)		
anhaltend		4 (40%)		5 (23%)		5 (36%)		
Zwischenereignisse ...								
Medikation								
keine		9 (82%)		21 (95%)		10 (71%)		-
AChEI bei UW umgestellt		0		1 (5%)		1 (7%)		
AChEI b.UW kurz abgesetzt		2 (18%)		0		3 (21%)		
Krankheiten	11		22		14			
keine		11 (100%)		15 (68%)		8 (57%)		
Anfall		0		1 (5%)		0		
Sturz / Unfall		0		2 (9%)		1 (7%)		-
depressive Verstimmung		0		1 (5%)		1 (7%)		
Krankenhaus-Aufenthalte		0		3 (14%)		4 (29%)		

AChEI: Acetylcholinesterase-Inhibitor; df: Freiheitsgrade; F: F-Wert (Prüfstatistik der Varianzanalyse); m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Gesamtzahl; n: Anzahl; NPI: Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummings, 1994); p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); sd: Standardabweichung; UW: unerwünschte Wirkungen; X²: Chi-Quadrat (Prüfgröße des Kruskal-Wallis-H-Tests bzw. Chi-Quadrat-Tests)

6.4.2.4.4 Unterschiede in neuropsychologischen Variablen nach Therapieresponse der Belastung der Bezugsperson

In den ANOVA der neuropsychologischen BL-FU-Veränderungen unter AChEI-Therapie zeigten sich für die Therapieresponse-Gruppen der Belastung der Bezugsperson keine signifikanten Unterschiede. Die größten Unterschiede waren im Sprachverständnis (TT), wo die Responder Leistungsabnahmen, während die Unveränderten und Nonresponder eher –zunahmen zeigten, im Konfrontationsbenennen (mBNT), wo die Responder eher gleichbleibende Leistungen, die Unveränderten Leistungszunahmen und die Nonresponder Leistungsabnahmen zeigten, und in Einfach-Reaktionszeiten (TAP-AL m), wo Responder und Unveränderte eher Leistungszunahmen und Nonresponder eher –abnahmen zeigten, zu beobachten. In allen Therapieresponse-Gruppen eher abnehmend waren Leistungen der visuellen Perception, des Abzeichnen eines Hauses, der ideomotorischen Praxis und des autobiografischen Altgedächtnisses, eher zunehmend waren Leistungen der Reiz-Reaktions-Sorgfaltsleistung (TAP-GO F) und des verbalen Lernens (mVLMT) unter AChEI-Medikation (s. Tab. 6.39). Die Responder hatten eher zunehmende Leistungen in Rechenprüfung, Einfach-Reaktionszeit–Stabilität (TAP-AL sd), verbalem Spätabruf (mVLMT), nonverbaler Rekognition (mRMT), semantischer Flüssigkeit (RWT) und figuraler Umstellungsfähigkeit (Luria Repetitive Patterns) sowie eher abnehmende Leistungen in Leseprüfung, Zeichnen einer Uhr, verbaler Re-

Tabelle 6.39 Neuropsychologische Merkmale nach Response der Belastung der Bezugsperson (NPI; N = 47)

Neuropsychologische Veränd- erungen (BL-FU-Differenzen)	Belast.-Responder:		Belast.-Unveränderte:		Belast.-Nonresponder:		Unterschiede:	
	n	m ± sd (Min–Max)	n	m ± sd (Min–Max)	n	m ± sd (Min–Max)	df	F (p)
Sprachverständnis FP (TT; Min = 0 Fehler)	10	(+)1.70 ± 4.42 (–3 – +12)	20	(–)0.40 ± 2.23 (–5 – +4)	14	(–)0.86 ± 2.69 (–7 – +2)	2 41	2.37 (.11)
Konfrontationsbenennen R (BNT; Max = 15 Rohpunkte)	11	+ 0.09 ± 1.38 (–2 – +2)		+ 0.82 ± 1.50 (–1 – +4)		–0.43 ± 2.14 (–5 – +2)	2 44	2.42 (.10)
Leseprüfung R (Max = 18 Rohpunkte)	10	–0.30 ± 1.16 (–2.50 – +1.00)	22	+ 0.25 ± 0.72 (–1.00 – +1.50)		+ 0.04 ± 1.00 (–2.50 – +1.50)	2	1.25 (.30)
Schreibprüfung R (Max = 20 Rohpunkte)	10	–0.40 ± 3.06 (–8 – +4)		+ 0.00 ± 1.48 (–3 – +2)	13	–1.19 ± 2.90 (–9 – +3)	42	1.06 (.36)
Rechenprüfung R (Max = 16 Rohpunkte)	9	+ 0.50 ± 2.59 (–3 – +4)		–0.11 ± 1.16 (–2.00 – +2.50)		–0.46 ± 1.03 (–2.50 – +1.00)	-	- (.46; .68; .88)
Visuelle Perzeption R (Max = 31 Rohpunkte)	11	–0.14 ± 2.59 (–4.00 – +4.50)	22	–0.95 ± 1.88 (–5.50 – +2.00)	14	–0.32 ± 1.64 (–3.50 – +3.50)	2 44	0.77 (.44)
Visuokonstruktion Haus R (Max = 23 Rohpunkte)	10	–0.70 ± 2.54 (–6 – +3)	20	–0.30 ± 3.36 (–9 – +9)	13	–2.15 ± 5.13 (–16 – +3)	2	1.61 (.21)
Visuokonstruktion Uhr R (Max = 14 Rohpunkte)	10	–2.30 ± 3.71 (–10 – +3)	21	+ 0.24 ± 3.62 (–10 – +6)	12	+ 0.08 ± 3.58 (–7 – +7)	40	1.80 (.18)
Ideomotorische Praxie R (Max = 38 Rohpunkte)	11	–0.64 ± 2.86 (–5.00 – +3.50)	21	–0.07 ± 2.36 (–7 – +4)	14	–0.25 ± 2.65 (–5 – +4)	2 43	0.17 (.84)
Ideatorische Praxie R (Max = 10 Rohpunkte)	11	–0.64 ± 1.75 (–2 – +4)	20	+ 0.10 ± 2.99 (–9 – +5)		–0.57 ± 2.10 (–6 – +2)	2 42	0.45 (.64)
Einfach-Reaktionszeiten m (AL ohne Warnton; Min = 0.20 s)	9	(–)0.02 ± 0.10 (–0.13 – +0.20)	19	(–)0.01 ± 0.04 (–0.06 – +0.06)	14	(+)0.04 ± 0.09 (–0.06 – +0.30)	2 39	2.48 (.10)
Reaktionszeit-Stabilitäten sd (AL ohne Warnton; Min = 0.02 s)	9	(–)0.04 ± 0.04 (–0.10 – +0.01)		(–)0.00 ± 0.03 (–0.06 – +0.04)		(–)0.01 ± 0.09 (–0.13 – +0.24)	-	- (.87; .26; .19)
Reiz-Reaktions-Selektion m (GO; Min = 0.25 s)	9	(+)0.01 ± 0.06 (–0.10 – +0.08)	14	(–)0.02 ± 0.08 (–0.09 – +0.16)	7	(+)0.01 ± 0.08 (–0.05 – +0.16)	2	0.46 (.64)
Reiz-Reaktions-Selektion FP (GO; Min = 0 Fehler)		(–)1.89 ± 3.95 (–11 – +2)		(–)1.29 ± 3.60 (–7 – +6)		(–)0.43 ± 1.13 (–2 – +1)	27	0.38 (.69)
Zahlenspanne vorwärts R (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)	10	+ 0.0 ± 0.99 (–1 – +2)	22	–0.41 ± 1.26 (–3 – +2)	14	–0.71 ± 1.20 (–3 – +1)	2 43	1.37 (.27)
Zahlenspanne rückwärts R (WMS-R; Max = 12 Rohpunkte)	10	+ 0.20 ± 1.32 (–2 – +2)		+ 0.32 ± 1.64 (–2 – +3)		–0.29 ± 0.99 (–3 – +1)	-	- (.45; .71; 1.00)
Corsi-Blockspanne (Blockspanne; Max = 9)	10	–0.20 ± 0.79 (–1 – +1)	22	–0.23 ± 0.69 (–2 – +1)	14	+ 0.14 ± 1.17 (–2 – +2)	2 43	0.83 (.44)
Mittlere verbale Lernleistung (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)	11	+ 0.86 ± 1.42 (–2 – +3)	22	+ 0.14 ± 1.05 (–2.00 – +2.25)	13	+ 0.21 ± 0.76 (–1.25 – +1.00)	2 43	1.77 (.18)
Verbaler Spätabruf R (mVLMT; Max = 10 Rohpunkte)	11	+ 0.36 ± 1.50 (–3 – +3)		–0.05 ± 1.17 (–2 – +3)		–0.23 ± 0.93 (–1 – +2)		0.76 (.47)
Verbale Rekognition FP (mVLMT; Min = 0 Fehler)	11	(+)1.73 ± 5.02 (–3 – +12)		(+)0.45 ± 3.10 (–5 – +6)		(–)0.08 ± 2.93 (–5 – +8)		- (.94; .67; .84)
Nonverbale Rekognition R (mRMT; Max = 25 Rohpunkte)	11	+ 1.09 ± 2.30 (–3 – +5)	21	–0.33 ± 3.90 (–6 – +10)	14	–0.29 ± 3.47 (–6 – +5)	2 43	0.69 (.51)
Autobiograf. Altgedächtnis R (Max = 12 Rohpunkte)	10	–0.35 ± 1.53 (–3.00 – +1.50)	22	–0.45 ± 1.74 (–3.50 – +4.00)	14	–0.61 ± 0.68 (–1.50 – +0.50)	-	- (.98; .95; 1.00)
Semantisches Altgedächtnis R (Max = 32 Rohpunkte)	10	–0.45 ± 4.41 (–11.50 – +3.50)		+ 0.57 ± 3.25 (–7 – +6)		–1.32 ± 1.97 (–4 – +3)	2 43	1.50 (.23)
Semantisches Wissen FP (BOSU; Min = 0 Fehler)	7	(–)1.00 ± 4.08 (–5 – +6)	19	(–)1.00 ± 2.24 (–6 – +2)	10	(+)0.50 ± 3.63 (–4 – +7)	2 33	0.87 (.45)
Formallexikal. Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 30 Rohpunkte)	10	–1.00 ± 5.03 (–11 – +4)	22	+ 0.14 ± 3.41 (–6 – +7)	13	+ 0.69 ± 2.72 (–4 – +5)	2	0.62 (.54)
Semantische Flüssigkeit R (RWT; Max = ca. 40 Rohpunkte)	10	+ 2.10 ± 4.63 (–6 – +9)		–0.82 ± 4.43 (–7 – +10)		–0.08 ± 5.01 (–9 – +10)	42	1.37 (.27)
Luria Repetitive Patterns F% (Min = 0% Persev. / Stereotyp.)	8	(–)1.05 ± 15.32 (–26 – +18)	19	(+)0.35 ± 13.47 (–33 – +18)	11	(+)0.81 ± 13.48 (–15 – +33)	2 35	0.05 (.95)
Verbale Konzeptbildung R (GF; Max = 32 Rohpunkte)	9	+ 0.44 ± 3.68 (–6 – +5)	20	+ 0.00 ± 4.40 (–7 – +9)	11	+ 1.55 ± 4.41 (–4 – +9)	2 37	0.47 (.63)
Nonverbale Konzeptbildung R (WT; Max = 15 Rohpunkte)	9	+ 0.11 ± 1.90 (–2 – +4)	19	+ 0.37 ± 2.24 (–4 – +5)		–0.36 ± 2.16 (–2 – +5)	2 36	0.41 (.67)
Planung Lösungszeit (LT-G; Min = ca. 20 s)	9	(–)0.11 ± 29.21 (–47 – +46)	20	(+)6.10 ± 71.43 (–86 – +250)	9	(–)2.00 ± 28.24 (–48 – +43)	2 35	0.08 (.95)

AL: Alertness (Zimmermann & Fimm, 2002); BL: Baseline; BNT: Boston-Naming-Test (Thalman & Monsch, 1997); BOSU: Bogenhausener Semantik Untersuchung (Glindemann et al., 2002); df: Freiheitsgrade; F: F-Wert (Prüfgröße der Varianzanalyse); FP: Falsch-Positive; FU: Follow-Up; GF: Gemeinsamkeiten Finden (Tewes et al., 1991); GO: GoNogo (Zimmermann & Fimm, 2002); LT-G: Labyrinth-Test (Oswald et al., 1999); m: arithmetisches Mittel; Max: Maximum; Min: Minimum; mRMT: modifiz. Recognition Memory Test (Warrington, 1984); mVLMT: modifiz. Lern- und Merkfähigkeitstest (Helmstaedter et al., 2001); N: Gesamtzahl; n: Anzahl; NPI: Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummins, 1994); p: asymptotische Signifikanz (zweiseitig); R: Richtige; RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner et al., 2000); s: Sekunden; sd: Standardabweichung; TT: Token-Test (Huber et al., 1983); WMS-R: Wechsler Memory Scale (Härtig et al., 2000); WT: Weigl-Test (Laiacona et al., 2000)

kognition (mVLMT) und formallexikalischer Flüssigkeit (RWT). Die Nonresponder zeigten eher zunehmende Leistungen des nonverbalen KZG (Corsi), der verbalen Rekognition (mVLMT), formallexikalischen Flüssigkeit (RWT), verbalen Konzeptbildung (HAWIE-R GF) und der Planung (LT-G) sowie abnehmende Leistungen des Schreibens und Rechnens, verbalen KZG und AG (WMS-R), verbalen Spätabrufs (mVLMT), semantischen Altgedächtnisses, semantischen Wissens (BOSU), der figuralen Umstellfähigkeit (Luria Repetitive Patterns) und nonverbalen Konzeptbildung (WT; vgl. Tab. 6.39).

6.4.2.4.5 Unterschiede in kognitiven und ADL-Variablen nach Therapieresponse der Belastung der Bezugsperson

In den univariaten Varianzanalysen der globalen kognitiven und alltagsrelevanten BL-FU-Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation konnten für die Therapieresponse-Gruppen der Belastung der Bezugsperson keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Allein Veränderungen in Verhaltensauffälligkeiten (NPI) waren zwischen Respondern und Nonrespondern der Belastung der Bezugsperson in den wegen der Varianzeninhomogenität durchgeführten Tamhane-T2-Tests signifikant unterschiedlich ($p < .0083$ Bonferroni-korrigiert wegen Tamhane-T2-Tests, Mittelwert \pm Standardfehler; p : Bezugspersonen-Belastung-Nonresponder & –Responder: 7.99 ± 2.31 .007 *; –Nonresponder & –Unveränderte: 6.01 ± 2.00 ; .025; –Responder & –Unveränderte: 1.97 ± 1.45 ; .48): Während die Responder der Belastung der Bezugsperson abnehmende Verhaltensauffälligkeiten bei den DAT-Patienten berichteten, waren die Verhaltensauffälligkeiten bei den Nonrespondern zunehmend (vgl. Tab. 6.40).

Im deskriptiven Vergleich hatten die Responder eher größere fremdanamnestic angegebene Besserungen in der Alltagsbeeinträchtigung (ADL-IS) und die Nonresponder eher größere Abnahmen in globalen kognitiven Maßen (MMSE) und in ADL-Leistungen (ADL-IS; s. Tab. 6.40).

Tabelle 6.40 Kognitive & ADL-Merkmale nach Therapieresponse der Belastung der Bezugsperson (NPI; N=47)

Kognitive & ADL-Veränderungen (BL-FU-Differenzen)	Belast.-Responder:		Belast.-Unveränderte:		Belast.-Nonresponder:		Unterschiede:	
	<i>n</i>	<i>m</i> \pm <i>sd</i> (<i>Min</i> – <i>Max</i>)	<i>n</i>	<i>m</i> \pm <i>sd</i> (<i>Min</i> – <i>Max</i>)	<i>n</i>	<i>m</i> \pm <i>sd</i> (<i>Min</i> – <i>Max</i>)	<i>df</i>	<i>F</i> (<i>p</i>)
Verhaltensauffälligkeiten (NPI Summe A – J; <i>Min</i> = 0)	10	(–)1.70 \pm 4.16 * (–9 – +6)	22	(+)0.27 \pm 2.86 (–6 – +7)	14	(+)6.29 \pm 7.11 (–8 – +18)	-	- (.025;.007;.48)
Globale kognitive Leistung (MMSE; <i>Max</i> = 30)	11	–0.09 \pm 3.88 (–6 – +5)	22	–0.36 \pm 3.24 (–7 – +6)	14	–0.64 \pm 2.73 (–4 – +5)	2	0.09 (.92)
Alltagsbeeinträchtigung (ADL-IS-Mittel; <i>Min</i> = 0)	11	(–)0.28 \pm 0.68 (–2.03 – +0.45)	21	(–)0.09 \pm 0.46 (–1.18 – +1.09)	14	(+)0.31 \pm 0.65 (–0.75 – +2.05)	2	1.16 (.32)

* signifikant ($p < .0083$ Bonferroni-korrigiert für Tamhane-T2-Tests); ADL: Activities of Daily Living; ADL-IS: Activities of Daily Living – International Scale (Reisberg et al., 2001); BL: Baseline; *df*: Freiheitsgrade; *F*: F-Wert (Prüfgröße der Varianzanalyse); FU: Follow-Up; *m*: arithmetisches Mittel; *Max*: Maximum; *Min*: Minimum; MMSE: Mini-Mental-State-Examination (Folstein, 1975); *N*: Gesamtzahl; *n*: Anzahl; NPI: Neuro-Psychiatrisches Inventar (Cummings, 1994); *p*: asymptotische Signifikanz (zweiseitig)

6.4.3 Prädiktoren der AChEI-Therapieresponse

Die Ergebnisse der ordinalen Regressionsanalysen (Logit-Verknüpfung) bezüglich Prädiktoren einer kognitiven, behavioralen und alltagsrelevanten Therapieresponse sowie einer Therapieresponse in der Belastung der Bezugsperson durch behaviorale Auffälligkeiten werden im Folgenden in dieser Reihenfolge dargestellt. Abschließend werden noch Prädiktoren von BL-FU-Veränderungen in neuropsychologischen Merkmalen, welche mindestens einem als klinisch relevant festgelegten mittelgroßen Effekt entsprechen, mittels schrittweiser, linearer Regressionsanalysen untersucht (vgl. 5.5.3 Analyse von Bedingungen der Therapieresponse). Dies war für verbale KZG-Leistungen und die Sorgfaltsleistung der Reiz-Reaktions-Selektion (TAP-GO F) der Fall (s. 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe).

Als mögliche Prädiktoren wurden folgende, schon im vorigen Unterabschnitt verwendete Merkmale herangezogen: demografische (Alter, Geschlecht, Schulbildung, Arbeitstätigkeit), klinische (zerebrovaskuläre Zeichen (HIS), Schwere kognitiver und alltagsrelevanter Defizite (CDR; FST), NINCDS-ADRDA-Diagnosekriterien, Erkrankungsdauer, kognitiver Abbau (IQCODE), Bildgebungsbefunde, Anzahl von Begleiterkrankungen und –medikation), AChEI-Medikation betreffende Variablen (Dosis, Ein-, Aufdosierungs- und Gesamteinnahmezeit, unerwünschte Wirkungen, Zwischenereignisse) sowie globale kognitive (MMSE), neuropsychologische, behaviorale (NPI) und alltagsrelevante BL-FU-Unterschiede (ADL-IS) sowie Veränderungen in der Belastung der Bezugsperson (NPI Caregiver; s. 6.4.2 Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern). Deshalb wurde das Signifikanzniveau – wie schon im vorigen Abschnitt – einmal Bonferroni-korrigiert ($p < .025$). Ergänzend wurden die globalen kognitiven, neuropsychologischen, behavioralen und alltagsrelevanten BL-Werte sowie die BL-Werte der Belastung der Bezugsperson vor AChEI-Erstmedikation als mögliche Prädiktoren verwendet.

6.4.3.1 Prädiktoren für die globale kognitive Therapieresponse

Für die kognitiven Responder im MMSE (s. 6.4.1 Respondereinteilungen) gab es keine signifikanten demografischen, klinischen, die AChEI-Medikation betreffenden, neuropsychologischen, behavioralen oder alltagsrelevanten Prädiktoren in ordinalen Regressionsanalysen, da die im errechneten Modell geschätzten Werte signifikant von den beobachteten Werten abwichen ($df < 43$; $\chi^2 < 87.03$; $p < .021$).

6.4.3.2 Prädiktoren für die behaviorale Therapieresponse

Für die behavioralen Responder im NPI-10-Skalen(A–J)-Summenwert (vgl. 6.4.1 Responder-einteilungen) ergaben sich ebenfalls keine signifikanten demografischen, klinischen, die

AChEI-Medikation betreffenden, neuropsychologischen oder alltagsrelevanten Prädiktoren in ordinalen Regressionsanalysen, da die im errechneten Modell geschätzten Werte signifikant von den beobachteten Werten abwichen ($df < 38$; $\chi^2 < 91.64$; $p < .0011$).

6.4.3.3 Prädiktoren für die alltagspraktische Therapieresponse

Für die ADL-Responder im ADL-IS-Mittelwert (s. 6.4.1 Respondereinteilungen) zeigten sich ebenfalls keine signifikanten demografischen, klinischen, die AChEI-Medikation betreffenden, neuropsychologischen und behavioralen Prädiktoren in ordinalen Regressionsanalysen, da die im errechneten Modell geschätzten Werte signifikant von den beobachteten Werten abwichen ($df < 38$; $\chi^2 < 93.61$; $p < .0011$).

6.4.3.4 Prädiktoren für die Therapieresponse in der Bezugsperson-Belastung

Für die Responder in der Belastung der Bezugsperson (NPI-Caregiver-Summenwert A – J; vgl. 6.4.1 Respondereinteilungen) zeigten sich keine signifikanten demografischen, klinischen, die AChEI-Medikation betreffenden, neuropsychologischen, alltagspraktischen und behavioralen Prädiktoren in ordinalen Regressionsanalysen, da die im errechneten Modell geschätzten Werte signifikant von den beobachteten Werten abwichen ($df < 38$; $\chi^2 < 94.21$; $p < .0021$).

6.4.3.5 Prädiktoren für Veränderungen der Reiz-Reaktions-Selektion

Für Veränderungen in der Sorgfaltsleistung der Reiz-Reaktions-Selektion (TAP-GO F; vgl. 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe) zeigten sich in den Bereichen demografische, klinische, die AChEI-Medikation betreffende und alltagsrelevante Prädiktoren der linearen Regressionsanalysen keine signifikanten Prädiktoren. Für behaviorale Parameter (NPI) wurde aufgrund deutlich schiefer Arrayverteilungen auf die Durchführung einer linearen Regressionsanalyse verzichtet.

In den neuropsychologischen Merkmalen ergaben sich die BL-Leistung in der Reiz-Reaktions-Selektion (TAP-GO F BL) sowie die BL-FU-Differenzen im semantischen Wissen (BOSU FU – BL) und in der ideatorischen Praxis (FU – BL) als signifikante Prädiktoren der linearen Regressionsanalysen: Die TAP-GO F BL erklärte 69% der Varianz ($F (1 / 32) = 49.24$ *; $p = .00$; $R^2 = 0.69$), die FU–BL-Veränderungen von BOSU und ideatorische Praxis zeigten 59% Varianzaufklärung ($F (2 / 19) = 13.52$ *; $p = .000$; $R^2 = 0.59$) der TAP-GO F Prä-Posttest-Differenzen unter AChEI-Erstmedikation. Je größer der BL-Wert der Fehler in der Reiz-Reaktions-Selektion (TAP-GO) war, desto größer war (wegen der umgekehrten Polung) die Abnah-

me der Fehler in der FU-Untersuchung bzw. je kleiner die Veränderungs-Werte von ideatorischer Praxieprüfung und semantischem Wissen (BOSU) waren, desto größer waren (wegen der umgekehrten Polung) die Abnahmen der Fehler in der Reiz-Reaktions-Selektion (vgl. Abb. 6.2).

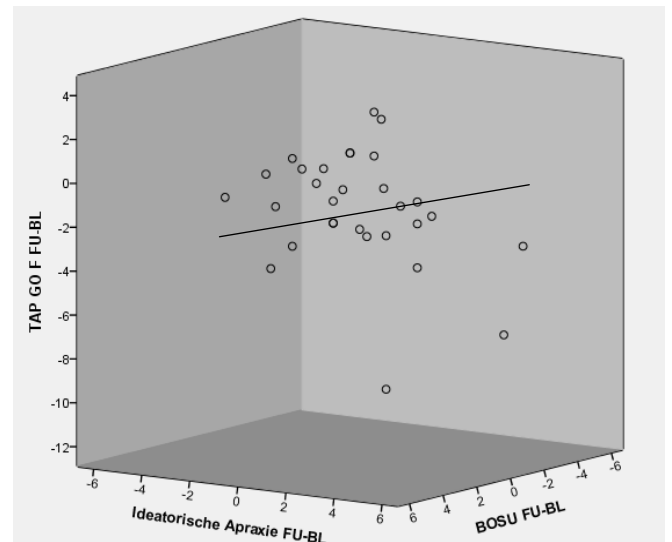
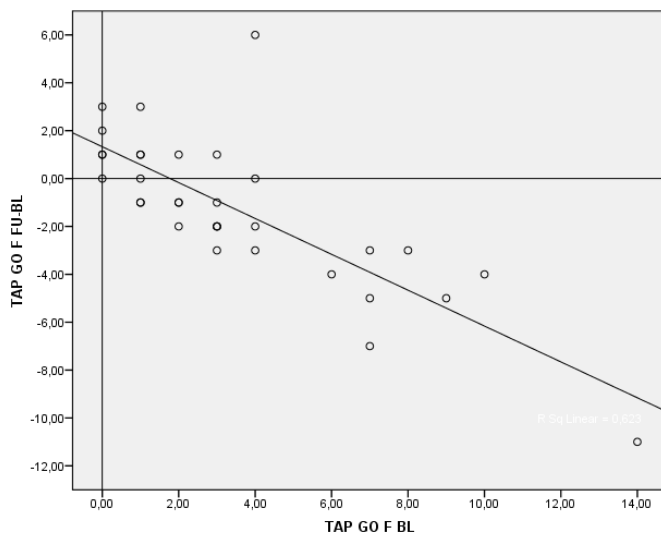
Die zugehörigen Regressionsgleichungen ($\beta = -0.83$ bzw. 0.70 & 0.37) lauteten:

$$\text{TAP-GO F FU-BL} = (-)0.66 * x \text{ TAP-GO F BL} + 0.92$$

($t < 2.31$; $p < .032$; s. Abb. 6.2)

$$\text{TAP-GO F FU-BL} = (+) 0.63 * x \text{ BOSU FU-BL} (+) 0.59 * x \text{ Ideatorische Praxie FU-BL} - 0.61$$

($t < 2.31$; $p < .032$; vgl. Abb. 6.2)



BL: Baseline; BOSU: Bogenhausener Semantik-Untersuchung (Glindemann et al., 2002); F: Fehler; FU: Follow-up; GO: GoNogo, Untertest der TAP; TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Zimmermann & Fimm, 2002)

Abbildung 6.2 Regressionsgeraden zur Prädiktion der TAP-GO-Veränderungen

6.4.3.6 Prädiktoren für Veränderungen des verbalen Kurzzeitgedächtnisses

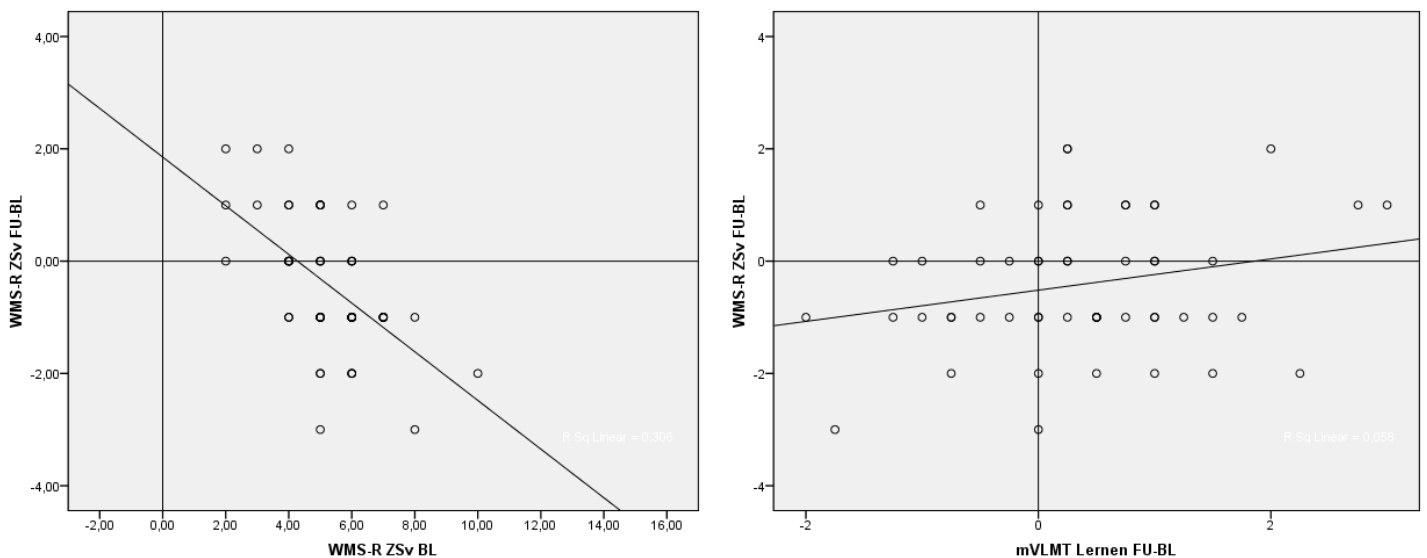
Für BL-FU-Differenzen im verbalen KZG (WMS-R, Zahlenspanne vorwärts; s. 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe) waren in den Bereichen demografischer, klinischer, die AChEI-Medikation betreffender und alltagsrelevanter Merkmale in linearen Regressionsanalysen keine signifikanten Prädiktoren objektivierbar. Wegen deutlicher Abweichung der Arrayverteilungen von der Normalverteilung wurden für behaviorale Parameter (NPI) wiederum keine Regressionsanalysen durchgeführt.

In den neuropsychologischen Merkmalen zeigten sich die BL-Leistung im verbalen KZG (WMS-R, Zahlenspanne vorwärts BL) und die BU-FU-Differenz im verbalen Lernen (mVLMT) als signifikante Prädiktoren der Veränderungen im KZG unter AChEI-Erstmedikation in den linearen Regressionsanalysen. Die WMS-R BL erklärte jedoch nur 28% der Varianz ($F(1/23) = 8.88^*$; $p = .007$; $R^2 = 0.28$), die BL-FU-Differenz der mittleren verbalen Lernleistung (mVLMT FU – BL) 33% der Varianz ($F(1/20) = 9.72^*$; $p = .005$; $R^2 = 0.33$) in der verbalen KZG-Veränderung (WMS-R Zahlenspanne vorwärts FU–BL). Je größer der BL-Wert in der verbalen KZG-Leistung war, desto kleiner war die entsprechende Veränderung in der KZG-Leistung zur FU-Untersuchung bzw. je kleiner die Veränderung in der verbalen Lernleistung war desto kleiner war die Veränderung in der KZG-Leistung unter AChEI-Erstmedikation (vgl. Abb. 6.3).

Die entsprechenden Regressionsgleichungen ($\beta = -0.53$ bzw. 0.57) lauteten:

WMS-R Zahlenspanne vorwärts FU–BL = $-0.41 \times$ WMS-R Zahlenspanne vorwärts BL + 2.09^*
($t < 2.66$; $p < .015$; s. Abb. 6.3)

WMS-R Zahlenspanne vorwärts FU–BL = $+0.56 \times$ mVLMT Lernleistung FU–BL – 0.37
($t < 3.13$; $p < .07$; vgl. Abb. 6.3)



BL: Baseline; FU: Follow-up; mVLMT: modifizierter verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (Helmstaedter et al., 2001); WMS-R: Wechsler-Memory-Scale – Revised (Härting et al. 2000); ZSv: Zahlenspanne vorwärts, Untertest der WMS-R

Abbildung 6.3 Regressionsgeraden zur Prädiktion der KZG-Veränderungen

7 Diskussion

Nach einer Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Dissertation (7.1 Zusammenfassung der Studienergebnisse) werden diese in der Reihenfolge der Fragestellungen unter Berücksichtigung methodischer Aspekte diskutiert (7.2 Einordnung der Ergebnisse in den Forschungsstand) und beantwortet (7.3 Beantwortung der Fragestellungen). Die Arbeit schließt mit Implikationen der Studienergebnisse und Vorschlägen zu möglichen weiteren Forschungsfragen (7.4 Ausblick).

7.1 Zusammenfassung der Studienergebnisse

Die im vorigen Kapitel detailliert aufgeführten Ergebnisse der Dissertation (vgl. 6 Ergebnisse) werden im Folgenden kurz beschrieben: Zunächst werden die demografischen und klinischen Merkmale der untersuchten DAT-Patienten (Abschnitt 7.1.1) und die neuropsychologischen Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation (Abschnitt 7.1.2) zusammengefasst. Dann werden die Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen Veränderungen und behavioralen bzw. alltagsrelevanten Veränderungen (Abschnitt 7.1.3) sowie Merkmale der Therapie-response (Abschnitt 7.1.4) skizziert.

7.1.1 Zusammenfassung der Patientenmerkmale

Es konnten insgesamt 69 Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher DAT in die vorliegende Studie aufgenommen und 55 Patienten nach ca. 16-wöchiger AChEI-Erstmedikation nachuntersucht werden (vgl. 5.2.3 Patientenselektion; 6.1.1 Patientenfluss).

7.1.1.1 Zusammenfassung demografischer und klinischer Patientenmerkmale

Die 55 Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher DAT, welche vom anmeldenden Arzt auf AChEI eingestellt wurden und nach ca. vier Monaten unter AChEI-Therapie zum FU-Termin erneut untersucht werden konnten, waren zu zwei Dritteln weiblich, meist im 70. Lebensjahrzehnt, berentet und in einer Ehe oder Partnerschaft lebend; sie hatten eine eher niedrige Schulbildung (s. 6.1.2 Demografische und klinische Merkmale der analysierten Patienten).

Die hier analysierten DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontrolle hatten durchschnittlich einen MMSE-Summenwert von 21 und waren im Vergleich zum prämorbidem kognitiven Ausgangsniveau deutlich verschlechtert. Sie litten unter leicht- bis mittelgradigen kognitiven und alltagsrelevanten Beeinträchtigungen und zeigten deutliche Verhaltensauffälligkeiten. Die zerebrovaskuläre Beteiligung am Krankheitsgeschehen war im Durchschnitt gering (vgl. 6.1.2 Demografische und klinische Merkmale der analysierten Patienten).

Die häufigsten Begleiterkrankungen bei den DAT-Patienten unter AChEI-Therapie waren Risikofaktoren vaskulärer Erkrankungen (Hypertonie; Hypercholesterinämie; Diabetes Mellitus II), behandelte Herz- und Schilddrüsenerkrankungen. Patienten mit Koronarer Herzerkrankung, absoluter Arrhythmie oder Herzinfarkten waren nicht vertreten. Entsprechend waren meist Beta-Blocker und Antihypertonika die zentralnervös aktive Begleitmedikation. Andere erlaubte Antidementiva (Piracetam und Gingko) wurden nur in Einzelfällen von 8 der 55 Patienten (15%) in konstanter Dosis eingenommen (s. 6.1.2 Demografische und klinische Merkmale der analysierten Patienten).

7.1.1.2 Zusammenfassung neuropsychologischer Patientenmerkmale

Die DAT-Patienten mit AChEI-Therapiekontroll-Untersuchung zeigten zum ersten Messzeitpunkt Beeinträchtigungen in den meisten untersuchten neuropsychologischen Bereichen mit Ausnahme von Sprachverständnis, ideatorischer Praxis, basalen Aufmerksamkeitsleistungen, verbalem KZG, Wortflüssigkeit, Umstellungsfähigkeit und verbaler Konzeptbildung (s. 6.1.3 Neuropsychologische BL-Werte der analysierten Patienten).

7.1.2 Zusammenfassung der neuropsychologischen Veränderungen

Die 55 AChEI-behandelten und unter AChEI-Erstmedikation nachuntersuchten Patienten mit wahrscheinlicher oder möglicher DAT erhielten durchschnittlich ca. 16 Wochen AChEI, mehrheitlich Donepezil und in den wenigsten Fällen Rivastigmin. Bezüglich Unterschieden in der Dosis, Ein-, Aufdosierungszeit und Gesamt-Einnahmedauer sowie fremdanamnestisch angegebenen unerwünschten Wirkungen und Zwischenereignissen wurden keine signifikanten großen Unterschiede gefunden – nur ein Trend zu einer kürzeren Eindosierungsdauer von Reminyl verglichen mit den anderen AChEI. Bei etwa einem Viertel der Patienten erfolgte keine Aufdosierung des AChEI auf die therapeutisch wirksame Zieldosis. Die unerwünschten AChEI-Wirkungen waren mehrheitlich vorübergehend; in 13% der Fälle wurde die AChEI-Einnahme kurzzeitig ausgesetzt oder der AChEI gewechselt. Zwischenereignisse kamen relativ selten vor, am häufigsten waren noch kurzzeitige Krankenhausaufenthalte ungefähr bei jedem vierten Fall (vgl. 6.2.1 Merkmale der AChEI-Erstmedikation).

7.1.2.1 Zusammenfassung der Veränderungen der Gesamtgruppe

Die neuropsychologischen Leistungen der DAT-Gesamtgruppe unter 16-wöchiger AChEI-Medikation waren weitgehend konstant. Einzig signifikant und in der Größe eines mittleren, klinisch relevanten Effekts verschlechtert war die verbale KZG-Leistung. Im Trend im Rahmen eines mittleren, klinisch relevanten Effekts verbessert war die Sorgfaltsleistung der Reiz-Reaktions-Selektion. Im Trend in der Größe eines kleinen Effekts gebessert war die verbale Lernleistung (vgl. 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe).

7.1.2.2 Veränderungen der beeinträchtigten und unauffälligen Patienten

Beim Vergleich von Patienten mit zur Erstuntersuchung unauffälligen bzw. beeinträchtigten neuropsychologischen Leistungen (s. 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten) zeigten sich akzentuiertere Veränderungen v. a. bei den im jeweiligen neuropsychologischen Verfahren zum ersten Messzeitpunkt beeinträchtigten DAT-Patienten. Statistische Regression zur Mitte war in den meisten Fällen jedoch nicht auszuschließen. Signifikante oder im Trend signifikante Gruppenunterschiede waren jeweils zugunsten der beeinträchtigten Patienten für Benennen, Lesen, Zeichnen einer Uhr, Praxie, Reiz-Reaktions-Selektion, verbales und nonverbales KZG und AG, nonverbale Rekognition, Wortflüssigkeit, verbale Konzeptbildung und Planungsleistung zu objektivieren (s. 6.2.2.2.3 Unterschiede von Veränderungen in unauffälligen und beeinträchtigten Leistungen).

Mittelgroße, statistisch nicht signifikante, aber klinisch relevante Effekte in Richtung einer Leistungszunahme über den Zeitraum der AChEI-Erstmedikation waren bei zur Erstuntersuchung im jeweiligen Verfahren beeinträchtigten DAT-Patienten in Leseprüfung, ideatorischer Praxie, verbaler Konzeptbildung und Planung zu beobachten. Große, klinisch und statistisch signifikante Effekte ergaben sich für Verbesserungen in Reiz-Reaktions-Selektion und formallexikalischer Flüssigkeit sowie in der nicht statistisch signifikanten figuralen Umstellungsfähigkeit (s. 6.2.2.2.1 Größe der Veränderungen bei zur BL beeinträchtigten Leistungen).

Für die zur Erstuntersuchung im jeweiligen neuropsychologischen Verfahren unauffälligen DAT-Patienten zeigten sich nur mittlere klinisch relevante, statistisch nicht signifikante Effekte hinsichtlich einer Leistungsverschlechterung in Schreiben, visueller Perzeption, Visuokonstruktion, Praxie, verbalem AG, verbaler Lernleistung und autobiografischem Altgedächtnis. Große, klinisch relevante, aber statistisch nicht signifikante Verschlechterungen waren in Konfrontationsbenennen, Wahl-Reaktionszeiten sowie in – außer der verbalen Rekognition – statistisch signifikanten nonverbalen und verbalen KZG- und Rekognitions-Leistungen zu beobachten (vgl. 6.2.2.2.2 Größe der Veränderungen bei zur BL unauffälligen Patienten).

7.1.2.3 Veränderungen der leicht und mittelschwer dementen Patienten

Mittels Erstuntersuchungs-Wert des CDR wurden 36 Patienten als leicht und 19 Patienten als mittelgradig dement klassifiziert (vgl. 6.2.2.3 Veränderungen bei leicht- vs. mittelgradigem Demenzstadium). Signifikante Gruppenunterschiede zwischen leicht- und mittelgradiger DAT unter AChEI-Medikation waren allein im verbalen Lernen zugunsten der Gruppe mit mittelgradiger DAT zu beobachten. Ein Trend zu Gruppenunterschieden ergab sich für Veränderungen in autobiografischen Altgedächtnisleistungen zugunsten der Gruppe mit leichtgradiger DAT (vgl. 6.2.2.3.3 Unterschiede in neuropsychologischen Veränderungen je nach Demenzschwere).

Für die mittelschwere DAT-Gruppe waren Veränderungen in der mittleren verbalen Lernleistung signifikant in der Höhe eines großen, klinisch relevanten Effekts verbessert. Veränderungen im autobiografischen Altgedächtnis waren signifikant in der Höhe eines großen, klinisch relevanten Effekts verschlechtert. Ebenfalls klinisch relevante, statistisch nicht signifikante Effekte zeigten sich für Verbesserungen in nonverbalen Konzeptbildungsleistungen im Rahmen eines großen Effekts sowie für Verbesserungen in verbalen Konzeptbildungs- und phonematischen Flüssigkeitsleistungen in der Höhe eines mittelgroßen Effekts (s. 6.2.2.3.2 Neuropsychologische Veränderungen bei mittelgradig beeinträchtigten Patienten).

Für die leichtgradig beeinträchtigte DAT-Gruppe ergab sich nur ein Trend hinsichtlich einer Verbesserung in der Reiz-Reaktions-Selektion i. S. eines mittelgroßen, statistisch und klinisch signifikanten Effekts unter AChEI-Medikation. Mittelgroße, klinisch aber nicht statistisch signifikante Effekte i. S. einer Leistungsverschlechterung waren in verbalen KZG-Leistungen zu beobachten (s. 6.2.2.3.1 Neuropsychologischen Veränderungen bei leichtgradig beeinträchtigten Patienten).

