

II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar
der Technischen Universität München
Abteilung für Nephrologie
Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Uwe Heemann

**Kognitive Dysfunktion als Prädiktor der Mortalität und Hospitalisierung
bei Hämodialysepatienten**

Johannes Georg Schier

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.- Doz. Dr. Christoph Schmaderer
2. apl. Prof. Dr. phil. Thomas Jahn

Die Dissertation wurde am 05.02.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.07.2019 angenommen.

Abstrakt

Hintergrund: Hämodialysepatienten haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine stark erhöhte Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität sowie ein höheres Risiko für eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktion. In der vorliegenden Studie wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen einer verminderten globalen kognitiven Funktion, die mithilfe eines kurzen Screening Tests evaluiert wurde, und einer erhöhten Mortalität und Hospitalisierung untersucht. Die Studie ist Teil der „rISk strATification in end-stage renal disease (ISAR)-Studie“, die unter ClinicalTrials.gov registriert ist (Registernummer: NCT01152892).

Methodik: In einer Kohorte von 242 Hämodialysepatienten wurde zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses die globale kognitive Funktion mithilfe des Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-Test evaluiert. Das Überleben wurde über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 3,54 Jahre beobachtet und die stationären Krankenhausaufenthalte wurden in einem Zeitraum bis 24 Monate nach Studieneinschluss erhoben. Für die statistischen Analysen wurden Kaplan-Meier-Verfahren und multivariate Cox-Regressionsanalysen verwendet. Eine beeinträchtigte kognitive Funktion wurde definiert als ein MoCA Testergebnis ≤ 24 Punkte.

Resultate: Eine beeinträchtigte Kognition wurde als ein unabhängiger Prädiktor der Gesamtmortalität bei Hämodialysepatienten identifiziert (adjustierte Hazard Ratio [HR]: 1,749 mit 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 1,007 – 3,038; $p = 0,047$). Patienten mit einer kognitiven Beeinträchtigung hatten eine niedrigere durchschnittliche Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten mit einer normalen kognitiven Funktion (3,62 versus 4,35 Jahre; $p < 0,001$). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen beeinträchtigter kognitiver Funktion und Hospitalisierung konnte nicht gezeigt werden (adjustierte HR: 1,130 mit 95%-KI: 0,800 – 1,595; $p = 0,488$).

Zusammenfassung: In der vorliegenden Arbeit konnte zum ersten Mal in einem Hämodialysekollektiv eine signifikante Assoziation zwischen einer beeinträchtigten globalen kognitiven Funktion, die mithilfe eines kurzen Screening Tests gemessen wurde, und erhöhter Mortalität gezeigt werden. Eine Implementierung des MoCA-Tests in den klinischen Alltag könnte dazu beitragen, dialysepflichtige Patienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko frühzeitig zu identifizieren.

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
1. Einleitung	9
1.1. Kognition und kognitive Beeinträchtigung - Begriffserklärung	9
1.2. Kognitive Beeinträchtigung in der Gesamtbevölkerung – Ätiologie und Prävalenz	10
1.3. Prävalenz der kognitiven Beeinträchtigung bei Dialysepatienten	11
1.4. Ätiologie und Pathogenese der kognitiven Beeinträchtigung bei Dialysepatienten	12
1.5. Nachteilige Auswirkungen einer verminderten kognitiven Funktion	14
1.6. Hospitalisierung und Mortalität bei Dialysepatienten	17
1.7. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	21
2. Material und Methodik	22
2.1. Patientenkollektiv	22
2.2. Studiendesign	23
2.3. Demographische und klinische Daten	23
2.4. Kognitive Testung	24
2.5. Statistische Analyse	25
3. Ergebnisse	28
3.1. Patientencharakteristika und kognitive Funktion bei Studieneinschluss	28
3.2. Gesamtmortalität	30
3.3. Prädiktoren der Gesamtmortalität in der univariaten Cox-Regressionsanalyse	30
3.4. Der Einfluss einer kognitiven Beeinträchtigung auf die Gesamtmortalität	33
3.5. Der Einfluss einer kognitiven Beeinträchtigung auf die kardiovaskuläre Mortalität	35
3.6. Hospitalisierung	36
3.7. Prädiktoren einer Hospitalisierung in der univariaten Cox-Regressionsanalyse	37
3.8. Der Einfluss einer kognitiven Beeinträchtigung auf die Hospitalisierung	39
4. Diskussion	42

4.1.	Kognitive Beeinträchtigung als Prädiktor der Mortalität bei Hämodialysepatienten.....	42
4.2.	Kognitive Beeinträchtigung als Prädiktor der Hospitalisierung bei Hämodialysepatienten .	45
4.3.	Limitationen	46
5.	Zusammenfassung	48
6.	Literaturverzeichnis.....	49
7.	Anhang	62
8.	Eidesstattliche Erklärung.....	63
9.	Danksagung	65
10.	Lebenslauf	66

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Pathogenese einer kognitiven Beeinträchtigung bei Dialysepatienten.....	14
Abbildung 2: Durchschnittliche Dauer eines Krankenhausaufenthaltes bei Patienten mit Nierenersatztherapie.....	18
Abbildung 3: Mortalitätsrate bei Dialysepatienten.....	19
Abbildung 4: Patientenrekrutierung.....	22
Abbildung 5: Häufigkeiten des MoCA Gesamtwertes im Studienkollektiv.....	29
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Gesamtmortalität stratifiziert nach globaler kognitiver Funktion.....	34
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der kardiovaskulären Mortalität stratifiziert nach globaler kognitiver Funktion.....	36
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Zeitraum bis zur ersten Hospitalisierung stratifiziert nach der globalen kognitiven Funktion.....	40

Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%-Konfidenzintervall
BMI	Body Mass Index
CRP	C - Reaktives Protein
CKD	Chronic kidney disease
DIZ	Dialyse im Zentrum
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, vierte Auflage
DSM-5	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, fünfte Auflage
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HR	Hazard Ratio
hsCRP	High-sensitivity C - Reaktives Protein
KfH	Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.
KHK	Koronare Herzerkrankung
MCI	Mild cognitive impairment
MDRD	Modification of Diet Renal Disease
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MMST	Mini Mental Status Test
MW	Mittelwert
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
USRDS	United States Renal Data System
VSE	Visuospatial/Exekutivfunktion

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Neurokognitive Domänen.....	9
Tabelle 2: Mögliche Ursachen einer kognitiven Beeinträchtigung.....	11
Tabelle 3: Übersicht über die Unterkategorien und Punktevergabe des MoCA-Tests.....	25
Tabelle 4: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses.....	28
Tabelle 5: Kognitive Funktion zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses.....	30
Tabelle 6: Gesamtmortalität.....	30
Tabelle 7: Unadjustierte Prädiktoren der Gesamtmortalität zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses	32
Tabelle 8: Einfluss einer kognitiven Beeinträchtigung auf die Gesamtmortalität.....	35
Tabelle 9: Ergebnisse Hospitalisierung.....	37
Tabelle 10: Unadjustierte Prädiktoren der Hospitalisierung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses.....	38
Tabelle 11: Einfluss einer kognitiven Beeinträchtigung auf die Hospitalisierung.....	41

1. Einleitung

1.1. Kognition und kognitive Beeinträchtigung - Begriffserklärung

Das Wort Kognition hat seinen Ursprung in dem lateinischen Wort „*cognoscere*“ (kennenlernen oder wahrnehmen) (Kandel, 2013) und beschreibt „die intellektuelle Fähigkeit zu denken, sich zu erinnern und etwas im Voraus zu erwarten“ (Comer, 2008). Das Diagnostische und Statistische Manual Psychischer Störungen in der fünften Auflage (DSM-5) definiert sechs Hauptdomänen der kognitiven Funktion (komplexe Aufmerksamkeit, Exekutivfunktion, Lernen und Gedächtnis, Sprache, Perzeptiv-motorische Fähigkeiten, Soziale Kognition) (Falkai, 2015). Tabelle 1 stellt die sechs Hauptdomänen der Kognition dar. Eine Minderung der kognitiven Leistungsfähigkeit wird als kognitive Dysfunktion, kognitive Beeinträchtigung, kognitive Störung oder Neurokognitive Störung bezeichnet. Im Englischen wird primär der Begriff „*cognitive impairment*“ verwendet.

Tabelle 1: Neurokognitive Domänen; nach (Falkai, 2015)

Kognitive Domäne	Weitere Erläuterung und Beispiele
Komplexe Aufmerksamkeit	Selektive und geteilte Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit (z. B. Rückwärtszählen in Dreierschritten)
Exekutivfunktion	Planen, Entscheidungen treffen, Arbeitsgedächtnis (z. B. aus einem Labyrinth herausfinden)
Lernen und Gedächtnis	Unmittelbares Gedächtnis, Kurzzeitgedächtnis, Ultralangzeitgedächtnis (z. B. Liste von Wörtern wiederholen)
Sprache	Sprachproduktion, Sprachverständnis (z. B. möglichst viele Wörter mit Anfangsbuchstaben „F“ benennen)
Perzeptiv-Motorische	Visuelle Wahrnehmung, Visuo-Konstruktion (z. B. einen Würfel nachzeichnen)
Soziale Kognition	Erkennen von Emotionen (z. B. Identifikation von Emotionen in Bildern)

Das DSM-5 definiert eine Neurokognitive Störung als eine erworbene, d. h. nicht angeborene, progrediente Einbuße der kognitiven Leistungsfähigkeit in mindestens einer kognitiven Domäne. Im Gegensatz zu einem Delir kommt es zu keiner Beeinträchtigung des Bewusstseins oder der Wachheit. Es werden zwei Formen unterschieden (Falkai, 2015):

- Leichte Neurokognitive Störung, wobei Alltagstätigkeiten wie Waschen, Ankleiden oder Essen noch selbstständig verrichtet werden können, wenn auch unter größerer

Anstrengung. Diese Form entspricht weitestgehend dem englischen Begriff „*mild cognitive impairment (MCI)*“ (Knopman, 2003; Winblad, 2004)

- Schwere Neurokognitive Störung, wobei die Verrichtung von Alltagstätigkeiten nicht mehr selbständig durchgeführt werden können und somit ein Verlust der Unabhängigkeit besteht. Diese Form entspricht weitestgehend dem im DSM-IV verwendeten Begriff der Demenz (First, 1994), wobei jedoch kein Hauptmerkmal auf Gedächtnisfunktionen liegt und damit der Begriff Schwere Neurokognitive Störung weiter gefasst ist (Maier, 2014)

Da sich das Ausmaß der Beeinträchtigung entlang einer kontinuierlichen Skala bewegt, erfolgt die Unterscheidung zwischen leichter und schwerer Neurokognitiver Störung grundsätzlich willkürlich, präzise Schwellenwerte sind schwierig zu bestimmen (Falkai, 2015, p. 834).

Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) unterscheidet im Kapitel V (Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen) Demenz und Leichte Kognitive Störung. Dabei ist die Demenz (F00 – F03) als ein klinisches Syndrom mit erworbener Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Bewusstseinsklarheit und beträchtlicher Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten definiert. Charakteristisch ist hierbei die Abnahme der Gedächtnisfunktion in Kombination mit Defiziten in weiteren kognitiven Domänen. Die Symptome müssen mindestens über 6 Monate bestehen. Eine Leichte Kognitive Störung (F06.7) ist definiert als eine zunehmende Beeinträchtigung kognitiver Funktionen, ohne jedoch so schwerwiegend zu sein, dass die Diagnose einer Demenz gestellt werden kann. Eine Einbuße in der Verrichtung von Alltagsaktivitäten kann vorliegen (Dilling, 2015).

1.2. Kognitive Beeinträchtigung in der Gesamtbevölkerung – Ätiologie und Prävalenz

Viele verschiedene Erkrankungen können zu einer kognitiven Beeinträchtigung führen (siehe Tabelle 2), wobei die häufigste Ursache in der Gesamtbevölkerung die Alzheimer-Erkrankung ist, gefolgt von der vaskulären Erkrankung (Falkai, 2015; Small, 1997). Beide zusammen sind für ca. 60 – 90% aller Demenzfälle verantwortlich (Falkai, 2015; Querfurth, 2010; Small, 1997). Oft liegt der kognitiven Beeinträchtigung eine Kombination aus multiplen Erkrankungen zugrunde (Falkai, 2015; Maier, 2014).

Die Gesamtprävalenz der Demenz in der Gesamtbevölkerung ist stark altersabhängig mit ca. 1 - 2% bei den 65-Jährigen und 30% bei den 85-Jährigen. Die Gesamtprävalenz der leichten kognitiven Beeinträchtigung wird auf 2 – 10% bei den 65-Jährigen und auf 5 – 25% bei den 85-Jährigen geschätzt (Falkai, 2015, p. 834).

Die Konversionsrate einer leichten kognitiven Beeinträchtigung hin zu einer voll ausgeprägten Demenz beträgt in verschiedenen Studien ca. 5 – 20% pro Jahr in der Gesamtbevölkerung (Manly, 2008; Petersen, 2001; Plassman, 2008).

Tabelle 2: Mögliche Ursachen einer kognitiven Beeinträchtigung; nach (Dilling, 2015; Falkai, 2015; Karnath, 2012)

Alzheimer-Erkrankung
Vaskuläre Erkrankung
Frontotemporale Lobärdegeneration
Lewy-Körper-Demenz
Schädel-Hirn-Trauma
Substanz-/Medikamentenkonsum
HIV-Erkrankung
Prionen-Erkrankung
Parkinson-Erkrankung
Huntington-Erkrankung
Andere medizinische Faktoren (Hirntumor, Hirnabszess, Multiple Sklerose etc.)
Multiple Ätiologie

1.3. Prävalenz der kognitiven Beeinträchtigung bei Dialysepatienten

Die Prävalenz einer kognitiven Beeinträchtigung bei dialysepflichtigen Patienten variiert in verschiedenen Studien von knapp 14% bis über 70% (Brady, 2009; Fazekas, 1995; Kurella, 2004; Kurella Tamura, 2010; Leinau, 2009; Murray, 2006; Sarnak, 2013; Sehgal, 1997), wobei eine leichte kognitive Beeinträchtigung bei 14% (Murray, 2006) und eine schwere kognitive Beeinträchtigung bei 8 – 37% (Murray, 2006; Sehgal, 1997) der Dialysepatienten festgestellt werden konnte. Die hohe Varianz in der Prävalenzangabe ergibt sich aus unterschiedlich verwendeten Definitionen und Testmethoden der kognitiven Beeinträchtigung. Unbestritten ist ein altersabhängiger Zusammenhang, wobei jüngere Patienten seltener von einer kognitiven Beeinträchtigung betroffen sind im Vergleich zu älteren Patienten. Während bei 10 – 30% der dialysepflichtigen Patienten im jungen oder mittleren Alter eine kognitive Beeinträchtigung diagnostiziert werden kann steigt der Anteil auf 30 – 55% bei den Patienten über 75 Jahre (Kurella Tamura, 2011). Eine kürzlich erschienene Metaanalyse von Beobachtungsstudien über

kognitive Funktion bei Dialysepatienten konnte zeigen, dass Dialysepatienten signifikant niedrigere Ergebnisse im Vergleich zur Gesamtbevölkerung in kognitiven Tests erzielen (O'Lone, 2016). Fukunishi et al. zeigten bei Dialysepatienten eine 7,4-fach höhere 1-Jahres-Inzidenzrate von Demenz im Vergleich zur Gesamtbevölkerung (Fukunishi, 2002). Laut Murray et al. haben Dialysepatienten eine 3-fach höhere Häufigkeit an schwerer kognitiver Beeinträchtigung als die Gesamtbevölkerung (Murray, 2006). Wie bei der Allgemeinbevölkerung steigt die Prävalenz stark mit zunehmenden Alter (Kurella Tamura, 2010).

