



Technische Universität München

Fakultät für Medizin

Abteilung für Nephrologie der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar,

München

(Leitung: Prof. Dr. Dr. h.c. Uwe Heemann)

Evaluation der kognitiven Leistungsfähigkeit von Dialysepatienten im zeitlichen Verlauf anhand des Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - Test

Antonia Lea Port

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Zahnheilkunde genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation

1. Prof. Dr. Dr. Marcus Baumann
2. Prof. Dr. Herbert Deppe

Die Dissertation wurde am 02.12.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 25.01.2017 angenommen.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	6
1.1 Prävalenz kognitiver Beeinträchtigung bei Dialysepatienten	6
1.2 Betroffene kognitive Domänen	7
1.3 Relevanz kognitiver Beeinträchtigung und Demenz	7
1.4 Pathogenese der kognitiver Beeinträchtigung bei Dialysepatienten	8
1.5 Verwendung des MoCA-Tests zur Quantifizierung des kognitiven Leistungsverlusts	11
1.6 Kognition bei Dialysepatienten im Längsschnitt	13
1.7 Zielsetzung	14
2 Material und Methoden	15
2.1 Patientenkollektiv	15
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	16
2.3 Demografische Daten, Komorbiditäten, Medikation und Laborwerte	16
2.4 Ermittlung der Pulswellengeschwindigkeit	17
2.5 Testdurchführung	18
2.6 Statistische Analyse	18
2.6.1 Demografie	18
2.6.2 Systematischer Drop-Out	19
2.6.3 Veränderung der MoCA-Testergebnisse im zeitlichen Verlauf	19
2.6.4 Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und dem Bildungsniveau	20
2.6.5 Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und dem Alter und den kardiovaskulären Risikofaktoren	20
2.6.6 Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und der Pulswellengeschwindigkeit und den Laborparametern des sekundären Hyperparathyreoidismus	20
2.6.7 Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und dialyseassoziierten Parametern	21
3 Ergebnisse	22
3.1 Basisdemografie des Patientenkollektivs	22
3.2 Systematischer Drop-Out	29
3.3 Veränderung der MoCA-Testergebnisse im zeitlichen Verlauf	30

3.4	Veränderung der Ergebnisse in den Einzelkategorien des MoCA-Tests im zeitlichen Verlauf	32
3.5	Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und dem Bildungsniveau	33
3.6	Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und dem Alter und den kardiovaskulären Risikofaktoren	34
3.7	Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und der Pulswellengeschwindigkeit und den Laborparametern des sekundären Hyperparathyreoidismus	37
3.8	Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und dialyseassoziierten Parametern	39
4	Diskussion	41
4.1	Veränderung der MoCA-Testergebnisse im zeitlichen Verlauf	41
4.2	Veränderung der Ergebnisse in den Einzelkategorien des MoCA-Tests im zeitlichen Verlauf	43
4.3	Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und dem Bildungsniveau	44
4.4	Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und dem Alter und den kardiovaskulären Risikofaktoren	45
4.5	Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und der Pulswellengeschwindigkeit und den Laborparametern des sekundären Hyperparathyreoidismus	48
4.6	Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und dialyseassoziierten Parametern	50
4.7	Limitationen	50
5	Zusammenfassung	52
6	Literaturverzeichnis	53
7	Anhang	64
7.1	Tabellenverzeichnis	64
7.2	Abbildungsverzeichnis	66
7.3	Einverständniserklärung	67
7.4	MoCA-Test	70
7.5	Anweisungen zur Durchführung und Auswertung	71
8	Danksagung	75

Abkürzungsverzeichnis

ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme

AT1RB: Angiotensin 1 Receptor Blocker

BMI: Body-Mass-Index

CCB: Calcium Channel Blocker

CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

CKD: Chronic Kidney Disease

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th. Edition

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th. Edition

ESDR: End Stage Renal Disease

EU: Erstuntersuchung

HD: Hämodialyse

KfH: Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.

Kt/V: Maß der Dialyse-Effektivität

MMST: Mini-Mental Status-Test

3MS: Modified Mini-Mental State Examination

MoCA-Test: Montreal Cognitive Assessment Test

MW: Mittelwert

PTH: Parathormon

24 h PWV: 24 hours aortic pulse wave velocity

SD: Standardabweichung

tHcy: Total Plasma Homocysteine

ZU: Zweituntersuchung

1 Einleitung

1.1 Prävalenz kognitiver Beeinträchtigung bei Dialysepatienten

Bereits in mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ein erhöhtes Risiko für eine kognitive Beeinträchtigung und Demenzerkrankung haben (Kurella et al. 2004; Kurella Tamura et al. 2008; Buchman et al. 2009; Elias et al. 2009; Khatri et al. 2009).

Die Erkenntnisse aus aktuellen Studien bestätigen, dass diese Problematik bei Hämodialysepatienten ebenfalls gegeben und sogar noch drastischer ausgeprägt ist: Die Prävalenz einer milden kognitiven Beeinträchtigung, die häufig Vorboten einer starken Beeinträchtigung und Demenzerkrankung ist, ist erhöht (Sehgal et al. 1997; Murray et al. 2006; Post et al. 2012). Auch eine moderate bis schwere Beeinträchtigung der Kognition tritt bei Dialysepatienten häufiger auf: Fukunishi et al. eruierten in einer Studie mit 508 Dialysepatienten, die anhand des DSM-IV-Klassifikationssystems auf die Häufigkeit von Demenz und anderen psychiatrischen Erkrankungen hin untersucht wurden, dass unter den über 65-jährigen Dialysepatienten das Auftreten von multifaktorieller Demenz 7,4 mal wahrscheinlicher ist als bei der älteren Allgemeinbevölkerung (Fukunishi et al. 2002). Laut Murray weisen bis zu 70% der über 55-jährigen Dialysepatienten eine moderate bis schwere Beeinträchtigung der Kognition auf (Murray 2008). In einer aktuellen Studie von Wolfgram et al., in der 39 Dialysepatienten anhand einer neurokognitiven Testbatterie auf ihre kognitive Funktion untersucht wurden, wurde bei 64% der Probanden eine moderate bis schwere kognitive Beeinträchtigung festgestellt (Wolfgram et al. 2014). Zusammenfassend stellen kognitive Beeinträchtigung und Demenz ein häufiges Problem bei Dialysepatienten dar.

1.2 Betroffene kognitive Domänen

Neben der Gedächtnisfunktion konnten in bisherigen Studien vor allem die Exekutivfunktionen als betroffene kognitive Domäne bei Dialysepatienten identifiziert werden. Exekutivfunktionen sind definiert als die Fähigkeiten einer Person, erfolgreich ein unabhängiges, zielgerichtetes und eigennütziges Verhalten anzunehmen (Lezak 1995).

Pereira et al. evaluierten 2007 anhand des Mini-Mental Status-Test (MMST) in einem Kollektiv von 25 Dialysepatienten, dass sich auch bei milder kognitiver Beeinträchtigung eine starke Beeinträchtigung der Exekutivfähigkeiten zeigte (Pereira et al. 2007). Sarnak et. al verglichen mittels einer breiten neurokognitiven Testbatterie, die unter anderem den MMST und die Trail Making Tests A und B umfasste, die kognitive Leistungsfähigkeit von 314 Dialysepatienten mit Allgemeinbevölkerungsnormen, wobei sich bei den Dialysepatienten signifikant schlechtere Ergebnisse in den Exekutivfähigkeiten zeigten (Sarnak et al. 2013). Auch in der Studie von Kurella Tamura et al., in der ein Kollektiv von 383 Hämodialysepatienten auf kognitive Beeinträchtigung untersucht wurden, wies ein Drittel der Dialysepatienten Defizite in den Exekutivfunktionen auf (Kurella Tamura et al. 2010). Zur Evaluation der Exekutivfunktion wurde in dieser Studie der Trail Making Test B verwendet.

1.3 Relevanz kognitiver Beeinträchtigung und Demenz

Kimmel konnte aufzeigen, dass in der Gruppe der kognitiv beeinträchtigten Patienten Dialysepatienten ein 1,5- bis 3-mal höheres Risiko für Hospitalisierung haben als andere chronisch kranke Patienten (Kimmel 2000). Auch die Dauer des stationären Aufenthaltes - also die Anzahl der Krankenhaustage - ist umso höher, je niedriger die erreichte Punktzahl im MMST ist. Des Weiteren kann auch die Kommunikation zwischen Arzt und Patient aufgrund der dementiellen Entwicklung zunehmend erschwert werden. Infolgedessen stellt gerade bei Dialysepatienten eine fehlende Compliance hinsichtlich Medikation, diätetischer

Maßnahmen und Flüssigkeitsrestriktion ein gesundheitliches Risiko dar (Sehgal et al. 1997).

Nicht zuletzt konnte in einigen Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen kognitiver Beeinträchtigung und einem erhöhten Risiko für Abbruch der Dialysebehandlung sowie einer erhöhten Gesamtmortalität dargestellt werden (Kurella et al. 2006; Drew et al. 2015).

In einer 2006 von Kurella Tamura et al. veröffentlichten Studie, die ein großes Kollektiv von Dialysepatienten umfasste, zeigten beispielsweise Dialysepatienten mit diagnostizierter Demenz ein 1,6- bis 2,0-fach höheres Risiko für Dialyseabbruch und eine 1,4- bis 1,8-fach höhere Mortalität als Dialysepatienten, die nicht an Demenz erkrankt waren (Kurella et al. 2006).

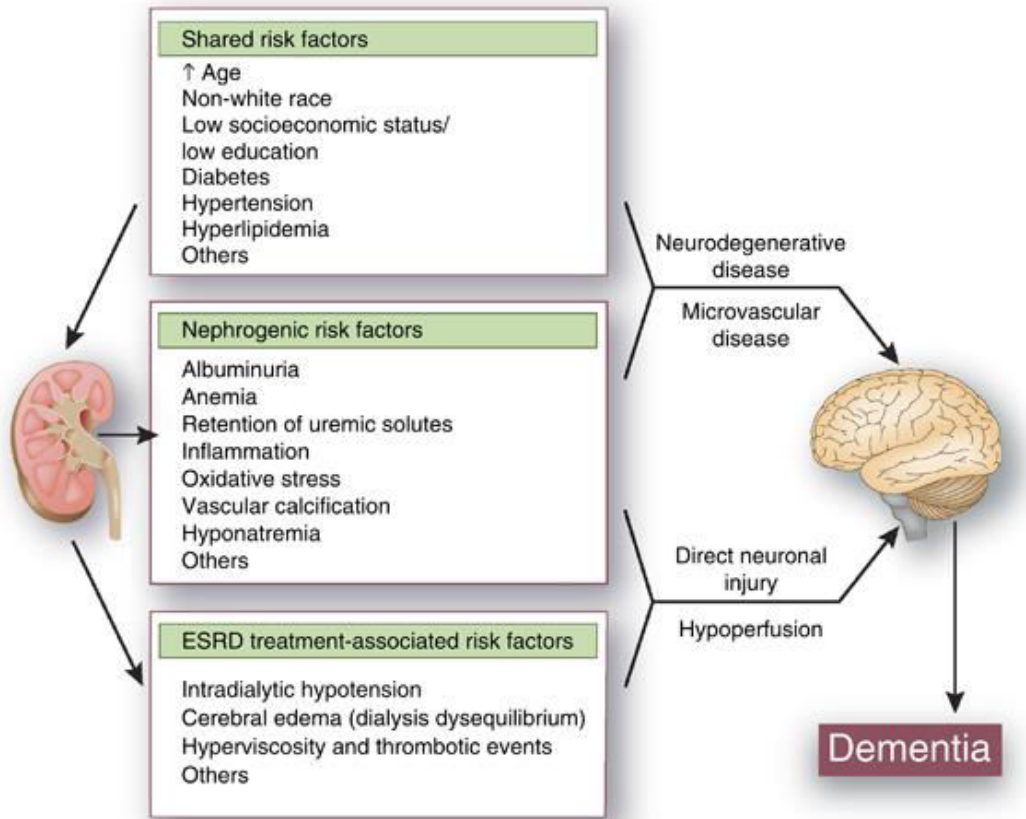
Griva et al. konnten in einem Kollektiv von 145 Dialysepatienten nachweisen, dass kognitiv beeinträchtigte Dialysepatienten eine 7-Jahres-Überlebensrate von nur 49% hatten, wohingegen diese bei den kognitiv nicht beeinträchtigten Patienten 83,2% betrug (Griva et al. 2010).

Nicht zuletzt führt eine kognitive Beeinträchtigung bei Dialysepatienten zu einer subjektiv als vermindert wahrgenommenen Qualität des Alltagslebens (Song et al. 2015).

1.4 Pathogenese der kognitiven Beeinträchtigung bei Dialysepatienten

Die Pathogenese von kognitiver Beeinträchtigung bzw. Demenz bei Dialysepatienten ist noch nicht vollständig geklärt, wobei verschiedene Entitäten von Risikofaktoren unterschieden werden, die in Abbildung 1 dargestellt sind.

Abbildung 1: Proposed mechanisms of dementia in end-stage renal disease. (Übernommen von Kurella Tamura et al., Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. Kidney Int. 2011)



Die erste Kategorie enthält Risikofaktoren, die auch in der Allgemeinbevölkerung mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Demenz vergesellschaftet sind. So korrelieren beispielsweise hohes Alter und niedriger Bildungsstatus auch bei Dialysepatienten mit schlechteren Ergebnissen in kognitiven Tests (Kurella et al. 2006; Murray et al. 2006; Kalirao et al. 2011). Bedingt durch die durchschnittlich steigende Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung wird auch die Population der Dialysepatienten im Vergleich zu früher immer älter. Dies führt in diesem Kollektiv unter anderem zu einem erhöhten Auftreten von kognitiver Beeinträchtigung, wie es auch in der immer älter werdenden Allgemeinbevölkerung der Fall ist. Für die ältere Allgemeinbevölkerung konnten traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren identifiziert werden, die mit dem

Auftreten der Alzheimer-Krankheit und der vaskulären Demenz korrelieren. Dazu gehören Hypertonie, Diabetes und Hypercholesterinämie (Breteler et al. 1994; Stewart 1998; Knopman et al. 2001; Hilal et al. 2013). Diese klassischen Risikofaktoren sind in der Population der Dialysepatienten überdurchschnittlich häufig anzutreffen: 80% der Dialysepatienten sind Hypertoniker, 50% Diabetiker (Murray et al. 2006). Obwohl die Datenlage zu den Zusammenhänge von kardiovaskulären Risikofaktoren und Kognition bei Dialysepatienten nicht allzu umfangreich ist, konnten auch bei Dialysepatienten Zusammenhänge zwischen kardiovaskulären Komorbiditäten und der kognitiven Leistungsfähigkeit nachgewiesen werden (Kurella et al. 2006).

Neben den traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren spielen vermutlich auch Faktoren eine Rolle, die durch die chronische Niereninsuffizienz bedingt sind. Durch die verminderte Erythropoetin-Produktion durch die Nieren sind fast alle Dialysepatienten von Anämie betroffen. Der deshalb erniedrigte Hämatokrit-Wert führt zu einem Mangel an Sauerstoffzufuhr zum Gehirn, wodurch der Metabolismus und letztendlich die Funktion des Gehirnes beeinträchtigt wird (Pereira et al. 2005).

Schon lange sind toxische Effekte von Urämie auf die Neurophysiologie von Dialysepatienten bekannt (Teschan et al. 1974).

Auch die nicht-traditionellen vaskulären Risikofaktoren - ein hohes tHcy-Level, oxidativer Stress und Entzündung - sind Faktoren, die überdurchschnittlich häufig in der Population der Dialysepatienten zu finden sind (Parnetti et al. 1997; Pratico et al. 1998; Schmidt et al. 2002), was möglicherweise auch zu einer höheren Prävalenz von kognitiver Beeinträchtigung in diesem Kollektiv beiträgt. Hinzu kommt, dass in der Gruppe der Dialysepatienten ein hohes Vorkommen von durch Arteriosklerose bedingter vaskulärer Kalzifizierung herrscht (Goodman et al. 2000), was einen Risikofaktor für die Entwicklung einer vaskulären Demenz darstellt (Hofman et al. 1997).

Die dritte Kategorie enthält Faktoren, die in direktem Zusammenhang mit der Dialysebehandlung selbst stehen.