7.1.2.4 Neuropsychologische Effekte der Einnahmezeit und AChEI-Dosis

Bei Prüfung von Assoziationen zwischen der AChEI-Einnahmedauer bzw. –Dosis und neuropsychologischen Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation waren die meisten Korrelationen minimal:

Signifikante positive Korrelationen bestanden zwischen Eindosierungszeit und verbaler Konzeptbildung, so dass bei längerer Eindosierungsdauer größere Leistungszunahmen der verbalen Konzeptbildung zu beobachten waren, jedoch auch signifikante negative Korrelationen für Aufdosierungsdauer und verbale Konzeptbildung. Im Trend signifikante positive Korrelationen wurden zwischen Gesamteinnahmedauer und verbalem Spätabruf sowie figuraler Umstellungsfähigkeit festgestellt: Je länger die Gesamteinnahmezeit der AChEI war, desto größer waren neuropsychologische Leistungszunahmen. Signifikante negative Korrelationen wurden für die Gesamteinnahmezeit und Veränderungen der ideatorischen Praxis objekti-

viert, d. h. je länger die AChEI-Gesamteinnahmezeit war, desto geringer war die Leistungszunahme in der ideatorischen Praxis und umgekehrt (vgl. 6.2.2.4.1 Assoziationen neuropsychologischer Veränderungen und Einnahmedauer).

Die AChEI-Dosis war mit neuropsychologischen Veränderungen nur bezüglich der verbalen Konzeptbildung signifikant negativ korreliert in dem Sinne, dass eine größere Medikamentendosis mit geringeren Leistungszunahmen in der verbalen Konzeptbildung einher ging und vice versa (s. 6.2.2.4.2 Assoziationen neuropsychologischer Veränderungen und Medikamentendosis).

7.1.2.5 Fremdanamnestisch geschilderte Veränderungen

Die a posteriori durchgeführte Inhaltsanalyse fremdanamnestischer Angaben zu kognitiven und nicht-kognitiven Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation bestätigte die Ergebnisse neuropsychologischer Veränderungen: Meist wurden unveränderte kognitive und nicht-kognitive Funktionen der Patienten beschrieben. Während bei kognitiven Veränderungen beinahe gleich häufig eine Verschlechterung und Verbesserung von Gedächtnisleistungen berichtet wurde, wurden bei den nicht-kognitiven Veränderungen eher positive Auswirkungen beschrieben, am häufigsten gebesserte Stimmung, mehr Aktivität, Gesprächigkeit, geringere Reizbarkeit und Ängstlichkeit (s. 6.2.2.5 Fremdanamnestisch angegebene Veränderungen).

7.1.3 Zusammenhänge von Veränderungen

Die Ergebnisse der Analyse von Assoziationen zwischen neuropsychologischen und anderen Veränderungen werden im Folgenden zusammengefasst.

7.1.3.1 Zusammenhänge neuropsychologischer und behavioraler Veränderungen

Signifikante negative Korrelationen i. S. einer niedrigeren Zunahme von Verhaltensauffälligkeiten bei höherer Zunahme in bestimmten neuropsychologischen Leistungen und umgekehrt, zeigten sich nur für Veränderungen in verbalen KZG-Leistungen und Veränderungen in Wahnvorstellungen. Im Trend assoziierte negative Korrelationen waren für Veränderungen in Schreibprüfung und Erregung, verbalem AG und Erregung sowie autobiografischem Altgedächtnis und Depressivität vorhanden. Signifikante positive Korrelationen, welche aufgrund der umgekehrten Polung ebenfalls eine niedrigere Zunahme von Verhaltensauffälligkeiten bei höheren neuropsychologischen Leistungszunahmen bedeuteten, wurden für Veränderungen in Einfach-Reaktionszeiten und Depressivität sowie in Einfach-Reaktionszeit-Stabilitäten und Angst gefunden. Im Trend signifikant positive, umgekehrt gepolte Korrelationen waren für Veränderungen in Einfach-Reaktionszeiten und Reizbarkeit sowie in Reaktionszeit-Stabilitäten und Depressivität objektivierbar (s. 6.3.1 Korrelation neuropsychologischer und behavioraler Veränderungen).

Signifikante positive Korrelationen, i. S. einer höheren Zunahme von Verhaltensauffälligkeiten im NPI bei höherer Zunahme in bestimmten neuropsychologischen Leistungen und vice versa, waren nur für Veränderungen in der ideomotorischen Praxis und in der Erregung eruierbar. Positive, im Trend signifikante Korrelationen zeigten sich für Veränderungen in ideatorischer Praxis und Essverhalten sowie autobiografischen Altgedächtnisleistungen und Essverhalten. Negative, im Trend signifikante Korrelationen, welche aufgrund der umgekehrten Polung eine höhere Zunahme von Verhaltensauffälligkeiten bei höheren neuropsychologischen Leistungszunahmen bedeuteten, wurden für Veränderungen in verbaler Rekognition und Erregung sowie figuraler Umstellfähigkeit und Essverhalten gefunden (s. 6.3.1 Korrelation neuropsychologischer und behavioraler Veränderungen).

7.1.3.2 Zusammenhänge neuropsychologischer und Alltags-Veränderungen

Bezüglich ADL-Beeinträchtigungen ergaben sich signifikante negative Korrelationen, welche ein günstiges Ergebnis i. S. von niedrigeren Zunahmen von ADL-Beeinträchtigungen bei höheren neuropsychologischen Leistungsbesserungen unter AChEI-Erstmedikation im BL-FU-Vergleich bedeuteten und umgekehrt, zwischen fremdanamnestisch angegebenen alltagspraktischen Veränderungen und Veränderungen in der mittleren verbalen Lernleistung. Es zeigte sich auch ein Trend zu positiven Korrelationen von Veränderungen in Alltagsleistungen und Einfach-Reaktionszeiten, welcher aufgrund der umgekehrten Polung ebenfalls ein günstiges Ergebnis in Richtung niedrigerer Zuwächse an ADL-Beeinträchtigungen bei höheren neuropsychologischen Leistungsbesserungen und vice versa darstellte (vgl. 6.3.2 Korrelation neuropsychologischer und Alltags-Veränderungen).

7.1.3.3 Zusammenhänge neuropsychologischer und Bezugsperson-Veränderung

In der Belastung der Bezugsperson ergaben sich keine signifikanten oder im Trend korrelierten Veränderungen mit neuropsychologischen Veränderungen unter AChEI-Medikation (s. 6.3.3 Korrelation neuropsychologischer Veränderungen und Veränderungen in der Belastung der Bezugsperson).

7.1.4 Merkmale der Therapieresponse

Bei Einteilung nach a-priori-definierter Therapieresponse fiel auf, dass Responder in Alltagsleistungen jeweils zu Untersuchungsbeginn im Mittel signifikant beeinträchtigt waren als Unveränderte und Nonresponder in Alltagsleistungen. Weiterhin waren Responder in globalen kognitiven Maßen und in der Belastung der Bezugsperson im Trend signifikant beeinträchtigt als jeweils Unveränderte oder Nonresponder (vgl. 6.4.1 Respondereinteilungen).

7.1.4.1 Zusammenfassung der Unterschiede in der Therapieresponse

Für die globale kognitive Therapieresponse zeigten sich nur signifikante Unterschiede bezüglich einer geringeren Anzahl Begleitmedikamente der Nonresponder im Gegensatz zu Unveränderten sowie einer zunehmenden Leistung der Responder in nonverbalen Rekognitionsleistungen bei abnehmenden Leistungen der Nonresponder. Trends zu signifikanten Unterschieden waren hinsichtlich Veränderungen des Sprachverständnisses zugunsten der Responder und Unveränderten, hinsichtlich Veränderungen der Sorgfaltsleistung der Reiz-Reaktions-Selektion zugunsten der Nonresponder sowie hinsichtlich Veränderungen der figuralen Umstellfähigkeit zugunsten der Unveränderten und zu Lasten der Nonresponder zu beobachten (s. 6.4.2.1 Unterschiede der kognitiven Responder und Nonresponder).

Zwischen den behavioralen Therapieresponse-Gruppen ergaben sich unter AChEI-Erstmedikation lediglich signifikante Unterschiede in Veränderungen des semantischen Altgedächtnisses zwischen eher abnehmenden Leistungen der Nonresponder und eher zunehmenden Leistungen der Responder sowie in Veränderungen der Belastung der Bezugsperson, welche bei Nonrespondern zunehmend und bei Respondern abnehmend war. Es zeigte sich ein Trend zu geringerer Schwere kognitiver Defizite bei den Respondern (s. 6.4.2.2 Unterschiede der behavioralen Responder und Nonresponder).

Bei den ADL-Therapieresponse-Gruppen konnten signifikante Unterschiede zwischen Veränderungen in der semantischen Wortflüssigkeit zugunsten der Responder und zu Lasten der Unveränderten, in der mittleren verbalen Lernleistung zugunsten der Responder und zu Lasten der Nonresponder sowie Veränderungen in der Belastung der Bezugsperson zugunsten der Unveränderten und zu Lasten der Nonresponder gefunden werden. Ein Trend zu signifikanten Unterschieden zeigte sich in Einfach-Reaktionszeiten zu Lasten der Nonresponder (s. 6.4.2.3 Unterschiede der Responder und Nonresponder in Alltagsleistungen).

Für die Therapieresponse in der Belastung der Bezugsperson ergaben sich nur signifikante Gruppenunterschiede in Veränderungen von Verhaltensauffälligkeiten, welche bei Respondern abnehmend und bei Nonrespondern zunehmend waren (vgl. 6.4.2.4 Unterschiede der Responder in der Belastung der Bezugsperson).

7.1.4.2 Zusammenfassung der Prädiktion der Therapieresponse

Die kognitive, behaviorale, alltagspraktische Therapieresponse und die Therapieresponse in der Belastung der Bezugsperson anhand der a-priori-festgelegten Gruppeneinteilungen (vgl. 6.4.1 Respondereinteilungen) konnten nicht mittels demografischer, klinischer, die AChEI-Medikation betreffende, neuropsychologischer, behavioraler und alltagsrelevanter Merkmale prädiziert werden (vgl. 6.4.3 Prädiktoren der AChEI-Therapieresponse).

Für die zusätzlich analysierten Prä-Posttest-Differenzen in den mindestens um einen mittleren Effekt veränderten neuropsychologischen Variablen zeigten sich signifikante Prädiktoren für BL-FU-Differenzen der Reiz-Reaktions-Sorgfaltsleistung und des verbalen KZG:

Veränderungen in der Sorgfaltsleistung der Reiz-Reaktions-Selektionen wurden durch den Ausgangswert der Reiz-Reaktions-Sorgfaltsleistung zur Erstuntersuchung unter Aufklärung von zwei Dritteln Varianz prädiziert. Außerdem prädizierten Veränderungen in semantischem Wissen und in ideatorischer Praxis die Veränderungen der Reiz-Reaktions-Sorgfaltsleistung und klärten über die Hälfte Varianz auf (vgl. 6.4.3.5 Prädiktoren für Veränderungen der Reiz-Reaktions-Selektion).

Veränderungen im verbalen KZG wurden ebenfalls durch den entsprechenden Erstuntersuchungs-Wert prädiziert; die Varianzaufklärung war mit ca. einem Viertel gering. Weiterhin prädizierten Veränderungen im verbalen Lernen Veränderungen des verbalen KZG unter AChEI-Medikation, erklärten aber nur ein Drittel Varianz (s. 6.4.3.6 Prädiktoren für Veränderungen des verbalen KZG).

7.2 Einordnung der Ergebnisse in den Forschungsstand

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sollen nun in der Reihenfolge der Fragestellungen hinsichtlich methodischer und inhaltlicher Stärken und Schwächen diskutiert werden. Dazu werden nach einer kritischen Würdigung der methodischen Einschränkungen der Dissertation und der Besonderheiten der Patientengruppe (Abschnitt 7.2.1) die Fragestellungen hinsichtlich der gewonnenen Ergebnisse erörtert: zunächst bezüglich der Gesamtgruppe (Abschnitt 7.2.2), der beeinträchtigten und unauffälligen Patienten (Abschnitt 7.2.3), der leicht- und mittelgradig dementen Patienten (Abschnitt 7.2.4) sowie der unveränderten neuropsychologischen Leistungen (Abschnitt 7.2.5), dann bezüglich der Assoziationen neuropsychologischer und behavioraler bzw. alltagsrelevanter Merkmale (Abschnitt 7.2.6) sowie schließlich bezüglich der Therapieresponse und ihrer Prädiktoren (Abschnitt 7.2.7).

7.2.1 Methodische Einschränkungen der Dissertation

Die Aussagekraft der gewonnenen Ergebnisse ist aufgrund des realisierten Forschungsdesigns, insbesondere aufgrund der aus ethischen Gründen fehlenden KG und deshalb auch fehlenden Randomisierung und Verblindung, vermindert. Da das Studiendesign jedoch nicht dem bereits gelungenen Wirksamkeitsnachweis der AChEI dienen soll, sondern einer differenzierten Analyse intraindividuelle neuropsychologischer Veränderungen erstmedizierter DAT-Patienten in der klinischen Praxis, wurde eine prospektive Einstichproben-Längsschnitt-

studie mit zwei MZP vor und unter ca. viermonatiger AChEI-Therapie realisiert (vgl. 5.1.1 Studiendesign; 5.1.2 Rationale des Studiendesigns). Angesichts der geringen gefundenen Effekte wäre jedoch im Nachhinein eine KG oder eine mit einer Alternativtherapie behandelte Gruppe von DAT-Patienten sinnvoll gewesen. Insbesondere die weit hinter der geplanten Gruppengröße von 120 zurückbleibende Patientenzahl von 55 AChEI-behandelten Patienten (vgl. 5.2.1 Patientenrekrutierung) mit möglicher oder wahrscheinlicher DAT nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann et al., 1984) hätte jedoch die Auswahl der Analysemethoden und die Aussagekraft der Ergebnisse weiter vermindert.

7.2.1.1 Einschränkungen der internen Validität

Die interne Validität der vorliegenden Studie wurde durch die Erhebung zwischenzeitlicher Ereignisse und die Verwendung placebo- oder unbehandelter „historischer KG“ mit vergleichbarem Demenzschweregrad und BL-FU-Intervall, nichtreaktiver Untersuchungsinstrumente bzw. Parallelversionen zur Vermeidung von Übungseffekten sowie der Einführung eines klinisch relevanten Mindesteffekts nach dem Good-Enough-Prinzip verbessert (vgl. Bortz & Döring, 2006; S. 155, 159f). Dabei wurde darauf geachtet, dass die Auswahl der „historischen KG“ möglichst objektiv und dem Erkrankungsgrad der vorliegenden Patientengruppe angemessen war. Keine Maßnahmen konnten hinsichtlich Regressionseffekten, Selektionseffekten und „experimenteller Mortalität“ getroffen werden (s. 5.1.2.2 Nachteile des gewählten Studiendesigns; 5.1.2.3 Kompensation der Nachteile des Studiendesigns).

Die statistische Regression und Ausgangswertabhängigkeit neuropsychologischer Veränderungen wurde geprüft und konnte für die meisten neuropsychologischen Variablen nicht ausgeschlossen werden (s. 6.2.2.2.4 Einfluss von Regression zur Mitte auf neuropsychologische Veränderungen; 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten). Selektionseffekte bezüglich der Überweisung der DAT-Patienten durch die angeschriebenen Fachärzte, Auswahl von Art und Dosis der AChEI-Medikation waren nicht zu vermeiden, lagen jedoch nicht in der Hand der Untersucherin sondern in der Hand des überweisenden Facharztes (vgl. auch 7.2.1.2 Einschränkungen der externen Validität). Die zwischen 11 und 22 Wochen dauernden AChEI-Einnahmezeiten waren heterogen und z. T. bedingt durch Zwischenereignisse (s. 6.2.1 Merkmale der AChEI-Erstmedikation). Die systematischen Verzerrungen der Untersuchung konnten für AChEI-Dosis, Einnahmedauer und Zwischenereignisse untersucht werden: Es ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge mit neuropsychologischen Veränderungen außer negative Assoziationen von AChEI-Dosis und Veränderungen der verbalen Konzeptbildung sowie von Gesamteinnahmedauer und Veränderungen der ideatorischen Praxis. Im Trend positive Assoziationen zeigten sich zwischen Gesamteinnahmedauer und Veränderungen im verbalem Spätabruf sowie in der figuralen Umstellungsfähigkeit (s. 6.2.2.4 Zeit- und Dosiseffekte der AChEI).

Die „experimentelle Mortalität“, d. h. fehlende FU-Untersuchungen und deshalb Ausschluss der betreffenden Patienten von der weiteren Analyse, war in der vorliegenden Dissertation mit 20% gering (s. 5.2.1 Patientenrekrutierung) und es ergaben sich keine Hinweise auf große Unterschiede zwischen den DAT-Patienten mit und ohne FU-Untersuchung unter AChE-Erstmedikation (vgl. 6.1.2 Demografische und klinische Merkmale der analysierten Patienten). Nur im Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigungen wurde ein Trend zu leichteren Beeinträchtigungen und im semantischen Altgedächtnis zu stärkeren Beeinträchtigungen der DAT-Patienten mit Therapiekontrolle zur Erstuntersuchung errechnet (s. 6.1.2 Demografische und klinische Merkmale der analysierten Patienten; 6.1.3 Neuropsychologische BL-Werte der analysierten Patienten).

7.2.1.2 Einschränkungen der externen Validität

Aufgrund der Wahl einer anfallenden klinischen Patientengruppe aus dem Großraum Magdeburg mit höherem Alter, mehr Begleiterkrankungen und Begleitmedikamenten (s. 5.2.2 Ausschlusskriterien für die Projektanmeldung) ist die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse auf die Population hoch (vgl. 5.1.2 Rationale des Studiendesigns).

Bei genauerer Ansicht der Merkmale der hier untersuchten eher älteren, weiblichen leicht bis mittelschwer beeinträchtigten DAT-Patienten mit durchschnittlich acht Jahren Schulbildung (vgl. 6.1.2 Demografische und klinische Merkmale der analysierten Patienten; 6.1.3 Neuropsychologische BL-Werte der analysierten Patienten) muss die Generalisierbarkeit der erhaltenen Ergebnisse jedoch eingeschränkt werden: Sie gilt nur für DAT-Patienten mit leichter bis beginnender mittelgradiger Demenz und eher geringem Bildungsgrad.

7.2.1.3 Patientenselektion

Dass nur 64% (53 von 115) ambulanten, zur Studie überwiesenen Patienten aus neuropsychologischer Sicht den NINCDS-ADRDA-Diagnosekriterien einer DAT zugeordnet werden konnten (s. 5.2.3 Patientenselektion), ist erstaunlich. Dies schränkte die Power der durchgeführten statistischen Tests ein, so dass auch unter Hinzunahme stationärer DAT-Patienten meist nur große Effekte signifikant werden konnten und die Effektstärken jeweils angegeben werden mussten (vgl. 5.5 Statistische Analysen). Winstein und Kollegen (2007) geben eine Mindestgröße von 40 Patienten an, um Effekte von Donepezil zu zeigen, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die realisierte Gruppengröße vorhandene Effekte entdeckte.

Neben einer möglichen unspezifischen Zuweisungspraxis durch die Fachärzte (s. dazu Wolf et al., 2008) könnten strenge Ein- und Ausschlusskriterien zur kleinen Patientengruppen-Größe beigetragen haben. Andererseits waren die Ausschlusskriterien wenig restriktiv definiert, um die erhaltenen Ergebnisse auf eine möglichst große DAT-Gruppe verallgemeinern

zu können: Beispielsweise wurden nur die wichtigsten Ursachen symptomatischer Demenzen ausgeschlossen. Auch waren Begleitmedikamente bis auf Vormedikation mit AChEI oder NMDA-Rezeptorantagonist erlaubt (s. 5.2.2 Ausschlusskriterien für die Projektanmeldung).

Ein möglicher weiterer Unterschied zu anderen AChEI-Studien war, dass auch Patienten mit Mischdemenz aus DAT und VD (meist Patienten mit möglicher DAT) eingeschlossen wurden und so die Ergebnisse veränderten. Bisher fehlen jedoch Studien, welche aufgrund deutlicher gefundener Unterschiede eine Trennung dieser beiden Patientengruppen nahe legen: Es wurden nur ein jüngeres Alter und ein geringerer Bildungsgrad bei wahrscheinlicher im Vergleich zu möglicher DAT gefunden, jedoch weder Unterschiede in weiteren demografischen oder kognitiven Merkmalen noch in Demenzschwere, Progredienz-, Heimeinweisungs- und Mortalitätsraten (Villareal, Grant, Miller, Storandt, McKeel & Morris, 2003). Auch trug in einer dreijährigen Untersuchung an leichtgradig dementen DAT-Patienten das Vorhandensein von für Mischdemenz typischen kardiovaskulären Risikofaktoren (z. B. Myokardinfarkt, Herzerkrankungen, Schlaganfall, arterielle Hypertension; Diabetes Mellitus; Rauchen) nicht signifikant zur kognitiven Progredienz bei (Bhargava, Weiner, Hynan, Diaz-Arrastia & Liptin, 2006).

Letzlich ist auch nicht ausgeschlossen, dass die bisher anhand klinischer Diagnosekriterien geschätzten Prävalenz- und Inzidenzraten der DAT das wahre Aufkommen überschätzen (s. 3.1.1 Epidemiologie der DAT). Dafür spricht eine Studie von Ross, Sha, Prodan und Monnot (2006), welche sinkende Zahlen von DAT-Diagnosen seit dem Jahr 2001 bei steigender Zahl anderer Demenzdiagnosen feststellte. Die hier gewählten NINCDS-ADRDA-Diagnosekriterien (McKhann et al., 1984) entsprachen zwar dem Standard der meisten AChEI- oder DAT-Studien (vgl. 3.2.3 Wirksamkeitsnachweise der AChEI), so dass von einer vergleichbaren Zahl Fehldiagnosen aufgrund fehlender pathologischer Untersuchungen ausgegangen werden kann. Denkbar wäre jedoch, dass die zusätzlich verwendeten Diagnosekriterien zum Ausschluss von FTLD (Neary et al., 1998) und VD (Hachinski et al., 2006) einen übermäßigen, in den anderen Studien nicht erfolgten Ausschluss von Patienten bedingt hat (vgl. 5.3.2 Demenzabklärung in der Sektion Neuropsychologie). Auch Ross et al. (2006) vermuten verbesserte differenzialdiagnostische Methoden als Grund der veränderten Diagnoseraten. Beim Vergleich der hier angefallenen Gruppe mit epidemiologischen Merkmalen von DAT-Patienten wurden allerdings keine Unterschiede in Geschlecht und Alter gefunden (vgl. 6.1.2 Demografische und klinische Merkmale der analysierten Patienten; 3.1.1.1 Prävalenz).

7.2.2 Diskussion neuropsychologischer Veränderungen der Gesamtgruppe

Ähnlich anderer naturalistischer Studien (z. B. Courtney et al., 2004) fand die vorliegende Dissertation wenig klinisch relevante neuropsychologische Veränderungen von AChEI bei

leicht- bis mittelgradiger möglicher oder wahrscheinlicher DAT unter ca. viermonatiger Erstmedikation, welche hier als mindestens mittelgroße Effekte (Cohen, 1994) operationalisiert wurden. Dabei wurden *erstmalig* alle für DAT relevanten neuropsychologischen Defizite, auch sprachassoziierte und praktische Störungen, in einer extensiven neuropsychologischen Testbatterie erfasst:

Für die DAT-Gesamtgruppe waren unter AChEI-Erstmedikation jedoch nur Verbesserungen der Reiz-Reaktions-Selektion klinisch relevant. Das verbale KZG zeigte auch unter AChEI-Medikation statistisch und klinisch signifikante Verschlechterungen. Im Neugedächtnis war ein Trend zu gebesserten verbalen Lernleistungen zu beobachten; der Effekt war jedoch klein und deshalb klinisch nicht relevant (s. dazu 7.2.4.1 Veränderungen bei mittelgradiger Demenz im Vergleich zur Literatur). Die meisten der Vielzahl erhobener neuropsychologischer Parameter waren unter AChEI-Medikation unverändert (vgl. 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe).

Auch Assoziationen mit AChEI-Dosis und -Einnahmedauer ergaben wenig Hinweise auf mögliche, von der Dosis oder Einnahmedauer abhängige AChEI-Effekte: Einzig Veränderungen in der verbalen Konzeptbildung und AChEI-Dosis bzw. -Einnahmedauer sowie Veränderungen in der ideatorischen Praxis und Einnahmedauer waren signifikant, Veränderungen im verbalen Spätabruf bzw. in figuraler Umstellungsfähigkeit und AChEI-Gesamteinnahmedauer im Trend signifikant korreliert (vgl. 6.2.2.4 Zeit- und Dosiseffekte der AChEI).

Ein- und Aufdosierungszeit korrelierten meist jeweils in entgegengesetzter Richtung mit neuropsychologischen Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation, wobei die Korrelationsrichtung der Eindosierungszeit häufiger mit der Korrelationsrichtung der Gesamtdosierungszeit übereinstimmte als die Aufdosierungszeit (s. 6.2.2.4.1 Assoziationen neuropsychologischer Veränderungen und Einnahmedauer). Dies kann damit erklärt werden, dass ca. ein Viertel der Patienten nicht auf die therapeutisch wirksame AChEI-Dosis aufdosiert wurden (vgl. 6.2.2.1 Merkmale der AChEI-Erstmedikation). Es hatte sogar den Anschein, dass die Aufdosierung auf AChEI-Zieldosis eher mit neuropsychologischen Leistungsabnahmen als –zunahmen korrelierte. Dies konnte nicht auf die Patienten mit leichtgradiger DAT zurückgeführt werden, welche meist Leistungsabnahmen zeigten, da sie nicht häufiger als die mittelgradig dementen Patienten die AChEI-Minimaldosis erhielten (s. 6.2.2.3 Veränderungen bei leicht- vs. mittelgradigem Demenzstadium; 6.2.2.4 Zeit- und Dosiseffekte der AChEI). Wahrscheinlich sind die negativen Korrelationen auf die allgemeine Krankheitsprogression zurückzuführen, so dass bei kürzerer Einnahmedauer wegen der bis dato geringeren Progredienz neuropsychologischer Leistungen positivere Veränderungen beobachtet werden können als bei längerer Einnahmedauer und höherer Medikamentendosis. Dies hatte jedoch nur bei der verbalen Konzeptbildung einen Einfluss in genügender Größe (vgl. 6.4.2 Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern; 6.4.3 Prädiktoren der AChEI-Therapieresponse).

7.2.2.1 Diskussion der Verschlechterungen im verbalen Kurzzeitgedächtnis

Die klinisch und statistisch signifikanten, mittelgradigen Verschlechterungen der DAT-Gesamtgruppe in verbalen KZG-Leistungen waren auf die zur BL-Untersuchung im verbalen KZG überwiegend unauffälligen bzw. auf die insgesamt leichtgradig dementen DAT-Patienten zurückzuführen. Der Unterschied der Veränderungen zwischen im verbalen KZG unauffälligen und beeinträchtigten Patienten war statistisch signifikant. Regressionseffekte konnten jedoch nicht ausgeschlossen werden (vgl. 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe; 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten; 6.2.2.3 Veränderungen bei leicht- vs. mittelgradigem Demenzstadium).

Die hier beobachtbare Verschlechterung im verbalen KZG ging über die gefundenen Leistungsveränderungen placebobehandelter „historischer KG“ mit leicht- bis mittelgradiger DAT, welche über drei bzw. sechs Monate konstant waren, hinaus. Allerdings waren die Ausgangswerte der hier untersuchten DAT-Gruppe höher als die der drei Monate behandelten Placebo-Gruppe von Piccinin et al. (1990; vgl. 5.4.1.6.1 KZG-Leistungen). Mit einer Rivastigmin-Studie (Agid et al., 1998) war die vorliegende Untersuchung wegen der verwendeten Tests nicht vergleichbar: Agid und Mitarbeiter benutzten statt der Zahlen- bzw. Blockspanne den DSST, welcher die Menge der Zeichen misst, die ein Proband in einer bestimmten Zeit durch andere definierte Zeichen ersetzen kann (s. 3.2.3.3.2 Beobachtungsstudien bei Rivastigmin). Jedoch entsprachen die Verschlechterungen des KZG in etwa einer Donepezil-Studie von Ueki et al. (2004), in der über zehn Monate Leistungen in der Zahlenspanne bei Donepezil- und Placebo-Gruppe in ähnlichem Ausmaß abnahmen; Ueki et al. (2004) machten zu Ausgangswerten jedoch keine Angaben (vgl. 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe; 3.2.3.3 Rivastigmin).

Wahrscheinlich waren die Erstuntersuchungswerte in der vorliegenden Dissertation deshalb höher, weil fast zwei Drittel der hier untersuchten DAT-Patienten leicht dement war (s. 6.1.2 Demografische und klinische Merkmale der analysierten Patienten; 6.2.2.3 Veränderungen bei leicht- versus mittelgradigem Demenzstadium). Andererseits wurde in einer anderen, einjährigen Studie unbehandelter leichtgradiger DAT der geringste kognitive Abbau im verbal-auditorischen KZG festgestellt (Botwinick et al., 1986). Insgesamt muss also davon ausgegangen werden, dass die natürliche Abnahme verbaler KZG-Leistungen über die Zeit bzw. natürliche Leistungsschwankungen hier nicht durch AChEI-Gabe modifiziert wurden (s. auch 7.2.2.3 Neurochemische und –anatomische Grundlagen der Veränderungen).

7.2.2.2 Diskussion der Verbesserungen in der Reiz-Reaktions-Sorgfaltsleistung

Die mittelgroßen klinisch, aber nicht statistisch signifikant gebesserten Sorgfaltsleistungen waren auf die im Trend gebesserten Leistungen bei den zur BL in der Reiz-Reaktions-Selekt-

tion beeinträchtigten, insbesondere leicht dementen DAT-Patienten, zurückzuführen. Allerdings war die Aufgabe nur für 60% der Patienten durchführbar und die darin beeinträchtigte Gruppe mit sieben Patienten sehr klein (vgl. 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe; 6.2.2.2 Unterschiede von Veränderungen in unauffälligen und beeinträchtigten Leistungen; 6.2.2.3 Veränderungen bei leicht- vs. mittelgradigem Demenzstadium). Lerneffekte als Ursache der Verbesserungen konnten ausgeschlossen werden (Zimmermann & Fimm, 2002; s. 5.4.1.5.2 Wahlreaktionen), aber nicht Regression zur Mitte (vgl. 6.2.2.2 Unterschiede von Veränderungen in unauffälligen und beeinträchtigten Leistungen). Die Abnahme der Fehlerzahl war außerdem mit durchschnittlich 1.30 Fehlern gering und überschritt nicht die kritische Differenz von 3.45 (Zimmermann & Fimm, 2002; s. 5.4.1.5.2 Wahlreaktionen).

Die hier festgestellte tendenzielle Besserung der Reiz-Reaktions-Sorgfaltsleistung entsprach in etwa einer Open-Label-Studie mit zwölfwöchiger Galantamin-Therapie bei leicht- bis mittelgradiger DAT, welche aufgrund der mehrere hundert Patienten umfassenden Gruppe statistisch signifikant wurde, obwohl die richtigen Antworten nur im Mittel 1% zunahmen (Vellas et al., 2005; s. 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe; 5.4.1.5.1 Wahlreaktionen). Insgesamt waren die Besserungen der Sorgfaltsleistung der Reiz-Reaktions-Selektion hier und in jener Studie äquivalent, konnten jedoch aufgrund möglicher Regressionseffekte nicht eindeutig AChEI-Wirkungen zugeordnet werden (vgl. 6.2.2.2 Unterschiede von Veränderungen in unauffälligen und beeinträchtigten Leistungen; s. dazu auch 7.2.2.3 Neurochemische und –anatomische Grundlagen der Veränderungen).

Anders als erwartet zeigten die DAT-Patienten unter AChEI-Erstmedikation keine Besserungen in den Reaktionszeiten der Reiz-Reaktions-Selektion wie in anderen Studien (Caramelli et al., 2004; Gorus et al., 2007; Vellas et al., 2005; s. 3.2.3.2.2 Beobachtungsstudien bei Galantamin) oder in anderen basalen Aufmerksamkeitsfunktionen (z. B. Caramelli et al., 2004; Gorus et al., 2007; Winstein et al., 2007; s. 3.2.3.1.2 Beobachtungsstudien bei Donepezil; vgl. auch 7.2.3.3 Im Vergleich zur Literatur unterlegene Veränderungen). Die fehlenden Besserungen in Reaktionszeiten waren nicht auf die zusätzlich eingeschlossenen Patienten mit Mischdemenz aus DAT und VD zurückzuführen (vgl. 5.3.2 Demenzabklärung in der Sektion Neuropsychologie), welche frühzeitig im Krankheitsverlauf psychomotorische Verlangsamung und / oder Aufmerksamkeitsdefizite aufweisen und hier als mögliche DAT eingeordnet wurden (vgl. Diehl & Kurz, 2002; Looi & Sachdev, 1999): In der Therapieresponse der Reiz-Reaktions-Selektion zeigten sich nämlich bezüglich der Diagnose einer möglichen und wahrscheinlichen DAT oder vaskulärer Faktoren keine signifikanten Unterschiede (s. 6.4.3.5 Prädiktoren für Veränderungen der Reiz-Reaktions-Selektion). Auch in der aktuellen Forschung wird ein Profit bei VD und Mischdemenz (DAT & VD) unter Galantamin-Gabe berichtet (Erkinjuntti et al., 2002a, 2003a, 2008; vgl. 3.2.3.2.2 Beobachtungsstudien bei Galantamin).

7.2.2.3 Neurochemische und –anatomische Grundlagen der Veränderungen

Das in der vorliegenden Dissertation für die Gesamtgruppe der DAT-Patienten unter AChEI-Medikation beobachtete Muster einer Verbesserung in der Sorgfaltsleistung der Wahlreaktion als selektive Aufmerksamkeitsleistung bei gleichzeitiger Verschlechterung des verbalen KZG als Aufmerksamkeits- und Immediatgedächtnisleistung wurde in einer anderen AChEI-Studie ebenfalls beobachtet: Lawrence und Sahakian (1995) fanden in einer eigenen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Crossover-Studie mit 13-wöchiger Gabe von Tacrin bei Patienten mit leicht- bis mittelgradiger wahrscheinlicher DAT in einer computerisierten neuropsychologischen Testbatterie einen KZG-Test (*delayed-matching-to-sample*) nicht sensitiv, aber ein visuelles Wahl-Reaktionszeit-Verfahren hinsichtlich der Reaktionszeit und der Richtigkeit der Reaktionen sensitiv für die Tacrin-Gabe. Die Autoren interpretierten dieses Muster als Wirksamkeit von Tacrin auf das cholinerge basale Frontallappen-System. Die Afferenzen dieses cholinergen Systems ziehen im Tiermodell vom Nucleus Basalis Meynert zum präfrontalen Kortex (vgl. Sirviö, 1999).

Die Wichtigkeit des basalen Frontallappens für die kognitiven Defizite bei DAT basierend auf der cholinergen Hypothese (Davies & Maloney, 1978) wurde im Tiermodell vielfach belegt (z. B. Auld et al., 2002; Everitt & Robbins, 1997; Robbins et al., 1997; vgl. Überblick von Sirviö, 1999). Voytko, Olton, Richardson, Gorman, Tobin und Price (1994) fanden beispielsweise, dass im Tiermodell die Störung des ACh-Systems durch Läsionen des basalen Vorderhirns Aufmerksamkeits- aber nicht Lern- und Gedächtnisprozesse stört. Es wird angenommen, dass das Muster des Synapsenverlusts – wie bereits beschrieben – bei DAT u. a. zur Diskonnektion von basalem Vorderhirn, präfrontalen und parietalen Arealen führt (Bartzokis et al., 2006; Braak et al., 2000; Meguro et al., 1999; Millien et al., 2002; vgl. 3.1.2.2 Neuropathologie; 3.1.2.3 Störung der Neurotransmission).

Die Annahme von Lawrence und Sahakian (1995; s. voriger Absatz) erscheint nicht nur aufgrund von Tiermodellen sinnvoll, da in funktionell-bildgebenden Verfahren an gesunden Probanden das verbal-auditorische KZG mit Regionen des (linken) posterioren Parietallappens in Verbindung gebracht wird (Fletcher & Henson, 2001; Smith, Jonides, Marshuetz & Koeppe, 1998), während selektive Aufmerksamkeitsfunktionen zusätzlich in anterioren medialen Arealen und den Basalganglien bzw. die Inhibition von Reaktionstendenzen bei Go-Nogo-Aufgaben im rechten präfrontalen Kortex verortet werden (Konishi, Nakajima, Uchida, Kikyo, Kameyama & Miyashita, 1999).

Bei DAT-Patienten existiert in Konkordanz mit den gerade referierten Studienergebnissen ein verringerter Glucose-Metabolismus im temporo-parietalen Kortex (Friedland, Budinger, Koss & Ober, 1985; Ouchi, Nobezawa, Okada, Yoshikawa, Futatsubashi & Kaneko, 1998), was Friedland et al. (1985) als Ausdruck einer frühen selektiven Beeinträchtigung des posterioren Nucleus Basalis Meynert interpretierten. Unter AChEI-Gabe wurde bei DAT-Patienten im

Frontallappen die ausgeprägteste AChE-Inhibition (Kaasinen, Nagren, Järvenpää, Roivainen, Yu, Oikonen, Kurki & Rinne, 2002), aber auch im Vergleich zu unbehandelter DAT ein signifikant erhöhter Blutfluss (Staff et al. 2000) gefunden (vgl. 3.2.3.1 Donepezil). In der Studie von Almkvist und Kollegen (2004) korrelierten unter AChEI-Medikation AChE-Level im Plasma signifikant mit Aufmerksamkeitsleistungen (vgl. 3.2.3.3.2 Beobachtungsstudien bei Rivastigmin). Bentley, Driver und Dolan (2008) gelang es mittels funktioneller Bildgebung unter AChEI-Gabe, eine Verbindung zwischen neuropsychologischen und funktionell-neuroanatomischen Veränderungen bei DAT herzustellen: Nach intravenöser Gabe von Physostigmin im Vergleich zu Placebo an 16 leichtgradig demente DAT-Patienten und 17 altergematchte Kontrollen profitierten DAT-Patienten bei Physostigmin-Gabe insbesondere in der Reaktionszeit, was mit rechts-parietalen und präfrontalen kortikalen sowie extrastriären Regionen korrespondierte; die Autoren schließen, dass eine reduzierte cholinerge Modulation von visuellen und fronto-parietalen Kortizes einen Faktor bei den visuellen Aufmerksamkeitsdefiziten der DAT darstellt.

Die erörterte Annahme der Wirksamkeit von AChEI auf selektive Aufmerksamkeitsfunktionen bei fehlender Wirksamkeit auf KZG-Funktionen als Hinweis auf eine Wirkung auf das basale cholinerge Frontallappen-System wird also zusammenfassend durch die vorliegende Dissertation – unter Vorbehalt der erwähnten methodischen Einschränkungen – bedingt gestützt.

7.2.3 Diskussion der Veränderungen beeinträchtigter versus unbeeinträchtigter Leistungen

Aufgrund der Ausgangswertabhängigkeit waren die restlichen neuropsychologischen Prä-Posttest-Veränderungen bei Berücksichtigung der Aufteilung nach in der jeweiligen Leistung zur Erstuntersuchung unauffälligen und beeinträchtigten Patienten unter AChEI-Erstmedikation akzentuierter als bei alleiniger Analyse der Gesamtgruppe. Dabei besserten sich neuropsychologische Leistungen von im jeweiligen Verfahren zur Erstuntersuchung beeinträchtigten DAT-Patienten meist, während sich Leistungen von im jeweiligen Verfahren zum ersten Messzeitpunkt unauffälligen DAT-Patienten überwiegend verschlechterten (s. 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten).

Allerdings waren die meisten Effekte unter AChEI-Medikation in neuropsychologischen Leistungen weiterhin zu vernachlässigen oder klein. Für sämtliche mittleren und großen Effekte in neuropsychologischen Veränderungen der beeinträchtigten Patienten konnten statistische Regressionseffekte *nicht* ausgeschlossen werden. Auch für die zur BL im jeweiligen neuropsychologischen Verfahren unauffälligen DAT-Patienten waren nur für Leistungsverschlechterungen in Schreiben, visueller Perzeption, ideomotorischer Praxis, verbalem Lernen, auto-

biografischem Altgedächtnis, Wahl-Reaktionszeiten, verbalem und visuellem KZG sowie verbalen Rekognitionsleistungen Regressionseffekte auszuschließen (s. 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten).

Die deutlichsten Veränderungen in der Reiz-Reaktions-Selektion und im verbalen KZG sind schon in den vorigen Unterabschnitten für die Gesamtgruppe diskutiert worden. Für die bei zur BL jeweils beeinträchtigten DAT-Patienten unter AChEI-Medikation zunehmenden Leistungen der Leseprüfung, ideatorischen Praxie und figuralen Umstellungsfähigkeit konnten keine vergleichbaren „historischen KG“ gefunden werden; Regression zur Mitte konnte jedoch in keinem Fall als Grundlage der Verbesserungen ausgeschlossen werden (s. voriger Abschnitt). Die bei den zur BL jeweils unauffälligen Patienten abnehmenden Leistungen der Schreibprüfung, visuellen Perzeption, Visuokonstruktion, ideatorischen Praxie, des nonverbalen KZG und autobiografischen Altgedächtnisses waren ebenfalls nicht mit „historischen KG“ vergleichbar; statistische Regression war nur bei ideatorischer Praxie und nonverbalem KZG ein möglicher Effekt der Leistungsverschlechterung (vgl. voriger Abschnitt). Die übrigen neuropsychologischen Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation, welche bei im jeweiligen Verfahren zur BL beeinträchtigten oder unauffälligen DAT-Patienten akzentuierter waren, werden im Folgenden erörtert (s. 5.4 Eingesetzte Messinstrumente; 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten).

7.2.3.1 Im Vergleich zur Literatur eher überlegene Veränderungen

Die in der vorliegenden Untersuchung in zu vernachlässigendem Ausmaß abnehmenden *ideomotorisch-praktischen Leistungen*, welche v. a. auf nicht signifikante Leistungsverschlechterungen der unauffälligen Patienten zurückgingen, waren einer „historischen KG“ mit unbehandelter leichtgradiger DAT, bei der die ideomotorische Praxie über ca. sechs Monate signifikant abnahm, eher überlegen (Della-Sala et al, 1987; s. 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten; 5.4.1.4.1 Ideomotorische und bukkofaziale Praxie). Regression zur Mitte konnte als Ursache des Effekts ausgeschlossen werden, so dass die beobachteten Veränderungen in der ideomotorischen Praxie bei den unauffälligen Patienten am ehesten auf Medikamenteneffekte zurückzuführen waren.

Obwohl Regression zur Mitte nicht ausgeschlossen werden konnte, erschienen die Verbesserungen in der *phonematischen Flüssigkeit*, welche auf signifikante große Besserungen in den zur BL dort beeinträchtigten DAT-Patienten zurückzuführen waren, Studien zu placebo-behandelten leicht- bis mittelgradigen DAT-Patienten über sechs Monate, welche dort eher konstant waren oder abnahmen, ebenfalls eher überlegen (Freedman et al., 1998; Sano et al. 1992; vgl. 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten; 5.4.1.8.1 Spontane kognitive Flexibilität).