Zusammenfassend weisen Dialysepatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant häufiger eine Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit auf.

1.4. Ätiologie und Pathogenese der kognitiven Beeinträchtigung bei Dialysepatienten

Die genaue Ätiologie der kognitiven Beeinträchtigung bei Dialysepatienten ist nach wie vor unklar. Neben demographischen Faktoren wie höheres Alter und niedrigerer Bildungsstand, die als Risikofaktoren für die Entwicklung einer kognitiven Beeinträchtigung in der Gesamtbevölkerung und bei Dialysepatienten identifiziert worden sind (Kurella Tamura, 2011; Murray, 2006; Stern, 1994), deuten verschiedene Hinweise auf eine zerebrovaskuläre Erkrankung beziehungsweise vaskuläre Demenz als entscheidend zugrundeliegende Pathologie hin. Die Hirnschädigung entsteht hierbei auf dem Boden mikroangiopathischer Läsionen bis hin zu ausgedehnten Infarkten durch Verschluss großer Gefäße (Dilling, 2015; Falkai, 2015). So konnten mehrere Studien mithilfe von Kernspin-Untersuchungen eine hohe Prävalenz von zerebralen Infarkten, Marklagerläsionen und zerebraler Atrophie bei Dialysepatienten nachweisen (Drew, 2013; Naganuma, 2005; Nakatani, 2003). Auch ist bei Dialysepatienten oftmals frühzeitig eine Beeinträchtigung der Exekutivfunktion feststellbar (Kurella Tamura, 2010; Pereira, 2007), die typischerweise bei einer Demenz aufgrund einer vaskulären Erkrankung beeinträchtigt ist (Falkai, 2015; O'Brien, 2003; Roman, 2004).

Des Weiteren weisen viele Dialysepatienten die traditionellen vaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Dyslipidämie auf (Almdal, 2004; Iso, 1989; Lawes, 2004). In der Allgemeinbevölkerung konnten diese vaskulären Risikofaktoren als prädiktiv für die Entstehung von Demenz identifiziert werden (Anstey, 2008; Biessels, 2006; DeCarli, 2003; Moroney, 1999; Stewart, 2002; Tzourio, 2007). Bei

Dialysepatienten konnte gezeigt werden, dass arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus Risikofaktoren für die Entstehung eines Schlaganfalls sind (Iseki, 2000; Seliger, Gillen, Tirschwell, , 2003); das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden ist bei Dialysepatienten 6- bis 10-mal höher als bei der Allgemeinbevölkerung (Seliger, Gillen, Longstreth, , 2003). Andere vaskuläre Risikofaktoren wie Hyperhomocysteinämie oder erhöhter oxidativer und inflammatorischer Stress (Fassbender, 1999; Iuliano, 2001; Libby, 2002), die ebenso gehäuft bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz auftreten (Locatelli, 2003; Shemin, 2001; Stenvinkel, 1999), konnten in mehreren Studien ebenfalls in Zusammenhang mit der Entwicklung einer Demenz in der Allgemeinbevölkerung gebracht werden (Pratico, 2002; Schmidt, 2002; Seshadri, 2002). Dialysepatienten mit Hyperhomocysteinämie oder erhöhtem oxidativen und inflammatorischen Stress haben ein vermehrtes Risiko für die Entwicklung einer Atherosklerose und kardiovaskulären Erkrankung (Heinz, 2009; Himmelfarb, 2002; Stenvinkel, 1999).

