

Therapie mit Citidin Diphospho-Cholin (CDP-Cholin) bei organischer Demenz

REINHILD EBERHARDT,¹ F. GERSTENBRAND,¹ I. DERR,¹ G. BIRBAMER¹ und G.-E. KÜHNE²

¹Pharmalog – Institut für klinische Forschung, München,

²Neurologische Universitätsklinik, Jena

Therapie mit Citidin Diphospho-Cholin (CDP-Cholin) bei organischer Demenz. In einer plazebokontrollierten, doppelblinden Cross-over-Studie wurden 111 Patienten mit der klinischen Diagnose einer organischen Demenz unterschiedlicher Ätiologie nach einem Randomisierungsschema 5 Wochen lang oral mit Citidin Diphospho-Cholin (CDP-Cholin) 600 mg/Tag und weitere 5 Wochen lang mit Plazebo oder vice versa behandelt. Vor der ersten Behandlungsphase und zwischen den beiden Behandlungen lag jeweils eine zweiwöchige Plazebo-Auswaschphase. Klinische Untersuchungen, 6 psychometrische Tests und eine allgemeine Beurteilung der Wirksamkeit wurden vor und nach den einzelnen Cross-over-Phasen durchgeführt. Die Ergebnisse von 6 psychometrischen Tests aus dem Nürnberger Altersinventar [9] einschließlich der "Sandoz klinische Fremdbeurteilungsskala für geriatrische Patienten" (SCAG) [10] zeigten deutlich eine gute Wirksamkeit von oralem CDP-Cholin in diesem Patientenkollektiv: In der 1. Therapiephase wurde mit CDP-Cholin und Plazebo in allen 6 Tests eine Verbesserung erreicht, die jedoch in der Plazebogruppe bei einem Test keine statistische Signifikanz erreichte. In der 2. Therapiephase war nur unter CDP-Cholin in allen Tests eine über die Verbesserung während der 1. Phase hinausgehende, weitere, statistisch signifikante Verbesserung nachweisbar, wohingegen in der Plazebogruppe im Mittel in 5 Tests eine – zum Teil jedoch nur geringfügige – Verschlechterung zu beobachten war, die einmal statistische Signifikanz erreichte. Beim Vergleich zwischen den beiden Therapiegruppen erreichte der bessere Effekt von CDP-Cholin in der ersten Therapiephase in 2 Tests und in der zweiten Therapiephase in 3 Tests eine statistische Signifikanz. Nur wenige unspezifische Nebenwirkungen wurden sowohl unter CDP-Cholin als auch unter Plazebo beobachtet.

Schlüsselwörter: Organische Demenz – psychometrische Tests – Citidin Diphospho-Cholin (CDP-Cholin).

Therapy of organic dementia with citidine diphosphocholine (CDP-choline). In this placebo-controlled, double-blind study of 14 weeks duration 111 patients with organic dementia were treated in a cross-over design with oral citidine diphosphocholine (CDP-choline) (600 mg/day) for 5 weeks and for a further 5 weeks with placebo or vice versa. Before the first treatment phase and between the two treatment periods, a 2 weeks placebo washout period was established. Clinical examinations, 6 psychometric tests and a global assessment of efficacy were performed at each of the crossover-phases. The results of the 6 psychometric tests used in the "Nurem-

berg Geriatric Inventory" (NAS) [9] and SCAG ("Sandoz clinical assessment for geriatric patients") [10] showed a distinct efficacy of oral CDP-choline in this patient collective: CDP-choline and placebo as first treatment improved the results of all 6 tests statistically significantly (with the exception of one test during placebo). Only with CDP-choline as second treatment a further statistically significant improvement was seen in all 6 tests; however, during placebo as second treatment, in general a very slight deterioration occurred in 5 tests, which reached statistical significance in one test. The better effect of CDP-choline treatment reached statistical significance in 2 tests at the first and in 3 tests at the second treatment phase comparing the two treatment groups interindividually. Only a few unspecific side effects were observed during both CDP-choline- and placebo treatment.

Key words: Organic dementia – psychometric tests – citidine diphosphocholine (CDP-choline).