Intradialytische Hypotension kann eine zerebrale Minderperfusion bedingen, was zu einer zumindest temporären Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit führen kann (Mizumasa et al. 2004). Zerebrale Ödeme während der Dialysebehandlung - auch als Dialyse-Disäquilibrium bezeichnet - können zu Deliriumszuständen führen, welche nachweislich mit Demenz assoziiert werden (Murray 2008). In der vorliegenden Arbeit ist Dialysepflichtigkeit von weniger als drei Monaten ein Ausschlusskriterium, um das Dialyse-Disäquilibrium als möglichen Einflussfaktor weitgehend auszuschließen.

Der genaue Mechanismus, der hinter dem erhöhten Verlust der Kognition von Dialysepatienten steht, ist bisher nur teilweise geklärt. Höchstwahrscheinlich liegt ein multifaktorieller Mechanismus zugrunde.

1.5 Verwendung des Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - Tests zur Quantifizierung des kognitiven Leistungsverlusts

In den DSM-5-Kriterien wird zwischen leichter und schwerer kognitiver Beeinträchtigung unterschieden, wobei letztere der in den DSM-IV-Kriterien verwendeten Definition von Demenz entspricht. Das Hauptmerkmal von kognitiver Beeinträchtigung ist eine erworbene Abnahme der kognitiven Funktionen in einem oder mehreren kognitiven Bereichen. Darunter fallen eine Störung der Aufmerksamkeit (z.B. Konzentration, Informationsaufnahme und Informationsverarbeitung), der Exekutivfunktion (z.B. Planen, Entscheidungsfindung, mentale Flexibilität), der Gedächtnisfunktion (z.B. Kurz- und Langzeitgedächtnis), der Sprachfähigkeit (z.B. Sprachfindung und Sprachverständnis), der Wahrnehmungsmotorik (z.B. das Verknüpfen von visuellen, taktilen oder auditiven Informationen mit motorischen Handlungen) und der sozialen Kognition (z.B. das Erkennen von Emotionen).

Die Diagnose „kognitive Beeinträchtigung“ basiert einerseits auf der Infragestellung der Kognition durch die betroffene Person selbst, einen nahen Angehörigen oder einen Arzt und andererseits auf einer Bewertungsmethode,

die nachweist, dass die kognitiven Fähigkeiten unter dem erwarteten physiologischen Mindestwert fallen oder einen Rückgang zu verzeichnen haben. Eine klare Abgrenzung zwischen leichter und schwerer kognitiver Beeinträchtigung wäre willkürlich, da das Krankheitsbild kontinuierlich verläuft (APA 2013).

Die Möglichkeiten, die kognitive Funktion zu testen, kann man in zwei Gruppen klassifizieren:

1. Neurophysiologische Tests mittels bildgebender und elektrophysiologischer Verfahren, die strukturelle und funktionelle Anomalitäten darstellen.
2. Neuropsychologische Tests, die die kognitive Funktion in Form validierter Fragenkataloge und Screening-Tests eruieren, wie der für die vorliegende Arbeit verwendete MoCA-Test.

Der MoCA-Test ist ein validierter Screening-Test für kognitive Beeinträchtigung und wurde entwickelt, um Patienten mit milder kognitiver Beeinträchtigung zu identifizieren, die im MMST innerhalb des Normbereichs abschneiden, obwohl sie klinische Symptome einer leichten kognitiven Störung zeigen. In der Validierungsstudie wurden der MoCA-Test und der MMST hinsichtlich Sensitivität und Spezifität an drei Kollektiven untersucht: Ein Kollektiv mit milder kognitiver Beeinträchtigung, ein Kollektiv mit einer milden Form der Alzheimer-Krankheit und ein gesundes Kollektiv. Besonders hinsichtlich der Detektion von milder kognitiver Beeinträchtigung bewährte sich der MoCA-Test gegenüber dem MMST: Für den MoCA-Test konnte eine Sensitivität von 90% gezeigt werden, für den MMST lag diese nur bei 18%. In der Gruppe der Patienten mit mild ausgeprägter Alzheimer-Krankheit wurde für den MoCA-Test eine Sensitivität von 100% und für den MMST von 78% evaluiert. Die Spezifität des MoCA-Tests betrug 87% (Nasreddine et al. 2005).

Tiffin-Richards et al. verglichen 2014 den MoCA-Test, den MMST und eine detaillierte neuropsychologische Testbatterie hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität bei der Detektion von kognitiver Dysfunktion bei Dialysepatienten.

Dabei korrelierte der MoCA-Test mit der detaillierten neuropsychologischen Testbatterie. Des Weiteren konnte für ihn eine Sensitivität von 76.7% und eine Spezifität von 78.6% für die Identifikation von kognitiv beeinträchtigten Dialysepatienten gezeigt werden. Im Gegensatz zu dem weiter verbreiteten MMST deckt er auch die Testung der Exekutivfunktion ab, die eine große Rolle bei der kognitiven Performance von Dialysepatienten spielt (Tiffin-Richards et al. 2014).

Der MoCA-Test legt per definitionem das Erreichen von 26 Punkten als physiologischen Grenzwert fest. Bei einem niedrigeren Ergebnis liegt eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen vor.

1.6 Kognition bei Dialysepatienten im Längsschnitt

Im Gegensatz zur bisherigen Datenlage zu Kognition bei Dialysepatienten im Querschnitt gibt es bisher kaum Studien, die sich mit der kognitiven Leistungsfähigkeit von Dialysepatienten und damit assoziierten Faktoren im zeitlichen Verlauf beschäftigen.

In der 2014 veröffentlichten Studie von Shavit et al. wurden 43 von ursprünglich 56 Dialysepatienten aus der Baseline-Untersuchung auf ihre kognitiven Fähigkeiten im zeitlichen Verlauf hin untersucht. In der Zweituntersuchung, die ein Jahr später stattfand, zeigte sich eine erhöhte Anzahl an Patienten mit pathologischen Testwerten in der gewählten neuropsychologischen Testbatterie, die den Modified Mini-Mental State Examination (3MS)-Test und die Trail Making Tests A und B umfasste. Der Rückgang der Kognition korrelierte in dieser Studie unter anderem mit den Faktoren Alter, weibliches Geschlecht, Bildung und schlechter funktioneller Zustand (Shavit et al. 2014).

2011 konnten Bossola et al. anhand eines Kollektivs von 80 Dialysepatienten und 160 nicht dialysepflichtigen älteren Patienten, die mittels des MMST getestet wurden, aufzeigen, dass chronische Hämodialysepatienten einen signifikant stärkeren Rückgang der kognitiven Funktion nach nur einem Jahr zu

verzeichnen hatten als eine gesunde Vergleichsgruppe. In dieser Studie wurden auch verschiedene Faktoren auf ihre Assoziation mit der kognitiven Konstitution der Dialysepatienten im zeitlichen Verlauf hin untersucht: Demografische Daten, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Laborwerte. Allerdings konnten keine Faktoren eruiert werden, die mit den kognitiven Fähigkeiten von Dialysepatienten im zeitlichen Verlauf korrelieren (Bossola et al. 2011).

1.7 Zielsetzung

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist es,

1. die Entwicklung der kognitiven Fähigkeiten von 90 chronischen Hämodialysepatienten anhand des MoCA-Test nach einem Untersuchungsintervall von durchschnittlich 24,33 Monaten zu evaluieren,
2. die Veränderung der Ergebnisse in den Einzelkategorien des MoCA-Tests zu eruieren,
3. einen möglichen Einfluss von Bildungsniveau, Alter und kardiovaskulären Risikofaktoren auf eine Verschlechterung der Kognition im Verlauf zu identifizieren,
4. einen möglichen Zusammenhang zwischen Kognition im zeitlichen Verlauf und Laborparametern sowie Veränderungen der Makrozirkulation zu untersuchen,
5. eine mögliche Bedeutung der Dialysedauer sowie der Dialysequalität für die Entwicklung der kognitiven Fähigkeiten nach zwei Jahren zu evaluieren.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In der Erstuntersuchung wurden 150 Dialyse-Patienten anhand des MoCA-Tests auf ihre kognitive Leistungsfähigkeit untersucht.

Das Patientenkollektiv wurde aus den Dialysezentren KfH-Nierenzentrum Schwabing, Dialyse im Zentrum (Lindwurmstraße), Dialyse in Solln am Krankenhaus Martha-Maria, KfH-Nierenzentrum Harlaching, KfH-Nierenzentrum Elsenheimerstraße und KfH-Nierenzentrum Neuried zusammengestellt.

Für die Follow-Up-Untersuchung (Zweituntersuchung) konnten von den 150 Patienten 90 Patienten rekrutiert werden.

Tabelle 1: Verteilung der Follow-Up-Patienten auf die Dialysezentren

Dialysezentrum	Anzahl Patienten mit ZU (n=)
KfH Schwabing	19
Dialyse im Zentrum Lindwurmstraße	34
Dialyse Solln	6
KfH Harlaching	14
KfH Elsenheimerstraße	8
KfH Neuried	9

Legende Tabelle 1: ZU = Zweituntersuchung, KfH: Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.

Die Patientenrekrutierung der Erstuntersuchung erfolgte in dem Zeitraum zwischen Juni 2011 und September 2012. Die Zweituntersuchungen fanden zwischen August 2013 und Juli 2014 statt. Der mittlere zeitliche Abstand zwischen Erst- und Zweituntersuchung betrug 24,33 Monate.

Von jedem teilnehmenden Patient lag eine eigenhändig datierte und unterschriebene Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie vor (Anhang 7.3). Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Technischen Universität München bewilligt.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung waren ein Mindestalter von 18 Jahren sowie chronische Hämodialyse dreimal wöchentlich seit mindestens drei Monaten.

Ausschlusskriterien waren eine systemische Infektion zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, eine Behandlung mit Peritonealdialyse, Elektrolytstörungen, eine bestehende Schwangerschaft und eine maligne Erkrankung, die ein Überleben von mehr als 24 Monaten unwahrscheinlich machte. Spezielle Ausschlusskriterien für den MoCA-Test waren außerdem eine motorische Störung der dominanten Hand, Aphasie und Amaurose, da diese Bedingungen die Durchführung der kognitiven Testung beeinträchtigen könnten.

2.3 Demografische Daten, Komorbiditäten, Medikation und Laborwerte

Die folgenden demografischen Daten wurden zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung anhand der Anamnese des Patienten sowie ergänzend aus den Patientenakten des jeweiligen Dialysezentrums erhoben: Alter und Geschlecht des Patienten, der BMI, das Vorliegen der kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, koronare Herzerkrankung, Nikotinabusus und die der chronischen Niereninsuffizienz zugrunde liegende Grunderkrankung. Dabei wurde zwischen 12 verschiedenen Erkrankungsgruppen unterschieden: Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Glomerulonephritis, Systemerkrankung, Nierentumor, lymphoproliferative Erkrankungen, infektiöse Ursache, hereditäre Erkrankung, Refluxnephropathie,

Kontrastmittelnephropathie, toxische Genese sowie Niereninsuffizienz unklarer Genese. Der Bildungsstatus wurde mittels Befragung des Patienten ermittelt.

Zusätzlich wurden die Laborparameter des sekundären Hyperparathyreoidismus: Serumkalzium, Serumphosphat, Kalzium-Phosphat-Produkt und Parathormon aus den Quartalsabnahmen der Dialysezentren entnommen.

Zu den ermittelten dialyseassoziierten Parametern zählen die Anzahl der Monate seit Beginn der Hämodialysebehandlung und der zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung aktuellste Kt/V-Wert.

Der Kt/V-Wert berechnet sich wie folgt: $k \times \frac{t}{V}$. Der Kt/V-Wert ist ein dimensionsloser Parameter für die Bestimmung der Dialyseeffektivität. K ist die Clearance, die über den Harnstoffgehalt des Blutes vor und nach der Dialyse ermittelt wird, t die Dialysezeit in Minuten und V 60% der Körpermasse, in der das Blut zirkulieren kann. Nach aktueller Datenlage sollte für die Hämodialyse von dreimal die Woche dialysierten Patienten ein Kt/V-Wert von mindestens 1,2 erzielt werden (Hemodialysis Adequacy Work Group 2006).

Anhand der Medikamentenpläne des jeweiligen Dialysezentrums wurde die Blutdruck-Medikation zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung dokumentiert. Dabei wurden folgende Wirkstoffklassen unterschieden: ACE-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (AT1RB), Kalzium-Kanal-Blocker (CCB), Vasodilatoren, Beta-Rezeptor-Blocker, Diuretika und andere Blutdruck senkende Medikamente.

2.4 Ermittlung der Pulswellengeschwindigkeit

Die nicht-invasive Messung der Pulswellengeschwindigkeit wurde vor der Dialysebehandlung begonnen und dann über einen Zeitraum von 24 Stunden durchgeführt. Dafür wurde der Mobil-O-Graph® von IEM Healthcare verwendet. Die Berechnung der Pulswellengeschwindigkeit wurde von einer oszillometrischen Pulskonturanalyse am Oberarm abgeleitet, wo die Druckmanschette befestigt war. Die so erlangten Einzelwerte für die

Pulswellengeschwindigkeit wurden zu einem Durchschnittswert, der 24h PWV, integriert.

2.5 Testdurchführung

Der MoCA-Test erfasst folgende kognitive Bereiche: Visuospatiale Fähigkeiten, Exekutivfunktionen, Benennen, Aufmerksamkeit, Sprache, Abstraktion, Erinnerung und Orientierung (Anhang 7.4 und 7.5).

Das Addieren der erbrachten Einzelleistungen ergibt das Gesamtergebnis. Die Dauer der von den Patienten absolvierten formalen Schulausbildung wird durch Befragung in Erfahrung gebracht. Patienten, deren formale Ausbildung zwölf oder weniger Jahre beträgt, erhalten einen Zusatzpunkt. Patienten mit längerer Ausbildung erhalten keinen weiteren Punkt. Insgesamt sind maximal 30 Punkte erreichbar, ein Ergebnis von mindestens 26 Punkten gilt als physiologisch. Die Durchführung des validierten MoCA-Tests fand unter standardisierten Bedingungen vor der Dialyse in einem separaten Raum statt. Dieses Setting wurde gewählt, da gezeigt werden konnte, dass unter diesen Umständen das beste Testergebnis erzielt wurde (Tholen et al. 2014).

2.6 Statistische Analyse

Für die gesamte statistische Auswertung wurde IBM SPSS Statistics Version 22 © verwendet. Das Signifikanzniveau lag für alle Analysen bei 0,05. Da Normalverteilung vorlag, wurde jeweils der t-Test für den Mittelwert-Vergleich gewählt.

2.6.1 Demografie

Zunächst wurde anhand von deskriptiver Statistik die Demografie des Patientenkollektivs beschrieben. In gleicher Weise wurde die Verteilung der Ursachen für einen Drop-Out eruiert.

2.6.2 Systematischer Drop-Out

Aufgrund der hohen Drop-Out-Rate von 40% wurde untersucht, ob die Patienten, die an Erst- und Zweituntersuchung teilnahmen, und die, die nur an der Erstuntersuchung teilnahmen, sich in bestimmten Merkmalen signifikant unterscheiden. Das heißt, dass Mittelwertvergleiche durchgeführt wurden, um eine systematische Auslese des Patientengutes auszuschließen, wobei für numerische Variablen der t-Test für unverbundene Stichproben verwendet wurde. Für kategoriale Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test herangezogen.

2.6.3 Veränderung der MoCA-Testergebnisse im zeitlichen Verlauf

Die erste Fragestellung bei der Analyse der vorliegenden Daten war, inwieweit sich die Kognition untersucht anhand des MoCA-Tests nach dem gewählten Untersuchungsintervall von ca. 2 Jahren signifikant verändert. Dazu wurden die MoCA-Ergebnisse aller Probanden aus der Erst- und Zweituntersuchung anhand eines Mittelwertvergleichs (t-Test für verbundene Stichproben) verglichen. Mit dem gleichen statistischen Testverfahren wurde auch die Veränderung der Ergebnisse in den Einzelkategorien des MoCA-Tests im zeitlichen Verlauf analysiert.