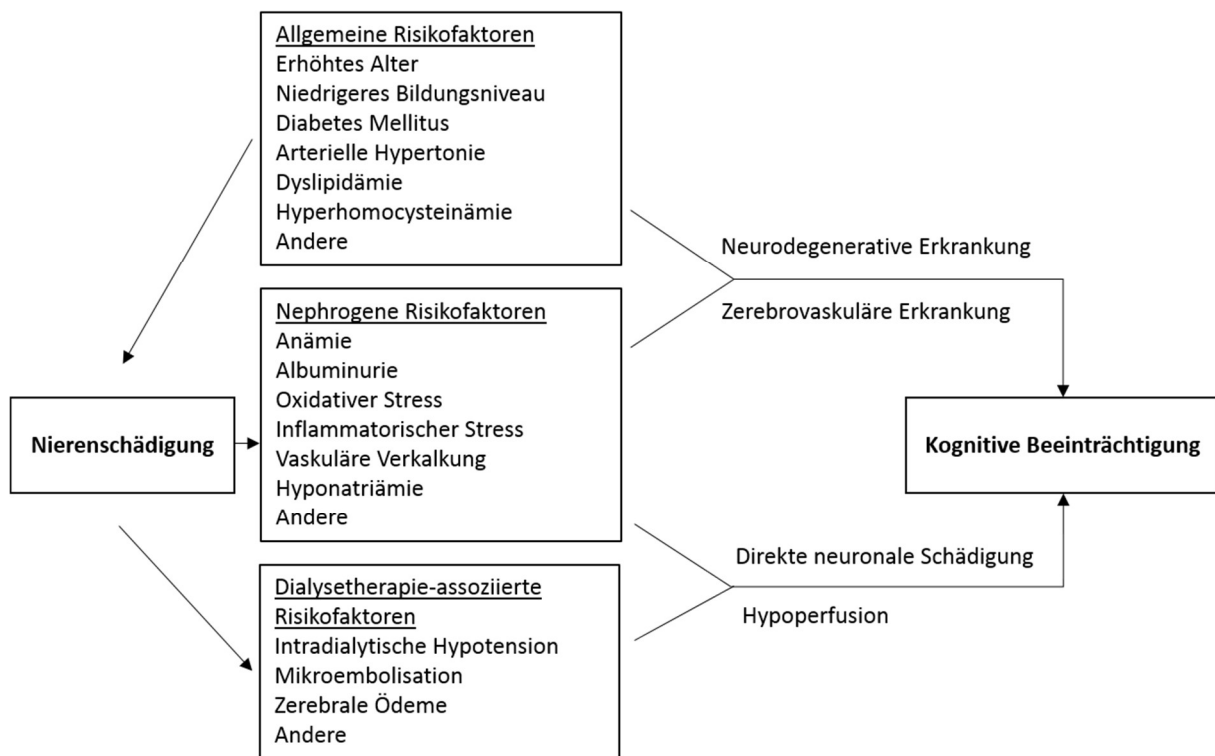
Auch typische Sekundärfolgen einer chronischen Niereninsuffizienz wie Anämie sowie andere Begleiterscheinungen wie beispielsweise eine Albuminurie zeigten in verschiedenen Studien einen Zusammenhang mit kognitiver Beeinträchtigung (Barzilay, 2008; Murray, 2006; Vupputuri, 2008). Der Einfluss Dialyse-assoziiierter Faktoren wie intradialytische Hypotension, Mikroembolisation und ein zerebrales Ödem aufgrund eines Dialyse-Dysäquilibriumssyndroms (Arieff, 1994; Urena, 2001) auf die kognitive Funktion ist noch nicht abschließend geklärt, obgleich verschiedene Studien Hinweise auf einen möglicherweise nachteiligen Effekt geben (Droste, 2002; Mizumasa, 2004; Walters, 2001). Eine aktuelle Studie bei Patienten mit einer fortgeschrittenen chronischen Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [GFR] nach MDRD $< 20 \text{ ml/min/1,73m}^2$) konnte zeigen, dass die Initiation einer Dialysetherapie mit einer signifikanten Einbuße der Exekutivfunktion über einen Nachbeobachtungszeitraum von zwei Jahren einhergeht (Kurella Tamura, 2017). Mehrere Studien konnten jedoch eine Assoziation zwischen dem Schweregrad eines chronischen Nierenversagens anhand der GFR und kognitiver Beeinträchtigung nachweisen, was darauf hindeutet, dass die Entwicklung einer kognitiven Beeinträchtigung schon lange vor der Dialysetherapie beginnt (Khatri, 2009; Kurella, 2005; Kurella Tamura, 2008).

Es ist davon auszugehen, dass neurodegenerative Erkrankungen wie die Alzheimer-Krankheit ebenfalls eine Rolle in der Pathogenese der kognitiven Beeinträchtigung bei Dialysepatienten spielen, wenn auch in geringerem Ausmaß im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (siehe Kapitel 1.2.). Bei den meisten dementen Patienten über 80 Jahre besteht eine multifaktorielle Genese der Demenz (Infarkte, Alzheimer-Krankheit, Lewy-Körper

und Inflammation) anstelle lediglich einer ursächlichen Erkrankung, und diese Faktoren beeinflussen und verstärken sich gegenseitig (Fotuhi, 2009). Eine japanische Studie konnte bei Dialysepatienten allerdings eine höhere Inzidenz von vaskulärer Demenz im Vergleich zu Alzheimer-Krankheit feststellen (Fukunishi, 2002).

Zusammenfassend ist die genaue Pathogenese der kognitiven Beeinträchtigung bei Dialysepatienten bis heute unklar. Verschiedene Risikofaktoren und Mechanismen konnten bisher ermittelt werden, wobei der zerebrovaskulären Erkrankung eine maßgebliche Rolle zugesprochen wird. Einen Überblick über die wahrscheinliche Entstehung von kognitiver Beeinträchtigung bei Dialysepatienten gibt Abbildung 1.

Abbildung 1: Die Pathogenese einer kognitiven Beeinträchtigung bei Dialysepatienten; nach (Kurella Tamura, 2011)



Legende Abbildung 1: Dargestellt ist die mögliche Interaktion der bekannten Risikofaktoren für die Entstehung einer kognitiven Beeinträchtigung bei Hämodialysepatienten

1.5. Nachteilige Auswirkungen einer verminderten kognitiven Funktion

Viele nachteilige Effekte können mit einer verminderten kognitiven Funktion in Zusammenhang gebracht werden. Neben einer niedrigeren Lebensqualität vor allem bei schweren kognitiven Störungen unter anderem durch Verlust der Selbstständigkeit (vergleiche

