

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Abteilung für Psychiatrie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Verlauf der kognitiven und neuropsychiatrischen Symptome der Alzheimer-Demenz unter einer Behandlung mit Kupfer

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Theoretischen
Medizin*

der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2010

vorgelegt von Daniela Bach
geb. am 08.03.1975 in Neunkirchen

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VIII
I Zusammenfassung/ Summary	10
1 Einleitung	14
2 Alzheimersche Erkrankung.....	17
2.1 Historisches zur Alzheimerschen Erkrankung.....	17
2.2 Genetik und Histopathologie	18
2.2.1 Genetik.....	18
2.2.2 Histopathologische Veränderungen.....	20
2.2.2.1 Plaques	20
2.2.2.2 Neurofibrillen.....	20
2.2.3 Veränderung der neuronalen Funktion	21
2.2.3.1 Synapsenverlust	21
2.2.3.2 Neuronaler Zelluntergang	21
2.3 Pathogenese der AD.....	22
2.3.1 Die β -Amyloid-Kaskaden-Hypothese.....	22
2.3.2 Das Amyloid-Vorläuferprotein APP	24
2.3.3 Kupfer	25
2.3.4 Bedeutung von Kupfer für die Pathophysiologie der AD.....	26
2.4 Diagnosestellung bei AD	29
2.4.1 Diagnosekriterien des DSM-IV	30
2.4.2 Der NINCDS-ADRDA-Kriteriensatz	31
2.5 Kognitive Symptomatik.....	34
2.5.1 Gedächtnis	34
2.5.2 Aufmerksamkeit.....	38
2.5.3 Sprache.....	40
2.5.4 Orientierung	41
2.5.5 Räumlich konstruktive Leistungen	41
2.5.6 Exekutive Funktionen	42
2.5.7 Apraxie.....	43
2.5.8 Kognitive Störungen im Krankheitsverlauf.....	43

2.6 Neuropsychiatrische Symptome und ihr Verlauf bei AD	45
2.6.1 Neuropsychiatrische Symptome	45
2.6.1.1 Psychotische Phänomene	46
2.6.1.2 Depressive Symptome	47
2.6.1.3 Antriebsstörungen und Aggressivität.....	48
2.6.1.4 Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus.....	49
2.6.2 Verlauf der neuropsychiatrischen Symptome.....	49
2.7 Medikamentöse Therapie bei AD	50
2.7.1 Therapie der kognitiven Symptomatik	50
2.7.2 Therapie der nicht-kognitiven Symptome	52
3 Methode	53
3.1 Beschreibung der Studie	53
3.1.1 Studienziel	53
3.1.2 Einschlusskriterien.....	54
3.1.3 Ausschlusskriterien	55
3.1.4 Ablauf der Studie	56
3.1.4.1 Screeningphase.....	56
3.1.4.2 Behandlungsphase 1.....	57
3.1.4.3 Behandlungsphase 2.....	58
3.1.5 Sicherheitsmaßnahmen	61
3.2 Hypothesen	62
3.2.1 Operationalisierungen	63
3.2.2 Beschreibung der verwendeten Testverfahren.....	63
3.2.2.1 ADAS-cog.....	63
3.2.2.2 MMST.....	64
3.2.2.3 NPI	65
4 Ergebnisse.....	67
4.1 Beschreibung der Stichprobe	67
4.1.1 Randomisierung der Patienten und Studienverlauf	67
4.1.2 Statistische Analyse	68
4.1.3 Demographische Variablen.....	69
4.1.3.1 Demographische Variablen Patienten eingeschlossen.....	69
4.1.3.2 Demographische Variablen Patienten abgeschlossen.....	70
4.1.3.3 Demographische Variablen Stichprobe NPI.....	72

4.1.4 Deskriptive Statistik ADAS-cog.....	74
4.1.5 Deskriptive Statistik MMST	75
4.1.6 Deskriptive Statistik NPI	76
4.2 Überprüfung der Hypothesen.....	83
4.2.1 Kognitive Symptomatik.....	83
4.2.1.1 Vorstatistiken	84
4.2.1.2 Hauptanalyse	88
4.2.2 Neuropsychiatrische Symptome	91
4.2.2.1 Vorstatistiken	91
4.2.2.2 Hauptanalyse.....	93
4.3 Zusatzuntersuchung Liquoranalyse	95
4.3.1 Allgemeines	96
4.3.2 Methode	96
4.3.3 Ergebnisse.....	99
4.3.4 Diskussion der Ergebnisse	101
5 Diskussion.....	102
5.1 Kognitive Symptomatik.....	102
5.2 Neuropsychiatrische Symptomatik	105
5.3 Methodische Einschränkungen	106
5.4 Ausblick.....	108
Literaturverzeichnis.....	111
Publikationen.....	123
Dank.....	124
Lebenslauf.....	125

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die β -Amyloid-Kaskade (nach Hardy & Allsop, 1991).....	23
Abbildung 2: Die modifizierte β -Amyloid-Kaskade (nach Wirths et al., 2004).....	24
Abbildung 3: Die Gedächtnissysteme	36
Abbildung 4: Einschlusskriterien	54
Abbildung 5: Neuropsychologische Testbatterie Screening.....	57
Abbildung 6: Fremdbeurteilungsverfahren Screening.....	57
Abbildung 7: Neuropsychologische Testbatterie der Visiten (Monat 3, 6, 9 und 12).....	59
Abbildung 8: Fremdbeurteilungsverfahren der Visiten (Monat 3, 6, 9 und 12).....	59
Abbildung 9: Studiendesign	60
Abbildung 10: Operationalisierungen.....	63
Abbildung 11: Stichprobendarstellung.....	67
Abbildung 12: Verlauf ADAS-cog (Verum- und Placebogruppe).....	74
Abbildung 13: Verlauf MMST (Verum- und Placebogruppe)	75
Abbildung 14: Verlauf NPI (Verum- und Placebogruppe).....	76
Abbildung 15: Neuropsychiatrische Symptome Baseline und Endpunkt Gesamtstichprobe	79
Abbildung 16: Neuropsychiatrische Symptome Baseline (Verum- und Placebogruppe)	81
Abbildung 17: Neuropsychiatrische Symptome Endpunkt (Verum- und Placebogruppe)	81
Abbildung 18: Liquorkonzentrationen	99

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten (Patienten Studieneinschluss)	69
Tabelle 2: Demographische und klinische Daten (Patienten Studie abgeschlossen)	70
Tabelle 3: Levene-Test der Varianzgleichheit demographische Variablen Stichprobe kognitive Symptomatik	71
Tabelle 4: Demographische und klinische Daten Stichprobe NPI	72
Tabelle 5: Levene-Test der Varianzgleichheit demographische Variablen Stichprobe NPI	73
Tabelle 6: Verlauf ADAS-cog	74
Tabelle 7: Verlauf MMST	75
Tabelle 8: Verlauf NPI Gesamtscore	76
Tabelle 9: Anzahl neuropsychiatrischer Symptome Gesamtstichprobe (t0, t12).....	77
Tabelle 10: Häufigkeit neuropsychiatrischer Symptome Gesamtstichprobe (t0, t12)	78
Tabelle 11: Häufigkeit neuropsychiatrischer Symptome Verum- und Placebogruppe (t0, t12).....	79
Tabelle 12: Persistenz der neuropsychiatrischen Symptome ausgehend von der Baseline-Untersuchung.....	82
Tabelle 13: Korrelationen ADAS-cog Diff. - Alter, Krankheitsdauer, Alter bei Ersterkrankung, Bildungsdauer	84
Tabelle 14: K-S ADAS-cog Verumgruppe.....	85
Tabelle 15: K-S ADAS-cog Placebogruppe	85
Tabelle 16: Korrelationen MMST Diff. - Alter, Krankheitsdauer, Alter bei Ersterkrankung, Bildungsdauer	86
Tabelle 17: K-S MMST Verumgruppe.....	87
Tabelle 18: K-S MMST Placebogruppe	87
Tabelle 19: Ergebnisse GLM mit Messwiederholung ADAS-cog.....	89
Tabelle 20: Ergebnisse GLM mit Messwiederholung MMST	90
Tabelle 21: Korrelationen ADAS-cog - MMST	90

Tabelle 22: K-S NPI	92
Tabelle 23: Korrelationen NPI Diff. - Alter, Krankheitsdauer, Alter bei Ersterkrankung, Bildungsdauer	92
Tabelle 24: Mann-Whitney-U-Test Geschlecht.....	93
Tabelle 25: Mann-Whitney-U-Test NPI Gesamtscore	94
Tabelle 26: Demographische und klinische Daten Lumbalpunktion	97

Abkürzungsverzeichnis

AAT	Aachener Aphasie Test
AD	Alzheimer's Disease/ Alzheimer Demenz
ADAS	Alzheimer's Disease Assessment Scale
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale, kognitive Subskala
ADCS-ADL	AD Cooperative Study–Activities of Daily Living Inventory
Apo E	Apopiloprotein E
APP	Amyloid-Vorläuferprotein (Amyloid precursor protein)
A β	β -Amyloid
AV	abhängige Variable
B-ADL	Bayer Activities of Daily Living
bzw.	beziehungsweise
CDR	Clinical Dementia Rating
CDT	Clock Drawing Test
Cerad	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
Che	Cholinesterase
CT	Computertomographie
Cu	Kupfer
Cu/d	Kupfer am Tag
df	degrees of freedom (Freiheitsgrade)
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual Mentaler Störungen
EEG	Elektroenzephalografie
FAD	Familiäre Form der Alzheimer Demenz
FBI	Frontal Behavioral Interview
GLM	general linear model (Allgemeines lineares Modell)
ICD 10	International Classification of Diseases, 10. Revision
IQ-Code	Informant Questionnaire of Cognitive Decline in the Elderly
Kap.	Kapitel
K-S	Kolmogorov-Smirnov-Test
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
mg/l	Milligramm pro Liter
MMST	Mini Mental Status Test
MRT	Magnetresonanztomographie

n	Anzahl
NFT	Neurofibrillary Tangles (Neurofibrillen)
NPI	Neuropsychiatric Inventory
NPS	neuropsychiatrische Symptome
p	Signifikanz
PHF	Paired Helical Filaments (Gepaarte helikale Filamente)
PS 1	Präsenilin 1
PS 2	Präsenilin 2
SOD1	Superoxid-Dismutase-1
t0	Baseline-Untersuchung
t12	Endpunkt-Untersuchung
t3	Visit Monat 3
t6	Visit Monat 6
t9	Visit Monat 9
TMT	Trail Making Test
UV	unabhängige Variable
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WMS-R	Wechsler Memory Scale revised
z.B.	zum Beispiel
Zn	Zink
ZNS	Zentrales Nervensystem

I Zusammenfassung/ Summary

Die Alzheimer-Demenz ist eine chronisch-progrediente neurodegenerative Erkrankung, die klinisch durch den progressiven Abbau kognitiver Funktionen sowie durch Persönlichkeits- und Verhaltensänderungen gekennzeichnet ist. Zur Pathogenese der Alzheimer-Demenz existieren verschiedene Hypothesen, wobei die Mechanismen der Entstehung der Erkrankung nach heutigem Forschungsstand nicht vollständig geklärt sind. Grundlage der vorliegenden Arbeit ist die Vermutung, dass die pathologischen Prozesse bei einer Demenz vom Alzheimer-Typ mit einer gestörten Kupfer-Homöostase zusammenhängen.

Thema der vorliegenden Arbeit ist die Überprüfung der Wirksamkeit einer oralen Kupfersubstitution bei Patienten mit einer beginnenden Demenz vom Alzheimer-Typ in einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie.

Es wurde angenommen, dass Patienten, die zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie mit dem Cholinesterase-Inhibitor Donepezil eine orale Kupfersubstitution erhalten, im Vergleich zu Patienten, die mit einem Placebo behandelt werden, im Studienverlauf eine signifikant geringere Verschlechterung im kognitiven Leistungsbereich sowie im Bereich der neuropsychiatrischen Symptomatik aufweisen.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Verlauf der kognitiven und der neuropsychiatrischen Symptomatik der Studienpatienten über eine Studiendauer von 12 Monaten hinweg untersucht.

Als abhängige Variablen zur Überprüfung der Wirksamkeit einer oralen Kupfersubstitution im Bereich der kognitiven Symptomatik wurden der Mini Mental Status Test (Folstein et al., 1975) und die Alzheimer's Disease Assessment Scale, kognitiver Untertest (Mohs et al., 1983) verwendet.

Zur Überprüfung der möglichen Effekte einer oralen Kupfersubstitution auf die neuropsychiatrische Symptomatik wurde das Neuropsychiatric Inventory (Cummings et al., 1994) eingesetzt.

Die Behandlung mit Kupferorotat wurde über die gesamte Studiendauer hinweg gut vertragen.

Die Analyse der erhobenen Daten ergab im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit eine Verschlechterung der Patienten beider Behandlungsarme im Rahmen der Studiendauer. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der kognitiven Symptomatik zwischen den untersuchten Gruppen.

Im Bereich der neuropsychiatrischen Symptomatik konnten die Ergebnisse der Gruppenvergleiche die Hypothese, dass die Gabe von Kupferorotat einen positiven Effekt auf die Entwicklung der neuropsychiatrischen Symptomatik bei einer Demenz vom Alzheimer-Typ hat, ebenfalls nicht bestätigen.

Aus den Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass die Einnahme von Kupferorotat bei den Teilnehmern der Studie bezüglich der untersuchten Wirksamkeitsparameter keinen Vorteil im Vergleich zu einer Monotherapie mit Donepezil gezeigt hat.

Die Zusatzuntersuchung des Effektes von Kupfer auf Liquorparameter der Patienten ergab Unterschiede bezüglich der A β 42-Konzentrationen im Liquor. Bei Patienten mit einer Monotherapie mit Donepezil verringerte sich die Konzentration des A β 42 im Liquor während des Studienverlaufs um 30%, in der Patientengruppe die zusätzlich Kupferorotat erhielt lediglich um 10%. Da erniedrigte A β -Spiegel im Liquor als diagnostische Marker einer Demenz vom Alzheimer-Typ angesehen werden, könnte die orale Gabe von Kupfer einen positiven Effekt auf einen relevanten Biomarker der Alzheimer-Demenz gezeigt haben.

The course of cognitive and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease under a treatment with copper

Summary

Alzheimer's disease is a devastating progressive neurodegenerative disease that is clinically characterized by the progressive loss of cognitive functions and behavioral changes. The underlying pathological processes that lead to the clinical symptoms of Alzheimer's disease are still unknown. There are many different hypotheses of the pathogenesis of Alzheimer's disease. Recent evidence suggests, that a disturbed copper-homeostasis is involved in the pathological processes underlying Alzheimer's disease.

In the present dissertation the efficacy of oral intake of copper in patients with mild Alzheimer's disease is examined in a prospective, randomized, double-blind and placebo-controlled study.

The hypotheses were that patients treated with copper show significant less decline of cognitive abilities and less neuropsychiatric symptoms among the study duration than the patients treated with the placebo.

The progression of cognitive decline and neuropsychiatric symptoms was reported throughout 12 months. The dependent variables to examine the efficacy of the oral copper intake on cognitive decline were the Mini Mental Status Test (Folstein et al., 1975) and the Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale (Mohs et al., 1983).

To examine the efficacy of the oral copper intake on behavioral disturbances the Neuropsychiatric Inventory (Cummings et al., 1994) was used.

Evidence of efficacy was in all measures indicated by a significant change from the beginning of the study between the treatment arms.

The treatment with copper was well tolerated among the 12 months of study duration.

The statistical analysis showed a significant decrease in cognitive abilities in both treatment arms. There were no significant differences in the primary outcome measures concerning the cognitive decline.

There were also no significant differences between the two treatment arms concerning behavioral symptoms.

The results of the present dissertation demonstrate that the oral copper intake had neither a detrimental nor a promoting effect on the progression of the cognitive and behavioral symptoms of Alzheimer's disease in the study population.

The examination of the efficacy of oral copper intake on Cerebrospinal fluid parameters showed that the intake of copper had no effect on the progression of Tau and Phospho-Tau levels in Cerebrospinal fluid. There were differences between the two treatment arms in A β levels. While A β 42 levels declined by 30% in the placebo group, they declined only by 10% in the verum group. Since decreased A β -concentration in Cerebrospinal fluid is a diagnostic marker for Alzheimer's disease, this observation may indicate a positive effect of oral copper intake on a relevant biomarker of Alzheimer's disease.

1 Einleitung

Der beträchtliche Anstieg der Lebenserwartung in den westlichen Industrienationen und die Verschiebung der Altersstruktur in der heutigen Gesellschaft führen zu einem immer größer werdenden Anteil älterer Menschen.

Mit der steigenden Lebenserwartung und dem zunehmenden Durchschnittsalter der Bevölkerung ist ein Anstieg alterskorrelierter Erkrankungen verbunden, zu denen auch dementielle Syndrome gezählt werden (Bickel, 2000).

Laut Bickel (2000) wird die Anzahl der Menschen, die derzeit an einer dementiellen Erkrankung leiden in Deutschland auf mehr als 900.000 geschätzt. Jährlich entwickeln sich durchschnittlich 200.000 dementielle Neuerkrankungen.

Die Demenz vom Alzheimer-Typ (AD) ist die häufigste Demenzform, ihr werden etwa 70% der Demenzen zugeordnet. In den nächsten 20 Jahren wird mit einer Zunahme auf über zwei Millionen Betroffene in Deutschland gerechnet (Kötter & Hampel, 2003). Etwa 120.000 der jährlichen dementiellen Neuerkrankungen können einer Demenz vom Alzheimer-Typ zugeordnet werden (Bickel, 2000).

Die Lebenserwartung der an AD erkrankten Patienten ist deutlich verkürzt, dies ergibt sich vor allem aus dem zunehmenden Kompetenzverlust, der Multimorbidität und dem progredienten Verfall der körperlichen Leistungsfähigkeit (Kötter & Hampel, 2003). Die Prognose ist umso schlechter, je weiter die Erkrankung fortgeschritten ist (Bürger et al., 2003).

Die AD zählt zu den primären neurodegenerativen Erkrankungen und ist klinisch gekennzeichnet durch einen schleichenden Beginn, einen progredienten Abbau höherer kognitiver Funktionen sowie Persönlichkeits- und Verhaltensveränderungen (Kessler & Kalbe, 2000). AD ist charakterisiert durch bestimmte neuropathologische Veränderungen, die zusätzlich zu den Veränderungen eines normalen Alterungsprozesses des Gehirns vorhanden sind. Bei der AD finden sich sowohl makroskopische als auch mikroskopische neuropathologische Veränderungen. Makroskopisch ist die AD charakterisiert durch eine ausgeprägte Hirnatrophie. Die mikroskopischen Veränderungen, die für die neuropathologische Diagnostik als Kriterien herangezogen werden, sind

die extrazellulären neuritischen Amyloid-Plaques und die intrazellulären neurofibrillären Tangles in für die Gedächtnisfunktionen relevanten Hirnregionen. Der pathologische Prozess im Gehirn beginnt vermutlich schon 30 bis 40 Jahre vor dem Auftreten der ersten kognitiven Symptome (Braak & Braak, 1991).

Die Ätiologie der AD ist bis heute noch nicht vollständig geklärt, so dass zurzeit lediglich symptomorientierte Behandlungsmethoden zur Verfügung stehen und eine kausale Therapie mit dem Ziel der Heilung momentan nicht möglich ist. Symptomorientierte Behandlungsmethoden haben das Ziel, das Fortschreiten der Erkrankung hinauszuzögern und gegebenenfalls die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Inhalt der vorliegenden Arbeit ist die Überprüfung der Wirksamkeit eines neuen Therapieansatzes mit Kupfer bei der Behandlung von Patienten mit einer beginnenden Demenz vom Alzheimer-Typ. Als Zielparameter zur Überprüfung eines möglichen Effektes der Kupfertherapie wurden in der vorliegenden Arbeit der Verlauf der kognitiven sowie der neuropsychiatrischen Symptome unter einer Behandlung mit Kupferorotat im Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersucht.

Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit ist die klinische Studie „Behandlung mit Kupfer bei Patienten mit beginnender Demenz vom Alzheimer-Typ“. Die doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie wurde an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg konzipiert und durchgeführt.

Im Folgenden soll im theoretischen Teil der Arbeit vor dem Hintergrund des aktuellen Forschungsstandes in die Thematik der AD eingeführt werden. Zudem beschäftigt sich der theoretische Teil mit der Diagnostik sowie der kognitiven und neuropsychiatrischen Symptomatik bei AD.

Es soll ein Überblick über die bisher zur Verfügung stehenden symptomatischen medikamentösen Therapieverfahren gegeben und die mögliche Bedeutung von Kupfer in der Pathophysiologie der AD erörtert werden.

Anschließend werden die Fragestellung der vorliegenden Forschungsarbeit sowie das methodische Vorgehen beschrieben.

Den Abschluss bilden die Darstellung und Diskussion der Ergebnisse der Datenanalyse.

2 Alzheimersche Erkrankung

2.1 Historisches zur Alzheimerschen Erkrankung

Der bayerische Nervenarzt Dr. Alois Alzheimer beschrieb im Jahre 1911 in der *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* eine „eigenartige Krankheit der Hirnrinde“:

„Im Jahre 1906 habe ich einen Fall von Erkrankung des präsenilen Alters beschrieben, welcher während des Lebens ein von den bekannten Krankheiten abweichendes Bild bot und bei der mikroskopischen Untersuchung Veränderungen in der Hirnrinde aufwies, die damals noch unbekannt waren. Hinsichtlich der klinischen Erscheinung war eigenartig eine rasch sich entwickelnde und in kurzer Zeit zu den tiefsten Graden fortschreitende Verblödung...“ (Alzheimer, 1911).

Alzheimer beschrieb klinische Symptome und neuropathologische Veränderungen dieser Erkrankung anhand des Krankheitsfalles seiner 51-jährigen Patientin Auguste D. aus dem Jahre 1906. Die Patientin zeigte im klinischen Bild als erste auffällige Krankheitserscheinung Eifersuchtsideen gegen ihren Mann. Kurz darauf machte sich eine zunehmende Gedächtnisschwäche bemerkbar. Sie war örtlich und zeitlich nicht orientiert, ihre Merkfähigkeit war gestört und es zeigten sich ebenfalls neuropsychiatrische Symptome wie z.B. ungewöhnliche motorische Verhaltensweisen und Halluzinationen. Sie glaubte zuweilen, man trachte ihr nach dem Leben und begann laut zu schreien (vgl. Weis, 1997).



Auguste D.



Alois Alzheimer

Alois Alzheimer hat mit der Bearbeitung seines heute berühmt gewordenen Falles, der Patientin Auguste D., der als erster dokumentierter Fall der Alzheimer-Erkrankung angesehen wird, den Ausgangspunkt der Beschreibung einer Demenz vom Alzheimer-Typ geschaffen. In der Folge führte E. Kraepelin die „Alzheimersche Krankheit“ als feststehenden Begriff ein (vgl. Neundörfer & Hippus, 2003).

2.2 Genetik und Histopathologie

2.2.1 Genetik

Nach heutigen Erkenntnissen werden unter dem Konzept der Demenz vom Alzheimer-Typ mehrere ätiopathogenetisch unterschiedliche Krankheitsformen zusammengefasst. Man unterscheidet zwischen einer genetischen (familiären Form, FAD) und einer sporadischen Form.

Es wurde über die Jahrzehnte der Entwicklung des Konzepts der AD immer wieder kontrovers diskutiert, ob die klinisch und morphologisch einheitlich erscheinende Alzheimer-Krankheit Unterschiede in der Ätiopathogenese aufweist, und ob es sich bei der genetischen und der sporadischen Form der AD um unterschiedliche Formen einer Erkrankung oder um unterschiedliche Erkrankungen handelt (Frölich et al., 1997). Nach dem bisherigen Erkenntnisstand scheint es laut Frölich & Hoyer (2002) nicht gerechtfertigt, von unterschiedlichen Erkrankungen auszugehen.

Etwa 5 bis 10 % der Alzheimer-Erkrankungen werden der genetischen Form zugeordnet. Bei diesen Patienten finden sich erstgradige Verwandte, die ebenfalls an einer AD erkrankt sind (Padberg et al., 2003).

In den letzten Jahren wurden verschiedene autosomal dominant vererbte Mutationen identifiziert, welche die familiäre Form der AD hervorrufen können. Etwa 1-3% der Patienten mit einer familiären Form der AD weisen Mutationen des APP-Gens auf, welches auf dem Chromosom 21 lokalisiert ist. Die Mehrheit der Patienten mit einer familiären Form der AD weist Mutationen auf dem Chromosom 14 (Präsenilin-Gen 1) auf und nur wenige Patienten zeigen Mutationen auf dem Chromosom 1 (Präsenilin-Gen 2) (Padberg et al., 2003).

Nach der Amyloid–Kaskaden-Hypothese wird die familiäre Form der AD als eine Erkrankung angesehen, die sich auf Genmutationen zurückführen lässt, die eine pathologische Kaskade im Metabolismus des APP auslösen (Frölich & Hoyer, 2002).

Die Mehrheit der an einer AD erkrankten Patienten (etwa 90%) leiden an der sporadischen Form der AD ohne evidente familiäre Häufung (Padberg et al., 2003). Die sporadische Form der AD ist in ihrer Ätiologie ebenfalls noch nicht vollständig aufgeklärt. Frölich & Hoyer (2002) gehen davon aus, dass sich die altersassoziierte sporadische Form der AD aus krankheitsspezifischen Störungen auf zellularer und molekularer Ebene sowie aus normalen altersbedingten Veränderungen auf zellularer und molekularer Ebene zusammensetzt.

Laut Rebeck et al. (1993) gibt es auch für diese Patientengruppe Hinweise auf eine genetische Prädisposition. Es wurden über 30 mögliche Genloci beschrieben, wovon die Bedeutung des Apolipoprotein E bislang am besten untersucht ist. Laut Rebeck et al. (1993) ist das E4-Allel bei Patienten mit der sporadischen Form einer AD überrepräsentiert.

Zusammenfassend geht man nach heutigem Forschungsstand von mehreren ätiopathogenetisch unterschiedlichen Krankheitsformen (genetische und sporadische Form) bei der Demenz vom Alzheimer-Typ aus. Die Ätiopathogenese der sporadischen und der genetischen Form weist trotz des einheitlichen klinischen und morphologischen Bildes wesentliche Unterschiede auf (Frölich & Hoyer, 2002).

Bei der genetischen Form der AD wird laut der Amyloid–Kaskaden-Hypothese ein mutiertes Protein, das APP, falsch prozessiert wobei ebenfalls andere mutierte Proteine (Präseniline) an diesem Prozess mitwirken können.

Bei der sporadischen Form der AD liegen nach Frölich & Hoyer (2002) keine Mutationen der oben genannten Proteine vor. Bei der sporadischen Form sind die auslösenden Momente für den pathologischen Metabolismus des APP noch weitgehend unbekannt. Laut Frölich & Hoyer (2002) ist es naheliegend, dass die Bildung des β -Amyloid–Peptids und der amyloiden Plaques bei der sporadischen Form der AD durch eine Vielzahl endogener und exogener Faktoren angestoßen werden kann, so dass für die sporadische Form der AD von einer komplexeren Genese ausgegangen werden muss.

2.2.2 Histopathologische Veränderungen

2.2.2.1 Plaques

Bereits Alois Alzheimer beschrieb senile Plaques, die heute als extrazelluläre Plaques bezeichnet werden, da man sie auch im Präsenium findet (Terry et al., 1964). Plaques zählen zu den mikroskopischen Veränderungen, die im Gehirn von Alzheimer Patienten durchschnittlich in höheren Konzentrationen vorliegen als in Gehirnen gesunder älterer Menschen oder bei anderen Erkrankungen. Dennoch gibt es Fälle, in denen eine große Plaquesdichte im Gehirn zu finden war, ohne dass eine Alzheimer-Erkrankung vorlag (Katzman et al., 1988).

Plaques sind verdichtete Proteinablagerungen, die extrazellulär lokalisiert sind und deren Hauptproteinkomponente das β -Amyloidpeptid (A β) ist. A β entsteht durch die proteolytische Spaltung des Amyloid-Vorläuferproteins APP. Bei der Demenz vom Alzheimer-Typ finden sich hauptsächlich die β -Amyloidfragmente 1-42 in den Plaques. Etwa 90% der APP-Spaltprodukte sind lösliche A β 1-40 Peptide, die restlichen 10 % der Spaltprodukte sind A β 1-42 Peptide. Diese sind weniger löslich, aggregieren und sind die wesentlichen Bestandteile der Amyloidplaques (Padberg et al., 2003). Die Bildung und Ablagerung von A β in den extrazellulären Plaques gilt als zentrales Ereignis in der Pathophysiologie der AD (Selkoe, 2000). Näslund et al. (2000) konnten zeigen, dass die Ablagerung von A β der Entwicklung der neurofibrillären Pathologie und der klinischen Symptomatik zum Teil sogar vorausgeht, und dass der Übergang vom präsymptomatischen Krankheitsstadium zum symptomatischen mit einer Zunahme der Konzentration von A β im Gehirn verbunden ist.

2.2.2.2 Neurofibrillen

Die neurofibrillären Bündel (neurofibrillary tangles, NFT) sind ebenfalls ein wesentliches Merkmal der Pathologie der AD. NFT sind abnorme Faserbildungen, die innerhalb neuronaler Zellkörper und innerhalb extrazellulärer neuritischer Plaques lokalisiert sind (Padberg et al., 2003). Im Neokortex gesunder älterer Menschen sind sie nur selten vorhanden, während sie in den meisten Fällen der AD in großer Anzahl unter anderem in

entorhinalen und hippocampalen Regionen sowie im Neokortex auftreten. Die Neurofibrillen bestehen hauptsächlich aus gepaarten helikalen Filamenten (PHF). Hauptbestandteil der PHF ist das abnormal phosphorylierte Tau-Protein, das intrazellulär akkumuliert und in den PHF aggregiert. Bislang wird kontrovers diskutiert, ob die Entstehung der NFT zur vermehrten Bildung der Plaques führt, ob die Amyloid-Ablagerungen die NFT Pathologie initiiert oder ob beide einander bedingen (Padberg et al., 2003).

2.2.3 Veränderung der neuronalen Funktion

2.2.3.1 *Synapsenverlust*

Bereits früh im Krankheitsverlauf findet sich ein Untergang synaptischer Verbindungen. Im Neokortex von Patienten mit AD wurde ein durchschnittlicher Rückgang der Dichte an präsynaptischen Endungen von etwa 45% beschrieben (Mc Geer et al., 1994). Vor allem im Bereich des Hippocampus und Neokortex ist bereits früh im Krankheitsverlauf ein selektiver regionaler Synapsenverlust festzustellen. Die Abnahme der Dichte an Synapsen korreliert mit den kognitiven Veränderungen im Krankheitsverlauf (Terry et al., 1991).

2.2.3.2 *Neuronaler Zelluntergang*

Im Neokortex von AD-Gehirnen ist eine verminderte Konzentration an größeren Neuronen feststellbar. Der fortschreitende neuronale Zellverlust, der insbesondere die großen Neurone im Kortex betrifft, ist laut Gomez-Isla et al. (1997) der letzte Schritt zum irreversiblen Funktionsverlust bei der Demenz vom Alzheimer-Typ. Die fortschreitende Neurodegeneration zeigt ein regionenspezifisches Muster. Nach Braak & Braak (1991) vollzieht sich die Krankheitsentwicklung der AD in histopathologischen Stadien, von den transentorhinalen Stadien über die limbischen Stadien bis hin zu den neokortikalen Stadien (vgl.: Padberg et al., 2003).

2.3 Pathogenese der AD

Zur Pathogenese der AD existieren mehrere Hypothesen, letztlich ist die Entstehung der AD bis heute nicht vollständig geklärt.