Einleitung

Die Hirnleistungsstörungen des mittleren und höheren Lebensalters, welche sich durch Gedächtnis- und Konzentrationsschwäche, Denk- und Orientierungsstörungen, Verwirrheitszustände, vorzeitige Ermüdbarkeit, Antriebs- und Affektlabilität, Persönlichkeitsveränderungen sowie Kopfschmerzen und Schwindelgefühle äußern können, sind häufig bereits Folgen dementieller Prozesse [1, 8]. Die primären Demenzen werden entsprechend ihrer pathophysiologischen Veränderungen in die degenerativen (senile Demenz vom Alzheimer-Typ, 60–70%), die vaskulären Formen (Multi-Infarkt-Demenz etwa 20–30%) und in Mischformen (15–20%) eingeteilt [14]. Im Gegensatz dazu entstehen sekundäre Demenzen, diffuse Großhirnschäden nach einer Akutschädigung, hypoxische Demenzen durch exogene oder endogene Intoxikationen. Wie aus epidemiologischen Studien hervorgeht, leiden über 65jährige zu fast 10% an schweren und 20% an leichteren Formen einer primären Hirnleistungsstörung, so daß diese Erkrankungen ein gewichtiges gesundheitspolitisches Problem darstellen [5].

Für die Pathogenese der einzelnen Krankheitsformen der primären oder sekundären organischen De-

menz sind verschiedene Ursachen aufzuführen wie Störungen der Blutfließgeschwindigkeit und Mikrozirkulation [1, 7, 12], Störungen des Energiestoffwechsels (Glukose, Sauerstoff, ATP) und der Proteinbiosynthese, sowie Störungen der Neurotransmittersynthese [3, 6, 11].

Hauptziel einer Therapie der organischen Demenz ist, die Progredienz der Erkrankung einzudämmen. Eine mögliche Methode ist dabei die Anwendung von "zerebroaktiven Substanzen" wie z.B. Citidin Diphospho-Cholin (CDP-Cholin).

CDP-Cholin ist über die Phospholipid-Synthese wirksam. Phospholipiden wird eine entscheidende Funktion für die Nervenzellmembran und die Synthese der endogenen Neurotransmitter zugesprochen. Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben, daß nach CDP-Cholin-Verabreichung eine Erhöhung des Phospholipidspiegels [2, 13] nachweisbar ist. In früheren klinischen Studien konnte eine Besserung verschiedener Störungen bei Patienten mit Symptomen einer Zerebralsuffizienz, insbesondere der kognitiven Leistungen nach einer mehrwöchigen Verabreichung von CDP-Cholin beobachtet werden [4].

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die therapeutische Wirksamkeit von oral verabreichtem CDP-Cholin bei Patienten mit organischer Demenz anhand von psychometrischen Testverfahren zu untersuchen. Ebenso sollte die bisher gute Verträglichkeit von CDP-Cholin in einem weiteren Patientenkollektiv untersucht werden.

Methodik und Patientengut

In einem plazebokontrollierten, randomisierten Cross-over-Design wurde in einem Zeitraum von 14 Wochen nach einer zweiwöchigen Plazeboauswaschphase in Woche 3-7 und Woche 10-14 entweder CDP-Cholin oder Plazebo verabreicht. Zwischen die beiden Cross-over-Therapiephasen wurde eine einfachblinde Plazeboauswaschphase (Woche 8-9) eingeschaltet.

111 Patienten im Alter zwischen 59 und 85 Jahren (\bar{x} = 75 Jahre) mit den Symptomen einer organischen Demenz wurden in die Untersuchung aufgenommen. Die Diagnose war seit Jahren bekannt und klinisch gesichert. Zum Teil wurden die Patienten im Rahmen von Pflegestationen medizinisch betreut.

Für die Diagnose einer organischen Demenz mußten mindestens 5 der folgenden Symptome nachweisbar sein und zwar im psychischen Bereich das Vorliegen von Gedächtnisstörungen, Verminderung der Konzentrationsfähigkeit, Orientierungsstörungen, Denkstörungen, Affektlabilität, Depressionen und im somatischen Bereich Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Ohrengeräusche, Schlaflosigkeit, Sehstörungen.

Die Hirnleistungsstörungen waren nach den Bewertungen der SCAG-Skala zu Beginn mittelgradig (Mittelwert ca. 81 Punkte).

Ausgeschlossen waren Patienten mit endogenen Psychosen, Epilepsie oder Patienten mit schweren Organerkrankungen sowie Patienten mit einer schweren organischen Demenz.