Die Verbesserungen in der *verbalen Konzeptbildung*, welche auf den großen, aber nicht signifikanten Effekt der zur BL in der verbalen Konzeptbildung beeinträchtigten Patienten zurückgeführt werden konnte, waren Studien zu placebobehandelten leicht- bis mittelgradigen DAT-Patienten über zehn Monate, welche dort konstant waren, auch überlegen und entsprachen in etwa Donepezil-behandelten DAT-Patienten nach zehn Monaten (Ueki et al., 2004; vgl. 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten; 5.4.1.8.3 Konzeptbildung). Allerdings war Regression zur Mitte nicht auszuschließen und die verbale Konzeptbildung zur Erstuntersuchung im Mittel unauffällig (vgl. 6.1.3 Neuropsychologische BL-Werte der analysierten Patienten), insofern betrafen die Besserungen nur eine Minderheit. Gegen Medikamenten- und eher für Regressionseffekte sprachen auch die signifikanten Korrelationen mit der AChEI-Einnahmedauer und –Dosis, da bei längerer Ein- und kürzerer Aufdosierungszeit sowie bei niedrigerer Dosis des AChEI größere Leistungszunahmen in der verbalen Konzeptbildung beobachtet wurden (s. 6.2.2.4 Zeit- und Dosiseffekte der AChEI).

7.2.3.2 Im Vergleich zur Literatur eher äquivalente Veränderungen

Große, klinisch und statistisch signifikante Verschlechterungen waren für die zur Erstuntersuchung in der *verbalen Rekognition* unauffälligen Patienten in derselben zu beobachten (vgl. 6.2.2.2.2 Größe der Veränderungen bei zur BL unauffälligen Patienten). Die Veränderungen in verbalen Rekognitionsleistungen waren denen von Open-Label-Studien vergleichbar, wo diese unter drei- bis viermonatiger AChEI-Gabe ohne Angaben zur intraindividuellen Signifikanz abnahmen (Almkvist et al., 2004; Caramelli et al., 2004; vgl. 5.4.1.6.3 Neugedächtnisleistungen; 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten; 3.2.3 Wirksamkeitsnachweise der AChEI).

Die eher konstanten Leistungen in der verbalen Rekognition unter AChEI-Erstmedikation, welche bei Aufteilung nach zur BL unauffälligen und beeinträchtigten Leistungen akzentuierter waren, waren nicht durch statistische Regression bedingt (vgl. 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten). Da Übungseffekte durch die Verwendung von Parallelversionen unwahrscheinlich waren (s. 5 Methoden), waren die Besserungen der verbalen Rekognition somit am ehesten auf Medikamenteneffekte zurückzuführen.

7.2.3.3 Im Vergleich zur Literatur eher unterlegene Veränderungen

Mittlere bzw. statistisch nicht signifikante große Leistungsabnahmen im Konfrontationsbenennen traten bei den im *Benennen* zur Erstuntersuchung beeinträchtigten bzw. unauffälligen Patienten unter AChEI-Erstmedikation auf; zur BL im Benennen beeinträchtigte DAT-Patienten zeigten signifikant kleinere Leistungsabnahmen als zur BL unauffällige Patienten. Regression zur Mitte als Ursache des Effekts konnte wiederum nicht ausgeschlossen werden.

Die hier erzielten Veränderungen waren den Ergebnissen einer kleinen „historischen KG“ über sechs Monate placebobehandelter leicht- bis mittelgradiger DAT-Patienten ohne zusätzliche vaskuläre Faktoren, welche nur tendenzielle Abnahmen des Benennens zeigten (Freedman et al., 1998), eher unterlegen. Unter sechsmonatiger Donepezil-Behandlung wurden bei leicht dementen DAT-Patienten mit zusätzlichen vaskulären Läsionen sogar im Trend gebesserte Benennleistungen beobachtet (Blasko et al., 2004; s. 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten; 5.4.1.1.2 Benennen).

Verbale AG-Leistungen waren bei den zur BL im verbalen AG unauffälligen DAT-Patienten signifikant in der Größe eines mittleren Effekts verschlechtert; statistische Regression zur Mitte war wiederum nicht auszuschließen. Dieses Ergebnis war Studien mit placebobehandelter leicht- bis mittelgradiger DAT nach sechs Monaten, in denen verbale AG-Leistungen per Augenschein konstant blieben (Sano et al., 1992), und Studien mit dreimonatiger Galantamin-Behandlung (Koontz & Baskys, 2005) eher unterlegen (s. 5.4.1.6.2 Arbeitsgedächtnisleistungen; 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten; 3.2.3.2 Galantamin).

Nicht signifikant veränderte *Wahl-Reaktionszeiten*, welche sich bei den beeinträchtigten DAT-Patienten im Rahmen eines mittleren Effekts besserten und bei den unauffälligen Patienten im Rahmen eines großen Effekts verschlechterten, waren insgesamt im Vergleich zu zwölfwöchiger Galantamin-Gabe bei leicht- bis mittelgradiger DAT weniger gebessert (Caramelli et al., 2004; Vellas et al., 2005); Regressionseffekte waren bei den in Wahl-Reaktionszeiten zur Erstuntersuchung unauffälligen DAT-Patienten auszuschließen (s. 5.4.1.5.2 Wahlreaktionen; 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten; 6.2.2.3 Veränderungen bei leicht- vs. mittelgradigem Demenzstadium). Da zur BL unterdurchschnittliche Aufmerksamkeitsleistungen schneller progredient sind als durchschnittliche (vgl. 3.1.4 Zusammenfassung der Klinik bei DAT), könnten die hier für die Gesamtgruppe im Mittel im Vergleich zur Normstichprobe unauffälligen Wahl-Reaktionszeiten (s. 6.1.2 Neuropsychologische BL-Werte der analysierten Patienten) dazu beigetragen haben, dass sich Aufmerksamkeitsleistungen unter AChEI-Medikation überwiegend verschlechterten (s. dazu auch 7.2.2.2 Diskussion der Verbesserungen in der Reiz-Reaktions-Sorgfaltsleistung).

Insgesamt konnten Veränderungen in Wahl-Reaktionszeiten im Widerspruch zu vergleichbaren Studien (z. B. Caramelli et al., 2004; Vellas et al., 2005) nicht AChEI-Wirkungen zugeschrieben werden, da der natürliche Krankheitsverlauf – zumindest bei den in Wahl-Reaktionszeiten zur BL unauffälligen DAT-Patienten – nicht ausreichend modifiziert wurde.

Die hier beobachteten geringen Veränderungen *nonverbaler Rekognitionsleistungen* waren bei alleiniger Betrachtung dort unauffälliger bzw. beeinträchtigter Leistungen ebenfalls ak-

zentuierter: Während in der Gesichtererkennung zur BL unauffällige DAT-Patienten sich unter AChEI-Erstmedikation signifikant im Rahmen eines großen Effekts verschlechterten, besserten sich zur BL beeinträchtigte Patienten nicht signifikant in der Höhe eines mittelgradigen Effekts. Statistische Regression konnte jedoch wiederum nicht ausgeschlossen werden. Die beobachteten Veränderungen waren den in der Literatur berichteten deutlichen Verschlechterungen bei sechsmonatiger placebobehandelter leichtgradiger DAT wahrscheinlich gleichwertig (Seltzer et al., 2004). Den Ergebnissen von Open-Label-Studien waren sie jedoch unterlegen, da dort die Gesichtererkennung unter drei- bis sechsmonatiger AChEI-Gabe zu- statt abnahm (Almkvist et al., 2004; Caramelli et al., 2004; Seltzer et al., 2004; vgl. 5.4.1.6.3 Neugedächtnisleistungen; 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten; 3.2.3 Wirksamkeitsnachweise der AChEI).

7.2.4 Diskussion der Veränderungen bei leichter versus mittlerer Demenz

Wie in der aktuellen Literatur berichtet, profitierten auch in der vorliegenden Dissertation die mittelschwer dementen mehr von der AChEI-Medikation als die leicht dementen DAT-Patienten (z. B. Mohs et al., 2000; Schäufele et al., 2002; Stern et al., 1994; vgl. 6.2.2.3 Veränderungen bei leicht- vs. mittelgradigem Demenzstadium), wie in den vorigen Abschnitten schon angedeutet wurde. Pakrasi und Kollegen (2003) sowie Van der Putt und Mitarbeiter (2006) interpretierten den deutlicheren Profit von AChEI-Gabe bei mittelschwerer Demenz durch die in diesem Stadium schnellere Progredienz (s. 3.1.3.1 Neuropsychologische Symptome im Verlauf). In der vorliegenden Untersuchung konnten jedoch häufig statistische Regressions-effekte als Ursache der Besserungen von mittelschwer dementen Patienten nicht ausgeschlossen werden (vgl. 6.2.2.2.4 Einfluss von Regression zur Mitte auf neuropsychologische Veränderungen). Die bisher nicht diskutierten akzentuierteren Veränderungen in diesen beiden Demenzstadien werden nun ebenfalls erörtert.

7.2.4.1 Veränderungen bei mittelgradiger Demenz im Vergleich zur Literatur

Neben den in den vorigen Unterabschnitten diskutierten Veränderungen war im Neugedächtnis ein Trend zu verbesserten *verbalen Lernleistungen* unter AChEI-Medikation zu beobachten. Der Effekt war jedoch nur in der Untergruppe der mittelschwer dementen DAT-Patienten groß und wurde somit statistisch und klinisch signifikant; Patienten mit mittelgradiger DAT besserten sich im verbalen Lernen signifikant mehr als Patienten mit leichtgradiger DAT. Im verbalen Lernen zur Erstuntersuchung unauffällige DAT-Patienten verschlechterten sich im Rahmen eines klinisch signifikanten mittleren Effekts unter AChEI-Erstmedikation. Regression zur Mitte konnte nicht ausgeschlossen werden (vgl. 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe; 6.2.2.2 Unterschiede von Veränderungen in un-

auffälligen und beeinträchtigten Leistungen; 6.2.2.3 Veränderungen bei leicht- vs. mittelgradigem Demenzstadium). Vergleichbare placebo- und unbehandelte „historische KG“ mit einzig mittelgradiger DAT wurden nicht gefunden (s. 3.2.3 Wirksamkeitsnachweise der AChEI).

Auch Verbesserungen in der *nonverbalen Konzeptbildung* waren bei mittelgradiger DAT im Rahmen eines großen Effekts klinisch, aber nicht statistisch signifikant; statistische Regression zur Mitte als mögliche Ursache des Effekts war auszuschließen. Leider wurden keine vergleichbaren „historischen KG“ gefunden. Die von Della-Sala und Mitarbeitern (1987) untersuchte unbehandelte Gruppe mit leichter DAT, welche signifikante Abnahmen der nonverbalen Konzeptbildung über ca. sechs Monate zeigte, war wegen des unterschiedlichen Demenzstadiums nicht vergleichbar (s. 6.2.2.3 Veränderungen bei leicht- vs. mittelgradigem Demenzstadium; 6.2.2.2.4 Einfluss von Regression zur Mitte auf neuropsychologische Veränderungen; 5.4.1.8.3 Konzeptbildungsleistungen).

Zusammenfassend sind die Verbesserungen nonverbaler Konzeptbildungsleistungen bei Ausschluss von Übungseffekten am ehesten Medikamentenwirkungen zuzuordnen. Trotz fehlender Parallelformen erscheinen Übungseffekte unwahrscheinlich, da diese auch in der leicht dementen DAT-Gruppe aufgetreten wären (vgl. 6.2.2.3 Veränderungen bei leicht- vs. mittelgradigem Demenzstadium; 5 Methoden).

Verschlechterungen im *autobiografischen Altgedächtnis* in der Höhe eines großen, klinisch und statistisch signifikanten Effekts waren ebenfalls bei den mittelschwer dementen Patienten objektivierbar (s. 6.2.2.3 Veränderungen bei leicht- vs. mittelgradigem Demenzstadium), was auf die zur BL unauffälligen Patienten zurückzuführen war (vgl. 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten). Die Verschlechterungen im autobiografischen Altgedächtnis waren im Trend bei den leichtgradig dementen Patienten geringer ausgeprägt (vgl. 6.2.2.3.3 Unterschiede in neuropsychologischen Veränderungen je nach Demenzschwere). Statistische Regression konnte ausgeschlossen werden (vgl. 6.2.2.2.4 Einfluss von Regression zur Mitte auf neuropsychologische Veränderungen). Es wurden nur „historische KG“ gefunden, welche über deutlich längere Zeiträume nachuntersucht wurden (s. 5.4.1.6.4 Autobiografisches und semantisches Altgedächtnis), so dass die hier beobachteten Abbauraten nicht vergleichbar waren.

Trotz fehlender Vergleichsstudien kann aus den signifikant verschlechterten Altgedächtnisleistungen bei mittelgradiger DAT vorsichtig geschlossen werden, dass AChEI den natürlichen Abbau autobiografischer Altgedächtnisleistungen bei DAT nicht deutlich beeinflussen.

7.2.4.2 Veränderungen bei leichtgradiger Demenz im Vergleich zur Literatur

Für die leichtgradig demente DAT-Gruppe ergab sich – neben den bereits in den vorigen Unterabschnitten diskutierten Verschlechterungen – nur ein kleiner, im Trend statistisch aber

nicht klinisch signifikanter Effekt in Richtung einer Leistungsbesserung im *semantischen Wissen* (s. 6.2.2.3 Veränderungen bei leicht- vs. mittelgradigem Demenzstadium). Regressions-effekte waren nicht auszuschließen (vgl. 6.2.2.2.4 Einfluss von Regression zur Mitte auf neuropsychologische Veränderungen). Auch wurden keine vergleichbaren Studien zum semantischen Wissen mit „historischen KG“ gefunden (vgl. 7.2.1.7 Erfassung der Semantik; s. dazu auch 7.2.7.5.2 Diskussion der Prädiktoren semantisches Wissen und ideatorische Praxis).

7.2.5 Diskussion unveränderter neuropsychologischer Leistungen

Die übrigen neuropsychologischen Leistungen, d. h. Sprachverständnis, Einfach-Reaktionszeiten und –Stabilitäten, verbales AG, verbaler Spätabruf, semantisches Altgedächtnis, semantische Wortflüssigkeit und Planung, waren sowohl für die Gesamtgruppe als auch für die beeinträchtigten bzw. unauffälligen und die leicht- bzw. mittelgradigen DAT-Patienten unter etwa viermonatiger AChEI-Erstmedikation relativ konstant oder zeigten kleine, klinisch und statistisch nicht signifikante Effekte. Sie sollen abschließend erörtert werden, soweit vergleichbare „historische KG“ vorlagen (vgl. 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe).

7.2.5.1 Im Vergleich zur Literatur eher äquivalente Effekte

Für die hier relativ konstanten *semantischen Flüssigkeitsleistungen*, welche zur BL im Durchschnitt unauffällig waren (vgl. 6.1.2 Neuropsychologische BL-Werte der analysierten Patienten), konnten Regressionseffekte nicht ausgeschlossen werden (s. 6.2.2.2.4 Einfluss von Regression zur Mitte auf neuropsychologische Veränderungen). Sie entsprachen in der vorliegenden Dissertation in etwa den Ergebnissen placebomedizierter leicht- bis mittelgradiger DAT als „historischen KG“ und Patienten mit leichter DAT ohne zusätzliche vaskuläre Läsionen, welche über sechs Monate mit Donepezil behandelt wurden (Blasko et al., 2004; Freedman et al., 1998; Sano et al., 1992; vgl. 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe; 5.4.1.8.1 Spontane kognitive Flexibilität).

Die eher konstanten Leistungen im *Sprachverständnis*, welche im Mittel zu Studienbeginn unauffällig waren (vgl. 6.1.2 Neuropsychologische BL-Werte der analysierten Patienten), entsprachen in etwa „historischen KG“ leicht- bis mittelgradiger DAT, welche über drei Monate placebobehandelt wurden und relativ wenig gebesserte Sprachverständnisleistungen zeigten; Angaben zur intraindividuellen Signifikanz des Ergebnisses wurden nicht gemacht (Piccinin et al., 1990; s. 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe; 5.4.1.1.1 Sprachverständnis). Statistische Regression zur Mitte als Ursache des hier

beobachteten Effekts konnte ausgeschlossen werden (vgl. 6.2.2.2.4 Einfluss von Regression zur Mitte auf neuropsychologische Veränderungen).

Insgesamt übertrafen die Veränderungen im Sprachverständnis in der vorliegenden Dissertation unter AChEI-Medikation nicht die Veränderungen unter Placebo-Medikation in der Literatur, was eher gegen spezifische AChEI-Effekte auf das Sprachverständnis spricht.

7.2.5.2 Im Vergleich zur Literatur eher unterlegene Effekte

Obwohl Aufmerksamkeitstests zu den sensitivsten neuropsychologischen Testverfahren gehören (vgl. Strauss et al., 2006), waren in der vorliegenden Dissertation Veränderungen in *Einfach-Reaktionszeiten* unter AChEI-Erstmedikation relativ konstant; Regression zur Mitte konnte nicht ausgeschlossen werden (vgl. 6.2.2.2.4 Einfluss von Regression zur Mitte auf neuropsychologische Veränderungen). Im Vergleich mit computerisierten Einfach-Reaktionszeiten unter 12- bzw. 22-wöchiger Galantamin-Medikation in Open-Label-Studien mit leicht- bis mittelgradigen DAT-Patienten, welche signifikante Besserungen zeigten, waren die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation unterlegen (Caramelli et al., 2004; Gorus et al., 2007; vgl. 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe; 5.4.1.5.1 Einfachreaktionen; s. dazu auch 7.2.2.2 Diskussion der Verbesserungen in der Reiz-Reaktions-Selektion). Da zur BL unterdurchschnittliche Aufmerksamkeitsleistungen schneller progredient sind als durchschnittliche (s. 3.1.4 Zusammenfassung der Klinik bei DAT), könnten die hier im Mittel im Vergleich zur Normstichprobe unauffälligen Einfach-Reaktionszeiten (vgl. 6.1.2 Neuropsychologische BL-Werte der analysierten Patienten) dazu beigetragen haben, dass sich Aufmerksamkeitsleistungen unter AChEI-Erstmedikation hier kaum veränderten und eventuell die signifikanten Veränderungen der langsamen Reaktionszeiten in der Vergleichsliteratur (> 900 ms bei Caramelli et al., 2004; Gorus et al., 2007) erklären.

Leistungen im *verbalen Spätabruf* waren im Vergleich zwischen BL- und FU-Untersuchung unter AChEI-Erstmedikation relativ konstant, statistische Regression konnte wiederum nicht ausgeschlossen werden (vgl. 6.2.2.2.4 Einfluss von Regression zur Mitte auf neuropsychologische Veränderungen). Diese Veränderungen stimmten mit der sechsmonatigen AChEI-Studie von Blasko und Mitarbeitern (2004) bei je zehn leichtgradigen DAT-Patienten mit und ohne zusätzlichen vaskulären Läsionen überein, blieben jedoch hinter den Effekten von elf leicht dementen DAT-Patienten unter dreimonatiger AChEI-Gabe (Almkvist et al., 2004) zurück, bei denen sich Abrufleistungen besserten (s. 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe; 5.4.1.6.3 Neugedächtnisleistungen). Andererseits sprachen im Trend signifikante mittlere positive Korrelationen i. S. einer größeren Leistungszunahme im verbalen Spätabruf bei längerer AChEI-Gesamteinnahmedauer gegen Effekte des natürlichen Krankheitsverlaufs (vgl. 6.2.2.4.1 Assoziationen neuropsychologischer Verände-

rungen und Einnahmedauer). Generell ist anzumerken, dass Neugedächtnisleistungen bei DAT frühzeitig beeinträchtigt und schnell progredient sind, so dass auch in dieser Studie früh der Testboden für verbale Spätabrufleistungen erreicht war (vgl. Morris et al., 1993; 6.1.2 Neuropsychologische BL-Werte der analysierten Patienten). Es bestand somit eine Verzerrung der Ergebnisse, da verbale Abrufleistungen sich nicht mehr verschlechtern konnten.

7.2.6 Diskussion der Assoziationen von Veränderungen

Neuropsychologische, behaviorale und alltagsrelevante Veränderungen sowie Veränderungen in der Belastung der Bezugsperson waren unter AChEI-Erstmedikation meist nicht oder im Rahmen eines kleinen Effekts korreliert. Da neuropsychologische Veränderungen und Veränderungen in der Belastung der Bezugsperson durch behaviorale Auffälligkeiten nicht signifikant assoziiert waren, wird im Folgenden auf die Diskussion letzterer verzichtet.

Die fehlenden signifikanten Korrelationen von neuropsychologischen Veränderungen der DAT-Patienten und Veränderungen in der Belastung der (pflegenden) Bezugsperson unter AChEI-Erstmedikation entsprachen den überwiegenden Ergebnissen der Forschung mit unbehandelten Patienten, dass die Belastung der Bezugsperson eher durch Verhaltensauffälligkeiten des DAT-Patienten bedingt ist als durch die kognitiven Beeinträchtigungen (vgl. 3.1.3.2 Behaviorale Symptome im Verlauf). Vielleicht hätte der ursprünglich geplante Einsatz des GHQ zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Bezugsperson signifikante Korrelationen mit neuropsychologischen Veränderungen der DAT-Patienten erbracht. Andererseits war die Krankheitsprogression der überwiegend leichtgradig dementen Patienten noch nicht weit fortgeschritten, so dass die Bezugspersonen wenig Betreuungs- und Pflegeaufgaben zu leisten hatten. Dementsprechend waren sie noch nicht in dem Ausmaß belastet und die Fragen des GHQ nach Überlastung und Depressivität trafen meist nicht auf sie zu, wie die vielen unbeantworteten Items andeuteten. Der GHQ war somit kein geeignetes Messinstrument (s. 5.4.2.2 Fremdbeurteilung behavioraler Symptome; 6.3.3 Korrelation neuropsychologischer Veränderungen und Veränderungen in der Belastung der Bezugsperson).

7.2.6.1 Diskussion neuropsychologischer und behavioraler Veränderungen

Verhaltensauffälligkeiten waren in Korrelation mit neuropsychologischen Merkmalen unter viermonatiger AChEI-Erstmedikation nicht systematisch gebessert sondern nur konstant oder zunehmend. Überraschend war, dass Assoziationen mit Antriebsstörungen völlig fehlten, vielleicht wegen der meist nur leichtgradigen Demenzen (vgl. 3.2.4.2 Effekte auf Verhaltensauffälligkeiten). Die meisten Assoziationen zwischen neuropsychologischen und behavioralen Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation waren klein und nicht signifikant.

7.2.6.1.1 Diskussion der günstigen Korrelationen mit behavioralen Veränderungen

In der vorliegenden Dissertation waren im Trend signifikante mittelgroße positive Korrelationen für Veränderungen in *autobiografischen Altgedächtnisleistungen* und Veränderungen im *Essverhalten* objektivierbar. Da autobiografische Altgedächtnisleistungen unter AChEI-Erstmedikation für die Gesamtgruppe kleine, nicht signifikante und für die Untergruppe mittelschwer dementer DAT-Patienten sogar große, statistisch signifikante Leistungsabnahmen zeigten, waren die überwiegenden Abnahmen im autobiografischen Gedächtnis eher mit erwünschten Verringerungen der Auffälligkeiten im Essverhalten assoziiert (s. 6.3.1 Korrelation neuropsychologischer und behavioraler Veränderungen; 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe; 6.2.2.3 Veränderungen bei leicht- vs. mittelgradigem Demenzstadium). Veränderungen in Appetit und Essverhalten sind bei DAT allerdings selten (Hodges, 2006) und wenig untersucht, so dass zu möglichen Assoziationen keine vergleichende Aussage getroffen werden konnte (vgl. 3.1.3.2.9 Appetit und Essverhalten). Wahrscheinlich nehmen parallel zum natürlichen Krankheitsverlauf mit zunehmendem Verlust des episodischen autobiografischen Altgedächtnisses Auffälligkeiten im Essverhalten ab.

7.2.6.1.2 Diskussion der neutralen Korrelationen mit behavioralen Veränderungen

Veränderungen in der *ideatorischen Praxis* waren ebenfalls im Trend signifikant positiv bzw. Veränderungen in der *figuralen Umstellungsfähigkeit* im Trend signifikant negativ mit Veränderungen im *Essverhalten* assoziiert. Dies bedeutete, dass unter AChEI-Gabe mit den in der Gesamtgruppe relativ konstant bleibenden Leistungen der ideatorischen Praxis bzw. figuralen Umstellungsfähigkeit zwar keine gebesserten Verhaltensauffälligkeiten wie im letzten Unterabschnitt, aber eher konstant bleibende Auffälligkeiten des Essverhaltens einher gingen (vgl. 6.3.1 Korrelation neuropsychologischer und behavioraler Veränderungen; 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe; s. dazu auch 7.2.6.1.1 Diskussion der günstigen Korrelationen mit behavioralen Veränderungen).

Anders als in einer Studie mit unmedizierten leicht dementen DAT-Patienten (Bläsi et al., 2005) konnte hier kein Zusammenhang zwischen affektiven und mnestischen Veränderungen (vgl. 3.1.3.2.2 Stimmung und Affekt; s. dazu aber 7.2.6.1.3 Diskussion der ungünstigen Korrelationen mit behavioralen Veränderungen), aber zwischen affektiven und aufmerksamkeitsbezogenen Veränderungen festgestellt werden: Für Veränderungen in *Angst bzw. Depressivität* unter AChEI-Erstmedikation wurden signifikante bzw. im Trend signifikante positive Assoziationen mit Veränderungen in *Einfach-Reaktionszeit-Stabilitäten* gefunden. Letztere waren im Prä-Posttest-Vergleich unter AChEI-Medikation relativ konstant, so dass Ängstlichkeit und Depressivität über den viermonatigen Einnahmezeitraum der AChEI-Medikation eher gleichbleibend waren. Auch Veränderungen in *Einfach-Reaktionszeiten*, welche in der Gesamtgruppe konstant waren, und *Depressivität bzw. Reizbarkeit* waren signifikant bzw. im

Trend signifikant positiv korreliert, so dass bei überwiegend stabil bleibenden Einfach-Reaktionszeiten Depressivität und Reizbarkeit unter AChEI-Therapie ebenfalls eher konstant blieben (s. 6.3.1 Korrelation neuropsychologischer und behavioraler Veränderungen; 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe).

Fremdanamnestisch angegebene Veränderungen in der *Erregbarkeit* der DAT-Patienten waren auch in dieser Dissertation unter AChEI-Medikation wie in anderen Studien unbehandelter DAT (z. B. Mega et al., 1996) mit kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert, jedoch nicht mit Sprachverständnis-Defiziten wie bei Lopez und Mitarbeitern (1991; vgl. 3.1.3.2.4 Erregbarkeit; s. auch 7.2.6.1.3 Diskussion der ungünstigen Korrelationen mit behavioralen Veränderungen): Weil Veränderungen in der *ideomotorischen Praxie*, welche für die Gesamtgruppe konstant waren, signifikant positiv mit Veränderungen in der Erregung korrelierten, waren gleichbleibende Leistungen in der ideomotorischen Praxie mit konstanter Erregbarkeit der DAT-Patienten assoziiert (s. 6.3.1 Korrelation neuropsychologischer und behavioraler Veränderungen; 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe).

7.2.6.1.3 Diskussion der ungünstigen Korrelationen mit behavioralen Veränderungen

Agitiertheit bzw. Erregbarkeit zeigte hier (im Trend) signifikante Assoziationen mit kognitiven Veränderungen im verbalen AG, in der verbalen Rekognition und Schreibleistung:

Da Veränderungen im *verbalen AG* unter viermonatiger AChEI-Erstmedikation ebenfalls relativ konstant waren, bedeuteten die im Trend signifikanten negativen Korrelationen mit Veränderungen der Erregung eine relativ konstant bleibende Erregbarkeit – außer für die Untergruppe mit zur Erstuntersuchung im verbalen AG unauffälligen Patienten, welche unter AChEI-Erstmedikation signifikante mittelgroße Verschlechterungen des verbalen AG zeigten. Für diese Untergruppe waren die überwiegenden Abnahmen im verbalen AG ungünstigerweise mit Zunahmen in der Erregbarkeit unter AChEI-Medikation assoziiert (s. 6.3.1 Korrelation neuropsychologischer und behavioraler Veränderungen; 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe; 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten).

Auch für Veränderungen des *Schreibens*, welche sich unter AChEI-Erstmedikation im Rahmen eines kleinen Effekts verschlechterten, wurden im Trend signifikante, negative Korrelationen mit Veränderungen der Erregbarkeit gefunden. Dies bedeutete, dass bei eher höherer Abnahme der Schreibleistung eine eher höhere Zunahme von Erregung bei DAT-Patienten angegeben wurde (s. 6.3.1 Korrelation neuropsychologischer und behavioraler Veränderungen; 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe).

Weiterhin waren Veränderungen der *verbalen Rekognition* und Erregbarkeit im Trend signifikant negativ korreliert. Da verbale Wiedererkennensleistungen unter viermonatiger AChEI-Erstmedikation für die Gesamtgruppe der DAT-Patienten im Rahmen eines kleinen Effekts

und für die zur Erstuntersuchung in der verbalen Rekognition unauffälligen DAT-Patienten im Rahmen eines großen, klinisch und statistisch signifikanten Effekts abnahmen, war eine eher ungünstige höhere Erregbarkeit bei größeren Verschlechterungen der verbalen Rekognition zu erwarten (s. 6.3.1 Korrelation neuropsychologischer und behavioraler Veränderungen; 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe; 6.2.2.2 Größe der Veränderungen bei zur BL unauffälligen Patienten).

Agitiertheit bzw. Erregbarkeit zeigte hier die meisten Korrelationen mit neuropsychologischen Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation, jedoch nicht nur mit neutralen (s. 7.2.6.1.2 Diskussion der neutralen Korrelationen mit behavioralen Veränderungen) sondern v. a. auch mit ungünstigen Implikationen. Dies verwundert umso mehr, da Bezugspersonen umgekehrt im qualitativen Interview eher gebesserte Verhaltensauffälligkeiten unter AChEI-Medikation angaben (vgl. 6.2.2.5 Fremdanamnestisch angegebene Veränderungen), welche sich in ihren Bewertungen behavioraler Auffälligkeiten im NPI aber nicht bemerkbar machten. Erregbarkeit ging bei leichtgradiger DAT in einer bildgebenden Studie mit Substanzminderungen der grauen Substanz in der linken Insel und im anterioren bilateralen cingulären Kortex einher (Bruen, McGeown, Shanks & Venneri, 2008), welche somit eher nicht auf AChEI ansprechen (vgl. 7.2.2.3 Neurochemische und –anatomische Grundlagen der Veränderungen).

Ähnlich einer Studie mit unmedizierten leicht dementen DAT-Patienten (Bläsi et al., 2005), in der über ein Jahr ein gleichzeitiger linearer Abbau von Stimmung, jedoch nicht Schlaf, und Gedächtnisleistungen beobachtet werden konnte (vgl. 3.1.3.2.2 Stimmung und Affekt; 3.1.4.2 Behaviorale Auffälligkeiten; s. dazu auch 7.2.6.1.2 Diskussion der neutralen Korrelationen mit behavioralen Veränderungen), waren in der vorliegenden Dissertation im Trend signifikante mittelgroße negative Korrelationen für Veränderungen in *autobiografischen Altgedächtnisleistungen* und Veränderungen der *Depressivität* unter AChEI-Therapie festzustellen. Da autobiografische Altgedächtnisleistungen unter AChEI-Erstmedikation für die Gesamtgruppe im Rahmen eines kleinen, nicht signifikanten und für die Untergruppe mit mittelgradiger DAT im Rahmen eines großen, klinisch und statistisch signifikanten Effekts abnahmen, waren die mehrheitlich verringerten autobiografischen Gedächtnisleistungen ungünstigerweise eher mit zunehmender Depressivität korreliert (s. 6.3.1 Korrelation neuropsychologischer und behavioraler Veränderungen; 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe; 6.2.2.3 Veränderungen bei leicht- vs. mittelgradigem Demenzstadium). Dies widersprach wiederum den qualitativen Angaben der Bezugspersonen, welche häufig gebesserte Affektivität ihrer DAT-Patienten berichteten (vgl. 6.2.2.5 Fremdanamnestisch angegebene Veränderungen).

Im Gegensatz zu in der Forschungsliteratur beschriebenen Assoziationen von Wahnsymptomen und Exekutivfunktionen bei unbehandelter DAT (Swanberg et al., 2004; vgl. 3.1.3.2.3

Denken und Wahrnehmung), waren hier unter AChEI-Medikation Veränderungen in *Wahn-symptomen* und *verbalen KZG-Leistungen* mit einem signifikanten großen negativen Koeffizienten korreliert. Da verbale KZG-Leistungen in der vorliegenden Dissertation sowohl in der Gesamtgruppe, als auch in den Untergruppen der im verbalen KZG zur BL unauffälligen bzw. leichtgradig dementen DAT-Patienten im Rahmen eines klinisch und statistisch signifikanten mittleren Effekt abnahmen, gingen die mehrheitlichen KZG-Abnahmen ungünstigerweise mit Zunahmen des Wahns einher (s. 6.3.1 Korrelation neuropsychologischer und behavioraler Veränderungen; 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe; 6.2.2.2 Vergleich von zur BL beeinträchtigten und unauffälligen Patienten; 6.2.2.3 Veränderungen bei leicht- vs. mittelgradigem Demenzstadium).

Wahn-Symptome waren bei leichtgradiger DAT mit Minderungen der grauen Substanz im linken Frontallappen und Claustrum sowie im rechten fronto-parietalen Kortex verbunden (Bruen et al., 2008), so dass (Teile dieser) Areale wahrscheinlich wenig reagibel auf AChEI sind.

7.2.6.2 Diskussion neuropsychologischer und alltagsrelevanter Veränderungen

Bezüglich Veränderungen in ADL-Leistungen zeigten sich nur signifikante Korrelationen mit Veränderungen in verbalen Lernleistungen sowie im Trend signifikante Assoziationen mit Einfach-Reaktionszeiten (vgl. 6.3.2 Korrelation neuropsychologischer und Alltags-Veränderungen). Anders als erwartet waren Planung und Problemlösen nicht mit Alltagsleistungen assoziiert (Mack & Patterson, 1995; Swanberg et al., 2004; s. 3.1.3.1.4 Exekutivfunktionen).

7.2.6.2.1 Diskussion günstiger Korrelationen mit alltagsrelevanten Veränderungen

Veränderungen der ADL-Beeinträchtigungen waren signifikant mittelgroß und negativ mit Veränderungen der *verbalen Lernleistung* korreliert. Da verbale Lernleistungen in der Gesamtgruppe unter AChEI-Medikation wegen großer, klinisch und statistisch signifikanter Besserungen mittelgradig dementer Patienten im Rahmen eines kleinen Effekts gebessert waren, gingen höhere Zunahmen in der verbalen Lernleistung mit günstigen niedrigeren Zunahmen von Alltagsbeeinträchtigungen einher (s. 6.3.2 Korrelation neuropsychologischer und Alltags-Veränderungen; 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe; 6.2.2.3 Veränderungen bei leicht- vs. mittelgradigem Demenzstadium).

Dies widerspricht der Studie von Tractenberg und Mitarbeitern (2005), die keine Korrelationen zwischen Veränderungen in kognitiven und funktionalen Symptomen bei DAT fand, kann aber mit einer Studie von Bläsi et al., (2005) in Beziehung gesetzt werden, welche einen gleichzeitigen linearen Abbau von Gedächtnis- und IADL- bzw. BADL-Parametern bei unbehandelter leichtgradiger DAT feststellten (vgl. 3.1.3.1.1 Gedächtnisfunktionen).

7.2.6.2.2 Diskussion neutraler Korrelationen mit alltagsrelevanten Veränderungen

Es zeigte sich auch ein Trend zu signifikanten mittleren positiven Korrelationen von Veränderungen in Alltagsleistungen und *Einfach-Reaktionszeiten*, welche in der Gesamtgruppe eher konstant waren. Dies bedeutete eine ebenfalls relativ gleichbleibende Alltagsleistung der AChEI-medizierten DAT-Patienten (vgl. 6.3.2 Korrelation neuropsychologischer und Alltags-Veränderungen). Ähnliche Forschungsstudien zum Vergleich konnten nicht gefunden werden (s. 3.1.3.1.3 Aufmerksamkeitsfunktionen).

7.2.7 Diskussion der Therapieresponse und ihrer Prädiktoren

Insgesamt zeigten sich wenig signifikante Unterschiede und keine signifikanten Prädiktoren für die globale kognitive, behaviorale und alltagsrelevante Therapieresponse (vgl. 6.4 Patientenmerkmale bei Therapieresponse).

Obwohl aufgrund der a priori festgelegten Response-Kriterien der globalen kognitiven Therapieresponse mittels MMSE, der behavioralen Therapieresponse und der Therapieresponse in der Belastung der Bezugsperson mittels NPI sowie der alltagsrelevanten Therapieresponse mittels ADL-IS (s. 5.5.3 Analyse von Bedingungen der Therapieresponse) eine Einteilung in Responder, Unveränderte und Nonresponder erreicht werden konnte, war die Gruppe der Responder jeweils deutlich kleiner als die beiden anderen Gruppen – außer für ADL-Leistungen (s. 6.4 Patientenmerkmale bei Therapieresponse).

Möglicherweise waren die Therapieresponse-Kriterien trotz Wahl des in Meta-Analysen jeweils gefunden mittleren Effekts zu wenig diszernierend (vgl. 5.5.3 Analyse von Bedingungen der Therapieresponse). Das bedeutet, die Mindestunterschiede waren zu gering gewählt: Beispielsweise entsprach der als kognitives Responsekriterium gewählte 2 Punkte-Prä-Posttest-Unterschied in der MMSE den in Reviews und Meta-Analysen angegebenen durchschnittlich zu erwartenden Veränderungen in AChEI-Studien. Andererseits vertreten einige Autoren die generelle Ansicht, dass erst 3 MMSE-Punkte einen klinisch bedeutsamen Unterschied ausmachen (vgl. Strauss et al., 2006; 5.4.1.9 Screening kognitiver Funktionen). Falls letzterer Prä-Posttest-Unterschied als kognitives Responsekriterium in der vorliegenden Arbeit gewählt worden wäre, wären jedoch die Response-Gruppengrößen noch unterschiedlicher und statistische Hypothesenprüfungen nicht mehr zu vertreten gewesen.

7.2.7.1 Diskussion der globalen kognitiven Therapieresponse

Unterschiede zwischen Respondern, Unveränderten und Nonrespondern in globalen kognitiven Maßen waren angesichts der Vielzahl überprüfter demografischer und klinischer, neuropsychologischer, behavioraler sowie alltagsrelevanter Variablen gering:

Die im Trend signifikant zugunsten der kognitiven Responder ausfallenden Veränderungen des Sprachverständnisses, welche bisher nicht hinsichtlich ihres Prädiktionswerts für AChEI-Gabe untersucht wurden (vgl. 3.2.4.3 Therapieresponse), in Verbindung mit den signifikant zugunsten der kognitiven Responder ausfallenden Veränderungen der nonverbalen Rekognition könnten einen Vorteil der kognitiven Responder bei wiederholter Testung anzeigen. DAT-Patienten, welche zur Posttest-Untersuchung unter AChEI-Erstmedikation gebesserte Sprachverständnis- und nonverbale Rekognitionsleistungen besaßen, verstanden und erinnerten die Anforderungen in der MMSE vermutlich besser und profitierten deshalb mehr als die kognitiven Nonresponder (s. 6.4.2.1 Unterschiede der kognitiven Responder und Nonresponder; 6.4.3 Prädiktoren der AChEI-Therapieresponse).

In der vorliegenden Arbeit wurden ebenfalls Aufmerksamkeitsleistungen als (im Trend signifikant) in der globalen kognitiven AChEI-Therapieresponse diszernierend gefunden wie in unbehandelten (vgl. 3.1.3.1 Neuropsychologische Symptome im Verlauf) und AChEI-behandelten Verlaufs- und Prädiktor-Studien (Adler et al., 2004; Anand et al., 1996; Connelly et al., 2005; Onofrij et al., 2003; s. 3.2.3.3 Rivastigmin). Jedoch waren hier Veränderungen in Fehlerzahlen der Reiz-Reaktions-Selektion statt absoluter Reaktionszeiten verschieden. Reiz-Reaktions-Selektions-Leistungen verbesserten sich zudem kontraintuitiv, d. h. für die kognitiven Nonresponder; die betreffende Aufgabe war jedoch nur für gut die Hälfte der DAT-Patienten durchführbar, so dass die vielen fehlenden Daten möglicherweise zum verzerrten Ergebnis beigetragen haben (vgl. 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe; 6.4.2.1 Unterschiede der kognitiven Responder und Nonresponder; 6.4.3 Prädiktoren der AChEI-Therapieresponse).

Es ergaben sich in der vorliegenden Dissertation weder Hinweise auf Geschlecht, Alter, Bildungsniveau, komorbide vaskuläre Erkrankungen, Demenzstadium, ADL- oder Verhaltensauffälligkeiten als Prädiktoren der kognitiven AChEI-Response noch auf visuo-konstruktive Leistungen, Benenn-, KZG-, Lese- und Schreib- sowie verbale Gedächtnisleistungen wie in anderen, vergleichbaren AChEI-Studien (z. B. Adler et al., 2004; Anand et al., 1996; Connelly et al., 2005; Saumier et al., 2007; vgl. 3.2.4.4 Offene Forschungsfragen; 3.1.3.1 Neuropsychologische Symptome im Verlauf).

Bei Betrachtung der MMSE-Summenwerte zur Erst- und Folgeuntersuchung fiel auf, dass diese für die Gesamtgruppe unter AChEI-Medikation leicht abnahmen, während in anderen vergleichbaren Studien eine leichte Zunahme des MMSE-Mittelwerts unter AChEI-Gabe beobachtet werden konnte (z. B. Holmes et al., 2004; Lyle et al., 2008). Ein Grund für die geringen Unterschiede und Prädiktoren der kognitiven Therapieresponse könnte also gewesen sein, dass der Profit der hier untersuchten Patienten durch die AChEI-Medikation hinter dem anderer Studien zurückblieb. In diesem Sinne kann auch die Hypothese, dass Regression zur Mitte einen Einfluss auf die Responder-Einteilung hatte, nicht ausgeschlossen werden,

da die kognitiven Responder im Trend beeinträchtigttere und unter dem allgemeinen Mittelwert liegende Erstuntersuchungswerte aufwiesen (s. 6.4.1 Respondereinteilungen), wie beispielsweise auch in der Rivastigmin-Responderanalyse von Frankfort und Kollegen (2007).

7.2.7.2 Diskussion der behavioralen Therapieresponse

Unterschiede zwischen behavioralen Respondern, Unveränderten und Nonrespondern waren ebenfalls selten zu beobachten: Möglicherweise waren die im Trend leichteren kognitiven Beeinträchtigungen der behavioralen Responder unter AChEI-Erstmedikation, ihre erwartungsgemäß signifikant abnehmende Bezugspersonen-Belastung durch behaviorale Auffälligkeiten und signifikant zunehmenden semantischen Altgedächtnisleistungen ein Hinweis für eine geringere Krankheitsprogredienz, so dass Verhaltensauffälligkeiten im Rahmen dieser geringen Progredienz ebenfalls weniger zunahmten (vgl. 6.4.2.2 Unterschiede der behavioralen Responder und Nonresponder; 6.4.3 Prädiktoren der AChEI-Therapieresponse). Leider waren die im semantischen Altgedächtnis beeinträchtigteren Patienten im Trend häufiger diejenigen, welche vor Abschluss der Studie ausschieden (s. 6.1.3 Neuropsychologische BL-Werte der analysierten Patienten). Deshalb muss so davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse hier positiv verzerrt waren und bei Einbezug der im semantischen Altgedächtnis beeinträchtigteren Patienten wahrscheinlich weniger vorteilhafte Ergebnisse für die behavioralen Responder zu erwarten gewesen wären.