Die bei der familiären Form beschriebenen Mutationen des APP-Gens, PS-1 und PS-2 (vgl. Kap. 2.2.1) spielen bei der Generierung von Hypothesen zur Pathogenese der AD eine wichtige Rolle. Träger der oben genannten Mutationen entwickeln regelhaft eine Demenz vom Alzheimer-Typ (Padberg et al., 2003). Auf Grundlage dieser Feststellung entwickelte sich die Hypothese, dass die entsprechenden Proteine eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der FAD spielen (Padberg et al., 2003). Das Schlüsselprotein der Hypothesen zur Entstehung der AD ist das kupferbindende Amyloid-Vorläuferprotein (APP). Die Erforschung der Kaskade vom Transport und der Prozessierung des Amyloid-Vorläuferproteins über A β -Peptide bis zur Bildung der Amyloidablagerungen bietet wichtige Einblicke in die molekulare Pathophysiologie der AD. Deshalb soll im Folgenden die β -Amyloid-Kaskaden-Hypothese näher dargestellt werden.

2.3.1 Die β -Amyloid-Kaskaden-Hypothese

Im Jahre 1991 formulierten Hardy & Allsop die so genannte β -Amyloid-Kaskaden-Hypothese. Diese besagt, dass die typischen pathologischen Veränderungen bei AD durch die extrazelluläre Akkumulation von β -Amyloid-Peptiden (hauptsächlich A β 42) in den so genannten Amyloidplaques aufgrund einer Fehlregulation der Prozessierung des Amyloid-Vorläuferproteins (APP) bedingt sind. Eine entscheidende Rolle in diesem Modell spielen die genetischen Faktoren, die zu einem Anstieg des extrazellulären A β führen. Die Beziehung zwischen der Prozessierung des APP und den Präsenilin-Mutationen ist noch nicht vollständig geklärt (Padberg et al., 2003).

Die Hypothese besagt, dass eine Fehlregulation des APP zur Produktion von extrazellulärem A β und somit zu extrazellulären A β -Ablagerungen (Plaques) führt. Diese Ablagerungen bedingen einen Verlust von Nervenzellen und Synapsen. Der Nervenzell- und Synapsenverlust führt dann zur Atrophie von Hirnarealen, und schließlich zeigen sich die klinischen Symptome einer Demenz.

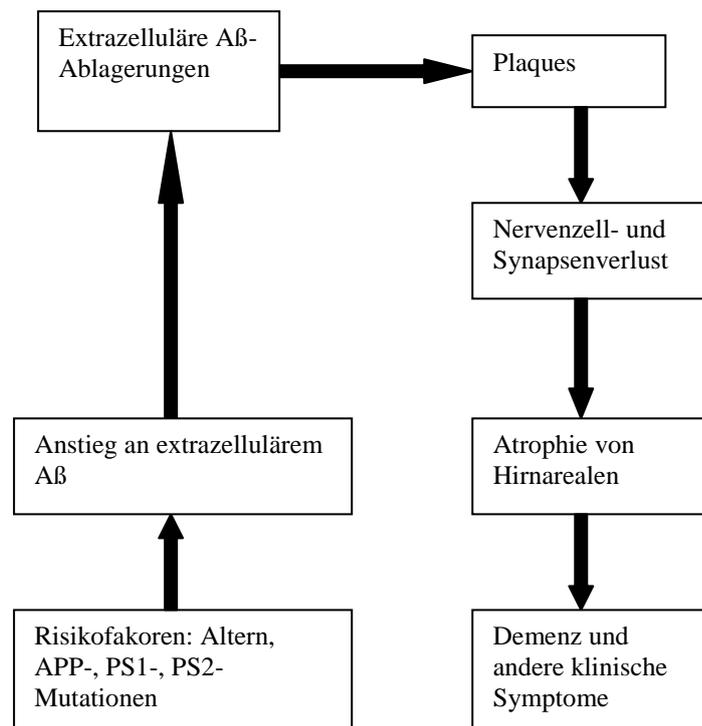


Abbildung 1: Die β -Amyloid-Kaskade (nach Hardy & Allsop, 1991)

Die Hypothese konnte bis heute durch die Forschung nicht bestätigt werden und es konnte bisher noch kein kausaler Zusammenhang zwischen den Amyloidplaques und dem Neuronenverlust belegt werden. Im Mausmodell zeigte sich sogar, dass der deutliche hippocampale Neuronenverlust nicht mit den extrazellulären Amyloidablagerungen korreliert (Casas et al., 2004).

Diese Erkenntnisse führten zu einer Neuformulierung der Hypothese (Wirhns et al., 2004), in der auch intrazelluläres A β berücksichtigt wird. Intrazelluläre A β -Ablagerungen sollen nach Fernandez-Vizarra et al. (2004) als erste neurodegenerative Veränderungen im Gehirn bei einer Demenz vom Alzheimer-Typ stattfinden.

Somit entstand eine Neuformulierung der Amyloid-Kaskaden-Hypothese die besagt, dass eine ansteigende Konzentration an intraneuronalem A β 42 zu den typischen neurodegenerativen Veränderungen und zu einer gesteigerten Sekretion und Ablagerung mit Bildung der typischen Amyloidplaques führt.

Durch eine Fehlregulation des APP kommt es zur vermehrten Produktion von intrazellulärem A β . Durch die vermehrte intrazelluläre Produktion entstehen

intrazelluläre A β -Verklumpungen, und es kommt zu extrazellulären A β -Ablagerungen. Die intrazellulären A β -Verklumpungen führen zu einem Nervenzell- und Synapsenverlust. Dieser Verlust führt zur Atrophie von Hirnarealen und schließlich zu den klinischen Symptomen der Demenz.

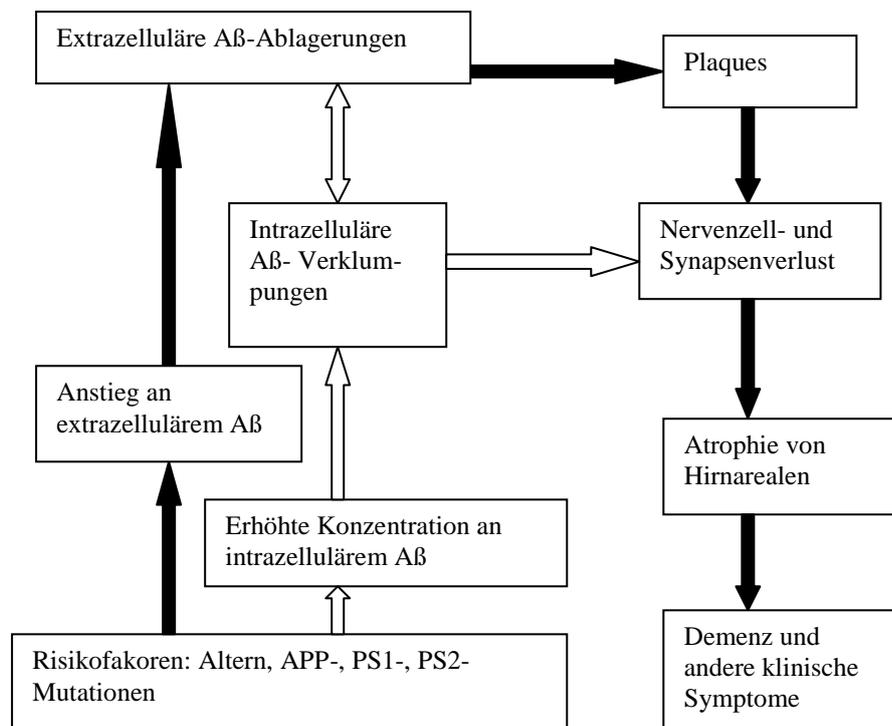


Abbildung 2: Die modifizierte β -Amyloid-Kaskade (nach Wirths et al., 2004)

2.3.2 Das Amyloid-Vorläuferprotein APP

Die β -Amyloid-Kaskaden-Hypothese zeigt, dass dem Amyloid-Vorläuferprotein eine zentrale Bedeutung in der pathologischen Kaskade der Demenz vom Alzheimer-Typ zugeschrieben wird. APP ist auf dem Chromosom 21 kodiert und kommt als lösliches Produkt in verschiedenen Körperflüssigkeiten und Zellkulturüberständen vor (Haass & Selkoe, 1993). Die Amyloid-Peptide, die in Form der Amyloidplaques ein wesentliches Merkmal einer Demenz vom Alzheimer-Typ darstellen, entstehen durch die mehrfache sekretasevermittelte proteolytische Spaltung des APP.

Bei der proteolytischen Spaltung des APP werden zwei verschiedene Prozessierungswege unterschieden: eine amyloidogene Prozessierung über das

Enzym β -Sekretase und über das Enzym γ -Sekretase („amyloidogenic pathway“) sowie ein nicht-amyloidogener Prozessierungsweg („non-amyloidogenic pathway“) über das Enzym α -Sekretase.

Bei der Prozessierung über das Enzym β - bzw. γ -Sekretase (das Amyloid-Vorläuferprotein wird zunächst mittels des Enzyms β -Sekretase gespalten, anschließend kommt es zu einer Spaltung der daraus entstandenen Spaltprodukte mittels γ -Sekretase) werden im letzten Schritt A β -Peptiden freigesetzt. Bei der Prozessierung über das Enzym α -Sekretase und anschließend über γ -Sekretase werden keine β -Amyloidpeptide freigesetzt.

Ein Ansatzpunkt der Entwicklung einer kausalen Therapie der Alzheimer-Demenz sollte daher darin liegen, den Metabolismus des APP zum A β gezielt von außen (extrazellulär) zu beeinflussen um somit die Produktion, die intrazelluläre Aggregation und die Ablagerung von A β verringern zu können.

2.3.3 Kupfer

Kupfer (Cu) ist ein in der Natur weit verbreitet vorkommendes Element, das beim Menschen unter anderem für die Erythropoese (Bildung roter Blutkörperchen) bedeutsam ist. Kupfer-Ionen kommen im gesunden Gehirn in hohen Konzentrationen vor (Bush, 2000). Der Tagesbedarf an Kupfer eines Menschen liegt bei etwa 2 mg und wird in der Regel über eine normale Ernährung abgedeckt. Kupfer kann einerseits über das Trinkwasser aufgenommen werden, andererseits gelten eine Reihe von Nahrungsmitteln wie Innereien, Schalentiere, Schokolade und bestimmte Gewürze als besonders kupferhaltig. Eine Aufnahme von bis zu 10 mg Cu/d wird für gesundheitlich unbedenklich gehalten (Pratt et al., 1985). Bei einer Aufnahme organisch komplexierten Kupfers in einer zu hohen Dosis ohne Berücksichtigung des über die Nahrung oder das Trinkwasser aufgenommenen Kupfers sind insbesondere hepatotoxische Konsequenzen zu bedenken. Daher sollte eine Kupfersupplementierung nur unter regelmäßigen laborchemischen Kontrollen der Leberfunktionsparameter erfolgen. Oral aufgenommenes Cu wird zu etwa 50% intestinal resorbiert. Das wichtigste Speicherorgan für Kupfer ist die Leber, die Ausscheidung von Cu erfolgt über die Gallensekretion.

2.3.4 Bedeutung von Kupfer für die Pathophysiologie der AD

Die Bedeutung von Kupfer für die Pathophysiologie der AD steht in Zusammenhang mit dem Amyloid-Vorläuferprotein. Das Amyloid-Vorläuferprotein, dem eine zentrale Bedeutung in der Pathophysiologie der AD zugeschrieben wird, ist für Wachstumsprozesse und Überlebensfähigkeit sowie für die morphologische und funktionelle Plastizität von Nervenzellen wichtig. Ebenso ist APP in Lern- und Gedächtnisprozesse involviert. Mit APP verwandten Proteinen hat es eine Reihe gemeinsamer Funktionen wie metallbindende Domänen und neurotrophe Aktivität. Vermutlich ist APP auch an der Homöostase des zellulären Kupferstoffwechsels beteiligt. Die im Folgenden dargestellten Forschungsergebnisse sollen den vermuteten Zusammenhang zwischen Kupfer und dem Amyloid-Vorläuferprotein näher erläutern.

Einen Beitrag zur Klärung der physiologischen Zusammenhänge zwischen APP und der Kupferhomöostase im ZNS leisten *in vitro* Studien auf biochemischer Ebene und in Zellkultursystemen. Diese konnten in der Vergangenheit dazu beitragen, die Funktion des APP als Metallprotein aufzuklären (Borchardt et al., 1999; White et al., 1999).

APP besitzt eine niedrigaffine Cu-bindende Domäne in der A β -Region und eine hochaffine Cu-bindende Domäne im N-terminalen Bereich. Cu bindet *in vitro* an die niedrigaffine Cu-bindende Domäne in der A β -Region und verstärkt dessen Aggregation. Daraus leitet sich die Vermutung ab, dass Kupfer die neurotoxischen Effekte des A β durch die vermehrte Aggregation verstärkt (Bush, 2003). Eine weitere Untersuchung zeigte jedoch im Gegensatz zu dieser Vermutung, dass eine Zugabe von Kupferionen im Kulturmedium dazu führt, dass die nichtamyloidogene APP-Prozessierung stimuliert wird, und somit die Entstehung von A β unterdrückt werden kann (Borchardt et al., 1999).

Zur Überprüfung der *in vivo* Relevanz wurden diese *in vitro* Befunde auf Mausmodelle übertragen.

Exkurs: Mausmodelle

Um die Pathogenese der AD und somit auch die Rolle der oben genannten Genmutationen sowie den Prozessierungsweg des APP besser verstehen und neue Therapieansätze entwickeln zu können, werden Mausmodelle entwickelt, welche die für eine Demenz vom Alzheimer-Typ typischen Merkmale möglichst exakt widerspiegeln sollen. Bei der Erforschung der

Pathogenese der AD werden häufig Mausmodelle mit Mutationen der Gene APP und PS 1 verwendet. Im Laufe der Zeit wurden Mausmodelle entwickelt, welche in der Lage sind, die Pathogenese der AD immer genauer zu imitieren.

Eine Untersuchung an APP-Knock-Out Mäusen ergab bei diesen für die AD typischen Mäusen signifikant höhere Cu-Konzentrationen im Kortex als bei Wildtypmäusen. Die Befunde deuten auf einen direkten und physiologischen Zusammenhang zwischen APP und Cu in vivo hin (White et al., 1999).

In einer Untersuchung von Bayer et al. (2003) wurde der Einfluss von Kupfer auf die APP-Prozessierung in vivo anhand APP-transgener Mäuse und nicht-transgener Kontrollen untersucht. APP-transgene Mäuse gelten als typische Tiermodelle in der Erforschung der Pathogenese der AD, überexprimieren das humane APP-Gen und zeigen mit 9 Monaten die für eine Demenz vom Alzheimer-Typ typischen Ablagerungen des Amyloid als Plaques. Im Gehirn dieser APP-transgenen Mäuse wurden im Vergleich zu Wildtypmäusen geringere Cu-Spiegel sowie eine geringere Superoxid-Dismutase-1-Aktivität (die abhängig ist von der intrazellulären Cu-Konzentration) nachgewiesen.

In der Studie von Bayer et al. (2003) erhielten die APP-transgenen Mäuse entweder Trinkwasser mit einem Kupferzusatz (Behandlungsgruppe) oder Trinkwasser ohne Kupferzusatz (Kontrollgruppe). Bei der Behandlung mit Cu-Ionen als Trinkwasserzusatz kam es bei den transgenen Mäusen zu einer Normalisierung der Cu-Spiegel im Gehirn, zu einer reduzierten Bildung von A β und zu einer Normalisierung der Lebensdauer. Dieser Befund zeigt, dass das dem Trinkwasser zugesetzte Kupfersalz für die APP-transgenen Mäuse bioverfügbar war, und es den Tieren ermöglichte, einen normalen Cu-Spiegel im Hirngewebe aufzubauen was ebenso zu einer Normalisierung der SOD-1-Aktivität führte.

Diese Ergebnisse werden von genetischen Untersuchungen gestützt, in denen Wilson-Mutationen mit APP-transgenen Mäusen gekreuzt wurden (Phinney et al., 2003). Bei Morbus Wilson liegen Mutationen im menschlichen ATPase-7B-Gen vor, welche zu einem erhöhten Cu-Spiegel im Gehirn führen. Nach Kreuzung der APP-transgenen Mäuse mit der Wilson-Mutation konnte gezeigt werden, dass die Zahl der Plaques abnahm, sich die Letalität verringerte und die A β -Spiegel sanken (Phinney et al., 2003).

Gestützt durch die oben genannten Befunde wird vermutet, dass eine inverse Beziehung zwischen dem Cu-Spiegel im Gehirn und der Amyloidproduktion besteht (Kessler et al., 2005). Daraus ergab sich die Vermutung, dass ein vermehrtes Angebot von bioverfügbarem Cu durch eine Reduktion der Produktion von A β einen positiven Effekt auf die Pathologie der Alzheimer-Erkrankung haben könnte. In Anbetracht des neuropathologisch nachgewiesenen Cu-Mangels im ZNS bei Alzheimer-Patienten (im Vergleich zu nicht dementen Kontrollen fanden Deibel et al. (1996) in einer post-mortem Studie signifikant verminderte Cu-Spiegel im Hirngewebe von AD-Patienten) könnte sich hieraus ein relevanter therapeutischer Ansatzpunkt ergeben.

Erste Ergebnisse aus Forschungsarbeiten am Menschen (Pajonk et al., 2005) zeigen, dass bei 87,5% der untersuchten AD-Patienten die Kupferspiegel im Plasma im unteren bzw. mittleren therapeutischen Bereich lagen, und dass eine geringe bis mittlere Kupferkonzentration im Serum mit den kognitiven Beeinträchtigungen korrelierte. Es zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem Kupfergehalt im Plasma und der kognitiven Leistungsfähigkeit. Patienten mit geringerem Cu-Spiegel im Plasma wiesen höhere Fehlerwerte im ADAS-cog auf und waren demnach im kognitiven Bereich schwerer beeinträchtigt als Patienten mit mittlerem bis hohem Cu-Spiegel. Dieser Zusammenhang konnte bei Patienten mit hohen Kupferkonzentrationen im Plasma nicht nachgewiesen werden (Pajonk et al., 2005).

Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit einer weiteren Untersuchung (Kessler et al., 2006) am Menschen, bei der ein möglicher Zusammenhang zwischen Kupfer und den charakteristischen Liquormarkern bei einer Demenz vom Alzheimer-Typ untersucht wurde. Die untersuchten Patienten wurden in zwei Subgruppen unterteilt; eine Gruppe wies die typischen Liquormarker auf, die Patienten der anderen Gruppe nicht. Die Kriterien der ersten Gruppe waren dann erfüllt, wenn mindestens zwei der drei charakteristischen Liquormarker (A β 42, Tau und Phospho-Tau) außerhalb des Referenzbereiches lagen. Bei den Patienten, welche die Liquorkriterien erfüllten, lagen niedrigere Kupferspiegel im Plasma vor als bei den Patienten, welche die Liquorkriterien nicht erfüllten. Die Ergebnisse erster Studien am Menschen liefern also ebenfalls Hinweise darauf, dass die Progression der AD mit niedrigeren Kupferspiegeln im Plasma assoziiert sein könnte.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es Hinweise darauf gibt, dass Kupfer eine Bedeutung für die Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit hat. Es wird vermutet, dass eine inverse Beziehung zwischen dem Cu-Spiegel im Gehirn und der Amyloidproduktion besteht. Es hat sich gezeigt, dass niedrige Kupferspiegel im Plasma bei AD-Patienten mit schlechteren kognitiven Leistungen assoziiert sind (Pajonk et al., 2005) und dass niedrigere Kupferspiegel signifikant häufiger bei Patienten mit den für eine Demenz vom Alzheimer-Typ typischen Liquormarkern vorkommen (Kessler et al., 2006).

Angesichts der aufgeführten Befunde, dass eine erhöhte Konzentration von Cu im Gehirn die Produktion von A β und somit die Bildung der A β -Plaques vermindert, könnte die Gabe von Cu bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ das Fortschreiten der Erkrankung verhindern oder wenigstens verzögern. Um die Wirksamkeit einer oralen Kupfersubstitution beim Menschen zu überprüfen, wurde die Studie „Behandlung mit Kupfer bei Patienten mit beginnender Demenz vom Alzheimer-Typ“ an den Universitätskliniken des Saarlandes durchgeführt. Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist, ob das Fortschreiten des kognitiven Abbauprozesses durch die Gabe von Kupferorotat verzögert werden kann und ob die Gabe von Kupferorotat einen Einfluss auf die neuropsychiatrische Symptomatik hat (nähere Darstellung der Hypothesen vgl. Kap. 3.2).

Um weitere Einblicke in die Diagnose und den Verlauf einer Demenz vom Alzheimer-Typ zu geben, werden im Folgenden die nach aktuellem Forschungsstand geltenden Diagnosekriterien sowie die häufigsten kognitiven und neuropsychiatrischen Symptome beschrieben. In einem weiteren Schritt werden die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sowie der Studienablauf näher dargestellt.

2.4 Diagnosestellung bei AD

Liegen bei einem Patienten kognitive Störungen vor, so muss die diagnostische Zuordnung der kognitiven Störungen in zwei Schritten erfolgen: auf syndromaler Ebene muss geklärt werden, ob es sich tatsächlich um ein dementielles Syndrom handelt und in einem zweiten Schritt erfolgt dann die nosologische Zuordnung des dementiellen Syndroms durch Bestimmung der zu Grunde liegenden Ätiologie. Eine sichere ätiologische Zuordnung der Demenz

vom Alzheimer-Typ ist erst post-mortem durch die histopathologische Untersuchung des Gehirns möglich. Angesichts dieser Tatsache scheint es umso wichtiger, valide Diagnosekriterien zur Verfügung zu haben, die eine ätiologische Zuordnung der Demenz so sicher wie möglich machen.

Die im klinischen Alltag üblicherweise angewandten diagnostischen Kriterien einer Demenz vom Alzheimer-Typ sind diejenigen des Diagnostischen und Statistischen Manuals Mentaler Störungen (DSM-IV, American Psychiatric Association, 1994), die Kriterien der Internationalen Klassifikation Psychischer Störungen (ICD-10, WHO Weltgesundheitsorganisation, 1993) sowie die Kriterien des National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) und der Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) (Mc Khann et al., 1984). Im Folgenden sollen die einzelnen Kriteriensätze vorgestellt werden.

2.4.1 Diagnosekriterien des DSM-IV

Das DSM IV definiert folgende Diagnosekriterien einer Demenz vom Alzheimer-Typ:

1. Die Entwicklung multipler kognitiver Defizite, die sich in folgenden Punkten manifestieren:
 - Gedächtnisstörung (beeinträchtigte Fähigkeit früher Gelerntes abzurufen oder Neues zu lernen).
 - Zusätzlich Vorliegen mindestens einer der folgenden kognitiven Beeinträchtigungen:
 - Aphasie (Sprachstörung),
 - Apraxie (Beeinträchtigung motorische Handlungen durchzuführen bei intakten motorischen Fähigkeiten),
 - Agnosie (Unfähigkeit, Dinge zu erkennen oder zu identifizieren trotz intakter sensorischer Fähigkeiten),
 - Störung der exekutiven Funktionen (Planen, Organisieren, Abstraktionsvermögen).
2. Die oben genannten kognitiven Defizite verursachen signifikante Beeinträchtigungen der sozialen und/ oder beruflichen Tätigkeiten und stellen eine deutliche Minderung des früheren Funktionsniveaus dar.

3. Charakteristischer Verlauf: schleichender Beginn und kontinuierliche kognitive Verschlechterung.
4. Kognitive Defizite sind nicht verursacht durch:
 - andere Erkrankungen des ZNS, die fortschreitende Defizite des Gedächtnisses und der Kognition verursachen,
 - systemische Erkrankungen, die zu einer Demenz führen können,
 - substanzinduzierte Erkrankungen.
5. Die genannten Defizite treten nicht im Rahmen eines Delirs auf.
6. Die Beeinträchtigungen werden nicht durch andere Störungen erklärt (Achse I).

Die Kriterien des ICD-10 sind den Kriterien des DSM-IV sehr ähnlich, sie sind jedoch bezüglich der kognitiven Defizite weniger klar formuliert. Der ICD-10 Kriteriensatz beinhaltet das Kriterium einer Abnahme des Gedächtnisses, welche objektiv verifiziert werden kann sowie die Abnahme weiterer kognitiver Fähigkeiten. Auch hier zählt der schleichende Beginn mit einer fortschreitenden Verschlechterung zu den zu erfüllenden Kriterien. Die Ausschlusskriterien des DSM-IV und des ICD-10 sind vergleichbar. Ebenso unterscheiden beide Diagnosesysteme zwischen einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit frühem und mit spätem Beginn (Erkrankungsbeginn vor dem 65. Lebensjahr bzw. nach dem 65. Lebensjahr).

2.4.2 Der NINCDS-ADRDA-Kriteriensatz

Der NINCDS-ADRDA-Kriteriensatz ist sehr umfassend und präzise formuliert und zeigt in neuropathologischen Validierungsstudien eine hohe Sensitivität und eine moderate Spezifität (Kukull et al., 1990). Die Validität der klinischen Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ anhand der NINCDS-ADRDA-Kriterien liegt laut Rasmussen et al. (1996) zwischen 80 und 90%.

Die Diagnosekriterien sind weitgehend kompatibel mit den Kriterien des ICD-10 und DSM-IV, unterscheiden jedoch zusätzlich nach dem Grad der diagnostischen Sicherheit zwischen einer möglichen, einer wahrscheinlichen und einer definitiven Demenz vom Alzheimer-Typ, wobei die wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ den Kriterien des DSM IV und ICD 10 entspricht, und eine definitive Diagnose erst post-mortem durch den Nachweis

eines für eine Demenz vom Alzheimer-Typ typischen histopathologischen Befundes des Gehirns gestellt werden kann.

Im Folgenden sollen die NINCDS-ADRDA-Kriterien in verkürzter Form dargestellt werden:

Klinische Diagnosekriterien einer wahrscheinlichen Demenz vom Alzheimer-Typ:

- a) durch klinische Untersuchung diagnostizierte Demenz, gestützt durch den Mini-Mental-Status-Test (MMST, Folstein et al., 1975) oder ähnliche Verfahren und bestätigt durch neuropsychologische Tests.
- b) Defizite in zwei oder mehr kognitiven Bereichen.
- c) Progrediente Verschlechterung von Gedächtnis und anderen kognitiven Funktionen.
- d) Keine vorliegende Bewusstseinstörung.
- e) Erkrankungsalter zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr, am häufigsten nach dem 65. Lebensjahr.
- f) Ausschluss systemischer oder zerebraler Erkrankungen, welche die fortschreitenden Störungen von Gedächtnis und Kognition erklären könnten.
- g) Die Diagnose wird gestützt durch:
 - Progrediente Verschlechterung spezifischer kognitiver Funktionen wie z.B. Sprache (Aphasie), motorische Fähigkeiten (Apraxie) und Wahrnehmung (Agnosie).
 - Beeinträchtigungen der Alltagsaktivitäten und Verhaltensänderungen.
 - Positive Familienanamnese für ähnliche Erkrankungen.
 - Zusatzuntersuchungen (normaler Liquorbefund in den Standarduntersuchungen, normales oder unspezifisch verändertes EEG, Nachweis einer progressiven zerebralen Atrophie in wiederholten CCT-Untersuchungen).
- h) Diagnose ist verträglich mit:
Plateaus im Verlauf, Depression, Schlafstörungen, Inkontinenz, Wahn, Illusionen, Sinnestäuschungen, Katastrophenreaktionen, Störungen des Sexualverhaltens, Gewichtsverlust, im fortgeschrittenen Stadium erhöhter

Muskeltonus, Myoklonus, Gangstörung, Krampfanfälle, altersentsprechender Befund im CT oder MRT.

i) Diagnose wird in Frage gestellt durch:

plötzlichen apoplektischen Beginn, fokale neurologische Befunde wie Hemiparese, Sensibilitätsstörungen, Gesichtsfeldausfälle, Koordinationsstörungen im frühen Stadium, Krampfanfälle oder Gangstörungen zu Beginn oder früh im Krankheitsverlauf.

Klinische Diagnose einer möglichen Demenz vom Alzheimer-Typ:

Kann erfolgen bei:

- a) Feststellbarer Demenz ohne zusätzliche neurologische, psychiatrische oder systemische Erkrankungen, die ihrerseits eine Demenz hervorrufen könnten.
- b) Atypischem Krankheitsbeginn, Erscheinungsbild oder Verlauf.
- c) Vorliegen einer weiteren systemischen oder zerebralen Erkrankung, die jedoch nicht das Bild der Demenz verursacht.
- d) wissenschaftlichen Untersuchungen, wenn ein isoliertes, progredientes schweres kognitives Defizit vorliegt und andere Ursachen nicht identifiziert werden können.

Klinische Diagnosekriterien einer definitiven Demenz vom Alzheimer-Typ:

- a) Erfüllung der oben genannten klinischen Kriterien einer wahrscheinlichen Demenz vom Alzheimer-Typ und zusätzlich ein typisch für die Demenz vom Alzheimer-Typ histopathologischer Befund von Biopsie oder Autopsie des Gehirns.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass alle Diagnosesysteme den Nachweis einer progredienten Verschlechterung der Gedächtnisfunktionen sowie zusätzlich eine Verschlechterung mindestens einer weiteren höheren kognitiven Funktion zur Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ verlangen.

Zum Nachweis der diagnoserelevanten kognitiven Defizite haben sich eine Reihe psychometrischer Testverfahren etabliert, die auch im Rahmen der Studie „Behandlung mit Kupfer bei Patienten mit beginnender Demenz vom

Alzheimer-Typ“ zur diagnostischen Einordnung eingesetzt wurden (siehe Kap. 3.1.4). Das am Häufigsten eingesetzte Screeninginstrument zur Feststellung kognitiver Leistungseinbußen ist der Mini Mental Status Test (MMST, Folstein et al., 1975). Zur genaueren Abklärung kommen Testverfahren wie z.B. die CERAD-Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, Morris et al., 1988) zum Einsatz. Bei der Abgrenzung der AD von anderen Erkrankungen wird zusätzlich zu einer klinischen Diagnose auf technische und laborchemische Zusatzuntersuchungen zurückgegriffen.

Da die Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen über einen altersentsprechenden Grad hinaus bei der klinischen Manifestation der Demenz vom Alzheimer-Typ eine zentrale Rolle spielen, und die Wirksamkeit einer oralen Kupfergabe auch anhand der Entwicklung der kognitiven Symptomatik im Rahmen der Studiendauer überprüft werden soll, werden im Folgenden empirische Befunde zu Veränderungen in verschiedenen kognitiven Bereichen bei einer Demenz vom Alzheimer-Typ dargestellt.

2.5 Kognitive Symptomatik

2.5.1 Gedächtnis

Viele kognitiv mnestiche Funktionen nehmen mit dem Alter ab, wobei sich diese Veränderungen inter- und intraindividuell erheblich unterscheiden können. Die Variabilität hängt unter anderem mit Merkmalen wie Bildung, Beruf, Lebensstil und Gesundheit zusammen.

Allgemein versteht man unter dem Begriff Gedächtnis die Fähigkeit, Informationen aufzunehmen, zu enkodieren, zu modifizieren und wieder abzurufen (Zimbardo, 1995). Die einzelnen Gedächtnisprozesse lassen sich je nach Gedächtnismodell verschieden zuordnen. Weitgehender Konsens besteht innerhalb der Neurowissenschaften in der Annahme, dass das Gedächtnis kein einheitliches System darstellt und, je nach Modell, nach einem inhaltlichen und einem zeitlichen Aspekt in verschiedene Substrukturen gegliedert werden kann.

In neueren Gedächtnismodellen (z.B. Baddeley, 1986; Schacter & Tulving, 1994) wird das Gedächtnis in verschiedene Subsysteme unterteilt. Modelle, die zur Einordnung der Prozesse die Zeitachse heranziehen, unterscheiden je nach

Dauer der Informationsspeicherung zwischen dem sensorischen Gedächtnis, dem Arbeitsgedächtnis (auch Kurzzeitgedächtnis genannt) und dem Langzeitgedächtnis (vgl. Zimbardo, 1995). Im Folgenden werden die einzelnen Gedächtnissysteme näher dargestellt (vgl. zum Folgenden Zimbardo, 1995; Calabrese, 2000).

Das *sensorische Gedächtnis* ist die erste Stufe der meisten Informationsverarbeitungsmodelle. Es bewahrt flüchtige Impressionen sensorischer Reize etwa ein bis zwei Sekunden lang auf.