Folgende 6 psychometrische Tests [9, 10] aus dem "Nürnberger Alters Inventar" (NAI) wurden zur Wirksamkeitsbeurteilung eingesetzt:

Zahlen nachsprechen, Labyrinth-Test, Zahlenverbindungstest, Nürnberger Alters-Selbstbeurteilungsskala, Nürnberger Alters-Beobachtungsskala und die Sandoz klinische Fremdbeurteilungsskala (SCAG).

Die Testuntersuchungen wurden am Ende der 2 Auswaschphasen sowie am Ende der 2 Cross-over-Phasen durchgeführt. Am Schluß der Behandlung wurde die globale Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substanz beurteilt.

CDP-Cholin wurde als Lösung in der Dosierung von 3×2 ml (600 mg)/Tag verabreicht. Die Plazebo-Lösung war identisch in Aussehen und Geschmack und wurde ebenfalls in der Dosierung 3×2 ml/Tag gegeben.

Für die statistische Auswertung der Resultate wurde innerhalb jeder Behandlungsgruppe der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben angewendet. Der interindividuelle Vergleich zwischen den beiden Gruppen am Ende der Auswaschphase und jeder Behandlungsphase wurde mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests für unverbundene Stichproben durchgeführt. Am Ende der 2 Auswaschphasen waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den 2 Gruppen vorhanden, so daß ein "Carry-over-Effekt" ausgeschlossen war. Die Auswertung von qualitativen Daten erfolgte anhand der Kontingenztafel-Methode. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Untersuchungsergebnisse

Die 111 Patienten wurden randomisiert nach dem Cross-over-Design den 2 Behandlungsgruppen zugeteilt (CDP-Cholin-Plazebo $n = 59$ bzw. Plazebo-CDP-Cholin $n = 52$). In der statistischen Auswertung konnten 97 Patienten (49 aus der CDP-Cholin-Gruppe und 44 aus der Plazebo/CDP-Cholin-Gruppe) berücksichtigt werden. Beide Gruppen waren bezüglich der Patientenzahl, des Alters, der Größe, des Gewichts und der Dauer der Anamnese annähernd gleich. Der Anteil Frauen war in beiden Gruppen mit 73% höher als der der Männer. Die Testuntersuchungen haben im Einzelnen die folgenden Ergebnisse erbracht: Der Zahlen-nachsprechen-Test (Abb. 1) erfaßt die kurzfristige Merkfähigkeit. Wie aus Abbildung 1 hervorgeht, wurde in der *ersten* Cross-over-Phase sowohl nach CDP-Cholin als auch nach Plazebo im Mittel eine geringe

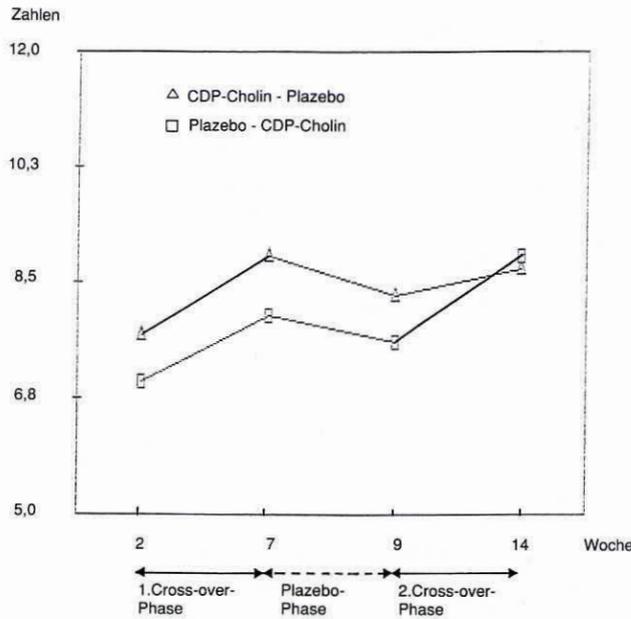


Abb. 1 Zahlennachsprechen; Mittelwerte pro Gruppe. Höherer Wert bedeutet besseres Ergebnis.

Verschlechterung beobachtet, wohingegen die CDP-Cholin-Therapie als zweite Phase zu einer weiteren, signifikanten Verbesserung führte ($p < 0,001$). Am Ende der Untersuchungszeit ergab der Vergleich zwischen den Therapiegruppen einen signifikant besseren Effekt der CDP-Cholin-Therapie im Vergleich zu Placebo ($p < 0,05$).