Insgesamt nahmen Verhaltensauffälligkeiten – anders als in den Vergleichsstudien von Holmes und Mitarbeitern (2004) sowie Lyle und Kollegen (2008), aber vergleichbar mit dem unbehandelten Verlauf (z. B. Barclay et al., 1985; Paulsen et al., 2000) – unter viermonatiger AChEI-Erstmedikation in der Gesamtgruppe eher zu. Auch litten die behavioralen Nonresponder zu Therapiebeginn nicht signifikant mehr unter Verhaltensauffälligkeiten als die behavioralen Responder wie in den Untersuchungen von Courtney et al. (2004) und Mega et al. (1996; vgl. 3.2.3 Wirksamkeitsnachweise der AChEI; 3.2.3.1 Donepezil; 3.1.3.2 Behaviorale Symptome im Verlauf; 6.4.1 Respondereinteilungen).

7.2.7.3 Diskussion der alltagsrelevanten Therapieresponse

Bezüglich der Therapieresponse in Alltagsdefiziten zeigten sich ebenfalls wenig signifikante Unterschiede und keine signifikanten Prädiktoren: Die signifikant unterschiedlichen Veränderungen in der semantischen Flüssigkeit zugunsten der ADL-Responder unter AChEI-Medikation standen im Gegensatz zu einer aktuellen Studie unbehandelter DAT-Patienten, in der die Wortflüssigkeit keinen signifikanten Beitrag für die Prädiktion basaler Alltagstätigkeiten bei unbehandelter leicht- bis mittelgradiger DAT leistete (Atchison et al., 2007). Ebenfalls an-

ders als in der Literatur des Verlaufs unbehandelter DAT beschrieben, waren hier verbale Lernleistungen bei ADL-Respondern und Nonrespondern zugunsten der Responder signifikant unterschiedlich (Jefferson et al., 2006; Perry & Hodges, 2000). Es konnte aber in einer anderen Studie bei unbehandelter leichtgradiger DAT ein kollinearere Abbau von Gedächtnis- und ADL-Leistungen beobachtet werden (Bläsi, 2005; vgl. 3.1.3.1.1 Gedächtnisfunktionen). Der Trend zu signifikanten Unterschieden in Einfach-Reaktionszeiten zugunsten der ADL-Responder ähnelte einer Studie, in der die Verarbeitungsgeschwindigkeit einen signifikanten Prädiktor für BADL-Leistungen darstellte (Atchison et al., 2007; vgl. 6.4.2.3 Unterschiede der Responder und Nonresponder in Alltagsleistungen; 6.4.3 Prädiktoren der AChEI-Therapieresponse; 3.1.3.1 Neuropsychologische Symptome im Verlauf).

Es zeigten sich in der vorliegenden Dissertation keine Anhaltspunkte für Unterschiede oder Prädiktoren der ADL-Therapieresponse in demografischen und klinischen sowie behavioralen Variablen. Auch Konzeptbildungsleistungen trugen nicht zur Prädiktion der ADL-Therapieresponse unter AChEI-Gabe bei wie in der Studie von Atchison und Mitarbeitern (2007; vgl. 3.1.3.1.5 Exekutivfunktionen; 6.4.2.3 Unterschiede der Responder und Nonresponder in Alltagsleistungen; 6.4.3 Prädiktoren der AChEI-Therapieresponse).

In der Gesamtgruppe nahmen ADL-Leistungen leicht ab, was in etwa anderen AChEI-Studien entsprach (Holmes et al., 2004; Lyle et al., 2008; vgl. 3.2.3 Wirksamkeitsnachweise der AChEI). Bei der Einteilung nach a-priori-definierter Therapieresponse fiel auf, dass die Responder in Alltagsleistungen jeweils zu Untersuchungsbeginn im Mittel signifikant beeinträchtigt als die Unveränderten und Nonresponder in Alltagsleistungen waren (vgl. 6.4.1 Respondereinteilungen). Da die BL-Mittelwerte der Therapieresponder außerdem über den Mittelwerten der Gesamtgruppe lagen, kann Regression zur Mitte als Ursache für die BL-FU-Veränderungen unter AChEI-Medikation nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

7.2.7.4 Diskussion der Therapieresponse in der Belastung der Bezugsperson

Entsprechend der aktuellen Forschungsliteratur zeigten sich für die Therapieresponse der Belastung der Bezugsperson signifikante Gruppenunterschiede zugunsten der Responder in Veränderungen von Verhaltensauffälligkeiten, jedoch keine anderen signifikanten Unterschiede oder Prädiktoren der Therapieresponse in demografischen, klinischen, neuropsychologischen und ADL-Merkmalen (s. 6.4.2.4 Unterschiede der Responder in der Belastung der Bezugsperson; 6.4.3 Prädiktoren der AChEI-Therapieresponse; 3.2.2 Wirksamkeitsnachweise der AChEI; 3.1.3.2 Behaviorale Symptome im Verlauf). Insbesondere zeigten sich in der vorliegenden Dissertation keine Zusammenhänge zwischen gedächtnisbezogenen bzw. exekutiven Dysfunktionen und der Belastung der Bezugsperson (s. 3.1.3.1.1 Gedächtnisfunktionen; 3.1.3.1.4 Exekutivfunktionen; 6.4.2.4 Unterschiede der Responder in der Belastung der Bezugsperson; 6.4.3 Prädiktoren der AChEI-Therapieresponse).

Die Belastung der Bezugsperson durch Verhaltensauffälligkeiten nahm für die Gesamtgruppe unter viermonatiger AChEI-Erstmedikation eher zu, was hinter anderen Studien zurückblieb, in denen die Bezugspersonen-Belastung eher abnahm (Holmes et al., 2004; Lyle et al., 2008). Weiterhin waren die Responder in der Belastung der Bezugsperson im Trend signifikant beeinträchtigt als die jeweils Unveränderten oder Nonresponder (vgl. 6.4.1 Responderereinteilungen). Da die BL-Mittelwerte der Therapieresponder außerdem über den Mittelwerten der Gesamtgruppe lagen, kann Regression zur Mitte als Ursache für die BL-FU-Veränderungen unter AChEI-Medikation nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

7.2.7.5 Diskussion der Therapieresponse in der Reiz-Reaktions-Selektion

Für die zusätzlich analysierten Rohwert-Differenzen in der mindestens um einen mittleren Effekt veränderten Sorgfaltsleistung der Reiz-Reaktions-Selektion zeigten sich als einzige signifikante Prädiktoren der Ausgangswert der Reiz-Reaktions-Sorgfaltsleistung zur Erstuntersuchung sowie die Linearkombination von Veränderungen in semantischem Wissen und ideatorischer Praxis (vgl. 6.4.3.5 Prädiktoren für Veränderungen der Reiz-Reaktions-Selektion).

Im Gegensatz zu Prädiktor-Studien (z. B. Saumier et al., 2007) waren die Leistungen der Responder in der Reiz-Reaktions-Selektion hier zum ersten Messzeitpunkt nicht besser in Aufmerksamkeitsfunktionen sondern schlechter (s. 3.2.3 Wirksamkeitsnachweise der AChEI). Obwohl spekuliert wurde, dass Störungen der mentalen Kontrolle und der Aufmerksamkeit zur Prädiktion des unbehandelten kognitiven Verlaufs der DAT beitragen könnten (s. 3.1.3.1 Neuropsychologische Symptome im Verlauf) und aus AChEI-Studien abgeleitet werden kann, dass AChEI insbesondere bei DAT-Patienten mit Aufmerksamkeitsstörungen wirksam sein könnten (z. B. Frankfort et al., 2007; vgl. 3.2.4.4 Offene Forschungsfragen), konnte in der vorliegenden Dissertation Regression zur Mitte als Ursache des Effekts nicht ausgeschlossen werden: Ein möglichst hoher Wert in den Fehlern der Reiz-Reaktions-Selektion prädizierte nämlich eine positive Therapieresponse, d. h. eine hohe Fehlerabnahme (vgl. 6.4.3.5 Prädiktoren für Veränderungen der Reiz-Reaktions-Selektion).

Für Veränderungen des semantischen Wissens zeigte sich hier in Linearkombination mit ideatorisch-praktischen Leistungen, welche bisher nicht hinsichtlich ihres Prädiktionswerts für den Therapieerfolg bei DAT untersucht wurden (s. 3.2.4.4 Offene Forschungsfragen), eine signifikante Prädizierbarkeit von Veränderungen in der Sorgfaltsleistung der Reiz-Reaktions-Selektion. Da semantisches Wissen und ideatorische Praxis im Mittel zu Untersuchungsbeginn unauffällig waren, prädizierten möglichst geringe Veränderungen in diesen Maßen, d. h. gleichbleibend unbeeinträchtigte Leistungen eine positive AChEI-Therapieresponse. Dies könnte in der Natur der Aufgabe gelegen haben, da für den TAP-Untertest zur Messung der Reiz-Reaktions-Selektion sowohl semantisches Wissen zur Unterscheidung von Kreuz und

Plus erforderlich war, als auch sequenzielle Handlungsplanung und –ausführung bei der richtigen Reaktion auf den korrekten Stimulus (s. 5.4.1.5.2 Wahlreaktionen).

7.2.7.6 Diskussion der Therapieresponse im verbalen Kurzzeitgedächtnis

Für die ebenfalls zusätzlich analysierten Rohwert-Differenzen in der mindestens um einen mittleren Effekt veränderten verbalen KZG-Leistung prädizierten unter AChEI-Erstuntersuchung nur verbale KZG-Leistungen zur Erstuntersuchung sowie Veränderungen im verbalen Lernen die AChEI-Therapieresponse signifikant (vgl. 6.4.3.6 Prädiktoren für Veränderungen des verbalen KZG).

Im Gegensatz zu der Annahme, dass AChEI besonders bei Patienten mit Defiziten in KZG-Leistungen wirksam sein könnten (Adler et al., 2004; Anand et al., 1996; Connelly et al., 2005; Saumier et al., 2007; vgl. 3.2.4.4 Offene Forschungsfragen), zeigten sich hier für die Gesamtgruppe unter AChEI-Erstmedikation signifikant abnehmende KZG-Leistungen (s. 6.2.2.1 Neuropsychologische Veränderungen der medizierten Gesamtgruppe). Im Unterschied zur Responder-Studie unter Rivastigmin-Medikation von Adler et al. (2004) war in der vorliegenden Dissertation eine positive Therapieresponse im verbalen KZG nicht mit einer unauffälligeren sondern beeinträchtigteren KZG-Leistung zur Erstuntersuchung verbunden. Dass Veränderungen in verbalen Lernleistungen, welche hier eher gebessert waren, die Therapieresponse in verbalen KZG-Leistungen prädizieren, welche hier signifikant verschlechtert waren, verwundert zunächst: Der Prädiktor war jedoch so gerichtet, dass bei geringerer bzw. negativerer Veränderung der verbalen Lernleistung unter AChEI-Erstmedikation auch geringere bzw. negativere Veränderungen im verbalen KZG beobachtet wurden. Das bedeutete, dass eine positive AChEI-Therapieresponse im verbalen Lernen eher mit einer negativen Response im verbalen KZG einher ging und umgekehrt. Die Schlussfolgerung, dass das Ausmaß von verbalen Gedächtnisbeeinträchtigungen zur Prädiktion des kognitiven Verlaufs beitragen könnte (vgl. 3.1.3.1 Neuropsychologische Symptome im Verlauf), erscheint somit zutreffend. Sie widerspricht jedoch anderen Untersuchungsergebnissen, in denen nur KZG-Tests, jedoch nicht längerfristige Neugedächtnisleistungen eine günstige Therapieresponse auf AChEI in kognitiven Screenings prädizierten (Adler et al., 2004; Anand et al., 1996; Connelly et al., 2005; Saumier et al., 2007; vgl. 3.2.3.1 Donepezil).

Der prädiktive Wert von Veränderungen des verbalen Lernens für die Therapieresponse im verbalen KZG könnte in Zusammenhang mit ähnlichen funktionell-anatomischen Grundlagen stehen: Neben dem limbischen System wird beim episodischen Lernen eine kurzzeitige „Online“-Speicherung in kortikalen Assoziationsarealen, insbesondere im lateralen parietalen Kortex, diskutiert (Markowitsch, 2000; s. auch 7.2.2.3 Diskussion der Veränderungen im verbalen Lernen). Dies ist auch der vermutete Ort der KZG-Speicherung (s. 7.2.2.1.2 Anatomic-

sche Zusammenhänge des verbalen KZG). Insofern kann bei Verbesserungen im verbalen Lernen unter AChEI-Medikation auch von weitgehend intakten verbalen KZG-Leistungen bzw. den zugehörigen funktionellen zerebralen Arealen ausgegangen werden, während bei verminderten Lernleistungen auch KZG-Leistungen und zugehörige funktionelle zerebrale Areale pathologisch sind; im letzteren Fall können AChEI dort weniger wirksam sein.

7.3 Beantwortung der Fragestellungen

Die Forschungsfragen werden nun der Reihe nach beantwortet: Zuerst wird zu neuropsychologischen Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation (Abschnitt 7.3.1) Stellung genommen, dann zu neuropsychologischen und anderen Korrelationen (Abschnitt 3.3.2) sowie zuletzt zur Prädiktion der Therapieresponse (Abschnitt 7.3.3).

7.3.1 Beantwortung der Frage nach neuropsychologischen Veränderungen

Die erste Forschungsfrage, „*Welche Veränderungen zeigen sich in spezifischen neuropsychologischen Funktionen bei leicht- bis mittelgradig beeinträchtigten DAT-Patienten unter AChEI-Erstmedikation?*“, kann wie folgt beantwortet werden (vgl. 4.1 Neuropsychologische Veränderungen; 6.2 Veränderungen bei AChEI-Medikation; 7.2.2 Diskussion neuropsychologischer Veränderungen der Gesamtgruppe):

Die bisher noch nie untersuchten Effekte von AChEI auf sämtliche für leicht- bis mittelgradige mögliche oder wahrscheinliche DAT relevanten neuropsychologischen Leistungen waren unter ca. viermonatiger AChEI-Erstmedikation weit überwiegend konstant oder klein und nicht klinisch relevant. Die AChEI-Effekte blieben insgesamt eher hinter denen vergleichbarer AChEI-Studien zurück. Von der Vielzahl erhobener neuropsychologischer Leistungen waren nur verbale KZG-Leistungen statistisch und klinisch signifikant verschlechtert und Sorgfaltsleistungen der Reiz-Reaktions-Selektion klinisch signifikant gebessert; statistische Regression zur Mitte konnte jedoch in beiden Fällen als Ursache des Effekts nicht ausgeschlossen werden. Im Vergleich mit „historischen KG“ anderer AChEI-Studien waren die Verbesserungen in der Reiz-Reaktions-Selektion in etwa äquivalent, die Verschlechterungen im verbalen KZG jedoch deutlicher ausgeprägt. Das Muster der beobachteten neuropsychologischen Veränderungen mit Leistungszunahmen in Aufmerksamkeits- und Abnahmen in Immediatgedächtnisfunktionen unter AChEI-Medikation entsprach einer anderen Studie mit dem AChEI Tacrin von Lawrence und Sahakian (1995), was die Autoren als Wirksamkeit von AChEI auf das cholinerge basale Frontallappen-System interpretierten.

Bei Unterscheidung von zur Erstuntersuchung im jeweiligen neuropsychologischen Verfahren unauffälligen und beeinträchtigten bzw. von leicht und mittelgradig dementen DAT-Patienten waren die Veränderungen unter AChEI-Erstmedikation akzentuierter i. S., dass unauffällige bzw. leichtgradig demente Patienten sich in neuropsychologischen Leistungen eher verschlechterten und beeinträchtigte bzw. mittelgradig demente Patienten sich eher besserten. Es schien also, als ob die AChEI-Effekte bei bereits beeinträchtigten kognitiven Funktionen bzw. mittelschwerer DAT deutlicher ausgeprägt waren und der im natürlichen Verlauf schnelleren Progredienz bei beeinträchtigten neuropsychologischen Funktionen bzw. bei mittelgradiger DAT entgegen wirkten (vgl. 3.1.4 Zusammenfassung der Klinik bei DAT), wie häufiger berichtet (s. 3.2.4.3 Therapieresponse). Da Regression zur Mitte jedoch weder bei Leistungszunahmen noch -abnahmen der im jeweiligen Verfahren zur Erstuntersuchung beeinträchtigten DAT-Patienten noch bei den jeweils zum ersten Messzeitpunkt unauffälligen Patienten bei Leistungsabnahmen in Benennen, ideatorischer Praxis, nonverbalem KZG, verbalem AG und nonverbaler Rekognition auszuschließen war, konnten die Veränderungen nicht eindeutig AChEI-Effekten zugeordnet werden.

Im Vergleich mit „historischen KG“ waren die Leistungsverschlechterungen der unauffälligen Patienten in der ideomotorischen Praxis weniger stark ausgeprägt, also am ehesten Medikamentenwirkungen zuzuschreiben, die Abnahmen in der verbalen Rekognition etwa äquivalent und die Verschlechterungen in Wahl-Reaktionszeiten deutlicher ausgeprägt, also eher keine Medikamenteneffekte. Es konnten keine Vergleichsgruppen für Leistungsabnahmen in Schreibprüfung, visueller Perzeption, Visuokonstruktion und autobiografischem Altgedächtnis gefunden werden. Bei den mittelgradigen DAT-Patienten waren die gebesserten nonverbalen Konzeptbildungsleistungen bei Ausschluss von Übungseffekten am ehesten Medikamenteneffekten und die verschlechterten autobiografischen Altgedächtnisleistungen eher nicht Medikamenteneffekten zuzuordnen.

Sowohl für die Gesamtgruppe als auch für beeinträchtigte versus unauffällige bzw. leicht- versus mittelgradige DAT-Patienten waren unter AChEI-Medikation Sprachverständnis, Einfach-Reaktionszeiten und –Stabilitäten, verbales AG, verbaler Spätabruf, semantisches Altgedächtnis, semantische Flüssigkeit und Planungsleistungen relativ konstant. Die bisher nach Wissen der Autorin nie auf AChEI-Wirkungen untersuchten Sprachverständnis- und Planungsleistungen (vgl. 3.2.4.4 Offene Forschungsfragen) veränderten sich also nicht, jedoch bisher nicht untersuchte Leistungen in der Praxis, welche weniger stark abnahmen als bei „historischen KG“, und in der Visuokonstruktion (s. voriger Abschnitt).

7.3.2 Beantwortung der Frage nach Assoziationen von Veränderungen

Die zweite zu beantwortende Forschungsfrage lautete: *„Wie sind neuropsychologische Veränderungen mit behavioralen Symptomen, Alltagsfunktionen und der Lebensqualität der*

(pflegenden) Bezugsperson bei leicht- bis mittelgradig beeinträchtigten DAT-Patienten unter AChEI-Erstmedikation assoziiert?“. Angesichts der Vielzahl erhobener Variablen ergaben sich kaum signifikante Assoziationen zwischen neuropsychologischen, behavioralen und alltagsrelevanten Veränderungen sowie Veränderungen in der Belastung der Bezugsperson unter AChEI-Erstmedikation. Falls signifikante Korrelationen gefunden worden, zeigten diese in Zusammenhang mit den eher konstanten oder abnehmenden neuropsychologischen Leistungen eher neutrale oder ungünstige Entwicklungen in Richtung konstanter oder höherer Defizite an (s. 4.2 Assoziationen von Veränderungen; 6.3 Variablen-Korrelationen unter AChEI; 7.2.6 Diskussion der Assoziationen von Veränderungen).

Günstige (im Trend) signifikante Assoziationen i. S. eher abnehmender Verhaltensauffälligkeiten bei überwiegend zunehmenden neuropsychologischen Leistungen unter AChEI-Erstmedikation zeigten sich nicht. Da einige neuropsychologischen Leistungen jedoch für bestimmte Untergruppen unter AChEI-Erstmedikation trotzdem entsprechend des natürlichen Krankheitsverlauf abnahmen, ergaben sich günstige (im Trend) signifikante Assoziationen zwischen eher abnehmenden autobiografischen Altgedächtnisleistungen und bisher wenig beforschten abnehmenden Auffälligkeiten im Essverhalten. Weder günstige noch ungünstige (im Trend) signifikante Korrelationen waren zwischen Veränderungen der ideatorischen Praxis bzw. figuralen Umstellungsfähigkeit und des Essverhaltens, zwischen Veränderungen in Einfach-Reaktionszeit-Stabilitäten und Angst bzw. Depressivität, zwischen Veränderungen in Einfach-Reaktionszeiten und Depressivität bzw. Reizbarkeit sowie zwischen Veränderungen in der ideomotorischen Praxis und Erregbarkeit zu beobachten, welche unter AChEI-Medikation alle eher konstant ausgeprägt waren. Ungünstige (im Trend) signifikante Assoziationen in Richtung eher zunehmender Verhaltensauffälligkeiten bei überwiegend abnehmenden neuropsychologischen Leistungen zeigten sich neben Korrelationen zwischen Veränderungen im autobiografischen Altgedächtnis und in der Depressivität v. a. bezüglich der Erregbarkeit, obwohl die Bezugspersonen im qualitativen Interview entgegengesetzte Angaben machten: Verschlechterungen in der Erregung waren mit abnehmenden Leistungen im verbalen AG, im Schreiben bzw. in der verbalen Rekognition assoziiert.

Anders als beim unbehandelten Verlauf (s. 3.1.4 Zusammenfassung der Klinik bei DAT) korrelierten neuropsychologische Veränderungen eher weniger mit Veränderungen in ADL-Leistungen: Signifikante oder im Trend signifikante Assoziationen zwischen neuropsychologischen und alltagsrelevanten Veränderungen waren in günstiger Richtung zwischen Veränderungen in verbalen Lern- und ADL-Leistungen, welche bei eher zunehmenden Lernleistungen eher abnahmen, sowie weder günstig noch ungünstig zwischen Veränderungen in Einfach-Reaktionszeiten und ADL-Leistungen, welche eher konstant blieben, zu beobachten.

Wie in der Literatur bei unbehandelter DAT berichtet (vgl. 3.1.4 Zusammenfassung der Klinik bei DAT), zeigten sich keine signifikanten Assoziationen zwischen neuropsychologischen Veränderungen und Veränderungen in der Belastung der Bezugsperson.

7.3.3 Beantwortung der Frage nach Merkmalen der Therapieresponse

Die Beantwortung der dritten Fragestellung, „*Welche Merkmale von leicht- bis mittelgradigen DAT-Patienten unter AChEI-Erstmedikation prädictieren eine positive Therapieresponse?*“, lautet wie folgt: Es zeigten sich kaum (im Trend) signifikante Unterschiede und keine signifikanten Prädiktoren einer globalen kognitiven, behavioralen und alltagsrelevanten Therapieresponse sowie einer Therapieresponse in der Belastung der Bezugsperson. Die unter naturalistischen Bedingungen beobachteten DAT-Patienten ließen sich auch hier weniger präzise diszernieren und die Therapieresponse konnte weniger gut prädictiert werden als in anderen AChEI-Studien (vgl. 4.3 Prädiktoren der Therapieresponse; 5.5.3 Analyse von Bedingungen der Therapieresponse; 6.4 Patientenmerkmale bei Therapieresponse; 7.2.7 Diskussion der Therapieresponse und ihrer Prädiktoren).

Allgemein waren die in der vorliegenden Dissertation untersuchten DAT-Patienten in den zur Einteilung der Therapieresponse benutzten Maßen nach viermonatiger AChEI-Erstmedikation eher verschlechtert, anders als in der Literatur beschriebene Vergleichsgruppen (z. B. Monsch et al. (2004) für Verhaltensauffälligkeiten; s. 3.2.3.2 Beobachtungsstudien bei Galantamin). Insbesondere zeigten sich demografische und klinische Merkmale – mit Ausnahme der Schwere kognitiver Beeinträchtigungen – sowie KZG- und Sprachproduktions-Leistungen *nicht* als signifikante Unterschiede bzw. signifikante Prädiktoren der Therapieresponse, wie in anderen Studien berichtet (s. 3.1.4 Zusammenfassung der Klinik bei DAT; 3.2.4.4 Offene Forschungsfragen). Auffällig war, dass sämtliche Responder im Vergleich zu Unveränderten und Nonrespondern zur Erstuntersuchung beeinträchtigttere Ausgangswerte besaßen. Außer für Responder in globalen kognitiven Maßen war dieser Unterschied (im Trend) signifikant, so dass auch hier mögliche Regression nicht ausgeschlossen werden konnte.

In der globalen kognitiven Therapieresponse waren zugunsten der Responder Veränderungen der nonverbalen Rekognition und des Sprachverständnisses, zugunsten der Unveränderten Veränderungen der figuralen Umstellungsfähigkeit sowie zugunsten der Nonresponder die Anzahl der Begleitmedikamente und Veränderungen in der Sorgfaltsleistung der Reiz-Reaktions-Selektion (im Trend) signifikant unterschiedlich, z. T. wahrscheinlich entsprechend den Anforderungen der MMSE-Aufgaben. In der behavioralen Therapieresponse zeigten sich nur (im Trend) signifikante Unterschiede zugunsten der Responder in Veränderungen des semantischen Altgedächtnisses, der Schwere kognitiver Defizite und der Belastung der Bezugsperson. Dies zeigte möglicherweise die langsamere Krankheitsprogredienz der behavioralen Responder an, welche mit geringeren Zunahmen von Verhaltensauffälligkeiten und der dadurch gegebenen abnehmenden Belastung der Bezugsperson einher ging. Zwischen den ADL-Therapieresponse-Gruppen waren (im Trend) signifikante Unterschiede zugunsten der Responder in Veränderungen der semantischen Flüssigkeit, verbalen Lernleist-

ung und Einfach-Reaktionszeiten sowie zugunsten der Unveränderten in Veränderungen der Belastung der Bezugsperson zu beobachten. In der Therapieresponse der Belastung der Bezugsperson zeigten sich, wie erwartet, signifikante Gruppenunterschiede in Veränderungen von Verhaltensauffälligkeiten zugunsten der Responder.

Nur für die zusätzlich analysierten Rohwert-Differenzen in den unter AChEI-Erstmedikation mindestens um einen klinisch relevanten Effekt veränderten neuropsychologischen Leistungen der Reiz-Reaktions-Selektion und des verbalen KZG wurden signifikante Prädiktoren der Therapieresponse gefunden: Der jeweils beste Prädiktor waren die entsprechenden Ausgangswerte zur Erstuntersuchung, welche bei Beeinträchtigungen eine positivere Therapieresponse prädizierten. In beiden Fällen konnte Regression zur Mitte wiederum nicht als Ursache des Effekts ausgeschlossen werden. Entsprechend den Anforderungen der Aufgabenstellung prädizierten auch eine Linearkombination von Veränderungen des semantischen Wissens und der ideatorischen Praxis die Therapieresponse in der Reiz-Reaktions-Sorgfaltsleistung sowie Veränderungen im verbalen Lernen die Therapieresponse im verbalen KZG.

7.4 Ausblick

Die Effekte von AChEI auf neuropsychologische Leistungen von DAT-Patienten blieben in der vorliegenden Dissertation weitgehend hinter den Effekten von Phase-III-Studien und Open-Label-Studien zurück. Auch die Prädiktion des Therapieerfolgs mittels einfach zu erhebender demografischer oder klinischer Merkmale gelang nicht. Die beobachteten Veränderungen waren auch unter AChEI-Erstmedikation stark ausgangswertabhängig. In diesem Zusammenhang wäre es für zukünftige Medikamentenstudien essenziell, anders als bisher bei den Medikamenteneffekten zwischen unauffälligen und beeinträchtigten Merkmalen von DAT-Patienten zu unterscheiden, so dass insbesondere in Open-Label-Studien Regressions-effekte als Grundlage des Effekts auszuschließen sind.

Möglicherweise könnten in der klinischen Praxis AChEI-Effekte durch direkten intraindividuellen Vergleich geprüft werden, indem die Veränderungen kognitiver und nicht-kognitiver Merkmale im gleichen Zeitintervall einmal unter „Placebo“- und einmal unter AChEI-Gabe überprüft werden. In diesem Zusammenhang erscheint eine aktuelle Crossover-Untersuchung (Johannsen, Salmon, Hampel, Xu, Richardson et al., 2006) interessant, welche durch den direkten intraindividuellen Vergleich zeigte, dass auch Patienten mit leichter bis mittelgradiger DAT, bei welchen die Response durch den AChEI gemessen durch MMSE-Veränderungen, Urteil des behandelnden Arztes und der Bezugsperson als „unsicher“ eingeschätzt wurde, im Vergleich zur nachfolgenden doppelblinden Placebophase in kognitiven und behavioralen

Maßen signifikant mehr von AChEI profitierten als von Placebo. Die Autoren schlussfolgerten, dass sogar ein Symptomstillstand oder eine leichte Verschlechterung bei DAT eine Therapieresponse durch AChEI anzeigen kann (Johannsen et al., 2006). Kritisch anzumerken ist, dass eine mögliche schnellere Progredienz nach Absetzen des AChEI nicht nur den natürlichen Krankheitsverlauf sondern auch ein „Entzugs-Syndrom“ widerspiegeln kann, wie in Einzelfällen nach schnellem Absetzen von AChEI berichtet (z. B. Singh & Dudley, 2003). Günstiger als in der Untersuchung von Johannsen et al. (2006) wäre demnach, die Placebo-Phase der AChEI-Gabe vorzuschalten.

Andererseits ist bemerkenswert, dass in dem gewählten naturalistischen Setting angesichts der Vielzahl einwirkender Einflüsse und Störfaktoren überhaupt AChEI-Effekte nachweisbar waren – wobei anzumerken ist, dass in der vorliegenden Dissertation die erhobenen Störfaktoren zumindest auf die Therapieresponse keinen signifikanten Einfluss hatten. Auch gaben die Bezugspersonen in der qualitativen Inhaltsanalyse durchaus positive AChEI-Effekte auf die DAT-Patienten an. Es wurden jedoch eher nicht-kognitive Veränderungen berichtet, beispielsweise auf Stimmung und Aktivität, welche sich aber nicht in den zugehörigen Fragebögen widerspiegeln (s. 6.2.2.5 Fremdanamnestisch angegebene Veränderungen). In diese Richtung weist auch eine explorative Expertenbefragung der Arbeitsgruppe um Rockwood. Dort gaben die interviewten Ärzte ebenfalls vornehmlich positive nicht-kognitive AChEI-Wirkungen an, beispielsweise weniger Apathie, längere soziale Interaktionen, mehr Ausdauer bei Freizeitaktivitäten und Haushaltstätigkeiten sowie weniger Agitiertheit. Die Forscher folgern, dass bisher nicht das gesamte Spektrum der AChEI-Wirkungen erfasst wurde (Rockwood, Black, Robillard & Lussier, 2004; Rockwood, Black, Bedard, Tran, Lussier for the TOPS Study Investigators, 2007).

Anzumerken ist, dass sicherlich nicht alle AChEI-Effekte bisher systematisch untersucht wurden oder die verwendeten Messinstrumente bzw. Stichprobengrößen nicht sensitiv zur Entdeckung vorhandener Effekte waren. Andererseits bleibt die Frage offen, inwieweit die beobachteten nicht-kognitiven Effekte für das Krankheitsbild der DAT mit den im Vordergrund stehenden kognitiven Defiziten relevant sind. Zweifellos sind auch Effekte auf psychiatrische Merkmale bei der Behandlung der DAT wichtig (APA, 2001; vgl. 3.2.2 Besonderheiten Klinischer Studien bei DAT); eventuell sind diese jedoch mit ökonomischeren Maßnahmen zu erreichen: Luijpen et al. (2003) verglichen diesbezüglich in einem Review nicht-pharmakologische Interventionen (v. a. Lichttherapie, körperliche Aktivierung und taktile Stimulation) und AChEI-Gabe bei Demenzpatienten und fanden, dass beide vergleichbare Effekte auf Kognition und Affekt hatten. Es bleibt abzuwarten, ob neu entwickelte Medikamente, welche beispielsweise den β -Amyloid-Stoffwechsel oder die τ -Phosphorylierung beeinflussen bzw. kombinierte Behandlungen mit AChEI (z. B. Kadir, Andreasen, Almkvist, Wall, Forsberg, Engler et al., 2008), deutlichere Effekte bei DAT-Patienten zeigen (vgl. 3.2 AChEI bei DAT).

8 Literatur

- Adler, G., Brassens, S., Chwalek, K., Dieter, B. & Teufel, M. (2004). Prediction of treatment response to rivastigmine in Alzheimer's dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75, 292-294.
- Agid, Y., Dubois, B., on behalf of the International Rivastigmine Investigators, Anand, R. & Gharabawi, G. (1998). Efficacy and tolerability of rivastigmine in patients with dementia of the Alzheimer type. *Current Therapeutic Research*, 59, 837-845.
- Akintade, L., Zaiac, M., Ieni, J.R. & McRae, T. (2004). AD2000: design and conclusions. *Lancet*, 364, 1214.
- Alafuzoff, I., Iqbal, K., Friden, H., Adolfsson, R. & Winblad, B. (1987). Histopathological criteria for progressive dementia disorders: clinical-pathological correlation and classification by multivariate data analysis. *Acta Neuropathologica*, 74, 209-225.
- Albert, M.S., Moss, M.B., Tanzi, R. & Jones, K. (2001). Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 631-639.
- Albert, S.M., Sano, M., Marder, K., Jacobs, D.M., Brandt, J., Albert, M. & Stern, Y. (1997). Participation in clinical trials and long-term outcomes in Alzheimer's disease. *Neurology*, 49, 38-43.
- Allain, H., Bentué-Ferrer, D. & Akwa, Y. (2004). Mild cognitive impairment: a treatment at last? *The Lancet Neurology*, 3, 643.
- Almkvist, O., Darreh-Shori, T., Stefanova, E., Spiegel, R. & Nordberg, A. (2004). Preserved cognitive function after 12 months of treatment with rivastigmine in mild Alzheimer's disease in comparison with untreated AD and MCI patients. *European Journal of Neurology*, 11, 253-261.
- Altmann, L.J.P., Kempler, D. & Andersen, E.S. (2001). Speech errors in Alzheimer's disease: reevaluating morphosyntactic preservation. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 44, 1069-1082.
- Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin*, 64, 146-148.
- American Psychiatric Association (APA; 2007). Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias (2nd ed.) *Internet-Ressource*: Letzter Aufruf am 29.04.2010 von <http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/PracticePDFs/AlzPG101007.pdf>
- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J.M., Pérès, K., Barberger-Gateau, P., Jaqmin-Gadda, H. & Dartigues, J. F. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Annals of Neurology*, 64, 492-498.
- Anand, R., Gharabawi, G. & Enz, A. (1996). Efficacy and safety results of the early phase studies with ExelonTM (ENA-713) in Alzheimer's disease: an overview. *Journal of Drug Development and Clinical Practice*, 8, 109-116.
- Armstrong, C.L. & Cloud, B. (1998). The emergence of spatial rotation deficits in dementia and normal aging. *Neuropsychology*, 12, 208-217.
- Aronoff, J.M., Gonnerman, L.M., Almor, A., Arunachalam, S., Kempler, D. & Andersen, E.S. (2006). Information content versus relational knowledge: semantic deficits in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 44 (1), 21-35.
- Aschenbrenner, S., Tucha, O. & Lange, K.W. (2000). *RWT Regensburger Wortflüssigkeits-Test*. Göttingen: Hogrefe.
- Atchison, T.B., Massman, P.J. & Doody, R.S. (2007). Baseline cognitive function predicts rate of decline in basic-care abilities of individuals with dementia of the Alzheimer's type. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22, 99-107.

- Auld, D.S., Kornecook, T.J., Bastianetto, S. & Quirion, R. (2002). Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to β -amyloid peptides, cognition, and treatment strategies. *Progress in Neurobiology*, 68 (3), 209-245.
- Auriacombe, S., Lechevallier, N., Amieva, H., Harston, S., Raoux, N. & Dartigues, J.-F. (2006). A longitudinal study of quantitative and qualitative features of category verbal fluency in incident Alzheimer's disease subjects: results from the PAQUID study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21, 260-266.
- Bäckman, L., Small, B.J. & Fratiglioni, L. (2001). Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain*, 124, 96-102.
- Baddeley, A.D., Baddeley, H.A., Bucks, R.S. & Wilcock, G.K. (2001). Attentional control in Alzheimer's disease. *Brain*, 124, 1492-1508.
- Baddeley, A.D., Bressi, S., Della Sala, S., Logie, R. & Spinnler, H. (1991). The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Brain*, 114, 2521-2542.
- Ball, J.A., Jackson, M., Marsden, C.D., Scadding, J.W. & Rossor, M.N. (1993). Alien hand sign in association with Alzheimer's histopathology. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 56, 1020-1023.
- Ballard, C.G. (2002). Advances in the treatment of Alzheimer's disease: Benefits of dual cholinesterase inhibition. *European Neurology*, 47, 64-70.
- Barclay, L.L., Zemcov, A., Blass, J.P. & Sansone, J. (1985). Survival in Alzheimer's disease and vascular dementias. *Neurology*, 35, 834-840.
- Bartzokis, G., Lu, P.H., Geschwind, D.H., Edwards, N., Mintz, J. & Cummings, J.L. (2006). Apolipoprotein E genotype and age-related myelin breakdown in healthy individuals. *Archives of General Psychiatry*, 63, 63-72.
- Baskin, D.S., Browning, J.L., Pirozzolo, F.J., Korporaal, S., Baskin, A. & Appel, S.H. (1999). Brain choline acetyltransferase and mental function in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 56, 1121-1123.
- Bayles, K.A., Boone, D.R., Tomoeda, C.K., Slauson, T.J. & Kaszniak, A.W. (1989). Differentiating Alzheimer's patients from the normal elderly and stroke patients with aphasia. *Journal of Speech and Hearing Disorders*, 54, 74-87.
- Bayles, K.A. & Tomoeda, C.K. (1983). Confrontation naming impairment in dementia. *Brain and Language*, 19, 98-114.
- Bayles, K.A., Tomoeda, C.K. & Trosset, M.W. (1992). Relation of linguistic communication abilities of Alzheimer's patients to stage of disease. *Brain and Language*, 42, 454-472.
- Beatty, W.W., Salmon, D.P., Tröster, A.I. & Tivis, R.D. (2002). Do primary and supplementary measures of semantic memory predict cognitive decline by patients with Alzheimer's disease? *Aging Neuropsychology and Cognition*, 9, 1-10.
- Becker, J.T., Boller, F., Saxton, J. & McGonigle-Gibson, K.L. (1987). Normal rates of forgetting of verbal and non-verbal material in Alzheimer's disease. *Cortex*, 23, 59-72.
- Behl, P., Lanctôt, K.L., Streiner, D.L., Guimont, I. & Black, S.E. (2006). Cholinesterase inhibitors slow decline in executive functions, rather than memory, in Alzheimer's disease: a 1-year observational study in the Sunnybrook dementia cohort. *Current Alzheimer Research*, 3, 147-156.
- Behl, P., Stefurak, T.L. & Black, S.E. (2005). Cognitive markers of progression in Alzheimer's disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 32, 140-151.
- Belleville, S., Peretz, I. & Malenfant, D. (1996). Examination of the working memory components in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia*, 34, 195-207.
- Benoit, M., Dygai, I., Migneco, O., Robert, P.H., Bertogliati, C., Darcourt, J., Benoliel, J., Aubin-Brunet, V. & Pringuey, D. (1999). Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. Relation between apathy and regional cerebral perfusion. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 10, 511-517.
- Bentley, P., Driver, J. & Dolan, R.J. (2008). Cholinesterase inhibition modulates visual and attentional brain responses in Alzheimer's disease and health. *Brain*, 131, 409-424.
- Benton, A. (1974). *The Revised Visual Retention Test*. New York: Psychological Corporation.
- Benton, A.L. & Hamsher, K. (1989). *Multilingual aphasia examination*. Iowa City: University of Iowa.

- Berger, G., Bernhardt, T., Weimer, E., Peters, J., Kratzsch, T. & Frölich, L. (2005). Longitudinal study on the relationship between symptomatology of dementia and levels of subjective burden and depression among family caregivers in memory clinic patients. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 18, 119-128.
- Berthier, M.L., Leiguarda, R., Starkstein, S.E., Sevlever, G. & Taratuto, A.L. (1991). Alzheimer's disease in a patient with posterior cortical atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 34, 1110-1111.
- Bertram, L., McQueen, M.B., Mullin, K., Blacker, D. & Tanzi, R.E. (2007). Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nature Genetics*, 39, 17-23.
- Bhargava, D., Weiner, M.F., Hynan, L.S., Diaz-Arrastia, R. & Liptin, A.M. (2006). Vascular disease and risk factors, rate of progression, and survival in Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 19, 78-82.
- Bickel, H. (2005). Epidemiologie und Gesundheitsökonomie. In C.-W. Wallesch & H. Förstl (Hrsg.), Referenz-Reihe Neurologie, *Demenzen* (S. 1-15). Stuttgart: Thieme.
- Binetti, G., Cappa, S.F., Magni, E., Padovani, A., Bianchetti, A. & Trabucchi, M. (1998). Visual and spatial perception in the early phase of Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 12, 29-33.
- Bird, T.D., Stranahan, S., Sumi, S.M. & Raskind, M. (1983). Alzheimer's disease: choline acetyltransferase activity in brain tissue from clinical and pathological subgroups. *Annals of Neurology*, 14, 284-293.
- Birks, J. S. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Internet-Ressource*. Letzter Aufruf am 05.05.2006 von <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD005593/frame.html>.
- Birks, J. S., Grimley Evans, J., Iakovidou, V., & Tsohaki, M. (2006). Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Internet-Ressource*. Letzter Aufruf am 05.05.2006 von <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD001191/frame.html>.
- Birks, J. S. & Harvey, R. J. (2006). Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Internet-Ressource*. Letzter Aufruf am 05.05.2006 von <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD001190/abstract/frame.html>.
- Bläsi, S., Brubacher, D., Zehnder, A.E., Monsch, A.U., Berres, M. & Spiegel, R. (2005). Assessment of everyday behavior in Alzheimer's disease patients: its significance for diagnostics and prediction of disease progression. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 20 (3), 151-158.
- Blair, M., Marczinski, C.A., Davis-Faroque, N. & Kertesz, A. (2007). A longitudinal study of language decline in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 237-245.
- Blanken, G., Dittmann, J., Haas, J.-C. & Wallesch, C.-W. (1987). Spontaneous speech in senile dementia and aphasia: implications for a neurolinguistic model of language production. *Cognition*, 27, 247-274.
- Blasko, I., Bodner, T., Knaus, G., Walch, T., Monsch, A., Hinterhuber, H. & Marksteiner, J. (2004). Efficacy of donepezil treatment in Alzheimer patients with and without subcortical vascular lesions. *Pharmacology*, 72, 1-5.
- Blennow, K., de Leon, M.J. & Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *Lancet*, 368, 387-403.
- Blessed, G., Tomlinson, B.E. & Roth, M. (1968). The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *British Journal of Psychiatry*, 114, 797-811.
- Boller, F., Becker, J.T., Holland, A.L., Forbes, M.M., Hood, P.C. & McGonigle-Gibson, K.L. (1991). Predictors of decline in Alzheimer's disease. *Cortex*, 27, 9-17.
- Bondi, M.W., Monsch, A.U., Galasko, D., Butters, N., Salmon, D.P. & Delis, D.C. (1994). Pre-clinical cognitive markers of dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, 8, 374-384.
- Bondi, M.W., Jak, A.J., Delano-Wood, L., Jacobson, M.W., Delis, D.C. & Salmon, D.P. (2008). Neuropsychological contributions to the early identification of Alzheimer's disease. *Neuropsychological Review*, 18, 73-90.
- Bortz, J. (2005). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. Heidelberg: Springer.