Kapitel 1.1.) können kognitive Einbußen zu einem verminderten Verständnis der Tragweite einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung wie der terminalen Niereninsuffizienz führen (Nguyen, 2013; Wolf, 2012). Etwaige Folgen können eine schlechtere Befolgung von notwendigen Vorgaben hinsichtlich Ernährung- und Flüssigkeitsrestriktion, eine fehlerhafte Medikamenteneinnahme oder eine eingeschränkte Entscheidungsfähigkeit in Hinblick auf beispielsweise den Dialysezugang oder Therapieoptionen sein (Campbell, 2012; Carrasco, 2009; Kurella Tamura, 2011; Sugarman, 1998). So konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für Dialyseabbruch bei Patienten mit einer diagnostizierten Demenz festgestellt werden (Kurella, 2006). In Anbetracht des progressiven Krankheitsverlaufs empfehlen daher mehrere Studienautoren ein frühzeitiges Gespräch mit dem Patienten über eine mögliche Patientenverfügung (Pereira, 2005; Sehgal, 1997). Darüber hinaus führt das Vorliegen einer Demenz bei Dialysepatienten zu höheren Behandlungskosten im Vergleich zu dialysepflichtigen Patienten ohne Demenz und eine kognitive Beeinträchtigung erfordert einen größeren personellen Zeitaufwand in der Versorgung von Dialysepatienten (Sehgal, 1997; U.S. Renal Data System, 2005).

Ein Zusammenhang zwischen kognitiver Dysfunktion und Morbidität sowie Mortalität konnte mehrfach sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch bei Dialysepatienten nachgewiesen werden. So führt kognitive Beeinträchtigung und Demenz bei älteren Personen der Allgemeinbevölkerung zu einer höheren Rate an Krankenhausaufenthalten (Phelan, 2012; Wilson, 2014) und zu einer höheren Sterblichkeit (Gale, 1996; Smits, 1999). Dies trifft auch für Dialysepatienten zu. Sehgal et al. konnten in einer Kohorte von 336 Dialysepatienten zeigen, dass ein niedriges Ergebnis im Mini-Mental Status Test (MMST), der ähnlich wie der MoCA-Test ein kurzer Screening Test der globalen kognitiven Funktion ist (Folstein, 1975), mit einer höheren Anzahl an Krankenhaustagen assoziiert ist (Sehgal, 1997). Eine prospektive Studie von Kurella et al. aus dem Jahre 2006 mit 16 694 Dialysepatienten (Durchschnittsalter 60 Jahre) demonstrierte für Patienten mit einer diagnostizierten Demenz im Vergleich zu nicht dementen Patienten ein erhöhtes Risiko zu versterben (adjustiertes relatives Risiko [RR]: 1,48 mit 95%-KI: 1,32 – 1,66) (Kurella, 2006). Eine retrospektive Studie ebenfalls aus dem Jahre 2006 von Rakowski et al. (Rakowski, 2006) mit 272 024 dialysepflichtigen Patienten konnte für demente Patienten eine niedrigere durchschnittliche Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten ohne Demenz ermitteln (1,09 versus 2,7 Jahre; $p < 0,001$) mit einer adjustierten HR von 1,87 (95%-KI: 1,77 – 1,98). Dies wurde durch Cohen et al. im Jahre 2010 in einer Kohorte von 512 Dialysepatienten (Durchschnittsalter 61 Jahre) bestätigt, wobei eine diagnostizierte Demenz mit einem früheren Tod assoziiert war (HR: 2,24 mit 95%-KI: 1,11 – 4,48) (Cohen, 2010). Eine

kürzlich erschienene koreanische Studie von Jung et al. (Jung, 2017) mit 10 171 Dialysepatienten über 65 Jahre konnte die Diagnose einer Demenz als unabhängigen Prädiktor für Mortalität sowie nicht-tödlichen ischämischen Schlaganfall identifizieren. Die erwähnten Studien führten jedoch keine eigenständige kognitive Testung durch, sondern übernahmen lediglich die Diagnose einer Demenz aus der Krankenakte. Damit legten sie ihren Fokus auf einen bereits fortgeschrittenen Zustand der kognitiven Beeinträchtigung.

Lediglich zwei Studien führten eine kognitive Testung bei Dialysepatienten in Zusammenhang mit Überlebensanalysen durch: Griva et al. veröffentlichten im Jahre 2010 eine Studie mit 145 Dialysepatienten (davon 68 Peritonealdialysepatienten, 25 Heimhämodialysepatienten und 52 ambulante Hämodialysepatienten mit einem Durchschnittsalter von 50,1 Jahren), bei denen eine kognitive Testung durchgeführt und damit erstmalig auch weniger fortgeschrittene Stadien der kognitiven Dysfunktion berücksichtigt wurden (Griva, 2010). Es wurde eine Testbatterie von sechs verschiedenen neurokognitiven Tests (Trail Making Test Part A, Trail Making Test Part B, Symbol Digit Modalities, Rey Auditory Verbal Learning Memory Test, Benton Visual Retention Test und Grooved Pegboard) verwendet. Patienten mit einer bekannten Demenzdiagnose wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Kognitive Beeinträchtigung wurde definiert als ein um mehr als eine Standardabweichung von der Norm abweichendes Ergebnis in mindestens zwei verschiedenen neurokognitiven Tests. Dabei konnte ein Zusammenhang zwischen kognitiver Beeinträchtigung und Mortalität gezeigt werden (adjustierte HR: 2,53 mit 95%-KI: 1,03 – 6,22).