Das *Arbeitsgedächtnis* stellt einen im Sekundenbereich liegenden Informationsspeicher mit einer begrenzten Kapazität von 7 ± 2 Informationseinheiten (chunks) dar. Es beinhaltet Informationen über das, was wir vor kurzem erfahren haben und ist für das kurzfristige Halten und Manipulieren von Informationen zuständig. Material, welches in das Arbeitsgedächtnis gelangt, wird dort überarbeitet, organisiert und überdacht. Der Prozess der Übertragung von Informationen aus dem Kurzzeitgedächtnis in das Langzeitgedächtnis wird als Konsolidierung bezeichnet.

Das *Langzeitgedächtnis* ist ein dauerhaftes Speichersystem, in dem Informationen über einen Zeitraum von einigen Minuten bis hin zu Dekaden gespeichert werden können. Die Speicherkapazität des Langzeitgedächtnisses ist theoretisch unbegrenzt (Schuri, 2000). Beim Langzeitgedächtnis handelt es sich nicht um eine Entität, sondern um mehrere Speicherleistungen für verschiedene Arten von Information.

Je nach Art der zu speichernden Information werden domänen-spezifisch zwei Teilsysteme des Langzeitgedächtnis unterschieden: das *deklarative* (explizit) und das *prozedurale* (implizit) Gedächtnis (vgl. Calabrese, 2000; Zimbardo, 1995).

Im *deklarativen* Gedächtnis sind Erinnerungen an explizite Informationen gespeichert, die bewusst und willentlich abgerufen werden können. Je nach Art der Information wird eine weitere Unterteilung des deklarativen Gedächtnisses in das episodische und das semantische Teilsystem vorgenommen.

Das episodische Teilsystem umfasst Erinnerungen an persönliche Ereignisse, die in einem räumlich zeitlichen Kontext stehen. In diesem Subsystem sind Erinnerungen daran gespeichert, wann und in welchem Kontext ein Ereignis aufgetreten ist.

Das semantische System beinhaltet die Repräsentation von Wissensinhalten, die von der Person unabhängig sind. Grundlegende Bedeutungen von Wörtern und Begriffen sind hier ohne Berücksichtigung des raumzeitlichen Erfahrungskontextes gespeichert.

Im Gegensatz zum deklarativen Gedächtnis sind im *prozeduralen* Gedächtnis Erinnerungen daran gespeichert, wie Dinge getan werden und wie wahrnehmungsbezogene, motorische und kognitive Fähigkeiten erworben, erhalten und schließlich genutzt werden (Tulving, 1985). Dabei muss keine bewusste Erinnerung an die Lernprozesse vorhanden sein (Calabrese, 2000). Im prozeduralen Gedächtnissystem sind erlernte Fertigkeiten, Verhaltensweisen und die Ergebnisse verschiedener Konditionierungsvorgänge gespeichert (z.B. Gehen, Radfahren).

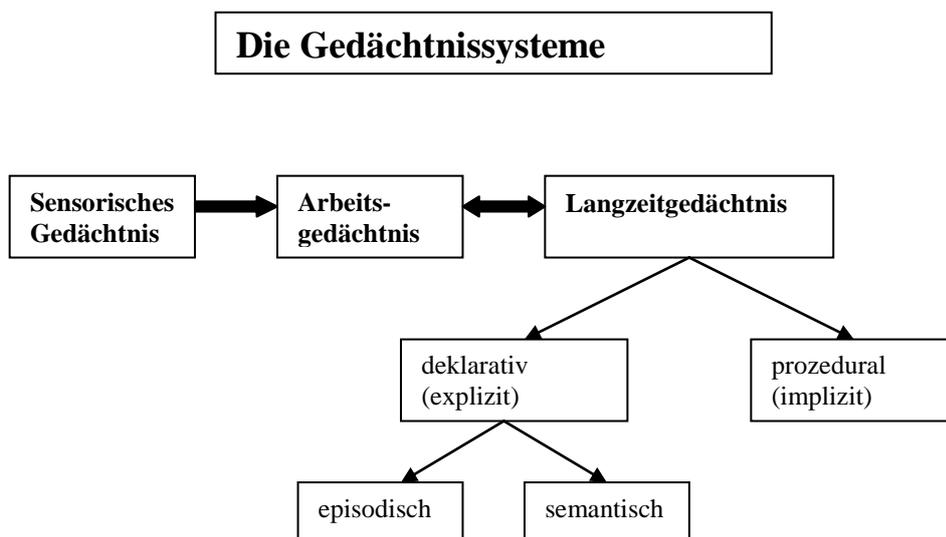


Abbildung 3: Die Gedächtnissysteme

Gedächtnisdefizite stellen bei der Demenz vom Alzheimer-Typ das neuropsychologische Kernsymptom dar (Calabrese, 2000) und sind definitorischer Bestandteil der Diagnosekriterien (vgl. Kap. 2.4). Der Verlauf der Gedächtnisstörungen bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ ist charakterisiert durch einen schleichenden Beginn und eine kontinuierliche Verschlechterung im Verlauf der Erkrankung. Allgemein ergibt sich das charakteristische Muster der kognitiven Störungen bei AD aus der

anatomischen Verteilung des Untergangs der Nervenzellen und den Ausfall der davon betroffenen Hirnareale (Boetsch et al., 2003). Durch die frühe Beteiligung des Hippokampus im Krankheitsverlauf zählen Kurzzeitgedächtnisstörungen zu den ersten auftretenden Symptomen (Welsh et al., 1991).

Laut Calabrese (2000) zeigen sich die Gedächtnisstörungen vor allem in der *deklarativen* Domäne des Gedächtnissystems, so dass die Fähigkeit explizite Informationen bewusst und willentlich abzurufen auf verschiedenen Verarbeitungsebenen gestört ist. Die Fähigkeit, neue Informationen zu enkodieren und zu verarbeiten, ist bereits früh im Krankheitsverlauf gestört (Calabrese, 2000). Diese Leistung des Arbeitsgedächtnisses kann anhand verschiedener Aufgaben, wie zum Beispiel dem freien Wiederholen zuvor gehörter Information, dem Nachsprechen kurzer Wort- und Zahlenreihen (z.B. freie Reproduktion von Wörtern, ADAS-cog ⁽¹⁾; Satznachsprechen im MMST ⁽²⁾), dem Wiedererkennen von Bildern oder der Wiedergabe zuvor gehörter Geschichten (z.B. Textreproduktion, WMS-R ⁽³⁾, Untertest logisches Gedächtnis) geprüft werden.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es zudem zu Störungen des Langzeitgedächtnisses, wobei auch hier die deklarative Domäne bereits früh im Krankheitsverlauf beeinträchtigt ist. Betroffen sind sowohl das episodische als auch das semantische Gedächtnis. Allgemein folgt der Gedächtnisabbau dem so genannten Ribot'schen Gesetz, zuletzt erworbene Informationen werden zuerst wieder vergessen (Calabrese, 2000). Die Patienten sind schon in frühen Erkrankungsstadien nur schwer in der Lage sich an neue, kürzlich gelernte Informationen zu erinnern, während die Erinnerungen aus dem eigenen Kindes und Jugendalter lange erhalten bleiben. Dies zeigt, dass Altgedächtnisleistungen, die Erinnerungen an die persönliche Biographie beinhalten, relativ lange erhalten bleiben, während Altgedächtnisleistungen die nicht personengebundene, semantische Informationen beinhalten, im Verlauf der Erkrankung graduell abnehmen (Greene & Hodges, 1996).

Besonders deutlich zeigen sich bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ Beeinträchtigungen der mittel- und längerfristigen Behaltensleistungen (vgl. Calabrese, 2000). In neuropsychologischen Tests zur Überprüfung der Leistung des episodischen Gedächtnisses (z.B. Lernen und

Wiedergabe einer Wortliste oder einer Figurenabfolge; Reproduktion von Wörtern und Wort- Wiedererkennen in der ADAS-cog (1)) zeigen sich im Vergleich mit nicht-dementen Kontrollpersonen bereits früh im Krankheitsverlauf schlechtere Leistungen bei verbalem und bei non verbalem Material.

Im Bereich des semantischen Gedächtnisses sind ebenfalls schon früh im Krankheitsverlauf Defizite zu beobachten. Diese Defizite treten meist durch Wortfindungsstörungen zu Tage. Eine Leistungsabnahme im Bereich des semantischen Gedächtnisses kann z.B. anhand von Aufgaben zur verbalen Flüssigkeit (z.B. verbale Flüssigkeit, Cerad-Testbatterie (4)), dem Generieren von Wortdefinitionen und durch Aufgaben zum Benennen von Gegenständen (z.B. Benennen von Fingern und Gegenständen, ADAS-cog (1)) überprüft werden (Weber & Lehrner, 1997). Besonders auffällig sind die Defizite beim Benennen, wobei vor allem sprachliche Fehler, selten perzeptuelle Fehler gemacht werden (Martin & Fedio, 1983). Die Defizite zeigen sich stärker, wenn seltenere Gegenstände, die nicht zum täglichen Gebrauch zählen, benannt werden sollen als bei Alltagsgegenständen. Bei Aufgaben zur verbalen Flüssigkeit (z.B. möglichst viele Tiere innerhalb einer Minute nennen) produzieren Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ weniger Wörter als Gesunde.

Im Gegensatz zum progredienten Verlust deklarativer Gedächtnisleistungen bleiben *prozedurale* Gedächtnisleistungen auch in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung relativ gut erhalten (Calabrese, 2000). Es hat sich gezeigt, dass die Fähigkeit des prozeduralen Lernens relativ lange im Krankheitsverlauf erhalten bleibt, ebenso können neu erworbene Fähigkeiten über einen längeren Zeitraum behalten werden (Deweert et al., 1994).

(1) ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale, kognitiver Untertest; Mohs et al., 1983)

(2) MMST (Mini Mental Status Test; Folstein et al., 1975)

(3) WMS-R (Wechsler Memory Scale revised, Untertest Logisches Gedächtnis Textreproduktion 1 und verzögerte Textreproduktion 2, Härting et al., 2000)

(4) Cerad (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, Morris et al., 1988)

2.5.2 Aufmerksamkeit

Aufmerksamkeit ist ein komplexes kognitives System und eine wesentliche Voraussetzung für eine Reihe kognitiver Leistungen (Kessler & Kalbe, 2000). Allgemein bezieht sich das Konstrukt auf die bewusste und selektive

Verarbeitung eintreffender Informationen. Aufmerksamkeit setzt sich aus verschiedenen Subsystemen zusammen, die jeweils einzelne Teilleistungen ermöglichen. Es existiert eine Vielzahl an Aufmerksamkeitskonzepten (z.B. Baddeley, 1986; Posner & Peterson, 1990). Die meisten Modelle unterteilen Aufmerksamkeit in die Bereiche *Aktiviertheit*, *Daueraufmerksamkeit*, *selektive Aufmerksamkeit* und *geteilte Aufmerksamkeit* (vgl. Calabrese, 2000).

Der Bereich *Aktiviertheit* (alertness) umfasst die allgemeine Reaktionsbereitschaft und die Aufmerksamkeitsintensität. Unterschieden wird hierbei die tonische alertness (allgemeine Aufmerksamkeitsaktivierung) und die phasische alertness (kurzfristige Aufmerksamkeitsaktivierung) (vgl. Calabrese, 2000).

Der Bereich *Daueraufmerksamkeit* umfasst die willentliche und bewusste Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit über einen bestimmten Zeitraum hinweg bei hoher Reizfrequenz und die Konzentration auf eine bestimmte Aufgabe (Sturm & Zimmermann, 2000). Unter Vigilanz versteht man die Fähigkeit der langfristigen Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit bei niedriger Reizfrequenz (Calabrese, 2000). Es existieren wenige Untersuchungen zu Beeinträchtigungen der Daueraufmerksamkeit bei AD, laut Weber & Lehrner (1997) wurden in Aufgaben zur Überprüfung der Vigilanz bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ Leistungseinbußen festgestellt.

Die *selektive Aufmerksamkeit* umfasst die Fähigkeit, auf relevante Reize rasch und richtig zu reagieren, bei gleichzeitiger Unterdrückung von Störreizen. Selektive Aufmerksamkeit beinhaltet somit die Fähigkeit, aus einer Fülle von Informationen die relevante Information zu erkennen, und irrelevante Reize herauszufiltern und zu unterdrücken (Sturm & Zimmermann, 2000). Die selektiven Aufmerksamkeitsprozesse scheinen bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ schon früh im Krankheitsverlauf beeinträchtigt zu sein. In verschiedenen Studien konnte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine erhöhte Fehlerrate der AD-Patienten bei der örtlichen Verschiebung der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit festgestellt werden (Parasuraman et al., 1992).

Geteilte Aufmerksamkeit ist die Fähigkeit, verschiedene Reize simultan zu beachten. Geteilte Aufmerksamkeitsfunktionen sind immer dann von

Bedeutung, wenn gleichzeitig mehrere Informationen beachtet werden müssen. Zur Erfassung der geteilten Aufmerksamkeit können so genannte Dual-Task-Aufgaben (z.B. Trail-Making-Test B ⁽¹⁾) eingesetzt werden, bei denen gleichzeitig zwei verschiedene Aufgaben durchgeführt werden sollen. Es zeigten sich keine Leistungsunterschiede zwischen AD-Patienten und der Kontrollgruppe in der Einzelbearbeitung beider Aufgaben, bei der gleichzeitigen Bearbeitung beider Aufgaben zeigte sich eine deutliche Leistungsabnahme der AD-Patienten im Vergleich zu nicht-dementen Kontrollpersonen (Perry & Hodges, 1999).

(1) TMT (Trail Making Test A und B; Reitan, 1958)

2.5.3 Sprache

Sprachliche Fähigkeiten sind unterteilbar in zwei Teilleistungen: die Sprachproduktion und das Sprachverständnis. Im höheren Lebensalter beeinträchtigen häufig Hör- und Sehverluste das Lesen und Schreiben sowie die verbale Kommunikation. Neben diesen Störungen können auch sprachsystematisch zentral bedingte Störungen auftreten (Kessler & Kalbe, 2000).

Die Fähigkeit, laut zu lesen, bleibt bei Patienten mit einer AD relativ lange gut erhalten (Romero, 1997). Ebenso gehört das Nachsprechen vorgegebener Sätze (z.B. Satz nachsprechen, MMST ⁽¹⁾) insgesamt zu den sprachlichen Fähigkeiten, die im Krankheitsverlauf lange erhalten bleiben (Calabrese, 2000). Diese funktionalen Sprachbereiche führen oft dazu, dass in frühen Stadien der Erkrankung Sprachstörungen schwer identifizierbar sind, da die Patienten meist einen intakten Sprechfluss und intakte Artikulation zeigen, und somit klinisch lange Zeit keine offensichtlichen Symptome zeigen (Calabrese, 2000).

Zu den sprachlichen Fähigkeiten, die schon in einem frühen Erkrankungsstadium beeinträchtigt sind zählen Leistungen im Bereich der Semantik. Die Leistungseinbußen im Bereich der Semantik äußern sich in Störungen der Wortwahl und in Wortfindungsstörungen. Erfasst werden diese Bereiche mit Aufgaben zur verbalen Flüssigkeit (z.B. Verbale Flüssigkeit, Cerad-Testbatterie ⁽²⁾) sowie anhand von Aufgaben zur Benennung von Gegenständen (z.B. Benennen von Gegenständen, ADAS-cog ⁽³⁾). In Aufgaben

zur verbalen Flüssigkeit zeigt sich bei Patienten mit AD eine reduzierte Wortproduktion unter thematisch vorgegebenen Suchbedingungen (z.B. Kategorie Tiere), welche den erschwerten Zugang zum semantischen Lexikon verdeutlicht (Calabrese, 2000). Im mittleren Stadium der AD zeigen sich Wortverwechslungen, eine weitschweifige Sprache sowie ein grammatikalisch fehlerhafter und oft unvollständiger Satzbau (Boetsch et al., 2003).

(1) MMST (Mini Mental Status Test; Folstein et al., 1975)

(2) Cerad (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, Morris et al., 1988)

(3) ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale, kognitiver Untertest; Mohs et al., 1983)

2.5.4 Orientierung

Orientierung lässt sich in die Bereiche *situative, örtliche, zeitliche* und *Orientierung zur eigenen Person* unterteilen.

Die meist aus den Gedächtnisstörungen resultierenden Störungen der Orientierung können schon im frühen bis mittleren Erkrankungsstadium auftreten (Kurz, 1997). Orientierungsstörungen können z.B mit den Fragen zur Orientierung in der ADAS-cog (1) und dem MMST (2) überprüft werden.

Zu Beginn der Erkrankung zeigen sich die Orientierungsstörungen vorwiegend in neuen, dem Patienten nicht vertrauten Umgebungen. Erst im weiteren Verlauf der Erkrankung treten gravierendere Orientierungsstörungen auf, die nun auch in einer dem Patienten vertrauten Umgebung zu Tage treten können. Im weiteren Verlauf der Erkrankung sind die Patienten meist örtlich, zeitlich sowie situativ nicht mehr orientiert. Sie wissen nicht, wo sie sich befinden, leben oft in der Vergangenheit, ohne zu erinnern, welches Jahr gerade ist und sind schließlich oftmals auch nicht mehr zur eigenen Person orientiert.

(1) ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale, kognitiver Untertest; Mohs et al., 1983)

(2) MMST (Mini Mental Status Test; Folstein et al., 1975)

2.5.5 Räumlich konstruktive Leistungen

Primäre visuelle Funktionen wie zum Beispiel die Sehschärfe sind bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen nicht stärker beeinträchtigt (Weber & Lehrner, 1997). Überprüfbar sind räumlich-konstruktive Leistungen zum Beispiel durch das Abzeichnen von zwei oder drei-dimensionalen Figuren (z.B. Abzeichnen von Figuren MMST (1); ADAS-cog (2)) wobei die auftretenden Leistungseinbußen bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ umso gravierender sind, je komplexer die vorgegebene Figur ist (Kurz, 1997). Ebenso zeigen Patienten

mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ häufig das so genannte „closing-in“ Phänomen, indem sie in die Vorlage hinein zeichnen statt eine neue Figur unter der Vorlage zu zeichnen (vgl. Calabrese, 2000).

Die Prüfung der visuokonstruktiven Leistungen in der neuropsychologischen Demenzdiagnostik ist von besonderer Bedeutung, da eine Leistungsminderung in diesem Bereich oftmals mit Orientierungsstörungen im Raum verbunden ist und zu Problemen in der Alltagspraxis führen kann (Henderson et al., 1989).

(1) MMST (Mini Mental Status Test; Folstein et al., 1975)

(2) ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale, kognitiver Untertest; Mohs et al., 1983)

2.5.6 Exekutive Funktionen

Unter dem Begriff exekutive Funktionen werden verschiedenartige mentale Prozesse höherer Ordnung zusammengefasst, die es einem Individuum ermöglichen, sein Verhalten unter Berücksichtigung der Umweltbedingungen zu steuern.

Dieses planmäßige, zielgerichtete Handeln umfasst Funktionen wie Antizipation, Planung, Handlungsinitiierung, kognitive Flexibilität/Umstellungsfähigkeit, Koordinierung von Informationen/ Prozessen, Sequenzierung und Zielüberwachung (Matthes von Cramon & von Cramon, 2000). Diese Funktionen sind immer dann von Bedeutung, wenn Handlungen geplant werden oder Ziele über mehrere Schritte verfolgt werden (Matthes von Cramon & von Cramon, 2000). Exekutive Funktionen sind auch an der Verteilung der Aufmerksamkeitsressourcen (Matthes von Cramon & von Cramon, 2000) sowie an inhibitorischen Mechanismen (handlungsrelevante Information wird fokussiert und der Situation unangemessene Reaktionen werden gehemmt) beteiligt. Die exekutiven Funktionen dienen im Kern der Verhaltensoptimierung (Matthes von Cramon & von Cramon, 2000).

Bereits in einem frühen Krankheitsstadium zeigen sich bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ Defizite im Bereich der exekutiven Funktionen, die sich im Trail-Making Test (Reitan, 1958) sowie in Aufgaben zur verbalen Flüssigkeit zeigen (z.B. verbale Flüssigkeit, Cerad-Testbatterie (1)). Im Alltag äußern sich die Defizite in den exekutiven Funktionen darin, dass die Planung selbst alltäglicher Handlungsabläufe, wie zum Beispiel die Zubereitung einer Mahlzeit, Planen des Tagesablaufes, das Aussuchen der Kleidung, Einkaufen usw. bereits früh im Krankheitsverlauf erschwert ist (Perry & Hodges, 1999).

Die Durchführung einer vorgegebenen Handlungsabfolge lässt sich z.B anhand der Teilaufgabe Befolgen von Anweisungen in der ADAS-cog. (2) oder durch die Ausführung der Handlungsanweisung im MMST (3) überprüfen.

(1) Cerad (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, Morris et al., 1988)

(2) ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale, kognitiver Untertest; Mohs et al., 1983)

(3) MMST (Mini Mental Status Test; Folstein et al., 1975)

2.5.7 Apraxie

Apraktische Störungen treten meist erst dann auf, wenn bereits Störungen in anderen kognitiven Bereichen vorliegen (Weber & Lehrner, 1997). Man unterscheidet zwischen einer *ideomotorischen Apraxie* (Versagen beim Nachahmen von vorgeführten Bewegungen, Ausführen von Anforderungen) und einer *ideatorischen Apraxie* (eine sinnvolle Handlungssequenz kann nicht mehr ausgeführt werden). Bei etwa einem Drittel der Patienten treten apraktische Störungen früh im Krankheitsverlauf auf, bei der Hälfte der Patienten im mittleren Erkrankungsstadium und im späten Stadium sind fast alle Patienten betroffen (Edwards et al., 1991). Die apraktischen Störungen zeigen sich als Störung der Planung und Ausführung von Handlungs- und Bewegungsabläufen trotz intakter sensorischer und motorischer Funktionen. Im Alltag äußern sie sich oft darin, dass einfache Handlungsabläufe wie Kaffee kochen, Mahlzeiten zubereiten, das Anziehen der Kleidung, der Gebrauch von Werkzeug usw. nicht mehr möglich sind (Kurz, 1997). Die apraktischen Störungen können durch Fremdbeurteilungsverfahren wie z.B dem Bayer Activities of Daily Living (B-ADL, Hindmarch et al., 1993) sowie durch das Ausführen einer Handlungsanweisung (z.B. im MMST (1)) erfasst werden.

(1) MMST (Mini Mental Status Test; Folstein et al., 1975)

2.5.8 Kognitive Störungen im Krankheitsverlauf

Die in der *Prädemenzphase* (vgl. zum Folgenden Kurz, 2002) auftretenden Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen entsprechen häufig einer leichtgradigen kognitiven Beeinträchtigung. In dieser Phase ist vor allem die Fähigkeit, neue Information aufzunehmen und zu speichern, beeinträchtigt. Zusätzlich besteht bereits in dieser Phase eine bei komplexen Aufgaben auftretende Einschränkung der Denkvorgänge sowie eine verminderte

Wortflüssigkeit, die auf einen erschwerten Zugang zum semantischen Speicher hinweist (vgl. Kurz, 2002).

Im *frühen Demenzstadium* treten die kognitiven Symptome regelmäßig auf. Gedächtnisstörungen zeigen sich darin, dass zunehmend Namen, Gesprächsinhalte oder Termine vergessen werden. Die kognitiven Leistungseinbußen schlagen sich auch in einer verminderten Fähigkeit zur Alltagsbewältigung nieder (Kurz, 2002). Neben den Gedächtnisstörungen nehmen auch die Störungen der exekutiven Funktionen zu, so dass komplexe Aufgaben schwerer bewältigt werden können, und es zu Einschränkungen in der Planung und Ausführung verschiedener Tätigkeiten kommt. Sprachstörungen äußern sich in diesem Stadium in Unsicherheiten beim Benennen von Gegenständen (Chobor & Brown, 1990) und im Generieren von Wortfamilien (vgl. Kurz, 2002). Es kommt häufig zum Gebrauch von Umschreibungen und der Wortschatz verringert sich. Die räumliche Orientierungsleistung ist in diesem Stadium nicht bei allen Patienten beeinträchtigt, Apraxien zeigen sich oftmals beim Treppensteigen oder bei komplexeren Handlungsabläufen, wie zum Beispiel beim Auto fahren.

Im *mittleren Demenzstadium* ist neben dem Kurzzeitgedächtnis häufig auch das Langzeitgedächtnis betroffen. Neue Informationen können zunehmend schlechter gespeichert werden und Erinnerungen aus den letzten Jahren sind schwerer abrufbar als länger zurückliegende Ereignisse (Morris, 1994). Dies führt zu einem „Leben in der Vergangenheit“ (Kurz, 2002). In diesem Stadium zeigen sich die Leistungseinbußen im Bereich der exekutiven Funktionen immer deutlicher; Planen, Organisieren und das logische Schließen werden nahezu unmöglich. Die zunehmenden Einschränkungen im Bereich der exekutiven Funktionen führen zu Problemen in der Alltagsbewältigung, so dass die Patienten in ihrer Selbstständigkeit stark eingeschränkt sind. Sprachstörungen äußern sich in diesem Stadium in zunehmend auftretenden Wortfindungsstörungen, im Gebrauch von Umschreibungen, im Auftreten von Wiederholungen sowie im Auftreten von Paraphasien (Kurz, 2002). Im Schriftbild zeigen sich orthographische Fehler und Auslassungen (Neils et al., 1989). Ideatorische Apraxien zeigen sich in diesem Stadium in der abnehmenden Fähigkeit zur Organisation von Handlungssequenzen. Dies führt im Alltag zu vielfältigen Einschränkungen, zum Beispiel beim Ankleiden und

Essen. Im weiteren Verlauf kommen ideomotorische Apraxien hinzu, so dass die Organisation von einzelnen Bewegungen in Mitleidenschaft gezogen ist (Kurz, 2002). Orientierungsstörungen zeigen sich in diesem Stadium darin, dass die Patienten Schwierigkeiten haben, sich in neuen Umgebungen zurecht zu finden, später weiten sich die Orientierungsstörungen auch auf bekannte Umgebungen aus.

Im *späten Demenzstadium* kommt es zu einer weiteren Verschlechterung der Gedächtnisleistungen, so dass auch verstärkt das Altgedächtnis betroffen ist. Das „Leben in der Vergangenheit“ (Kurz, 2002) nimmt zu, und es kommt in Untersuchungssituationen zu vermehrten Wiederholungen bereits erzählter Sequenzen. Bei vielen Erkrankten ist die Sprachproduktion sehr stark eingeschränkt und reduziert sich auf einfache Wörter oder Sätze. Das Sprachverständnis kann eingeschränkt oder gar ganz aufgehoben sein (Bayles et al., 1992). Trotz der scheinbaren „Abwesenheit“ der Patienten können punktuell Fehlleistungen von ihnen wahrgenommen werden (Kurz, 2002).

2.6 Neuropsychiatrische Symptome und ihr Verlauf bei AD

2.6.1 Neuropsychiatrische Symptome

Neben den oben genannten Störungen der kognitiven Funktionen, denen bei der Diagnose und Therapie der AD eine vorrangige Stellung zukommt, treten bei an Alzheimer erkrankten Patienten häufig auch nicht-kognitive Symptome auf.

Diese nicht-kognitiven psychopathologischen Veränderungen gehören oftmals zu den Faktoren, durch welche Familienangehörige und pflegende Personen stark belastet sind. Sie bedeuten eine zusätzliche Beeinträchtigung der Alltagsbewältigung der Patienten und sind häufig ausschlaggebend dafür, dass Patienten nicht weiter zu Hause versorgt werden können (Haupt & Kurz, 1993).

In den Forschungskriterien des ICD-10 werden auch nicht-kognitive Symptome wie emotionale Labilität, Reizbarkeit, Apathie und Störungen des Sozialverhaltens erwähnt, jedoch ohne Auflistung diagnoserelevanter nicht-kognitiver Items in den klinischen Diagnosekriterien (WHO, 1993).

Studien zur Prävalenz der neuropsychiatrischen Symptome kommen je nach Methode zu unterschiedlichen Ergebnissen. Zwischen 70 und 90% der dementen Patienten leiden neben den kognitiven Symptomen ebenfalls an verschiedenen neuropsychiatrischen Symptomen (Steinberg et al., 2003). So zeigen die Ergebnisse der Cache County Studie (Lyketsos et al., 2000), dass bei 61% der untersuchten Demenzpatienten eines oder mehrere der folgenden neuropsychiatrischen Symptome vorlagen: Apathie mit 27% am häufigsten, gefolgt von Depression (24%), Aggressivität (24%), Irritabilität (20%), Wahnvorstellungen (19%), Angst (17%), motorischen Verhaltensauffälligkeiten (14%), Halluzinationen (14%), Enthemmung (9%) und Euphorie (1%).

Haupt et al. (1992) kommen zu dem Ergebnis, dass bereits zu Beginn der AD eine Vielzahl psychischer Störungen wie Apathie (81%), Unruhezustände (69%), Affektlabilität (63%), aggressives Verhalten (37%) und Depressivität (25%) auftreten.

Es existieren verschiedene Ansätze der Klassifikation der vielfältigen neuropsychiatrischen Symptome. In einer faktorenanalytischen Untersuchung des Neuropsychiatrischen Inventars (NPI; Cummings et al., 1994) von Aalten et al. (2003) konnten drei Faktoren bestimmt werden: die Dimension „Hyperaktivität“, (Agitiertheit, Euphorie, Irritabilität, Enthemmung und ungewöhnliches motorisches Verhalten), die Dimension „Stimmung/Apathie“ (Depression, Apathie, Schlafstörungen und ungewöhnliches Essverhalten) und die dritte Dimension „Psychose“ (Wahnvorstellungen, Halluzinationen und Angst).

Im Folgenden werden die einzelnen neuropsychiatrischen Symptome näher dargestellt.

2.6.1.1 Psychotische Phänomene

Die bei Demenzerkrankungen auftretenden psychotischen Phänomene lassen sich phänomenologisch in illusionäre Verkennungen, paranoide Wahnvorstellungen und Halluzinationen unterteilen (Schröder, 2000). Laut Schröder (2000) liegt die mittlere Prävalenzrate psychotischer Phänomene bei ca. 30%. Die Forschungsergebnisse bezüglich des Zeitpunktes des Auftretens der psychotischen Phänomene im Krankheitsverlauf sind unterschiedlich. Laut

Ballard et al. (1991) findet sich die höchste Prävalenz psychotischer Phänomene bei mittelschwerer AD. Schröder (1999) stellt in seiner Studie fest, dass psychotische Phänomene mit höherem Schweregrad der Erkrankung kontinuierlich zunehmen. Das Auftreten psychotischer Phänomene wird als ungünstiger Verlaufsprädiktor angesehen, da psychotische Phänomene ein schnelleres Fortschreiten des kognitiven und allgemeinen Kompetenzverlustes vorhersagen (Jeste et al., 1992). Wobrock et al. (2003) beschreiben in ihrer Studie, dass Halluzinationen sich als relativ unabhängige psychopathologische Phänomene darstellten.

2.6.1.2 *Depressive Symptome*

Im Vorfeld einer Demenz treten gehäuft depressive Symptome auf (Haupt, 1997), länger anhaltende und ausgeprägte depressive Verstimmungen, welche die diagnostischen Kriterien einer Major Depression nach ICD-10 erfüllen, sind bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ hingegen eher selten (etwa 15%) (Haupt, 1997). Die im Verlauf einer dementiellen Erkrankung am häufigsten auftretenden depressiven Verstimmungen sind von kurzer Dauer und entsprechen am ehesten dem Bild einer reaktiven Depression oder einer Anpassungsstörung (Haupt, 1997). Die depressiven Verstimmungszustände zu Beginn einer AD lassen sich eventuell durch den zunehmenden Kompetenzverlust der Patienten erklären. Die Progredienz der kognitiven Störungen bedingt, dass die Patienten Schwierigkeiten in der Bewältigung ihrer Alltagsaufgaben erfahren und oftmals überfordert sind.