- Bortz, J. & Döring, N. (2006). *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler*. Heidelberg: Springer.
- Botwinick, J., Storandt, M. & Berg, L. (1986). A longitudinal, behavioral study of senile dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, *43*, 1124-1127.
- Bourin, M., Ripoll, N. & Daily, E. (2003). Nicotinic receptors and Alzheimer's disease. *Current Medical Research and Opinion*, *19* (3), 169-177.
- Braak, E., Griffing, K., Arai, K., Bohl, J., Bratzke, H. & Braak, H. (1999). Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *249* (suppl. 3), III / 14-III / 22.
- Braak, H., Del Tredici, K., Schultz, C. & Braak, E. (2000). Vulnerability of select neuronal types to Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *924*, 53-61.
- Bracco, L., Gallato, R., Grigoletto, F., Lippi, A., Lepore, V., Bino G., Lazzaro, M.P., Carella, F., Piccolo, T., Pozzili, C., Giometto, B. & Amaducci, L. (1994). Factors affecting course and survival in Alzheimer's disease. A 9-year longitudinal study. *Archives of Neurology*, *51*, 1213-1219.
- Brodaty, H., Corey-Bloom, J., Potocnik, F.C.V., Truyen, L., Gold, M. & Damaraju, C.R.V. (2005). Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Disorders*, *20*, 120-132.
- Bruen, P.D., McGeown, W.J., Shanks, M.F. & Venneri, A. (2008). Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain*, *131*, 2455-2463.
- Brunner, C. & Spiegel, R. (1990). Eine Validierungsstudie mit der NOSGER (Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients), einem neuen Beurteilungsinstrument für die Psychogeriatric. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, *19*, 211-229.
- Bschorr, T., Kühl, K.-P. & Reischies, F.M. (2001). Spontaneous speech of patients with dementia of the Alzheimer type and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, *13*, 289-298.
- Bucks, R.S., Ashworth, D.L., Wilcock, G.K. & Siegfried, K. (1996). Assessment of activities of daily living in dementia: Development of the Bristol activities of daily living scale. *Age and Ageing*, *25*, 113-120.
- Bullock, R. (2004). The needs of the caregiver in the long-term treatment of Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *18*, S17-S23.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) & Paul-Ehrlich-Institut (2007). Gemeinsame Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen. Entwurfsfassung vom 9. Mai 2007 zur Kommentierung durch die Fachöffentlichkeit. *Internet-Ressource*: Letzter Abruf am 29.12.2008 von http://bfarm.de/dn_030/nn_1198726/sharedDocs/Publikationen/de/Arzneimittel/1__vorDerZul/klin-pr/nichtInterventPruef/EmpfAWEntwurf,templated=raw,property=publicationFile.pdf/EmpfAWBEntwurf.pdf.
- Bundesministerium der Justiz (2004). Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V). *Internet-Ressource*: Letzter Abruf am 29.12.2008 von <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/gcp-v/gesamt.pdf>.
- Burns, A., Gauthier, S. & Perdomo, C. (2007). Efficacy and safety of donepezil over 3 years: an open-label, multicentre study in patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *22*, 806-812.
- Burns, A., Rossor, M., Hecker, J., Gauthier, S., Petit, H., Moller, H.J., Rogers, S.L. & Friedhoff, L.T. (1999). The effects of donepezil in Alzheimer's disease - results from a multinational trial. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *10*, 237-244.
- Camicoli, R., Howieson, D., Lehman, S. & Kaye, J. (1997). Talking while walking: The effect of a dual task in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, *48*, 955-958.
- Campanozzi, M.D., Casali, E., Neviani, F., Martini, E. & Neri, M. (2007). Evaluation of the slopes of cognitive impairment and disability in Alzheimer's disease (AD) patients treated with acetylcholinesterase inhibitors (AChEI). *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *44* (suppl. 1), 91-96.

- Campion, D., Dumanchin, C., Hannequin, D., Dubois, B., Belliard, S., Puel, M., Thomas-Anterion, C., Michon, A., Martin, C., Charbonnier, F., Raux, G., Camuzat, A., Penet, C., Mesnage, V., Martinez, M., Clerget-Darpoux, F., Brice, A. & Frebourg, T. (1999). Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *American Journal of Human Genetics*, *65*, 664-670.
- Caramelli, P., Chaves, M.L.F., Engelhardt, E., Machado, J.C.B., Schultz, R.R., Vale, F.A.C. & Charchat-Fichman, H. (2004). Effects of galantamine on attention and memory in Alzheimer's disease measured by computerized neuropsychological tests. Results of the Brazilian multi-center Galantamine study (GAL-BRA-1). *Arquivos de Neuropsiquiatria*, *62*, 379-384.
- Carlesimo, G.A., Fadda, L., Bonci, A. & Caltagirone, C. (1993). Differential rates of forgetting from long-term memory in Alzheimer's and multi-infarct dementia. *International Journal of Neuroscience*, *73*, 1-11.
- Carlesimo, G.A., Fadda, L., Lorusso, S. & Caltagirone, C. (1994). Verbal and spatial memory spans in Alzheimer's and multi-infarct dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*, *89*, 132-138.
- Carlesimo, G.A., Mauri, M., Graceffa, A.M.S., Fadda, L., Loasses, A., Lorusso, S. & Caltagirone, C. (1998). Memory performances in young, elderly, and very old healthy individuals versus patients with Alzheimer's disease: evidence for discontinuity between normal and pathological aging. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *20*, 14-29.
- Carlomagno, C.S., Iavarone, A., Nolfè, G., Bourène, G., Martin, C. & Deloche, G. (1999). Dyscalculia in the early stages of Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, *99*, 166-174.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S.H., Cauley, J.A., DeKosky, S.T. & Ganguli, M. (2000). Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*, *55*, 1847-1853.
- Chenery, H.J. (1996). Semantic priming in Alzheimer's disease. *Aphasiology*, *10*, 1-20.
- Cherry, B.J., Buckwalter, J.G. & Henderson, V.W. (1996). Memory span procedures in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *10*, 286-293.
- Chertkow, H. & Bub, D. (1990). Semantic memory loss in dementia of Alzheimer's type. What do various measures measure? *Brain*, *113*, 397-417.
- Chertkow, H., Bub, D. & Seidenberg, M. (1989). Priming and semantic memory loss in Alzheimer's disease. *Brain and Language*, *36*, 420-446.
- Christen-Zaech, S., Kraftsik, R., Pilleveit, O., Kiraly, M., Martins, R., Khalili, K. & Miklossy, J. (2003). Early factory involvement in Alzheimer's disease. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, *30*, 20-25.
- Christensen, H., Kopelman, M.D., Stanhope, N., Lorentz, L. & Owen, P. (1998). Rates of forgetting in Alzheimer dementia. *Neuropsychologia*, *36*, 547-557.
- Christensen, H., Maltby, N., Jorm, A.F., Creasey, H. & Broe, G.A. (1992). Cholinergic 'blockade' as a model of the cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Brain*, *115*, 1681-1699.
- Clarke, N. (2004). AD2000: design and conclusions. *Lancet*, *364*, 1215-1216.
- Clegg, A., Bryant, J., Nicholson, T., McIntyre, L., De Broe, S., Gerard, K. & Waugh, N. (2002). Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, and galantamine for Alzheimer's disease. A systematic review. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, *18*, 497-507.
- Clegg, F. & Warrington, E.K. (1994). Four easy memory tests for older adults. *Memory*, *2* (2), 167-182.
- Cohen, J. (1994). The earth is round ($p < .05$). *American Psychologist*, *49* (12), 997-1003.
- Collette, F. & Van der Linden, M. (2002). Attention disorders in neurodegenerative diseases. In M. Leclercq & P. Zimmermann (Eds.), *Applied neuropsychology of attention. Theory, diagnosis and rehabilitation* (pp. 305-338). New York: Psychology Press.
- Collette, F., Van der Linden, M., Bechet, S. & Salmon, E. (1999a). Phonological loop and central executive functioning in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *37*, 905-918.
- Collette, F., Van der Linden, M. & Salmon, E. (1999b). Executive dysfunction in Alzheimer's disease. *Cortex*, *35*, 57-72.

- Connell, C.M., Janevic, M.R. & Gallant, M.P. (2001). The costs of caring: impact of dementia on family caregivers. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 14, 179-187.
- Connelly, P.J., Prentice, N.P. & Fowler, K.G. (2005). Predicting the outcome of cholinesterase inhibitor treatment in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76, 320-324.
- Coon, K.D., Myers, A.J., Craig, D.W., Webster, J.A., Pearson, J.V., Hu Lince, D., Zismann, V.L., Beach, T.G., Leung, D., Bryden, L., Halperin, R.F., Marlowe, C.B., Kaleem, M., Walker, D.G., Ravid, R., Heward, C.B., Rogers, J., Papassotiropoulos, A., Reimann, E.M., Hardy, J. & Stephan, D.A. (2007). A high-density whole-genome association study reveals that *APOE* is the major susceptibility gene for sporadic late-onset Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 613-618.
- Cortina, J.M. & Dunlop, W.P. (1997). On the logic and purpose of significance testing. *Psychological Methods*, 2 (2), 161-172.
- Courtney, C., Farrell, D., Gray, R., Hills, R., Lynch, L., Sellwood, E., Edwards, S., Hardyman, W., Raftery, J., Crome, P., Lendon, C., Shaw, H., Bentham, P. & AD2000 Collaborative Group (2004). Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet*, 363, 2105-2115.
- Craft, S., Teri, L., Edland, S.D., Kukull, W.A., Schellenberg, G., McCormick, W.C., Bowen, J.D. & Larson, E.B. (1998). Accelerated decline in apolipoprotein e4 homozygotes with Alzheimer's disease. *Neurology*, 51, 149-153.
- Croisile, B., Trillet, M., Fondarai, J., Laurent, B., Mauguière, F. & Billardon, M. (1993). Long-term and high-dose piracetam treatment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 43, 301-305.
- Cruts, M., van Duijn, C.M., Backhovens, H., Van den Broeck, M., Wehnert, A., Serneels, S., Sherrington, R., Hutton, M., Hardy, J., St George-Hyslop, P.H., Hofman, A. & Van Broeckhoven, C. (1998). Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a population-based study of presenile Alzheimer disease. *Human Molecular Genetics*, 7, 43-51.
- Csernansky, J.G., Wang, L., Miller, J.P., Galvin, J.E. & Morris, J.C. (2005). Neuroanatomical predictors of response to donepezil therapy in patients with dementia. *Archives of Neurology*, 62, 1718-1722.
- Cummings, J.L. (1997). The neuropsychiatric inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*, 48 (suppl 6), S10-S16.
- Cummings, J.L. (2000). Cholinesterase inhibitors: A new class of psychotropic compounds. *American Journal of Psychiatry*, 157 (1), 4-15.
- Cummings, J.L. (2004). Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 351, 56-67.
- Cummings, J.L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D.A. & Gornbein, J. (1994). The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44, 2308-2314.
- Cummings, J.L., Schneider, L., Tariot, P.N., Kershaw, P. & Yuan, W. (2004). Reductions of behavioral disturbances and caregiver distress by Galantamine in patients with Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 161 (3), 532-538.
- Cummings, J.L., Vinters, H.V., Cole, G.M. & Khachaturian, Z.S. (1998). Alzheimer's disease. Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology*, 51, S2-S17.
- Davies, P. & Maloney, A.J. (1976). Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*, 2, 1403.
- Davis, J.D. & Tremont, G. (2007). Impact of frontal systems behavioral functioning in dementia on caregiver burden. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 19, 43-49.
- de la Torre, J.C. (2008). Pathophysiology of neuronal energy crisis in Alzheimer's disease. *Neurodegenerative Diseases*, 5, 126-132.
- Dejong, R., Osterlund, O.W. & Roy, G.W. (1989). Measurement of quality-of-life changes in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Therapy*, 11, 545-554.
- Della-Sala, S. & Kinnear, P. (2000). Color-to-figure matching in Alzheimer's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15, 571-585.

- Della-Sala, S., Lucchelli, F. & Spinnler, H. (1987). Ideomotor apraxia in patients with dementia of Alzheimer type. *Journal of Neurology*, 234, 91-93.
- DeRenzi, E. & Faglioni, P. (1978). Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test. *Cortex*, 14 (1), 41-49.
- De Renzi, E., Motti, F. & Nichelli, P. (1980). Imitating gestures: a quantitative approach to ideomotor apraxia. *Archives of Neurology*, 37 (1), 6-10.
- DeRenzi, E., Faglioni, P., Savoirdo, M. & Vignolo, L.A. (1966). The influence of aphasia and of the hemispheric side of the cerebral lesion on abstract thinking. *Cortex*, 2, 399-420.
- Derouesné, C., Lagha-Pierucci, S., Thibault, S., Baudouin-Madec, V. & Lacomblez, L. (2000). Apraxic disturbances in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 38, 1760-1769.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN; 2002). Diagnose und Therapie der Alzheimer-Demenz (AD) und der Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB). *Internet-Ressource*. Letzter Aufruf am 14.06.2008 von <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/11/neur-029.htm>.
- Devi, L., Prabhu, B.M., Galati, D.F., Avadhani, N.G. & Anandatheerthavarada, H.K. (2006). Accumulation of amyloid precursor protein in the mitochondrial import channels of human Alzheimer's disease brain is associated with mitochondrial dysfunction. *The Journal of Neuroscience*, 26, 9057-9068.
- Dick, M.B., Nielson, K.A., Beth, R.E., Shankle, W.R. & Cotman, C.W. (1995). Acquisition and long-term retention of a fine motor skill in Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 29, 294-306.
- Diehl, J. & Kurz, A. (2002). Die vaskulären Demenzen. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*, 70, 145-154.
- Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M.H. & Schulte-Markwort, E. (2004). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F): Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis*. (3., korr. Aufl.). Bern: Hans Huber.
- Dodge, H.H., Kadowaki, T., Hayakawa, T., Yamakawa, M., Sekikawa, A., Ueshima, H. (2005). Cognitive impairment as a strong predictor of incident disability in specific ADL-IADL tasks among community-dwelling elders: the Azuchi study. *The Gerontologist*, 45 (2), 222-230.
- Doody, R.S., Geldmacher, D.S., Gordon, B., Perdomo, C.A. & Pratt, R.D. (2001a). Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of Donepezil in patients with Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 58, 427-433.
- Doody, R.S., Massman, P. & Dunn, K. (2001b). A method for estimating progression rates in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 58, 449-454.
- Donaldson, C. & Burns, A. (1999). Burden of Alzheimer's disease: helping the patient and caregiver. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 12, 21-28.
- Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., DeKosky, S.T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P.J. & Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, 6, 734-746.
- Dumont, C., Ska, B. & Joannette, Y. (2000). Conceptual apraxia and semantic memory deficit in Alzheimer's disease: two sides of the same coin? *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6, 693-703.
- Ebert, A.D., Wolf, S.A. & Wallesch, C.-W. (2006). Einfluss von Acetylcholinesterase-Inhibitoren auf das neuropsychologische Defizitprofil von Patienten mit Alzheimer-Demenz: Vorstellung einer jetzt anlaufenden Studie. *Ärzteblatt Sachsen-Anhalt*, 17, 40-42.
- Eisfeld, I.S. (2004). Semantische Demenz: Klinisches Profil und kognitiv-neuropsychologische Bedeutung. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, 72, 383-396.
- Eisfeld, I. S. (2005). Differenzialdiagnostische Bewertung neuropsychologischer Störungsprofile bei Basalganglien-Erkrankungen mit akinetisch-rigider Symptomatik. Magdeburg: Dissertation an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.
- Erkinjuntti, T., Gauthier, S., Bullock, R., Kurz, A., Hammond, G., Schwalen, S., Zhu, Y. & Brashear, R. (2008). Galantamine treatment in Alzheimer's disease with cerebrovas-

- cular disease: responder analyses from a randomized, controlled trial (GAL-INT-6). *Journal of Psychopharmacology*, 22 (7), 761-768.
- Erkinjuntti, T., Kurz, A., Gauthier, L., Bullock, R., Lilienfeld, S., Rao, C. & Damaraju, V. (2002a). Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *The Lancet*, 359, 1283-1290.
- Erkinjuntti, T., Skoog, I., Lane, R. & Andrews, C. (2002b). Rivastigmine in patients with Alzheimer's disease and concurrent hypertension. *The International Journal of Clinical Practice*, 56, 791-796.
- Erkinjuntti, T., Kurz, A., Small, G.W., Bullock, R., Lilienfeld, S., Damaraju, C.V. for the GAL-INT-6 Study Group (2003a). An open-label extension trial of galantamine in patients with probable vascular dementia and mixed dementia. *Clinical Therapeutics*, 25 (6), 1765-1782.
- Erkinjuntti, T., Skoog, I., Lane, R. & Andrews, C. (2003b). Potential long-term effects of rivastigmine on disease progression may be linked to drug effects on vascular changes in Alzheimer brains. *International Journal of the Clinical Practitioner*, 57 (9), 756-760.
- Eslinger, P.J. & Benton, A.L. (1983). Visuo-perceptual performances in aging and dementia: clinical and theoretical implications. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 5, 213-220.
- Esteban-Santillan, C., Praditsuwan, R., Ueda, H. & Geldmacher, D.S. (1998). Clock drawing test in very mild Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 46, 1266-1269.
- Evans, M., Ellis, A., Watson, D. & Chowdhury, T. (2000). Sustained cognitive improvement following treatment of Alzheimer's disease with donepezil. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15, 50-53.
- Everitt, B.J. & Robbins, T.W. (1997). Central cholinergic systems and cognition. *Annual Reviews of Psychology*, 48, 649-684.
- Faber-Langendoen, K., Morris, J.C., Knesevich, J.W., LaBarge, E., Miller, J.P. & Berg, L. (1988). Aphasia in senile dementia of the Alzheimer type. *Annals of Neurology*, 23, 365-370.
- Fama, R., Sullivan, E.V., Shear, P.K., Stein, A., Yeasavage, J.A., Tinklenberg, J.R. & Pfefferbaum, A. (2000). Extent, pattern and correlates of remote memory impairment in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 14, 265-276.
- Farlow, M.R., Hake, A., Messina, J., Hartman, R., Veach, J. & Anand, R. (2001). Response of patients with Alzheimer's disease to rivastigmine treatment is predicted by the rate of disease progression. *Archives of Neurology*, 58, 417-422.
- Farlow, M.R., Small, G.W., Quarg, P. & Krause, A. (2005). Efficacy of rivastigmine in Alzheimer's disease patients with rapid disease progression: results of a meta-analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 20, 192-197.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G. & Buchner, A. (2007) G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavioral Research Methods*, 39, 175-191.
- Feldman, H.H., Lane, R. & on behalf of the Study 304 Group (2007). Rivastigmine: a placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78, 1056-1063.
- Feldman, H., Sauter, A., Donald, A., Gélinas, I., Gauthier, S., Torfs, K., Parys, W. & Mehnert, A. (2001b). The disability assessment for dementia scale: a 12-month study of functional ability in mild to moderate severity Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 15 (2), 89-95.
- Fernandez-Duque, D. & Posner, M. I. (2001). Brain imaging of attentional networks in normal and pathological states. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23 (1), 74-93.
- Finton, M.J., Lucas, J.A., Graff-Radford, N.R. & Uitti, R.J. (1998). Analysis of visuospatial errors in patients with Alzheimer's disease or Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20, 186-193.
- Fisher, N.J., Rourke, B.P. & Bieliauskas, L.A. (1999). Neuropsychological subgroups of patients with Alzheimer's disease: an examination of the first 10 years of CERAD data. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21 (4), 488-518.

- Fleischman, D.A., Gabrieli, J.D.E., Reminger, S., Rinaldi, J., Morrell, F. & Wilson, R. (1995). Conceptual priming in perceptual identification for patients with Alzheimer's disease and a patient with right occipital lobectomy. *Neuropsychology*, *9*, 187-197.
- Fleisher, A.S., Raman, R., Siemers, E.R., Becerra, L., Clark, C.M., Dean, R.A., Farlow, M.R., Galvin, J.E., Peskind, E.R., Quinn, J.F., Sherzai, A., Sowell, B.B., Aisen, P.S. & Thal, L.J. (2008). Phase 2 safety trial targeting amyloid β production with a γ -secretase inhibitor in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *65* (8), 1031-1038.
- Fletcher, P.C. & Henson, R.N.A. (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*, *124*, 849-881.
- Foldi, N.S., White, R.E.C. & Schaefer, L.A. (2005). Detecting effects of donepezil on visual selective attention using signal detection parameters in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *20*, 485-488.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E. & McHugh, P.R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 189-198.
- Fox, N.C., Warrington, E.K., Seiffer, A.L., Agnew, S.K. & Rossor, M.N. (1998). Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. A longitudinal prospective study. *Brain*, *121*, 1631-1639.
- Francis, P.T., Palmer, A.M., Snape, M. & Wilcock, G.K. (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *66* (2), 137-147.
- Frankfort, S.V., Appels, B.A., de Boer, A., Tulner, L.R., van Campen, J.P.C.M., Koks, C.H.W., Beijnen, J.H. & Schmand, B.A. (2007). Identification of responders and reactive domains to rivastigmine in Alzheimer's disease. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, *16*, 545-551.
- Fratiglioni, L., Launer, L.J., Andersen, K., Breteler, M.M., Copeland, J.R., Dartigues, J.-F., Lobo, A., Martinez-Lage, J., Soininen, H., Hofman, A. & for the Neurologic Diseases in the Elderly Research Group (2000). Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, *54*, S10-S15.
- Freed, D.M., Corkin, S., Growdon, J.H. & Nissen, M.J. (1989). Selective attention in Alzheimer's disease: characterizing cognitive subgroups of patients. *Neuropsychologia*, *27*, 325-339.
- Freedman, M., Rewilak, D., Xerri, T., Cohen, S., Gordon, A.S., Shandling, M. & Logan, A.G. (1998). L-deprenyl in Alzheimer's disease. Cognitive and behavioral effects. *Neurology*, *50*, 660-668.
- Friedland, R.P., Budinger, T.F., Koss, E. & Ober, B.A. (1985). Alzheimer's disease: anterior-posterior and lateral hemispheric alterations in cortical glucose utilization. *Neuroscience Letters*, *53*, 235-240.
- Friedman, R.B. (1992). Dissociation of mechanisms of reading in Alzheimer's disease. *Brain and Language*, *43*, 400-413.
- Frisoni, G.B., Govoni, S., Geroldi, C., Bianchetti, A., Calabresi, L., Franceschini, G. & Trabucchi, M. (1995). Gene dose of the e4 allele of apolipoprotein E and disease progression in sporadic late-onset Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *37*, 596-604.
- Froelich, L., Gertz, H.-J., Heun, R., Heuser, I., Jendroska, K., Kornhuber, J., Kurz, A., Mueller-Thomsen, T., Ries, F., Waechtler, C., Metz, M. & Goebel, C. (2004). Donepezil for Alzheimer's disease in Clinical Practice - The DONALD Study. A Multicenter 24-week clinical trial in Germany. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *18*, 37-43.
- Fromm, D. & Holland, A.L. (1989). Functional communication in Alzheimer's disease. *Journal of Speech and Hearing Disorders*, *54*, 535-540.
- Fromm, D., Holland, A.L., Nebes, R.D. & Oakley, M.A. (1991). A longitudinal study of word-reading ability in Alzheimer's disease: evidence from the National Adult Reading Test. *Cortex*, *27*, 367-376.
- Fuld, P.A. (1981). *Object Memory Evaluation*. Woodale, IL: Stoelting Company.
- Fung, T.D., Chertkow, H. & Templeman, F.D. (2000). Pattern of semantic memory impairment in dementia of Alzheimer's type. *Brain and Cognition*, *43*, 200-205.

- Gainotti, G. (2007). Different patterns of famous people recognition disorders in patients with right and left anterior temporal lesions: a systematic review. *Neuropsychologia*, *45*, 1591-1607.
- Galvin, J.E., Cornblatt, B., Newhouse, P., Ancoli-Israel, S., Wesnes, K., Williamson, D., Zhu, Y., Sorra, K. & Amatniek, J. (2008). Effects of galantamine on measures of attention. Results from 2 clinical trials in Alzheimer disease patients with comparisons to donepezil. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *22*, 30-38.
- Garrard, P., Lambon Ralph, M.A., Watson, P.C., Powis, J., Patterson, K. & Hodges, J.R. (2001). Longitudinal profiles of semantic impairment for living and nonliving concepts in dementia of Alzheimer's type. *Journal of Cognitive Neurosciences*, *13*, 892-909.
- Geldmacher, D.S., Frölich, L., Doody, R.S., Erkinjuntti, T., Vellas, B., Jones, R.W., Banerjee, S., Lin, P. & Sano, M. (2006). Realistic expectations for treatment success in Alzheimer's disease. *The Journal of Nutrition, Health, and Aging*, *10* (5), 417-429.
- Gelinas, I., Gauthier, L., McIntyre, M. & Gauthier, S. (1999). Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease. *American Journal of Occupational Therapy*, *53*, 471-481.
- Geschwind, N. (1975). The apraxias: neural mechanisms of disorders of learned movement. The anatomical organization of the language areas and motor systems of the human brain clarifies apraxic disorders and throws new light on cerebral dominance. *American Scientist*, *63*, 188-195.
- Geula, C. (1998). Abnormalities of neural circuitry in Alzheimer's disease. Hippocampus and cortical cholinergic innervation. *Neurology*, *51*, S18-S29.
- Geula, C. & Mesulam, M.-M. (1989). Cortical cholinergic fibers in aging and Alzheimer's disease: a morphometric study. *Neuroscience*, *33*, 469-481.
- Giacobini, E., Spiegel, R., Enz, A., Veroff, A.E. & Cutler, N.R. (2002). Inhibition of acetyl- and butyryl-cholinesterase in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease by rivastigmine: correlation with cognitive benefit. *Journal of Neural Transmission*, *109*, 1053-1065.
- Giffard, B., Desgranges, B., Nore-Mary, F., Lalevée, C., de la Sayette, V., Pasquier, F. & Eustache, F. (2001). The nature of semantic memory deficits in Alzheimer's disease. New insights from hyperpriming effects. *Brain*, *124*, 1522-1532.
- Gillette-Guyonnet, S., Abellan Van Kan, G., Alix, E., Andrieu, S., Belmin, J., Berrut, G., Bonnefoy, M., Brocker, P., Constans, T., Ferry, M., Ghisolfi-Marque, A., Girard, L., Gonthier, R., Guerin, O., Hervy, M.-P., Jouanny, P., Laurain, M.-C., Lechowski, L., Nourhashemi, F., Raynaud-Simon, A., Ritz, P., Roche, J., Rolland, Y., Salva, T. & Vellas, B. (2007). IANA (International Academy on Nutrition and Aging) expert group: weight loss and Alzheimer's disease. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, *11* (1), 38-48.
- Girelli, L. & Delazer, M. (2001). Numerical abilities in dementia. *Aphasiology*, *15*, 681-694.
- Glindemann, R., Klintwort, D., Ziegler, W. & Goldenberg, G. (2002). *Bogenhäuser Semantik-Untersuchung BOSU*. München: Urban & Fischer.
- Glosser, G., Gallo, J., Duda, N., de Vries, J.J., Clark, C.M. & Grossman, M. (2002). Visual perceptual functions predict instrumental activities of daily living in patients with dementia. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, *15* (3), 198-206.
- Glosser, G., Grugan, P. & Friedman, R.B. (1999a). Comparison of reading and spelling in patients with probable Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *13*, 350-358.
- Glosser, G., Kohn, S.E., Sands, L., Grugan, P.K. & Friedman, R.B. (1999b). Impaired spelling in Alzheimer's disease: a linguistic deficit? *Neuropsychologia*, *37*, 807-815.
- Goate, A., Chartier-Harlin, M.-C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., James, L., Mant, R., Newton, P., Rooke, K., Roques, P., Talbot, C., Pericak-Vance, M., Roses, A., Williamson, R., Rossor, M., Owen, M. & Hardy, J. (1991). Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, *349*, 704-706.
- Godbolt, A.K., Cipelotti, L., Watt, H., Fox, N.C., Janssen, J.C. & Rossor, M.N. (2004). The natural history of Alzheimer disease. A longitudinal presymptomatic and symptomatic study of a familial cohort. *Archives of Neurology*, *61*, 1743-1748.

- Goldberg, D. & Williams, P. (1988). *A user's guide to the general health questionnaire*. Windsor: NFER-Nelson.
- Goldenberg, G. (2000). *Neuropsychologie. Grundlagen, Klinik, Rehabilitation*. München: Urban & Fischer.
- Gómez-Isla, T., Hollister, R., West, H., Mui, S., Growdon, J.H., Petersen, R.C., Parisi, J.E. & Hyman, B.T. (1997). Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *41*, 17-24.
- Goodglass, H. & Kaplan, E. (1972). *Assessment of aphasia and related disorders*. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Gorus, E., Lambert, M., De Raedt, R. & Mets, T. (2007). The influence of galantamine on reaction time, attention processes, and performance variability in elderly Alzheimer patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *27* (2), 182-187.
- Grady, C.L., Haxby, J.V., Horwitz, B., Sundaram, M., Berg, G., Schapiro, M., Friedland, R.P. & Rapaport, S.I. (1988). Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *10*, 576-596.
- Gräsel, E., Wiltfang, J. & Kornhuber, J. (2003). Non-drug therapies for dementia: An overview of the current situation with regard to proof of effectiveness. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *15*, 115-125.
- Gray, R., Bentham, P. & Hills, R. (2004). AD2000: design and conclusions - authors' reply. *Lancet*, *364*, 1216-1217.
- Green, C.R., Mohs, R.C., Schmeidler, J., Aryan, M. & Davis, K.L. (1993). Functional decline in Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *41*, 654-661.
- Greenberg, S.M., Tennis, M.K., Brown, L.B., Gomez-Isla, T., Hayden, D.L., Schoenfeld, D.A., Walsh, K.L., Corwin, C., Daffner, K.R., Friedman, P., Meadows, M.-E., Sperling, R.A. & Growdon, J.H. (2000). Donepezil therapy in clinical practice. A randomized crossover study. *Archives of Neurology*, *57*, 94-99.
- Greene, J.D.W., Baddeley, A.D. & Hodges, J.R. (1996). Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease: evidence from the doors and people test. *Neuropsychologia*, *34*, 537-551.
- Greene, J.D.W. & Hodges, J.R. (1996a). Identification of famous faces and famous names in early Alzheimer's disease. Relationship to anterograde and general semantic memory. *Brain*, *119*, 111-128.
- Greene, J.D.W. & Hodges, J.R. (1996b). The fractionation of remote memory. Evidence from a longitudinal study of dementia of Alzheimer type. *Brain*, *119*, 129-142.
- Grön, G., Brandenburg, I., Wunderlich, A.P. & Riepe, M.W. (2005). Inhibition of hippocampal function in mild cognitive impairment: targeting the cholinergic hypothesis. *Neurobiology of Aging*, *26*, 849-855.
- Guérin, O., Andrieu, S., Schneider, S.M., Cortes, F., Cantet, C., Gillette-Guyonnet, S. & Velas, B. (2009). Characteristics of Alzheimer's disease patients with a rapid weight loss during a six-year follow-up. *Clinical Nutrition*, *28*, 141-146.
- Hachinski, V.C., Iliff, L.D., Zihlka, E., Du Boulay, G.H., McAllister, V.L., Russell, R.W., Symon, L. (1975). Cerebral blood flow in dementia. *Archives of Neurology*, *32*, 632-637.
- Hachinski, V., Iadecola, C., Petersen, R.C., Breteler, M.M., Nyenhuis, D.L., Black, S.E., Powers, W.J., DeCarli, C., Merino, J.G., Kalra, R.N., Vinters, H.V., Holtzman, D.M., Rosenberg, G.A., Wallin, A., Dichgans, M., Marler, J.R. & Leblanc, G.G. (2006). National Institute of Neurological Disorders and Stroke - Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards. *Stroke*, *37*, 2220-2241.
- Härting, C., Markowitsch, H.J., Neufeld, P., Calabrese, P., Deisinger, K. & Kessler, J. (2000). *WMS-R. Wechsler Memory Scale - Revidierte Fassung*. Göttingen: Testzentrale.
- Hager, K., Calabrese, P., Frölich, L., Göbel, C. & Berger, F.M. (2003). An observational clinical study of the efficacy and tolerability of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *15*, 189-198.
- Hagerty Lingler, J., Martire, L.M. & Schulz, R. (2005). Caregiver-specific outcomes in antidepressant clinical drug trials: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*, 983-990.

- Hampel, H., Graz, C. & Möller, H.-J. (2005). Pharmakotherapie der Demenzen. In C.-W. Wallesch & H. Förstl (Eds.), Referenz-Reihe Neurologie, *Demenzen* (pp. 274-291). Stuttgart: Thieme.
- Han, L., Cole, M., Bellavance, F., McCusker, J. & Primeau, F. (2000). Tracking cognitive decline in Alzheimer's disease using the Mini-Mental State Examination: a meta-analysis. *International Psychogeriatrics*, 12 (2), 231-247.
- Hanyu, H., Tanaka, Y., Sakurai, H., Takasaki, M. & Abe, K. (2002). Atrophy of the substantia innominata on magnetic resonance imaging and response to donepezil treatment in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 319, 33-36.
- Hardy, J. & Selkoe, D.J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297, 353-356.
- Harrison, J., Minassian, S.L., Jenkins, L., Black, R.S., Koller, M. & Grundman, M. (2007). A neuropsychological test battery for use in Alzheimer disease clinical trials. *Archives of Neurology*, 64 (9), 1323-1329.
- Harvey, R.J., Skelton-Robinson, M. & Rossor, M.N. (2003). The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74, 1206-1209.
- Haupt, M., Kurz, A. & Jänner, M. (2000). A 2-year follow-up of behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 11, 147-152.
- Haupt, M., Romero, B. & Kurz, A. (1996). Delusions and hallucinations in Alzheimer's disease: results from a two-year longitudinal study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 11, 965-972.
- Haxby, J.V., Grady, C.L., Koss, E., Horwitz, B., Heston, L., Schapiro, M., Friedland, R.P. & Rapoport, S.I. (1990). Longitudinal study of cerebral metabolic asymmetries and associated neuropsychological patterns in early dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, 47, 753-760.
- Haxby, J.V., Raffaele, K., Gillette, J., Schapiro, M.B., Rapoport, S.I. (1992). Individual trajectories of cognitive decline in patients with dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14 (4), 575-592.
- Hebert, L.E., Wilson, R.S., Gilley, D.W., Beckett, L.A., Scherr, P.A., Bennett, D.A. & Evans, D.A. (2000). Decline of language among women and men with Alzheimer's disease. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 55B, P354-P360.
- Helmstaedter, C., Lendt, M. & Lux, S. (2001). *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)*. Göttingen: Hogrefe.
- Hernández, M., Costa, A., Juncadella, M., Sebastián-Gallés, N. & René, R. (2008). Category-specific semantic deficits in Alzheimer's disease: a semantic priming study. *Neuropsychologia*, 46, 935-946.
- Herrmann, N., Rabheru, K., Wang, J. & Binder, C. (2005). Galantamine treatment of problematic behavior in Alzheimer disease. Post-hoc analysis of pooled data from three large trials. *Geriatric Psychiatry*, 13, 527-534.
- Hirono, N., Hashimoto, M., Yasuda, M., Kazui, H. & Mori, E. (2003). Accelerated memory decline in Alzheimer's disease with apolipoprotein ε4 allele. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 15, 354-358.
- Hodges, J.R. (2006). Alzheimer's centennial legacy: origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects. *Brain*, 129, 2811-2822.
- Hodges, J.R., Salmon, D.P. & Butters, N. (1990). Differential impairment of semantic and episodic memory in Alzheimer's and Huntington's diseases: a controlled prospective study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 53, 1089-1095.
- Hodges, J.R., Salmon, D.P. & Butters, N. (1991). The nature of the naming deficit in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain*, 114, 1547-1558.
- Holmes, C. & Lovestone, S. (2003). Long-term cognitive and functional decline in late onset Alzheimer's disease: therapeutic implications, *Age and Ageing*, 32, 200-204.
- Holmes, C., Wilkinson, D., Dean, C., Vethanayagam, S., Olivieri, S., Langley, A., Pandita-Gunawardena, N.D., Hogg, F., Clare, C. & Damms, J. (2004). The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology*, 63, 214-219.

- Holtzer, R., Wegesin, D.J., Albert, S.M., Marder, K., Bell, K., Albert, M., Brandt, J. & Stern, Y. (2003). The rate of cognitive decline and risk of reaching clinical milestones in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *60*, 1137-1142.
- Holtzer, R., Scarmeas, N., Wegesin, D.J., Albert, M., Brandt, J., Dubois, B., Hadjigeorgiou, G.M. & Stern, Y. (2005). Depressive symptoms in Alzheimer's disease: natural course and temporal relation to function and cognitive status. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*, 2083-2089.
- Homma, A., Takeda, M., Imai, Y., Uda, F., Hasegawa, K., Kameyama, M. & Nishimura, T. (2000). Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *11*, 299-313.
- Horner, J., Dawson, D.V., Heyman, A. & McGorman Fish, A. (1992). The usefulness of the *Western Aphasia Battery* for differential diagnosis of Alzheimer dementia and focal stroke syndromes: preliminary evidence. *Brain and Language*, *42*, 77-88.
- Hou, C.E., Miller, B.L. & Kramer, J.H. (2005). Patterns of autobiographical memory loss in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *20*, 809-815.
- Howe, I. (2004). AD2000: design and conclusions. *Lancet*, *364*, 1214-1215.
- Hoyt, B.D., Massman, P.J., Schatschneider, C., Cooke, N. & Doody, R.S. (2005). Individual growth curve analysis of APOe4-associated cognitive decline in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *62*, 454-459.
- Huber, W., Poeck, K., Weniger, D. & Willmes, K. (1983). *Aachener Aphasie Test (AAT)*. Göttingen: Hogrefe.
- Huff, F.J., Becker, J.T., Belle, S.H., Nebes, R.D., Holland, A.L. & Boller, F. (1987). Cognitive deficits and clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*, *37*, 1119-1124.
- Huff, F.J., Corkin, S. & Growdon, J.H. (1986). Semantic impairment and anomia in Alzheimer's disease. *Brain and Language*, *28*, 235-249.
- Hughes, C.P., Berg, L., Danziger, W.L., Coben, L.A. & Martin, R.L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry*, *140*, 566-572.
- Hughes, J.C., Graham, N., Patterson, K. & Hodges, J.R. (1997). Dysgraphia in mild dementia of Alzheimer's type. *Neuropsychologia*, *35*, 533-545.
- Hulme, C., Lee, G. & Brown, G.D.A. (1993). Short-term memory impairment in Alzheimer-type dementia: evidence for separable impairments of articulatory rehearsal and long-term memory. *Neuropsychology*, *31*, 161-172.
- Husain, M.M., Trevino, K., Siddique, H. & McClintock, S.M. (2008). Present and prospective clinical therapeutic regimens for Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *4* (4), 765-777.
- Ikeda, M., Brown, J., Holland, A.J., Fukuhara, R. & Hodges, J.R. (2002). Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *73*, 371-376.
- Ihl, R. & Frölich, L. (1991). *Die Reisberg-Skalen. Manual*. Weinheim: Beltz Test GmbH.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG; 2007). Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz. *Internet-Ressource*: Letzter Aufruf am 01.04.2007 von http://www.iqwig.de/download/A05-19A_Abschlussbericht_Cholinesterasehemmer_bei_Alzheimer_Demenz.pdf.
- Iqbal, K. & Grundke-Iqbal, I. (2008). Alzheimer neurofibrillary degeneration: significance, etio-pathogenesis, therapeutics and prevention. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *12*, 38-55.
- Ishiai, S., Okiyama, R., Koyama, Y. & Seki, K. (1996). Unilateral spatial neglect in Alzheimer's disease. A line bisection study. *Acta Neurologica Scandinavica*, *93*, 219-224.
- Ivanoiu, A., Cooper, J.M., Shanks, M.F. & Venneri, A. (2006). Patterns of impairment in autobiographical memory in the degenerative dementias constrain models of memory. *Neuropsychologia*, *44*, 1936-1955.
- Jacobs, D., Sano, M., Marder, K., Bell, K., Bylsma, F., Lafleche, G., Albert, M., Brandt, J. & Stern, Y. (1994). Age at onset of Alzheimer's disease: relation to pattern of cognitive dysfunction and rate of decline. *Neurology*, *44*, 1215-1220.