Durch Subtraktion des MoCA-Ergebnisses bei der Zweituntersuchung von dem MoCA-Ergebnis bei der Erstuntersuchung wurde die MoCA-Differenz berechnet. Auf der Basis der MoCA-Differenz wurden verschiedene Variablen untersucht, die die Änderung der Kognition im zeitlichen Verlauf beeinflussen könnten. Des Weiteren wurde mittels deskriptiver Statistik ermittelt, wie viele Patienten gemäß des Cut-Off-Wertes des MoCA-Tests von 26 Punkten nach der Zweituntersuchung noch im gleichen - entweder physiologischen oder pathologischen Bereich - lagen, und wie viele vom physiologischen in den pathologischen Bereich bzw. umgekehrt wechselten.

2.6.4 Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und dem Bildungsniveau

Für den ersten Gruppenvergleich wurden die Patienten in die Gruppen „hohes Bildungsniveau“ und „niedriges Bildungsniveau“ eingeteilt. Als Trennwert dienten 12 oder weniger Jahre an absolvierter formaler Ausbildung wie im MoCA-Test vorgegeben. Diese beiden Gruppen wurden anhand eines Mittelwertvergleichs (t-Test) für unabhängige Stichproben auf Ihre Unterschiede in den MoCA-Testergebnissen zu den beiden Untersuchungszeitpunkten sowie der MoCA-Differenz verglichen.

2.6.5 Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und dem Alter und den kardiovaskulären Risikofaktoren

Weiterhin wurde der Zusammenhang zwischen dem Alter und den MoCA-Testergebnissen zu den beiden Untersuchungszeitpunkten sowie für die MoCA-Differenz anhand einer bivariaten Korrelationsanalyse untersucht.

Ein möglicher Zusammenhang zwischen den kardiovaskulären Risikofaktoren und den genannten MoCA-Testwerten bzw. der -Differenz wurde anhand des Pearson-Chi-Quadrat-Tests untersucht.

2.6.6 Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und der Pulswellengeschwindigkeit und den Laborparametern des sekundären Hyperparathyreoidismus

Anschließend wurde der Zusammenhang zwischen den MoCA-Ergebnissen im zeitlichen Verlauf und der arteriellen Pulswellengeschwindigkeit der Probanden analysiert. Dazu wurde das Patientenkollektiv anhand des etablierten Grenzwertes von 10 m/s für die Pulswellengeschwindigkeit (Van Bortel et al. 2012) in zwei Gruppen aufgeteilt: Gruppe 1 umfasst die Patienten mit einer physiologischen Pulswellengeschwindigkeit von <10 m/s, Gruppe 2 die Patienten mit einer pathologischen Pulswellengeschwindigkeit von ≥ 10 m/s. Diese beiden

Gruppen wurden auf signifikante Unterschiede der MoCA-Testergebnisse zum Zeitpunkt der Erst- und Zweituntersuchung sowie der MoCA-Differenz anhand des t-Tests für unabhängige Stichproben untersucht.

Als weitere Parameter, die neben der Pulswellengeschwindigkeit mit der arteriellen Steifigkeit bei Dialysepatienten korrelieren, wurden außerdem die Laborparameter des sekundären Hyperparathyreoidismus (Serumkalzium, Serumphosphat, Kalzium-Phosphat-Produkt und Parathormon) erhoben. Mittels einer bivariaten Korrelationsanalyse wurden die Zusammenhänge zwischen diesen Parametern und den MoCA-Testergebnissen untersucht.

2.6.7 Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und dialyseassoziierten Parametern

Die Dialysedauer sowie der Kt/V-Wert wurden als Marker für die Dialysequalität in die Analyse aufgenommen. Diese Einflussgrößen wurden anhand einer bivariaten Korrelationsanalyse auf einen möglichen Zusammenhang mit den MoCA-Testergebnissen bei Erst- und Zweituntersuchung sowie der MoCA-Differenz untersucht.

3 Ergebnisse

3.1 Basisdemografie des Patientenkollektivs

150 Patienten nahmen an der Erstuntersuchung teil. Die demografischen und klinischen Daten sowie Grunderkrankung, Laborparameter, dialyseassoziierte Parameter und antihypertensive Medikation zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

Tabelle 2: Demografie und Klinik bei Erstuntersuchung

Anzahl	150
Demografische Daten und Komorbiditäten	
Alter (Jahre), MW±SD	62,64 ± 15,26
Männlich/weiblich, n (%)	108/42 (72/28)
BMI (kg/m ²), MW±SD	26,13 ± 5,90
Ausbildung ≤ 12 Monate, n (%)	94 (62,7)
Diabetes mellitus, n (%)	46 (30,7)
Arterielle Hypertonie, n (%)	132 (88,0)
Hypercholesterinämie, n (%)	80 (53,3)
Koronare Herzkrankheit, n (%)	46 (30,7)
Nikotinabusus, n (%)	30 (20,0)
Grunderkrankung, n (%)	
Diabetes mellitus	25 (16,7)
Arterielle Hypertonie	13 (8,7)
Glomerulonephritis	35 (23,3)

Systemerkrankung	5 (3,3)
Nierentumor	1 (0,7)
Lymphoproliferative Erkrankung	0 (0,0)
Infektiöse Ursache	4 (2,7)
Hereditäre Nierenerkrankung	13 (8,7)
Unklare Genese	24 (16,0)
Refluxnephropathie	8 (5,3)
Kontrastmittel-Nephropathie	2 (1,3)
Toxische Genese	9 (6,0)
Sonstiges	11 (7,3)
Laborparameter und Pulswellengeschwindigkeit	
Serumkalzium (mmol/l), MW±SD	2,25 ± 0,22
Serumphosphat (mmol/l), MW±SD	5,18 ± 1,47
Kalzium-Phosphat-Produkt (mmol ² /l ²), MW±SD	11,62 ± 3,29
Intaktes PTH (pg/ml), MW±SD	207,95 ± 231,74
24h PWV (m/s), MW±SD	9,09 ± 2,28
Dialyseassoziierte Parameter	
Kt/V, MW±SD	1,60 ± 0,41
Dialysedauer (Monate), MW±SD	74,13 ± 86,65
Antihypertensive Medikation, n (%)	

ACE-Hemmer	56 (37,3)
AT1RB	24 (16,0)
CCB	48 (32,0)
Vasodilatator	16 (10,7)
Betablocker	8 (5,3)
Diuretika	82 (54,7)
Andere	12 (8,0)

Legende Tabelle 2: MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, BMI: Body-Mass-Index, PTH: Parathormon, 24h PWV: 24 hours aortic pulse wave velocity, ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme, AT1RB: Angiotensin 1 Receptor Blocker, CCB: Calcium Channel Blocker

Nach einem Untersuchungsintervall von durchschnittlich 24,33 Monaten konnten insgesamt 90 Patienten für eine Zweituntersuchung rekrutiert werden, was einer Follow-Up-Quote von 60% entspricht. Deren demografische und klinische Daten sowie Grunderkrankung, Laborparameter, dialyseassoziierte Parameter und antihypertensive Medikation sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 3: Demografie und Klinik, Patienten mit Erst- und Zweituntersuchung

Anzahl	90
Demografische Daten und Komorbiditäten	
Alter (Jahre), MW \pm SD	62,60 \pm 14,76
Männlich/weiblich, n (%)	66/24 (73,3/26,7)
BMI (kg/m ²), MW \pm SD	26,46 \pm 5,56
Ausbildung \leq 12 Monate, n (%)	50 (55,6)
Diabetes mellitus, n (%)	26 (28,9)

Arterielle Hypertonie, n (%)	81 (90,0)
Hypercholesterinämie, n (%)	47 (52,2)
Koronare Herzkrankheit, n (%)	26 (28,9)
Nikotinabusus, n (%)	16 (17,8)
Grunderkrankung, n (%)	
Diabetes mellitus	15 (16,7)
Arterielle Hypertonie	10 (11,1)
Glomerulonephritis	20 (22,2)
Systemerkrankung	5 (5,6)
Nierentumor	0 (0,0)
Lymphoproliferative Erkrankung	0 (0,0)
Infektiöse Ursache	2 (2,2)
Hereditäre Nierenerkrankung	8 (8,9)
Unklare Genese	12 (13,3)
Refluxnephropathie	5 (5,6)
Kontrastmittel-Nephropathie	2 (2,2)
Toxische Genese	5 (5,6)
Sonstiges	6 (6,7)
Laborparameter und Pulswellengeschwindigkeit	
Serumkalzium (mmol/l), MW±SD	2,25 ± 0,24

Serumphosphat (mmol/l), MW±SD	5,33 ± 1,35
Kalzium-Phosphat-Produkt (mmol ² /l ²), MW±SD	11,97 ± 3,11
Intaktes PTH (pg/ml), MW±SD	274,73 ± 250,63
24h PWV (m/s), MW±SD	9,03 ± 2,19
Dialyseassoziierte Parameter	
Kt/V, MW±SD	1,59 ± 0,46
Dialysedauer (Monate), MW±SD	82,18 ±102,63
Antihypertensive Medikation, n (%)	
ACE-Hemmer	38 (42,2)
AT1RB	15 (16,7)
CCB	36 (40,0)
Vasodilatator	14 (15,6)
Betablocker	66 (73,3)
Diuretika	58 (64,5)
Andere	7 (7,8)

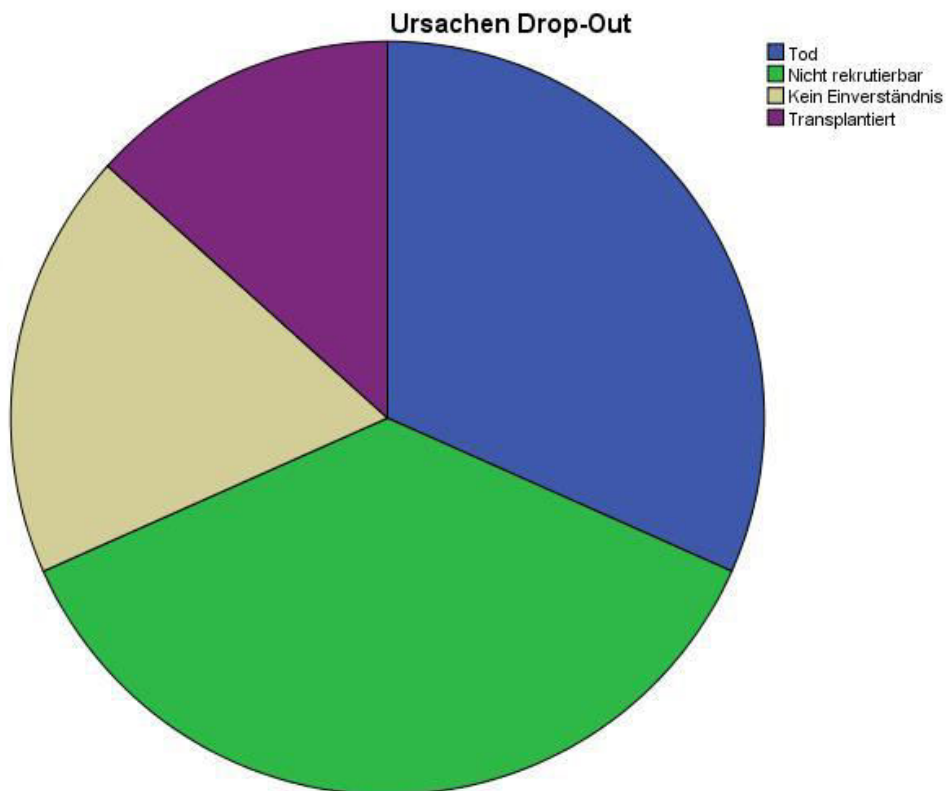
Legende Tabelle 3: MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, BMI: Body-Mass-Index, PTH: Parathormon, 24h PWV: 24 hours aortic pulse wave velocity, ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme, AT1RB: Angiotensin 1 Receptor Blocker, CCB: Calcium Channel Blocker

Bei insgesamt 40% der Patienten, die an der Erstuntersuchung teilnahmen, konnte keine Zweituntersuchung erfolgen. Die Ursachen für das Fehlen der Zweituntersuchung sind in Tabelle 4 und Abbildung 2 ersichtlich:

Tabelle 4: Ursache für den Drop-Out nach der Erstuntersuchung

Anzahl, n (%)	60 (100)
Tod	19 (31,7)
Transplantation	8 (13,3)
Nicht rekrutierbar	22 (36,7)
Kein Einverständnis	11 (18,3)

Abbildung 2: Verteilung der Ursachen für den Drop-Out



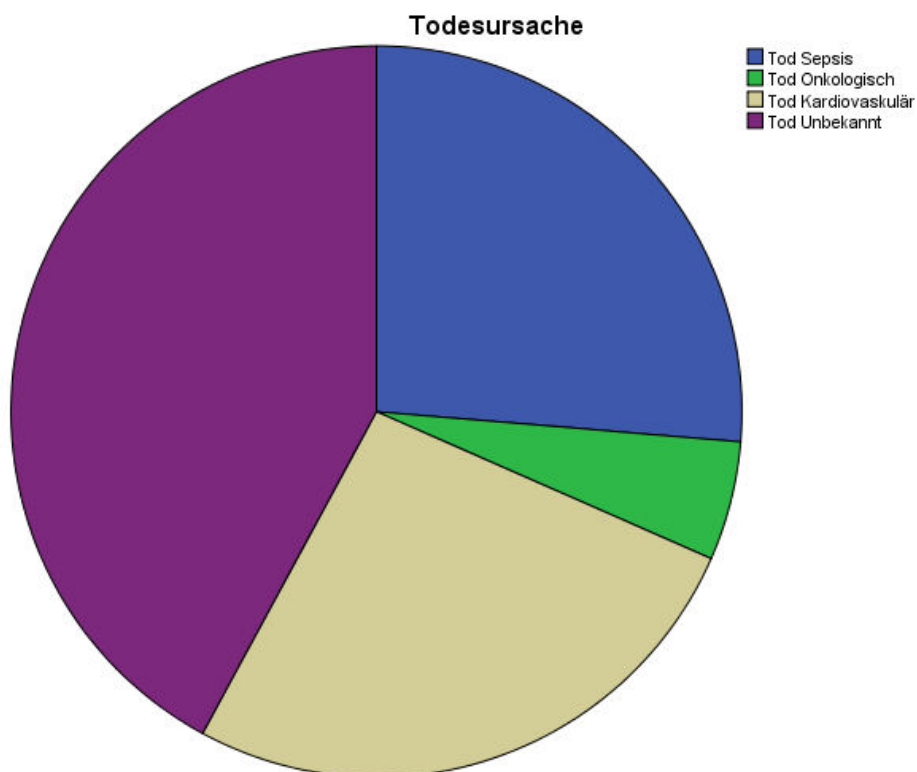
Die häufigste Ursache für einen Drop-Out war mit 36,7% nicht vorhandene Rekrutierbarkeit im Sinne von Umzug, Aufenthalt im Krankenhaus oder Rehabilitationsmaßnahmen, gesundheitlicher Zustand, der eine Teilnahme unmöglich machte, oder mehrfache Unzuverlässigkeit bei der Terminwahrnehmung. Patienten, die eine Teilnahme an der Zweituntersuchung ausdrücklich ablehnten, bilden die Gruppe „Kein Einverständnis“.

Die Verteilung der Todesursachen der nach der Erstuntersuchung verstorbenen Patienten ist in Tabelle 5 und Abbildung 3 dargestellt:

Tabelle 5: Verteilung der Todesursachen der nach der Erstuntersuchung verstorbenen Patienten

Anzahl, n (%)	19 (100)
Tod Sepsis	5 (26,3)
Tod onkologischer Ursache	1 (5,3)
Tod kardiovaskulärer Ursache	5 (26,3)
Tod unbekannter Ursache	8 (42,1)

Abbildung 3: Verteilung der Todesursachen der nach der Erstuntersuchung verstorbenen Patienten



Bei einem großen Teil (42,1%) der nach der Erstuntersuchung verstorbenen Patienten konnte die Todesursache nicht ermittelt werden. Die häufigsten

Todesursachen, die ermittelt werden konnten, waren mit jeweils 26,3% kardiovaskuläre Ursachen und Sepsis.