Bezieht man depressive Verstimmungen in die Untersuchungen mit ein, so ergibt sich in Querschnittsuntersuchungen zur Prävalenz depressiver Symptome bei Demenzen ein sehr uneinheitliches Bild. Die Prävalenzraten reichen von 0-87% (Merriam et al., 1988; Allen et al., 1997). Im Mittel sind bei etwa 40% der Alzheimer-Patienten depressive Symptome zu finden (Haupt et al., 1995). Bei depressiven Episoden, welche die Kriterien einer Major Depression erfüllen, liegen die mittleren Prävalenzraten zwischen 10-30% (Devenand et al., 1997). In Untersuchungen, in denen Fremdbeurteilungsinstrumente zur Erfassung der depressiven Symptomatik zum Einsatz kamen, ergaben sich höhere Prävalenzraten als in Studien ohne Miteinbeziehung der Angehörigen. Bei einer Beurteilung der depressiven

Symptomatik durch Experten ergab sich bei Burns et al. (1990) eine Prävalenzrate von 24%; unter Einbeziehung des Urteils der Angehörigen eine Prävalenzrate von 43%.

Inkonsistente Ergebnisse zeigen sich ebenfalls bei Studien zur Phänomenologie der Depression bei Demenzen (Stoppe, 2000). Ein Problem besteht darin, dass eine Vielzahl der Symptome sowohl einem depressiven Syndrom als auch dem Demenzsyndrom zugeordnet werden kann (Stoppe, 2000), so dass eine klare Zuordnung der Symptome erschwert ist. Bisherigen Untersuchungen zu Folge haben depressive Störungen bei einer AD keine Auswirkungen auf die Geschwindigkeit der Progression kognitiver Störungen (Burns et al., 1990).

2.6.1.3 Antriebsstörungen und Aggressivität

Antriebsstörungen bei dementiellen Erkrankungen sind ein sehr häufiges Phänomen (Haupt, 1997). Dabei reichen die Störungen von einem gesteigerten Antrieb bis hin zur Apathie. Im NPI (Cummings et al., 1994) werden die Antriebsstörungen in den Kategorien Apathie und Agitiertheit/ Unruhe erfasst. Unter Verwendung des NPI (Cummings et al., 1994) zeigen die Ergebnisse der Cache County Studie (Lyketsos et al., 2000), dass Apathie die am häufigsten vorkommende Antriebsstörung bei Demenzpatienten ist. Laut Haupt et al. (1992) weisen sogar 81% der Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ apathische Symptome und etwa 61% der Patienten Unruhezustände auf. Trotz der hohen Prävalenzraten apathischer Symptome existieren wenige wissenschaftliche Arbeiten zur Apathie bei AD (Schröder, 2000).

Motorische Unruhezustände wie z.B. zielloses Umherlaufen, unentwegtes Auf- und Abgehen treten laut Haupt (1997) bei etwa 50-60% der Alzheimerpatienten auf. Eng verknüpft mit dem Auftreten motorischer Unruhezustände ist das Auftreten von aggressiven Verhaltensweisen (Koss et al., 1997). Auch Wobrock et al. (2003) stellen fest, dass aggressive Verhaltensstörungen häufig im Zusammenhang mit affektiven Störungen auftreten. Motorische Unruhezustände und aggressive Verhaltensweisen führen oftmals dazu, dass die Patienten nicht mehr im häuslichen Umfeld versorgt werden können. Verlaufsuntersuchungen zeigen, dass die motorischen Unruhezustände mit fortschreitendem Schweregrad zunehmen (Devenand et al., 1997). Laut Teri et al. (1988) stehen sowohl motorische Unruhezustände

als auch aggressive Verhaltensweisen mit dem Schweregrad der kognitiven Leistungseinbußen in Zusammenhang.

2.6.1.4 Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus

Schlafstörungen treten laut Reisberg et al. (1987) bei bis zu 40% der Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ auf. Der Schlaf-Wachrhythmus wird vorwiegend durch „endogene Zeitgeber“ (Staedt, 2003) reguliert und wird zudem durch die Umwelt beeinflusst. Bei Alzheimerpatienten besteht eine höhere Variabilität im Ruhe/Aktivitätszyklus als bei Kontrollpersonen (Witting et al., 1990).

Das so genannte Sun-Downing Phänomen zählt zu den Antriebsstörungen und gehört zu den Störungen des zirkadianen Rhythmus bei einer AD. Per definitionem handelt es sich bei diesem Phänomen um Verwirrheitszustände, die in der Dämmerung auftreten (vgl. Staedt, 2003). Das Sun-Downing Phänomen führt zu einer erheblichen Belastung der pflegenden Angehörigen. Laut Bliwise et al. (1992) tritt dieses Phänomen bei etwa 28% der Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ auf, ist abhängig vom Erkrankungsstadium und stellt einen negativen Prädiktor (rascherer Abbau der kognitiven Funktionen) dar. Laut Wenzel & Schröder (1998) stellt das Sun-Downing Phänomen sogar ein Spezifikum der AD dar.

2.6.2 Verlauf der neuropsychiatrischen Symptome

In der *Prädemenzphase* können depressive Verstimmungen, welche oftmals mit sozialem Rückzug einhergehen, schon Jahre vor dem Auftreten der ersten kognitiven Symptome bestehen. Im Vorfeld der AD kann es ebenso zu einem passiven, submissiven Verhaltensstil kommen (Bauer et al., 1995).

Im *frühen Demenzstadium* stehen meist leichtgradige depressive Verstimmungen im Vordergrund (Burns et al., 1990), die selten die Ausprägung einer depressiven Episode erreichen (Kurz, 2002). Diese depressiven Verstimmungen können durch die zunehmenden Leistungseinbußen der Patienten verursacht sein, möglicherweise tragen jedoch auch Nervenzellverluste im serotonergen und noradrenergen Hirnstammkern zur Entstehung der depressiven Symptomatik bei (Zubenko et al., 1989).

Im *mittleren Demenzstadium* ist das häufigste Krankheitssymptom im Bereich von Antrieb und Affekt eine ziellose Unruhe. Besonders häufig treten in diesem Krankheitsabschnitt auch Symptome wie Aggressivität und Wutanfälle auf (Kurz, 2002). Die Patienten nehmen sich als zunehmend unselbstständiger wahr, nehmen immer öfter Fehlleistungen bei sich wahr und reagieren darauf oft unangemessen emotional. Die genannten Symptome können ein Hinweis auf einen progredienten Verlust der Emotionskontrolle sein (Kurz, 2002).

Bei etwa 20-30% der Patienten treten in diesem Krankheitsstadium wahnhaftes Phänomene und illusionäre Verkennungen auf (Reisberg, 1983). Häufig gehen die Wahnvorstellungen mit der ständig abnehmenden Gedächtnisleistung der Patienten einher. So kann zum Beispiel behauptet werden, es sei jemand in die Wohnung eingebrochen und habe Geld oder sonstige Wertgegenstände entwendet, weil dem Patienten nicht mehr erinnerlich ist, an welchem Ort er diese Gegenstände aufbewahrt hat. So sind diese wirklichkeitsfernen Überzeugungen nur selten psychotische Symptome und gehen meist mit der eingeschränkten Gedächtnisleistung und Denkfähigkeit einher (Kurz, 2002).

Im *späten Demenzstadium* stehen oft Unruhe und Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus im Vordergrund der neuropsychiatrischen Symptome (Kurz, 2002). Manche Patienten laufen nachts umher, bekleiden sich und sind häufig zeitlich und örtlich nicht orientiert.

Bei einigen Patienten ist jedoch auch eine völlige Apathie zu beobachten (Kurz, 2002). So sind manche Patienten im späten Demenzstadium oftmals gleichgültig gegenüber Familie, Bekannten, zeigen keinerlei Interesse an Geschehnissen und wirken völlig abwesend und in ihrer eigenen Welt gefangen.

2.7 Medikamentöse Therapie bei AD

2.7.1 Therapie der kognitiven Symptomatik

Zurzeit existieren noch keine Medikamente zur ursächlichen Behandlung der AD. Ziel einer symptomatischen medikamentösen Therapie ist daher, die kognitiven Leistungen der Patienten über einen gewissen Zeitraum aufrecht zu erhalten und gegebenenfalls zusätzlich auftretende Symptome zu mindern.

Medikamente, die hierbei zum Einsatz kommen werden als Antidementiva bezeichnet (Kurz & Jendroska, 2002).

Derzeit stehen zur Behandlung einer leichten bis mittelgradigen Demenz Präparate zur Verfügung, die sich in klinischen Studien als wirksam erwiesen haben. Unter dem Oberbegriff Antidementiva werden „Nootropika“, Cholinesterase-Inhibitoren und der Glutamatmodulator Memantine zusammengefasst.

„Nootropika“ setzen an unterschiedlichen Folge- und Begleiterscheinungen des neurodegenerativen Prozesses an (Kurz & Jendroska, 2002). Ihre Wirksamkeit wurde in der Regel lediglich an relativ kleinen Patientenkollektiven geprüft. Aus heutiger Sicht ist eine gewisse Wirksamkeit für einige „Nootropika“ anzunehmen. Die Ergebnisse unterstreichen jedoch, dass die Wirkung dieser Medikamente nicht krankheitsspezifisch ist. „Nootropika“ sollen auf verschiedenen Ebenen den Zellmetabolismus verbessern und Zellschädigungen durch exo- oder endogene Noxen verhindern (Padberg & Hampel, 2003).

Die Grundlage der Wirkung der Cholinesterase-Inhibitoren (ChE-Hemmer) ist die so genannte „Acetylcholinmangel-Hypothese“. Im Rahmen der neuronalen Degeneration bei AD nimmt auch die Ausschüttung des an Lern- und Erinnerungsprozessen beteiligten Neurotransmitters Acetylcholin ab. Somit entsteht ein „cholinerges Defizit“ (vgl. Padberg & Hampel, 2003). Die Cholinesterase-Hemmer erhöhen die Konzentration von Acetylcholin im Kortex. Durchgeführte Wirksamkeitsstudien sprechen dafür, dass die ChE-Hemmer einen Fortschritt gegenüber den älteren therapeutischen Konzepten („Nootropika“) darstellen (vgl. Kurz & Jendroska, 2002). Von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft werden diese Pharmaka zur Behandlung einer leichten bis mittelgradigen AD empfohlen (vgl. Padberg & Hampel, 2003). Die Behandlung sollte immer mit der höchsten individuell verträglichen Dosis erfolgen, da mit der Dosis sowohl die Wirkung als auch mögliche Nebenwirkungen zunehmen.

An cholinomenetischen Substanzen sind derzeit Donepezil, Rivastigmin und Galantamin für die Behandlung einer leichten bis mittelschweren AD zugelassen. In der Studie „Kupfer bei Patienten mit beginnender Demenz vom Alzheimer-Typ“ wurde als Standardtherapie die Gabe von Donepezil gewählt. Donepezil ist ein Cholinesterase-Inhibitor und ist allgemein gut verträglich und

durch die einmalige Gabe täglich gut handhabbar. Zulassungsstudien haben die Wirksamkeit von Donepezil aufgezeigt (Rogers et al., 2000; Burns et al., 1999; Homma et al., 2000).

2.7.2 Therapie der nicht-kognitiven Symptome

Die häufig auftretenden nicht-kognitiven Symptome tragen zur Belastung der Bezugspersonen oftmals stärker bei als die kognitiven Symptome und sollten deshalb bei einem Behandlungsansatz nicht vernachlässigt werden.

Zur Behandlung der nicht-kognitiven Symptome stehen verschiedene Substanzen aus den Substanzgruppen der Antipsychotika, Antidepressiva und Wirkstoffe aus der Gruppe der Benzodiazepine mit nachgewiesener Wirksamkeit zur Verfügung (vgl. Padberg et al., 2003). Die medikamentöse Therapie ist besonders bei akut auftretenden und schweren neuropsychiatrischen Symptomen geeignet. Besonders bei älteren Patienten sollte bei der Auswahl eines geeigneten Medikamentes auf die möglichen Nebenwirkungen geachtet werden.

3 Methode

3.1 Beschreibung der Studie

Grundlage der vorliegenden Arbeit ist die Studie „Behandlung mit Kupfer bei Patienten mit beginnender Demenz vom Alzheimer-Typ“. In die monozentrische, doppelblinde, randomisierte, und Placebo-kontrollierte Studie wurden insgesamt 68 Patienten eingeschlossen.

Untersucht wurde der Effekt einer Behandlung mit dem Cholinesterase-Inhibitor Donepezil in Kombination mit Kupferorotat in einer Dosierung von 8 mg Kupfer/d im Vergleich zu einer Monotherapie mit Donepezil.

Nach einer stabilen Einstellung der Studienteilnehmer auf den Cholinesterase-Hemmer erfolgte über einen Zeitraum von 12 Monaten eine Placebo-kontrollierte Behandlung mit Kupferorotat. Die Studie ist bei Clinical Trials unter der Identifikationsnummer NCT00608946 registriert.

3.1.1 Studienziel

Studienziel war die Überprüfung der Wirksamkeit einer oralen Kupfersubstitution bei der Behandlung einer beginnenden Demenzerkrankung vom Alzheimer-Typ. Mögliche Effekte der Therapie wurden im Rahmen der Studie auf drei Ebenen überprüft:

1. Neuropsychologie:

Geprüft werden sollte, ob das Fortschreiten des kognitiven Abbauprozesses von Patienten mit beginnender Demenzerkrankung vom Alzheimer-Typ durch die Gabe von Kupferorotat verzögert werden kann. Es sollte ebenfalls geprüft werden, ob die Gabe von Kupferorotat einen Einfluss auf die neuropsychiatrische Symptomatik hat.

2. Liquordiagnostik:

Um den Einfluss der oralen Gabe von Kupferorotat auf verschiedene Liquorparameter bei Patienten mit einer beginnenden AD zu untersuchen, erfolgte in der Screeningphase im Rahmen eines differenzialdiagnostischen Ausschlusses einer entzündlichen oder infektiösen Genese des dementiellen Abbauprozesses eine Liquoruntersuchung, bei der ergänzend A β , Tau-Protein, Phospho-Tau und weitere Liquorparameter bestimmt wurden. Bei Abschluss

der Studie (Endpunkt-Untersuchung) wurde eine weitere Lumbalpunktion vorgenommen, um Veränderungen der Liquorparameter im Verlauf feststellen zu können.

3. Strukturelle Magnetresonanztomographie:

Während des Screeningprozesses und bei Abschluss der Studie erfolgte eine MRT-Untersuchung nach einem festgelegten Protokoll. Die MRT-Untersuchung zum Screeningzeitpunkt diente vor allem dem Ausschluss anderer Demenzursachen. Die Verlaufsuntersuchung ermöglichte eine Beurteilung der Krankheitsprogression und somit die Abschätzung eines möglichen Effektes der Kupfersupplementierung.

Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit ist die Überprüfung eines möglichen Effektes der Kupfersupplementierung im Bereich der Neuropsychologie.

Die Überprüfung der anderen Wirksamkeitsparameter soll Gegenstand anderer Forschungsarbeiten sein.

3.1.2 Einschlusskriterien

In die Studie wurden männliche und weibliche Probanden im Alter zwischen 50 und 80 Jahren eingeschlossen, welche die Kriterien einer Demenz leichten Grades sowie die Kriterien einer wahrscheinlichen Demenz vom Alzheimer-Typ gemäß der NINCDS-ADRDA-Kriterien (Mc Khann et al., 1984; vgl. Kap. 2.4.2) erfüllten. In der folgenden Abbildung sind die Einschlusskriterien näher dargestellt:

Einschlusskriterien
<p>1. Die Leistung in mindestens zwei der folgenden kognitiven Domänen liegt mindestens eine Standardabweichung unterhalb der Altersnorm:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ verbales Lernen und Gedächtnis (WMS-R, Cerad) ■ nonverbales Lernen und Gedächtnis (Cerad: Wortliste Gedächtnis) ■ Wortflüssigkeit (Cerad: verbale Flüssigkeit - Kategorie Tiere) ■ Benennen (Cerad: Boston Naming) ■ Visuokonstruktion (Cerad: Konstruktive Praxie) ■ Kognitive Geschwindigkeit (TMT A/B) ■ Exekutivfunktionen (TMT B) <p>WMS-R (Wechsler Memory Scale revised, Untertest Logisches Gedächtnis Textreproduktion 1 und verzögerte Textreproduktion 2, Härtling et al., 2000) Cerad (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, Morris et al., 1988) TMT (Trail Making Test A und B, Reitan, 1958)</p>
<p>2. Die kognitive Leistungsminderung stellt eine Abnahme gegenüber dem prämorbidem Niveau dar (Informant Questionnaire of Cognitive Decline in the Elderly; Jorm et al., 1994).</p>
<p>3. Abnahme der allgemeinen intellektuellen Fähigkeit im Vergleich zum prämorbidem Niveau (Informant Questionnaire of Cognitive Decline in the Elderly; Jorm et al., 1994).</p>

4.	Die Punkte 1 und 3 führen zu einer Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen (Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL), Hindmarch et al., 1998).
5.	Veränderung von Persönlichkeit, Antrieb, Sozialverhalten oder Emotionskontrolle (Frontal Behavioral Interview (FBI), Kertesz, 2000).
6.	1. und 3. liegen seit mindestens 3 Monaten vor.
7.	Einstufung im Clinical Dementia Rating (CDR, Morris, 1993) =1 (mild Dementia), Gesamtscore im Mini Mental Status Test mindestens 20 (MMST, Folstein et al., 1975).

Abbildung 4: Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die nach detaillierter Aufklärung in die Studie einwilligten und einen Angehörigen zur Verfügung hatten, welcher als Informant Angaben zu den Fremdbeurteilungs-Instrumenten machen konnte. Der/die Angehörige musste ebenfalls schriftlich der Teilnahme an der Studie zustimmen.

3.1.3 Ausschlusskriterien

Patienten, auf welche eines oder mehrere der folgenden Ausschlusskriterien zutrafen, konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden:

- fehlende Einwilligungsfähigkeit,
- Kontraindikation für die Behandlung mit einem Cholinesterase-Inhibitor,
- Einnahme nicht zugelassener Medikation,
- wahrscheinliche Diagnose einer mäßigen oder schweren Demenz vom Alzheimer-Typ,
- gesicherte Demenz anderer Genese,
- schwere hirnorganisch begründete Minderung der kognitiven Leistungsfähigkeit,
- gegenwärtige oder anamnestisch bekannte Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenabhängigkeit,
- Vorliegen anderer psychiatrischer Erkrankungen, die mit kognitiven Basisstörungen einhergehen,
- Kupfergehalt im Leitungswasser >2mg/l,
- Allergien oder Speichererkrankung bezüglich Kupfer und Zink,
- Veganer,

-
- Vorliegen einer schweren Medikamentenallergie oder Überempfindlichkeit während der letzten 12 Monate,
 - mangelnde Beherrschung der deutschen Sprache,
 - Teilnahme an einer klinischen Prüfung mit einer nicht zugelassenen Substanz innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn,
 - schwere somatische Erkrankungen und hohe Mortalität,
 - Patienten mit Leberfunktionsstörungen.

3.1.4 Ablauf der Studie

3.1.4.1 *Screeningphase*

Vor Einschluss der Patienten in die Behandlungsphase durchliefen diese zur diagnostischen Einordnung und zur Prüfung der Eignung für die Studienteilnahme ein Screening mit folgenden Modulen:

- freies Interview (Erfassung der zur Zeit vorliegenden Beschwerden, der Dauer der Beschwerden, des überweisenden Arztes sowie körperlicher Gesundheitsprobleme);
- Erfassung der subjektiven kognitiven Leistungsminderung;
- Erfassung:
 1. demographischer Daten,
 2. körperlicher Vor- und Begleiterkrankungen,
 3. psychiatrischer oder neurologischer Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades,
 4. gegenwärtig eingenommener Medikation und der familiären Vorgeschichte ,
 5. der medizinischen Vorgeschichte und psychiatrischer Vorerkrankungen;
- körperliche Untersuchung;
- Labordiagnostik;
- MRT Untersuchung kranial;
- Liquordiagnostik (insbesondere A β 42, Tau, Phospho-Tau).

Zur genaueren diagnostischen Einordnung durchliefen die Patienten eine neuropsychologische Testbatterie mit folgenden Verfahren:

Testverfahren	Abkürzung	ermittelte Funktion
Wechsler Memory Scale revised, Untertest „Logisches Gedächtnis“, Textreproduktion 1 und verzögerte Textreproduktion 2 (Härting et al., 2000)	WMS-R	verbales Gedächtnis
Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s Disease (Morris et al., 1988)	CERAD	Erfassung kognitiver Defizite (Demenzabklärung)
Clock drawing Test (Shulman, 1986)	CDT	Screening Instrument
Trail Making Test A und B (Reitan, 1958)	TMT A und B	Aufmerksamkeit / exekutive Funktionen
Mini Mental Status Test (Folstein et al., 1975)	MMST	Screening Instrument

Abbildung 5: Neuropsychologische Testbatterie Screening

Fremdbeurteilungsverfahren	Abkürzung	ermittelte Funktion
Aachener Aphasie Test (Untertest: Beurteilung der Spontansprache; Huber et al., 1983)	AAT	Beurteilung der Spontansprache
Informant Questionnaire of Cognitive Decline in the Elderly (Jorm et al., 1994)	IQ-Code	Erfassung der Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit
Bayer Activities of Daily Living (Hindmarch et al., 1993)	B-ADL	Erfassung der Alltagsfunktionen
Frontal Behavioral Interview (Kertesz, 2000)	FBI	Erfassung von Verhaltensänderungen

Abbildung 6: Fremdbeurteilungsverfahren Screening

3.1.4.2 Behandlungsphase 1

Nach Abschluss der Module der Screening-Untersuchung wurden alle Patienten, welche in die Studie eingeschlossen werden konnten, in der Behandlungsphase 1 auf den ChE-Inhibitor Donepezil, welcher derzeit als Mittel der Wahl in der Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz

vom Alzheimer-Typ gilt, eingestellt. Die Aufdosierung des ChE-Inhibitors erfolgte nach den üblichen Dosierungsempfehlungen, beginnend mit 5mg/d. Frühestens nach vier Wochen erfolgte eine Aufdosierung auf die Höchstdosis von 10mg/d. Nach acht Wochen waren alle Patienten auf die individuell am besten verträgliche Dosis eingestellt. Patienten, bei denen eine Einstellung auf Donepezil nicht toleriert wurde, konnten nicht in die Doppelblindphase weitergeleitet werden.

In der Behandlungsphase 1 wurde ebenfalls der Kupfergehalt im Trinkwasser im Haushalt der Patienten gemessen. Die Konzentration von Kupfer im Trinkwasser durfte nicht mehr als 2mg/l betragen.

3.1.4.3 Behandlungsphase 2: Doppelblindphase

In dieser Studienphase erhielt ab der Baseline-Untersuchung randomisiert eine Hälfte der eingeschlossenen Patienten zusätzlich zu der Standardtherapie mit Donepezil die Kupfersupplementierung mit Kupferorotat (Verumgruppe). Die zweite Gruppe der Studienpatienten (Kontrollgruppe) erhielt ein Placebopräparat, welches in Form, Größe, Geschmack und Verpackung mit dem Verum identisch war.

Innerhalb der Doppelblindphase wurden insgesamt fünf Visiten zur Bestimmung klinisch und neuropsychologisch relevanter Parameter durchgeführt. Die Visiten erfolgten jeweils im Abstand von drei Monaten: Baseline, Monat 3, 6 und 9 sowie eine Endpunkt-Untersuchung nach 12 Monaten. Zusätzlich erfolgten in den ersten vier Wochen nach Baseline wöchentliche klinische Untersuchungen einschließlich Laboruntersuchungen zum Ausschluss bzw. frühzeitigem Erkennen eventueller unerwünschter Effekte der Medikation. Die Wirksamkeit der Behandlung mit Kupferorotat wurde nach 3, 6, 9 und 12 Monaten anhand klinischer Untersuchungen, einer neuropsychologischen Testbatterie sowie Fremdbeurteilungsskalen ermittelt.

Die Neuropsychologische Testbatterie zur Erfassung der Veränderungen im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit bestand aus folgenden Testverfahren:

Testverfahren	Abkürzung	ermittelte Funktion
Alzheimer´s Disease Assessment Scale (kognitiver Untertest; Mohs et al., 1983)	ADAS-cog	Einschätzung des Schweregrades dementieller Symptome, Verlaufskontrolle
Mini Mental Status Test (Folstein et al., 1975)	MMST	Verlaufskontrolle (Screeninginstrument)
Trail Making Test A und B (Reitan, 1958)	TMT A und B	Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen

Abbildung 7: Neuropsychologische Testbatterie der Visiten (Monat 3, 6, 9 und 12)

Zur Fremdbeurteilung durch die Angehörigen wurden folgende Verfahren eingesetzt:

Fremdbeurteilungsverfahren	Abkürzung	ermittelte Funktion
Alzheimer´s Disease Cooperative Study Activities of Daily Living (Galasko et al., 1997)	ADCS-ADL	Erfassung der Alltagsfunktionen
Neuropsychiatric Inventory (Cummings et al., 1994)	NPI	Neuropsychiatrische Symptomatik
Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (Montgomery & Asberg, 1979)	MADRS	Erfassung depressiver Symptomatik

Abbildung 8: Fremdbeurteilungsverfahren der Visiten (Monat 3, 6, 9 und 12)

Bei der Endpunkt-Untersuchung nach 12 Monaten wurden zusätzlich zu den aufgeführten Modulen eine Lumbalpunktion sowie eine kranielle Magnetresonanztomographie (Hippocampus-Volumetrie) zur Verlaufsbeurteilung der Liquorparameter sowie des Atrophieausmaßes durchgeführt.

In der folgenden Abbildung ist das Studiendesign dargestellt:

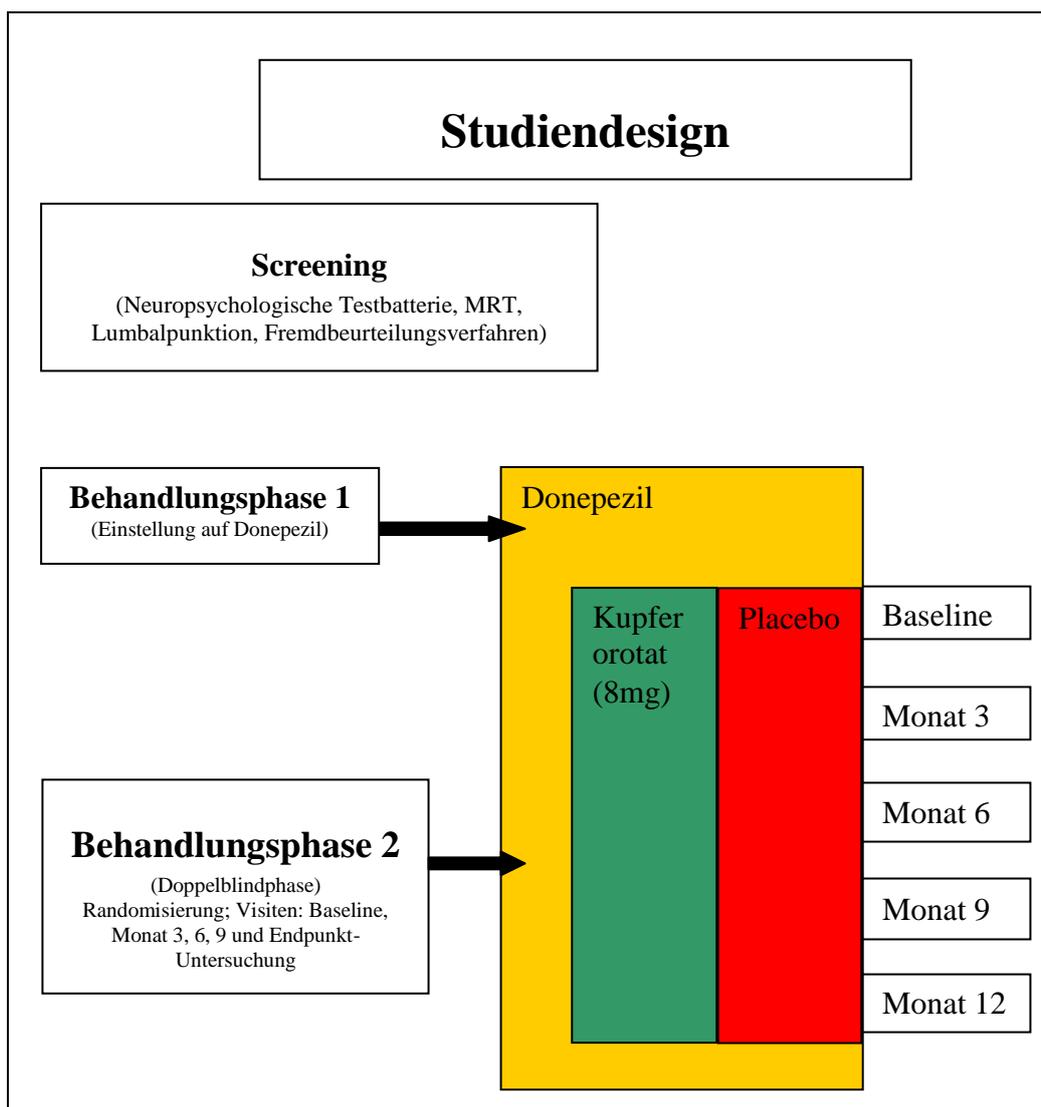


Abbildung 9: Studiendesign

3.1.5 Sicherheitsmaßnahmen

Über die gesamte Studiendauer hinweg wurden alle unerwünschten Ereignisse dokumentiert.

Vor der Baseline-Untersuchung wurde in allen Haushalten der teilnehmenden Patienten der Kupfergehalt im Trinkwasser unter standardisierten Bedingungen analysiert. Dabei durfte die Kupferkonzentration im Trinkwasser nicht mehr als 2mg/l betragen.

Aus Sicherheitsgründen wurden bei allen Visiten (Woche 1, 2, 3 und 4 sowie Baseline, Monat 3, 6, 9 und 12) Kontrollen der Blutwerte durchgeführt.

Bei allen Visiten wurden Leberwerte und hämatologische Merkmale erhoben. Zu keinem Untersuchungszeitpunkt wurden signifikante Veränderungen dieser Merkmale als eine Folge der Behandlung mit Kupfer festgestellt.

Zusammenfassend wurde die Studienmedikation gut vertragen. Es waren keine offensichtlichen Unterschiede in der körperlichen Untersuchung, bezüglich der Vitalparameter und bezüglich hämatologischer Merkmale und biochemischer Analysen zwischen der Verum- und der Placebogruppe feststellbar.

3.2 Hypothesen

Die aktuelle Forschungslage liefert Hinweise darauf, dass die pathologischen Prozesse bei einer Demenz vom Alzheimer-Typ mit einer gestörten Kupfer-Homöostase zusammenhängen. Es wird eine inverse Beziehung zwischen dem Kupferspiegel im Gehirn und der Amyloidproduktion vermutet. Aus den in Kapitel 2.3.4 der vorliegenden Arbeit vorgestellten Forschungsergebnissen leiten sich die folgenden Hypothesen für die vorliegende Arbeit ab:

Hypothese 1:

Es wird erwartet, dass Patienten der Verumgruppe im Vergleich zu Patienten der Placebogruppe im Studienverlauf einen signifikant geringeren Abbau der kognitiven Leistungsfähigkeit aufweisen.

Der Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit soll anhand der neuropsychologischen Zielparameter untersucht werden. Es soll überprüft werden, ob das Fortschreiten des kognitiven Abbauprozesses unter einer Kupfersupplementierung verzögert werden kann. Hierzu soll der Verlauf der kognitiven Symptome der Patienten beider Behandlungsarme (Verum, Placebo) miteinander verglichen werden.

Hypothese 2:

Es wird erwartet, dass Patienten der Verumgruppe im Vergleich zu Patienten der Placebogruppe im Studienverlauf weniger und/oder eine signifikant geringere Zunahme neuropsychiatrischer Symptome aufweisen.

Es soll überprüft werden, ob die orale Gabe von Kupfer das Ausmaß und/oder den Verlauf neuropsychiatrischer Symptome beeinflusst. Hierzu sollen das Vorliegen und der Verlauf der neuropsychiatrischen Symptome der Patienten, welche eine Kupfersupplementierung erhalten haben (Verumgruppe) mit dem Vorliegen und dem Verlauf der neuropsychiatrischen Symptome der Patienten der Placebogruppe verglichen werden.