- Jacobs, D.M., Sano, M., Dooneief, G., Marder, K., Bell, K.L. & Stern, Y. (1995). Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology*, *45*, 957-962.
- Jahn, T. (2004). Neuropsychologie der Demenz. In S. Lautenbacher & S. Gauggel (Hrsg.), *Neuropsychologie psychischer Störungen* (S. 301-338). Berlin: Springer.
- Janssen, J.C., Beck, J.A., Campbell, T.A., Dickinson, A., Fox, N.C., Harvey, R.J., Houlden, H., Rossor, M.N. & Collinge, J. (2003). Early onset familial Alzheimer's disease. Mutation frequency in 31 families. *Neurology*, *60*, 235-239.
- Jaqmin-Gadda, H., Fabrigoule, C., Commenges, D. & Dartigues, J.-F. (1997). A 5-year longitudinal study of the Mini-Mental State Examination in normal aging. *American Journal of Epidemiology*, *145* (6), 498-506.
- Jefferson, A.L., Barakat, L.P., Giovannetti, T., Paul, R. H. & Glosser, G. (2006). Object perception impairments predict instrumental activities of daily living dependence in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *28*, 884-897.
- Jobst, K.A., Barnetson, L.P.D., Shepstone, B.J. & on behalf of the Oxford Project to Investigate Memory and Aging (1998). Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer's disease and the differential diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSM-III-R criteria, SPECT, X-ray CT, and Apo E4 in medial temporal lobe dementias. *International Psychogeriatrics*, *10*, 271-302.
- Johannsen, P., Salmon, E., Hampel, H., Xu, Y., Richardson, S., Qvitzau, S., Schindler, R. & and the AWARE Study Group (2006). Assessing therapeutic efficacy in a progressive disease. A study of donepezil in Alzheimer's disease. *CNS Drugs*, *20*, 311-325.
- Johnson, J.K., Head, E., Kim, R., Starr, A. & Cotman, C.W. (1999). Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *56*, 1233-1239.
- Jones, R.W., Soininen, H., Hager, K., Aarsland, D., Passmore, P., the DONGAL Study Group, Murthy, A., Zhang, R. & Pahl, R. (2004). A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *19*, 58-67.
- Jorm, A.F., Broe, G.A., Creasy, H., Sulway, M.R., Dent, O., Fairley, M.J., Kos, S.C. & Tennant, C. (1996). Further data on the validity of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE). *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *11*, 131-139.
- Jorm, A.F. & Jacomb, P.A. (1989). The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): Socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychological Medicine*, *19*, 1015-1022.
- Jorm, A.F., Korten, A.E. & Henderson, A.S. (1987). The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *76*, 465-479.
- Jost, B.C. & Grossberg, G.T. (1996). The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *44*, 1078-1081.
- Juottonen, K., Laakso, M.P., Insausti, R., Lehtovirta, M., Pitkänen, A., Partanen, K. & Soininen, H. (1998). Volumes of the entorhinal and perirhinal cortices in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *19*, 15-22.
- Kaasinen, V., Nagren, K., Järvenpää, T., Roivainen, A., Yu, M., Oikonen, V., Kurki, T. & Rinne, J.O. (2002). Regional effects of donepezil and rivastigmine on cortical acetylcholinesterase activity in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *22*, 615-620.
- Kadir, A., Andreasen, N., Almkvist, O., Wall, A., Forsberg, A., Engler, H., Hagman, G., Lärksäter, M., Winblad, B., Zetterberg, H., Blennow, K., Langström, B. & Nordberg, A. (2008). Effect of phenserine treatment on brain functional activity and amyloid in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *63*, 621-631.
- Kaduszkiewicz, H., Beck-Bornholdt, H.-P., van den Bussche, H. & Zimmermann, T. (2004). Fragliche Evidenz für den Einsatz des Cholinesterasehemmers Donepezil bei Alzhei-

- mer-Demenz - eine systematische Übersicht. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*, 72, 557-563.
- Kaida, K., Takeda, K., Nagata, N. & Kamakura, K. (1998). Alzheimer's disease with asymmetric parietal lobe atrophy: a case report. *Journal of the Neurological Sciences*, 160, 96-99.
- Kalbe, E. & Kessler, J. (2002). Zahlenverarbeitungs- und Rechenstörungen bei Demenzen. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 35, 88-101.
- Kaplan, E.F., Goodglass, H. & Weintraub, S. (1978). *The Boston Naming Test*. Boston: Lea & Fabinger.
- Kaufmann, L., Montanes, P., Jacquier, M., Matallana, D., Eibl, G. & Delazer, M. (2002). About the relationship between basic numerical processing and arithmetics in early Alzheimer's disease - a follow-up study. *Brain and Cognition*, 48 (2 / 3), 398-405.
- Keene, J., Hope, T., Fairburn, C.G., Jacoby, R., Gedling, K. & Ware, C.J.G. (1999). Natural history of aggressive behaviour in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14, 541-548.
- Kertesz, A. (1982). *Western Aphasia Battery Test* (2nd ed.). New York: Grune & Stratton.
- Kertesz, A., Appell, J. & Fisman, M. (1986). The dissolution of language in Alzheimer's disease. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 13, 415-418.
- Kessler, J. & Kalbe, E. (1996). Written numerical transcoding in patients with Alzheimer's disease. *Cortex*, 32, 755-761.
- Kircher, T.T.J., Erb, M., Grodd, W., Leube, D.T. (2005). Cortical activation during cholinesterase-inhibitor treatment in Alzheimer disease. Preliminary findings from a pharmacofMRI study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13 (11), 1006-1013.
- Klaiberg, A., Schumacher, J. & Brähler, E. (2004). General Health Questionnaire 28 (GHQ-28): Teststatistische Überprüfung einer deutschen Version in einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe. *Zeitschrift für Klinische Psychologie, Psychiatrie und Psychotherapie*, 52, 31-42.
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kikyo, H., Takahashi, E. & Miyashita, Y. (1999). Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain*, 122, 981-991.
- Koontz, J. & Baskys, A. (2005). Effects of galantamine on working memory and global functioning in patients with mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled study. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 20 (5), 295-302.
- Kopelman, M.D. (1989). Remote and autobiographical memory, temporal context memory and frontal atrophy in Korsakoff and Alzheimer patients. *Neuropsychology*, 27, 437-460.
- Kornhuber, J. (2004). Begrenzte Wirksamkeit der Cholinesterasehemmer bei Alzheimer-Demenz. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*, 72, 553-554.
- Koss, E., Edland, S., Fillenbaum, G., Mohs, R., Clark, C., Galasko, D. & Morris, J.C. (1996). Clinical and neuropsychological differences between patients with earlier and later onset of Alzheimer's disease: a CERAD analysis, part XII. *Neurology*, 46, 136-141.
- Kuhl, D.E., Minoshima, S., Frey, K.A., Foster, N.L., Kilbourn, M.R. & Koeppe, R.A. (2000). Limited donepezil inhibition of acetylcholinesterase measured with positron emission tomography in living Alzheimer cerebral cortex. *Annals of Neurology*, 48, 391-395.
- Kumar, V., Anand, R., Messina, J., Hartman, R. & Veach, J. (2000). An efficacy and safety analysis of Exelon in Alzheimer's disease patients with concurrent vascular risk factors. *European Journal of Neurology*, 7, 159-169.
- Kurylo, D.D., Corkin, S., Rizzo, J.F.I. & Growdon, J.H. (1996). Greater relative impairment of object recognition than of visuospatial abilities in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 10, 74-81.
- Lafleche, G. & Albert, M.S. (1995). Executive function deficits in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 9 (3), 313-320.
- Laiacina, M., Inzaghi, M.G., De Tanti, A. & Capitani, E. (2000). Wisconsin card sorting test: a new global score, with Italian norms, and its relationship with the Weigl sorting test. *Neurologic Science*, 21, 279-291.

- Lambon Ralph, M.A., Patterson, K., Graham, N., Dawson, K. & Hodges, J.R. (2003). Homogeneity and heterogeneity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a cross-sectional and longitudinal study of 55 cases. *Brain*, *126*, 2350-2362.
- Lambon Ralph, M.A., Patterson, K. & Hodges, J.R. (1997). The relationship between naming and semantic knowledge for different categories in dementia of the Alzheimer's type. *Neuropsychologia*, *35* (9), 1251-1260.
- Lanctôt, K.L., Herrmann, N., Yau, K.K., Khan, L.R., Liu, B.A., LouLou, M.M. & Einarson, T.R. (2003). Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*, *169*, 557-564.
- Larrabee, G.J. & Crook, T.I. (1992). A computerized battery for assessment of everyday memory. In: R. West & J. Sinnott (Eds.), *Every day memory and aging* (pp. 54-65). New York: Springer.
- Lasek, R., Müller-Oerlinghausen, B. & Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2004). *Demenz. Arzneiverordnung in der Praxis. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft - 3. Auflage*. Berlin: Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft.
- Lawrence, A.D. & Sahakian, B.J. (1995). Alzheimer disease, attention, and the cholinergic system. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *9* (suppl. 2), 43-49.
- Laws, K.R., Adlington, R.L., Gale, T.M., Moreno-Martínez, F.J. & Sartori, G. (2007). A meta-analytic review of category naming in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *45*, 2674-2682.
- Levy, M.L., Cummings, J.L., Fairbanks, L.A., Bravi, D., Calvani, M. & Carta, A. (1996). Longitudinal assessment of symptoms of depression, agitation and psychosis in 181 patients with Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, *153*, 1438-1443.
- Lleó, A., Rey, M.J., Castellví, M., Ferrer, I. & Blesa, R. (2002). Asymmetric myoclonic parietal syndrome in a patient with Alzheimer's disease mimicking corticobasal degeneration. *Neurología*, *17* (4), 223-226.
- Lezak, M., Howieson, D.B. & Loring, D.B. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4th ed.). Oxford.
- Lobo, A., Launer, L.J., Fratiglioni, L., Andersen, K., Di Carlo, A., Breteler, M.M., Copeland, J.R., Dartigues, J.-F., Jagger, C., Martinez-Lage, J., Soininen, H., Hofman, A. for the Neurologic Diseases in the Elderly Research Group (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, *54*, S4-S9.
- Locascio, J.J., Growdon, J.H. & Corkin, S. (1995). Cognitive test performance in detecting, staging, and tracking Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, *52*, 1087-1099.
- Logsdon, R.G., Teri, L., Williams, D.E., Vitiello, M.V. & Prinz, P.N. (1989). The WAIS-R profile: a diagnostic tool for Alzheimer's disease? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *11*, 892-898.
- Looi, J.C.L. & Sachdev, P.S. (1999). Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology*, *53*, 670-678.
- Lopez, O.L., Becker, J.T., Brenner, R.P., Rosen, J., Bajulaiye, O.I. & Reynolds, C.F. (1991). Alzheimer's disease with delusions and hallucinations: neuropsychological and electroencephalographic correlates. *Neurology*, *41*, 906-912.
- López Pousa, S., Garre Olmo, J., Vilalta Franch, M., Turon Estrada, A., Cors, O.S., Pericot Nierga, I. & Gelada Batlle, E. (2006). Comparative analysis of mortality in patients with Alzheimer's disease treated with donepezil or galantamine. *Age and Ageing*, *35*, 365-371.
- López Pousa, S., Turon Estrada, A., Garre Olmo, J., Pericot Nierga, I., Lozano Gallego, M., Vilalta Franch, M., Hernández Ferrándiz, M., Morante Muñoz, V., Isern Vila, A., Gelada Batlle, E. & Majó Llopart, J. (2005). Differential efficacy of treatment with Acetylcholinesterase inhibitors in patients with mild to moderate Alzheimer's disease over a 6-month period. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *19*, 189-195.
- Loy, C. & Schneider, L. (2006). Galantamine for Alzheimer's disease and cognitive impairment. *Internet-Resource*. Letzter Aufruf am 05.05.2006 von <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD001747/frame.html>.

- Luijpen, M.W., Scherder, E.J.A., Van Someren, E.J.W., Swaab, D.F. & Sergeant, J.A. (2003). Non-pharmacological interventions in cognitively impaired and demented patients - a comparison with cholinesterase inhibitors. *Reviews in the Neurosciences*, *14*, 343-368.
- Luria, A.R. (1966). *Higher cortical functions in man*. New York: Basic Books.
- Luzzatti, C., Laiacona, M. & Agazzi, D. (2003). Multiple patterns of writing disorders in dementia of the Alzheimer type and their evolution. *Neuropsychologia*, *41*, 759-772.
- Luzzi, S., Snowden, J.S., Neary, D., Coccia, M., Provinciali, L. & Lambon Ralph, M.A. (2007). Distinct pattern of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia*, *45*, 1823-1831.
- Lyketsos, C.G., Steinberg, W.E., Tschanz, J.T., Norton, M.C., Steffens, D.C. & Breitner, J.C.S. (2000). Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study in memory and aging. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 708-714.
- Lyle, S., Grizzell, M., Willmott, S., Benbow, S., Clark, M. & Jolley, D. (2008). Treatment of a whole population sample of Alzheimer's disease with donepezil over a 4-year period: lessons learned. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *25*, 226-231.
- Machin, D. & Campbell, M.J. (2005). *Design of studies for medical research*. Chichester (England): John Wiley & Sons.
- Mack, J.L. & Patterson, M.B. (1995). Executive dysfunction and Alzheimer's disease: performance on a test of planning ability, the Porteus Maze Test. *Neuropsychology*, *9* (4), 556-564.
- Mahoney, F.I. & Barthel, D.W. (1965). Functional Evaluation: The Barthel Index. *Maryland State Medical Journal*, *14*, 61-65.
- Mahoney, R., Regan, C., Katona, C. & Livingston, G. (2005). Anxiety and depression in family caregivers of people with Alzheimer disease. The LASER-AD study. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *13*, 795-801.
- Malloy, P., Belanger, H., Hall, S., Aloia, M. & Salloway, S. (2003). Assessing visuoconstructive performance in AD, MCI and normal elderly using the Beery visual-motor integration test. *The Clinical Neuropsychologist*, *17*, 544-550.
- Mann, D.M.A., Yates, P. & Marcyniuk, B. (1984). A comparison of changes in the nucleus basalis and locus coeruleus in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *47*, 201-203.
- Mant, T.G.K. (2001). Drug development stages. In: R.J. Guilloff (Ed.), *Clinical trials in neurology*, (pp. 53-58). London: Springer.
- Mantovan, M.C., Delazer, M., Ermanti, M. & Denes, G. (1999). The breakdown of calculation procedures in Alzheimer's disease. *Cortex*, *35*, 21-38.
- Marcusson, J., Bullock, R., Gauthier, S., Kurz, A. & Schwalen, S. (2003). Galantamine demonstrates efficacy and safety in elderly patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *17*, S86-S91.
- Margolin, D.I., Pate, D.S. & Friedrich, F.J. (1996). Lexical priming by pictures and words in normal aging and in dementia of the Alzheimer's type. *Brain and Language*, *54*, 275-301.
- Markowitsch, H.J. (2000). Memory and amnesia. In: M.M. Mesulam (Ed.), *Principles of cognitive and behavioral neurology* (pp. 257-293). New York: Oxford University Press.
- Markowitz, J.S., Gutterman, E.M., Lilienfeld, S. & Papadopoulos, G. (2003). Sleep-related outcomes in persons with mild to moderate Alzheimer disease in a placebo-controlled trial of galantamine. *Sleep*, *26* (5), 602-606.
- Marra, C., Silveri, M.C. & Gainotti, G. (2000). Predictors of cognitive decline in the early stage of probable Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *11*, 212-218.
- Martin, A. & Fedio, R. (1983). Word production and comprehension in Alzheimer's disease: the breakdown of semantic knowledge. *Brain and Language*, *19*, 124-141.
- Matthews, H.P., Korbey, J., Wilkinson, D.G. & Rowden, J. (2000). Donepezil in Alzheimer's disease: Eighteen month results from Southampton memory clinic. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *15*, 713-720.

- Mattis, L.S., Jurica, P. J. & Leitten, C.L. (1988). *Dementia Rating Scale*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- Mattson, M.P., Partin, J. & Begley, J.G. (1998). Amyloid β -peptide induces apoptosis-related events in synapses and dendrites. *Brain Research*, 807, 167-176.
- McCleary, R., Dick, M.B., Buckwalter, G., Henderson, V. & Shankle, W.R. (1996). Full-information models for multiple psychometric tests: annualized rates of change in normal aging and dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 10 (4), 216-223.
- McCurry, S.M., Logsdon, R.G., Teri, L., Gibbons, L.E., Kukull, W.A., Bowen, J.D., McCormick, W.C. & Larson, E.B. (1999). Characteristics of sleep disturbance in community-dwelling Alzheimer's disease patients. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 12, 53-59.
- McKeith, I., Del Ser, T., Spano, P.F., Emre, M., Wesnes, K., Anand, R., Cicin-Sain, A., Ferrara, R. & Spiegel, R. (2000). Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*, 356, 2031-2036.
- McKhann, G., Drachmann, D., Folstein, M., Katzmann, R., Price, D. & Stadlan, E.M. (1984). 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*, 34, 939-944.
- McLendon, B.M. & Doraiswamy, P.M. (1999). Defining meaningful change in Alzheimer's disease trials: the Donepezil experience. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 12, 39-48.
- Mega, M.S., Cummings, J.L., Fiorello, T. & Gornbein, J. (1996). The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*, 46, 130-135.
- Mega, M.S., Dinov, I.D., Lee, L., O'Connor, S.M., Masterman, D.M., Wilen, B., Mishkin, F., Toga, A.W. & Cummings, J.L. (2000). Orbital and dorsolateral frontal perfusion defect associated with behavioral response to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12 (2), 209-218.
- Mega, M.S., Dinov, I.D., Porter, V., Chow, G., Reback, E., Davoodi, P., O'Connor, S.M., Carter, M.F., Amezcua, H. & Cummings, J.L. (2005). Metabolic patterns associated with the clinical response to galantamine therapy: a fludeoxyglucose f 18 positron emission tomographic study. *Archives of Neurology*, 62, 721-728.
- Meguro, K., Blaizot, X., Kondoh, Y., Le Mestric, C., Baron, J.C. & Chavoix, C. (1999). Neocortical and hippocampal glucose hypometabolism following neurotoxic lesions of the entorhinal and perirhinal cortices in the non-human primate as shown by PET. Implications for Alzheimer's disease. *Brain*, 122, 1519-1531.
- Mendez, M.F., Ghajarania, M. & Perryman, K.M. (2002). Posterior cortical atrophy: Clinical characteristics and differences compared to Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 14, 33-40.
- Mendez, M.F. & McMurtray, A. (2006). Frontotemporal dementia-like phenotypes associated with presenilin-1 mutations. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 21 (4), 281-286.
- Mendola, J.D., Cronin-Golomb, A., Corkin, S. & Growdon, J.H. (1995). Prevalence of visual deficits in Alzheimer's disease. *Optometry and Vision Science*, 72, 155-167.
- Mesulam, M.-M. (2000). Neuroanatomy of cholinesterase in the normal human brain and in Alzheimer's disease. In E. Giacobini (Ed.), *Cholinesterases and cholinesterase inhibitors* (pp. 121-137). London: Martin Dunitz.
- Millien, I., Blaizot, X., Giffard, C., Mézenge, F., Insausti, R., Baron, J.-C. & Chavoix, C. (2002). Brain glucose hypometabolism after perirhinal lesions in baboons: implications for Alzheimer disease and aging. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 22, 1248-1261.
- Mitrushina, M. & Satz, P. (1991). Effect of repeated administration of a neuropsychological battery in the elderly. *Journal of Clinical Psychology*, 47 (6), 790-801.
- Mohs, R.C., Schmeidler, J. & Aryan, M. (2000). Longitudinal studies of cognitive, functional and behavioral change in patients with Alzheimer's disease. *Statistics in Medicine*, 19, 1401-1409.

- Molnar, F.J., Man-Son-Hing, M. & Fergusson, D. (2009). Systematic review of measures of clinical significance employed in randomized controlled trials of drugs for dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, *57*, 536-546.
- Monsch, A.U., Giannakopoulos, P. & The GAL-SUI Study Group (2004). Effects of galantamine on behavioural and psychological disturbances and caregiver burden in patients with Alzheimer's disease. *Current Medical Research and Opinion*, *20*, 931-938.
- Montanes, P., Goldblum, M.-C. & Boller, F. (1996). Classification deficits in Alzheimer's disease with special reference to living and nonliving things. *Brain and Language*, *54*, 335-358.
- Moran, A., Walsh, C., Lynch, A., Coen, R.F., Coakley, D. & Lawlor, B.A. (2004). Syndromes of behavioral and psychological symptoms in mild Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *19*, 359-364.
- Morris, J.C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*, *43*, 2412-2414.
- Morris, J.C., Edland, S., Clark, C., Galasko, D., Koss, E., Mohs, R., van Belle, G., Fillenbaum, G. & Heyman, A. (1993). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. *Neurology*, *43*, 2457-2465.
- Mufson, E.J., Counts, S.E. & Ginsberg, S.D. (2002). Gene expression profiles of cholinergic nucleus basalis neurons in Alzheimer's disease. *Neurochemical Research*, *27*, 1035-1048.
- Mufson, E.J., Ginsberg, S.D., Ikonovic, M.D. & DeKosky, S.T. (2003). Human cholinergic basal forebrain: chemoanatomy and neurologic dysfunction. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, *26*, 233-242.
- Mulnard, R.A., Cotman, C.W., Kawas, C., van Dyck, Ch.H., Sano, M., Doody, R., Koss, E., Pfeiffer, E., Jin, Sh., Gamst, A., Grundman, M., Thomas, R., Thal, L.J. & for the Alzheimer's Disease Cooperative Study (2000). Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease. A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, *283*, 1007-1015.
- Mungas, D., Reed, B.R., Ellis, W.G. & Jagust, W.J. (2001). The effects of age on rate of progression of Alzheimer's disease and dementia with associated cerebrovascular disease. *Archives of Neurology*, *58*, 1243-1247.
- Neary, D., Snowden, J.S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Freedman, M., Kertesz, A., Robert, P.H., Albert, M., Boone, K., Miller, B.L., Cummings, J. & Benson, D.F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, *51*, 1546-1554.
- Nebes, R.D. & Brady, C.B. (1989). Focused and divided attention in Alzheimer's disease. *Cortex*, *25*, 305-315.
- Nebes, R.D. & Brady, C.B. (1993). Phasic and tonic alertness in Alzheimer's disease. *Cortex*, *29*, 77-90.
- Nebes, R.D. & Halligan, E.M. (1996). Sentence context influences the interpretation of word meaning by Alzheimer patients. *Brain and Language*, *54*, 233-245.
- Neils, J., Roeltgen, D.P. & Greer, A. (1995). Spelling and attention in early Alzheimer's disease: evidence for impairment of the graphemic buffer. *Brain and Language*, *49*, 241-262.
- Nelson, H.E. (1982). *National Adult Reading Test*. Windsor (England): NFER-Nelson Publishing Company.
- Nobili, F., Koulibaly, M., Vitali, P., Migneco, O., Mariani, G., Ebmeier, K., Pupi, A., Robert, P.H., Rodriguez, G. & Darcourt, J. (2002a). Brain perfusion follow-up in Alzheimer's patients during treatment with acetylcholinesterase inhibitors. *Journal of Nuclear Medicine*, *43*, 983-990.
- Nobili, F., Vitali, P., Canfora, M., Girtler, N., De Leo, C., Mariani, G., Pupi, A. & Rodriguez, G. (2002b). Effects of long-term donepezil therapy on rCBF of Alzheimer's patients. *Clinical Neurophysiology*, *113*, 1241-1248.
- Ober, B.A., Shenaut, G.K., Jagust, W.J. & Stillman, R.C. (1991). Automatic semantic priming with various category relations in Alzheimer's disease and normal aging. *Psychology and Aging*, *6*, 647-660.

- Okamura, N., Funaki, Y., Tashiro, M., Kato, M., Ishikawa, Y., Maruyama, M., Ishikawa, H., Meguro, K., Iwata, R. & Yanai, K. (2007). *In vivo* visualization of donepezil binding in the brain of patients with Alzheimer's disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 65 (4), 472-479.
- Oken, B.S., Kishiyama, S.S., Kaye, J.A. & Howieson, D.B. (1994). Attention deficit in Alzheimer's disease is not simulated by an anticholinergic/ antihistaminergic drug and is distinct from deficits in healthy aging. *Neurology*, 44, 657-662.
- Onofrj, M., Thomas, A., Iacono, D., Luciano, A.L. & Di Iorio, A. (2003). The effects of a cholinesterase inhibitor are prominent in patients with fluctuating cognition: a part 3 study of the main mechanism of cholinesterase inhibitors in dementia. *Clinical Neuropharmacology*, 26, 239-251.
- Oremus, M., Perrault, A., Demers, L. & Wolfson, C. (2000). Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: psychometric properties of global scales. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 13, 197-205.
- Oswald, W.D. & Fleischmann, U.M. (1999). *Das Nürnberger Altersinventar (NAI; 4.Aufl.)*. Göttingen: Hogrefe.
- Oswald, W.D., Hagen, B. & Rupperecht, R. (2001). Nichtmedikamentöse Therapie und Prävention der Alzheimer Krankheit. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 34 (2), 116-121.
- Ouchi, Y., Nobezawa, S., Okada, H., Yoshikawa, E., Futatsubashi, M. & Kaneko, M. (1998). Altered glucose metabolism in the hippocampal head in memory impairment. *Neurology*, 51, 136-142.
- O'Rourke, N., Tuokko, H., Hayden, S. & Beattie, L. (1997). Early identification of dementia: predictive validity of the clock test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 12, 257-267.
- Page, R.M., Baumann, K., Tomioka, M., Pérez-Revuelta, B.I., Fukumori, A., Jacobsen, H., Flohr, A., Luebbers, T., Ozmen, L., Steiner, H. & Haass, C. (2008). Generation of Ab₃₈ and Ab₄₂ is independently and differentially affected by familial Alzheimer disease-associated presenilin mutations and γ -secretase modulation. *The Journal of Biological Chemistry*, 283, 677-683.
- Pakrasi, S., Mukaetova-Ladinska, E.B., McKeith, I.G. & O'Brien, J.T. (2003). Clinical predictors of response to acetyl cholinesterase inhibitors: experience from routine clinical use in Newcastle. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 879-886.
- Paleacu, D., Mazeh, D., Mirecki, I., Even, M. & Barak, Y. (2002). Donepezil for the treatment of behavioral symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neuropharmacology*, 25, 313-317.
- Palmer, K., Berger, A.K., Monastero, R., Winblad, B., Bäckman, L. & Fratiglioni, L. (2007). Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Neurology*, 68, 1596-1602.
- Paque, L. & Warrington, E.K. (1995). A longitudinal study of reading ability in patients suffering from dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1, 517-524.
- Parasuraman, R. & Haxby, J.V. (1993). Attention and brain function in Alzheimer's disease: a review. *Neuropsychology*, 7, 242-272.
- Paulsen, J.S., Salmon, D.P., Thal, L.J., Romero, R., Weisstein-Jenkins, C., Galasko, D., Hofstetter, C.R., Thomas, R., Grant, I. & Jeste, D.V. (2000). Incidence of and risk factors for hallucinations and delusions in patients with probable AD. *Neurology*, 54 (10), 1965-1971.
- Pavlik, V.N., Doody, R.S., Massman, P.J. & Chan, W. (2006). Influence of premorbid IQ and education on progression of Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22, 367-377.
- Perry, R.J. & Hodges, J.R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*, 122, 383-404.
- Perry, R.J. & Hodges, J.R. (2000). Relationship between functional and neuropsychological performance in early Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 14 (1), 1-10.

- Perry, R.J., Watson, P. & Hodges, J.R. (2000). The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic impairment. *Neuropsychologia*, *38*, 252-271.
- Pestell, S., Shanks, M.F., Warrington, J. & Venneri, A. (2000). Quality of spelling breakdown in Alzheimer's disease is independent of disease progression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *22*, 599-612.
- Piccini, C., Bracco, L., Falcini, M., Pracucci, G. & Amaducci, L. (1995). Natural history of Alzheimer's disease: prognostic value of plateaus. *Journal of the Neurological Sciences*, *131*, 177-182.
- Piccinin, G.L., Finali, G. & Piccirilli, M. (1990). Neuropsychological effects of L-Deprenyl in Alzheimer's type dementia. *Clinical Neuropharmacology*, *13*, 147-163.
- Poeck, K. (2002). Apraxie. In W. Hartje & K. Poeck (Eds.), *Klinische Neuropsychologie* (5. Auflage, pp. 227-239). Stuttgart: Thieme.
- Poirier, J. & Davignon, J. (1993). Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet*, *342*, 697-699.
- Pollmann, S., Haupt, M., Romero, B. & Kurz, A. (1992). Stability of cognitive symptoms in dementia of the Alzheimer type. *Dementia*, *3*, 328-334.
- Procter, A.W., Lowe, S.L., Palmer, A.M., Francis, P.T., Esiri, M.M., Stratmann, G.C., Najlerahim, A., Patel, A.J., Hunt, A. & Bowen, D.M. (1988). Topographical distribution of neurochemical changes in Alzheimer's disease. *Journal of Neurologic Science*, *84*, 125-140.
- Raffaele, K.C., Asthana, S., Berardi, A., Haxby, J.V., Morris, P.P., Schapiro, M.B. & Socrant, T.T. (1996). Differential response to the cholinergic agonist arecoline among different cognitive modalities in Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*, *15*, 163-170.
- Ramsden, C.M., Kinsella, G.J., Ong, B. & Storey, E. (2008). Performance of everyday actions in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *22* (1), 17-26.
- Rao, V. & Lyketsos, C.G. (1998). Delusions in Alzheimer's disease: a review. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *10*, 373-382.
- Raskind, M.A., Peskind, E.R., Truyen, L., Kershaw, P. & Damaraju, C.V. (2004). The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 36 months: a long-term extension trial. *Archives of Neurology*, *61*, 252-256.
- Raskind, M.A., Peskind, E.R., Wessel, T. & Yuan, W. (2000). Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 study group. *Neurology*, *54*, 2261-2268.
- Rasmusson, D.X., Carson, K.A., Brookmeyer, R., Kawas, C. & Brandt, J. (1996). Predicting rate of cognitive decline in probable Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, *31*, 133-147.
- Razani, J., Casas, R., Wong, J. T., Lu, P., Alessi, C. & Josephson, K. (2007). Relationship between executive functioning and activities of daily living in patients with relatively mild dementia. *Applied Neuropsychology*, *14* (3), 208-214.
- Rebok, G., Brandt, J. & Folstein, M. (1990). Longitudinal cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *3*, 91-97.
- Reisberg, B., Borenstein, J., Salob, S.P., Ferris, S.H., Franssen, E. & Georgotas, A. (1987). Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, *48* (suppl. 5), 9-15.
- Reisberg, B., Ferris, S.H., de Leon, M.J. & Crook, T. (1982). The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, *139*, 1136-1139.
- Reisberg, B., Finkel, S., Overall, J., Kanowski, S., Hindmarch, I., Poon, L., Bergener, M. & Erzigkeit, H. (2001). The Alzheimer's disease activities of daily living international scale (ADL-IS). *International Psychogeriatrics*, *13*, 163-181.
- Reisberg, B., Schneider, L., Doody, R., Anand, R., Feldman, H., Haraguchi, H., Kumar, R., Lucca, U., Mangone, C.A., Mohr, E., Morris, J.C., Rogers, S. & Sawada, T. (1997). Clinical global measure of dementia: position paper from the international working group on harmonization of dementia drug guidelines. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *11* (suppl. 3), 8-18.

- Reitan, R.M. (1959). *Trail Making Test*. Göttingen: Hogrefe.
- Richards, M., Folstein, M., Albert, M., Miller, L., Bylsma, F., Lafleche, G., Marder, K., Bell, K., Sano, M., Devanand, D., Loreck, D., Wootten, J. & Stern, Y. (1993). Multicenter study of predictors of disease course in Alzheimer disease (the "Predictors Study"). II. Neurological, psychiatric, and demographic influences on baseline measures of disease severity. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 7, 22-32.
- Ricker, J.H., Keenan, P.A. & Jacobson, M.W. (1994). Visuoperceptual-spatial ability and visual memory in vascular dementia and dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia*, 32, 1287-1296.
- Riederer, P. & Hoyer, S. (2005). Störungen der Neurotransmission bei Demenzen. In C.-W. Wallesch & H. Förstl (Hrsg.), Referenz-Reihe Neurologie, *Demenzen* (S. 27-43). Stuttgart: Thieme.
- Ringman, J.M. (2005). What the study of persons at risk for familial Alzheimer's disease can tell us about the earliest stages of the disorder: a review. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 18, 228-233.
- Ripich, D.N., Pettrill, S.A., Whitehouse, P.J. & Ziol, E.W. (1995). Gender differences in language of AD patients: a longitudinal study. *Neurology*, 45, 299-302.
- Robbins, T.W., McAlonan, G., Muir, J.L. & Everitt, B.J. (1997). Cognitive enhancers in theory and practice: studies of the cholinergic hypothesis of cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Behavioural Brain Research*, 83, 15-23.
- Rockwood, K., Black, S.E., Bedard, M.-A., Tran, T., Lussier, I. for the TOPS study investigators (2007). Specific symptomatic changes following donepezil treatment of Alzheimer's disease: a multi-center, primary care, open-label study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 22, 312-319.
- Rockwood, K., Black, S.E., Robillard, A. & Lussier, I. (2004). Potential treatment effects of donepezil not detected in Alzheimer's disease clinical trials: a physician survey. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19, 954-960.
- Rockwood, K. & MacKnight, C. (2001). Assessing the clinical importance of statistically significant improvement in anti-dementia drug trials. *Neuroepidemiology*, 20, 51-56.
- Rockwood, K., Mintzer, J., Truyen, L., Wessel, T. & Wilkinson, D. (2001). Effects of a flexible galantamine dose in Alzheimer's disease: a randomised, controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 71, 589-595.
- Rogers, S.L., Doody, R.S., Mohs, R.C. & Friedhoff, L.T. (1998a). Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer's disease: a 15 week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. *Archives of Internal Medicine*, 158, 1021-1031.
- Rogers, S.L., Doody, R.S., Pratt, R.D. & Ieni, J.R. (2000). Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *European Neuropsychopharmacology*, 10, 195-203.
- Rogers, S.L., Farlow, M., Doody, R.S., Mohs, R., Friedhoff, L.T. & Donepezil Study Group (1998b). A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 50, 136-145.
- Rogers, T.T., Ivanoiu, A., Patterson, K. & Hodges, J.R. (2006). Semantic memory in Alzheimer's disease and the frontotemporal dementias: A longitudinal study of 236 patients. *Neuropsychology*, 20, 319-335.
- Román, G. & Rogers, S.J. (2004). Donepezil: a clinical review of current and emerging indications. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 5, 161-180.
- Rosen, W.G., Mohs, R.C. & Davis, K.L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 141, 1356-1364.
- Rösler, M., Anand, R., Cicin-Sain, A., Gauthier, S., Agid, Y., Dal-Bianco, P., Stähelin, H.B., Hartman, R. & Gharabawi, M. (1999). Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 318, 633-640.
- Rösler, M. & Frey, U. (2002). Einfluss der Therapie mit Azetyl-Cholinesterase-Inhibitoren (AChEI) auf psychopathologische Symptome bei der Alzheimer-Krankheit. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*, 70, 78-83.

- Rösler, M., Retz, W., Retz-Junginger, P. & Dennler, H.J. (1998 / 1999). Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease. *Behavioural Neurology*, *11*, 211-216.
- Ross, E.D., Sha, S.N., Prodan, C.I. & Monnot, M. (2006). Changing relative prevalence of Alzheimer disease versus non-Alzheimer disease dementias: Have we underestimated the looming dementia epidemic? *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *22*, 273-277.
- Roth, M., Tym, E., Mountjoy, C.Q., Huppert, F.A., Hendrie, H., Verma, S. & Goddard, R. (1986). CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *The British Journal of Psychiatry*, *149*, 698-709.
- Rouleau, I., Salmon, D.P. & Butters, N. (1996). Longitudinal analysis of clock drawing in Alzheimer's disease patients. *Brain and Cognition*, *31*, 17-34.
- Rovelet-Lecrux, A., Hannequin, D., Raux, G., Le Meur, N., Laquerrière, A., Vital, A., Dumanchin, C., Feuillette, S., Brice, A., Vercelletto, M., Dubas, F., Frebourg, T. & Campion, D. (2006). *APP* locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nature Genetics*, *38*, 24-26.
- Rubin, E.H., Morris, J.C., Grant, E.A. & Vendegna, T. (1989). Very mild senile dementia of the Alzheimer type. I. Clinical assessment. *Archives of Neurology*, *46*, 379-382.
- Rubinsztein, D.C. & Easton, D.F. (1999). Apolipoprotein E genetic variation and Alzheimer's disease. A meta-analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *10*, 199-209.
- Rymer, S., Salloway, S., Norton, L., Malloy, P., Correia, S. & Monast, D. (2002). Impaired awareness behavior disturbance, and caregiver burden in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *16* (4), 248-253.
- Sagar, H.J., Cohen, N.J., Sullivan, E.V., Corkin, S. & Growdon, J.H. (1988). Remote memory function in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Brain*, *111*, 185-206.
- Salmon, D.P., Granholm, E., McCullough, D., Butters, N. & Grant, I. (1989). Recognition memory span in mildly and moderately demented patients with Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *11*, 429-443.
- Salmon, D.P., Heindel, W.C. & Lange, K.L. (1999b). Differential decline in word generation from phonemic and semantic categories during the course of Alzheimer's disease: implications for the integrity of semantic memory. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *5*, 692-703.
- Sano, M., Bell, K., Cote, L., Dooneief, G., Lawton, A., Legler, L., Marder, K., Naini, A., Stern, Y. & Mayeux, R. (1992). Double-blind parallel design pilot study of acetyl levocarnitine in patients with Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, *49*, 1137-1141.
- Sano, M., Rosen, W., Stern, Y., Rosen, J. & Mayeux, R. (1995). Simple reaction time as a measure of global attention in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *1*, 56-61.
- Santens, P. & Ventura, M. (2003). Donepezil in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: report of a Belgian multicenter study. *Acta Neurologica Belgica*, *103* (3), 159-163.
- Sarazin, M., Stern, Y., Berr, C., Riba, A., Albert, M., Brandt, J. & Dubois, B. (2005). Neuropsychological predictors of dependency in patients with Alzheimer disease. *Neurology*, *64*, 1027-1031.
- Saß, H., Wittchen, H.-U. & Zaudig, M. (2001). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen. DSM-IV*. (3. Aufl.; dt. Bearb.). Göttingen: Hogrefe.
- Saumier, D., Murtha, S., Bergman, H., Phillips, N., Whitehead, V. & Chertkow, H. (2007). Cognitive predictors of donepezil therapy response in Alzheimer disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *24*, 28-35.
- Saxton, J., McGonigle, K.L., Swihart, A.A. & Boller, F. (1993). *Severe Impairment Battery (SIB)*. Bury St Edmunds, England: Thames Valley Test Company.
- Scarmeas, N., Albert, S.M., Manly, J. & Stern, Y. (2006). Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *77*, 308-316.
- Scarmeas, N., Brandt, J., Albert, M., Hadjigeorgiou, G., Papadimitriou, A., Dubois, B., Sarazin, M., Devanand, D., Honig, L., Marder, K., Bell, K., Wegesin, D., Blacker, D. &

- Stern, Y. (2005). Delusions and hallucinations are associated with worse outcome in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *62*, 1601-1608.
- Scarpini, E., Scheltens, P. & Feldman, H. (2003). Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspectives. *The Lancet Neurology*, *2*, 539-547.
- Schäufele, M., Bickel, H. & Weyerer, S. (2002). Which factors influence cognitive decline in older adults suffering from dementing disorders? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *17*, 1055-1063.
- Schellig, D. (1997). *Block-Tapping-Test*. Göttingen: Hogrefe.
- Schmidtke, K. & Hüll, M. (2005). Alzheimer-Demenz. In C.-W. Wallesch & H. Förstl (Hrsg.), Referenz-Reihe Neurologie, *Demenzen* (S. 152-175). Stuttgart: Thieme.
- Schmidtke, K. & Vollmer-Scholck, H. (1999) Autobiographisches Altgedächtnisinterview und semantisches Altgedächtnisinventar. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, *1*, 13-23.
- Schmitt, B. & Frölich, L. (2007). Kreative Therapieansätze in der Behandlung von Demenzen - eine systematische Übersicht. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*, *75*, 699-707.
- Schneider, J., Murray, J., Banerjee, S. & Mann, A. (1999). Eurocare: a cross-national study of co-resident spouse carers for people with Alzheimer's disease: I - factors associated with carer burden. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *14*, 651-661.
- Schneider, L.S., Olin, J.T., Doody, R.S., Clark, C.M., Morris, J.C., Reisberg, B., Schmitt, F.A., Grundman, M., Thomas, R.G. & Ferris, S.H. (1997b). Validity and reliability of the Alzheimer's disease cooperative study - clinical global impression of change. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *11* (suppl. 2), S22-S32.
- Schneider, L.S., Olin, J.T., Lyness, S.A. & Chui, H.C. (1997a). Eligibility of Alzheimer's disease clinic patients for clinical trials. *Journal of the American Geriatrics Society*, *45*, 923-928.
- Schulz, R. & Williamson, G.M. (1991). A 2-year longitudinal study of depression among Alzheimer's caregivers. *Psychology and Aging*, *6* (4), 569-578.
- Schwartz, R.L., Adair, J.C., Raymer, A.M., Williamson, D.J.G., Crosson, B., Rothi, L.J.G., Nadeau, S.E. & Heilman, K.M. (2000). Conceptual apraxia in probable Alzheimer's disease as demonstrated by the Florida Action Recall Test. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *6*, 265-270.
- Seltzer, B., Zolnouni, P., Nunez, M., Goldman, R., Kumar, D., Ieni, J., Richardson, S. for the Donepezil "402" Study Group (2004). Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease. A randomized placebo-controlled trial. *Archives of Neurology*, *61*, 1852-1856.
- Sevush, S., Leve, N. & Brickman, A. (1993). Age at disease onset and pattern of cognitive impairment in probable Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *5*, 66-72.
- Sherrington, R., Rogaeve, E.I., Liang, Y., Rogaeve, E.A., Levesque, G., Ikeda, M., Chi, H., Lin, C., Li, G., Holman, K., Tsuda, T., Mar, L., Foncin, J.-F., Bruni, A.C., Montesi, M.P., Sorbi, S., Rainero, I., Pinessi, L., Nee, L., Chumakov, I., Pollen, D., Brookes, A., Sanseau, P., Polinsky, R.J., Wasco, W., Da Silva, H.A.R., Haines, J.L., Pericak-Vance, M.A., Tanzi, R.E., Roses, A.D., Fraser, P.E., Rommens, J.M. & St George-Hyslop, P.H. (1995). Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, *375*, 754-760.
- Shirotani, K., Tomioka, M., Kremmer, E., Haass, C. & Steiner, H. (2007). Pathological activity of familial Alzheimer's disease-associated mutant presenilin can be executed by six different γ -secretase complexes. *Neurobiology of Disease*, *27*, 102-107.
- Silveri, M.C. & Leggio, M.G. (1996). Influence of disorders of visual perception in word-to-picture matching tasks in patients with Alzheimer's disease. *Brain and Language*, *54*, 326-334.
- Simpson, P.M., Surmon, D.J., Wesnes, K.A. & Wilcock, G.K. (1991). The cognitive drug research computerized assessment system for demented patients: a validation study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *6*, 95-102.
- Sims, N.R., Bowen, D.M., Allen, S.J., Smith, C.C.T., Neary, D., Thomas, D.J. & Davison, A.N. (1983). Presynaptic cholinergic dysfunction in patients with dementia. *Journal of Neurochemistry*, *40*, 503-509.