3.2 Systematischer Drop-Out

Aufgrund der hohen Drop-Out-Rate von 40% wurden die Patienten, die nicht an der Zweituntersuchung teilnahmen, und jene, die an der Zweituntersuchung teilnahmen, hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung, Bildungsniveau, Dialysedauer und dem Ergebnis im MoCA-Test zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung verglichen, um eine systematische Auslese des Patientenguts auszuschließen. Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 6: Vergleich der Patientenkollektive der Erst- und Zweituntersuchung

	Patienten nur EU (n=60)	Patienten EU+ZU (n=90)	p-Wert
Alter (Jahre), MW ± SD	62,70 ± 16,10	62,60 ± 14,76	0,969 (t-Test)
Männlich/ weiblich, (%)	70,0/30,0	73,3/26,7	0,656 (Pearson- Chi-Quadrat)
Ausbildung ≤12 Jahre, (%)	73,3	55,6	0,027 (Pearson- Chi-Quadrat)
Dialysedauer (Monate), MW ± SD	62,05 ± 53,17	82,18 ± 102,63	0,164 (t-Test)
MoCA-EU, MW ± SD	24,72 ± 4,0	24,84 ± 3,7	0,840 (t-Test)

Legende Tabelle 6: EU: Erstuntersuchung, ZU: Zweituntersuchung, MW:

Mittelwert, SD: Standardabweichung, MoCA: Montreal Cognitive Assessment

Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich für das Bildungsniveau nachweisen: Die Patientengruppe, die am Follow-Up teilnahm, weist einen signifikant höheren Bildungsstatus auf als die Gruppe, die nur an der Erstuntersuchung teilnahm. Abgesehen davon ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

3.3 Veränderung der MoCA-Testergebnisse im zeitlichen Verlauf

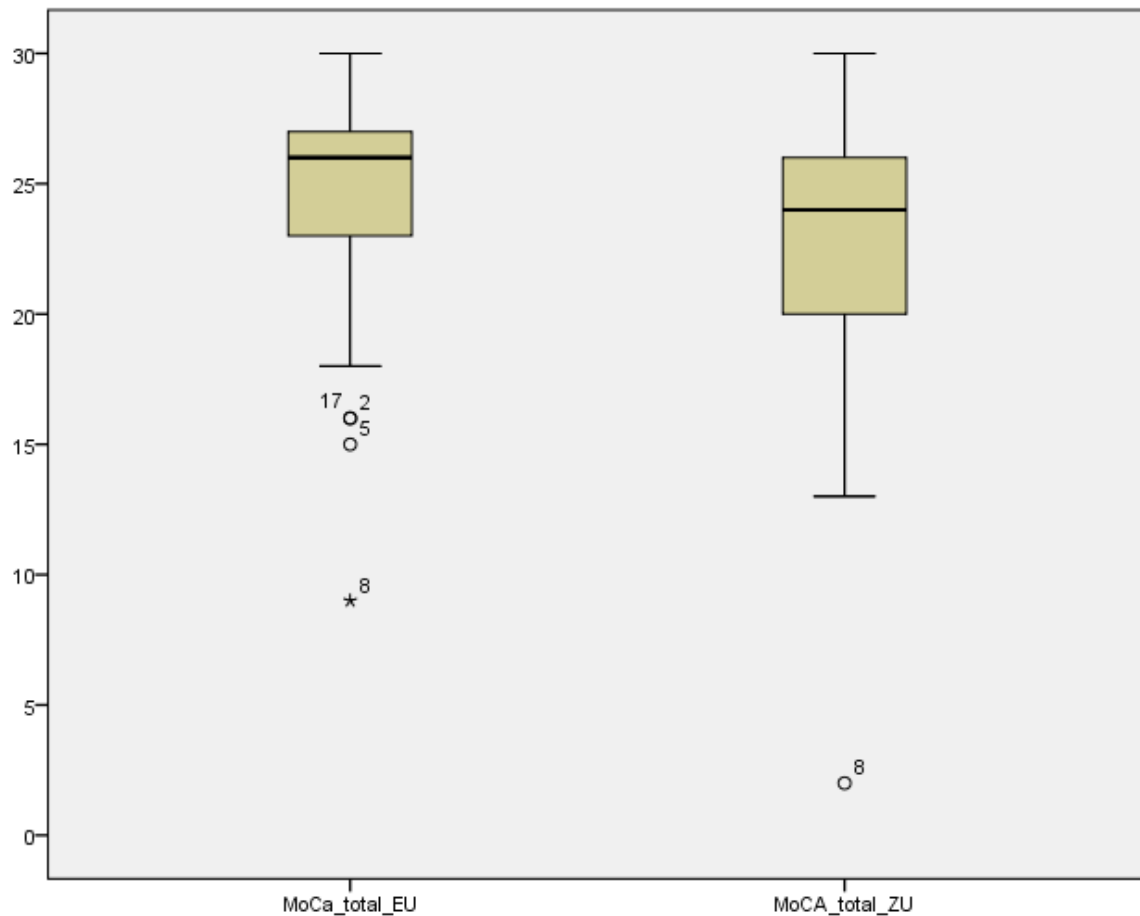
Zunächst wurde der Verlauf der MoCA-Testergebnisse nach dem Untersuchungsintervall von 24,33 Monaten untersucht. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den MoCA-Testergebnissen zu den beiden Untersuchungszeitpunkten, wobei sich die Patienten mit einem durchschnittlichen MoCA-Ergebnis von 23,02 Punkten nach 2 Jahren signifikant verschlechtern. Tabelle 7 und Abbildung 4 (Boxplot-Diagramm) zeigen die Ergebnisse.

Tabelle 7: Vergleich der MoCA-Testergebnisse bei Erst- und Zweituntersuchung

MoCA bei EU (MW ± SD)	MoCA bei ZU (MW ± SD)	p-Wert (t-Test)
24,84 ± 3,66	23,02 ± 4,87	<0,001

Legende Tabelle 7: MoCA: Montreal Cognitive Assessment, EU: Erstuntersuchung, ZU: Zweituntersuchung, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Abbildung 4: Vergleich der MoCA-Testergebnisse bei Erst- und Zweituntersuchung



Legende Abbildung 4: EU: Erstuntersuchung, ZU: Zweituntersuchung, MoCA: Montreal Cognitive Assessment

Die mittlere Differenz zwischen den Ergebnissen der Erst- und Zweituntersuchung betrug $1,82 \pm 3,17$ Punkte.

In der folgenden Tabelle ist anhand des Cut-Off-Wertes des MoCA-Tests von 26 Punkten dargestellt, wie viele Patienten in der Erstuntersuchung noch ein Ergebnis im physiologischen Bereich erzielten, in der Zweituntersuchung aber eines im pathologischen Bereich. Zudem wurde ermittelt, wie viele Patienten sowohl in der Erst- als auch in der Zweituntersuchung jeweils ein physiologisches oder pathologisches Ergebnis erzielten, und wie viele Patienten

zwar in der Erstuntersuchung im pathologischen, in der Zweituntersuchung aber im physiologischen Bereich lagen.

Tabelle 8: Patientengruppen aufgeteilt nach physiologischem bzw. pathologischem Bereich

Anzahl	90
EU: ≥ 26 , ZU: < 26	23
EU: ≥ 26 , ZU: ≥ 26 / EU: < 26 , ZU: < 26	59
EU: < 26 , ZU: ≥ 26	8

Legende Tabelle 8: EU: Erstuntersuchung, ZU: Zweituntersuchung

Es zeigt sich, dass 59 Patienten des Kollektivs bei der Zweituntersuchung im gleichen, physiologischen oder pathologischen Bereich lagen wie bei der Erstuntersuchung. 23 Patienten wechselten vom physiologischen in den pathologischen Bereich, weisen also eine kognitive Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung auf. Insgesamt 8 Patienten wechselten vom pathologischen Bereich bei der Erstuntersuchung in den physiologischen bei der Zweituntersuchung; das heißt es besteht formal eine Verbesserung bzw. eine Rückbildung der bei der Erstuntersuchung festgestellten kognitiven Störung.

3.4 Veränderung der Ergebnisse in den Einzelkategorien des MoCA-Tests im zeitlichen Verlauf

Ein Vergleich der einzelnen MoCA-Testbereiche ergab eine signifikante Verschlechterung in allen Testbereichen nach dem untersuchten Intervall, außer in den Kategorien „Benennen“ und „Erinnerung“. In diesen Bereichen zeigte sich tendenziell eine Verbesserung (Tabelle 9); der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 9: Vergleich der Ergebnisse in den MoCA-Einzelkategorien bei Erst- und Zweituntersuchung

	Ergebnis EU (MW ± SD)	Ergebnis ZU (MW ± SD)	p-Wert (t-Test)
Visuospatiale Fähigkeiten und Exekutivfunktionen	3,83 ± 1,16	3,09 ± 1,50	<0,001
Benennen	2,87 ± 0,37	2,91 ± 0,53	0,374
Aufmerksamkeit	5,36 ± 0,99	4,96 ± 1,19	0,002
Sprache	1,88 ± 0,93	1,63 ± 1,07	0,016
Abstraktion	1,62 ± 0,55	1,29 ± 0,77	<0,001
Erinnerung	2,72 ± 1,60	3,02 ± 1,69	0,055
Orientierung	5,90 ± 0,43	5,58 ± 0,86	<0,001

Legende Tabelle 9: EU: Erstuntersuchung, ZU: Zweituntersuchung, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MoCA: Montreal Cognitive Assessment

3.5 Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und dem Bildungsniveau

Im Rahmen des ersten Gruppenvergleichs wurde überprüft, ob sich die Gruppen mit hohem und niedrigem Bildungsniveau hinsichtlich der MoCA-Differenz sowie der Testergebnisse zum Zeitpunkt der Erst- und Zweituntersuchung signifikant unterscheiden. Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 10: Gruppenvergleich MoCA-Testergebnisse - Bildungsniveau

	Bildungsniveau > 12 Jahre (n=40)	Bildungsniveau ≤ 12 Jahre (n=50)	p-Wert (t-Test)

MoCA EU, MW ± SD	25,48 ± 2,93	24,34 ± 4,10	0,145
MoCA ZU, MW ± SD	24,23 ± 4,04	22,06 ± 5,29	0,035
MoCA-Differenz, MW ± SD	1,15 ± 3,05	2,28 ± 3,22	0,126

Legende Tabelle 10: EU: Erstuntersuchung, ZU: Zweituntersuchung, MW:

Mittelwert, SD: Standardabweichung, MoCA: Montreal Cognitive Assessment

Der Gruppenvergleich ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Bildungsniveau und dem MoCA-Ergebnis bei der Zweituntersuchung: Patienten mit niedrigem Bildungsniveau schnitten signifikant schlechter ab. Die MoCA-Ergebnisse bei der Erstuntersuchung und die Differenz ließen keine Rückschlüsse auf signifikante Zusammenhänge zu.

3.6 Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und dem Alter und den kardiovaskulären Risikofaktoren

Des Weiteren wurde untersucht, ob zwischen dem Alter der Patienten und den MoCA-Testergebnissen ein Zusammenhang besteht. Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen dem Alter und den MoCA-Testergebnissen

		MoCA EU	MoCA ZU	MoCA-Differenz
Alter	p-Wert	0,001	0,001	0,135
	Korrelations-Koeffizient r	-0,341	-0,359	0,159

Legende Tabelle 11: EU: Erstuntersuchung, ZU: Zweituntersuchung

Es ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und dem MoCA-Ergebnis bei der Erstuntersuchung bei gegensinniger Korrelation nachweisen. Für die MoCA-Zweituntersuchung ergab sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang mit dem Alter bei gegensinniger Korrelation: Ein höheres Alter war assoziiert mit einem niedrigeren Testergebnis.

Für die MoCA-Differenz konnte kein signifikanter Zusammenhang mit dem Alter gezeigt werden.

Im Anschluss wurde der Zusammenhang der MoCA-Testergebnisse und der MoCA-Differenz mit den kardiovaskulären Risikofaktoren (Arterielle Hypertonie, Diabetes, Hypercholesterinämie und Nikotinabusus) untersucht. Die folgenden drei Tabellen zeigen die Ergebnisse.

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen den kardiovaskulären Risikofaktoren und den MoCA-Testergebnissen bei Erstuntersuchung

	MoCA bei EU, MW±SD	p-Wert (Pearson-Chi- Quadrat-Test)
Arterielle Hypertonie ja /nein	24,72 ± 3,22/26,00 ± 6,60	0,020
Diabetes ja/nein	23,23 ± 4,30/25,50 ± 3,17	0,144
Hypercholesterinämie ja/nein	24,38 ± 4,07/25,35 ± 3,12	0,374
Nikotinabusus ja/nein	25,50 ± 3,18/24,70 ± 3,76	0,550

Legende Tabelle 12: EU: Erstuntersuchung, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MoCA: Montreal Cognitive Assessment

Tabelle 13: Zusammenhang zwischen den kardiovaskulären Risikofaktoren und den MoCA-Testergebnissen bei Zweituntersuchung

	MoCA bei ZU, MW±SD	p-Wert (Pearson-Chi- Quadrat-Test)
Arterielle Hypertonie ja/nein	22,91 ± 4,34/24,00 ± 8,66	0,089
Diabetes ja/nein	20,85 ± 5,74/23,91 ± 4,21	0,332
Hypercholesterinämie ja/nein	22,45 ± 5,28/23,65 ± 4,37	0,778
Nikotinabusus ja/nein	24,19 ± 4,82/22,77 ± 4,88	0,805

Legende Tabelle 13: MoCA: Montreal Cognitive Assessment, ZU: Zweituntersuchung, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Tabelle 14: Zusammenhang zwischen den kardiovaskulären Risikofaktoren und der MoCA-Differenz

	MoCA-Differenz, MW±SD	p-Wert (Pearson-Chi- Quadrat-Test)
Arterielle Hypertonie ja/nein	1,80 ± 3,23/2,00 ± 2,78	0,898
Diabetes ja/nein	2,38 ± 3,42/1,59 ± 3,06	0,296
Hypercholesterinämie ja/nein	1,94 ± 3,43/1,70 ± 2,90	0,374
Nikotinabusus ja/nein	1,31 ± 2,27/1,93 ± 3,34	0,699

Legende Tabelle 14: MoCA: Montreal Cognitive Assessment, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit arterieller Hypertonie in der Erstuntersuchung signifikant schlechter im MoCA-Test abschnitten als Patienten

ohne arterielle Hypertonie. Für die Zweituntersuchung und die Differenz der MoCA-Ergebnisse zeigte sich dieser Zusammenhang nicht. Obgleich die Patienten ohne die Faktoren Diabetes und Hypercholesterinämie tendenziell bessere Ergebnisse in beiden MoCA-Tests erzielten, ergaben sich sowohl für die MoCA-Ergebnisse bei der Erst- und Zweituntersuchung als auch die MoCA-Differenz keine signifikanten Zusammenhänge mit diesen Faktoren.

Patienten mit anamnestischem Nikotinabusus schnitten bei der Erst- und Zweituntersuchung tendenziell besser ab. Dieser Zusammenhang war jedoch nicht statistisch signifikant. Auch bezüglich der MoCA-Differenz wurde keine signifikante Assoziation nachgewiesen.

3.7 Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und der Pulswellengeschwindigkeit und den Laborparametern des sekundären Hyperparathyreoidismus

Von 74 Patienten liegen Daten zur 24h PWV bei der Erstuntersuchung vor. Die beiden Gruppen, die anhand des Trennwertes für die Pulswellengeschwindigkeit von 10 m/s gebildet wurden, wurden hinsichtlich ihrer MoCA-Testergebnisse auf signifikante Unterschiede verglichen. Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 15: Gruppenvergleich MoCA-Testergebnisse - 24h PWV

	24h PWV ≤ 10 m/s (n=45)	24h PWV > 10 m/s (n=29)	p-Wert (t-Test)
MoCA EU, MW ± SD	26,31 ± 2,57	23,03 ± 4,22	<0,001
MoCA ZU, MW ± SD	24,80 ± 4,03	20,97 ± 5,58	0,001
MoCA-Differenz, MW ± SD	1,51 ± 2,79	2,07 ± 3,88	0,475

Legende Tabelle 15: 24h PWV: 24 hours aortic pulse wave velocity, MoCA:

Montreal Cognitive Assessment, EU: Erstuntersuchung, ZU: Zweituntersuchung

Im Gruppenvergleich der MoCA-Testergebnisse zum Zeitpunkt der Erst- und Zweituntersuchung stellten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen heraus: Patienten, deren Pulswellengeschwindigkeit im pathologischen Bereich lag, schnitten sowohl in der Erst- als auch in der Zweituntersuchung schlechter ab. Für die Differenz zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen.