3.2.1 Operationalisierungen

Die abhängige Variable „kognitive Leistungsfähigkeit“ wurde mittels folgender Testverfahren erfasst:

1. Alzheimer`s Disease Assessment Scale (kognitiver Testteil, ADAS-cog; Mohs et al., 1983)
2. Mini Mental Status Test (MMST, Folstein et al., 1975).

Die abhängige Variable „neuropsychiatrische Symptomatik“ wurde anhand des Neuropsychiatrischen Inventars (NPI, Cummings et al., 1994) erfasst.

Im Folgenden sind die Operationalisierungen der vorliegenden Arbeit abgebildet:

Fragestellung	Testverfahren
Progression des kognitiven Abbauprozesses	ADAS-cog (Mohs et al., 1983) MMST (Folstein et al., 1975)
Vorliegen neuropsychiatrischer Symptome	NPI (Cummings et al., 1994)
Verlauf der neuropsychiatrischen Symptome	NPI (Cummings et al., 1994)

Abbildung 10: Operationalisierungen

3.2.2 Beschreibung der verwendeten Testverfahren

3.2.2.1 ADAS-cog (Alzheimers Disease Assessment Scale, kognitiver Testteil; Mohs et al., 1983)

Die ADAS-Skala wurde ursprünglich zur Evaluation therapeutischer Studien bei Demenzen vom Alzheimer-Typ entwickelt. Mit Hilfe der ADAS-Skala werden sowohl kognitive Leistungen als auch das Verhalten des Patienten während der Untersuchung sowie psychopathologische Symptome erfasst.

Im Bereich der Überprüfung der Effizienz medikamentöser Therapien kommt der kognitive Untertest der ADAS-Testbatterie (ADAS-cog) häufig zum Einsatz. Laut Engel & Satzger (2003) gehört die ADAS-cog zum Standard der Wirksamkeitsbeurteilung in pharmakologischen Studien bei AD. In der Studie „Behandlung mit Kupfer bei Patienten mit beginnender Demenz vom

Alzheimer-Typ“ wurde die Anwendung der ADAS ebenfalls auf den kognitiven Testteil beschränkt.

Die ADAS-cog umfasst die Überprüfung verschiedener kognitiver Funktionen wie Orientierung, Gedächtnis, das Benennen von Gegenständen und das Befolgen von Anweisungen. Sie besteht aus folgenden Teilaufgaben:

- freie Reproduktion von Wörtern,
- Orientierung,
- Vorstellungsvermögen,
- Abzeichnen von Figuren,
- Befolgen von Anweisungen,
- Benennen von Fingern und Gegenständen,
- Wort-Wiedererkennen,
- Erinnern an Prüfanweisungen.

Der maximale Score der ADAS-cog liegt bei 70 Punkten. Dieser Wert stellt einen Fehlerwert dar, so dass der Schweregrad der Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit mit dem Punktwert ansteigt. Ein Punktwert zwischen 0 und 10 weist nicht auf eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit hin. Ein Punktwert zwischen 10-25 weist auf eine geringe Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen hin, 25-40 Punkte weisen auf eine mittlere Beeinträchtigung hin und bei einem Score über 40 Punkte ist eine schwere Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen gegeben. Die Brauchbarkeit der ADAS als Forschungsinstrument wurde in verschiedenen Studien belegt, die Reliabilität und die Validität sind als ausreichend zu bewerten (vgl. Ihl & Weyer, 1999).

Laut Padberg & Hampel (2003) ist die Zunahme des Scores der ADAS-cog als Ausdruck der Progredienz der AD stadienabhängig. Im mittleren Stadium der Erkrankung zeigt sich die Progredienz der AD in der ADAS-cog mit etwa 7-11 Punkten Zuwachs pro Jahr.

3.2.2.2 MMST (*Mini Mental Status Test; Folstein et al., 1975*)

Der Mini Mental Status Test (MMST) ist das am häufigsten verwendete Verfahren zum Screening von kognitiven Defiziten. Zielsetzung des Verfahrens ist die Abgrenzung dementer Patienten von Gesunden sowie eine Einschätzung des Schweregrades einer vorliegenden Demenz. Der MMST ist

ein sehr kurzes Screeningverfahren (Durchführungsdauer ca. 10 Minuten) und kann erste Hinweise auf eine mögliche Demenz liefern.

Er beinhaltet insgesamt 10 Fragen zur Orientierung (zeitlich und örtlich), eine Aufgabe zur Überprüfung der unmittelbaren Behaltensspanne, eine Aufmerksamkeits- und Rechenaufgabe, Aufgaben zur Wortfindung, die Ausführung einer Handlungsanweisung, Lesen und Schreiben sowie die Überprüfung visuo-konstruktiver Fähigkeiten. Die Normierung ist für alle Altersgruppen gleich und somit wenig sensitiv. Der Gesamtscore bei einer fehlerfreien Beantwortung beträgt 30 Punkte. Die Grenze zwischen einem Normalbefund und einem pathologischen kognitiven Defizit wird je nach Autor zwischen 23 und 26 Punkten angegeben (Padberg & Hampel, 2003). Der Übergang von leichten zu mittelschweren Demenzformen wird bei etwa 18-20 Punkten gesehen, der Übergang zu einer schweren Demenzform etwa bei 10 Punkten. Eine differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen dementiellen Erkrankungen und anderen Störungsbildern ist jedoch anhand des MMST nicht möglich. Der MMST ist häufig Gegenstand wissenschaftlicher Publikationen und wird in vielen Studien zu dementiellen Erkrankungen zur Einschätzung des Krankheitsverlaufs eingesetzt. Laut Engel & Satzger (2003) schwanken die Angaben zur jährlichen Verschlechterung der kognitiven Funktionen bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ gemessen mit dem MMST zwischen 1,8 und 4,2 Punkten. Die Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit gemessen mit dem MMST ist laut Padberg & Hampel (2003) abhängig vom Krankheitsstadium und liegt bei einer durchschnittlichen Abnahme von 2 bis 4 Punkten pro Jahr. Unter der Behandlung mit dem Cholinesterase-Inhibitor Donepezil betrug die jährliche Verschlechterung der kognitiven Leistung gemessen mit dem MMST 0,2 Punkte (Kurz & Jendroska, 2002).

3.2.2.3 NPI (*Neuropsychiatric Inventory; Cummings et al., 1994*)

Das NPI ist ein valides klinisches Instrument zur Erfassung von Verhaltensstörungen bei Patienten mit dementiellen Erkrankungen und wird in vielen klinischen Studien zur Evaluation und zur Verlaufskontrolle neuropsychiatrischer Symptome bei AD genutzt. Mit diesem Inventar werden in Zusammenarbeit mit den Angehörigen verschiedene Verhaltensbereiche

evaluiert, in denen demente Patienten häufig Auffälligkeiten aufweisen. Das Neuropsychiatrische Inventar erfasst insgesamt 12 inhaltliche Bereiche: Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Unruhe (Agitiertheit), Depression, Angststörungen, Euphorie, Apathie, Enthemmung, Reizbarkeit, motorische Unruhe, nächtliche Unruhe und Appetitstörungen.

Für jedes einzelne erfasste Symptom werden folgende Einschätzungen von dem Angehörigen vorgenommen:

Häufigkeit und Schwere der Verhaltensstörung sowie die Belastung durch die vorliegenden Symptome.

Bei der Auswertung werden für jedes einzelne neuropsychiatrische Symptom vier Scores gebildet:

- Häufigkeit der Verhaltensstörung,
- Schwere der Verhaltensstörung,
- Totalscore (berechnet aus Häufigkeit x Schwere);
- Belastung durch die Verhaltensstörung.

Der Totalscore für die einzelnen Störungsbereiche wird durch die Multiplikation der Häufigkeit eines Symptoms mit dem Schweregrad des Symptoms berechnet. Der Gesamtscore über alle erfassten 12 Bereiche wird durch Addition der Scores der einzelnen Symptome berechnet. Der höchstmögliche Score beträgt 144. Die Belastung der Angehörigen wird für jeden Störungsbereich einzeln erhoben und geht nicht in die Berechnung des Gesamtscores mit ein. Zur Berechnung des Gesamtwertes werden die Werte der einzelnen Skalen addiert. Eine Zunahme der Gesamtsumme bedeutet eine Verschlechterung im Bereich der individuell auftretenden Verhaltensstörungen.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Stichprobe

4.1.1 Randomisierung der Patienten und Studienverlauf

Die Randomisierung der Patienten und der Studienverlauf sind in der folgenden Abbildung dargestellt:

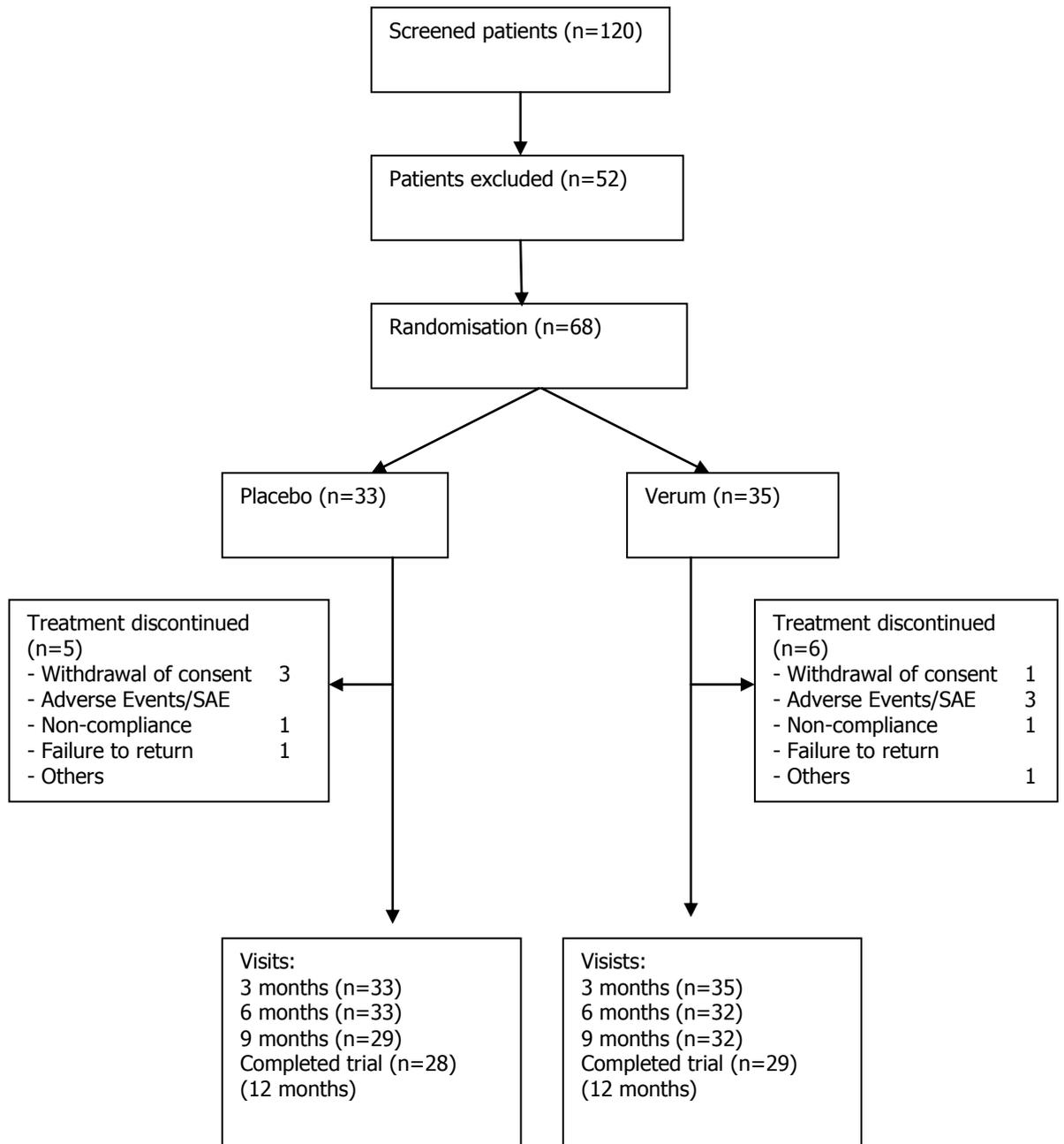


Abbildung 11: Stichprobendarstellung

Insgesamt wurden 120 Patienten zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien gescreent. 52 Patienten konnten auf Grund der definierten Ein- bzw. Ausschlusskriterien nicht in die Studie eingeschlossen werden. 68 Patienten wurden randomisiert, 33 Patienten erhielten das Placebo (Placebogruppe) und 35 Patienten wurden der Verumgruppe zugeteilt.

In der Placebogruppe beendeten 28 Patienten (84,5%) die Studie regelgerecht, in der Verumgruppe 29 Patienten (82,9%). Die drop-out Rate zwischen den beiden Gruppen unterscheidet sich nicht signifikant ($\chi^2= 0,05$; $df= 1$; $p= 0,82$).

In der Verumgruppe beendeten sechs Patienten vorzeitig die Studie. Die Abbruchgründe waren im Einzelnen: Rückzug des Einverständnisses ($n=1$), Auftreten unerwünschter Ereignisse ($n=3$), mangelnde Compliance ($n=1$) und andere Gründe ($n=1$). Die unerwünschten Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten waren eine intrakranielle Blutung, die Diagnose eines Non-Hodgkin Lymphoms und der Verdacht auf einen Hirninfarkt.

Keines der genannten unerwünschten Ereignisse der Patienten der Verumgruppe konnte auf die Kupfersupplementierung zurückgeführt werden.

In der Placebogruppe beendeten fünf Patienten die Studie vorzeitig. Die Abbruchgründe waren im Einzelnen: Rückzug des Einverständnisses ($n=3$), Nichterscheinen zu Untersuchungsterminen ($n=1$) und mangelnde Compliance ($n=1$). In der Placebogruppe führten keine unerwünschten Ereignisse zum Abbruch der Studie.

4.1.2 Statistische Analyse

In die im Folgenden dargestellte statistische Auswertung gingen nur die Daten der Patienten ein, welche die Studie regelgerecht abgeschlossen haben ($n=57$).

Die intervallskalierten Daten wurden in der Vorstatistik zunächst auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test) und auf Varianzhomogenität (Levene-Test) überprüft. Bestätigte sich eines dieser beiden Kriterien nicht oder lagen keine intervallskalierten Daten vor, wurden parameterfreie Testverfahren verwendet. Lagen normalverteilte intervallskalierte Daten vor

und wurde die Annahme der Varianzgleichheit bestätigt, so wurden parametrische Testverfahren eingesetzt.

Für die statistischen Analysen wurde SPSS 17 verwendet. Das Signifikanzniveau betrug $\alpha=0,05$.

4.1.3 Demographische Variablen

Im Folgenden werden die demographischen Variablen der Gesamtstichprobe dargestellt.

4.1.3.1 Demographische Variablen Patienten eingeschlossen

In der folgenden Tabelle ist die Stichprobenzusammensetzung der Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden konnten, nach Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer (in Monaten), Alter bei Ersterkrankung, Bildungsdauer (in Jahren) und dem MMST-Score zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung dargestellt.

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten (Patienten Studieneinschluss)

Gesamt (n=68)	Verum (n=35) männlich n=17; weiblich n=18		Placebo (n=33) männlich n=12; weiblich n= 21	
	Mittelwert x	Standard- abweichung sd	Mittelwert x	Standard- abweichung sd
Alter (in Jahren)	70,37	6,64	69,48	7,97
Krankheitsdauer (Monate)	33,26	28,95	24,73	15,46
Alter bei Ersterkrankung (in Jahren)	67,50	6,36	67,48	7,72
Bildung (Jahre)	11,31	2,76	10,36	1,92
MMST (Score)	24,17	3,63	23,64	2,97

Die Verum- und die Placebogruppe unterscheiden sich nach dem Kruskal-Wallis-Test in ihrer Geschlechterverteilung nicht signifikant voneinander ($\text{Chi}^2= 1,020$, $\text{df}= 1$; $p= 0,313$).

Der Levene-Test der Varianzgleichheit bestätigte diese nicht für alle Variablen. Wenn die Annahme der Varianzgleichheit verletzt war sind im Folgenden die korrigierten Werte angegeben.

Die beiden Gruppen unterscheiden sich nach dem T-Test bezüglich der Variablen Alter ($t = -0,500$; $df = 66$; $p = 0,619$), Krankheitsdauer ($t = -1,512$; $df = 50$; $p = 0,137$), Alter bei Ersterkrankung ($t = -0,009$; $df = 65$; $p = 0,993$), Bildung ($t = -1,629$; $df = 65$; $p = 0,108$) und dem MMST-Score zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung ($t = -0,810$; $df = 66$; $p = 0,421$) ebenfalls nicht signifikant voneinander.

4.1.3.2 Demographische Variablen Patienten abgeschlossen

In der folgenden Tabelle ist die Stichprobenszusammensetzung der Patienten, welche die Studie abgeschlossen haben, nach Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer (in Monaten), Alter bei Ersterkrankung, Bildungsdauer (in Jahren) und dem MMST-Score zum Zeitpunkt des Screenings dargestellt.

Tabelle 2: Demographische und klinische Daten (Patienten Studie abgeschlossen)

Gesamt (n=57)	Verum (n=29) männlich n=15; weiblich n=14		Placebo (n=28) männlich n=10; weiblich n= 18	
	Mittelwert x	Standard- abweichung sd	Mittelwert x	Standard- abweichung sd
Alter (in Jahren)	69,48	6,49	69,43	8,14
Krankheitsdauer (Monate)	29,25	22,74	25,18	16,15
Alter bei Ersterkrankung (in Jahren)	66,89	6,21	67,39	7,92
Bildung (Jahre)	11,69	2,76	10,65	1,89
MMST (Score)	24,21	3,42	23,64	2,97

Die in Tabelle 2 dargestellten Daten sind Ausgangspunkt der weiteren Datenanalyse bezüglich der kognitiven Symptomatik und werden im Folgenden näher dargestellt:

Die beiden Gruppen (Verumgruppe und Placebogruppe) unterscheiden sich nach dem Kruskal-Wallis-Test in ihrer Geschlechterverteilung nicht signifikant voneinander ($\chi^2=1,457$; $df= 1$; $p= 0,227$).

Der Levene-Test der Varianzgleichheit bestätigte diese nicht für alle Variablen. Wenn die Annahme der Varianzgleichheit verletzt war, sind im Folgenden die korrigierten Werte angegeben.

*Tabelle 3: Levene-Test der Varianzgleichheit demographische Variablen
Stichprobe kognitive Symptomatik*

	Levene- Statistik (F)	p
Alter (in Jahren)	1,338	0,252
Bildung (in Jahren)	2,718	0,105
Krankheitsdauer (in Monaten)	4,959	0,030*
Alter bei Beginn der Erkrankung (in Jahren)	1,792	0,186
MMST (Score)	1,701	0,198

*= signifikant

Die Verum- und die Placebogruppe unterscheiden sich bezüglich der Variablen Alter nach dem T-Test nicht signifikant voneinander ($t= -0,028$; $df= 55$; $p= 0,978$).

Das Alter bei Ersterkrankung der Patienten, welche die Studie abgeschlossen haben, variiert in der Verumgruppe zwischen 54 und 80 Jahren, in der Placebogruppe zwischen 47 und 78 Jahren, wobei sich die Gruppen bezüglich der Variablen Alter bei Ersterkrankung nach dem T-Test nicht signifikant voneinander unterscheiden ($t= 0,263$; $df= 54$; $p= 0,794$).

Die Erkrankungsdauer der Patienten, welche die Studie abgeschlossen haben, variiert in der Verumgruppe zwischen 3 und 84 Monaten, in der Placebogruppe zwischen 3 und 60 Monaten. Die beiden Gruppen unterscheiden sich auch

hinsichtlich dieser Variablen nach dem T-Test nicht signifikant voneinander ($t = -0,772$; $df = 48,72$; $p = 0,444$).

Die Bildungsdauer variiert in der Verumgruppe zwischen 8 und 19 Jahren und in der Placebogruppe zwischen 8 und 17 Jahren. Nach dem T-Test unterscheiden sich die beiden Gruppen bezüglich der Variablen Bildungsdauer nicht signifikant voneinander ($t = -1,634$; $df = 54$; $p = 0,108$), wobei der Trend einer höheren Bildungsdauer bei Patienten der Verumgruppe erkennbar ist.

Die beiden Gruppen unterscheiden sich in ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit gemessen mit dem MMST zum Screeningzeitpunkt nach dem T-Test ebenfalls nicht signifikant voneinander ($t = -0,664$; $df = 55$; $p = 0,509$).

4.1.3.3 Demographische Variablen Stichprobe NPI

Die bezüglich der neuropsychiatrischen Symptomatik untersuchte Stichprobe unterscheidet sich von der bezüglich der kognitiven Symptomatik untersuchten Stichprobe, da nicht bei allen Patienten, welche die Studie abgeschlossen haben zu den Untersuchungszeitpunkten Baseline (t_0) und der Endpunkt-Untersuchung (t_{12}) NPI-Daten zur Verfügung standen.

In die statistische Auswertung der neuropsychiatrischen Symptome konnten nur die Daten der Patienten einbezogen werden, welche die Studie abgeschlossen haben und von denen sowohl zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (t_0) als auch zum Zeitpunkt der Endpunkt-Untersuchung (t_{12}) NPI-Daten vorlagen.

In der folgenden Tabelle sind die demographischen und klinischen Daten der Patienten dargestellt, welche in die statistische Auswertung der NPI-Daten eingeschlossen werden konnten.

Tabelle 4: Demographische und klinische Daten Stichprobe NPI

Gesamt (n=54)	Verum (n=26) männlich n=14; weiblich n=12		Placebo (n=28) männlich n=10; weiblich n= 18	
	Mittelwert x	Standard- abweichung sd	Mittelwert x	Standard- abweichung sd
Alter (in Jahren)	69,12	6,26	69,43	8,14
Krankheitsdauer (Monate)	30,24	23,43	25,18	16,16

	Verum (n=26) männlich n=14; weiblich n=12		Placebo (n=28) männlich n=10; weiblich n= 18	
Alter bei Ersterkrankung (in Jahren)	66,40	5,99	67,39	7,92
Bildung (Jahre)	11,31	2,46	10,65	1,89
MMST (Score)	24,00	3,42	23,64	2,97

Die Verum- und die Placebogruppe unterscheiden sich nach dem Kruskal-Wallis-Test in ihrer Geschlechterverteilung nicht signifikant voneinander ($\chi^2= 1,762$; $df= 1$; $p= 0,184$).

Der Levene-Test der Varianzgleichheit bestätigte diese nicht für alle Variablen. Wenn die Annahme der Varianzgleichheit verletzt war sind die korrigierten Werte angegeben.

Tabelle 5: Levene-Test der Varianzgleichheit demographische Variablen Stichprobe NPI

	Levene- Statistik (F)	p
Alter (in Jahren)	1,570	0,216
Bildung (in Jahren)	0,994	0,323
Krankheitsdauer (in Monaten)	6,255	0,016*
Alter bei Beginn der Erkrankung (in Jahren)	1,953	0,168
MMST (Score)	1,343	0,252

*= signifikant

Die beiden Gruppen unterscheiden sich nach dem T-Test bezüglich der Variablen Alter ($t= 0,158$; $df= 52$; $p= 0,875$), Krankheitsdauer in Monaten ($t= -0,924$; $df= 51$; $p= 0,360$), Alter bei Ersterkrankung ($t= 0,510$; $df= 51$; $p= 0,612$), Bildung ($t= -1,098$; $df= 51$; $p= 0,278$) und dem MMST-Score ($t= -0,411$; $df= 52$; $p= 0,683$) zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung nicht signifikant voneinander.

4.1.4 Deskriptive Statistik ADAS-cog

In der folgenden Tabelle sind die Gesamtscores der ADAS-cog der Patienten, welche die Studie abgeschlossen haben, im Studienverlauf dargestellt:

Tabelle 6: Verlauf ADAS-cog

Gesamt (n=57)	Verum (n=29)		Placebo (n=28)	
	Mittelwert x	Standard- abweichung sd	Mittelwert x	Standard- abweichung sd
Baseline (t0)	14,76	6,56	17,14	5,71
Monat 3 (t3)	14,14	4,97	17,50	5,67
Monat 6 (t6)	15,41	7,31	17,78	5,08
Monat 9 (t9)	14,41	7,34	18,04	7,03
Monat 12 (t12)	15,86	7,20	19,68	7,96

In der folgenden Abbildung ist der Verlauf der ADAS-cog der beiden Gruppen im Studienverlauf dargestellt:

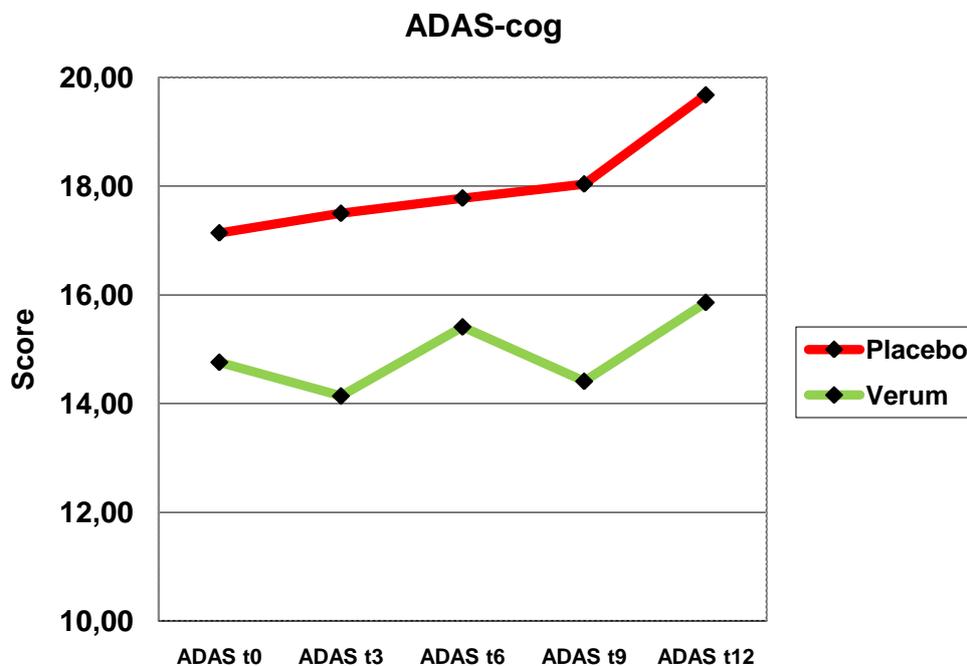


Abbildung 12: Verlauf ADAS-cog (Verum- und Placebogruppe)

4.1.5 Deskriptive Statistik MMST

In der folgenden Tabelle sind die Gesamtscores des MMST der Patienten, welche die Studie abgeschlossen haben, im Studienverlauf dargestellt.

Tabelle 7: Verlauf MMST

Gesamt (n=57)	Verum (n=29)		Placebo (n=28)	
	Mittelwert x	Standard- abweichung sd	Mittelwert x	Standard- abweichung sd
Baseline (t0)	22,93	3,17	24,41	3,39
Monat 3 (t3)	22,79	3,79	23,72	3,79
Monat 6 (t6)	22,04	3,75	23,07	4,09
Monat 9 (t9)	21,44	4,60	23,00	4,06
Monat 12 (t12)	20,82	4,68	21,97	5,72

In der folgenden Abbildung ist der Verlauf des MMST der beiden Gruppen im Studienverlauf dargestellt.

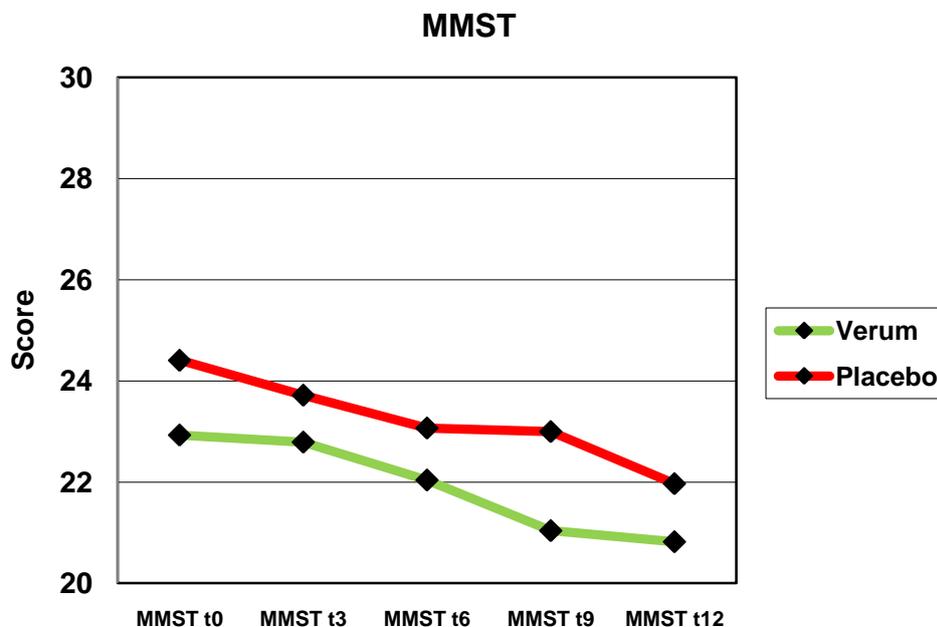


Abbildung 13: Verlauf MMST (Verum- und Placebogruppe)

4.1.6 Deskriptive Statistik NPI

In der folgenden Tabelle sind die Gesamtscores des NPI der Patienten, welche die Studie abgeschlossen haben und von denen NPI-Daten zum Zeitpunkt der Baseline- und der Endpunktuntersuchung vorlagen, im Studienverlauf dargestellt. Abbildung 14 zeigt den Verlauf graphisch.

Tabelle 8: Verlauf NPI Gesamtscore

Gesamt (n=54)	Placebo (n=28)		Verum (n=26)	
	Mittelwert x	Standard- abweichung sd	Mittelwert x	Standard- abweichung sd
Baseline (t0)	7,11	9,29	8,08	7,46
Monat 3 (t3)	7,18	9,02	5,27	5,10
Monat 6 (t6)	9,56	14,22	6,69	4,82
Monat 9 (t9)	6,70	7,42	7,42	5,92
Monat 12 (t12)	7,75	10,92	7,81	8,20

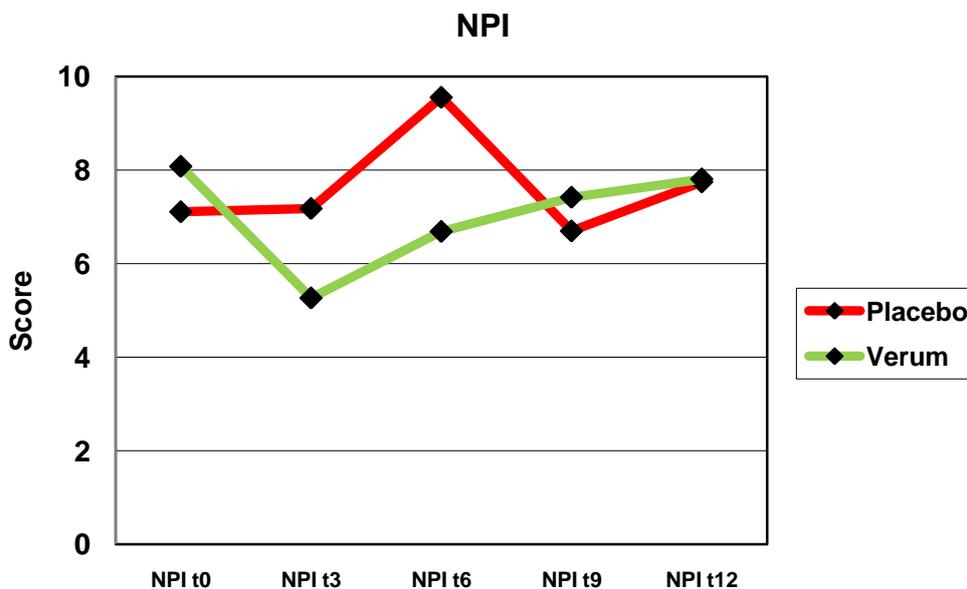


Abbildung 14: Verlauf NPI (Verum- und Placebogruppe)

Im Folgenden werden die Daten des NPI näher dargestellt:

In der Gesamtstichprobe (n=54) gaben 88,9% der Angehörigen bei der Baseline-Untersuchung (t0) und 81,5% bei der Endpunkt-Untersuchung (t12) das Vorliegen eines oder mehrerer neuropsychiatrischer Symptome bei den Patienten an. Bei der Baseline-Untersuchung lag bei 11,1% der Patienten kein neuropsychiatrisches Symptom vor, bei 13% ein neuropsychiatrisches Symptom und bei der Mehrheit der Patienten (75,9%) lagen mehrere Symptome (bis zu 9) gleichzeitig vor. Bei der Endpunkt-Untersuchung gaben 18,5% der Angehörigen das Vorliegen keines neuropsychiatrischen Symptoms an, 16,7% der Angehörigen das Vorliegen eines Symptomes und 74,8% das Vorliegen mehrerer Symptome (bis zu 7) an.