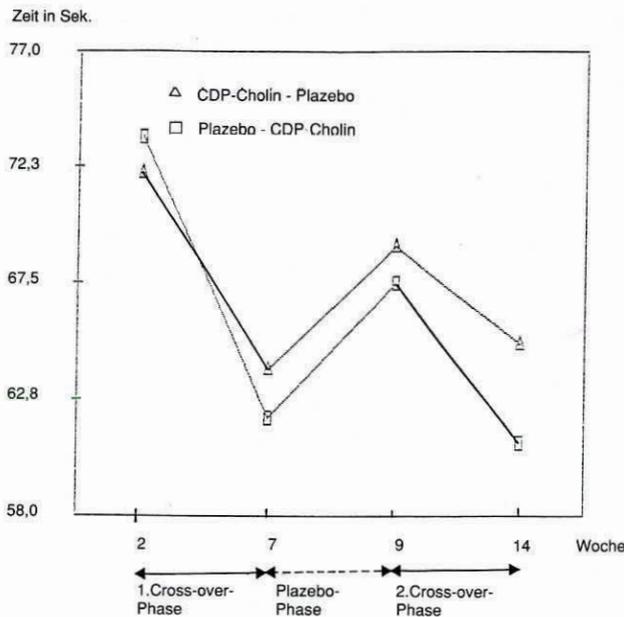


Abb. 2 Labyrinth-Test; Medianwerte pro Gruppe. Kürzere Zeit bedeutet besseres Ergebnis.

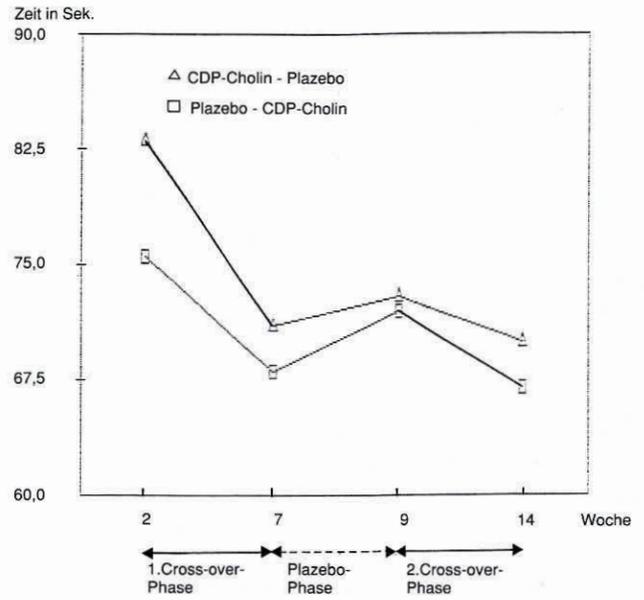


Abb. 3 Zahlenverbindungs-Test; Medianwerte pro Gruppe. Kürzere Zeit bedeutet besseres Ergebnis.

Mit dem Labyrinth-Test (Abb. 2) wird das visuell-motorische Koordinationsvermögen untersucht. Kürzere Zeit bedeutet ein besseres Ergebnis. Aus der Abbildung 2 geht hervor, daß während der ersten Therapiephase unter beiden Präparaten eine signifikante Verbesserung ($p < 0,001$) aufgetreten war. In der zweiten Cross-over-Phase lag nur unter CDP-Cholin eine weitere, statistische signifikante Verbesserung vor, wohingegen bei Placebo als 2. Therapie eine im Mittel geringe Verschlechterung zu erkennen war. Der Zwischengruppenvergleich am Untersuchungsende zeigte einen deutlich besseren Effekt von CDP-Cholin ($p < 0,05$).

Der Zahlenverbindungstest (Abb. 3) dient als Maß zur Kennzeichnung des allgemeinen kognitiven Leistungstempos. Während der ersten Behandlungsphase wurden im Vergleich zum Ausgangswert in beiden Gruppen statistisch signifikant bessere Testergebnisse erzielt. Eine statistisch signifikante weitere Verbesserung in der 2. Therapiephase wurde nur bei CDP-Cholin beobachtet.