Von 84 Patienten liegen Daten zum Serumkalzium, Serumphosphat und Kalzium-Phosphat-Produkt bei der Erstuntersuchung vor. Der Parathormon-Wert wurde bei 52 Patienten erhoben. Im Folgenden sind die Zusammenhänge zwischen den Laborparametern des sekundären Hyperparathyreoidismus und den MoCA-Testergebnissen dargestellt.

Tabelle 16: Bivariate Korrelation (nach Pearson) Laborparameter des sekundären Hyperparathyreoidismus und MoCA-Testergebnisse

		MoCA EU	MoCA ZU	MoCA-Differenz
Serumkalzium	p-Wert	0,970	0,748	0,587
	Korrelationskoeffizient r	-0,004	0,036	-0,060
Serumphosphat	p-Wert	0,317	0,407	0,923
	Korrelationskoeffizient r	0,111	0,092	-0,110
Kalzium-Phosphat-Produkt	p-Wert	0,318	0,352	0,798
	Korrelationskoeffizient r	0,110	0,103	-0,028
Parathormon	p-Wert	0,939	0,409	0,190
	Korrelationskoeffizient r	0,011	-0,117	0,185

Legende Tabelle 16: MoCA: Montreal Cognitive Assessment, EU: Erstuntersuchung, ZU: Zweituntersuchung

Es ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den MoCA-Ergebnissen und den untersuchten Laborparametern.

3.8 Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und dialyseassoziierten Parametern

Abschließend sind in der folgenden Tabelle die Ergebnisse bezüglich signifikanter Korrelation zwischen dialyseassoziierten Parametern und den MoCA-Testergebnissen dargestellt. Die Dialysedauer in Monaten wurde bei allen Patienten bei der Erstuntersuchung ermittelt. Bei 89 Patienten liegt zusätzlich der Kt/V-Wert bei der Erstuntersuchung vor.

Tabelle 17: Bivariate Korrelation (nach Pearson) dialyseassoziierte Parameter und MoCA-Testergebnisse

		MoCA EU	MoCA ZU	MoCA-Differenz
Dialyse-dauer	p-Wert	0,347	0,135	0,228
	Korrelations-Koeffizient r	0,100	0,159	-0,128
Kt/V	p-Wert	0,649	0,869	0,436
	Korrelations-Koeffizient r	0,049	-0,018	0,084

Legende Tabelle 17: MoCA: Montreal Cognitive Assessment, EU: Erstuntersuchung, ZU: Zweituntersuchung

Weder zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung noch bei der Zweituntersuchung ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Testergebnissen und der Dialysedauer oder Dialyseeffizienz, die anhand des Kt/V-Wertes gemessen

wurde. Auch die Differenz der MoCA-Testergebnisse zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit den genannten Parametern.

4 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, die kognitive Funktion von Dialysepatienten im Längsschnitt nach zwei Jahren zu untersuchen. Zur Evaluation des Verlaufs der Kognition wurde der MoCA-Test verwendet und nach einem durchschnittlichen Untersuchungsintervall von 24,33 Monaten unter gleichen Bedingungen wiederholt.

4.1 Veränderung der MoCA-Testergebnisse im zeitlichen Verlauf

Für die untersuchte Patientengruppe zeigte sich eine statistisch signifikante Abnahme der MoCA-Testergebnisse im Mittel um $1,82 \pm 3,17$ Punkte bezogen auf die Erstuntersuchung. Die Test-Retest-Variabilität des MoCA-Tests - also die mittlere Differenz zwischen den Ergebnissen von zwei Untersuchungen an ein und demselben Probanden innerhalb von etwa 35 Tagen - wurde in der Validierungsstudie ermittelt: Sie beträgt $0,9 \pm 2,5$ Punkte (Nasreddine et al. 2005). Somit ist die in unserer Studie ermittelte Differenz zwischen den Untersuchungsergebnissen in etwa doppelt so hoch wie die Test-Retest-Variabilität. Insofern kann wahrscheinlich von einer klinischen Relevanz der vorliegenden Verschlechterung ausgegangen werden.

Dieses Ergebnis stimmt mit den Erkenntnissen aus zwei weiteren Studien überein: Shavit et al. führten zwischen Juni 2010 und Juni 2011 eine prospektive Studie zur Kognition bei 56 Dialysepatienten im zeitlichen Verlauf durch, wobei das Patientenkollektiv, das auch an der Zweituntersuchung teilnahm, aus 43 Personen bestand (Shavit et al. 2014). Hierfür wurden die folgenden neuropsychologischen Testverfahren für die Evaluation kognitiver Funktionen verwendet: Der 3MS-Test und die Trail Making Tests A und B. Diese Tests wurden zweimal im Abstand von jeweils einem Jahr durchgeführt.

In der Zweituntersuchung konnte eine statistisch signifikante Abnahme der kognitiven Funktion nachgewiesen werden. Die Differenz der im 3MS-Test

erzielten Punkte betrug im Mittel 2,32 Punkte bezogen auf die Erstuntersuchung. Das entspricht einem mittels des 3MS-Tests evaluierten Rückgang der Kognition um 3,17%. In Anbetracht der Tatsache, dass das in unserer Studie gewählte Untersuchungsintervall doppelt so groß ist wie das in der Studie von Shavit et al., lässt sich dieses Ergebnis mit dem in unserer Studie ermittelten Rückgang um 7,33% in Einklang bringen und ergänzen, zumal auch die beiden Patientenkollektive demografisch annähernd vergleichbar sind (durchschnittliches Alter bei Baseline 65 Jahre, 86% Hypertoniker, durchschnittliche Dialysedauer: 58 Monate).

In einer 2011 veröffentlichten Studie von Bossola et al. wurde der Verlauf der kognitiven Fähigkeiten von dialysepflichtigen und gesunden Probanden auf signifikante Unterschiede verglichen (Bossola et al. 2011). Die 80 Dialysepatienten und die 160 gesunden Kontrollen wurden mittels des MMST nach einem Untersuchungsintervall von einem Jahr erneut untersucht. Bei den Dialysepatienten konnte nach einem Jahr eine signifikante Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit bzw. der MMST-Punktzahl um durchschnittlich 1,9 Punkte nachgewiesen werden. Diese numerische Verschlechterung war in der Gruppe der Dialysepatienten signifikant stärker ausgeprägt als in der Gruppe der gesunden Probanden. Das Patientenkollektiv der Dialysepatienten ist ebenfalls annähernd mit dem Kollektiv der vorliegenden Arbeit vergleichbar: 62,5% der Patienten waren männlich, das durchschnittliche Alter betrug 67 Jahre und die durchschnittliche Dialysedauer 59 Monate. Hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren waren 18,7% Diabetiker und 77,5% Hypertoniker, womit der Anteil der Diabetiker in der Studie von Bossola et al. etwas geringer als in unserer Studie ist. Die kognitive Testung fand während der Dialysebehandlung statt und nicht, wie es in der Untersuchung für unsere Studie der Fall war, vor der Behandlung. Aufgrund dieses Testsettings wurde die Verschlechterung der Kognition wahrscheinlich überschätzt, was die Diskrepanz zu unseren Ergebnissen erklären könnte (8,12% Abnahme des MMST-Ergebnisses nach nur einem Jahr versus 7,33% Abnahme des MoCA-Testergebnisses nach zwei Jahren).

In der vorliegenden Arbeit wurde das Patientenkollektiv anhand des Cut-Off-Werts von 26 Punkten jeweils bei der Erst- und Zweituntersuchung in eine Gruppe mit physiologischem Testergebnis und mit pathologischem Testergebnis eingeteilt. Circa ein Viertel der Patienten (25,6%) wiesen anhand des genannten Cut-Off-Wertes eine Verschlechterung der Kognition zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung auf.

In der oben genannten Studie von Bossola et al. wurde neben einem Kollektiv von Dialysepatienten auch ein gesundes Kollektiv mittels des MMST hinsichtlich des Verlaufs der kognitiven Leistungsfähigkeit untersucht. Während in dieser Studie 38% der Dialysepatienten von dem physiologischen in den pathologischen Bereich der Testergebnisse wechselte, waren es bei dem gesunden Kollektiv nur 8%. Der auch hier etwas größere Anteil von ca. 40% der Dialysepatienten (im Unterschied zu 25% der Patienten in der vorliegenden Arbeit), die eine Verschlechterung der Kognition anhand des jeweiligen Cut-Off-Wertes des Testverfahrens aufweisen, könnte ebenfalls durch die unterschiedlichen Testzeitpunkten erklärt sein (Bossola et al. 2011).

4.2 Veränderung der Ergebnisse in den Einzelkategorien des MoCA-Tests im zeitlichen Verlauf

Von einem signifikanten Abfall der erzielten Punktzahlen waren die getesteten kognitiven Bereiche visuospatiale Fähigkeiten, Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, Sprache, Abstraktion und Orientierung betroffen. In den Bereichen Benennen und Erinnerung zeigte sich tendenziell eine nicht-signifikante Verbesserung - die möglicherweise durch einen Lerneffekt aufgrund der wiederholten Durchführung des gleichen Tests erklärbar ist - was allerdings nach einem Untersuchungsintervall von zwei Jahren insgesamt eher unwahrscheinlich erscheint.

Es existieren zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Längsschnittstudien zur kognitiven Testung von Dialysepatienten mit dem MoCA-Test, weswegen ein

adäquater Vergleich der Resultate in den Einzelkategorien mit anderen Studien nicht möglich ist. Allerdings weisen Querschnittsstudien darauf hin, dass bei Dialysepatienten insbesondere die Exekutivfunktionen und weniger das Erinnerungsvermögen von der Abnahme der kognitiven Funktion betroffen sind, was auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte. In einer Studie von Sarnak et al. beispielsweise, in der die kognitive Leistungsfähigkeit von Dialysepatienten mit Allgemeinbevölkerungsnormen verglichen wurde, zeigten sich bei den Dialysepatienten unter anderem signifikant schlechtere Ergebnisse bei den Exekutivfunktionen, nicht jedoch beim Erinnerungsvermögen (Sarnak et al. 2013). Auch in der Studie von Kurella Tamura et al., in der Hämodialysepatienten anhand des MMST auf kognitive Beeinträchtigung untersucht wurden, wies ein Drittel der Dialysepatienten verminderte Exekutivfunktionen auf (Kurella Tamura et al. 2010).

In einer Studie von Post et al., in der die kognitive Leistungsfähigkeit von Dialysepatienten mit der einer altersgematchten nicht dialysepflichtigen Kontrollgruppe mittels des MMST verglichen wurde, schnitten die Dialysepatienten in den Exekutivfunktionen sowie in den Kategorien Aufmerksamkeit und Sprache signifikant schlechter ab, wohingegen die Kategorie Erinnerung die geringste Beeinträchtigung aufwies (Post et al. 2012).

4.3 Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und dem Bildungsniveau

Die Korrelation von Bildungsniveau und kognitiven Fähigkeiten im Querschnitt wurde in mehreren Studien an Dialysepatienten bestätigt (Kurella et al. 2006; Murray et al. 2006; Kurella Tamura et al. 2010; Kalirao et al. 2011; Fadili et al. 2014).

Die vorliegende Arbeit stellte ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Bildungsniveau und dem MoCA-Ergebnis zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung dar: Patienten mit niedrigem Bildungsniveau weisen

schlechtere MoCA-Testergebnisse auf. Bezüglich der Änderung der Kognition im zeitlichen Verlauf ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Bildungsniveau. Eine mögliche Ursache für die fehlende Korrelation des Bildungsniveaus mit den MoCA-Testergebnissen im Längsschnitt ist die Tatsache, dass es sich bei den Patienten, die nach der Erstuntersuchung auch an der Zweituntersuchung teilnahmen, um ein signifikant gebildeteres Patientenkollektiv handelte.

In der 2014 veröffentlichten Studie von Shavit et al., die ebenso die Kognition von Dialysepatienten im zeitlichen Verlauf eruierte, zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Bildungsniveau und kognitiver Beeinträchtigung im zeitlichen Verlauf. In dieser Studie ist der Bildungsstatus des Follow-Up-Kollektivs nicht angegeben, weshalb keine Aussagen über eine mögliche Ursache dieser Diskrepanz zu unserer Studie getroffen werden kann (Shavit et al. 2014).

Eine weitere Studie, die den zeitlichen Verlauf der Kognition bei Dialysepatienten untersuchte, bestätigt das Ergebnis der vorliegenden Arbeit: In der bereits genannten Studie von Bossola et al., in der Hämodialysepatienten anhand des MMST im zeitlichen Verlauf untersucht wurden, ergab sich in der Erstuntersuchung eine positive Korrelation der erzielten MMST-Ergebnisse mit dem Bildungsniveau. In Bezug auf die Ergebnisse im zeitlichen Verlauf konnte diese Assoziation nicht bestätigt werden (Bossola et al. 2011).

4.4 Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und dem Alter und den kardiovaskulären Risikofaktoren

In der Allgemeinbevölkerung erhöhen sich Inzidenz und Prävalenz von Demenz mit steigendem Alter (Fratiglioni et al. 1999). Auch bei Dialysepatienten konnte ein Zusammenhang zwischen dem Alter und kognitiver Beeinträchtigung evaluiert werden (Kamata et al. 2000; Kurella Tamura et al. 2010). In der vorliegenden Arbeit korreliert das Alter signifikant mit den MoCA-Ergebnissen bei

der Erst- und Zweituntersuchung: Ältere Patienten schneiden schlechter ab. Die MoCA-Ergebnisse im Längsschnitt zeigen keine signifikante Korrelation mit dem Alter.

Bossola et al. stellte ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Verlauf der Kognition bei Dialysepatienten nach einem Untersuchungsintervall von einem Jahr fest, was sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit deckt (Bossola et al. 2011).

In Diskrepanz dazu stehen die Erkenntnisse aus der von Shavit et al. durchgeführten Studie: Hier ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verlust kognitiver Fähigkeiten und dem Alter, wobei das Untersuchungsintervall nur ein Jahr betrug. Das Durchschnittsalter der Follow-Up-Kohorte ist aus den Daten jedoch nicht ersichtlich, was die Nachvollziehbarkeit der Ergebnisse einschränkt (Shavit et al. 2014).

In der vorliegenden Arbeit wurden auch die Zusammenhänge zwischen den kognitiven Fähigkeiten von Dialysepatienten und den kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht. In der Allgemeinbevölkerung stellen die kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes, Hypercholesterinämie und Nikotinabusus Risikofaktoren für kognitive Beeinträchtigung bzw. Demenz dar (Knopman et al. 2001; Hilal et al. 2013; Zhong et al. 2015). Auch bei Dialysepatienten konnten Zusammenhänge zwischen kardiovaskulären Komorbiditäten und kognitiver Konstitution gefunden werden (Kurella et al., 2006).

In unserer Studie zeigte sich, dass Patienten mit arterieller Hypertonie zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung signifikant schlechtere MoCA-Testergebnisse erreichten als Patienten ohne arterielle Hypertonie. Für die Zweituntersuchung und die Differenz der MoCA-Ergebnisse zeigte sich dieser Zusammenhang nicht. Dies stimmt mit den Ergebnissen der Studie von Bossola et al. überein: Hier war ebenfalls eine negative Korrelation von arterieller Hypertonie und den Testergebnissen bei der Erstuntersuchung vorhanden. Der Faktor arterielle

Hypertonie korrelierte allerdings nicht mit der Änderung der Testergebnisse im zeitlichen Verlauf (Bossola et al. 2011).

Diabetes stellte in der 2006 veröffentlichten Querschnittsstudie von Kurella Tamura et al., in der Daten von 16 694 Dialysepatienten analysiert wurden, einen Risikofaktor für Demenz dar. Die Prävalenz der Diabetiker in diesem Kollektiv geht aus den Daten nicht hervor (Kurella et al. 2006).

In der vorliegenden Arbeit ließ sich weder im Querschnitt noch im Längsschnitt ein Zusammenhang zwischen Kognition und Diabetes nachweisen. Auch Bossola et al. konnten in ihrer Längsschnittstudie 2011 keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Kognition und Diabetes nachweisen. Dies könnte in der untersuchten Stichprobe, ebenso wie in der Studie von Bossola et al., dadurch zu erklären sein, dass der Anteil an Diabetikern in den jeweiligen Kollektiven relativ gering und damit nicht repräsentativ für Dialysepatienten ist: In der Follow-Up-Kohorte der vorliegenden Studie sind 28,9%, in der Untersuchung von Bossola et al. nur 18,7% der Patienten Diabetiker, wohingegen Murray et al. eine die Diabetiker-Quote von ca. 50% bei Dialysepatienten in den USA feststellten (Murray et al. 2006).