- Singh, S & Dudley, C. (2003). Discontinuation syndrome following donepezil cessation. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 282-284.
- Sirviö, J. (1999). Strategies that support declining cholinergic neurotransmission in Alzheimer's disease patients. *Gerontology*, 45 (suppl. 1), 3-14.
- Small, B.J., Herlitz, A., Fratiglioni, L., Almkvist, O. & Bäckman, L. (1997). Cognitive predictors of incident Alzheimer's disease: a prospective longitudinal study. 11, 3, 420.
- Smith, E.E., Jonides, J., Marshuetz, C. & Koeppe, R.A. (1998). Components of verbal working memory: evidence from neuroimaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 95, 876-882.
- Smith, M.Z., Esiri, M.M., Barnetson, L., King, E. & Nagy, Z. (2001). Constructional apraxia in Alzheimer's disease: Association with occipital lobe pathology and accelerated cognitive decline. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 12, 281-288.
- Solfrizzi, V., Panza, F., Torres, F., Capurso, C., D'Introno, A., Colacicco, A.M. & Capurso, A. (2002). Selective attention skills in differentiating between Alzheimer's disease and normal aging. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 15, 99-109.
- Sompol, P., Ittarat, W., Tangpong, J., Chen, Y., Doubinskaia, I., Batinic-Haberle, I., Abdul, H.M., Butterfield, D.A. & St.Clair, D.K. (2008). A neuronal model of Alzheimer's disease: an insight into the mechanisms of oxidative stress-mediated mitochondrial injury. *Neuroscience*, 153, 120-130.
- Spiegel, R., Brunner, C., Ermini-Fünfschilling, D. & Monsch, A. (1991). A new behavioural assessment scale for geriatric out- and in-patients: The NOSGER (Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients). *Journal of the American Geriatric Society*, 39, 339-347.
- Staff, R.T., Gemmell, H.G., Shanks, M.F., Murray, A.D. & Venneri, A. (2000). Changes on the rCBF images of patients with Alzheimer's disease receiving donepezil therapy. *Nuclear Medicine Communications*, 21, 37-41.
- Starkstein, S.E., Boller, F. & Garau, L. (2005). A two-year follow-up study of remote memory in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17, 336-341.
- Starkstein, S.E., Jorge, R., Mizrahi, R. & Robinson, R.G. (2006). A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77, 8-11.
- Stern, R.G., Mohs, R.C., Davidson, M., Schmeidler, J., Silverman, J., Kramer-Ginsberg, E., Searcey, L., Bierer, L. & Davis, K.L. (1994). A longitudinal study of Alzheimer's disease: Measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *American Journal of Psychiatry*, 151, 390-396.
- Stern, Y., Brandt, J., Albert, M., Jacobs, D.M., Liu, X., Bell, K., Marder, K., Sano, M., Albert, S., Del-Castillo Castenada, C., Bylsma, F., Tycko, B. & Mayeux, R. (1997). The absence of an apolipoprotein e4 allele is associated with a more aggressive form of Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 41, 615-620.
- Stern, Y., Folstein, M., Albert, M., Richards, M., Miller, L., Bylsma, F., Lafleche, G., Marder, K., Bell, K., Sano, M., Devanand, D., Loreck, D., Wootten, J. & Bello, J. (1993). Multi-center study of predictors of disease course in Alzheimer disease (the "Predictors Study"). I. Study design, cohort description, and intersite comparisons. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 7, 3-21.
- Strain, E., Patterson, K., Graham, N. & Hodges, J.R. (1998). Word reading in Alzheimer's disease: cross-sectional and longitudinal analyses of response time and accuracy data. *Neuropsychologia*, 36, 155-171.
- Strauss, E., Sherman, E.M.S. & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms, and commentary.* (3rd ed.). Oxford: University Press.
- Strite, D., Massman, P.J., Cooke, N. & Doody, R.S. (1997). Neuropsychological asymmetry in Alzheimer's disease: verbal versus visuoconstructional deficits across stages of dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3, 420-427.
- Suribhatla, S., Baillon, S., Dennis, M., Marudkar, M., Muhammad, S., Munro, D., Spreadbury, C. & Lindsay, J. (2004). Neuropsychological performance in early and late onset Alzheimer's disease: comparisons in a memory clinic population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19, 1140-1147.

- Swanberg, M.M., Tractenberg, R.E., Mohs, R., Thal, L.J. & Cummings, J.L. (2004). Executive dysfunction in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *61*, 556-560.
- Swearer, J.M., O'Donnell, B.F., Drachman, D.A. & Woodward, B.M. (1992). Neuropsychological features of familial Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *32*, 687-694.
- Tales, A., Muir, J.L., Jones, R. & Snowden, R.J. (2002). Phasic visual alertness in Alzheimer's disease and ageing. *NeuroReport*, *13*, 2557-2560.
- Tariot, P.N., Solomon, P.R., Morris, J.C., Kershaw, P., Lilienfeld, S., Ding, C. & the Galantamine USA-Study Group (2000). A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology*, *54*, 2269-2276.
- Teng, E., Lu, P.H. & Cummings, J.L. (2007). Neuropsychiatric symptoms are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *24*, 253-259.
- Teri, L. & Wagner, A. (1992). Alzheimer's disease and depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *60* (3), 379-391.
- Teri, L., McCurry, S.M., Edland, S.D., Kukull, W.A. & Larson, E.B. (1995). Cognitive decline in Alzheimer's disease: a longitudinal investigation of risk factors for accelerated decline. *Journal of Gerontology*, *50A* (1), M49-M55.
- Terry, R.D. & Katzman, R. (1983). Senile dementia of the Alzheimer type. *Annals of Neurology*, *14*, 497-506.
- Tetewsky, S. & Duffy, C.J. (1999). Visual loss and getting lost in Alzheimer's disease. *Neurology*, *52*, 958-965.
- Teunisse, S., Derix, M. & van Crevel, H. (1991). Assessing the severity of dementia. Patient and caregiver. *Archives of Neurology*, *48*, 274-277.
- Tewes, U. (1991). *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision*. (2. korr. Aufl.). Göttingen: Hogrefe.
- Thalman, B. & Monsch, A.U. (1997). Die CERAD Neuropsychologische Testbatterie. Ein gemeinsames minimales Instrumentarium zur Demenzabklärung. Memory Clinic, Geriatriische Universitätsklinik, Hebelstraße 10, CH-4031 Basel.
- Thomas, D.A., Libon, D.J. & Ledakis, G.E. (2005). Treating dementia patients with vascular lesions with donepezil: a preliminary analysis. *Applied Neuropsychology*, *12* (1), 12-18.
- Thompson, S.B.N., MacDonald, J. & Coates, T.D. (2001). Improving visual memory with Aripcept (donepezil hydrochloride, E2020) in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Clinical Gerontologist*, *24*, 55-73.
- Tombaugh, T.N. (2005). Test-retest reliable coefficients and 5-year change scores for the MMSE and 3MS. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *20*, 485-503.
- Tombaugh, T.N. & McIntyre, N.J. (1992). The Mini-Mental State Examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*, *10*, 342-354.
- Tomlinson, B.E., Blessed, G. & Roth, M. (1970). Observations on the brains of demented old people. *Journal of Neurologic Science*, *11*, 205-242.
- Torti, F.M., Gwyther, L.P., Reed, S.D., Friedman, J.Y., Schulman, K.A. (2004). A multinational review of recent trends and reports in dementia caregiver burden. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *18*, 99-109.
- Tractenberg, R.E., Weiner, M.F., Cummings, J.L., Patterson, M.B. & Thal, L.J. (2005). Independence of changes in behavior from cognition and function in community-dwelling persons with Alzheimer's disease: a factor analytic approach. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *17*, 51-60.
- Trinh, N.H., Hoblyn, J., Mohanty, S. & Yaffe, K. (2003). Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, *289*, 210-216.
- Tune, L., Tiseo, P., Leni, J., Perdomo, C., Pratt, R., Votaw, J., Jewart, R.D. & Hoffmann, J.M. (2003). Donepezil HCl (E2020) maintains functional brain activity in patients with Alzheimer disease: results of a 24-week, double-blind, placebo-controlled. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *11* (2), 169-177.
- Turró Garriga, O., López Pousa, S., Vilalta Franch, J., Turón Estrada, A., Pericot, Nierga, I., Lozano Gallego, M., Hernández Ferrándiz, M., Soler Cors, O., Planas Pujol, X., Mon-

- serrat Vila, S., Garre Olmo, J. (2009). Estudio longitudinal de la apatía en pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 48, 7-13.
- Ueki, A., Shinjo, H., Shimode, H., Nakajima, T. & Morita, Y. (2004). A study of the effect of donepezil hydrochloride on cognitive function in patients with dementia of Alzheimer's type using WAIS-R. *No To Shinkei*, 56, 42-48.
- Van der Putt, R., Dineen, C., Janes, D., Series, H. & McShane, R. (2006). Effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors: diagnosis and severity as predictors of response in routine practice. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 755-760.
- van Loveren-Huyben, C.M.S., Engelaar, H.F.W.J., Hermans, M.B.M., van der Bom, J.A., Leering, C. & Munnichs, J.M.A. (1984). Double-blind clinical and psychologic study of ergoloid mesylates (Hydergine) in subjects with senile mental deterioration. *Journal of the American Geriatrics Society*, 32, 584-588.
- Van Zomeren, A.H. & Deelman, B.G. (1978). Long-term recovery of visual reaction time after closed head injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 41, 452-457.
- Vellas, B., Cunha, L., Gertz, H.-J., De Deyn, P.P., Wesnes, K., Hammond, G., Schwalen, S. on behalf of the GAL-INT-28 Study Group (2005). Early onset effects of galantamine treatment on attention in patients with Alzheimer's disease. *Current Medical Research and Opinion*, 21, 1423-1429.
- Venneri, A., Pentore, R., Cotticelli, B. & Della Sala, S. (1998). Unilateral spatial neglect in the late stage of Alzheimer's disease. *Cortex*, 34, 743-752.
- Veroff, A.E., Cutler, N.R., Sramek, J.J., Prior, P.L., Mickelson, W. & Hartman, J.K. (1991). A new assessment tool for neuropsychopharmacologic research: the computerized neuropsychological test battery. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 4, 211-217.
- Villareal, D.T., Grant, E., Miller, J.P., Storandt, M., McKeel, D.W. & Morris, J.C. (2003). Clinical outcomes of possible versus probable Alzheimer's disease. *Neurology*, 61 (5), 661-667.
- Villarroya, M., García, A.G., Marco-Contelles, J. & López, M.G. (2007). An update on the pharmacology of galantamine. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 16, 1987-1998.
- Vorberg, D. & Blankenberger, S. (1999). Die Auswahl statistischer Tests und Maße. *Psychologische Rundschau*, 50 (3), 157-164.
- Voytko, M.L., Olton, D.S., Richardson, R.T., Gorman, L.K., Tobin, J.R. & Price, D.L. (1994). Basal forebrain lesions in monkeys disrupt attention but not learning and memory. *The Journal of Neuroscience*, 14 (1), 167-186.
- Wagner, A.D., Schacter, D.L., Rotte, M., Koutstaal, W., Maril, A., Dale, A.M., Rosen, B.R. & Buckner, R.L. (1998). Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science*, 281 (5380), 1188-1191.
- Wallesch, C.-W. & Ebert, A.D. (2004). Effektivität, Effizienz und Evidenz - Studien zu Donepezil. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*, 72, 555-556.
- Warrington, E.K. (1984). *Recognition Memory Test*. Berkshire (England): NFER-Nelson.
- Warrington, E.K., Agnew, S.K., Kennedy, A.M. & Rossor, M.N. (2001). Neuropsychological profiles of familial Alzheimer's disease associated with mutations in the presenilin 1 and amyloid precursor protein genes. *Journal of Neurology*, 248, 45-50.
- Warrington, E.K. & James, M. (1991). *Testbatterie für visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung*. Bury St Edmunds (England): Thames Valley Test Company.
- Watkins, P.B., Zimmerman, H.J., Knapp, M.J., Gracon, S.I. & Lewis, K.W. (1994). Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *Journal of the American Medical Association*, 271, 992-998.
- Watson, I.J., Arfken, C.L. & Birge, S.J. (1993). Clock completion: an objective screening test for dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 41, 1235-1240.
- Wechsler, D. (1955). *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale*. New York: The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (1981). *Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Weigl, E. (1927) Zur Psychologie sogenannter Abstraktionsprozesse. *Zeitschrift für Psychologie*, 103, 2-45.

- Weiner, M.F., Hynan, L.S., Bret, M.E. & White, C. (2005). Early behavioral symptoms and course of Alzheimer's disease. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 111, 367-371.
- Welsh-Bohmer, K.A. & Mohs, R.C. (1997). Neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 49 (suppl. 3), S11-S13.
- Wesnes, K.A., McKeith, I.G., Ferrara, R., Emre, M., Del Ser, T., Spano, P.F., Cicin-Sain, A., Anand, R. & Spiegel, R. (2002). Effects of rivastigmine on cognitive function in dementia with Lewy bodies: a randomised placebo-controlled international study using the Cognitive Drug Research Computerised Assessment System. *Dementia and Geriatric Disorders*, 13, 183-192.
- Westmacott, R., Freedman, M., Black, S.E., Stokes, K.A. & Moscovitch, M. (2004). Temporally graded semantic memory loss in Alzheimer's disease: Cross-sectional and longitudinal studies. *Cognitive Neuropsychology*, 21, 353-378.
- Whitehead, A., Perdomo, C., Pratt, R.D., Birks, J., Wilcock, G.K. & Grimley Evans, J. (2004). Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19, 624-633.
- Whitehead, J. (1997). *The design and analysis of sequential clinical trials*. Chichester (England): John Wiley & Sons.
- Wilcock, G.K. (2003). Memantine for the treatment of dementia. *The Lancet Neurology*, 2, 503-505.
- Wilcock, G.K., Lilienfeld, S., Gaens, E. on behalf of the Galantamine International-1 Study Group (2000). Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 321, 1-7.
- Wilkinson, D.G., Francis, P.T., Schwam, E. & Payne-Parrish, J. (2004). Cholinesterase Inhibitors used in the treatment of Alzheimer's Disease. *Drugs and Aging*, 21, 453-476.
- Willis, L., Behrens, M., Mack, W. & Chui, H. (1998). Ideomotor apraxia in early Alzheimer's disease: time and accuracy measures. *Brain and Cognition*, 38, 220-233.
- Wilson, R.S., Gilley, D.A., Bennett, D.A., Beckett, L.A. & Evans, D.A. (2000a). Hallucinations, delusions, and cognitive decline in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 69, 172-177.
- Wilson, R.S., Gilley, D.A., Bennett, D.A., Becket, L.A. & Evans, D.A. (2000b). Person-specific paths of cognitive decline in Alzheimer's disease and their relation to age. *Psychology and Aging*, 15 (1), 18-28.
- Wimo, A., Winblad, B., Shah, S.N., Chin, W., Zhang, R. & McRae, T. (2004). Impact of donepezil treatment for Alzheimer's disease on caregiver time. *Current Medical Research and Opinion*, 20 (8), 122-1225.
- Winblad, B., Engedal, K., Soininen, H., Verhey, F., Waldemar, G., Wimo, A., Wetterholm, A.-L., Zhang, R., Haglund, A., Subbiah, P. & the Donepezil Nordic Study Group (2001). A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology*, 57, 489-495.
- Winblad, B. & Jelic, V. (2004). Long-term treatment of Alzheimer disease - Efficacy and safety of acetylcholinesterase inhibitors. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 18, S2-S8.
- Winblad, B., Wimo, A., Engedal, K., Soininen, H., Verhey, F., Waldemar, G., Wetterholm, A.-L., Haglund, A., Zhang, R., Schindler, R. & for the Donepezil Nordic Group (2006). 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21, 353-363.
- Winstein, C.J., Bentzen, K.R., Boyd, L. & Schneider, L.S. (2007). Does the cholinesterase inhibitor, donepezil, benefit both declarative and non-declarative processes in mild to moderate Alzheimer's disease? *Current Alzheimer Research*, 4, 273-276.
- Wobrock, T., Retz-Junginger, P., Retz, W., Supprian, T. & Rösler, M. (2003). Ausprägung, Stabilität und Muster kognitiver und nicht kognitiver Symptome bei Patienten mit Alzheimer-Demenz. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*, 71, 199-204.
- Wolf, S.A., Henry, M., Deike, R., Ebert, A.D. & Wallesch, C.-W. (2008). Verdachtsdiagnose Alzheimer-Demenz. Bei welchen Patienten erfolgt eine neuropsychologische Abklärung? *Nervenarzt*, 79 (4), 444-453.

- Wolf, S.A., Kubatschek, K., Henry, M., Harth, S., Ebert, A.D. & Wallesch, C.-W. (2009). Fremdbeurteilung kognitiver Veränderungen im Alter. Erste Vergleichswerte für den deutschen IQCODE. *Nervenarzt*, 80 (10), 1182-1189.
- Yamamoto, T. & Hirano, A. (1985). Nucleus Raphé dorsalis in Alzheimer's disease: neurofibrillar tangles and loss of large neurons. *Annals of Neurology*, 17, 573-577.
- Yeasavage, J.A., Friedman, L., Kraemer, H., Tinklenberg, J.R., Salehi, A., Noda, A., Taylor, J.L., O'Hara, R. & Murphy, G. (2004). Sleep / wake disruption in Alzheimer's disease: APOE status and longitudinal course. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 17, 20-24.
- Yoshizawa, T., Yamakawa-Kobayashi, K., Komatsuzaki, Y., Arinami, T., Oguni, E., Mizusawa, H., Shoji, S. & Hamaguchi, H. (1994). Dose-dependent association of apolipoprotein E Allele e4 with late-onset, sporadic Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 36, 656-659.
- Zehnder, A.E., Bläsi, S., Berres, M., Spiegel, R. & Monsch, A.U. (2007). Lack of practice effects on neuropsychological tests as early cognitive markers of Alzheimer disease? *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 22, 416-426.
- Zimmermann, P. & Fimm, B. (2002). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Version 1.7*. Herzogenrath: Psytest.

9 Anhang

Anhang A: Informationsmaterial für Ärzte zur AChEI-Studie

Anhang B: Aufklärung über den Studieninhalt und Einwilligungserklärung für Patienten

Anhang C: Standardisierte sektionseigene Verfahren und Vergleichswerte

Anhang D: Statistische Regressionseffekte

9 Anhang A

Informationsmaterial für Ärzte zur AChEI-Studie



OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG

Medizinische Fakultät

Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr.med. C.-W. Wallesch



Universitätsklinikum · Leipziger Straße 44 · D-39120 Magdeburg

Sektion Neuropsychologie

Leiterin: Dr.rer.nat A. Ebert

Dr. rer. nat. A. Ebert
Diplompsychologin

Ihr Zeichen/Nachricht vom Unser Zeichen Telephon Fax Email:
0391 67 15636 0391 67 14461 anne.ebert@medizin.uni-magdeburg.de

Neuropsychologische Untersuchung von Patienten mit Alzheimer-Demenz bei Erstmedikation mit AChEI im Rahmen eines Forschungsprojekts

Sehr geehrte ,

wir möchten Sie hiermit auf unsere neu anlaufende industrieunabhängige Längsschnitt-Studie zum „*Einfluss von Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI) auf das neuropsychologische Defizitprofil von Patienten mit Alzheimer-Demenz (AD)*“ aufmerksam machen. Wir wollen Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher Alzheimer-Demenz untersuchen, bei welchen der behandelnde Arzt die Neueinstellung auf einen Acetylcholinesterase-Inhibitor (Donepezil ⇔ Aricept; Rivastigmin ⇔ Exelon; Galantamin ⇔ Reminyl) plant. Wir bieten Ihnen im Rahmen dieser Studie als Serviceleistung an, Ihre Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher AD vor und 16-20 Wochen nach der Erstbehandlung mit einem AChEI neuropsychologisch zu untersuchen; sie erhalten jeweils einen schriftlichen Befundbericht mit differenzialdiagnostischer Interpretation. Das Projekt soll Sie unterstützen, den Anforderungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nachzukommen, welche für die Therapiekontrolle der AChEI u.a. eine psychometrische Ausgangs- und Verlaufsdagnostik verlangen. Weder der Krankenversicherung noch den Patienten entstehen durch die Untersuchung Kosten. Eventuell anfallende Fahrtkosten müssen jedoch von den Patienten getragen werden. Die Verantwortung für die Verordnung, Auswahl und Dosierung des Wirkstoffs sowie die Zuständigkeit im Falle von Medikamentennebenwirkungen liegen beim verordnenden Arzt.

Unserem Schreiben haben wir zu Ihrer Information eine Projektbeschreibung und einen Patientenanmeldebogen (zum Kopieren) zugefügt.

Für eine genaue Einführung in die Hintergründe, Zielstellungen und den geplanten Ablauf der Studie findet am **Mittwoch, den 02. November 2005 um 17 Uhr** im Hörsaal in Haus 4 (Klinik für Psychiatrie) des Universitätsklinikums Magdeburg eine Informationsveranstaltung statt, in deren Rahmen zusätzlich eine Fortbildung über neurologische und neuropsychologische Differenzialdiagnostik verschiedener Demenzerkrankungen angeboten wird. Für diese Veranstaltung sind Fortbildungspunkte der Bundesärztekammer beantragt.

Mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. med. C. W. Wallesch
Direktor der Klinik für Neurologie

Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. A. Ebert
Leiterin der Sektion Neuropsychologie

Dipl.-Psych. S. Wolf
wissensch. Mitarb.

Klinische Diagnosekriterien für die „wahrscheinliche“ und „mögliche“ Alzheimer-Demenz (AD) nach NINCDS-ADRDA

(McKhann et al., 1984. *Neurology*, 34, 939-944)

WAHRSCHEINLICHE AD

- Nachweis einer Demenz in einer klinischen Untersuchung unter Einbeziehung neuropsychologischer Testverfahren
- Defizite in mindestens zwei kognitiven Bereichen
- Progrediente Störungen des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen
- Keine Bewusstseinsstörungen
- Beginn zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr, meistens nach dem 65. Lebensjahr
- Kein Hinweis für andere ursächliche System- oder Hirnerkrankungen

Unterstützende Befunde für die Diagnose einer WAHRSCHEINLICHEN AD

- Zunehmende Verschlechterung spezifischer kognitiver Funktionen, wie z.B. der Sprache (Aphasie), der Motorik (Apraxie) oder der Wahrnehmung (Agnosie)
- Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten und Auftreten von Verhaltensänderungen
- Familienanamnese ähnlicher Erkrankungen (insbesondere, wenn neuropathologisch gesichert)
- Ergebnisse von Zusatzuntersuchungen:
 - Hinweise auf eine - in Verlaufskontrollen zunehmende - zerebrale Atrophie in bildgebenden Verfahren
 - Normalbefund bzw. unspezifische Veränderungen im EEG
 - Unauffälliger Liquorbefund (bei Standardprozeduren)

Klinische Befunde, die nach Ausschluss anderer Ursachen für die demenzielle Entwicklung mit einer WAHRSCHEINLICHEN AD vereinbar sind

- Vorübergehender Stillstand im Verlauf der Erkrankung
- Begleitbeschwerden wie Depression, Schlaflosigkeit, Inkontinenz, Illusionen, Halluzinationen, Wahnvorstellungen, plötzliche aggressive Ausbrüche, sexuelle Dysfunktionen und Gewichtsverlust
- Neurologische Auffälligkeiten (v.a. bei fortgeschrittener Erkrankung) wie erhöhter Muskeltonus, Myoklonien oder Gangstörungen
- Epileptische Anfälle bei fortgeschrittener Erkrankung
- Altersentsprechendes CT

Ausschlusskriterien

- Plötzlicher, apoplektischer Beginn
- Fokale neurologische Zeichen wie Hemiparese, sensorische Ausfälle, Gesichtsfelddefekte oder Koordinationsstörungen in frühen Krankheitsstadien
- Epileptische Anfälle oder Gangstörungen zu Beginn oder in frühen Stadien der Erkrankung

MÖGLICHE AD

- Diagnose ist möglich bei Vorhandensein eines demenziellen Syndroms mit untypischer Symptomatik hinsichtlich Beginn, Verlauf und Defizitprofil, in Abwesenheit anderer neurologischer, psychiatrischer oder internistischer Erkrankungen, die ein demenzielles Syndrom verursachen könnten
- Diagnose ist möglich bei Vorhandensein einer zweiten System- oder Hirnerkrankung, die eine Demenz verursachen könnte, aber nicht als die wesentliche Ursache der Demenz angesehen wird
- Diagnose sollte in Forschungsstudien gestellt werden bei Vorhandensein eines einzelnen progredienten schwerwiegenden kognitiven Defizits ohne erkennbare andere Ursache



Einfluss von Acetylcholinesterase-Inhibitoren auf das neuropsychologische Defizitprofil von Patienten mit Alzheimer-Demenz:

Vorstellung einer jetzt anlaufenden industrieunabhängigen Studie und Bitte um Zusammenarbeit

Das Projekt soll verordnende Ärzte dabei unterstützen, den Anforderungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nachzukommen (siehe Kasten 1), indem im Falle der „intention to treat“ vor der Erstverschreibung eines Acetylcholinesterase-Inhibitors (AChEI) eine psychometrische Ausgangs- und Verlaufsdiagnostik angeboten wird: Die kostenfreie **Serviceleistung** des Projekts umfasst eine ausführliche neuropsychologische und neuropsychiatrische Untersuchung (inkl. schriftlichem Befund) vor Behandlungsbeginn und nach 16-20 Wochen Behandlung mit einem AChEI. Die Verantwortung für die Verordnung, Auswahl und Dosierung des Wirkstoffs sowie die Zuständigkeit im Falle von Medikamentennebenwirkungen liegen beim verordnenden Arzt.

Zusammenfassende Beschreibung der Studie:

Die Wirksamkeit von Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChEI) auf kognitive Funktionen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz (AD) ist in einer Reihe von Studien in Bezug auf globale kognitive Maße belegt worden. Differenzielle Auswirkungen von AChEI auf einzelne neuropsychologische Leistungsbereiche sind bislang nicht untersucht, erscheinen aber auf Basis eigener klinischer Beobachtungen und Vorstudien, funktionell-neuroanatomischer Befunde aus Tierexperimenten und Studien mit funktioneller Bildgebung unter AChEI-Gabe wahrscheinlich. Eine Untersuchung dieser differenziellen Effekte in Verbindung mit Einschätzungen der Belastung der Pflegepersonen ist auch vor dem Hintergrund der Kosten-Nutzen-Debatte von hoher Relevanz. Mithilfe der beantragten Studie sollen außerdem Patienten-Subgruppen, die von einer Therapie mit AChEI profitieren bzw. nicht profitieren, differenziert und mögliche Prädiktoren eines Therapieerfolges identifiziert werden. Als AChE-inhibierende Wirkstoffe sollen die derzeit eingesetzten und von nationalen und internationalen Richtlinien empfohlenen Substanzen Donepezil, Rivastigmin und Galantamin untersucht werden. Es handelt sich nicht um eine „klinische Studie“, sondern um eine industrieunabhängige Längsschnitt-Beobachtungsstudie an Patienten, die aus fremdgestellter klinischer Indikation im Rahmen der bestehenden Zulassungen de novo mit einer der genannten Substanzen behandelt werden. Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg liegt vor.

Fragestellungen der Studie:

- 1) Wirken sich AChEI differenziell auf das neuropsychologische und neuropsychiatrische Defizitprofil sowie auf behaviorale Symptome aus?
- 2) Unterscheiden sich die Wirkstoffe Donepezil, Rivastigmin und Galantamin in ihrer differenziellen Wirksamkeit auf das neuropsychologische und neuropsychiatrische Defizitprofil sowie auf behaviorale Symptome?
- 3) a) Können Subgruppen von Patienten identifiziert werden, die von einer AChEI-Gabe profitieren bzw. nicht profitieren?
b) Können Vorhersage-Parameter für den Therapie-Erfolg identifiziert werden?

Stichprobe:

Über die niedergelassenen Neurologen, Nervenärzte, Psychiater und Hausärzte im Einzugsgebiet der Universitätsklinik Magdeburg (ca. 300 000 Einwohner) sollen AD-Patienten, die bislang keinen AChEI eingenommen haben, rekrutiert werden. In diesem Kollektiv können auf Basis konservativer Inzidenzschätzungen jährlich 580 Neuerkrankungen erwartet werden. Eingeschlossen werden nur Patienten, bei denen auf Basis der Informationen aus Eigen- und/oder Fremdanamnese, der Epikrise des behandelnden Arztes sowie der Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung zu Studienbeginn die Diagnose „mögliche“ oder „wahrscheinliche Alzheimer Demenz“ gestellt werden kann (nach Kriterien der NINCDS-ADRDA Arbeitsgruppe). Ausschlusskriterien sind in Kasten 2 aufgeführt.

Ansprechpartner: Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. A. Ebert & Dipl.-Psych. S. Wolf **Telefon:** 0391 67 15636 oder 0391 67 14247
E-mail: s.wolf@medizin.uni-magdeburg.de

Methoden:

Es wird ein differenziertes neuropsychologisches und neuropsychiatrisches Profil erhoben, zusätzlich werden Alltagsfunktionen und die Belastung der pflegenden Angehörigen erfasst. Die Verfahren sind in Kasten 3 aufgeführt. Der Zeitaufwand wird für den Patienten (Anamneseerhebung und testpsychologische Untersuchung) etwa 3 bis 3,5 Stunden betragen, zusätzlich wird eine Fremdanamnese erhoben.

Anforderungen zur Therapiekontrolle nach 12 bis max. 24 Wochen (laut Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft)

- Psychometrische Testverfahren und strukturierte Interviews
- Einschätzung des klinischen Gesamteindrucks
- Befragung von Angehörigen
- Bewertung der Aktivitäten des täglichen Lebens

Kasten 1 : Anforderungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft zur Therapiekontrolle

Ein- und Ausschlusskriterien

- Einschluss:** Patienten mit „möglicher“ oder „wahrscheinlicher Alzheimer Demenz“ nach NINCDS-ADRDA
- Ausschluss:**
- MMSE-Gesamtwert < 12 Punkte
 - Muttersprache ? Deutsch
 - anamnestischer Alkohol- oder Drogenmissbrauch
 - schwerwiegende psychiatrische Erkrankung in der Vorgeschichte

Kasten 2 : Ein- und Ausschlusskriterien

Neuropsychologische Untersuchung

- Demenz-Screening (MMSE)
- Abschätzung des prämorbidem Leistungsniveaus (IQCODE; Fremdeinschätzung durch einen Angehörigen)
- Sprache und sprachassoziierte Leistungen (Sprachverständnis; Benennen; Lesen, Schreiben & Rechnen)
- Prüfung visuell-perzeptiver Funktionen
- Prüfung visuo-konstruktiver Funktionen
- Praxie und Motorik (ideatorische, ideomotorische und bukkofaziale Apraxie; motorische Planung; bimanuelle Koordination)
- Aufmerksamkeit (Einfach- und Wahlreaktionen)
- Exekutivfunktionen (Umstellungsfähigkeit; spontane Flexibilität; Konzeptbildung; Planung)
- Gedächtnis (Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis; Neugedächtnis; Altgedächtnis)
- Semantik
- Psychopathologie (NPI)
- Alltagsfunktionen (GDS, FAST, ADL-IS)
- Belastung der/des pflegenden Angehörigen (GHQ-28)

Kasten 3 : Neuropsychologische Untersuchung



OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG

Medizinische Fakultät Klinik für Neurologie

Sektion Neuropsychologie



ANMELDEBOGEN

Projekt: Einfluss von AChEI auf das neuropsychologische Defizitprofil von AD-Pat.

Adress-Stempel des zuweisenden Arztes:

Termin:

Patient: Name, Vorname _____

Geburtsdatum _____

Strasse _____

Wohnort _____

Telefonnummer _____

Verdachtsdiagnose: AD

Begleiterkrankungen: _____

Derzeitige Medikation: _____

JA NEIN

- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--|----------|------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Hypothyreose und / oder Vitamin-B12-Mangel ausgeschlossen | | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Derzeitige Episode einer Major Depression ausgeschlossen | | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Schwerwiegende psychiatrische Vorerkrankung ausgeschlossen | | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Anamnestischer Alkohol- oder Drogenmissbrauch ausgeschlossen | | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Bei cerebralem Insult in der Vorgeschichte: Barthel-Index > 80 | | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Muttersprache = Deutsch | | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | MMSE > 12 Punkte: Punktzahl MMSE: | DemTect: | SKT: |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Bislang keine AChEI- oder NMDA-Rezeptorantagonist-Medikation | | |

Bildgebung erfolgt: ja: nein:

Bildgebung unauffällig: ja: nein:

(bitte nach Möglichkeit Bildgebungsbefund in Kopie beifügen / in Stichpunkten notieren)

Terminabsprache durch behandelnden Arzt: Sektion Neuropsychologie 0391 – 67 15636

Bitte geben Sie Ihrem Patienten diesen Anmeldebogen sowie – wenn vorhanden – den Bildgebungsbefund mit und schicken ihn nach Möglichkeit in Begleitung eines Angehörigen (sowie, falls vorhanden, mit Brille und / oder Hörhilfe) zur neuropsychologischen Untersuchung. Bitte denken Sie daran, die AChEI-Medikation erst nach der neuropsychologischen Untersuchung einzudosieren.

Adresse Klinik f. Neurologie Sektion Neuropsychologie Leipziger Str.44, Haus 60B Ebene–1 Sprechzi.2

9 Anhang B

Aufklärung über den Studieninhalt

&

Einwilligungserklärung für Patienten



OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG
Medizinische Fakultät Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr.med. C.-W. Wallesch



Sektion Neuropsychologie

Leipziger Str. 44; 39120 Magdeburg
Tel.: 0391 67 15636

Patienten- / Angehörigenaufklärung

Sehr geehrte Patienten, sehr geehrte Angehörige,

Ihr Arzt hat Sie zu uns überwiesen mit der Bitte, eine neuropsychologische Untersuchung durchzuführen. Eine neuropsychologische Untersuchung dient dem Zweck, verschiedene höhere Hirnfunktionen erfassen und beurteilen zu können. Diese sogenannten höheren Hirnfunktionen umfassen beispielsweise

- Gedächtnis
- Orientierung
- Konzentration und andere Aufmerksamkeitsleistungen
- Sprechen und Sprache
- Lesen, Schreiben und Rechnen
- Räumliche Leistungen
- Wahrnehmung
- Handlungsleistungen.

Um diese Vielzahl von Funktionen prüfen und sicher beurteilen zu können, müssen eine Reihe verschiedener Tests gemacht werden. Außerdem werden sowohl der Patient als auch ein Angehöriger (bzw. eine begleitende Bezugsperson) nach der Krankengeschichte und nach dem gegenwärtigen Alltagsleben gefragt. Diese Befragung sollte nicht im Beisein des jeweils anderen erfolgen, damit sowohl der Patient als auch der Angehörige die Chance haben, dem Untersucher ihren Blickwinkel ungestört und offen schildern zu können. Inklusive kurzer Pausen wird die gesamte Untersuchungsdauer etwa 3 (maximal 4 Stunden) betragen.

Der schriftliche Untersuchungsbefund wird nach genauer Auswertung wenige Tage nach der Untersuchung an den überweisenden Arzt geschickt werden. Ihr Arzt wird in Kenntnis aller weiteren durch ihn erhobenen oder veranlassten Untersuchungsbefunde eine Diagnose stellen und entscheiden, welche Behandlung die optimale ist.

Sollte Ihr Arzt sich dafür entscheiden, ein Medikament einer bestimmten Wirkstoffgruppe (sogenannter Acetylcholinesterase-Inhibitoren) zu verordnen, wird die neuropsychologische Untersuchung in ca. 16 Wochen wiederholt werden. Eine derartige Kontrolle wird von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft ausdrücklich empfohlen, damit entschieden werden kann, ob das Medikament für den jeweiligen Patienten geeignet ist, d.h. in der gewünschten Weise wirksam ist. Fragen zum Wirkmechanismus, der Einnahme und möglichen Nebenwirkungen wird Ihr Arzt mit Ihnen besprechen.

Die beschriebene Vorgehensweise stellt die optimale Zusammenarbeit zwischen Ärzten und Neuropsychologen dar.

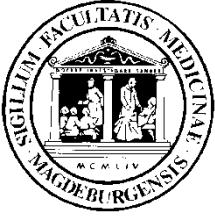
Die oben erwähnten Medikamente wirken nicht bei jedem Patienten gleich. Wir möchten in einer wissenschaftlichen Studie gerne herausfinden

- auf welche höheren Hirnfunktionen (z. B. Gedächtnis, Konzentration, Sprache, ...) diese Medikamente positiv wirken und
- welche Patienten bei Einnahme dieser Medikamente deutliche Verbesserungen ihres Zustands erfahren.

Deshalb bitten wir Sie, uns zu erlauben, die erhobenen Daten in anonymisierter Form wissenschaftlich auswerten zu dürfen.

Sie können Ihre Teilnahme an der Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden.

Wie oben beschrieben, stellt die Vorgehensweise das von der Deutschen Ärzteschaft empfohlene Standardverfahren dar. D.h. bei Überweisung durch Ihren Arzt werden wir die Untersuchungen, Ihre Mitarbeit vorausgesetzt, auch durchführen, wenn Sie der wissenschaftlichen Verwendung der Daten nicht zustimmen. Aus einer Ablehnung der Studie entsteht Ihnen also kein Schaden.



OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG
Medizinische Fakultät Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr.med. C.-W. Wallesch



Sektion Neuropsychologie

Leipziger Str. 44; 39120 Magdeburg
Tel.: 0391 67 15636

Einverständniserklärung

Hiermit erkläre ich, _____,

geb. am _____

mich damit einverstanden, dass die im Rahmen einer neuropsychologischen Untersuchung an mir erhobenen Befunde in anonymisierter Form wissenschaftlich ausgewertet werden dürfen. Ich wurde schriftlich und mündlich über Inhalte und Ziele dieser wissenschaftlichen Studie aufgeklärt: Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen; meine Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.




Magdeburg, den _____

(Unterschrift des Patienten und ggf. Angehörigen)

9 Anhang C

Standardisierte sektionseigene Verfahren und Vergleichswerte

Im Folgenden werden die demografischen und klinischen Merkmale der gewählten normal-gesunden Vergleichsgruppen sowie die errechneten statistischen Kennwerte für NPI, IQCODE, Lese- und Schreibprüfung (Tab. C.1), Prüfungen visuo-konstruktiver und Altgedächtnis-Leistungen (Tab. C.2), für Erhebung von nonverbalen Rekognitions-Leistungen (Tab. C.3) sowie für Prüfungen von Rechnen, Praxie und figuraler Umstellungsfähigkeit (Tab. C.4) dargestellt. Für die standardisierte Prüfung der visuellen Perzeption wurde auf eine Berechnung statistischer Kennwerte verzichtet, da alle untersuchten normal-gesunden Kontrollen den Maximalwert erreichten; dieser Cut-off-Wert wurde somit arbiträr festgelegt.

Visuell-perzeptive Testmappe	Punkte
<p>1. Farben erkennen (spontan korrekt oder Selbstkorrektur je ½ Punkt):</p> <p>blau schwarz grau türkis / blau orange</p> <p>gelb grün rot rosa lila / violett</p> <p>Auffälligkeiten (Suchverhalten, Paraphasien etc.):</p> <p style="text-align: right;">Summe / 5</p>	
<p>2. Uhrzeiten bestimmen (spontan korrekt ± 1 Min. Abweichung oder Selbstkorrektur je 1 Punkt; bei Fehlern 1 Punkt, wenn nach 1 Nachfrage korrekt ± 1 Min. Abweich.):</p> <p>3:00 5:00</p> <p>8:30 11:15</p> <p>2:53 1:35</p> <p style="text-align: right;">Summe / 6</p>	
<p>3. Gesichter erkennen (Nachname 1 Punkt; falls Name nicht, aber auf Nachfrage Beruf benannt werden kann, Vorname als Hinweis geben & ebenfalls 1 Punkt geben, wenn Nachname auf Hinweisreiz hin genannt werden kann):</p> <p>[Joschka] Fischer [Günther] Jauch [Angela] Merkel</p> <p>[George] Bush [Katharina] Witt [Thomas] Gottschalk</p> <p>Auffälligkeiten (Suchverhalten, Paraphasien etc.):</p> <p style="text-align: right;">(frei erkannte =) / 6</p> <p style="text-align: center;">Summe (incl. Benannte auf Hinweisreiz (Vorname))</p>	
<p>4. Gestaltwahrnehmung - Geschlossenheit (1 Punkt; auf verbalen Hinweis ½ P.):</p> <p>  </p> <p style="text-align: right;">Summe / 3</p>	
<p>5. Gestaltwahrnehmung – fragmentiert (je 1 Punkt, mit verbalem Hinweis ½ Punkt):</p> <p>Mann Katze</p> <p>Segelboot Hund</p> <p>Flugzeug (o.ä.) Mann mit Lanze & Hut (o.ä.)</p> <p style="text-align: right;">Summe / 6</p>	
<p>6. Figur-Grund-Wahrnehmung – überlagert (je 1 Punkt):</p> <p>Eimer Harke Schere Beil Pinsel</p> <p style="text-align: right;">Summe / 5</p>	
Gesamt von 31	

Lesen	(spontan korrekt oder Selbstkorrektur jeweils ½ Punkt)					Punkte
Großbuchstaben:	E	G	Z	V	M	/ 5
	Q	J	L	S	B	
Kleinbuchstaben:	k	i	a	c	p	/ 5
	r	q	d	ö	t	
Wörter:	Taube	Gewürz	Knoten	Garage	sowie	/ 5
	krümeln	Erker	ansehen	quietschen	Überschlag	
Pseudowörter:	Ferl	Sugnitz	ämmeln			/ 3
	Wolau	gassern	Brutzmahrst			
Summe (max. 18 P.)						

Standardisierte Schreibprüfung

Schreiben nach Diktat (spontan richtig / Selbstkorrektur 1 Punkt; Fehler notieren, ggf. buchstab. lassen)

Ziel	Keller
Straßenbahn	Werkstatt
Montage	Chef
Quark	Zurück
Vorwärts	Seele

Zahlendiktat (als Zahlen aus Ziffern):

7 13 25 61 97 205 376 1050 12000 20304

Summe (max. 20 P.)

Standardisierte Rechenprüfung

(Kopfrechnen; schriftliche Vorgabe; richtig / Selbstkorrektur 1 Punkt; korrekt nach 1 Nachfrage ½ Punkt)

3 + 4 = (7)	17 + 8 = (25)
35 + 22 = (57)	96 + 15 = (111)
9 - 3 = (6)	14 - 9 = (5)
31 - 15 = (16)	102 - 16 = (86)
3 x 4 = (12)	5 x 6 = (30)
12 x 3 = (36)	23 x 5 = (115)
8 : 2 = (4)	24 : 6 = (4)
60 : 5 = (12)	132 : 4 = (33)

Summe (max. 16 P.)