Die Nürnberger Alters-Selbstbeurteilungs-Skala (NAS) dient der Beurteilung von alltäglichen Aktivitäten durch die Testperson selbst, während es sich bei der Nürnberger Alters-Beobachtungs-Skala (NAB) (Abb. 4) um eine Fremdeinschätzung dieser Aktivitäten durch den behandelnden Arzt oder durch das Pflegepersonal handelt. Höhere Testwerte repräsentieren hohe Ausprägung selbstbeurteilter Alterung (NAS) bzw. höhere Pflegebedürftigkeit (NAB). Vor Therapie lagen die NAS- und NAB-Werte im mittleren Bereich. In der ersten Therapiephase zeigte CDP-Cholin eine größere Verbesserung als Placebo in beiden Tests mit

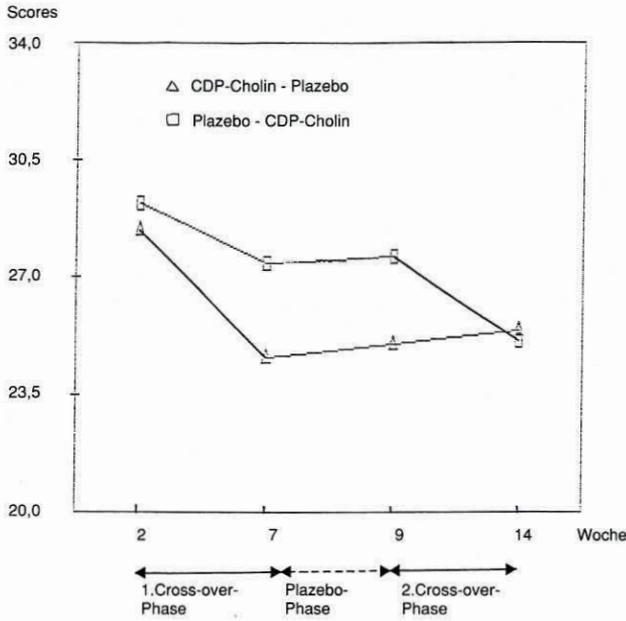


Abb. 4 Nürnberger Beobachtungsskala (NAB); Mittelwerte pro Gruppe. Niedriger Wert bedeutet besseres Ergebnis.

statistisch signifikant besserem Ergebnis unter CDP-Cholin bei NAB ($p < 0,05$). In der zweiten Therapiephase konnte eine weitere, statistisch signifikante Verbesserung nach CDP-Cholin in beiden Tests beobachtet werden (NAS: $p < 0,001$, NAB: $p < 0,01$). Placebo als zweite Therapie zeigte eine signifikante Verschlechterung bei NAB.

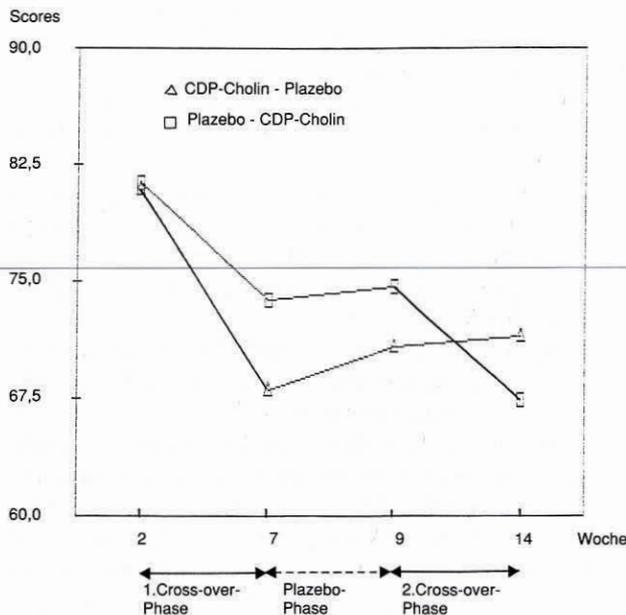


Abb. 5 Sandoz klinische Beurteilung für geriatrische Patienten; Mittelwerte pro Gruppe. Niedriger Wert bedeutet besseres Ergebnis.