Tabelle 9: Anzahl neuropsychiatrischer Symptome Gesamtstichprobe (t0, t12)

Gesamt (n=54)				
Untersuchungs- Zeitpunkt	Baseline (t0)		Endpunkt (t12)	
Anzahl Symptome	Anzahl (n)	Prozent %	Anzahl (n)	Prozent %
0	6	11,1	10	18,5
1	7	13,0	9	16,7
2	14	25,9	12	22,2
3	12	22,2	9	16,7
4	7	13,0	5	9,3
5	3	5,6	3	5,6
6	1	1,9	4	7,4
7	1	1,9	2	3,7
8	2	3,7	0	0
9	1	1,9	0	0

Die am Häufigsten beschriebenen neuropsychiatrischen Symptome der Gesamtstichprobe zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (t0) waren in der Reihenfolge der Häufigkeit: Apathie (61,1%), Depression (46,3%), Reizbarkeit (37%), Appetitstörungen (31,5%), Agitiertheit (29,6%), Angst (25,9%) Schlafstörungen (18,5%) und motorische Unruhe (13%). Seltener wurden

Euphorie (9,3%), Enthemmung und Halluzinationen (7,4%) sowie Wahnvorstellungen (5,6%) beschrieben.

Die am Häufigsten beschriebenen neuropsychiatrischen Symptome der Gesamtstichprobe bei der Endpunkt-Untersuchung (t12) waren in der Reihenfolge der Häufigkeit: Apathie (59,3%), Depression (48,1%), Reizbarkeit (33,6%), Agitiertheit (29,6%), Angst und Appetitstörungen (16,7%), motorische Unruhe (13%) und Schlafstörungen (11,1%). Seltener wurden Halluzinationen (9,3%), Wahnvorstellungen (7,4%), Enthemmung (5,6%) und Euphorie (3,7%) beschrieben.

In der folgenden Tabelle sind die Häufigkeiten der neuropsychiatrischen Symptome in der Gesamtstichprobe zu beiden Messzeitpunkten dargestellt:

Tabelle 10: Häufigkeit neuropsychiatrischer Symptome Gesamtstichprobe (t0, t12)

Untersuchungs-zeitpunkt	t0 (n=54)		t12 (n=54)	
	Anzahl (n)	%	Anzahl (n)	%
Wahnvorstellungen	3	5,6	4	7,4
Halluzinationen	4	7,4	5	9,3
Agitiertheit	16	29,6	16	29,6
Angststörungen	14	25,9	9	16,7
Euphorie	5	9,3	2	3,7
Apathie	33	61,1	32	59,3
Enthemmung	4	7,4	3	5,6
Reizbarkeit	20	37	18	33,6
Motorische Unruhe	7	13	7	13
Schlafstörungen	10	18,5	6	11,1
Appetitstörungen	17	31,5	9	16,7
Depression	25	46,3	26	48,1

In der folgenden Abbildung sind die am Häufigsten beschriebenen neuropsychiatrischen Symptome in der Gesamtstichprobe zu den beiden Untersuchungszeitpunkten Baseline und Endpunkt graphisch dargestellt:

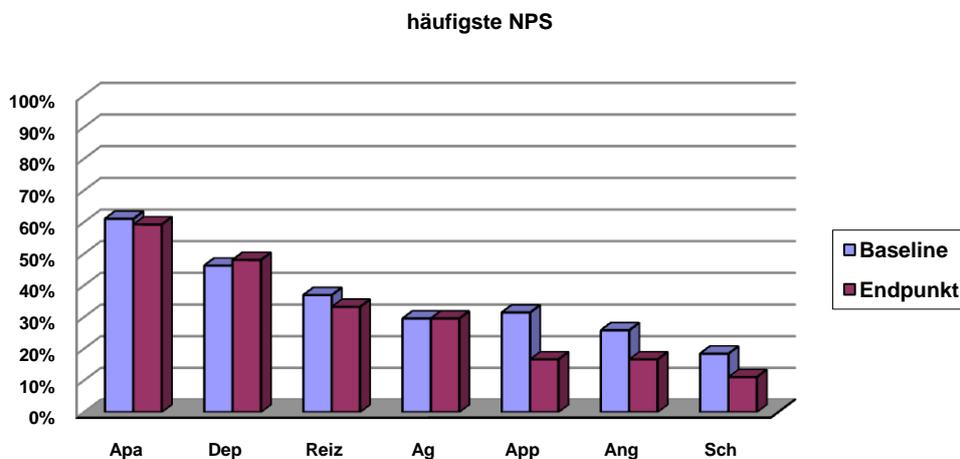


Abbildung 15: Neuropsychiatrische Symptome Baseline und Endpunkt Gesamtstichprobe

(Apa= Apathie, Dep= Depression, Reiz= Reizbarkeit, Ag= Agitiertheit, App= Appetitstörungen, Ang= Angst, Sch= Schlafstörungen)

Vergleicht man die Verum- und die Placebogruppe hinsichtlich der neuropsychiatrischen Symptome im Studienverlauf miteinander, so ergibt sich folgende Tabelle:

Tabelle 11: Häufigkeit neuropsychiatrischer Symptome Verum- und Placebogruppe (t0, t12)

	Verum (n=26)				Placebo (n=28)			
	Baseline (t0)		Endpunkt (t12)		Baseline (t0)		Endpunkt (t12)	
Symptom	Anzahl (n)	%	Anzahl (n)	%	Anzahl (n)	%	Anzahl (n)	%
Wahnvorstellungen	2	7,7	2	7,7	1	3,6	2	7,1
Halluzinationen	2	7,7	3	11,5	2	7,1	2	7,1
Agitiertheit	8	30,8	7	26,9	8	28,6	9	32,1
Angststörungen	7	26,9	7	26,9	7	25	2	7,1

Untersuchungs-zeitpunkt	Verum (n=26)				Placebo (n=28)			
	Baseline (t0)		Endpunkt (t12)		Baseline (t0)		Endpunkt (t12)	
Symptom	Anzahl (n)	%	Anzahl (n)	%	Anzahl (n)	%	Anzahl (n)	%
Euphorie	5	19,2	2	7,7	0	0	0	0
Apathie	16	61,5	14	53,8	17	60,7	18	64,3
Enthemmung	2	7,7	2	7,7	2	7,1	1	3,6
Reizbarkeit	10	38,5	8	30,8	10	35,7	10	35,7
Motorische Unruhe	3	11,5	3	11,5	4	14,3	4	14,3
Schlafstörungen	5	19,2	3	11,5	5	17,9	3	10,7
Appetitstörungen	6	23,1	2	7,7	11	39,3	7	25
Depression	15	57,1	15	57,7	10	35,7	11	39,3

In den folgenden Abbildungen sind die Häufigkeiten der einzelnen neuropsychiatrischen Symptome zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (Abb. 16) und zum Zeitpunkt der Endpunkt-Untersuchung (Abb. 17) beider Behandlungsarme im Vergleich dargestellt:

NPS Baseline

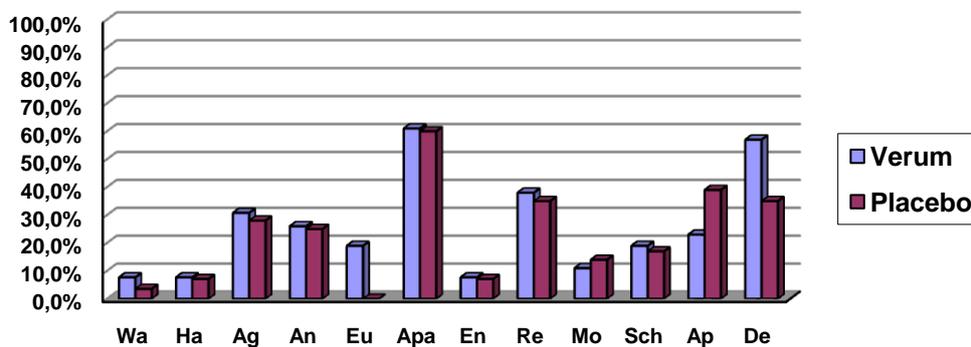


Abbildung 16: Neuropsychiatrische Symptome Baseline (Verum- und Placebogruppe)

(Wa= Wahnvorstellungen, Ha= Halluzinationen, Ag= Agitiertheit, An= Angst; Eu= Euphorie, Apa= Apathie, En= Enthemmung, Re= Reizbarkeit, Mo= motorische Unruhe, Sch= Schlafstörungen, Ap= Appetitstörungen, De=Depression)

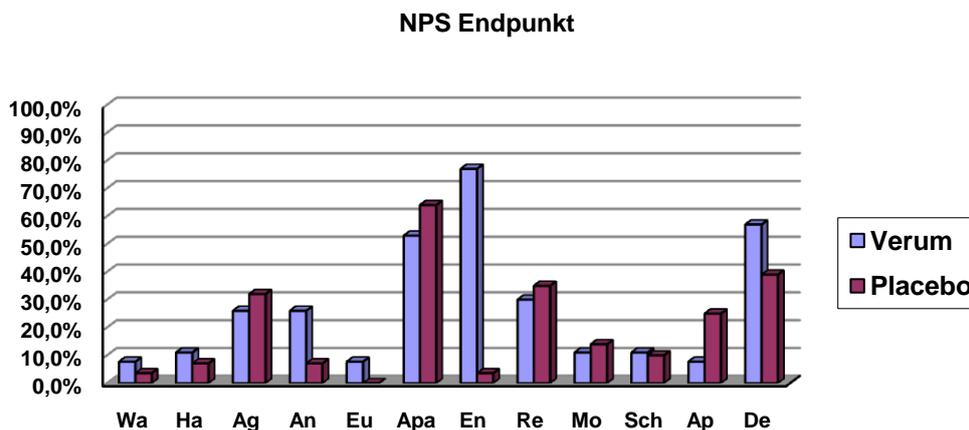


Abbildung 17: Neuropsychiatrische Symptome Endpunkt (Verum- und Placebogruppe)

(Wa= Wahnvorstellungen, Ha= Halluzinationen, Ag= Aggressivität, An= Angst, Eu= Euphorie, Apa= Apathie, En= Enthemmung, Re= Reizbarkeit, Mo= motorische Unruhe, Sch= Schlafstörungen, Ap= Appetitstörungen, De= Depression)

Um nicht nur das generelle Vorkommen der neuropsychiatrischen Symptome in der Gesamtstichprobe darzustellen, sondern auch die Persistenz der einzelnen Symptome im Studienverlauf zu untersuchen, ist in der folgenden Tabelle dargestellt, welche Symptome in der Gesamtstichprobe im Studienverlauf fluktuierten und welche Symptome persistierten (als persistierend werden im Folgenden Symptome bezeichnet, die bei einem Patienten sowohl zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung als auch bei der Endpunkt-Untersuchung vorlagen).

Tabelle 12: Persistenz der neuropsychiatrischen Symptome ausgehend von der Baseline-Untersuchung (Gesamtstichprobe)

Symptom	persistierend		nicht-persistierend	
	n	%	n	%
Wahnvorstellungen	3	100	0	0
Halluzinationen	3	100	0	0
Angststörungen	4	28,6	10	71,4
Agitiertheit	16	62,5	6	37,5
Euphorie	5	20	4	80
Apathie	33	66,7	11	33,3
Enthemmung	4	50	2	50
Reizbarkeit	20	60	8	40
Motorische Unruhe	7	28,6	5	71,4
Schlafstörungen	10	20	8	80
Appetitstörungen	17	23,5	13	76,5
Depressivität	25	52	12	48

Betrachtet man die Entwicklung der neuropsychiatrischen Symptome intraindividuell so zeigt sich, dass es sich bei den Symptomen Wahnvorstellungen und Halluzinationen um Symptome handelt, die über den Studienverlauf hinweg bei den davon betroffenen Patienten persistierten. Bei allen Patienten bei denen zum Untersuchungszeitpunkt Baseline Halluzination und Wahnvorstellungen angegeben wurden, bestanden diese Symptome auch noch bei Abschluss der Studie. Als relativ zeitstabil zeigten sich die Symptome Agitiertheit, Apathie sowie Reizbarkeit (60-66,7%). Etwa 50% der Befragten gaben sowohl zum Zeitpunkt der Baseline- als auch zum Zeitpunkt der Endpunkt-Untersuchung das Vorliegen einer depressiven Symptomatik sowie das Symptom Enthemmung bei ihren Angehörigen an. Die Symptome Angststörungen, motorische Unruhe, Euphorie, Schlafstörungen und Appetitstörungen waren bei etwa 20-29% der Patienten persistierende Symptome, bei der Mehrzahl der Patienten erwiesen sich diese Symptome als eher fluktuierend.

4.2 Überprüfung der Hypothesen

4.2.1 Kognitive Symptomatik

Hypothese 1:

Patienten der Verumgruppe weisen im Vergleich zu Patienten der Placebogruppe im Studienverlauf einen signifikant geringeren Abbau der kognitiven Leistungsfähigkeit auf.

Die abhängige Variable „kognitive Leistungsfähigkeit“ wurde mit dem Mini Mental Status Test (MMST; Folstein et al., 1975) und der Alzheimer's Disease Assessment Scale (kognitiver Testteil, ADAS-cog; Mohs et al., 1983) erfasst.

Untersucht wurde auf signifikante Unterschiede im Bereich der kognitiven Leistungsfähigkeit zwischen den Behandlungsarmen Verum und Placebo im Krankheitsverlauf ausgehend von der Baseline-Untersuchung. Ausgewertet wurden die Daten der Studienteilnehmer welche die Studie regelgerecht abgeschlossen haben (n=57).

Für die statistischen Analysen wurde SPSS 17 verwendet, alle Testverfahren waren zweiseitig. Das Signifikanzniveau betrug $\alpha=0,05$.

Demographische Variablen (Alter, Geschlecht, Bildungsdauer), Daten zum Verlauf der Erkrankung (Alter bei Erkrankungsbeginn, Erkrankungsdauer) und klinische Daten (MMST zum Screeningzeitpunkt) der Patienten, deren Daten in die Auswertung eingingen, wurden zwischen den beiden Gruppen (Verum- und Placebogruppe) verglichen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebogruppe bezüglich der Geschlechterverteilung sowie bezüglich demographischer und klinischer Variablen zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung (siehe Kap. 4.1.3.2).

4.2.1.1 Vorstatistiken

Als erste abhängige Variable wurde der *ADAS-cog Score* zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (t0) sowie zu vier weiteren Messzeitpunkten (nach 3 (t3), 6 (t6), 9 (t9) und 12 (t12) Monaten) definiert.

Als Maß der Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit über die Zeit, gemessen mit der *ADAS-cog*, wurden die Differenzen zwischen dem Gesamtscore der *ADAS-cog* zum Zeitpunkt der Endpunkt-Untersuchung (t12) und der Baseline-Untersuchung (t0) berechnet: $ADAS-cog \text{ Diff.} = ADAS-cog \text{ Gesamtscore } t12 - ADAS-cog \text{ Gesamtscore } t0$.

Um einen Einfluss der intervenierenden Variablen Alter, Alter bei Ersterkrankung, Krankheitsdauer und Bildungsdauer auf die abhängige Variable *ADAS-cog* auszuschließen, wurden zwischen diesen Variablen und dem berechneten Maß der Veränderung über die Zeit (*ADAS-cog Diff.*) Korrelationen (Pearson-Produkt-Moment-Korrelationen) berechnet. Die Ergebnisse der Korrelationen sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 13: Korrelationen ADAS-cog Diff. - Alter, Krankheitsdauer, Alter bei Ersterkrankung, Bildungsdauer

		Alter	Krankheitsdauer	Alter bei Ersterkrankung	Bildungsdauer
ADAS-cog Diff.	Pearson-Korrelation (r)	0,114	-0,170	0,150	-0,070
	Signifikanz (2-seitig)	0,405	0,214	0,275	0,612

Die Variablen Alter, Krankheitsdauer, Alter bei Ersterkrankung und Bildungsdauer zeigen keinen signifikanten Zusammenhang mit dem berechneten Maß der Veränderung über die Zeit (*ADAS-cog Diff.*).

Um zu überprüfen, ob die Variable Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung der abhängigen Variablen *ADAS-cog* hat, wurde eine einfaktorielle ANOVA mit dem Faktor Geschlecht und der abhängigen Variable *ADAS-cog Diff.* berechnet.

Der Levene Test auf Varianzhomogenität bestätigte diese (Levene-Statistik= 1,663; $p= 0,203$). Die Ergebnisse der Varianzanalyse ergaben, dass die Veränderungen der abhängigen Variablen ADAS-cog Diff. nicht geschlechtsabhängig sind ($df= 1$; $F= 0,150$; $p= 0,700$).

Zur Überprüfung der Annahme, dass die abhängige Variable ADAS-cog zu allen Messzeitpunkten normalverteilt ist, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung angewendet. Die Annahme der Normalverteilung des ADAS-cog Scores wurde für beide Behandlungsarme zu allen Messzeitpunkten bestätigt.

Tabelle 14: K-S ADAS-cog Verumgruppe

Verumgruppe n=29	ADAS-cog Score				
	t0	t3	t6	t9	t12
Kolmogorov-Smirnov-Z	0,586	0,708	0,930	0,850	0,515
Signifikanz (2-seitig)	0,883	0,698	0,353	0,465	0,954

Tabelle 15: K-S ADAS-cog Placebogruppe

Placebogruppe n=28	ADAS-cog Score				
	t0	t3	t6	t9	t12
Kolmogorov-Smirnov-Z	0,998	0,657	0,797	0,877	0,716
Signifikanz (2-seitig)	0,272	0,781	0,548	0,425	0,685

Als zweite abhängige Variable wurde der *MMST Totalscore* zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (t0) sowie zu vier weiteren Messzeitpunkten (nach 3 (t3), 6 (t6), 9 (t9) und 12 (t12) Monaten) definiert.

Als Maß der Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit über die Zeit gemessen mit dem MMST wurden die Differenzen zwischen den Gesamtwerten des MMST zum Zeitpunkt der Baseline- und der Endpunkt-Untersuchung berechnet: MMST Diff. = MMST Score t12 – MMST Score t0.

Um auch bezüglich der abhängigen Variablen MMST Score einen Einfluss der intervenierenden Variablen Alter, Alter bei Ersterkrankung, Krankheitsdauer und Bildungsdauer auszuschließen, wurden zwischen diesen Variablen und dem berechneten Maß der Veränderung über die Zeit (MMST Diff.) Korrelationen (Pearson-Produkt-Moment-Korrelationen) berechnet. Die Ergebnisse der Korrelationen sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 16: Korrelationen MMST Diff. - Alter, Krankheitsdauer, Alter bei Ersterkrankung, Bildungsdauer

		Alter	Krankheitsdauer	Alter bei Ersterkrankung	Bildungsdauer
MMST Diff.	Pearson-Korrelation (r)	-0,079	-0,035	-0,087	-0,027
	Signifikanz (2-seitig)	0,559	0,800	0,526	0,842

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang der Variablen Alter, Krankheitsdauer, Alter bei Ersterkrankung und Bildungsdauer mit dem Maß der Veränderung über die Zeit (MMST Diff.).

Um zu überprüfen, ob die Variable Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung der abhängigen Variablen MMST hat, wurde eine einfaktorielle ANOVA mit dem Faktor Geschlecht und der abhängigen Variable MMST Diff. berechnet.

Der Levene Test auf Varianzhomogenität bestätigte diese (Levene-Statistik= 0,787; p= 0,379). Die Ergebnisse der Varianzanalyse ergaben, dass die

Veränderungen der abhängigen Variablen MMST Diff. nicht geschlechtsabhängig sind ($df= 1$; $F= 0,306$; $p= 0,582$).

Zur Überprüfung der Normalverteilungsannahme bezüglich der abhängigen Variablen MMST Score zu den verschiedenen Messzeitpunkten wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung angewendet.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung bestätigte die Gegebenheit der Normalverteilung der abhängigen Variablen MMST Score sowohl für die Verumgruppe als auch für die Placebogruppe zu allen Messzeitpunkten.

Tabelle 17: K-S MMST Verumgruppe

Verumgruppe n=29	MMST Score				
	t0	t3	t6	t9	t12
Kolmogorov-Smirnov-Z	1,064	0,803	0,799	0,738	0,734
Signifikanz (2-seitig)	0,208	0,539	0,545	0,647	0,654

Tabelle 18: K-S MMST Placebogruppe

Placebogruppe n=28	MMST Score				
	t0	t3	t6	t9	t12
Kolmogorov-Smirnov-Z	0,525	0,741	0,647	0,859	0,765
Signifikanz (2-seitig)	0,946	0,643	0,796	0,452	0,601

4.2.1.2 Hauptanalyse

Die Hypothese 1, dass die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten der Verumgruppe im Studienverlauf signifikant geringer abnimmt als die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten der Placebogruppe, wurde anhand der abhängigen Variablen ADAS-cog und MMST überprüft.

Gemäß der Hypothese 1 wird erwartet, dass Patienten der Verumgruppe im Vergleich zu Patienten der Placebogruppe bezüglich der abhängigen Variablen ADAS-cog eine geringere Zunahme des Gesamtscores und bezüglich der abhängigen Variablen MMST eine geringere Abnahme des Scores im Studienverlauf aufweisen.

Die Hypothese 1 wurde mittels eines „Allgemeinen linearen Modelles“ mit Messwiederholung (GLM rep) überprüft.

Als Innersubjektfaktor wurde der Messzeitpunkt definiert, als Zwischensubjektfaktor die Behandlungsgruppe.

Die intervenierenden Variablen Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer, Alter bei Ersterkrankung und Bildungsdauer hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Differenzen der abhängigen Variablen zu Beginn (Baseline) und am Ende (Endpunkt-Untersuchung) der Studie (ADAS-cog Diff., MMST Diff.), so dass keine zusätzlichen Faktoren in die Hauptanalyse mit eingingen (siehe Kap. 4.2.1.1 Vorstatistiken).

Die Voraussetzung für die Verwendung der Ergebnisse einer Varianzanalyse mit Messwiederholungen ist, dass die Varianz aller transformierten Variablen für einen Effekt gleich ist und dass ihre Kovarianzen gleich 0 sein sollten. Der Mauchly-Test auf Sphärizität testet dazu die Hypothese, dass die Kovarianzmatrix der transformierten Variablen eine konstante Varianz auf der Diagonalen und Nullen außerhalb der Diagonalen besitzt. Dies ist der Fall, wenn die Werte der abhängigen Variablen dieselben Fehlereffekte und Interaktionseffekte zu jedem Messzeitpunkt aufweisen. Wenn die Sphärizitätsannahme verletzt war, wurde die Greenhouse-Geisser-Epsilon Korrektur verwendet.

Die Leistung im ADAS-cog verschlechterte sich bei den Patienten beider Behandlungsarme innerhalb der Studiendauer. In der Gesamtstichprobe stieg der Gesamtscore der ADAS-cog um durchschnittlich 1,84 Punkte (t12 vs. t0: +11,55%). In der Verumgruppe zeigte sich ein Anstieg des Gesamtscores um durchschnittlich 1,1 Punkte (t12 vs. t0: +7,45%), in der Placebogruppe um durchschnittlich 2,54 Punkte (t12 vs. t0: +14,82%).

Das Allgemeine lineare Modell mit Messwiederholung ergab bei der abhängigen Variable ADAS-cog einen signifikanten Effekt des Innersubjektfaktors Zeit und des Zwischensubjektfaktors Behandlungsgruppe. Es zeigten sich generell niedrigere Gesamtwerte der Verumgruppe im Score der ADAS-cog.

Es ergab sich keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Zeit und Behandlungsgruppe.

Tabelle 19: Ergebnisse GLM mit Messwiederholung ADAS-cog

GLM rep ADAS-cog	Freiheitsgrade df	F	Signifikanz (2-seitig)
Innersubjektfaktor Zeit	3,24	3,206	0,022*
Zwischensubjektfaktor Behandlungsgruppe	1	5,823	0,019*
Zeit x Behandlungsgruppe	4	0,505	0,732

*= signifikant

Bei der abhängigen Variable MMST zeigte sich ein ähnliches Muster.

Die Patienten beider Behandlungsgruppen verschlechterten sich bezüglich ihrer Leistung beim MMST während des Studienverlaufes um durchschnittlich 2,36 Punkte (t12 vs. t0: -9,97%) im Gesamtscore. Bei den Patienten der Placebogruppe sank der Gesamtscore um durchschnittlich 2,44 Punkte (t12 vs. t0: -10%), bei Patienten der Verumgruppe um durchschnittlich 2,11 Punkte (t12 vs. t0: -9,20%).

Auch hier wurde bei dem Allgemeinen linearen Modell mit Messwiederholung die Greenhouse-Geisser-Epsilon Korrektur verwendet, wenn die Sphärizitätsannahme verletzt war.

Im Allgemeinen linearen Modell mit Messwiederholung zeigte sich ein hoch signifikanter Effekt des Innersubjektfaktors Zeit.

Der Effekt des Zwischensubjektfaktors Behandlungsgruppe war nicht signifikant und es ergab sich keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Zeit und Behandlungsgruppe.

Tabelle 20: Ergebnisse GLM mit Messwiederholung MMST

GLM rep MMST	Freiheitsgrade df	F	Signifikanz (2-seitig)
Innersubjektfaktor Zeit	3,225	10,173	0,000*
Zwischensubjektfaktor Behandlungsgruppe	1	2,183	0,146
Zeit x Behandlungsgruppe	4	0,164	0,956

*= signifikant

Zusätzlich wurden die beiden Maße der kognitiven Leistungsfähigkeit auf signifikante Zusammenhänge geprüft.

Zur Überprüfung der Zusammenhänge zwischen den beiden Maßen der kognitiven Leistungsfähigkeit wurden Pearson-Produkt-Moment-Korrelationen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 21: Korrelationen ADAS-cog - MMST

Korrelierte Variablen und Messzeitpunkt	Pearson-Korrelation (r)	Signifikanz (2seitig)
t0: ADAS-cog / MMST	-0,553	0,000*
t3: ADAS-cog / MMST	-0,747	0,000*
t6: ADAS-cog / MMST	-0,811	0,000*
t9: ADAS-cog / MMST	-0,828	0,000*
t12: ADAS-cog / MMST	-0,864	0,000*

*= signifikant

Zu allen Untersuchungszeitpunkten ergaben sich hoch signifikante negative Korrelationen zwischen den beiden Maßen der kognitiven Leistungsfähigkeit MMST und ADAS-cog.

4.2.2 Neuropsychiatrische Symptome

Hypothese 2:

Patienten der Verumgruppe weisen im Vergleich zu Patienten der Placebogruppe im Studienverlauf signifikant weniger und/oder eine signifikant geringere Ausprägung neuropsychiatrischer Symptome auf.

Die abhängige Variable „neuropsychiatrische Symptome“ wurde mit dem Neuropsychiatric Inventory (NPI, Cummings et al., 1994) erfasst.

Untersucht wurde auf signifikante Unterschiede im Vorliegen und in der Ausprägung neuropsychiatrischer Symptome im Krankheitsverlauf ausgehend von der Baseline-Untersuchung zwischen den Behandlungsarmen Verum und Placebo. In die Auswertung gingen nur die Daten der Patienten ein, welche die Studie regelgerecht abgeschlossen haben und von denen NPI-Daten zur Verfügung standen (n=54).

Für die statistischen Analysen wurde SPSS 17 verwendet, alle Testverfahren waren zweiseitig. Das Signifikanzniveau betrug $\alpha=0,05$.

Demographische Variablen (Alter, Geschlecht, Bildungsdauer), Daten zum Verlauf der Erkrankung (Alter bei Erkrankungsbeginn, Erkrankungsdauer) und klinische Daten (MMST zum Screeningzeitpunkt) der Patienten, deren Daten in die statistische Auswertung eingingen, wurden zwischen den Behandlungsarmen Verum und Placebo verglichen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verumgruppe und der Placebogruppe (siehe Kap. 4.1.3.3).

4.2.2.1 Vorstatistiken

Als abhängige Variable wurde der NPI Totalscore zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (t0) und der Endpunkt-Untersuchung (t12) definiert.

Die Differenzen zwischen den NPI Scores der Endpunkt-Untersuchung (t12) und der Baseline-Untersuchung (t0) wurden als Maß der Veränderung über die Zeit hinweg berechnet: $\text{NPI Diff.} = \text{NPI Gesamtscore t12} - \text{NPI Gesamtscore t0}$.

Der Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest auf Normalverteilung für die abhängige Variable NPI Gesamtscore ergab zu einigen Messzeitpunkten deutliche Abweichungen von der Normalverteilungsannahme, so dass zur weiteren Auswertung der Daten nicht parametrische Testverfahren verwendet wurden.

Tabelle 22: K-S NPI

Gesamtstichprobe n=57	NPI-Score				
	t0	t3	t6	t9	t12
Kolmogorov-Smirnov-Z	1,620	1,784	1,624	1,183	1,538
Signifikanz (2-seitig)	0,010*	0,004*	0,010*	0,122	0,018*

*= signifikant

Um einen Einfluss der intervenierenden Variablen Alter, Alter bei Ersterkrankung, Krankheitsdauer und Bildungsdauer auf die abhängige Variable NPI Gesamtscore auszuschließen, wurden zwischen diesen Variablen und dem berechneten Maß der Veränderung über die Zeit (NPI Diff.) Korrelationen berechnet.

Die Ergebnisse der Spearman-Rang-Korrelationen sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 23: Korrelationen NPI Diff. - Alter, Krankheitsdauer, Alter bei Ersterkrankung, Bildungsdauer

		Alter	Krankheitsdauer	Alter bei Ersterkrankung	Bildungsdauer
NPI Diff.	Spearman-Rho (r)	0,030	0,104	-0,082	0,015
	Signifikanz (2-seitig)	0,829	0,458	0,561	0,914

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen Alter, Krankheitsdauer, Alter bei Ersterkrankung, Bildungsdauer und dem Maß der Veränderung über die Zeit (NPI Diff.).

Um zu überprüfen, ob zu einem der Messzeitpunkte signifikante Unterschiede der NPI Gesamtscores zwischen Männern und Frauen vorliegen, wurde der nicht parametrische Mann-Whitney-U-Test angewendet. Es ergaben sich zu keinem Messzeitpunkt signifikante Geschlechtsdifferenzen bezüglich der NPI Gesamtscores.

Tabelle 24: Mann-Whitney-U-Test Geschlecht

Gesamtstichprobe	t0	t3	t6	t9	t12
Z	-0,349	-0,682	-1,199	-1,464	-0,394
Signifikanz p	0,727	0,495	0,231	0,143	0,694

Placebogruppe	t0	t3	t6	t9	t12
Z	-0,555	-0,749	-1,783	-1,296	-0,869
Signifikanz p	0,579	0,454	0,075	0,195	0,385

Verumgruppe	t0	t3	t6	t9	t12
Z	-1,268	-0,129	-0,129	-0,620	-0,439
Signifikanz p	0,205	0,897	0,897	0,535	0,660

4.2.2.2 Hauptanalyse

4.2.2.2.1 NPI Gesamtscore

Bezüglich der abhängigen Variable NPI wurde erwartet, dass Patienten der Verumgruppe, ausgehend von der Baseline-Untersuchung, eine geringere Zunahme des NPI Scores aufweisen als Patienten der Placebogruppe.