Eine signifikante Korrelation der MoCA-Einzelergebnisse mit den kardiovaskulären Risikofaktoren Hypercholesterinämie und Nikotinabusus konnte nicht gezeigt werden. Auch die MoCA-Testergebnisse im Längsschnitt korrelierten nicht mit diesen Risikofaktoren. In den Längsschnittstudien von Shavit et al. und Bossola et al. wurde der Zusammenhang zwischen den Faktoren Hypercholesterinämie und Nikotinabusus nicht untersucht. Daneben existieren aktuell keine weiteren Längsschnittstudien, in denen diese Zusammenhänge bei Dialysepatienten untersucht wurden.

Bezüglich der Ergebnisse im Querschnitt stimmen die vorliegenden Ergebnisse mit der Studie von Kurella et al. überein: Hier zeigte sich bei Dialysepatienten ebenfalls keine Assoziation zwischen Demenz und Hypercholesterinämie bzw. Nikotinabusus im Querschnitt (Kurella et al. 2006).

4.5 Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und der Pulswellengeschwindigkeit und den Laborparametern des sekundären Hyperparathyreoidismus

Die Pulswellengeschwindigkeit ist die Geschwindigkeit, mit der die Druckwelle die Arterien eines Organismus durchläuft. Sie ist ein wichtiger Parameter zur Bestimmung der arteriellen Steifigkeit (Laurent et al. 2001).

Bezüglich der Pulswellengeschwindigkeit konnte in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Zusammenhang mit der Kognition im Querschnitt nachgewiesen werden: Patienten, deren Pulswellengeschwindigkeit im pathologischen Bereich lag, schnitten bei beiden MoCA-Einzeluntersuchungen signifikant schlechter ab als Patienten, deren Pulswellengeschwindigkeit im physiologischen Bereich lag. Es gibt einige Studien die darauf hinweisen, dass eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit mit dem erhöhten Auftreten von kognitiver Beeinträchtigung in Zusammenhang steht (Zeki Al Hazzouri et al. 2013; Karasavidou et al. 2015). Die erhöhte Pulswellengeschwindigkeit beschreibt das Ausmaß der vaskulären Steifigkeit, die in der Allgemeinbevölkerung zu einem erhöhten Risiko von multifaktorieller Demenz führt. Es liegt nahe, dass dieser Zusammenhang auch auf Dialysepatienten zutrifft. Im Längsschnitt zeigte sich jedoch keine signifikante Korrelation zwischen der Pulswellengeschwindigkeit und der Kognition. Dieser Zusammenhang wurde bei Dialysepatienten bisher nicht untersucht. Dementsprechend müssen diese Ergebnisse durch weitere Studien verifiziert werden. Denkbar ist, dass sich aufgrund der durchschnittlich physiologischen Pulswellengeschwindigkeit des untersuchten Patientenkollektivs von 9 m/s kein Zusammenhang darstellte.

Das Ausmaß des sekundären Hyperparathyreoidismus und ein erhöhtes Kalzium-Phosphat-Produkt stehen bei Dialysepatienten mit dem Ausmaß der arteriosklerotisch bedingten Gefäßsteifigkeit und somit konsekutiv mit der Pulswellengeschwindigkeit in Korrelation (Goldsmith et al. 1997). Dementsprechend wäre angesichts des signifikanten Zusammenhangs der Pulswellengeschwindigkeit mit der Kognition im Querschnitt auch ein

signifikanter Zusammenhang mit den Laborparametern des sekundären Hyperparathyreoidismus denkbar gewesen. Es stellten sich jedoch weder im Quer- noch im Längsschnitt signifikante Zusammenhänge zwischen der Kognition und den Laborparametern des sekundären Hyperparathyreoidismus Serumkalzium, Serumphosphat, Kalzium-Phosphat-Produkt und Parathormon heraus.

Shavit et al. untersuchten in ihrer Längsschnittstudie auch die Korrelation zwischen Serumkalzium, Serumphosphat, Parathormon und der kognitiven Funktion im zeitlichen Verlauf, fanden aber ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge diesbezüglich (Shavit et al. 2014). Bossola et al. erhoben nur Daten zum Parathormon, konnten aber auch keinen signifikanten Zusammenhang dieses Parameters mit der Kognition zeigen (Bossola et al. 2011).

Querschnittsstudien zu diesem Zusammenhang kommen zum gleichen Ergebnis: Kurella et al. untersuchten die Korrelation von in der Patientendokumentation vermerkter Demenz bei Dialysepatienten mit dem Parathormon-Wert. Es zeigte sich ebenfalls keine signifikante Assoziation (Kurella et al. 2006). Zusammenhänge mit Serumkalzium, Serumphosphat und dem Kalzium-Phosphat-Produkt wurden nicht untersucht. Auch Murray et al. konnten in einer 2006 durchgeführten Querschnittsstudie an 338 Dialysepatienten keinen Zusammenhang zwischen der Kognition und dem Kalzium-Phosphat-Produkt nachweisen (Murray et al. 2006). In einer 2012 veröffentlichten Studie von Post et al. wurde die Kognition bei 50 Dialysepatienten anhand einer acht Tests umfassenden neuropsychologischen Testbatterie untersucht. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Serumphosphat, dem Kalzium-Phosphat-Produkt, Parathormon und der Kognition konnte nicht gezeigt werden (Post et al. 2012).

Es scheint, als seien diese Laborparameter keine Marker für den Verlust der kognitiven Funktion bei Dialysepatienten, was durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt wird.

4.6 Zusammenhang zwischen den MoCA-Testergebnissen und dialyseassoziierten Parametern

In dieser Arbeit ergab sich weder für die Einzelergebnisse noch für die Ergebnisse im zeitlichen Verlauf der kognitiven Testung ein signifikanter Zusammenhang mit den dialyseassoziierten Parametern Dialysedauer und dem Kt/V-Wert.

Shavit et al. konnten zunächst in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen inadäquater Dialysedosis ($Kt/V < 1,2$) und kognitiver Beeinträchtigung zeigen. Dieser Zusammenhang blieb jedoch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Bildung nicht signifikant (Shavit et al. 2014). Die Längsschnittstudie von Bossola et al. untersuchte ebenfalls die Zusammenhänge zwischen Kognition bei Dialysepatienten und der Dialysedauer bzw. dem Kt/V-Wert. Für beide Parameter konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der Kognition im Quer- oder Längsschnitt identifiziert werden (Bossola et al. 2011).

Auch in einer von Kutlay et al. 2001 veröffentlichten Querschnittsstudie, in der anhand des MMST die Kognition von 84 Dialysepatienten und ein möglicher Zusammenhang mit unter anderem der Dialysedauer und dem Kt/V evaluiert wurde, zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (Kutlay et al. 2001).

Die Erkenntnisse aus der vorliegenden Arbeit lassen sich also mit Ergebnissen aus früheren Studien in Übereinstimmung bringen, in denen ebenfalls weder im Quer- noch im Längsschnitt signifikante Zusammenhänge zwischen dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung von Dialysepatienten und den oben genannten Parametern identifiziert werden konnten.

4.7 Limitationen

Verschiedene Faktoren, die möglicherweise die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchung beeinflussen, müssen bei der Bewertung der vorliegenden Arbeit berücksichtigt werden: Eine mögliche Limitation ist der geringe

Stichprobenumfang, der sich durch die hohe Drop-Out-Rate (40%) nach der Erstuntersuchung ergibt. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen sind nötig, um die erbrachten Ergebnisse zu verifizieren. Da als Testzeitpunkt bewusst die Zeit vor Beginn der Dialyse gewählt wurde, war aufgrund des hierfür notwendigen hohen Zeitaufwandes keine neuropsychologische Testbatterie (z.B. CERAD) möglich. Der MoCA-Test lässt somit nur orientierend Rückschlüsse auf kognitive Beeinträchtigung zu und erlaubt z.B. keine Unterscheidung hinsichtlich leichter, mittelgradiger oder schwerer Demenz. Zudem ist keine Aussage hinsichtlich der Alltagsrelevanz der kognitiven Beeinträchtigung möglich, was für die Diagnose Demenz entscheidend ist.

Des Weiteren ist eine durch die Methodik bedingte Selektion von kognitiv stark eingeschränkten Patienten aufgrund von scheiternden Terminvereinbarungen für den kognitiven Test vorstellbar. Auch die fehlende Fähigkeit zur Einwilligung (z.B. durch das selbstständige Ausfüllen der Einverständniserklärung) von schwer dementen Patienten schloss diese von der Möglichkeit der Studienteilnahme zum Teil bereits bei der Erstuntersuchung aus. Somit wird das Ausmaß der Demenz bei Dialysepatienten in der vorliegenden Arbeit gegebenenfalls unterschätzt, weswegen möglicherweise entsprechende Einflussgrößen nicht identifiziert werden konnten.

Die Tatsache, dass bei der Erst- und Zweituntersuchung ein identischer Test verwendet wurde, führte möglicherweise zu einem Lerneffekt, der sich in einer tendenziellen Verbesserung in den Bereichen Benennen und Erinnerung zeigte. Dies wäre durch Testung mit einer Alternativversion des MoCA-Tests in zukünftigen Studien vermeidbar.

5 Zusammenfassung

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, den zeitlichen Verlauf der Kognition von 90 Dialysepatienten anhand des MoCA-Tests, der zu zwei Zeitpunkten im Abstand von 24,33 Monaten durchgeführt wurde, zu untersuchen. Es konnte eine signifikante Verschlechterung des Testergebnisses um durchschnittlich $1,82 \pm 3,17$ Punkte gezeigt werden. Ein kognitiver Funktionsverlust dieses Ausmaßes ist mit den Ergebnissen früherer Studien in Einklang zu bringen. Die Betrachtung des Verlaufs der Einzelergebnisse zeigte, dass die Verschlechterung in den kognitiven Bereichen visuospatiale Fähigkeiten und Exekutivfunktion, Aufmerksamkeit, Sprache, Abstraktion und Orientierung stattfand. In den Kategorien Benennen und Erinnerung zeigte sich keine signifikante Verschlechterung, was möglicherweise durch einen Lerneffekt bedingt ist, da bei der Erst- und Zweituntersuchung der gleiche Test verwendet wurde.

Als Faktoren, die die Kognition von Dialysepatienten im Querschnitt beeinflussen, konnten das Alter, das Bildungsniveau und arterielle Hypertonie nachgewiesen werden, was die bestehende Studienlage bestätigt und ergänzt. Außerdem konnte eine Assoziation zwischen einer pathologischen Pulswellengeschwindigkeit und der Kognition im Querschnitt identifiziert werden. Ein signifikanter Einfluss dieser Parameter auf die Differenz der Testergebnisse, also die Entwicklung der Kognition im zeitlichen Verlauf, konnte nicht gezeigt werden. Weitere Studien mit einem größeren Stichprobenumfang und eventuell auch einem längeren Untersuchungsintervall sind notwendig, um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu bestätigen bzw. signifikante Einflussgrößen für die Kognition bei Dialysepatienten im Längsschnitt zu identifizieren.

6 Literaturverzeichnis

APA (Ed.) (2013).

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.

Arlington, VA:American Psychiatric Publishing, 2013.

ISBN 978-0-89042-554-1.

Breteler MM, Clas JJ, Grobbee DE, Hofman A (1994).

Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study.

BMJ 308(6944):1604-8.

Bossola M, Antocicco M, Di Stasio E, Ciciarelli C, Luciani G, Tazza L, Rosa F, Onder G (2011).

Mini Mental State Examination over time in chronic hemodialysis patients.

J Psychosom Res 71(1):50-4.

Buchman AS, Tanne D, Boyle PA, Shah RC, Leurgans SE, Bennett DA (2009).

Kidney function is associated with the rate of cognitive decline in the elderly.

Neurology 73(12):920-7.

Drew DA, Weiner DE, Tighiouart H, Scott T, Lou K, Kantor A, Fan L, Strom JA, Singh, AK, Sarnak MJ (2015).

Cognitive function and all-cause mortality in maintenance hemodialysis patients.

Am J Kidney Dis 65(2):303-11.

Elias MF, Elias PK, Seliger SL, Narsipur SS, Dore GA, Robbins MA (2009).

Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning.

Nephrol Dial Transplant 24(8): 2446-52.

Fadili W, Al Adlouni A, Louhab N, Habib Allah M, Kissani N, Laouad I (2014).

Prevalence and risk factors of cognitive dysfunction in chronic hemodialysis patients.

Aging Ment Health 18(2):207-11.

Fratiglioni L, De Ronchi D, Aguero-Torres H (1999).

Worldwide prevalence and incidence of dementia.

Drugs Aging 15(5):365-75.

Fukunishi I, Kitaoka T, Shirai T, Kino K, Kanematsu E, Sato Y (2002).

Psychiatric disorders among patients undergoing hemodialysis therapy.

Nephron 91(2):344-7.

Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook PA, Ackrill P (1997).

Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis.

Nephron 77(1):37-43.

Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB (2000).

Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis.

N Engl J Med 342(20):1478-83.

Griva K, Stygall J, Hankins M, Davenport A, Harrison M, Newman SP (2010).

Cognitive Impairment and 7-Year Mortality in Dialysis Patients.

Am J Kidney Dis 56(4):693-703.

Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group (2006).

DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. National Kidney Foundation.

Am J Kidney Dis.48 Suppl 1:2-90.

Hilal S, Ikram MK, Saini M, Tan CS, Catindig JA, Dong YH, Lim LB, Ting EY, Koo EH, Cheung CY, Qiu A, Wong TY, Chen CL, Venketasubramanian N (2013).

Prevalence of cognitive impairment in Chinese: epidemiology of dementia in Singapore study.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 84(6):686-92.

Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F, van Duijn CN, Van Broeckhoven C, Grobbee DE (1997).

Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study.

Lancet 349(9046):151-4.

Kalirao P, Pederson S, Foley RN, Kolste A, Tupper D, Zaun D, Buot V, Murray AM (2011).

Cognitive impairment in peritoneal dialysis patients.

Am J Kidney Dis 57(4):612-20.

Kamata T, Hishid, A, Takita T, Sawada K, Ikegaya N, Maruyama Y, Miyajima H, Kaneko E (2000).

Morphologic abnormalities in the brain of chronically hemodialyzed patients without cerebrovascular disease.

Am J Nephrol 20(1):27-31.

Karasavvidou D, Pappas K, Stagika D, Makridis D, Katsinas C, Kalaitzidis R (2015).

4C.05: PWV is an independent determinant of cognitive dysfunction in CKD patients.

J Hypertens 33 Suppl 1:e57.

Khatri M, Nickolas T, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, Wright CB (2009).

CKD associates with cognitive decline.

J Am Soc Nephrol 20(11):2427-32.

Kimmel PL (2000).

Psychosocial factors in adult end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: correlates and outcomes.

Am J Kidney Dis 35(4 Suppl 1):S132-40.

Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, McGovern P, Folsom AR (2001).

Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults.

Neurology 56(1):42-8.

Kurella M, Chertow GM, Luan J, Yaffe K (2004).

Cognitive impairment in chronic kidney disease.

J Am Geriatr Soc 52(11):1863-9.

Kurella M, Mapes DL, Port FK, Chertow GM (2006).

Correlates and outcomes of dementia among dialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study.

Nephrol Dial Transplant 21(9):2543-8.

Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe K, McClure LA, Howard G, Go R, Allman RM, Warnock DG, McClellan W (2008).

Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study.

Am J Kidney Dis 52(2):227-34.

Kurella Tamura M, Larive B, Unruh ML, Stokes JB, Nissenson A, Mehta RL, Chertow GM (2010).

Prevalence and correlates of cognitive impairment in hemodialysis patients: the Frequent Hemodialysis Network trials.

Clin J Am Soc Nephrol 5(8):1429-38.

Kurella Tamura M, Yaffe, K (2011).

Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies.

Kidney Int. 79(1): 14-22.

Kutlay S, Nergizoglu G, Duman N, Atli T, Keven K, Erturk S, Ates K, Karatan O (2001).

Recognition of neurocognitive dysfunction in chronic hemodialysis patients.

Ren Fail 23(6):781-7.

Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A (2001).

Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients.

Hypertension 37(5):1236-41.

Lezak MD (1995).

Neuropsychological Assessment, 4th Edition.

New York: Oxford University Press Inc., 2004.