Drew et al. publizierten im Jahre 2015 eine Studie mit 292 Hämodialysepatienten (Durchschnittsalter 63 Jahre), an denen eine Reihe verschiedener neurokognitiver Tests zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und longitudinal in einem jährlichen Intervall durchgeführt wurde. Die Resultate der einzelnen Tests wurden anschließend zu zwei Hauptergebnissen zusammengeführt, die jeweils die kognitiven Hauptdomänen Exekutivfunktion und Gedächtnisfunktion widerspiegeln. Patienten mit einer Demenz wurden nicht eingeschlossen. Nach Adjustierung für demographische, Dialyse-assoziierte und kardiovaskuläre Risikofaktoren konnte lediglich für die longitudinale Exekutivfunktion, gemessen im jährlichen Intervall, ein signifikanter Zusammenhang mit der Mortalität festgestellt werden, wobei eine bessere longitudinale Exekutivfunktion mit einem niedrigeren Risiko zu versterben assoziiert war (adjustierte HR: 0,79 mit 95%-KI: 0,66 – 0,94). Es konnte keine signifikante Assoziation zwischen dem Ergebnis des MMSE Tests, welcher als Screening Test der globalen kognitiven Funktion zur Identifizierung von Demenzpatienten verwendet wurde, und der Mortalität hergestellt werden (Drew, 2015).

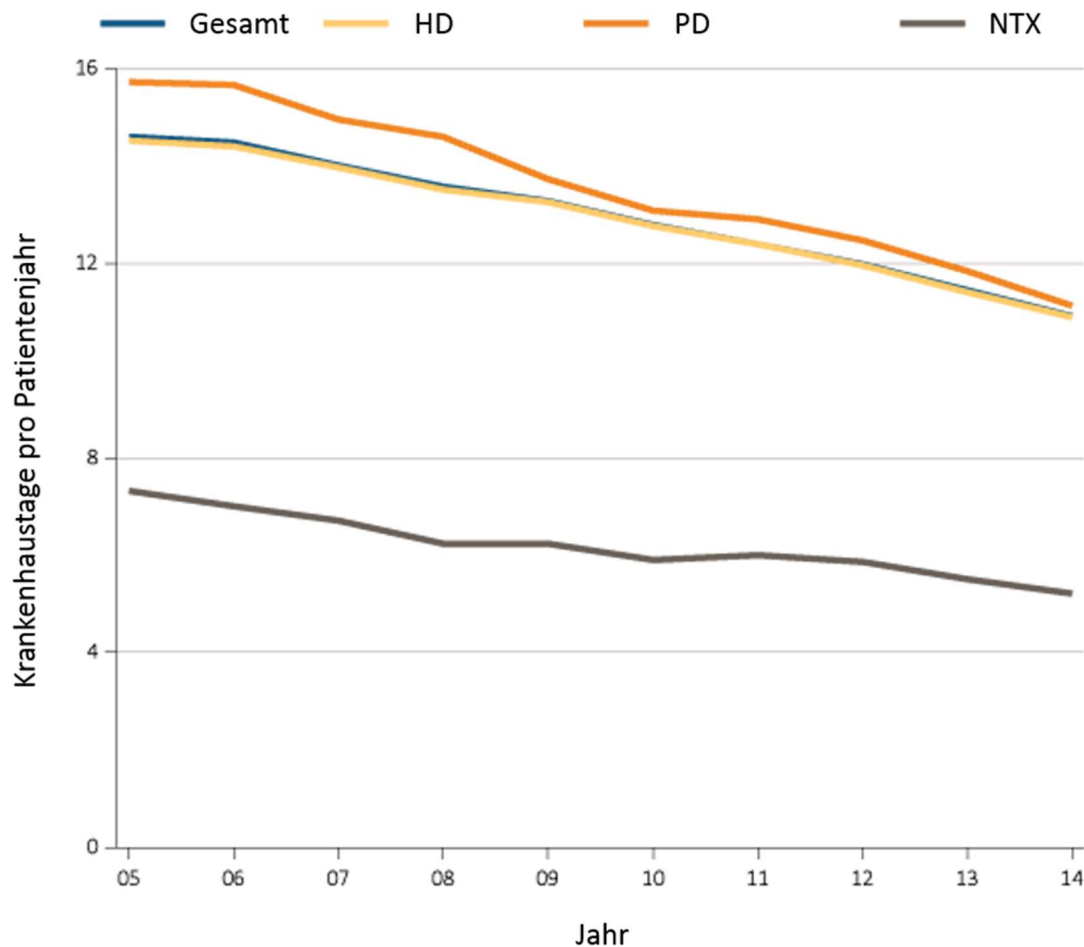
Zusammenfassend zeigt die Studienlage, dass eine Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit mit verschiedenen nachteiligen Effekten wie Dialyseabbruch, Hospitalisierung und Mortalität assoziiert ist. Bei Hämodialysepatienten konnte bisher nur in einer repräsentativen Studie unter Verwendung einer ausführlichen Testbatterie mit mehreren verschiedenen neurokognitiven Tests ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Mortalität und einer kognitiven Hauptdomäne (Exekutivfunktion), jedoch nicht für die globale kognitive Funktion gezeigt werden.

1.6. Hospitalisierung und Mortalität bei Dialysepatienten

Hämodialysepatienten weisen eine erhöhte Morbidität und Mortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auf. Die folgenden epidemiologischen Daten entstammen dem United States Renal Data System ([USRDS]; www.usrds.org) und beziehen sich auf US-amerikanische Dialysepatienten.