Um zu überprüfen, ob sich die Verteilungen der abhängigen Variablen NPI Gesamtscore zum Messzeitpunkt t0 (Baseline) und zum Messzeitpunkt t12 (Endpunkt-Untersuchung) signifikant voneinander unterscheiden, wurde der Wilcoxon-Test für die beiden Behandlungsarme Verum und Placebo durchgeführt.

Der Wilcoxon–Test ergab weder für die Verumgruppe ($Z = -0,081a$; $p = 0,936$) noch für die Placebogruppe ($Z = -0,296a$; $p = 0,767$) signifikante Unterschiede des NPI Gesamtscores zwischen den beiden Messzeitpunkten Baseline (t0) und Endpunkt (t12).

Zur Analyse signifikanter Unterschiede der NPI Gesamtscores zu den verschiedenen Messzeitpunkten zwischen den Behandlungsarmen Verum und Placebo wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test berechnet. Als Testvariablen wurden die NPI Gesamtscores zu den verschiedenen Messzeitpunkten t0, t3, t6, t9 und t12 und als Gruppenvariable die Behandlungsgruppe (Verum, Placebo) definiert. Es ergaben sich zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede der NPI Gesamtscores zwischen der Verum- und der Placebogruppe.

Tabelle 25: Mann-Whitney-U-Test NPI Gesamtscore

NPI Score					
Messzeitpunkte	t0	t3	t6	t9	t12
Z	-1,329	-0,174	-0,268	-0,831	-0,365
Signifikanz p	0,184	0,862	0,789	0,406	0,715

Zusätzlich wurde auf Zusammenhänge des NPI Gesamtscores zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten mit den Maßen der kognitiven Leistungsfähigkeit ADAS-cog und MMST geprüft. Die durchgeführten Spearman-Rang-Korrelationen ergaben lediglich einen signifikant negativen Zusammenhang ($r = -0,300$, $p = 0,028^*$) zwischen dem MMST und der Variablen NPI Score zum Untersuchungszeitpunkt t12 (Endpunkt).

4.2.2.2.2 Zusatzuntersuchungen einzelner Symptome

Im Vergleich der Ausprägung der einzelnen neuropsychiatrischen Symptome zwischen der Verum- und der Placebogruppe mit dem Mann-Whitney-U-Test (Gruppenvariable: Behandlungsgruppe; Testvariablen: Score der Einzelnen NPS zu verschiedenen Messzeitpunkten) zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten t0, t3, t6, t9 und t12 zeigten sich folgende Ergebnisse:

Bei der Baseline-Untersuchung (t0) lag ein signifikanter Unterschied bezüglich des Symptoms Euphorie vor. In der Verumgruppe lag ein signifikant höherer Score des Symptoms Euphorie ($Z = -2,410$; $p = 0,016$) vor.

Zum Zeitpunkt t12 (Endpunkt-Untersuchung) lag ebenfalls in der Verumgruppe ein signifikant höherer Score bezüglich des Symptoms Angst vor ($Z = -2,055$; $p = 0,040$).

Zur Analyse der Ausprägung der einzelnen neuropsychiatrischen Symptome im Studienverlauf wurde überprüft ob signifikante Unterschiede der NPI Scores der einzelnen Symptome zwischen den Messzeitpunkten Baseline (t0) und Endpunkt (t12) in den beiden Gruppen Verum und Placebo bestehen.

Der nicht-parametrische Wilcoxon-Test ergab in der Verumgruppe und in der Placebogruppe durchgängig keine signifikanten Unterschiede der Subscores der einzelnen NPI Symptome im Vergleich zwischen der Baseline- und der Endpunkt-Untersuchung.

4.3 Zusatzuntersuchung Liquoranalyse

Studienziel der Studie „Behandlung mit Kupfer bei Patienten mit beginnender Demenz vom Alzheimer-Typ“ war die Überprüfung der Wirksamkeit einer oralen Kupfersubstitution bei der Behandlung einer beginnenden Demenzerkrankung vom Alzheimer-Typ. Mögliche Effekte der Therapie wurden sowohl auf der Ebene der kognitiven Leistungsfähigkeit und der neuropsychiatrischen Symptomatik, als auch auf der Ebene verschiedener Liquorparameter überprüft.

Im Rahmen der Liquordiagnostik bei der Screeninguntersuchung wurde unter anderem eine entzündliche Genese des dementiellen Abbauprozesses ausgeschlossen. Ergänzend wurden A β , Tau-Protein, Phospho-Tau und weitere Liquorparameter bestimmt. Bei Abschluss der Studie (Endpunkt-Untersuchung) war eine zweite Liquoruntersuchung vorgesehen, um Veränderungen der Alzheimer-spezifischen Liquorparameter im Verlauf feststellen zu können.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchung der Konzentrationen von A β 42, Tau und Phospho-Tau im Liquor der Studienpatienten kurz dargestellt.

4.3.1 Allgemeines

Die erniedrigte Konzentration des A β 42 im Liquor, insbesondere in Kombination mit einer erhöhten Konzentration von Tau-Protein, gilt als ein Biomarker, welcher die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ stützt. Bei Patienten mit einer diagnostizierten Demenz vom Alzheimer-Typ ist die Konzentration von A β 42 im Liquor um bis zu 50% erniedrigt (Lewczuk, 2004; Wiltfang, 2002; Wiltfang, 2001). Der ursächliche Zusammenhang der erniedrigten A β -Konzentration ist noch nicht abschließend geklärt. Die am weitesten verbreitete Erklärung für die erniedrigte Konzentration von A β 42 im Liquor ist, dass die Akkumulation des A β in den für die Alzheimer-Demenz typischen Plaques zu den erniedrigten A β -Konzentrationen führt.

Es wurde vermutet, dass die Gabe von Kupfer die Liquorbiomarker bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ stabilisiert. Beobachtet wurden Veränderungen der Liquor-Konzentrationen von A β , Tau und Phospho-Tau innerhalb des Studienverlaufs.

4.3.2 Methode

Zu Beginn der Studie (Screening) und bei Abschluss der Studie (Endpunkt-Untersuchung) wurden Lumbalpunktionen bei den Patienten, welche in die Untersuchung einwilligten durchgeführt.

Als abhängige Variable wurde die A β 42-Konzentration sowie die Tau- und Phospho-Tau-Konzentration im Liquor definiert.

Die Quantifizierung der Liquorparameter A β 42, Tau und Phospho-Tau erfolgte mit dem immunologischen Nachweisverfahren ELISA.

Die Parameter A β 1-37, 1-38, 1-40 und 1-42 wurden mit Hilfe des Proteinblottings (Western Blot) quantifiziert. Zur Bestimmung der Parameter Kupfer, Zink und Ceruloplasmin wurde das Blut der Patienten analysiert.

Für die statistischen Analysen wurde SPSS 15 verwendet, alle Tests waren zweiseitig. Das Signifikanzniveau betrug $\alpha=0,05$.

Insgesamt willigten 35 Patienten zu beiden Messzeitpunkten (Screening, Endpunkt-Untersuchung) in eine Lumbalpunktion ein.

In der folgenden Tabelle sind die demographischen Variablen der Patienten dargestellt, welche die Studie abgeschlossen haben und zu beiden Messzeitpunkten einer Lumbalpunktion zustimmten.

Tabelle 26: Demographische und klinische Daten Lumbalpunktion

Gesamt (n=35)	Verum (n=18) männlich n=11; weiblich n=7		Placebo (n=17) männlich n=4; weiblich n= 13	
	Mittelwert x	Standard- abweichung sd	Mittelwert x	Standard- abweichung sd
Alter (in Jahren)	68,94	1,67	67,76	1,72
Krankheitsdauer (Monate)	31,50	8,52	23,12	3,79
Alter bei Ersterkrankung (in Jahren)	66,44	1,50	65,94	1,72
Bildung (Jahre)	12,06	0,67	10,59	0,54
MMST (Score)	23,67	0,95	23,71	0,83

Demographische Variablen und Daten zum Krankheitsverlauf zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung wurden zwischen der Verumgruppe und der Kontrollgruppe mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) verglichen. Die einfaktorielle Varianzanalyse ergab keine signifikanten Unterschiede der Variablen Alter ($F= 0,24$; $df= 1,33$; $p= 0,63$), Krankheitsdauer ($F= 0,78$; $df= 1,33$; $p= 0,38$), Alter bei Ersterkrankung ($F= 0,05$; $df= 1,33$; $p= 0,83$) und Bildungsdauer ($F= 2,86$; $df= 1,33$; $p= 0,10$).

Es ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Variable MMST ($F= 0,00$; $df= 1,33$; $p= 0,98$) zum Screeningzeitpunkt zwischen der Verumgruppe und der Placebogruppe.

Um zu überprüfen, ob sich die Geschlechterverteilung der beiden Gruppen signifikant voneinander unterscheidet, wurde der Chi² Test auf Unabhängigkeit verwendet. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ($Chi^2= 5,04$; $df= 1$; $p= 0,025^*$), in der Verumgruppe waren signifikant mehr Männer als in der Kontrollgruppe.

Die Werte der abhängigen Variablen ELISA A β -Werte des A β 42, Tau und Phospho-Tau wurden zu Beginn der Studie (Screening) und nach 12 Monaten (Endpunkt-Untersuchung) numerisch dargestellt.

Als weitere abhängige Variablen wurden Western Blot A β -Konzentrationen, ausgedrückt in % des totalen A β : 1-42%, 1-40%, 1-39%, 1-38%, 1-37% oder als Verhältnisse des Gesamt A β : 1-42/1-40, 1-42/1-38, 1-38/1-40 definiert. Cholesterol, Plasma-Zn, Ceruloplasmin, Plasma-Cu und die Konzentration von Cu im Liquor wurden zu beiden Messzeitpunkten (Screening und Endpunkt-Untersuchung) als absolute Zahlen dargestellt.

Vorstatistiken

Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde verwendet, um zu überprüfen, ob die abhängigen Variablen signifikant von der Normalverteilung abweichen. Für die abhängigen Variablen, bei denen die Annahme der Normalverteilung verworfen werden musste, wurden parameterfreie Testverfahren verwendet (Mann-Whitney-U-Test mit dem Gruppenfaktor Behandlungsgruppe). Für die abhängigen Variablen, die nicht signifikant von der Normalverteilung abwichen, erfolgte die statistische Analyse anhand einer MANOVA mit Messwiederholung mit dem Zwischensubjektfaktor Behandlungsgruppe und dem Innersubjektfaktor Messzeitpunkt.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte sowohl für die Verumgruppe als auch für die Placebogruppe signifikante Abweichungen von der Normalverteilung für ELISA A β 42- und Tau-Konzentrationen im Liquor. Für diese Variablen wurden nicht parametrische Testverfahren angewendet. Für alle anderen Variablen konnte die Annahme der Normalverteilung bestätigt werden, so dass parametrische Testverfahren angewendet wurden.

Für die Western-Blot- und ELISA-Variablen und die Konzentration von Cu im Liquor der Patienten wurde überprüft, ob die Veränderungen dieser Werte über die Zeit (Konzentrationen bei der Endpunkt-Untersuchung minus Konzentrationen bei der Screening-Untersuchung) geschlechtsabhängig sind.

Die Veränderungen der oben genannten Variablen unterschieden sich nicht signifikant zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

4.3.3 Ergebnisse

Für alle abhängigen Variablen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verumgruppe und der Kontrollgruppe zum Messzeitpunkt Screening und zum Messzeitpunkt Endpunkt-Untersuchung gefunden werden. In der folgenden Abbildung sind die untersuchten Liquorparameter zum Screeningzeitpunkt und bei Abschluss der Studie (Endpunkt-Untersuchung) dargestellt.

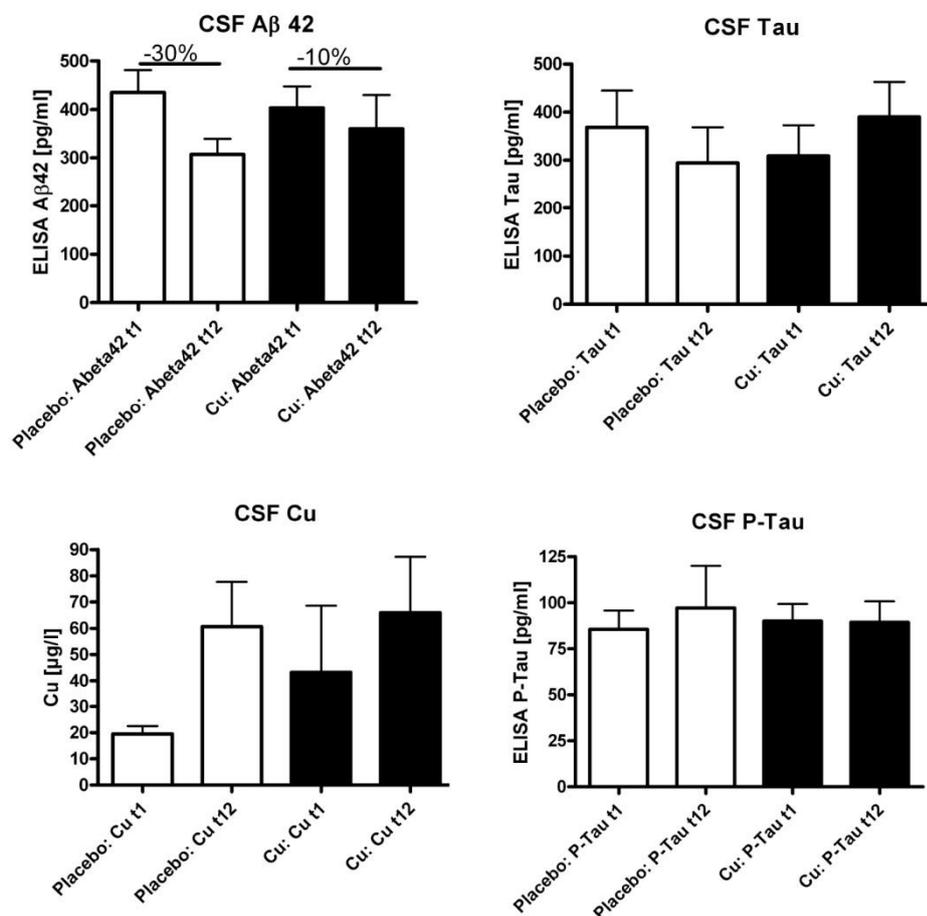


Abbildung 18: Liquorkonzentrationen

Legende:

t1= Screening

t2= Endpunkt-Untersuchung

Die MANOVA mit Messwiederholung ergab signifikante Effekte des Zwischensubjektfaktors Zeit auf die Konzentration von Western Blot-A β : 1-42% (t12 vs. t1: -5,9%: F= 5,7; df= 1,20; p= 0,03), Verhältnis A β 1-42/1-40% (t12 vs. t1: -6%: F= 5,1; df= 1,20; p= 0,04) und Ceruloplasmin in % (t12 vs. t1: plus 3,9%: F= 6,5; df= 1,52; p= 0,01).

Es zeigte sich kein signifikanter Effekt des Faktors Behandlungsgruppe, so dass sich die Veränderungen der Konzentrationen des A β nicht signifikant zwischen der Verum- und der Placebogruppe unterschieden.

Die Annahme der Normalverteilung konnte für die Konzentrationen von ELISA-A β 42 im Liquor nicht aufrecht erhalten werden, so dass der nicht-parametrische Wilcoxon-Test angewendet wurde, um die Konzentrationen zu den beiden Messzeitpunkte Screening (t1) und Endpunkt-Untersuchung (t12) zu vergleichen. Der Wilcoxon-Test ergab eine signifikant erniedrigte Konzentration des A β 42 (Verumgruppe p= 0,040; Placebogruppe p= 0,001) nach 12 Monaten (Endpunkt-Untersuchung) in beiden Gruppen.

In der Verumgruppe verringerte sich die Liquorkonzentration des A β 42 um nur 10%, in der Placebogruppe um 30%.

Die Annahme der Normalverteilung musste ebenso für die abhängige Variable Cu-Konzentrationen im Liquor verworfen werden, so dass non-parametrische Testverfahren (Wilcoxon-Test) eingesetzt wurden.

In den statistischen Berechnungen zeigten sich keine signifikanten Effekte der Behandlung auf Tau-Konzentrationen und Cu-Konzentrationen im Liquor.

In der Placebogruppe erhöhte sich die Cu-Konzentrationen im Liquor im Vergleich der beiden Messzeitpunkte (Screening und Endpunkt) signifikant (t12 vs. t1; plus 211,6%; Z= -2,6; p= 0,01). In der Verumgruppe war nur ein Anstiegstrend der Cu-Konzentration im Liquor zu verzeichnen (t12 vs. t1; plus 52,9%; Z= -1,9; p= 0,06).

Insgesamt ergab sich kein signifikanter Effekt der Behandlung mit Kupferrotat auf die Cu-Konzentrationen im Liquor.

Die Annahme der Normalverteilung konnte für die abhängige Variable Phospho-Tau-Konzentrationen aufrecht erhalten werden, so dass die Berechnungen anhand einer MANOVA mit Messwiederholung erfolgten.

Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Phospho-Tau-Konzentrationen im Liquor im Verlauf der Studie (t1 vs. t12).

4.3.4 Diskussion der Ergebnisse

Die Behandlung mit Kupferorotat wurde von allen Studienpatienten gut vertragen, es ergab sich jedoch kein signifikanter Effekt der Behandlung auf die untersuchten Liquorparameter.

In mehreren Studien wurden reduzierte A β 42-Konzentrationen im Liquor bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ festgestellt, diese Ergebnisse wurden durch die vorliegende Untersuchung bestätigt.

Es fanden sich keine Veränderungen der Tau- und Phospho- Tau-Konzentrationen innerhalb der 12 monatigen Studienperiode. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich ein geringer Effekt der Behandlung mit Kupferorotat auf die A β -Konzentrationen der untersuchten Patienten. Die A β -Konzentration im Liquor verringerte sich in beiden untersuchten Gruppen (Verumgruppe und Placebogruppe). Es zeigte sich eine höhere Abnahme (30%) der A β -Konzentrationen im Liquor in der Placebogruppe ($p= 0,001$) als in der Verumgruppe (10%: $p= 0,04$). Dieser Unterschied in der Abnahme der A β -Konzentrationen könnte als ein leichter Behandlungseffekt der Kupfermedikation gesehen werden, dennoch bedarf es weiterer Untersuchungen zur Absicherung der Ergebnisse.

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte die Überprüfung der Wirksamkeit eines neuen Therapieansatzes mit Kupfer bei beginnender Alzheimer-Demenz zum Ziel. Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit war die Überprüfung der Wirksamkeit einer oralen Kupfersubstitution in den Bereichen der kognitiven und neuropsychiatrischen Symptomatik.

Im Folgenden werden die zentralen Resultate der Datenanalyse dargestellt und diskutiert. Die Diskussion wird in zwei Hauptabschnitte unterteilt. Im ersten Hauptabschnitt werden die Ergebnisse der Datenanalyse bezüglich der kognitiven Symptomatik dargestellt und diskutiert. Der zweite Hauptabschnitt bezieht sich auf die Darstellung und Diskussion der Datenanalyse bezüglich der neuropsychiatrischen Symptomatik.

Da bisher Studien zu einem Therapieerfolg mit Kupfer beim Menschen fehlen, werden die Ergebnisse im Folgenden nicht anhand aktueller Literatur diskutiert.

5.1 Kognitive Symptomatik

Im Bereich der kognitiven Symptomatik wurde erwartet, dass sich die Patienten, die Kupfererolat erhalten (Verumgruppe), in den Maßen der kognitiven Leistungsfähigkeit im Studienverlauf geringer verschlechtern als die Patienten der Placebogruppe.

Die Entwicklung im kognitiven Leistungsbereich wurde mit dem MMST (Mini Mental Status Test, Folstein et al., 1975) und der ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale, kognitiver Testteil, Mohs et al., 1983) untersucht.

Die Analyse der Daten bezüglich des MMST ergab, dass sich die Studienpatienten beider Behandlungsarme während des Studienverlaufs signifikant verschlechterten. Die Patienten der Verumgruppe verschlechterten sich ausgehend von der Baseline-Untersuchung im Gesamtscore des MMST um durchschnittlich 2,11 Punkte, die Patienten der Placebogruppe um durchschnittlich 2,44 Punkte. Die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit im Studienverlauf ist somit gemessen mit dem MMST in beiden Behandlungsarmen annähernd gleich. Der Ausgangswert des MMST lag in der Verumgruppe bei durchschnittlich 22,93 Punkten zum Zeitpunkt der Baseline-

und bei durchschnittlich 20,82 Punkten zum Zeitpunkt der Endpunkt-Untersuchung. In der Placebogruppe lag der Ausgangswert bei 24,41 und der MMST Score bei Abschluss der Studie bei durchschnittlich 21,97. Somit liegt der MMST Score bei Abschluss der Studie bei beiden Behandlungsarmen noch im Bereich einer „leichten Demenz“ (Referenzangaben: MMST Score 19-22; Engel & Satzger, 2003). Es zeigt sich, dass die Verschlechterung im kognitiven Bereich gemessen mit dem MMST bei Patienten beider Behandlungsarme annähernd gleich ist. Zudem zeigen die Daten eine kontinuierliche Verschlechterung beider Behandlungsarme im MMST während der Studiendauer.

Im Vergleich der beiden Behandlungsgruppen bezüglich der Leistung gemessen mit dem MMST mit einem „Allgemeinen linearen Modell“ mit Messwiederholung zeigte sich ein signifikanter Effekt des Faktors Zeit. Die kognitive Leistungsfähigkeit gemessen mit dem MMST verschlechterte sich sowohl bei den Patienten der Verumgruppe als auch bei den Patienten der Kontrollgruppe im Studienverlauf signifikant. Die Datenanalyse zeigte keinen signifikanten Effekt des Faktors Behandlungsgruppe, so dass sich die Patienten der beiden Behandlungsarme in ihrer Leistung im MMST im Studienverlauf nicht signifikant voneinander unterscheiden. Es ergab sich ebenfalls keine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Zeit und Behandlungsgruppe. Die Datenanalyse bezüglich des MMST ergab somit zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikante Unterschiede im Bereich des Verlaufs der kognitiven Symptomatik gemessen mit dem MMST.

In der ADAS-cog verschlechterte sich die Leistung der Patienten der Verumgruppe ausgehend von der Baseline-Untersuchung um durchschnittlich 1,1 Punkte, in der Placebogruppe um durchschnittlich 2,54 Punkte. Die jährliche Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit gemessen mit der ADAS-cog ist somit in der Placebogruppe etwas deutlicher als in der Verumgruppe.

Die Datenanalyse mit einem „Allgemeinen linearen Modell“ mit Messwiederholung zeigte einen signifikanten Effekt des Faktors Zeit, so dass sich in beiden Behandlungsarmen eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit gemessen mit der ADAS-cog nach 12 Monaten zeigte. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit der signifikanten

Verschlechterung der kognitiven Leistung während der Studiendauer gemessen mit dem MMST.

Die Datenanalyse ergab einen signifikanten Effekt des Faktors Behandlungsgruppe. Die Patienten der Verumgruppe zeigten im gesamten Studienverlauf bessere Leistungen in der ADAS-cog als Patienten der Placebogruppe. Es ist anzumerken, dass die Patienten der Placebogruppe zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung bereits schlechtere Leistungen gemessen mit der ADAS-cog aufwiesen als Patienten der Verumgruppe. Bei genauerer Betrachtung des Verlaufs der kognitiven Symptomatik gemessen mit der ADAS-cog zeigte sich im Studienverlauf in der Placebogruppe ein eher kontinuierlicher Abbau der kognitiven Leistung, während in der Verumgruppe die Leistung bei der ADAS-cog eher sprunghaft war (vgl. Abb. 12). Es ist fraglich, worauf dieser Unterschied zurückzuführen ist.

Auch bei der Analyse der Daten der ADAS-cog zeigte sich keine signifikante Interaktion der Faktoren Zeit und Behandlungsgruppe. Die Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit gemessen mit der ADAS-cog war demnach in beiden beobachteten Gruppen während der Studiendauer nicht signifikant unterschiedlich.

Untersuchungen zum Zusammenhang der verwendeten Maße der kognitiven Leistungsfähigkeit ergaben zu allen Messzeitpunkten signifikant negative Korrelationen. Wie zu erwarten war, ging eine Zunahme im Gesamtscore der ADAS-cog mit einer Abnahme im Score des MMST einher.

Zusammenfassend nahm die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten beider Behandlungsarme während der Studiendauer ab und es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der kognitiven Symptomatik zwischen den untersuchten Gruppen.

Aus den Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass die Einnahme von Kupferorotat bei den untersuchten Patienten nicht zu einer Stabilisierung der kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich mit einer Monotherapie mit Donepezil geführt hat. Die statistischen Berechnungen zeigten keine signifikanten Effekte der Behandlung mit Kupferorotat auf die kognitive Leistungsfähigkeit.

Somit konnten die Ergebnisse der Gruppenvergleiche die Hypothese, dass sich die Patienten der Verumgruppe in den Maßen der kognitiven

Leistungsfähigkeit im Studienverlauf geringer verschlechtern als die Patienten der Placebogruppe nicht bestätigen.

5.2 Neuropsychiatrische Symptomatik

Im Bereich der neuropsychiatrischen Symptomatik wurde erwartet, dass Patienten der Verumgruppe im Studienverlauf weniger neuropsychiatrische Symptome bzw. eine geringere Ausprägung der neuropsychiatrischen Symptome aufweisen als Patienten der Placebogruppe. Diese Hypothese wurde anhand des Neuropsychiatric Inventory (NPI, Cummings et al., 1994) untersucht.

Die Datenanalyse wurde auf Grund der Datenqualität mit nicht parametrischen Testverfahren durchgeführt.

Es zeigten sich in der Gesamtstichprobe keine Unterschiede des Gesamtscores des NPI im Vergleich der beiden Untersuchungszeitpunkte Baseline und Endpunkt, so dass sich der Gesamtscore des NPI im Studienverlauf nicht signifikant verändert hat. Bei der Analyse der Unterschiede des NPI Gesamtscores der einzelnen Behandlungsarme zwischen der Baseline- und der Endpunkt-Untersuchung ergaben sich weder für die Placebo- noch für die Verumgruppe signifikante Unterschiede. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich die Ausprägung der neuropsychiatrischen Symptome gemessen mit dem Gesamtscore des NPI im Studienverlauf nicht signifikant verändert hat.

Die Analyse signifikanter Unterschiede der NPI Gesamtscores zwischen den beiden Behandlungsarmen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten der Visiten ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Die Analyse der Daten bezüglich des Gesamtscores des NPI zeigt, dass die Gabe von Kupferorotat keinen Effekt auf die Ausprägung und den Schweregrad der neuropsychiatrischen Symptome gezeigt hat.

Die Analyse der Ausprägung der einzelnen neuropsychiatrischen Symptome im Studienverlauf ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten zu Beginn und am Ende der Studie.

Die Ergebnisse der Datenanalyse konnten demnach die Hypothese dass die Gabe von Kupferorotat einen positiven Effekt auf die Entwicklung neuropsychiatrischer Symptomatik bei einer Demenz vom Alzheimer-Typ hat nicht bestätigen.

Die großen Standardabweichungen des NPI Score im Studienverlauf lassen jedoch die Vermutung zu, dass psychopathologische Phänomene im Rahmen einer Demenz vom Alzheimer-Typ eine hohe Variabilität aufweisen und bestätigen somit die Ergebnisse anderer Studien (z.B. Wobrock et al., 2003).

Die Häufigkeitsanalyse der einzelnen neuropsychiatrischen Symptome zeigt, dass in der Gesamtstichprobe zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung am häufigsten das Vorliegen von Apathie, gefolgt von Depression, Reizbarkeit, Appetitstörungen und Agitiertheit beschrieben wurde. Dieses Bild veränderte sich im Krankheitsverlauf nur leicht.

Zum Zeitpunkt der Endpunkt-Untersuchung wurden die Symptome Apathie und Depression immer noch am häufigsten beschrieben. Die Symptome Halluzinationen, Wahnvorstellungen und Enthemmung waren die am wenigsten feststellbaren Symptome zu beiden Untersuchungszeitpunkten. Diese Häufigkeitsverteilung der neuropsychiatrischen Symptome in der vorliegenden Arbeit steht in guter Übereinstimmung mit anderen Studien, in denen ebenfalls am häufigsten die Symptome Apathie und Depression beschrieben wurden (z.B. Lyketsos et al., 2000).

Die durchschnittliche Prävalenzrate neuropsychiatrischer Symptome von über 80% zu beiden Untersuchungszeitpunkten (Baseline und Endpunkt) zeigt zum Einen die große Bedeutung der neuropsychiatrischen Symptomatik bei einer Demenz vom Alzheimer-Typ und bestätigt zum anderen Studien zur Prävalenz der psychopathologischen Phänomene (Lyketsos et al., 2000; Steinberg et al., 2003).

5.3 Methodische Einschränkungen

Eine wichtige methodische Einschränkung der vorliegenden Arbeit muss in der Qualität der mit dem Neuropsychiatric Inventory (Cummings et al., 1994) erhobenen Daten gesehen werden. Die Hypothese bezüglich der neuropsychologischen Symptomatik musste anhand parameterfreier Testverfahren überprüft werden, da die Annahme einer Normalverteilung verworfen werden musste. Dies impliziert, dass wenig quantitative Aussagen getroffen werden können. Bedingt durch die große Standardabweichung ist es nur erschwert möglich, Aussagen zur gesamten untersuchten Stichprobe zu machen, da das Vorliegen und die Ausprägung der neuropsychiatrischen

Symptome individuell sehr unterschiedlich sind. Somit sollten die so gewonnenen Ergebnisse im Einzelfall vorsichtig interpretiert werden.

Es zeigte sich zudem eine große Fluktuation der vorliegenden Symptome, deren Ausprägung und der Kombination einzelner Symptome. Dies könnte darin begründet sein, dass der NPI ein Fremdbeurteilungsinstrument ist und somit auch davon abhängig ist, wie Angehörige das Vorliegen und die Ausprägung der neuropsychiatrischen Symptomatik beurteilen. Bei einigen Patienten war es nicht möglich, zu jedem Untersuchungszeitpunkt dieselbe Person zu befragen, so dass auch durch individuell unterschiedliche Angaben zum Vorliegen und Schweregrad der Symptome sehr große Unterschiede entstanden sein könnten. Der Einsatz von Fremdbeurteilungsverfahren zur Erfassung neuropsychiatrischer Symptomatik ist jedoch die am häufigsten angewandte Methode, da davon auszugehen ist, dass betreuende Personen gute Informanten sind (Auer & Boetsch, 2003).

Einen Einfluss auf die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Ergebnisse könnte zudem auch die Rekrutierung der Patienten gehabt haben. Die über Publikation des Studienvorhabens gewonnenen Probanden waren möglicherweise eine Stichprobe hoch motivierter und aktiver älterer Menschen, die eventuell nicht repräsentativ für die Population der an Alzheimer erkrankten Patienten ist.

Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Stichproben (Verum-, Placebogruppe) ergaben sich im Bereich der demographischen Variablen keine signifikanten Unterschiede, so dass davon auszugehen ist, dass die Stichproben bezüglich ihres Alters, der Krankheitsdauer, dem Alter bei Beginn der Erkrankung und der Bildungsdauer vergleichbar sind.

Bezüglich der Erkrankungsdauer zeigte sich jedoch eine hohe Variabilität in beiden untersuchten Gruppen. Die Angaben reichen von einer Zeitspanne von 3 Monaten bis hin zu einer Krankheitsdauer von 84 Monaten. Die große Variationsbreite der Variablen Krankheitsdauer in der Gesamtstichprobe könnte darauf hin deuten, dass die Gesamtstichprobe nicht homogen ist und sich die Patienten der Gesamtstichprobe somit in unterschiedlichen Erkrankungsstadien befinden. Bei den Patienten der Verumgruppe zeigte sich insgesamt der Trend einer längeren Krankheitsdauer im Vergleich zu den Patienten der Placebogruppe, so dass kritisch diskutiert werden könnte, ob das

bereits fortgeschrittene Krankheitsstadium der Patienten der Verumgruppe einen Einfluss auf den Verlauf während der Studiendauer hatte. Kontrolliert wurde der Faktor des Erkrankungsstadiums der beginnenden Demenz durch die kognitiven Leistungen der Patienten zum Screeningzeitpunkt (MMST mindestens 20 Punkte). Es ist dennoch möglich, dass bedingt durch die Variationsbreite der Erkrankungsdauer und dem Alter bei Ersterkrankung Patienten verschiedener Erkrankungsstadien eingeschlossen wurden und somit Extremwerte die Gesamtauswertung verzerren.