Die Sandoz klinische Fremdbeurteilungsskala für geriatrische Patienten (SCAG) bewertet den allgemeinen Schweregrad der Zerebralininsuffizienz (Abb. 5). Die Ausgangswerte der SCAG-Skala vor der Therapie lagen im Mittel bei 81 Punkten in beiden Therapiegruppen und deuteten somit auf eine mittelgradige Hirnleistungsstörung hin. CDP-Cholin verbesserte den Status der Zerebralininsuffizienz statistisch signifikant in beiden Cross-over-Phasen. Placebo als 1. Therapie hingegen war statistisch signifikant weniger gut wirksam, und als 2. Therapie war sogar eine Verschlechterung zu beobachten, die aber keine statistische Signifikanz erreichte.

Nebenwirkungen

Während der fünföchigen CDP-Cholin-Behandlung wurden bei insgesamt 14 der 111 Patienten unerwünschte Symptome angegeben; im Vordergrund standen gastrointestinale Beschwerden (5 Patienten) und Schwindelgefühl (4 Patienten); bei 2 dieser Patienten wurde die Behandlung deswegen abgebrochen. Während der fünföchigen Placebo-Behandlung wurden von 17 Patienten Nebenwirkungen angegeben. Auch hier klagten die Patienten am häufigsten über gastrointestinale Beschwerden verbunden mit Übelkeit (7 Patienten) und Schwindelgefühl (3 Patienten); bei einem Patienten wurde deshalb die Behandlung beendet. Während der beiden Placeboauswaschphasen wurden von insgesamt 8 Patienten hauptsächlich gastrointestinale Beschwerden und Schwindelgefühl angegeben (Tab. 1).

Die allgemeine Wirksamkeit von CDP-Cholin wurde bei der Mehrzahl der Fälle (ca. 55%) sowohl vom Arzt als auch vom Patienten als gut oder sehr gut

Tab. 1 Absolute Häufigkeiten von Nebenwirkungen (N = 111).

	Placebo-Phasen (9 Wochen)	CDP-Cholin-Phase (5 Wochen)
Gastrointestinale		
Beschwerden	10	5
Müdigkeit	3	–
Kopfschmerzen	2	3
Schwindelgefühl	5	5
Unruhe	2	1
Mundtrockenheit	2	1
allergische		
Dermatitis	1	1
Gedächtnis-		
störung	–	1

bezeichnet. Plazebo wurde in ca. 40% der Fälle als wirksam angesehen. In ca. 62% der Fälle wurde die CDP-Cholin-Therapie als besser im Vergleich zur Plazebo-Therapie beurteilt. Die allgemeine Verträglichkeit wurde sowohl vom Arzt als auch vom Patienten in etwa 80% der Fälle als gut oder sehr gut bezeichnet.

Diskussion

Mit dieser Untersuchung sollte geprüft werden, ob die bisher vorliegenden Ergebnisse über die Behandlung mit CDP-Cholin bei Patienten mit Demenz bestätigt werden können. Zur Kontrolle wurde eine Plazebogruppe untersucht. Die aufgenommenen Patienten hatten eine mittelschwere Leistungsbeeinträchtigung mit Ausgangswerten der SCAG-Skala bei 81 Punkten. Die insgesamt 111 Patienten wurden randomisiert entsprechend dem Cross-over-Design entweder mit CDP-Cholin und dann Plazebo oder vice versa behandelt. Bezüglich der Ausgangswerte waren beide Gruppen vergleichbar. Als Prüfgrößen für die Beurteilung der Demenz-Symptomatik wurden 6 psychometrische Tests (5 aus dem Nürnberger Altersinventar sowie die SCAG-Skala) verwendet. Nach den gewonnenen Ergebnissen zeigte sich während der ersten Therapiephase eine signifikante Verbesserung sowohl in der CDP-Cholin- als auch bei der Plazebo-Kontrollgruppe, mit einem z.T. deutlichen Vorteil für CDP-Cholin. Jedoch in der 2. Cross-over-Phase wurde in allen 6 Tests nur bei den mit CDP-Cholin behandelten Patienten eine über die der ersten Therapiephase hinausgehende, weitere, statistisch signifikante Verbesserung der Demenzsymptomatik erzielt; dagegen zeigte Plazebo als 2. Behandlung eine im Mittel geringfügige Verschlechterung, die in einem der Tests statistische Signifikanz erreichte. Der interindividuelle Vergleich zwischen den beiden Therapiegruppen ergab, daß der bessere therapeutische Effekt von CDP-Cholin als 1. Behandlung in 2 und für CDP-Cholin als 2. Behandlung in 3 Tests statistische Signifikanz erreicht hat.