Tabelle C.1 Demografische Merkmale & Kennwerte der Vergleichsgruppe von IQCODE, Lesen & Schreiben (N = 46)

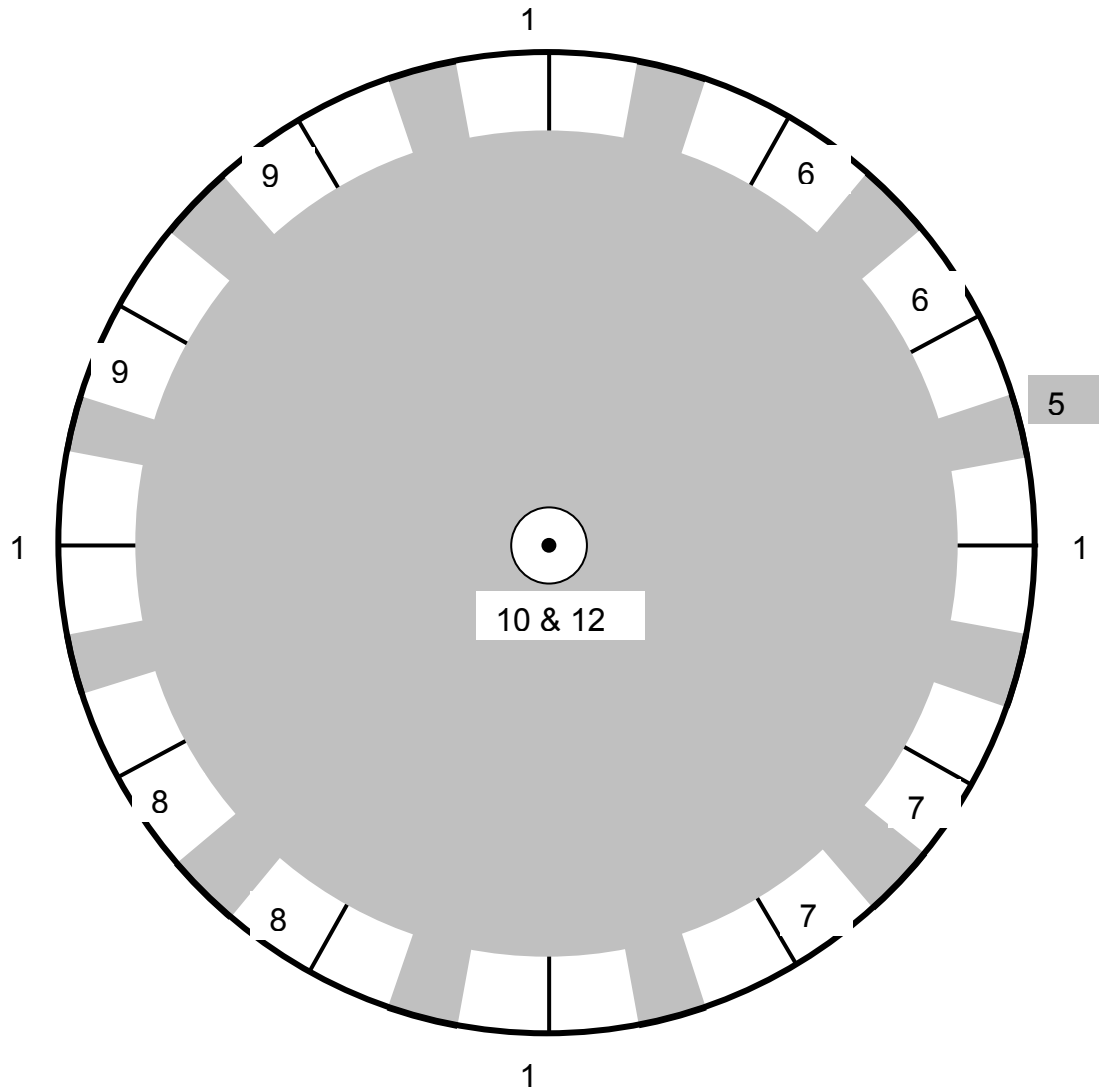
		<i>n</i>	<i>m ± sd</i>	<i>Min; Max</i>
Geschlecht:	weiblich	23 (50%)		
	männlich	23 (50%)		
Alter [in Jahren]:			62.52 ± 7.33	50; 76
Partnerschaftsdauer [in Jahren]			40.05 ± 8.70	15; 53
Schulbildung [in Jahren]:			10.11 ± 1.42	8; 13
Bildungsjahre Gesamt:			15.54 ± 2.95	10; 22.5
MMSE-Summenwert			28.67 ± 1.16	26; 30
BDI-Summenwert:			4.24 ± 3.48	0; 15
Ausbildungsstatus:	keine / abgebrochen	0 (0%)		
	abgeschlossene Lehre	17 (37%)		
	Fach- / Hochschulstudium	29 (63%)		
(Arbeits-)Tätigkeit:	arbeitsfähig / -suchend	17 (37%)		
	Invalidenrentner	0 (0%)		
	Früh- oder Altersrentner	29 (63%)		
Neurologische Vorerkrankung:	keine	45 (98%)		
	eine	1 (2%)		Morbus Menière
Medikation¹:	keine	16 (35%)		
	eine – zwei	26 (57%)		
	drei – vier	4 (9%)		
Kognitive Beschwerden²:	keine	28 (61%)		
	ein – zwei	18 (39%)		
Standardisierte Leseprüfung (Gesamtwert; Max = 18)³:	18.0 Punkte	36 (78%)		
	17.5 Punkte	9 (20%)		17; 18
	17.0 Punkte	1 (2%)		
	Schiefe		-1.88 ± 0.35	
	Kurtosis		2.89 ± 0.69	
	Itemschwierigkeit		> 0.91	
	Trennschärfe (Kendalls-Tau-b ⁴)		0.27 – 0.56	
10. Perzentil		17.5		
Standardisierte Schreibprüfung (Gesamtwert; Max = 20)⁵:	20 Punkte	34 (74%)		
	19 Punkte	8 (17%)		17; 20
	18 & 17 Punkte	je 2 (je 4%)		
	Schiefe		-2.19 ± 0.35	
	Kurtosis		4.43 ± 0.69	
Itemschwierigkeit		> 0.94		
Trennschärfe (Kendalls-Tau-b ⁴)		0.21 – 0.54		
10. Perzentil		18		

Fortsetzung Tab. C.1

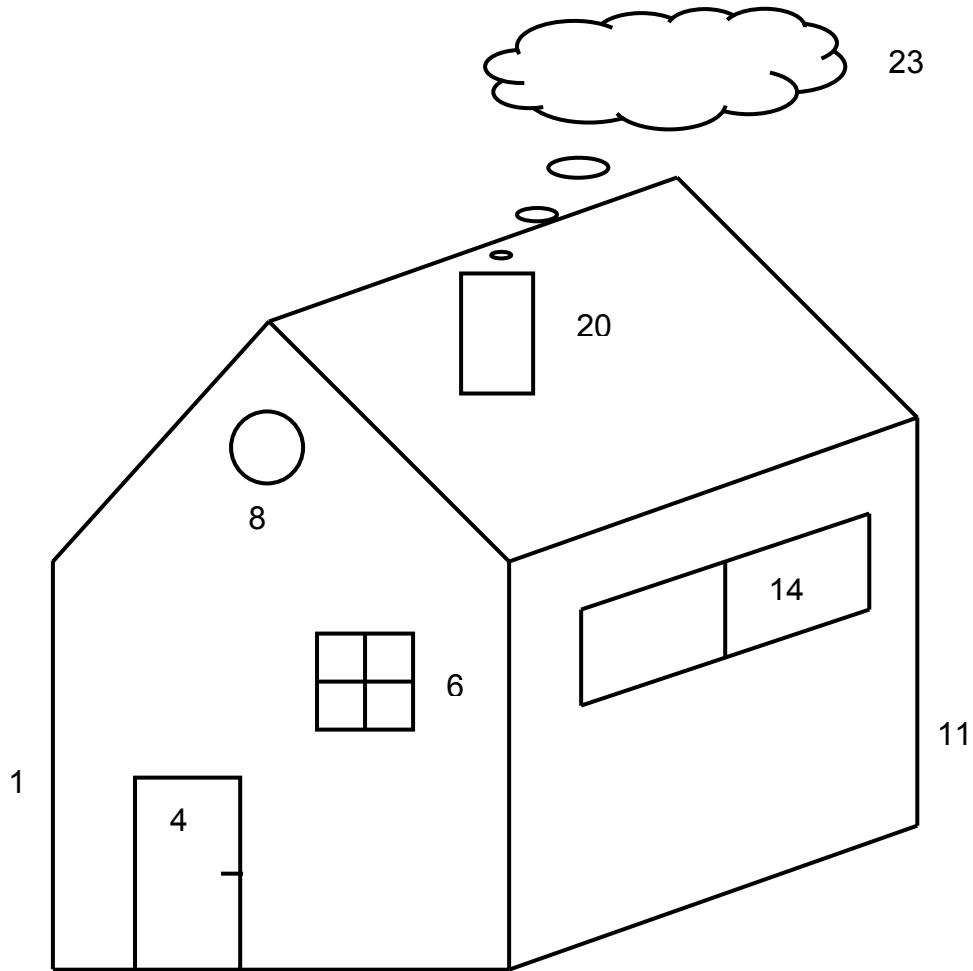
	<i>n</i>	<i>m ± sd</i>	<i>Min; Max</i>
		3.05 ± 0.25	2.62; 3.92
IQCODE (durchschnittlicher Gesamtwert aus 26 Items; Mitte der bipolaren Skala = 3):			
		Schiefe 0.99 ± 0.35	
		Kurtosis 2.38 ± 0.35	
		Itemschwierigkeit 0.02 – 0.36	
		Trennschärfe (Kendalls-Tau-b ⁴) 0.04 – 0.58	
		90. Perzentil 3.31	
		Cronbachs Alpha 0.83	

BDI: Beck-Depressions-Inventar (Hautzinger, Bailer, Worall & Keller, 1995); IQCODE: Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (Jorm & Jacomb, 1989); *m*: arithmetisches Mittel; *Max*: Maximum; *Min*: Minimum; MMSE: Mini-Mental-State-Examination (Folstein, Folstein & McHugh, 1975); *N*: Gesamtzahl; *n*: Anzahl; *sd*: Standardabweichung (außer bei Schiefe und Kurtosis Standardfehler)

- 1 von ein bis vier Medikamenten: Betablocker / Calcium-Antagonisten / Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems 19 (38%), Antihypertonika 6 (12%), Schilddrüsentherapeutika 6 (12%), Einzelnennungen: je 2 Osteoporose-, Gicht-, Magen-Darm-Mittel, Lipidsenker, Bronchiolytika, Antidiabetika, Analgetika; je 1 Antiarrhythmikum, Prostatamittel, Sexualhormon, Ginkgo
- 2 davon Beschwerden im Namensgedächtnis 12 (48%), im Kurzzeitgedächtnis 4 (16%), in der Wortfindung 4 (16%), in der Aufmerksamkeit 5 (20%)
- 3 bis auf je drei Wörter und Pseudowörter wurden alle Buchstaben und Wörter von der KG korrekt erlesen, weshalb aufgrund zu geringer Varianz auf eine Item- und Reliabilitätsanalyse verzichtet wurde
- 4 Kendalls-Tau-b wurde als Maß der Rangkorrelation zwischen Item und Gesamtwert eingesetzt, da es robust gegenüber Ausreißern ist
- 5 bis auf sieben Wörter und eine Zahl wurden alle Items korrekt geschrieben, weshalb aufgrund der geringen Varianz auf eine Item- und Reliabilitätsanalyse verzichtet wurde


Auswertungsschema Uhr – Kopie (jeweils 1 Punkt; max. 14 Punkte):

<i>Basiszeitpunkte:</i>	1.	Basiszeitpunkte (12, 3, 6, 9) vorhanden
	2.	Basiszeitpunkte korrekt positioniert (Punkt auch, wenn Basiszeitpunkte anders beschriftet sind, z. B. mit 12, 15, 18, 21)
<i>Ziffern:</i>	3.	Insgesamt 12 Ziffern (falls Pat. Uhrzeit auch als Ziffer eingetragen hat, wird Punkt gegeben, falls ohne eingetragene Uhrzeit insgesamt 12 Ziffern da)
	4.	Ziffern von 1 – 12 vorhanden
<i>Räumliche Aufteilung:</i>	5.	Räumliche Aufteilung der 12 Ziffern richtig, mit Ausnahme der Basiszeitpunkte, welche unter 2. schon bezüglich ihrer Aufteilung bewertet wurden (alle Ziffern sind am Rand im weißen Kreissegment bzw. Strich, der Position anzeigt, beginnt am Rand im weißen Kreissegment)
	6.	Räumliche Aufteilung der Ziffern im 1. Quadranten (1 Uhr & 2 Uhr) korrekt (Abweichung höchstens 2 Min. von der korrekten Position)
	7.	Räumliche Aufteilung der Zahlen im 2. Quadranten (4 Uhr & 5 Uhr) korrekt (Abweichung höchstens 2 Min. von der korrekten Position)
	8.	Räumliche Aufteilung der Zahlen im 3. Quadranten (7 Uhr & 8 Uhr) korrekt (Abweichung höchstens 2 Min. von der korrekten Position)
	9.	Räumliche Aufteilung der Zahlen 4. Quadranten (10 Uhr & 11 Uhr) korrekt (Abweichung höchstens 2 Min. von der korrekten Position)
<i>Zeiger:</i>	10.	Erster Zeiger vorhanden (mittig fixiert)
	11.	Erster Zeiger zeigt auf 11 oder 2 (Abweichung von ≤ 2 Min. erlaubt)
	12.	Zweiter Zeiger vorhanden (mittig fixiert)
	13.	Zweiter Zeiger zeigt auf die korrekte fehlende Position (Abweichung von ≤ 2 Min. erlaubt)
	14.	Stunden- und Minutenzeiger sind richtig gekennzeichnet (durch Größe oder Dicke bzw. durch verbale Auskunft des Probanden)



Auswertung Haus – Kopie (jeweils 1 Punkt; max. 23 Punkte):		
<i>Frontfläche:</i>	1.	Frontfläche vorhanden
	2.	Front fünfeckig ohne Trennlinie zwischen Dach und Untergeschoss
	3.	Proportionen der Front korrekt (ungefähr Quadrat und gleichschenkliges Dreieck; Höhe ca. 1/2 Quadratseite)
	4.	Tür vorhanden
	5.	Türgriff vorhanden und korrekt positioniert (rechts; mittleres Drittel der Tür)
	6.	Fenster vorhanden
	7.	Fensterkreuz im Fenster vorhanden und korrekt positioniert (2 Striche, senkrecht bzw. waagrecht; jeweils im mittleren Drittel des Fensters)
	8.	Dachluke vorhanden
	9.	Größe und Proportionen aller Einzelitems zueinander richtig (Tür ungefähr 1/2 so hoch wie Quadrat und höher als breit; Fenster ca. 1/2 so groß wie die Tür; Dachluke kleinstes Item)
<i>Seitenfläche:</i>	10.	Räumliche Lokalisation der Einzelitems richtig (Tür links unten; Fenster im rechten oberen Quadranten; Dachluke mittig über gedachter Dachtrennlinie)
	11.	Seitenfläche vorhanden
	12.	Seite rechteckig (mindestens Seitenlänge der Frontbasis oder länger)
	13.	Seitenfläche perspektivisch gezeichnet (schräge Grundlinie)
	14.	Seitenfenster vorhanden (falls zwei Seitenfenster vorhanden sind, gibt es für 14. einen Punkt und 15. – 17. werden nur für eines der beiden Fenster bewertet, d.h. in den meisten Fällen ergeben sich für 15 – 17 keine weiteren Punkte)
	15.	Fensterstrebe im Fenster vorhanden und korrekt im mittigen Drittel positioniert
	16.	Größe und Proportion des Fensters richtig (länger als 1/2 Länge der Seitenfläche und niedriger als 1/3 der Höhe der Seitenfläche)
	17.	räumliche Lokalisation des Fensters richtig (oberes Drittel des Wandteils mittig)
<i>Dach:</i>	18.	Dach vorhanden
	19.	Dach in Form eines Parallelogramms (parallele Seitenlinien)
	20.	Schornstein vorhanden
	21.	Größe und Proportion des Schornsteins richtig (niedriger als 1/2 der Dachhöhe; schmaler als 1/4 der Dachbreite)
	22.	räumliche Lokalisation Schornstein richtig (linker oberer Quadrant des Dachs)
	23.	„Wolke“ über dem Haus vorhanden (auch Punkt, wenn nur ein Kreis o. ä.)

Orientierende Prüfung des autobiografischen Gedächtnisses

1. Hinweise aus der Anamnese zum beruflichen Werdegang (z.B. Unsicherheiten oder Fehler hinsichtlich Tätigkeiten, Abfolge, Zeitgitter, ...)

(1: unbeeinträchtigt; 0,5: vereinzelte Auffälligkeiten; 0: deutliche Unsicherheiten / Widersprüche)

2. Namen von 2 Klassenkameraden aus der Volksschule (jeweils 0,5)

3. Wohnort und Straße zum Zeitpunkt des (höchsten) Schulabschlusses (jeweils 0,5)

4. Wohnort und Straße zum Zeitpunkt der ersten Eheschließung (jeweils 0,5)

alternativ: Wohnort und Straße mit etwa 25 Jahren (jeweils 0,5)

5. Datum der Eheschließung (Jahr, Monat jeweils 0,5)

alternativ: Ort und Jahr des ersten Urlaubs ohne Eltern

(1: beides sicher; 0,5: Unsicherheit für eine Information; 0: beides unsicher)

6. Namen der Eltern des Ehegatten (jeweils 0,5)

alternativ: Name des Vorgesetzten in der ersten Arbeitsstelle

(1: Vor- und Zuname; 0,5: entweder Vor- oder Zuname; 0: beides nicht)

7. Geburtstage der eigenen Kinder oder Geschwister

(Jahr und Monat: 1: mind. 2 richtig; 0,5: mind. 1 falsch; 0: keiner richtig)

8. Namen von 2 Arbeitskollegen an mehrjähriger Arbeitsstelle (jeweils 0,5)

9. Namen der Enkelkinder oder von Nichten & Neffen (mindestens 2)

(1: alle richtig; 0,5: mind. 1 falsch; 0: keiner richtig)

10. Namen zweier heutiger direkter Nachbarn (jeweils 0,5)

11. „Wann und wo haben Sie die Kleidungsstücke gekauft, die Sie heute tragen?“

(1: alle sicher und glaubhaft; 0,5: Unsicherheiten, mind. 1 glaubhafte Aussage; 0: keine glaubhafte Aussage)

12. „Welche Autos haben Sie in den letzten 10 Jahren besessen?“

(1: alle sicher und glaubhaft; 0,5: Unsicherheiten, mind. 1 glaubhafte Aussage; 0: keine glaubhafte Aussage)

(max. Punktzahl = 12)

Punkte:

Orientierende Prüfung semantischer Altgedächtnisleistungen

(pro richtiger Antwort 1 Punkt)

1. Namen

Jetziger Bundespräsident (Köhler)

Kanzler vor Schröder (Kohl)

Erster Staatsratsvorsitzender (Ulbricht) / Erster Staatspräsident der DDR (Pieck)

(- alternativ „Westfrage“: Erster Bundeskanzler (Adenauer) / erster Bundespräsident (Heuss))

Präsident der Sowjetunion im 2. Weltkrieg (Stalin)

2. Daten (Jahreszahl reicht)

2. Weltkrieg (1.9.1939 - 8.5.1945)

Gründung der DDR (7.10.1949) bzw. Gründung der BRD

Mauerbau (13.08.1961)

Fall der Mauer (9.11.1989)

3. Politische / weltbewegende Ereignisse (0,5 wenn ungenau, wobei korrekte Assoziation erkennbar)

17. Juni 1953 (Volksaufstand gegen die sowjetischen Besatzer in der ehem. DDR)

Tschernobyl (Unfall im Atomkraftwerk am 26.04.1986; strahlenbelasteter Regen auch in D)

11. September 2001 (Terrorangriff von Al Quaida in New York / World Trade Center & Washington / Pentagon)

Mölleremann (FDP-Politiker; ehem. Wirtschaftsmin.; div. Skandale, Selbstmord per Fallschirm-Sprung)

4. Deutsche Flüsse (aus Schmidtkes SAI) „Bitte nennen Sie 4 deutsche Flüsse“

5. Tierprodukte (aus Schmidtkes SAI)

„Welche Tiere liefern die folgenden Produkte?“

Wolle

Honig

Seide

Bettfedern

Perlen

Elfenbein

Milch

Speck

Ei

Kaviar

6. Berufskleidung (aus Schmidtkes SAI)

„Nennen Sie Berufe, deren typische Berufskleidung die folgenden Farben hat“

grün (1)

weiß (2)

schwarz (2)

blau (1)

Blöcke 1-4 zusammen: Parameter für (schulisch) gelerntes Wissen (max. 16 P.)

Blöcke 5 & 6 zusammen: Parameter für semantisches Wissen (max. 16 P.)

Gesamtsumme: Parameter für semantisches Altgedächtnis (max. 32 P.)

Tabelle C.2 Demografische Angaben und Kennwerte der Vergleichsgruppe für die Prüfungen der Visuokonstruktion und des Altgedächtnisses (N = 48, falls nicht anders vermerkt)

		<i>n</i>	<i>m ± sd</i>	<i>Min; Max</i>
Geschlecht:	weiblich	30 (63%)		
	männlich	18 (38%)		
Alter [in Jahren]:		48	61.58 ± 9.10	42; 84
Schulbildung [in Jahren]:		47	9.94 ± 1.69	8; 13
Händigkeit:	rechts	42 (88%)		
	beidhändig	3 (6%)		
	links	1 (2%)		
	fehlend	2 (4%)		
Ausbildungsstatus:	keine / abgebrochen	1 (2%)		
	abgeschlossene Lehre	28 (58%)		
	Fach- / Hochschulstudium	19 (40%)		
(Arbeits-)Tätigkeit:	arbeitstätig / -suchend	26 (54%)		
	Invalidenrentner	1 (2%)		
	Früh- oder Altersrentner	19 (40%)		
	fehlend	2		
Neurologische Vorerkrankung:	keine	44 (92%)		
	eine	2 (4%)		
	fehlend	2 (4%)		
Medikation¹:	keine	17 (35%)		
	eine – zwei	17 (35%)		
	drei – vier	14 (29%)		
Kognitive Beschwerden²:	keine	31 (77%)		
	eine	11 (23%)		
		48	20.83 ± 2.04	15; 23
Abzeichnen eines dreidimensionalen Hauses (Gesamtwert; Max = 23):	Schiefe		-0.92 ± 0.34	
	Kurtosis		0.36 ± 0.67	
	Itemschwierigkeit		> 0.46	
	Trennschärfe (Kendalls-Tau-b ³)		0.09 – 0.61	
	10. Perzentil		18	
	Cronbachs Alpha		0.68	
		48	12.42 ± 1.56	8; 14
Zeichnen einer Uhr (Gesamtwert; Max = 14):	Schiefe		-0.99 ± 0.34	
	Kurtosis		0.39 ± 0.67	
	Itemschwierigkeit		> 0.65	
	Trennschärfe (Kendalls-Tau-b ³)		0.14 – 0.54	
	10. Perzentil		10	
	Cronbachs Alpha		0.66	

Fortsetzung Tab. C.2

	<i>n</i>	<i>m ± sd</i>	<i>Min; Max</i>
	12.0 Punkte	33 (77%)	
	11.5 Punkte	5 (12%)	11.76 ± 0.54
	11.0 Punkte	1 (2%)	10; 12
	10.5 & 10.0 Punkte	je 2 (5%)	
Autobiografisches Altgedächtnis (Gesamtwert; Max = 12):	fehlend	5	
	Schiefe		-2.37 ± 0.36
	Kurtosis		4.75 ± 0.71
	Itemschwierigkeit		> 0.88
	Trennschärfe (Kendalls-Tau-b ³)		0.30 – 0.61
	10. Perzentil		10.5
	Cronbachs Alpha		0.64
		43	30.07 ± 2.33
			21; 32
Semantisches Altgedächtnis (Gesamtwert; Max = 32):	Schiefe		-1.79 ± 0.35
	Kurtosis		4.22 ± 0.70
	Itemschwierigkeit		> 0.62
	Trennschärfe (Kendalls-Tau-b ³)		0.16 – 0.66
	10. Perzentil		27.5
	Cronbachs Alpha		0.75

m: arithmetisches Mittel; *Max*: Maximum; *Min*: Minimum; *N*: Gesamtzahl; *n*: Anzahl; *sd*: Standardabweichung (außer bei Schiefe und Kurtosis: dort Standardfehler)

- 1 von ein bis vier Medikamenten: Antihypertonika 15 (21%), Betablocker / Calcium-Antagonisten / Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems 14 (20%), Analgetika 7 (10%), Antidiabetika 7 (10%), Lipidsenker 5 (7%), Diuretika 4 (6%), Magen-Darm-Mittel 4 (6%), Gichtmittel 3 (4%), Schilddrüsentherapeutika 3 (4%), Antikoagulantia 3 (4%); Einzelnennungen: je 2 Gingko, Kardiaka; je 1 Sexualhormon, Prostatamittel
- 2 davon Beschwerden im Namensgedächtnis 7 (15%), im Kurzzeitgedächtnis 3 (6%) und in der Wortfindung 1 (2%)
- 3 Kendalls-Tau-b wurde als Maß der Rangkorrelation zwischen Item und Gesamtwert eingesetzt, da es robust gegenüber Ausreißern ist

Tabelle C.3 Demografische Angaben und Kennwerte der Vergleichsgruppe für die Parallelversionen aus dem RMT – Untertest Faces (N = 50)

		<i>n</i>	<i>m ± sd</i>	<i>Min; Max</i>
Geschlecht:	weiblich	31 (62%)		
	männlich	19 (38%)		
Alter [in Jahren]:			63.68 ± 8.99	50; 85
Schulbildung [in Jahren]:			9.94 ± 1.79	8; 14
Händigkeit:	rechts	45 (90%)		
	links	3 (6%)		
	beidhändig	1 (2%)		
	fehlend	1 (2%)		
Ausbildungsstatus:	keine / abgebrochen	5 (10%)		
	abgeschlossene Lehre	25 (50%)		
	Fach- / Hochschulstudium	20 (40%)		
(Arbeits-)Tätigkeit:	arbeitstätig / -suchend	24 (48%)		
	Invalidenrentner	2 (4%)		
	Früh- oder Altersrentner	24 (48%)		
Neurologische Vorerkrankung:	keine	43 (86%)		
	eine ¹	7 (14%)		
Medikation²:	keine	20 (40%)		
	eine – zwei	22 (44%)		
	drei – vier	8 (16%)		
Kognitive Beschwerden³:	keine	41 (82%)		
	eine	9 (18%)		
			21.86 ± 2.35	16; 25
RMT-A⁴:	Schiefe		-0.72 ± 0.34	
	Kurtosis		-0.35 ± 0.66	
	Itemschwierigkeit		> 0.68	
	Trennschärfe (Kendalls-Tau-b ⁵)		-0.07 – 0.48	
	10. Perzentil		18	
	Cronbachs Alpha		0.54	
			22.76 ± 2.46	13; 25
RMT-B⁴:	Schiefe		-1.96 ± 0.34	
	Kurtosis		4.83 ± 0.66	
	Itemschwierigkeit		> 0.82	
	Trennschärfe (Kendalls-Tau-b ⁵)		0.03 – 0.42	
	10. Perzentil		19	
Cronbachs Alpha		0.70		

Fortsetzung Tab. C.3

	<i>n</i>	<i>m ± sd</i>	<i>Min; Max</i>
		22.31 ± 2.44	13; 25
RMT-A / B Paralleltestnorm⁶:			
Schiefe		-1.27 ± 0.24	
Kurtosis		1.65 ± 0.48	
10. Perzentil		19	

m: arithmetisches Mittel; *Max*: Maximum; *Min*: Minimum; *N*: Gesamtzahl; *n*: Anzahl; RMT: Recognition Memory Test (Warrington, 1984); *sd*: Standardabweichung (außer bei Schiefe und Kurtosis: dort Standardfehler)

- 1 davon Trigeminusneuralgie 2 (4%), je eine Nennung (2%): Torticollis, „virale Kinderlähmung“, Lese-Rechtschreib-Schwäche, Tic, Karpaltunnelsyndrom
- 2 von ein bis vier Medikamenten: Betablocker / Calcium-Antagonisten / Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems 14 (25%), Antihypertonika 11 (20%), Lipidsenker 6 (11%), Antidiabetika 5 (9%), Analgetika 5 (9%), Schilddrüsen therapeutika 3 (5%); Einzelnennungen: je 2 Bronchiolytika, Sexualhormone, Diuretika, je 1 Antikoagulantium, Antirheumatikum, Antiarrhythmikum, Gingko, Urologikum, Magen-Darm-Mittel
- 3 davon Beschwerden in der Wortfindung 6 (12%), im Namensgedächtnis 2 (4%) und im Kurzzeitgedächtnis 1 (2%)
- 4 die Originalversion des Untertest Faces des RMT (Warrington, 1984) mit 50 Fotografien von Männern wurde in zwei Parallelversionen A und B à 25 Photos geteilt. Da von den Autoren des RMT keine Itemschwierigkeiten und –trennschärfen angegeben wurden, konnten die Versionen A und B erst nach der Vergleichsgruppenerhebung auf Parallelität geprüft werden, wozu die RMT-Formen A und B den Vergleichsprobanden jeweils nacheinander in randomisierter Reihenfolge dargeboten wurden (s. Anmerkung 6).
- 5 Kendalls-Tau-b wurde als Maß der Rangkorrelation zwischen Item und Gesamtwert eingesetzt, da es robust gegenüber Ausreißern ist
- 6 Da bei der Prüfung der Äquivalenz der Verteilungen der selbst erstellten Formen RMT-A und –B (s. Anmerkung 4) mittels Äquivalenzprüfung von Wiks (Lienert & Raatz, 1998; S. 302, Formel 13.2) die Nullhypothese der Gleichheit von Mittelwerten, Varianzen und Kovarianzen nicht verworfen werden konnte ($L_{mvc} = 0,90$; $\chi^2 = 5,03$; $df = 2$; tabelliertes χ^2 auf dem 5%-Niveau mit 2 Freiheitsgraden = 5,99) wurde eine gemeinsame Verteilung für die beiden Parallelformen RMT-A und –B errechnet.

Orientierende Prüfung der ideomotorischen Apraxie

Bimanuelle Koordination (je 1 Punkt; jeder Fehler zählt):

Synchron: Faust liegend und Hand flach

Asynchron: Faust liegend und Hand flach

(mögliche Fehler: falsche Handstellungen; Perseverationen; nicht gleichzeitig)

Ideomotorische Apraxie (keine Nachfrage außer bei Body-Part-as-Object-(BPO)-Fehlern; korrekt oder spontane Selbstkorrektur je 1 Punkt; jeder Fehler zählt):

Auf Aufforderung bei gleichzeitiger Darbietung der Bewegung zur Imitation:

Rechte Hand	Linke Hand
Winken	Drohen
Soldatengruß	„pst“
Werfen	Rauchen
Hammer und Nagel	Glas austrinken
Haare Kämmen (mit Kamm/Bürste)	Zähne Putzen
Re. Hand auf li. Schulter	Li. Hand auf re. Ellebogen
„Brunnen“	„Schere“
„Zeigen“ mit 2 Fingern	Faust mit abgespreiztem Kleinfinger
Hand flach quer aufs Kinn	Hand flach längs auf Nase
Faust unters Kinn	Faust flach auf Kopf
Zeigende Hand quer vor Stirn	„Tramper-Daumen“ unters Kinn
Linkes Ohrläpp. zw. Zeigefinger und Daumen	Hand flach aufs rechte Ohr

Bukkofaziale Apraxie (je 1 Durchgang; keine NF; richtig oder spontane Selbstkorrektur 1 Punkt; jeder Fehler zählt):

Auf Aufforderung bei gleichzeitiger Darbietung der Bewegung zur Imitation:

Stirn:	Augenbrauen runzeln
	Augenbrauen hochziehen
Nase:	Rümpfen
	Schnüffeln
Lippen:	Kussmund
	Pfeifen
	Zähne Zeigen
Kiefer:	Kauen
	Gähnen
	Obere Schneidezähne über Unterlippe
Zunge:	In Backe
	Lippen im Kreis lecken

Bimanuelle Koordination, ideomotorische & ideatorische Apraxie: **max. 38 Punkte** **Fehler** **Richtige**

(Fehler: Perseveration, Substitution, Addition, Auslassung, auf Nachfrage nicht korrig. BPO, Annäherung, Fingerstellung, Handstellung, Zielposition, Mitbewegung anderer Hand, Verwechslung)

Orientierende Prüfung auf ideatorische Apraxie

(Blatt in Schnellhefter einheften)

„Hier gebe ich Ihnen ein Blatt Papier, einen Schnellhefter und einen Locher. Sie sollen nun bitte das Blatt Papier lochen und in den Schnellhefter einheften.“

(Vorgabe: geschlossener Schnellhefter, Blatt Papier DIN A4, Locher mit ganz aufgezogener Formatleiste; Auswertung: pro richtigem Arbeitsschritt je 1 Punkt; spontan korrigierte Fehler je ½ Punkt; 1. & 3. bzw. 6. & 8. bzw. 5. & 9. zählt nur als 1 Fehler; 10. zählt als Punkte aber nicht als Fehler; Reihenfolge A / B austauschbar)

Arbeitsschritte

Verhaltensbeobachtung

- A. 1. Formatleiste auf A 4 einstellen
(*oder*: Blatt an langer Seite mittig knicken)
2. Papier in Locher hochkant einführen
3. Papier im A 4-Format lochen
- B. 4. Schnellhefter öffnen
5. Klammer des Schnellhefters öffnen
6. Klammerverschluss abnehmen
- C. 7. Papier an Löchern in Klammern einheften
8. Klammerverschluss wieder aufsetzen
9. Klammern schließen
10. Ordner schließen

max. 10 Punkte: Fehler Richtige

(mögliche Fehler: Reihenfolge, Auslassung, falscher Objektgebrauch, räumliche Fehler)

Tabelle C.4 Demografische Merkmale & Kennwerte der Vergleichsgruppe von Luria Repetitive Patterns, Rechen- und Apraxieprüfung (N ≥ 20)

		<i>n</i>	<i>m ± sd</i>	<i>Min; Max</i>
Geschlecht:	weiblich	15 (75%)		
	männlich	5 (25%)		
Alter [in Jahren]:			64.30 ± 8.55	52; 80
Händigkeit:	rechts	20 (100%)		
Schulbildung [in Jahren]:			9.40 ± 1.47	8; 12
Bildungsjahre Gesamt:			13.08 ± 2.89	8; 18
Ausbildungsstatus:	keine / abgebrochen	3 (15%)		
	abgeschlossene Lehre	9 (45%)		
	Fach- / Hochschulstudium	8 (40%)		
(Arbeits-)Tätigkeit:	arbeitstätig / -suchend	8 (40%)		
	Invalidenrentner	0 (0%)		
	Früh- oder Altersrentner	12 (60%)		
Neurologische Vorerkrankung:	keine	18 (90%)		
	eine	2 (10%)		
Medikation¹:	keine	3 (15%)		
	eine – zwei	6 (30%)		
	drei – fünf	11 (55%)		
Kognitive Beschwerden²:	keine	18 (90%)		
	ein – zwei	2 (10%)		
Standardisierte Rechenprüfung (Gesamtwert; Max = 16)³:	10.5 Punkte	1 (5%)		
	12 Punkte	1 (5%)		
	14 Punkte	1 (5%)		
	14.5 Punkte	1 (5%)		0; 16
	15 Punkte	3 (15%)		
	15.5 Punkte	10 (50%)		
	16 Punkte	3 (15%)		
	Schiefe		-2,46 ± 0,51	
	Kurtosis		6,01 ± 0,99	
	10. Perzentil	12		
Standardisierte Prüfung der ideomotorischen Praxie: Gesamtwert Richtige (Max= 38):	34	1 (5%)		
	35	1 (5%)		
	36	4 (21%)		0; 38
	37	5 (26%)		
	38	8 (42%)		
	Schiefe		-1.05 ± 0.52	
	Kurtosis		0.70 ± 1.01	
	10. Perzentil	35		
Standardisierte Prüfung der ideatorischen Praxie: Gesamtwert Richtige (Max =10):	6	1 (5%)		
	7	1 (5%)		
	9	3 (16%)		0; 10
	10	14 (74%)		
	Schiefe		-2.42 ± 0.52	
	Kurtosis		5.39 ± 1.01	
	90. Perzentil	7		

Fortsetzung Tab. C.4

	<i>n</i>	<i>m ± sd</i>	<i>Min; Max</i>
	0%	12 (60%)	
	2%	1 (5%)	
	6%	1 (5%)	
	7%	1 (5%)	
Repetitive Patterns nach Luria (Luria, 1966): Prozent Stereotypien & Perseverationen (Stereotypien + Perseverationen / Gesamtsumme x 100)	10%	1 (5%)	0; 26
	11%	1 (5%)	
	12%	1 (5%)	
	21%	1 (5%)	
	26%	1 (5%)	
	Schiefe		1.76 ± 0.51
	Kurtosis		2.55 ± 0.99
	90. Perzentil		20

m: arithmetisches Mittel; *Max*: Maximum; *Min*: Minimum; *N*: Gesamtzahl; *n*: Anzahl; *sd*: Standardabweichung (außer bei Schiefe und Kurtosis Standardfehler)

- 1 davon Betablocker / Calcium-Antagonisten / Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems 14 (30%), Schilddrüsentherapeutika 6 (13%), Diuretika 5 (11%), Antihypertonika 5 (11%), Antidiabetika 4 (9%), Lipidsenker 4 (9%); Einzelnennungen: je 2 Magen-Darmmittel, Kardiaka; je 1 Analgetikum, Bronchiolythikum, Corticoid, Ginkgo
- 2 davon Wortfindungsschwierigkeiten 7 (70%), Beschwerden im Kurzzeitgedächtnis 2 (20%) und im Namensgedächtnis 1 (10%)

Verwendete Quellen

- Folstein, M.F., Folstein, S.E. & McHugh, P.R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatry Research*, 12, 189-198.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. & Keller, F. (1995). *Beck-Depressions-Inventar (BDI)*. (2. Aufl.). Göttingen: Hogrefe.
- Jorm, A.F. & Jacomb, P.A. (1989). The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): Socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychological Medicine*, 19, 1015-1022.
- Lienert, G.A. & Raatz, U. (1998). *Testaufbau und Testanalyse*. Weinheim: Psychologie Verlags Union.
- Luria, A.R. (1966). *Higher Cortical Functions in Man*. New York: Basic Books.
- Warrington, E.K. (1984). *Recognition Memory Test*. Windsor, UK: NFER-Nelson.

9 Anhang D

Statistische Regressionseffekte

Tabelle D.1 Regression zur Mitte: Veränderung der BL-FU-Differenzen in Relation zum Median

Neuropsychologische Bereiche	Baseline \geq Median:		Baseline $<$ Median:	
	<i>n</i>	<i>m</i> \pm <i>sd</i>	<i>n</i>	<i>m</i> \pm <i>sd</i>
Sprachverständnis F (TT; <i>md</i> = 1 Fehler)	25	+ 0.08 \pm 4.43	26	+ 0.38 \pm 1.02
Konfrontationsbenennen R (BNT; <i>md</i> = 11 Rohpunkte)	30	-0.30 \pm 1.39	25	+ 0.80 \pm 1.87
Leseprüfung R (<i>md</i> = 17 Rohpunkte)	35	-0.07 \pm 0.78	18	+ 0.44 \pm 0.98
Schreibprüfung R (<i>md</i> = 17 Rohpunkte)	32	-0.42 \pm 1.66	20	-0.28 \pm 3.02
Rechenprüfung R (<i>md</i> = 12 Rohpunkte)	30	-0.13 \pm 1.11	21	+ 0.17 \pm 1.96
Visuelle Perzeption R (<i>md</i> = 26.5 Rohpunkte)	23	-1.00 \pm 1.96	27	-0.17 \pm 2.13
Visuokonstruktion Haus R (<i>md</i> = 18 Rohpunkte)	29	-1.21 \pm 3.38	22	+ 0.23 \pm 4.23
Visuokonstruktion Uhr R (<i>md</i> = 5 Rohpunkte)	28	-1.54 \pm 3.72		+ 1.43 \pm 2.33
Ideomotorische Praxis R (<i>md</i> = 35 Rohpunkte)	28	-1.44 \pm 2.89	26	+ 0.58 \pm 2.71
Ideatorische Praxis R (<i>md</i> = 9 Rohpunkte)	30	-0.87 \pm 1.85	53	+ 0.61 \pm 2.78
Einfach-Reaktionszeiten m (AL ohne Warnton; <i>md</i> = 0.29 s)	25	-0.00 \pm 0.10	22	+ 0.03 \pm 0.04
Reaktionszeit-Stabilitäten sd (AL ohne Warnton; <i>md</i> = 0.07 s)	24	-0.02 \pm 0.07	23	+ 0.01 \pm 0.03
Reiz-Reaktions-Selektion m (GO; <i>md</i> = 0.49 s)	15	-0.01 \pm 0.07	18	+ 0.02 \pm 0.07
Reiz-Reaktions-Selektion F (GO; <i>md</i> = 3 Fehler)	18	-2.78 \pm 3.46	15	+ 0.47 \pm 1.51
Zahlenspanne vorwärts R (WMS-R; <i>md</i> = 5 Rohpunkte)	39	-0.79 \pm 1.06	15	+ 0.53 \pm 0.99
Zahlenspanne rückwärts R (WMS-R; <i>md</i> = 4 Rohpunkte)	28	-0.57 \pm 1.20	26	+ 0.65 \pm 1.35
Corsi-Blockspanne (Blockspanne; <i>md</i> = 4)	33	-0.42 \pm 0.79	21	+ 0.43 \pm 0.98
Mittlere verbale Lernleistung (mVLMT; <i>md</i> = 3.75 Rohpunkte)	29	-0.04 \pm 0.94		+ 0.74 \pm 1.08
Verbaler Spätabruf R (mVLMT; <i>md</i> = 1.00 Rohpunkte)	30	-0.27 \pm 1.34	25 24	+ 0.29 \pm 0.80
Verbale Rekognition F (mVLMT; <i>md</i> = 6 Fehler)	27	+ 0.19 \pm 3.75	27	+ 0.81 \pm 3.05
Nonverbale Rekognition R (mRMT; <i>md</i> = 18 Rohpunkte)	28	-1.29 \pm 3.02	26	+ 1.03 \pm 3.05
Autobiografisches Altgedächtnis R (<i>md</i> = 8 Rohpunkte)	28	-0.45 \pm 1.10	25	-0.40 \pm 1.73
Semantisches Altgedächtnis R (<i>md</i> = 19 Rohpunkte)	29	-0.29 \pm 3.06	24	-0.19 \pm 3.21
Semantisches Wissen F (BOSU; <i>md</i> = 5 Fehler)	26	-0.88 \pm 3.23	15	+ 0.33 \pm 2.29
Formallexikalische Flüssigkeit R (RWT; <i>md</i> = 7 Rohpunkte)	31	-0.81 \pm 4.00	22	+ 1.91 \pm 2.29
Semantische Flüssigkeit R (RWT; <i>md</i> = 11 Rohpunkte)	29	-1.90 \pm 3.76	24	+ 2.54 \pm 3.83
Luria Repetitive Patterns F% (<i>md</i> = 7.85% Persev. / Stereotyp.)	21	-3.74 \pm 16.10	22	+ 5.88 \pm 7.55
Verbale Konzeptbildung R (GF; <i>md</i> = 13 Rohpunkte)	26	-0.54 \pm 3.81	20	+ 2.10 \pm 3.92
Nonverbale Konzeptbildung R (WT; <i>md</i> = 7 Rohpunkte)	29	+ 0.21 \pm 2.53	17	+ 0.53 \pm 1.42
Planung Lösungszeit (LT-G; <i>md</i> = 124.5 s)	20	-26.1 \pm 68.35	23	+ 18.61 \pm 71.28

AL: Alertness (Zimmermann & Fimm, 2002); BL: Baseline; BNT: Boston-Naming-Test (Thalmann & Monsch, 1997); BOSU: Bogenhausener Semantik Untersuchung (Glindemann et al., 2002); F: Fehler / Falsch-Positive; FU: Follow-up; GF: Gemeinsamkeiten Finden (Tewes, 1991); GO: GoNogo (Zimmermann & Fimm, 2002); LT-G: Labyrinth-Test G (Oswald & Fleischmann, 1999); *m*: arithmetisches Mittel; *Max*: Maximum; *md*: Median; *Min*: Minimum; mRMT: modifizierter Recognition Memory Test (Warrington, 1984); mVLMT: modifizierter Lern- & Merkfähigkeitstest (Helmstaedter et al., 2001); *n*: Anzahl; R: Richtige; RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenbrenner et al., 2000); s: Sekunden; *sd*: Standardabweichung; TT: Token Test (Huber, 1983); WMS-R: Wechsler Memory Scale – Revised (Härtig, 2000); WT: Weigl-Test (Laiaccona, 2000) [Literaturangaben s. 8 Literaturverzeichnis]