Es ist weiterhin nicht auszuschließen, dass bezüglich der angewandten Testverfahren ein gewisser Lerneffekt stattgefunden hat, der die Ergebnisse im kognitiven Leistungsbereich beeinflusst haben könnte.

5.4 Ausblick

Die Studie „Behandlung mit Kupfer bei Patienten mit beginnender Demenz vom Alzheimer-Typ“ konnte zeigen, dass die orale Gabe von Kupfer keinen Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit und die neuropsychiatrische Symptomatik bei Patienten mit einer beginnenden Demenz vom Alzheimer-Typ hat.

Bezüglich der Überprüfung der kognitiven Leistungsfähigkeit gemessen mit der ADAS-cog wäre es von Interesse, die einzelnen erfassten kognitiven Leistungsbereiche gesondert zu analysieren, um zu überprüfen, ob in Einzelbereichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festzustellen sind.

Sicherlich wäre es ebenfalls von Interesse, zur Überprüfung des Verlaufs der exekutiven Funktionen die Ergebnisse des Trail Making Test (Reitan et al., 1958) auszuwerten.

Die neuropsychiatrische Symptomatik zeigte sich während des Studienverlaufs wenig stabil, so dass es sinnvoll erscheint das individuelle Profil der neuropsychologischen Symptomatik eines jeden untersuchten Patienten zu betrachten, was im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht möglich war. Die meisten Angehörigen gaben das Vorhandensein mehrerer neuropsychiatrischer Symptome gleichzeitig an, so dass interessant wäre, welche Symptomkombinationen häufig genannt werden und in welchem Ausmaß die

Kombinationen bestimmter Symptome eher persistierend oder fluktuierend sind.

Die Untersuchung der einzelnen neuropsychiatrischen Symptome bezüglich der Parameter Schweregrad und Häufigkeit im Einzelnen wäre sicherlich interessant um feststellen zu können, ob sich im Rahmen der Studiendauer bei den vorliegenden neuropsychiatrischen Symptomen der Schweregrad oder die Häufigkeit des Auftretens verändern.

Es scheint ebenfalls sinnvoll, anhand der Analyse der vorliegenden neuropsychiatrischen Symptome zu allen Messzeitpunkten zu untersuchen, welche Symptome eher fluktuierend sind und welche Symptome persistieren.

In der vorliegenden Arbeit ergab sich kein signifikanter Zusammenhang des Gesamtscore des NPI mit den Maßen der kognitiven Leistungsfähigkeit. Zur näheren Überprüfung eines eventuell bestehenden Zusammenhangs einzelner neuropsychiatrischer Symptome mit der kognitiven Leistungsfähigkeit wäre die Überprüfung eventuell vorliegender signifikanter Zusammenhänge der Ausprägung einzelner neuropsychiatrischer Symptome mit der kognitiven Leistungsfähigkeit von Interesse.

Für weitere Analysen der neuropsychiatrischen Symptomatik scheint es angebracht zu sein, eine zusätzliche Einschätzung durch einen Studienarzt/ Psychologen bezüglich der vorliegenden neuropsychiatrischen Symptome vorzunehmen. Eine Kombination der Befragung der Angehörigen und einer Beurteilung durch den Kliniker könnte eventuelle Fehler verhindern.

Es wäre ebenfalls von Interesse, bezüglich der Prävalenzraten von depressiven Störungen in der untersuchten Stichprobe die Ergebnisse des Fremdbeurteilungsverfahrens NPI (Cummings et al., 1994) mit der zusätzlich durchgeführten Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (Montgomery & Asberg, 1979) zu vergleichen.

Der Untersuchungszeitraum von insgesamt 12 Monaten scheint recht kurz zur Wirksamkeitsprüfung einer neuen Therapiemöglichkeit mit Kupfer zu sein. Zur Beobachtung der Entwicklung der Patienten über den regulären Studienabschluss hinaus liegen Daten einiger Patienten bezüglich der kognitiven Leistungsparameter vor (Extensionsphase). Die Auswertung dieser Daten war jedoch im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht möglich.

Die Analyse der Liquorparameter hat gezeigt, dass die Einnahme von Kupfer bei den untersuchten Patienten keine Auswirkungen auf die Parameter Tau und Phospho-Tau hatte. Es zeigten sich jedoch Unterschiede bezüglich der A β 42 Konzentrationen im Liquor. In der Placebogruppe verringerte sich die Konzentration des A β 42 im Liquor während des Studienverlaufs um 30%, in der Verumgruppe lediglich um 10%. Da erniedrigte A β -Spiegel als diagnostischer Marker einer Demenz vom Alzheimer-Typ angesehen werden, könnte die orale Gabe von Kupfer einen positiven Effekt auf einen relevanten Biomarker der AD gezeigt haben.

Es bleibt zu diskutieren, wie die Ergebnisse der Liquoranalyse gewertet werden können und ob sich eine Veränderung der A β -Konzentrationen im Liquor im Bereich der kognitiven Funktion niederschlägt.

Literaturverzeichnis

- Aalten P, De Vugt ME, Lousberg R, Korten E, Jaspers N, Senden B, Jolles J, Verhey FRJ (2003) Behavioral Problems in Dementia: A Factor Analysis of the Neuropsychiatric Inventory. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 15: 99-105.
- Allen H, Jolley D, Comish J, Burns A (1997) Depression in dementis: a study of mood in a community sample and referrals to a community service. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 12: 513-518.
- Alzheimer A (1911) Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 4: 356-385.
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV (Fourth Edition)*. American Psychiatric Association, Washington DC.
- Auer S, Boetsch T (2003) Erfassung von Verhaltensstörungen. In: Hampel H, Padberg F, Möller HJ (eds.) *Alzheimer-Demenz*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH., Stuttgart, pp 149-173.
- Baddeley AD (1986) *Working Memory*. Oxford University Press, Oxford.
- Baddeley AD, Hitch GJ (1974) Working Memory. In: Bower GH (eds.) *The Psychology of learning and motivation* 8. Academic Press, London, pp 47-90.
- Ballard CG, Chithiramohan RN, Bannister C, Handy S, Todd N (1991) Paranoid features in the elderly with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 6: 155-157.
- Bauer J, Hüll M, Berger M (1995) Pathogenetische Faktoren der Alzheimer-Krankheit. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 28: 155-162.
- Bayer TA, Schäfer S, Simons A, Kemmling A, Kamer T, Tepest R, Eckert A, Schüssel K, Eikenberg O, Sturchler-Pierrat C, Abramowski D, Staufenbiel M, Multhaup G (2003) Dietary Cu stabilizes brain superoxide dismutase 1 activity and reduces amyloid A β production in APP 23 transgenic mice. *PNAS* 100: 14187-14192.
- Bayles KA, Tomoeda CK, Trosset MW (1992) Relation of linguistic communication abilities of Alzheimer's patients to stage of disease. *Brain and Language* 42: 454-472.

- Bickel H (2000) Demenzsyndrom und Alzheimer Krankheit: Eine Schätzung des Krankenbestandes und der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland. *Gesundheitswesen* 62: 211-218.
- Bliwise DL, Yesavage JA, Tinklenberg JR (1992) Sundowning and rate of decline in mental function in Alzheimer's disease. *Dementia* 3: 335-341.
- Boetsch T, Stübner S, Auer S (2003) Klinisches Bild, Verlauf und Prognose. In: Hampel H, Padberg F, Möller HJ (eds.) *Alzheimer-Demenz*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH., Stuttgart, pp73-90.
- Borchardt T, Camakaris J, Cappai R, Masters CL, Beyreuther K, Multhaup G (1999) Copper inhibits beta-amyloid production and stimulates the non-amyloidogenic pathway of amyloid-precursor secretion. *Biochemical Journal*, 34: 461-467.
- Braak H, Braak E (1991) Neuropathological staging of Alzheimer related changes. *Acta Neuropathologica*, 82: 239-259.
- Bürger K, Malzer T, Bickel H (2003) Epidemiologie. In: Hampel H; Padberg F, Möller HJ (eds.) *Alzheimer-Demenz*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, pp 28-40.
- Burns A, Jacoby R, Levy R (1990) Psychiatric Phenomena in Alzheimer's disease III. Disorders of mood. *British Journal of Psychiatry* 157: 81-86.
- Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H, Möller HJ, Rogers SL, Friedhoff LT (1999) The effects of donepezil in Alzheimer's disease - Results from a multinational trial. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 10: 237-244.
- Bush AI (2000) Metals and neuroscience. *Current Opinion in Chemistry and Biology* 4: 184-191.
- Bush AI (2003) The metallobiology of Alzheimer's disease. *Trends in Neuroscience* 26: 207-214.
- Calabrese P (2000) Neuropsychologie der Alzheimer-Demenz. In: Calabrese, P, Förstl H (eds.) *Psychopathologie und Neuropsychologie der Demenzen*. D. Pabst, Lengerich, pp 31-50.
- Casas CN, Seargeant N, Itier JM, Blanchard V, Wirths O, van der Kolk N, Vingtdoux V, van de Steeg E, Ret G, Canton T, Drobecq H, Clark A, Bonici B, Delacourte A et al. (2004) Massive CA ½ neuronal loss with the intraneuronal and N-terminal truncated A beta 42 accumulation in a novel

- Alzheimer transgenic model. *American Journal of Pathology* 165: 1289-1300.
- Chobor KL, Brown JW (1990) Semantic deterioration in Alzheimer's: The patterns to expect. *Geriatrics* 45: 68-75.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson RN, Carusi DA, Gornbein J (1994) The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44: 2308-2314
- Deibel MA, Ehmann WD, Markesbery WR (1996) Copper, iron and zinc imbalances in severely degenerated brain regions in Alzheimer's disease: possible relation to oxidative stress. *Journal of Neurological Science* 143: 137-142.
- Devanand DP, Jacobs DM, Tang MX, Del Castillo-Castaneda C, Sano M, Marder K, Bell K, Bylsma FW, Brabdt J, Albert M, Stern Y (1997) The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer's disease. *Archives of General Psychiatry* 54: 257-263.
- Deweert B, Ergis AM, Fassati P, Pillon B, Boller F, Agid Y, Dubois B (1994) Explicit memory, procedural learning and lexical priming in Alzheimer's disease. *Cortex* 30: 113-126.
- Edwards DF, Deuel RK, Baum CM, Morris JC (1991) A quantitative analysis of apraxia in senile dementia of the Alzheimer type: stage related differences in prevalence and type. *Dementia*, 2: 142-149.
- Engel RR, Satzger W (2003) Psychometrische Untersuchungen. In: Hampel H, Padberg F, Möller HJ (eds.) *Alzheimer-Demenz*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH., Stuttgart, pp 134-148.
- Fernandez-Vizarra P, Fernandez AP, Castro-Blanco S, Serrano J, Bentura R, Martinez-Murillo R, Martinez A, Rodrigo J (2004) Intra- and extracellular A β and PHF in clinically evaluated cases of Alzheimer's disease. *Histology & Histopathology* 19: 823-844.
- Folstein MF, Folstein SE, Mc Hugh PR (1975) Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 12: 189-198.
- Frölich L, Pieschl D, Maurer K (1997) Die historische Entwicklung des Krankheitskonzeptes Demenz vom Alzheimer Typ- Implikationen für Praxis und Forschung. *Nervenheilkunde* 16: 19-24.

- Frölich L, Hoyer S (2002) Zur ätiologischen und pathogenetischen Heterogenität der Alzheimer-Krankheit. *Nervenarzt* 73: 422-427.
- Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, Ferris S (1997) An Inventory to Assess Activities of Daily Living for Clinical Trials in Alzheimer's Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 11: 33-39.
- Gomez-Isla T, Hollister R, West H, Mui S, Growdon JH, Peterson RC, Parisi JE, Hyman BT (1997) Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 41: 17-24.
- Greene JDW, Hodges JR (1996) The fractionation of remote memory. Evidence from a longitudinal study of dementia of Alzheimer type. *Journal of Neurology* 243: 175-190.
- Haass C, Selkoe DJ (1993) Cellular processing of β -amyloid precursor protein and the genesis of amyloid β peptide. *Cell* 75: 1039-1042.
- Hardy J, Allsop D (1991) Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Science* 12: 383-388.
- Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J (2000) Wechsler Gedächtnis Test- revidierte Fassung. Deutsche Adaption der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale (WMS-R). Huber, Bern.
- Haupt M, Kurz A, Pollmann S, Romero B (1992) Psychopathologische Störungen bei beginnender Alzheimerscher Krankheit. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie* 60: 3-7.
- Haupt M, Kurz A (1993) Predictors of nursing home placement in patients with Alzheimer's Disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 8: 741-746.
- Haupt M, Kurz A, Greifenhagen A (1995) Depression in Alzheimer's disease: phenomenological features and association with severity and progression of cognitive and functional impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 10: 469-476.
- Haupt M (1997) Nicht-kognitive Veränderungen. In: Weis S, Weber G (eds.) *Morbus Alzheimer*. Beltz, Weinheim, pp 911-921.

- Haupt M (2000) Verlauf von Stimmungs- und Verhaltensauffälligkeiten bei Alzheimer-Demenz. In: Calabrese P, Förstl H (eds.) Psychopathologie und Neuropsychologie der Demenzen. Pabst Science Publishers, Lengerich, pp 140-148.
- Henderson VW, Mack W, Williams BW (1989) Spatial disorientation in Alzheimer's disease. *Archives of Neurology* 46: 391-394.
- Hindmarch I, Lehfeld H, De Jong P, Erzigkeit H (1998) The Bayer Activities of Daily Living (B-ADL) Scale. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 9: 20-26.
- Homma A, Takeda M, Imai Y, Udaka F, Hasegawa K, Kameyama M, Nishimura T (2000) Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function on patients with Alzheimer's disease. A 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 11: 299-313.
- Huber W, Poeck K, Weniger D, Willmes K (1983) Aachener Aphasie Test. Hogrefe, Göttingen.
- Ihl R, Weyer G (1999) Alzheimer's Disease Assessment Scale, deutschsprachige Bearbeitung der Alzheimer's Disease Assessment Scale von Mohs et al., Manual. Beltz, Weinheim.
- Jeste DV, Wragg RE, Salmon DP, Harris MJ, Thal LJ (1992) Cognitive deficits of patients with Alzheimer's disease with and without delusions. *American Journal of Psychiatry*: 184-189.
- Jorm AF (1994) A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): development and cross-validation. *Psychological Medicine* 24: 145-153.
- Katzman R, Terry R, De Teresa R, Brown T, Davies P, Fuld P, Renbing X, Peck A (1988) Clinical, pathological and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Annals of Neurology* 23: 138-144.
- Kertesz, A, Davidson W, Mc Cabe P, Munoz D (1997) Frontal Behavioral Inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Canadian Journal of Neurological Science* 24: 29-36.

- Kessler H, Pajonk FG, Supprian T, Falkai P, Multhaup G, Bayer TA (2005) Zur Bedeutung von Kupfer für die Pathophysiologie der Alzheimer Krankheit. *Nervenarzt* 76: 581-585.
- Kessler H, Pajonk FG, Meisser P, Schneider-Axmann T, Hoffmann KJ, Supprian T, Herrmann W, Obeid R, Multhaup G, Falkai P, Bayer TA (2006) Cerebrospinal fluid diagnostic markers correlate with lower plasma copper and ceruloplasmin in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission* 113: 1763-1769.
- Kessler J, Kalbe E (2000) Gerontoneuropsychologie- Grundlagen und Pathologie. In: Sturm W, Hermann F, Wallesch CW (eds) *Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie*. Swets & Zeitlinger, Lisse NL, pp 648-662.
- Koss E, Weiner M, Ernesto C, Cohen-Mansfield J, Ferris SH, Grundman M, Schafer K, Sano M, Thal LJ, Thomas R, Whitehouse PJ (1997) Assessing patterns of agitation in Alzheimer's disease patients with the Cohen-Mansfield agitation inventory. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 11: 45-50.
- Kötter KU, Hampel H (2003) Mythos Alzheimer-Demenz- ein Krankheitsbild im Wandel. In: Hampel H, Padberg F, Möller HJ (eds.) *Alzheimer-Demenz*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH., Stuttgart, pp 14-28.
- Kukull WA, Larson EB, Reifler BV, Lampe TH, Yerby MS, Hughes JP (1990) The validity of three clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neurology* 40: 1364-1369.
- Kurz A (1997) Verlauf der kognitiven Störungen. In: Weis S, Weber G (eds.), *Morbus Alzheimer*. Beltz, Weinheim, pp 991-1007.
- Kurz A (2002) Klinik. In: Beyreuther K, Einhäupl KM, Förstl H, Kurz A (eds.) *Demenzen. Grundlagen und Klinik*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp 168-177.
- Kurz A, Jendroska K (2002) Therapie und Prävention. In: Beyreuther K, Einhäupl KM, Förstl H, Kurz A (eds.) *Demenzen. Grundlagen und Klinik*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp 187-210.
- Lewczuk P, Esselmann H, Otto M, Maler JM et al. (2004) Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF Abeta42, Abeta42/Abeta40 ratio and total tau. *Neurobiology of Aging* 25: 273-281.

- Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner J CS (2000) Mental and behavioral disturbances in dementia: Findings from the Cache County Study on memory in aging. *American Journal of Psychiatry* 157: 708-714.
- Martin A, Fedio P (1983) Word production and comprehension in Alzheimer's disease: The breakdown of semantic knowledge. *Brain and Language* 19: 124-141.
- Matthes von Cramon G, von Cramon DY (2000) Störungen exekutiver Funktionen. In: Sturm W, Herrmann M, Wallesch CW (eds) *Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie*. Swets & Zeitlinger, Lisse NL, pp 392-410.
- Mc Geer PL, Rogers J, Mc Geer EG (1994) Neuroimmune mechanisms in Alzheimer disease patients. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders* 8: 149-158.
- Mc Khann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan E (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* 37: 939-944.
- Merriam AE, Aronson MK, Gaston P, Wey S, Katz I (1988) The psychiatric symptoms of Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatric Society* 36: 7-12.
- Mohs RC, Rosen WG, Davis KL (1983) The Alzheimer's disease assessment scale: an instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacological Bulletin* 19 : 448-450.
- Montgomery SA, Asberg M (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 134: 382-389.
- Morris JC, Mohs RC, Rogers H, Fillenbaum G, Heyman A (1988) Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD). Clinical and neurological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacological Bulletin* 24: 641-652.
- Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, Van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C & the CERAD investigators (1989) Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD) Part I. Clinical and neurological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 39: 1159-1165.

- Morris JC (1993) The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 43: 2412-2414.
- Morris RG (1994) Working memory in Alzheimer-type dementia. *Neuropsychology* 8: 544-554.
- Näslund J, Haroutunian V, Mohs R, Davis KL, Davies P, Greengard P, Buxbaum JD (2000) Correlation between elevated levels of amyloid beta peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA*: 1571-1577.
- Neils J, Boller F, Gerdeman B, Cole M (1989) Descriptive writing abilities in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 11: 692-698.
- Neundörfer G, Hippus H (2003) Historischer Hintergrund der Alzheimer Demenz. In: Hampel H, Padberg F, Möller HJ (eds.) *Alzheimer-Demenz*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH., Stuttgart, pp 1-12.
- Padberg F, Fuchsberger T, Unger J (2003) Ätiologie und Pathogenese. In: Hampel H, Padberg F, Möller HJ (eds.) *Alzheimer-Demenz*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH., Stuttgart, pp 50-72.
- Padberg F, Hampel H (2003) Pharmakotherapie I: Behandlung mit Antidementiva. In: Hampel H, Padberg F, Möller HJ (eds.) *Alzheimer-Demenz*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH., Stuttgart, pp 338-377.
- Padberg F, Karger A, Hampel M, Haupt M (2003) Pharmakotherapie II: Behandlung nicht-kognitiver Symptome. In: Hampel H, Padberg F, Möller HJ (eds.) *Alzheimer-Demenz*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH., Stuttgart, pp 377-392.
- Pajonk FG, Kessler H, Supprian T, Hamzei P, Bach D, Schweickhardt J, Herrmann W, Obeid R, Simons A, Falkai P, Multhaup G, Bayer TA (2005) Cognitive decline correlates with low plasma concentrations of copper in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease* 8: 23-27.
- Parasuraman R, Greenwood PM, Haxby JV, Grady CL (1992) Visuospatial attention in dementia of the Alzheimer type. *Brain* 115: 711-733.
- Perry R, Hodges JR (1999) Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain* 122: 383-404.

- Phinney AL, Drisaldi B, Lugowski S, Schmidt SD, Coronado V, Liang Y, Horne P, Yang J, Sekoulidis J, Coomaraswamy J et al. (2003) In vivo reduction of amyloid- β by a mutant copper transporter. *Proceedings of the national Academy of Sciences USA* 24: 14193-14198.
- Posner MI, Petersen SE (1990) The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience* 13: 25-42.
- Pratt WB, Omdahl JL, Sorenson JR (1985) Lack of effects of copper gluconate supplementation. *American Journal of Clinical Nutrition* 42: 681-682.
- Rasmussen DX, Brandt J, Steele C, Hedreen JC, Troncoso JC, Folstein MF (1996) Accuracy of clinical diagnosis of Alzheimer disease and clinical features of patients with non-Alzheimer disease neuropathology. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders* 10: 180-188.
- Rebeck GW, Reiter JS, Strickland DK, Hyman BT (1993) Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: Allelic variation and receptor interaction. *Neuron* 11: 575-580.
- Reisberg B (1983) *Alzheimer's Disease*. New York, The Free Press.
- Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A (1987) Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: Phenomenology and treatment. *Journal of Clinical Psychiatry* 48: 9-15.
- Reitan RM (1958) Validity of the trailmaking test as an indication of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills* 8: 271-276.
- Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, Ieni JR (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.
- Romero B (1997) Sprachverhaltensstörungen bei Morbus Alzheimer. In: Weis S, Weber G (eds), *Morbus Alzheimer*. Beltz (Psychologie Verlags Union), Weinheim, pp 921-975
- Rosen WG, Mohs RC, Davis KL (1984) A new rating scale for Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry* 141: 1356-1364.
- Schacter DL, Tulving E (1994) *Memory systems 1994*. MA: MIT Press, Cambridge.

- Schröder, SG (1999) Psychopathologie der Demenz. Symptomatologie und Verlauf dementieller Erkrankungen. Habilitationsschrift, Medizinische Fakultät Ruhr-Universität Bochum.
- Schröder SG (2000) Psychopathologie der Alzheimer-Demenz. In: Calabrese P, Förstl H (eds.) Psychopathologie und Neuropsychologie der Demenzen, Pabst Science Publishers, Lengerich, pp 51-68.
- Schuri U (2000) Gedächtnisstörungen. In: Sturm W, Herrmann M, Wallesch CW (eds.) Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie. Swets & Zeitlinger, Lisse, pp 375-391.
- Selkoe DJ (2000) The origins of Alzheimer's disease: a is for amyloid. JAMA: 1615-1617.
- Shulman KI, Shedletsky R, Silver IL (1986) The challenge of time: Clock-Drawing and cognitive function in the elderly. International Journal of Geriatric Psychiatry 1: 135-140.
- Staedt J (2003) Schlaf/ Zirkadiane Rhythmik bei Alzheimer-Demenz. In: Calabrese P, Förstl H (eds.) Psychopathologie und Neuropsychologie der Demenzen, Pabst Science Publishers, Lengerich, pp 104-116.
- Steinberg M, Sheppard JM, Tschanz J, Norton MC, Steffens DC, Breitner JCS, Lyketsos CG (2003) The Incidence of Mental and Behavioral Disturbances in Dementia: The Cache County Study. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 15: 340-345.
- Stoppe G (2000) Depression und Alzheimer-Demenz. In: Calabrese P, Förstl H (eds.) Psychopathologie und Neuropsychologie der Demenzen, Pabst Science Publishers, Lengerich, pp 68-87.
- Strozyk D, Launer LJ, Adlard PA, Cherny RA et al. (2007) Zinc and copper modulate Alzheimer Abeta levels in human cerebrospinal fluid. Neurobiology of Aging 10: 1016.
- Sturm W, Zimmermann P (2000) Aufmerksamkeitsstörungen. In: Sturm W, Herrmann M, Wallesch CW (eds) Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie. Swets & Zeitlinger, Lisse NL, pp 345-365.
- Teri L, Larson EB, Reifler BV (1988) Behavioral disturbance in dementia of Alzheimer's type. Journal of the American Geriatric Society 36: 1-6.
- Terry RD, Gonatas NK, Weiss M (1964) Ultrastructural Studies in Alzheimer's Presenile Dementia. American Journal of Pathology 44: 269-297.

- Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, De Teresa R, Hill R, Hansen LA, Katzman R (1991) Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: Synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Annals of Neurology* 30: 572-580.
- Tulving E (1985) How many memory systems are there? *American Psychologist* 40: 358-398.
- Weber G, Lehrner J (1997) Veränderungen der Kognition. In: Weis S, Weber G (eds.), *Morbus Alzheimer*. Beltz (Psychologie Verlags Union), Weinheim, pp 889-911
- Weis S (1997) Alois Alzheimer. In: Weis S, Weber G (eds.), *Morbus Alzheimer*. Beltz (Psychologie Verlags Union), Weinheim, pp 3-37.
- Welsh KA, Butters N, Hughes J, Mohs R, Heyman A (1991) Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Archives of Neurology* 48: 278-281.
- Wenzel G, Schröder SG (1998) Tagesrhythmik psychomotorischer Unruhe bei Demenz. *Nervenarzt* 69: 127.
- White AR, Multhaup G, Maher F et al. (1999) The Alzheimer's disease amyloid precursor protein (APP) modulates copper-induced toxicity and oxidative stress in primary neuronal cultures. *Journal of Neuroscience* 19: 9170-9179.
- WHO, Weltgesundheitsorganisation (1993) Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10, Kapitel V (F); klinisch diagnostische Leitlinien. 2. korrigierte Auflage. Bern; Göttingen; Toronto; Seattle.
- Wiltfang J, Esselmann H, Maler JM, Bleich S et al. (2001) Molecular biology of Alzheimer's dementia and its clinical relevance to early diagnosis and new therapeutic strategies. *Gerontology* 47: 65-71.
- Wiltfang J, Esselmann H, Bibl M, Smirnov A et al. (2002) Highly conserved and disease specific patterns of carboxyterminally truncated Abeta peptides 1-37/38/39 in addition to 1-40/42 in Alzheimer's disease and in patients with chronic neuroinflammation. *Journal of Neurochemie* 81: 481-496.
- Wirhth O, Multhaup G, Bayer T (2004) A modified beta-amyloid hypothesis: intraneuronal accumulation of the beta-amyloid-peptide - the first step of a fatal cascade. *Journal of Neurochemistry* 91: 513-520.

- Witting W, Kwa IH, Ekelenboom P, Mirmiran M, Swaab DF (1990) Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry* 27: 563-572.
- Wobrock T, Retz-Jungiger 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 und Psychiatrie* 71: 199-204.
- Zimbardo PG (1995) Gedächtnis. In: Zimbardo PG (eds.), *Psychologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp 313-347.
- Zubenko GS, Moossy J, Martinez AJ, Rao GR, Kopp U, Hanin I (1989) A brain regional analysis of morphologic and cholinergic abnormalities in Alzheimer's disease. *Archives of Neurology* 46: 634-638.

Publikationen

- Kessler K, Pajonk FG, *Bach D*, Schneider-Axmann T, Falkai P, Herrmann W, Multhaup G, Wiltfang J, Schäfer S, Wirths O, Bayer TA (2008). Effect of copper intake on CSF parameters in patients with mild Alzheimer's disease: a pilot phase 2 clinical trial. *Journal of Neural Transmission* 115: 1651-1659.
- Kessler H, Bayer TA, *Bach D*, Schneider-Axmann T, Supprian T, Herrmann W, Haber M, Multhaup G, Falkai P, Pajonk FG (2008). Intake of copper has no effect on cognition in patients with mild Alzheimer's disease: a pilot phase 2 clinical trial. *Journal of Neural Transmission* 115: 1181-1187.
- Pajonk FG, Kessler H, Supprian T, Hamzei P, *Bach D*, Schweickhardt J, Herrmann W, Obeid R, Simons A, Falkai P, Multhaup G, Bayer TA (2005). Cognitive decline correlates with low plasma concentrations of copper in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease* 8: 23-27.

Dank

An dieser Stelle danke ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Thomas A. Bayer für die geduldige Betreuung auch über die Landesgrenze hinaus.

Ich danke Herrn Dr. Holger Kessler, der mir zu jeder Zeit zur Seite stand.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Prof. Dr. Peter Falkai, der die Durchführung der Studie ermöglichte und dem Studienleiter Herrn Prof. Dr. Frank-Gerald Pajonk, der mich in das Forschungsteam aufgenommen hat.

Zudem danke ich Herrn Schneider-Axmann für die zur Verfügung gestellten Auswertungen bezüglich der Liquoranalyse und Frau Patricia Nagel, ohne deren Hilfe eine Auswertung der Daten nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt allen Patienten und Angehörigen die an der Studie teilgenommen haben, ohne sie wäre die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Daniela Bach

Ahornweg 1
66440 Blieskastel

Geboren am 08. März 1975 in Neunkirchen

Schulische Bildung und Studium

1994 Abitur (Gymnasium Johanneum Homburg)
 08/1994 – 02/1995: Freiwilliges soziales Jahr im Kindergarten Altstadt
 03/1995 – 09/1998: Studium der Sonderschulpädagogik (Universität Landau)
 10/1998 – 09/2005: Studium der Psychologie (Universität des Saarlandes)
 Schwerpunkt klinische Psychologie
 Thema der Diplomarbeit:
 „Milieuspezifische Emotionskonzepte am Beispiel der
 Emotion Liebe“

Berufliche Tätigkeiten

01/2003 – 10/2004: Tätigkeit als *studentische Hilfskraft* an den Bliestal-Kliniken
 Aufgaben: Mitarbeit an Fibromyalgie-Studie, Evaluation von Lehrtätigkeiten, Aufzeichnung und Auswertung von Interviews (Operationalisierte Psychodynamische Diagnostik), Mitarbeit an Fachtagung („Psychosomatik der Wirbelsäulenerkrankungen“)

09/2003 – 09/2004: Tätigkeit als *studentische Hilfskraft* am Universitätsklinikum des Saarlandes
 Aufgaben: Mitarbeit an einer Studie zu Zwangserkrankungen: Durchführung standardisierter klinischer Interviews, Dateneingabe, Rekrutierung von Kontrollpersonen

09/2004 – 09/2005: Tätigkeit als *studentische Hilfskraft* am Universitätsklinikum des Saarlandes
 Aufgaben: Mitarbeit an der Studie „Kupfer bei Patienten mit beginnender Demenz vom Alzheimer-Typ“:
 Durchführung der neuropsychologischen Testungen,

	Betreuung der Patienten und Angehörigen, Dateneingabe, Auswertung der Daten
September 2005:	Abschluss des Studiums der Psychologie (Note 1,5 / sehr gut)
12/2005 – 12/2008	Tätigkeit als <i>wissenschaftliche Mitarbeiterin</i> am <u>Universitätsklinikum des Saarlandes</u> Aufgaben: Mitarbeit an oben genannter Studie
01/2009 – heute	Tätigkeit als <i>klinische Psychologin</i> am <u>Universitätsklinikum des Saarlandes</u> Aufgaben: Betreuung einer Station Beratung von Patienten und Angehörigen, Durchführung von Gruppentherapien (Depressionsgruppe, Entspannungsgruppe)
10/2007 – 06/2008	Tätigkeit im Lehrdienst (Vorlesung Psychologie für MTA)

Weiterbildung

01/2007 – heute:	<i>Ausbildung zur Psychologischen Psychotherapeutin</i> (Verhaltenstherapie) am <u>Saarländischen Institut zur Aus- und Weiterbildung in Psychotherapie der Saarland Heilstätten GmbH</u>
------------------	---