Auffallend ist, daß in der ersten Behandlungsphase sowohl unter CDP-Cholin als auch unter Plazebo eine signifikante Besserung des Krankheitsbildes mit Vorteil für CDP-Cholin zu sehen war. Dies könnte als psychologischer Effekt, d.h. durch die häufigere persönliche Betreuung im Rahmen der vielfältigen Testkontrollen gewertet werden. Die über diese Verbesserung der ersten Therapiephase hinausgehende, weitere, statistisch signifikante Verbesserung, die nur in der Gruppe mit CDP-Cholin in der zweiten Therapiephase, also bei schon längerer Studiendauer, sichtbar wurde, kann unserer Meinung nach als ein anhaltender Langzeiteffekt angenommen werden. Es konnten somit in dieser Untersuchung die Ergebnisse von 2 vorangegangenen Studien [4] mit etwa 150 Patienten bestätigt werden.

Es wurden nur wenige unspezifische Nebenwirkungen unter Behandlung mit CDP-Cholin, ähnlich wie bei Plazeboapplikation, beobachtet. Für die gute Verträglichkeit sprechen auch Erfahrungen aus anderen europäischen Ländern, in denen CDP-Cholin schon seit Jahren als Medikament zur Verfügung steht.

Ein Parallelgruppenvergleich zu Plazebo mit noch strengeren Einschlusskriterien, d.h. engerer Diagnosestellung, die z.B. mit Hilfe des SKT-Tests verifiziert werden sowie mit einer längeren Therapiedauer, ist gerade abgeschlossen worden.

LITERATUR

- [1] Arrigo A.: Behandlung der chronischen zerebrovaskulären Insuffizienz mit Ginkgo-biloba Extrakt. *Therapiewoche* 36, 5208-5218 (1986).
- [2] Agut J., E. Font, A. Sacristán, J.A. Ortiz: Radioactivity incorporation into different cerebral phospholipids after oral administration of ¹⁴C methyl CDP-Choline. *Arzneimittelforschung/drug res.* 33, 1048-1050 (1983).
- [3] Bartus R.T. et al.: The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 217, (1982).
- [4] Eberhardt R., W. Schürmann: Valoración clínica de la citicolina en pacientes con insuficiencia cerebral. *Medicina Clinica* 187, 26-29 (1986).
- [5] Hachinski V.C. et al.: Cerebral blood flow in dementia. *Arch. of Neurology* 32, 632-637 (1975).
- [6] Ladurner G. et al.: Klinische Unterscheidungskriterien bei vaskulärer (Multiinfarkt) und primär degenerativer Demenz (Alzheimer). *Nervenarzt* 52, 401-404 (1981).
- [7] Letzel H., U. Schättinger: Actovegin bei geriatrischen Patienten mit hirnorganischem Psychosyndrom. *Therapiewoche* 34, 5280-5290 (1984).
- [8] Netter F.: Nervous system. The ciba collection of medical illustration. 12th inventory. 1977, 117.
- [9] Oswald W.D.: Nürnberger Altersinventar NAI. Auflage 1982. Anschrift des Verfassers: Regensburgerstr. 160, D-8500 Nürnberg.
- [10] Sandoz klinische Fremdbeurteilungsskala für geriatrische Patienten aus dem CIPS (Collegium Internationale Psychiatricae Scalarum) Beltz Test GmbH, Weinheim 1986.
- [11] Stäbelin H.B.: Einfaches Screening auf senile Demenz. *Münch. med. Wschr.* 18, 20-24 (1986).
- [12] Tonelli M., P.G. Ferreti, C. Bonifazi: Utilisation de la vincamine dans le traitement des vasculopathie cerebrales de l'âge senile. *Gazette Medica Italiana* 55-64 (1974).
- [13] Wurtman R.J., I.L.G. Coviella: CDP-Colina, neurotransmisores y metabolismo de fosfolipidos. *Medicina Clinica* 87, (Suppl. 1) 3-6 (1986).
- [14] Zimmer R.: Pharmakotherapie der Demenz vom Alzheimer-Typ. *Münchener Medizinische Wschr.* 129, 750-756 (1987).

Dr. med. Reinhild Eberhardt
Frauenlobstraße 28
W-8000 München 2