

Patientendaten

**Einfluss der Substitutionstherapie mit Plenadren auf die kognitive Leistungsfähigkeit von  
Patienten mit Nebenniereninsuffizienz**

**Probandeninformation**

Sehr geehrte, liebe Patientin,

sehr geehrter, lieber Patient,

Sie leiden an einer Erkrankung der Hypophyse (Hirnanhangdrüse) oder der Nebennieren, die mit einer unzureichenden Produktion des Hormons Cortisol einhergeht. Deshalb erhalten Sie eine Dauersubstitution (Ersatztherapie) mit einem entsprechenden Medikament. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Substitutionstherapie in den allermeisten Fällen lebenslang notwendig ist, ist es wichtig adäquat zu substituieren, um den potentiellen ernsten Langzeitschäden einer Über- oder Unterdosierung vorzubeugen.

Wir möchten Sie nun bitten, an einer Studie teilzunehmen, mit der wir untersuchen wollen, welche Auswirkungen die Ersatztherapie mit Plenadren auf die Hirnleistungsfähigkeiten (Kognition) hat.

**1. Hintergrund**

Cortisol wird unter dem Einfluss von dem Hormon ACTH in der Nebennierenrinde gebildet. Seine Sekretion erfolgt stoßweise (pulsatil) und unterliegt einem sich nach 24 Stunden wiederholenden Rhythmus mit einem Maximum am frühen Morgen und einem Minimum gegen Mitternacht. Physiologischerweise wird Cortisol über den Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Regelkreis als Reaktion auf verschiedene Stimuli (Stress, emotionale Reize, niedrige Spiegel an Corticosteroiden) während des Tages verstärkt ausgeschüttet.

Patienten mit einer Nebennierenrinden-Insuffizienz sind hingegen nicht in der Lage, selber Cortisol zu produzieren, was lebensbedrohlich sein kann. Deswegen erhalten sie üblicherweise das Hormon als Tablette zur Substitution. Die Menge beträgt 15-30 mg Hydrocortison, verteilt auf 2 oder 3 Dosen, wobei der Hauptanteil morgens und der Rest - je nach verwendetem Schema - am frühen Abend bzw. unter Anwendung eines 3- Dosen-Therapieschemas auch mittags einzunehmen ist.

Diese herkömmliche orale Substitution vermag jedoch die natürliche, physiologische Cortisolausschüttung nicht völlig zu imitieren, so dass es zu zeitweiligem Cortisolmangel (Hypocortisolismus) und Cortisolüberschuss (Hypercortisolismus) kommt.

Der nach dem konventionellen Therapieschema zweimal täglich auftretende Hypercortisolismus könnte zu Nebenwirkungen wie Osteoporose oder Cortison-induziertem Diabetes führen und die Entwicklung eines Glaukoms begünstigen.

Verschiedene Studien haben eine Verschlechterung von kognitiven Funktionen bei Patienten mit einem Hypo-bzw. Hypercortisolismus gezeigt, insbesondere der Erinnerung (Lupien et al. 2005).

Therapie-Alternative ist das neuere Medikament Plenadren, ein retardiertes Hydrocortison, welches lediglich einmal morgens eingenommen wird. Die Zwei-Phasen-Therapie mit Plenadren soll Nebenwirkungen reduzieren, indem der Cortisolspiegel an die physiologische Tagesrhythmik besser angepasst wird als unter der herkömmlichen 3- Dosen-Schema-Therapie. Vor allem metabolische Parameter sowie die subjektive Lebensqualität werden nach ersten Daten verbessert.

Nun soll herausgefunden werden, ob sich auch die kognitive Leistungsfähigkeit verändert. Diese Überlegung wird vor allem vor dem Hintergrund vergangener Studien gestellt, in denen gezeigt wurde, dass die Gedächtnisleistung unter einem physiologischen Cortisolprofil deutlich besser ist als unter der mit höheren Cortisol-Spiegeln verbundenen konventionellen Hydrocortison Therapie. Plenadren imitiert deutlich physiologischere Cortisolspiegel als das konventionelle Hydrocortison, weshalb davon ausgegangen wird, dass sich die Gedächtnisleistung hierunter verbessert.

Insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Substitutionstherapie bei Nebenniereninsuffizienz in den allermeisten Fällen lebenslang notwendig ist, ist es wichtig potenzielle Nebenwirkungen auf den Organismus zu kennen. Nur dann kann eine Therapie optimiert werden, sodass Langzeitschäden für den Patienten minimiert werden können.

Ziel dieser wissenschaftlichen Untersuchung ist deshalb, speziell die akuten Auswirkungen der morgendlichen Einnahme von Plenadren auf die kognitive Leistungsfähigkeit zu untersuchen und die Ergebnisse retrospektiv mit bereits in Vorstudien erhobenen Daten zu vergleichen.

## **2. Untersuchungsablauf**

Untersucht werden NNR-insuffiziente Patienten beiderlei Geschlechts im Alter von 20-80 Jahren, die zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie mit Plenadren therapiert werden. Nach erfolgter morgendlicher Einnahme von Plenadren wird die kognitive Leistungsfähigkeit des Patienten untersucht. Die Ergebnisse werden dann retrospektiv mit bereits in Vorstudien erhobenen Daten verglichen: zum einen mit den Ergebnissen gesunder Probanden, also mit physiologischer Cortisol Ausschüttung, und zum anderen mit den Ergebnissen NNR-insuffizienter Patienten mit konventionellem Hydrocortison-Substitutionsschema. Die Gruppen werden einander hinsichtlich Altersnorm und Geschlechterverhältnisse angeglichen.