ISBN 978-0-19-511121-7.

Mizumasa T, Hirakata H, Yoshimitsu T, Hirakata E, Kubo M, Kashiwagi M, Tanaka H, Kanai H, Fujimi S, Iida M (2004).

Dialysis-related hypotension as a cause of progressive frontal lobe atrophy in chronic hemodialysis patients: a 3-year prospective study.

Nephron Clin Pract 97(1):c23-30.

Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, Gilbertson DT, Pederson SL, Li S, Smith GE, Hochhalter AK, Collins AJ, Kane RL (2006).

Cognitive impairment in hemodialysis patients is common.

Neurology 67(2):216-23.

Murray AM (2008).

Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden.

Adv Chronic Kidney Dis 15(2):123-32.

Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H (2005).

The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment.

J Am Geriatr Soc 53(4):695-9.

Parnetti L, Bottiglieri T, Lowenthal D (1997).

Role of homocysteine in age-related vascular and non-vascular diseases.

Aging (Milano) 9(4):241-57.

Pereira AA, Weiner DE, Scott T, Sarnak MJ (2005).

Cognitive function in dialysis patients.

Am J Kidney Dis 45(3):448-62.

Pereira AA, Weiner DE, Scott T, Chandra P, Bluestein R, Griffith J, Sarnak MJ (2007).

Subcortical cognitive impairment in dialysis patients.

Hemodial Int 11(3):309-14.

Post JB, Morin KG, Sano M, Jegede AB, Langhoff E, Spungen AM (2012).

Increased presence of cognitive impairment in hemodialysis patients in the absence of neurological events.

Am J Nephrol 35(2):120-6.

Pratico D, V MYL, Trojanowski JQ, Rokach J, Fitzgerald GA (1998).

Increased F2-isoprostanes in Alzheimer's disease: evidence for enhanced lipid peroxidation in vivo.

FASEB J 12(15):1777-83.

Sarnak MJ, Tighiouart H, Scott TM, Lou KV, Sorensen EP, Giang LM, Drew DA, Shaffi K, Strom JA, Singh AK, Weiner DE (2013).

Frequency of and risk factors for poor cognitive performance in hemodialysis patients.

Neurology 80(5):471-80.

Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, Masaki K, White LR, Launer LJ (2002).

Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study.

Ann Neurol 52(2):168-74.

Sehgal AR, Grey SF, DeOreo PB, Whitehouse PJ (1997).

Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients.

Am J Kidney Dis 30(1):41-9.

Shavit L, Mikeladze I, Torem C, Slotki I (2014).

Mild hyponatremia is associated with functional and cognitive decline in chronic hemodialysis patients.

Clin Nephrol 82(5):313-9.

Song MK, Ward SE, Bair E, Weiner LJ, Bridgman JC, Hladik GA, Gilet CA (2015).

Patient-reported cognitive functioning and daily functioning in chronic dialysis patients.

Hemodial Int 19(1):90-9.

Stewart R (1998).

Cardiovascular factors in Alzheimer's disease.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 65(2):143-7.

Teschan PE, Ginn HE, Walker PJ, Bourne JR, Fristoe M, Ward JW (1974).

Quantified functions of the nervous system in uremic patients on maintenance dialysis.

Trans Am Soc Artif Intern Organs 20A:388-92.

Tholen S, Schmaderer C, Kusmenkov E, Chmielewski S, Forstl H, Kehl V, Heemann U, Baumann M, Grimmer T (2014).

Variability of Cognitive Performance during Hemodialysis: Standardization of Cognitive Assessment.

Dement Geriatr Cogn Disord 38(1-2):31-8.

Tiffin-Richards FE, Costa AS, Holschbach B, Frank RD, Vassiliadou A, Kruger T, Kuckuck K, Gross T, Eitner F, Floege J, Schulz JB, Reetz K (2014).

The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients.

PLoS One 9(10):e106700.

Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank J, De Backer T, Filipovsky J, Huybrechts S, Mattace-Raso FU, Protogerou AD, Schillaci G, Segers P, Vermeersch S, Weber T (2012).

Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity.

J Hypertens 30(3):445-8.

Wolfgram DF, Sunio L, Vogt E, Smith HM, Visotcky A, Laud P, Whittle J (2014).

Haemodynamics during dialysis and cognitive performance.

Nephrology (Carlton) 19(12):771-6.

Zeki Al Hazzouri A, Newman AB, Simonsick E, Sink KM, Sutton Tyrrell K, Watson N, Satterfield S, Harris T, Yaffe K (2013).

Pulse wave velocity and cognitive decline in elders: the Health, Aging, and Body Composition study.

Stroke 44(2):388-93.

Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Guo JJ, Zhao Y (2015).

Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers.

PLoS One 10(3):e0118333.

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Verteilung der Follow-Up- Patienten auf die Dialysezentren	15
Tabelle 2	Demografie und Klinik bei Erstuntersuchung	22
Tabelle 3	Demografie und Klinik, Patienten mit Erst- und Zweituntersuchung	24
Tabelle 4	Ursache für den Drop-Out nach der Erstuntersuchung	27
Tabelle 5	Verteilung der Todesursachen der nach der Erstuntersuchung verstorbenen Patienten	28
Tabelle 6	Vergleich der Patientenkollektive der Erst- und Zweituntersuchung	29
Tabelle 7	Vergleich der MoCA-Testergebnisse bei Erst- und Zweituntersuchung	30
Tabelle 8	Patientengruppen aufgeteilt nach physiologischem bzw. pathologischem Bereich	32
Tabelle 9	Vergleich der Ergebnisse in den MoCA- Einzelkategorien bei Erst- und Zweituntersuchung	33
Tabelle 10	Gruppenvergleich MoCA-Testergebnisse - Bildungsniveau	33
Tabelle 11	Zusammenhang zwischen dem Alter und MoCA- Testergebnissen	34
Tabelle 12	Zusammenhang zwischen den kardiovaskulären Risikofaktoren und den MoCA-Testergebnissen bei Erstuntersuchung	35
Tabelle 13	Zusammenhang zwischen den kardiovaskulären	36

Risikofaktoren und den MoCA-Testergebnissen bei
Zweituntersuchung

Tabelle 14	Zusammenhänge zwischen den kardiovaskulären Risikofaktoren und der MoCA-Differenz	36
Tabelle 15	Gruppenvergleich MoCA-Testergebnisse - 24h PWV	37
Tabelle 16	Bivariate Korrelation (nach Pearson) Laborparameter des sekundären Hyperparathyreoidismus und MoCA-Testergebnisse	38
Tabelle 17	Bivariate Korrelation (nach Pearson) dialyseassoziierte Parameter und MoCA-Testergebnisse	39

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Proposed mechanisms of dementia in end-stage renal disease. (Übernommen von Kurella Tamura et al., Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. Kidney Int. 2011)	9
Abbildung 2	Verteilung der Ursachen für den Drop-Out	27
Abbildung 3	Verteilung der Todesursachen der nach der Erstuntersuchung verstorbenen Patienten	28
Abbildung 4	Vergleich der MoCA-Testergebnisse bei Erst- und Zweituntersuchung	31

7.3 Einverständniserklärung



II. Medizinische Klinik und Poliklinik
des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München
Direktor: Univ.-Prof. Dr. R.M. Schmid
Abteilung für Nephrologie
Leiter: Univ.-Prof. Dr. U. Heemann



Briefanschrift: Ismaninger Straße 22
81675 München
Telefon: (089) 41 40 – 0
Durchwahl: (089) 41 40 – 22 32 oder 5235
Telefax: (089) 41 40 – 48 78
E-Mail: uwe.heemann@lrz.tum.de

Patientenaufklärung

Untersuchung der kognitiven Funktion von Patienten an der Dialyse im zeitlichen Verlauf anhand des Montreal Cognitive Assessment (MoCA) – Test

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ihr Arzt hat Ihnen die Teilnahme an einer klinischen Studie angeboten, die die Durchführung eines kurzen kognitiven Testverfahrens, dem Montreal Cognitive Assessment- (MoCA)-Test beinhaltet. Dieses Testverfahren soll über eventuell bestehende Einbußen kognitiver Leistungen Aufschluss geben. In mehreren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die Niereninsuffizienz mit einer Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit bis hin zur Entwicklung eines dementiellen Syndroms einhergehen kann. Bisher gibt es nur wenige Daten über die Entwicklung bzw. eine mögliche Progression einer kognitiven Beeinträchtigung bei Dialysepatienten. Deshalb möchten wir im Rahmen dieser Studie den MoCA-Test erneut bei Patienten an der Dialyse durchführen.

Aufbau der Studie

Die kognitive Testung findet einmalig **vor** Beginn der Dialysebehandlung in einem separaten Raum statt. Der MoCA-Test dauert etwa 10min und beinhaltet Aufgaben zur Beurteilung von Aufmerksamkeit und Konzentration, Exekutivfunktionen, Ge-

Studienprotokoll Version 4 vom 26.04.2010

dächtnis, Sprache, visuokonstruktive Fähigkeiten, konzeptuelles Denken, Rechnen und Orientierung.

Mögliche Risiken und Vorteile

Es bestehen für Sie bei Teilnahme an dieser Studie keine medizinischen Risiken.

Datenschutz

Alle im Zusammenhang mit der Studie erhobenen Daten werden vertraulich behandelt. Die gewonnenen Daten werden anonymisiert und in elektronischer Form gespeichert und ausgewertet. Eine Veröffentlichung von Daten erfolgt ebenfalls in anonymisierter Form. Die Daten werden für einen Zeitraum von 10 Jahren aufbewahrt und nach Ablauf dieser Frist gelöscht. Sie sind nur für die Institution zugänglich, die die Studie durchführt. Die Daten werden ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke verwendet.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sollten Sie die Teilnahme an der Studie ablehnen, hat das für Sie keinerlei negative Auswirkungen auf Ihre weitere medizinische Behandlung. Sie können die Studienteilnahme auch jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen. Auch in diesem Fall entstehen keine Nachteile bei der weiteren medizinischen Behandlung.

Sollten Sie Fragen zu dieser Studie haben, können Sie sich jederzeit an Ihren Prüfarzt wenden.

Eine Kopie dieser Einverständniserklärung wird Ihnen ausgehändigt.

Adresse Ihres Prüfarztes: Dr. Christoph Schmaderer, PD Dr. Marcus Baumann,

Ismaningerstr. 22

81675 München

Tel.: 089-4140-6700

Piepser: 11-6700

Studienprotokoll Version 4 vom 26.04.2010



II. Medizinische Klinik und Poliklinik
 des Klinikums rechts der Isar
 der Technischen Universität München
 Direktor: Univ.-Prof. Dr. R.M. Schmid
 Abteilung für Nephrologie
 Leiter: Univ.-Prof. Dr. U. Heemann



Mit Ihrer Unterschrift unter die beiliegende Einverständniserklärung bestätigen Sie den Empfang dieser Informationsschrift und Ihre Teilnahme an der Studie

Untersuchung der kognitiven Funktion von Patienten an der Dialyse im zeitlichen Verlauf anhand des Montreal Cognitive Assessment (MoCA) – Test

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Studien-Nr. _____ Patienten-Nr:

Name: Geburtsdatum:

Vor- und Zuname in Druckbuchstaben

1. Hiermit bestätige ich, daß Dr. (Name des aufklärenden Arztes in Druckbuchstaben) mich umfassend über Art, Zweck und mögliche Risiken dieser klinischen Studie informiert und mir die schriftliche Patienteninformation ausgehändigt hat.
2. Ich habe die mündlichen und schriftlichen Informationen verstanden und erkläre mich damit einverstanden, den in der Patienteninformation genannten Anforderungen der Studie Folge zu leisten. Mir ist bekannt, dass meine Teilnahme vollkommen freiwillig ist und dass ich diese klinische Studie zu jedem beliebigen Zeitpunkt abbrechen kann, ohne daß dadurch Nachteile für mich entstehen. Ich bin damit einverstanden, daß meine im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten auch bei einem vorzeitigen Studienabbruch verwendet werden.
3. Ich bin damit einverstanden, daß meine im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten anonymisiert werden, d.h. mit Initialen, Geburtsdatum und Geschlecht versehen, und zum Zweck der wissenschaftlichen Auswertung gesammelt, aufbewahrt und elektronisch verarbeitet werden.
5. Ich erkläre hiermit meine Zustimmung zur Teilnahme an der vorliegenden klinischen Studie.

Muß vom Patienten persönlich unterschrieben und <u>persönlich datiert</u> werden.	
Datum	Unterschrift
Patient	
Datum	Unterschrift
Prüfarzt	

7.4 MoCA-Test

NAME : _____
 Ausbildung : _____
 Geschlecht : _____
 Geburtsdatum : _____
 DATUM : _____

VISUOSPATIAL / EXEKUTIV							PUNKTE
<p style="text-align: center;">[]</p>	<p style="text-align: center;">Würfel nach- zeichnen</p>	<p>Eine Uhr zeichnen (Zehn nach elf) (3 Punkte)</p>					[] /5
BENENNEN							
 []	 []	 []			___/3		
GEDÄCHTNIS							
Wortliste vorlesen, wiederholen lassen. 2 Durchgänge. Nach 5 Minuten überprüfen (s.u.)		GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	Keine Punkte
1. Versuch							
2. Versuch							
AUFMERKSAMKEIT							
Zahlenliste vorlesen (1 Zahl/ Sek.)		In der vorgegebenen Reihenfolge wiederholen [] 2 1 8 5 4					
		Rückwärts wiederholen [] 7 4 2					___/2
Buchstabenliste vorlesen (1 Buchst./Sek.). Patient soll bei jedem Buchstaben „A“ mit der Hand klopfen. Keine Punkte bei 2 oder mehr Fehlern		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB					___/1
Fortlaufendes Abziehen von 7, mit 100 anfangen [] 93		[] 86	[] 79	[] 72	[] 65		___/3
		4 oder 5 korrekte Ergebnisse: 3 P., 2 oder 3 korrekt: 2 P., 1 korrekt: 1 P., 0 korrekt: 0 P.					
SPRACHE							
Wiederholen: „Ich weiß lediglich, dass Hans heute an der Reihe ist zu helfen.“ []							___/2
„Die Katze versteckte sich immer unter der Couch, wenn die Hunde im Zimmer waren.“ []							
Möglichst viele Wörter in einer Minute benennen, die mit dem Buchstaben F beginnen [] _____ (N ≥ 11 Wörter)							___/1
ABSTRAKTION							
Gemeinsamkeit von z.B. Banane und Apfelsine = Frucht [] Eisenbahn - Fahrrad [] Uhr - Lineal							___/2
ERINNERUNG							
Worte erinnern OHNE HINWEIS	GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	Punkte nur bei richtigem Nennen OHNE Hinweis	___/5
	[]	[]	[]	[]	[]		
Optional	Hinweis zu Kategorie						
	Mehrfachauswahl						
ORIENTIERUNG							
[] Datum [] Monat [] Jahr [] Wochentag [] Ort [] Stadt							___/6
© Z Nasreddine MD Version 7. Nov. 2004 deutsche Übersetzung: SM Bartusch, SG Zipper		Normal ≥ 26 / 30					TOTAL ___/30
www.mocatest.org Untersucher: _____		+ 1 Punkt wenn ≤ 12 Jahre Ausbildung					

7.5 Anweisungen zur Durchführung und Auswertung

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Anweisungen zur Durchführung und Auswertung

Der Montreal-Cognitive-Assessment (MoCA)-Test wurde entwickelt als ein schnell durchzuführendes Screening-Instrument für leichte kognitive Einbußen. Er berücksichtigt unterschiedliche kognitive Bereiche: Aufmerksamkeit und Konzentration, Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Sprache, visuokonstruktive Fähigkeiten, konzeptuelles Denken, Rechnen und Orientierung. Der zeitliche Rahmen der Durchführung beträgt ungefähr 10 Minuten. Das höchstmögliche Auswertungsergebnis sind 30 Punkte, ein Ergebnis von 26 oder mehr Punkten wird als normal betrachtet.

1. Verbindungstest (Alternating Trail Making):

Durchführung: Der Untersucher instruiert den Probanden mit den Worten: *„Bitte zeichnen Sie eine Linie, beginnend bei einer Zahl, danach zu einem Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge. Bitte starten Sie hier [auf „1“ zeigen] und zeichnen eine Linie von der 1 dann zum A und dann zur 2 usw. Der Endpunkt ist hier [auf das „E“ zeigen].“*

Bewertung: Ein Punkt wird vergeben, wenn der Proband die folgende Reihenfolge mit einem Strich verbindet: 1-A-2-B-3-C-4-D-5-E, ohne dabei überkreuzende Linien einzuzichnen. Jeder Fehler, der nicht sofort selbst korrigiert wird, führt zur Bewertung mit 0 Punkten.

2. Visuokonstruktive Fähigkeiten (Würfel):

Durchführung: Der Untersucher gibt die folgenden Instruktionen und zeigt dabei auf den **Würfel**: *„Bitte kopieren Sie diese Zeichnung so genau wie möglich in der freien Fläche darunter.“*

Bewertung: Ein Punkt wird vergeben für eine korrekt durchgeführte Zeichnung.

- Die Zeichnung muss dreidimensional sein.
- Alle Linien müssen gezeichnet sein.
- Keine Linie darf ergänzt werden.
- Die Linien sind relativ parallel und ihre Länge ist ähnlich (rechtwinklige Prismen werden akzeptiert).

Der Punkt wird nicht vergeben, wenn eines der oben genannten Kriterien nicht erfüllt ist.

3. Visuokonstruktive Fähigkeiten (Uhr):

Durchführung: Weisen Sie auf den dafür vorgesehenen Raum auf dem Testzettel und geben Sie folgende Anweisung: *„Zeichnen Sie eine Uhr mit allen Zahlen. Die Zeiger sollen auf 10 nach 11 stehen.“*

Auswertung: Je ein Punkt wird vergeben für die Erfüllung der folgenden drei Kriterien:

- Kontur (1 Punkt): Der Uhrenriss muss kreisförmig sein mit nur geringer Verzerrung (z. B. leichte Ungenauigkeit beim Kreisschluss);
- Zahlen (1 Punkt): Alle Stundenziffern müssen vorkommen ohne zusätzliche Ziffern; die Ziffern müssen in der korrekten Reihenfolge und in den entsprechenden Quadranten der Uhr zugeordnet sein; römische Zahlen werden akzeptiert; die Zahlen können auch außerhalb des Kreises platziert werden.
- Zeiger (1 Punkt): Es müssen zwei Zeiger gezeichnet werden, die die korrekte Zeit anzeigen. Der Stundenzeiger muss eindeutig kürzer sein als der Minutenzeiger, die Zeiger müssen in der Nähe der Uhrmitte zentriert sein.

Wenn keine der oben genannten Kriterien erfüllt werden, wird kein Punkt vergeben.

4. **Benennen:**

Durchführung: Links beginnend zeigen Sie auf jede Figur und sagen: „*Nennen Sie mir den Namen dieses Tieres*“.

Bewertung: Ein Punkt wird gegeben für die folgenden Antworten: (1) Kamel oder Dromedar, (2) Löwe, (3) Rhinozeros oder Nashorn.

5. **Gedächtnis:**

Durchführung: Der Untersucher liest eine Liste von fünf Worten in einer Geschwindigkeit von einem Wort pro Sekunde vor und gibt dabei die folgenden Anweisungen: „*Dies ist ein Gedächtnistest. Ich werde Ihnen eine Liste von Wörtern vorlesen, die Sie sich merken sollen und später wieder erinnern sollen. Hören Sie bitte aufmerksam zu. Wenn ich sie Ihnen fertig vorgelesen habe, nennen Sie mir so viele Wörter wie Sie erinnern können. Dabei ist es egal, in welcher Reihenfolge Sie sie nennen.*“ Markieren Sie im vorgesehenen Feld jedes Wort, das der Proband während des ersten Durchganges nennt. Wenn der Proband anzeigt, dass er alle ihm in Erinnerung verbliebenen Worte genannt hat, lesen Sie die Liste ein zweites Mal vor mit der folgenden Instruktion: „*Ich lese Ihnen nun die Liste noch ein zweites Mal vor. Versuchen Sie sie zu behalten und nennen Sie mir so viele Wörter wie Sie können, auch die Wörter, die Sie beim ersten Mal schon genannt haben.*“ Machen Sie eine Markierung im vorgesehenen Feld für jedes Wort, das der Proband im zweiten Durchgang richtig wiedergibt.

Am Ende des zweiten Durchganges informieren Sie den Probanden, dass die Worte später noch einmal wiedergegeben werden sollen, indem Sie sagen: „*Ich werde Sie am Ende des Testes noch einmal bitten, alle diese Worte zu nennen.*“

Bewertung: Für die Durchgänge 1 und 2 werden keine Punkte vergeben.

6. **Aufmerksamkeit:**

Zahlen wiederholen vorwärts: Durchführung: Geben Sie folgende Anweisung: „*Ich werde Ihnen einige Zahlen sagen. Wenn ich fertig bin, wiederholen Sie sie bitte genau in der Reihenfolge, in der ich sie Ihnen gesagt habe.*“ Lesen Sie die Folge von fünf Zahlen in einer Geschwindigkeit von einer Zahl pro Sekunde.

Zahlen wiederholen rückwärts: Durchführung: Geben Sie folgende Anweisung: „*Nun nenne ich Ihnen einige weitere Zahlen. Wenn ich fertig bin, wiederholen Sie bitte die Zahlen in umgekehrter Reihenfolge.*“ Lesen Sie die drei Zahlen in einer Geschwindigkeit von einer Zahl pro Sekunde.

Auswertung: Vergeben Sie einen Punkt für jede korrekt durchgeführte Aufgabe (die korrekte Antwort für die Zahlenwiedergabe rückwärts ist 2-4-7).

Vigilanz: Durchführung: Der Untersucher liest eine Liste von Buchstaben in einer Geschwindigkeit von einem Buchstaben pro Sekunde vor, nachdem er die folgende Anweisung gegeben hat: „*Ich werde Ihnen jetzt eine Reihe von Buchstaben vorlesen. Jedes Mal wenn ich den Buchstaben A sage, klopfen Sie einmal mit Ihrer Hand (auf den Tisch o.ä.). Wenn ich einen anderen Buchstaben sage, klopfen Sie nicht mit Ihrer Hand.*“

Auswertung: Vergeben Sie einen Punkt bei keinem oder einem Fehler (ein Fehler ist ein Klopfen bei einem falschen Buchstaben oder ein Nicht-Klopfen bei dem Buchstaben A).

7er Reihe: Durchführung: Der Untersucher gibt die folgende Instruktion: „*Nun bitte ich Sie zu rechnen, indem Sie von der Zahl 100 sieben abziehen und dann von dem Ergebnis immer weiter sieben abziehen, bis ich Sie bitte aufzuhören.*“ Wenn notwendig, wiederholen Sie diese Instruktion.

Auswertung: Für diesen Testteil werden bis zu drei Punkte vergeben. Geben Sie 0 Punkte für keine korrekten Subtraktionen, 1 Punkt für eine korrekte Subtraktion, 2 Punkte für zwei bis drei korrekte Subtraktionen und 3 Punkte, wenn der Proband erfolgreich vier oder fünf korrekte Subtraktionen durchführt. Zählen Sie jede korrekte Subtraktion von sieben beginnend bei hundert. Jede Subtraktion wird unabhängig von der Vorgehenden beurteilt; das bedeutet, wenn der Proband mit einer unkorrekten Zahl antwortet, aber fortwährend korrekt sieben von ihr abzieht, geben Sie einen Punkt für jede korrekte Subtraktion. Z. B.: Ein Proband antwortet „92-85-78-71-64“ wobei die „92“ unkorrekt ist, aber alle nachfolgenden Ergebnisse korrekt sind. Dieses zählt als ein Fehler und die Aufgabe würde mit 3 Punkten bewertet.

7. **Satzwiederholung:**

Durchführung: Der Untersucher gibt folgende Anleitung: „*Ich werde Ihnen einen Satz vorlesen. Danach wiederholen Sie ihn bitte genauso, wie ich ihn Ihnen gesagt habe* [Pause]: ***Ich weiß lediglich, dass Hans heute an der Reihe ist zu helfen.***“ Nach der Antwort sagen Sie: „*Nun werde ich Ihnen einen weiteren Satz vorlesen. Wiederholen sie ihn bitte genauso, wie ich ihn Ihnen gesagt habe* [Pause]: ***Die Katze versteckte sich immer unter der Couch, wenn die Hunde im Zimmer waren.***“

Bewertung: Vergeben Sie einen Punkt für jeden richtig wiedergegebenen Satz. Die Wiederholung muss exakt sein. Achten Sie besonders auf Fehler, die durch Auslassungen entstehen (Beispiel: Auslassen von „lediglich“ oder „immer“) und Ersetzen/Ergänzungen (z. B. „... Hans heute an der Reihe **war** zu helfen“, Ersetzen von „versteckt sich“ für „versteckte sich“, falsche Pluralbildungen etc.).

8. **Wortgewandtheit (Verbal Fluency):**

Durchführung: Der Untersucher gibt die folgende Anweisung: „*Nennen Sie mir so viele Worte, wie Ihnen einfallen und die mit einem bestimmten Buchstaben des Alphabets, den ich Ihnen gleich nennen werde, beginnen. Sie können jede Wortart, die Sie möchten, nennen, mit der Ausnahme von Eigennamen (wie z. B. Bernd oder Berlin), weiter keine Zahlen, oder Worte die mit demselben Klang beginnen, aber eine andere Endung haben, z. B. Liebe, Liebhaber, Liebende. Ich werde Sie bitten, nach einer Minute aufzuhören. Sind Sie fertig?* [Pause] *Nun, nennen Sie mir so viele Worte, wie Ihnen einfallen, die mit dem Buchstaben F beginnen* [60 Sekunden Zeit]. ***Stop.***“

Auswertung: Vergeben Sie 1 Punkt, wenn der Proband 11 oder mehr Wörter in 60 Sekunden nennt. Notieren Sie die Antworten des Probanden unten auf dem Testbogen oder an den Seitenrändern.

9. **Abstraktion:**

Durchführung: Der Untersucher bittet den Probanden zu erklären, was ein gegebenes Paar von Worten gemeinsam hat, beginnend mit dem Beispiel: „*Sagen Sie mir, was eine Apfelsine und eine Banane gemeinsam haben.*“. Falls der Proband konkret beschreibend antwortet, sagen Sie nur einmal zusätzlich: „*Nennen Sie mir eine andere Gemeinsamkeit, die diese Begriffe verbindet.*“. Wenn der Proband nicht die richtige Antwort (Frucht) gibt, sagen Sie: „*Ja, und sie sind auch beides Früchte.*“. Geben Sie keine zusätzlichen Hinweise oder Erklärungen.

Nach dem Probedurchgang sagen Sie: „*Nun sagen Sie mir bitte, was eine Eisenbahn und ein Fahrrad gemeinsam haben.*“. Nach einer Antwort führen Sie einen zweiten Durchgang durch mit den Worten: „*Nun sagen Sie mir bitte, was ein Lineal und eine Uhr gemeinsam haben.*“. Geben Sie keine zusätzlichen Hinweise oder Stichworte.

Bewertung: Nur die letzten beiden Paare werden bewertet. Geben Sie einen Punkt für jede richtige Antwort. Folgende Antworten werden akzeptiert:

Eisenbahn/Fahrrad = Transportmittel, Reisemöglichkeiten, mit beiden kann man Fahrten unternehmen;

Lineal/Uhr = Messinstrumente, werden zum Messen benutzt.

Folgende Antworten werden nicht akzeptiert: Eisenbahn/Fahrrad = sie haben Räder; Lineal/Uhr = sie haben Zahlen.

10. **Erinnerung:**

Durchführung: Der Untersucher gibt folgende Anleitung: „*Vor einiger Zeit habe ich Ihnen einige Worte genannt, die ich Sie bat zu erinnern. Bitte nennen Sie mir so viele Worte wie möglich, an die Sie sich erinnern.*“ Machen Sie einen Haken für jedes spontan korrekt erinnerte Wort im vorgesehenen Feld.

Bewertung: **1 Punkt für jedes richtig erinnerte Wort ohne vorangegangenen Hinweis.**

Optional:

Nach dem Durchgang mit freier Erinnerung geben Sie dem Probanden einen Hinweis für jedes nicht erinnerte Wort. Machen Sie eine Markierung in dem vorgesehenen Feld, wenn der Proband das Wort erinnert unter Zuhilfenahme eines Kategoriehinweises oder auch eines Mehrfachauswahl-Hinweises. Führen Sie dies für alle nicht erinnerten Worte durch. Wenn der Proband nach dem Kategoriehinweis die Worte nicht erinnert, führen Sie einen Mehrfachauswahl-Durchgang durch, in dem Sie folgende einfache Instruktionen benutzen: „*Welche der folgenden Wörter, meinen Sie, war es: NASE, GESICHT, oder HAND?*“

Nutzen Sie die folgende Kategorie- und Mehrfachauswahl-Hinweise für jedes Wort wenn notwendig:

GESICHT: Kategoriehinweis: ein Teil des Körpers Mehrfachauswahl: Nase, Gesicht, Hand

SAMT: Kategoriehinweis: eine Stoffart Mehrfachauswahl: Leinen, Baumwolle, Samt

KIRCHE: Kategoriehinweis: ein Gebäude Mehrfachauswahl: Kirche, Schule, Krankenhaus

TULPE: Kategoriehinweis: eine Blumenart Mehrfachauswahl: Rose, Tulpe, Nelke

ROT: Kategoriehinweis: eine Farbe Mehrfachauswahl: rot, blau, grün

Bewertung: **Keine Punkte werden vergeben für Worte, die nach einem Hinweis erinnert werden.** Eine Bahnung durch einen Hinweis wird lediglich zur klinischen Information benutzt und kann dem Auswerter zusätzliche Informationen über die Art der Gedächtnisstörung geben. Für Störungen bei der Dekodierung kann die Gedächtnisleistung durch einen Hinweis verbessert werden. Für Enkodierungsstörungen hingegen verbessert sich die Gedächtnisleistung durch ein Hinweiswort nicht.

11. **Orientierung:**

Durchführung: Der Untersucher gibt folgende Instruktion: „*Nennen Sie mir das Datum des heutigen Tages.*“. Wenn der Proband nicht die vollständige Antwort gibt, dann fragen Sie genauer nach, indem Sie sagen: „*Nennen Sie mir bitte [Jahr, Monat, exaktes Datum und den Wochentag].*“ Dann sagen Sie: „*Nun nennen Sie mir bitte den Namen des Ortes und der Stadt in der wir gerade sind.*“

Auswertung: Geben Sie einen Punkt für jede richtig gegebene Antwort. Der Proband muss Ihnen das exakte Datum und den exakten Ort (Name des Krankenhauses, Praxis, Büro) nennen. Keine Punkte werden vergeben, wenn der Proband sich um einen Tag hinsichtlich Wochentag oder Datum vertut.

GESAMTERGEBNIS: Alle Einzelergebnisse werden auf der rechten Seite zusammengezählt. Addieren Sie einen Punkt für Probanden, die 12 Jahre oder weniger als 12 Jahre formaler Ausbildung durchlaufen haben, um zu einem möglichen Maximum von 30 Punkten zu gelangen. Ein Gesamtergebnis von 26 oder darüber wird als normal betrachtet.

8 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. Marcus Baumann danke ich herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas und den inspirierenden wissenschaftlichen Austausch. Bei ihm und bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Christoph Schmaderer möchte ich mich auch für das Veranstellen der regelmäßigen Doktorandentreffen bedanken, die mich stets in meiner Arbeit voranbrachten und mir bei der Umsetzung weiterhalfen. Frau Dr. Susanne Tholen danke ich ganz besonders für die ausgezeichnete Betreuung, die engagierte Hilfe bei der Durchführung der Arbeit, die gewissenhaften Korrekturen und Anregungen. Bei Frau Dr. Anna-Lena Hasenau möchte ich mich für die tatkräftige Einarbeitung in die Testdurchführung bedanken. Herrn Dr. Bernhard Haller danke ich für die Beantwortung der die statistische Auswertung betreffenden Fragen. Allen Probanden danke ich für die Kooperationsbereitschaft; sie haben diese Studie erst möglich gemacht. Bei sämtlichen Mitarbeitern der Dialysezentren möchte ich mich für ihre Geduld und die freundliche Zusammenarbeit bedanken.

Die letzte Danksagung gilt meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben und mir in allen Lebenssituationen zur Seite standen und immer stehen.