Die Studie erfasst 5 verschiedene Teilaspekte kognitiver Leistungen und wird in der reinen Testdauer ca. 50 min dauern. Sie werden dabei am Computer sowie mittels Testbögen untersucht. Um die kognitiven Leistungen im Hinblick auf beeinflussende Faktoren besser beurteilen zu können, werden die Ergebnisse in Bezug gesetzt zu den Antworten psychologischer Fragebögen.

Im Einzelnen untersuchen wir die folgenden Bereiche:

- **Leistungsbereich „Intellektuelle Befähigung und Denkart“**

In diesem Leistungsbereich werden wir Ihnen Testbögen ausgeben und 3 Testverfahren durchführen (Culture Fair Test (CFT-20-R), MWT-B, Zahlensymboltest). Die Gesamtdauer für diesen Teil liegt bei ca. 23 Min.

- **Leistungsbereich „Mnestik“**

Zur Erfassung ihres Kurzzeitgedächtnisses wird Ihnen der Test „Zahlennachsprechen“ vorgelegt. Dabei müssen Sie akustisch vorgegebene Zahlenreihen wiedergeben. Die Durchführung dauert etwa 2 Minuten.

- **Leistungsbereich „Exekutive Funktionen/Arbeitsgedächtnis“**

Im Rahmen dieses Leistungsbereiches werden Ihre exekutiven Funktionen durch den Trail-Making-Test (TMT) mittels eines Testbogens ermittelt. Die Anwendung dauert insgesamt etwa 3 Minuten.

- **Leistungsbereich „Aufmerksamkeit“**

Zur Untersuchung Ihrer individuellen Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit führen wir den Aufmerksamkeits-Belastungstest „d2-R“ auf einem Testbogen sowie zwei Computertests aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung durch (Vigilanztest, Reaktionswechsel). Dieser Teil dauert etwa 20 Minuten.

- **Leistungsbereich „Psychomotorik“**

Anschließend soll Ihre psychomotorische Reaktionsfähigkeit durch einen Computertest ermittelt werden (Alertness). Hierbei müssen Sie auf optische Signale mit einem Tastendruck reagieren. Der Versuch dauert ca.5 min.

- **psychologisches Wohlbefinden**

Das psychologische Wohlbefinden des Patienten wird mittels 4 verschiedener Fragebögen ermittelt. Diese beinhalten Fragen zur subjektiven Lebensqualität (ADDIQoL), Schlafqualität (allgemeiner Schlaffragebogen), Gesundheit / Vitalität (Short-Form Gesundheitsfragebogen (SF-36)) und Schwere einer möglichen depressiven Symptomatik (Beck-Depressions-Inventar (BDI)).

### **3. Ausschlusskriterien**

Sie können an der Untersuchung nicht teilnehmen, wenn eine der folgenden Aussagen für Sie zutrifft:

- verminderter Visus
- motorische oder sensorische Aphasie
- akute Psychose
- bekannte Ursachen einer kognitiven Einschränkung

### **4. Risiken**

Nach menschlichem Ermessen erwachsen aus der geplanten Studie für Sie keine wesentlichen gesundheitlichen Risiken. Die kognitiven Testverfahren stellen Standardverfahren in der Medizinischen Psychologie dar.

### **5. Nutzen**

Die Studie soll zur Ermittlung von kurzzeitigen Auswirkungen einer Substitution von Hydrocortison/Cortisol dienen und damit zur Verbesserung der bisherigen Therapiemöglichkeiten beitragen. Auch die teilnehmenden Patientinnen und Patienten selbst können davon profitieren.

### **6. Aufwand für die Studienteilnehmer**

Um den Aufwand für Sie gering zu halten, kann der Untersuchungsort flexibel mit Ihnen abgesprochen werden, da wir nicht zwingend örtlich gebunden sind bei der Durchführung der Untersuchung. Es sollte allerdings eine ruhige Umgebung sein, damit Sie nicht abgelenkt werden. Idealerweise wird die Untersuchung in der Medizinischen Klinik 1 durchgeführt.

## **7. Datenschutzrechtliche Information**

Im Rahmen dieser Studie werden persönliche Daten (Alter, Geschlecht) und medizinische Befunde zum Zweck des oben genannten Forschungsvorhabens erhoben und zunächst in pseudonymisierter Form, d. h. ohne direkten Bezug zu Ihrem Namen, elektronisch gesichert. Da bei einer Pseudonymisierung aber noch Rückschlüsse auf die Person möglich sind, werden alle Informationen nach Ende der Datenerhebung und vor ihrer Auswertung anonymisiert. Ab diesem Zeitpunkt können die erhobenen Daten nicht mehr mit Ihrer Person in Verbindung gebracht werden. Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten. Zugriff auf Ihre Daten haben nur Mitarbeiter der Studie. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremdem Zugriff geschützt. Eine Weitergabe an Personen oder Institutionen außerhalb der Studie erfolgt nicht. Für die Datenverarbeitung verantwortlich ist die Studienleiterin, Frau Dr. Birgit Harbeck, Medizinische Klinik 1 Universität Lübeck. Als Proband haben Sie das Recht auf Datenlöschung. Bitte beachte Sie jedoch, dass nach einer Anonymisierung der Daten nicht mehr nachvollzogen werden kann, welcher Datensatz zu Ihrer Person gehört. Deswegen kann nach der Anonymisierung eine Löschung der Daten nicht mehr erfolgen.

**Hinweis:** Sie können Ihre Teilnahme an dieser Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen beenden, ohne dass Ihnen daraus irgendwelche Nachteile entstehen. Das Gleiche gilt, wenn Sie sich nicht zu einer Teilnahme an der Studie entschließen können. Ihre weitere Betreuung in unserer Ambulanz oder auf der Station bleibt davon völlig unbeeinflusst.