Ein Hämodialysepatient wird durchschnittlich annähernd zweimal pro Jahr in einem Krankenhaus stationär aufgenommen (jährliche Hospitalisierungsrate im Jahr 2014: 1,74 pro Patient pro Jahr) mit einem durchschnittlichen Krankenhausaufenthalt von 10,9 Tagen pro Patient im Jahr 2014 ("United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States," 2016). In der US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung betrug im Jahr 2013 der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt lediglich 6,1 Tage pro Patient (*National Center for Health Statistics. Health: United States, 2015: With Special Feature on Racial and Ethnic Health Disparities.*, 2016). Die jährliche Hospitalisierungsrate und die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer bei Dialysepatienten haben in den USA aufgrund der besseren medizinischen Versorgung in den letzten Jahren kontinuierlich abgenommen (siehe Abbildung 2) ("United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States," 2016).

Abbildung 2: Durchschnittliche Dauer eines Krankenhausaufenthaltes bei Patienten mit Nierenersatztherapie; nach ("United States Renal Data System. 2016USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States," 2016)

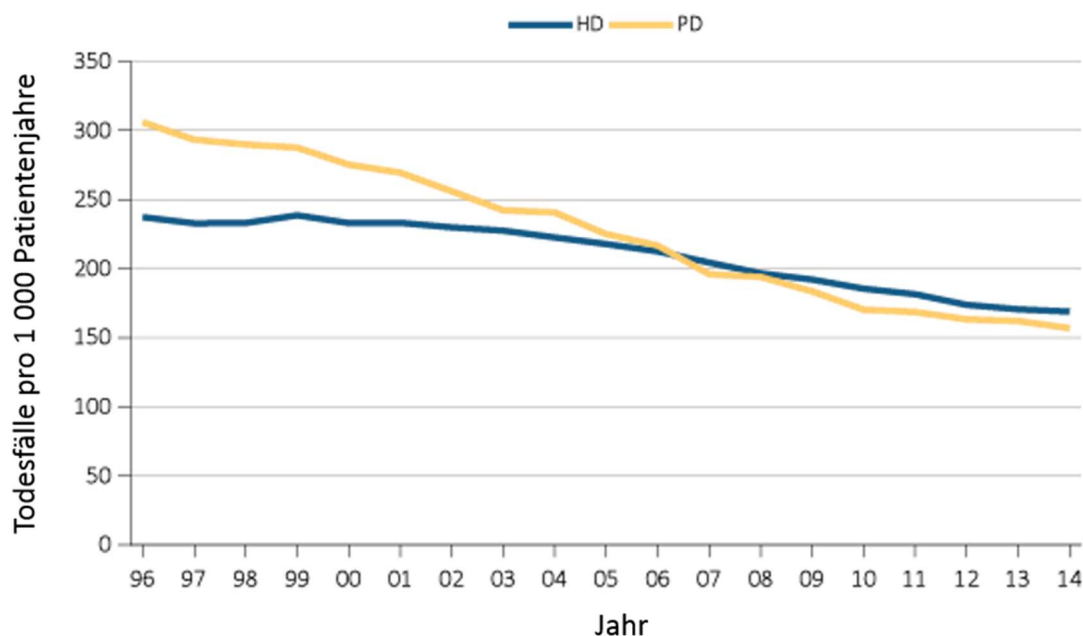


Legende **Abbildung 2:** Abgebildet ist die durchschnittliche Dauer eines Krankenhausaufenthaltes (Tage) bei US-amerikanischen Patienten mit einer Nierenersatztherapie. HD: Hämodialysepatienten; PD: Peritonealdialysepatienten; NTX: Nierentransplantierte Patienten

Die alters- und geschlechtsadjustierte Mortalitätsrate betrug im Jahr 2014 bei Hämodialysepatienten 169 pro 1000 Patienten, und war damit bis zu 8-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung gleichen Alters und Geschlechts ("United States Renal Data System. 2016USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States," 2016). Die häufigsten bekannten Todesursachen bei US-amerikanischen und niederländischen Dialysepatienten sind: Tod aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung (ca. 40 %) und Infektion (ca. 8 %) (de Jager, 2014; "United States Renal Data System. 2016USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States," 2016). Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben dialysepflichtige Patienten ein stark erhöhtes Risiko für eine

kardiovaskuläre Erkrankung und die kardiovaskuläre Mortalität ist 10- bis 20-fach höher (Foley, 1998; Vanholder, 2005). Die 3-Jahres Überlebenschance für Hämodialysepatienten, die im Jahr 2009 mit der Dialysetherapie begonnen haben, beträgt 56%, und liegt damit weit unter der 3-Jahres Überlebenschance von 92% in der Allgemeinbevölkerung gleichen Alters und Geschlechts. Vergleichbar zum abnehmenden Trend bei der Hospitalisierung ist die Mortalitätsrate in den USA bei Hämodialysepatienten um 29% in den Jahren von 1996 – 2014 gesunken (siehe Abbildung 3) ("United States Renal Data System. 2016USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States," 2016).

Abbildung 3: Mortalitätsrate bei Dialysepatienten; nach ("United States Renal Data System. 2016USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States," 2016)



Legende Abbildung 3: Mortalitätsrate für US-amerikanische Dialysepatienten adjustiert für Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Grunderkrankung und Dauer der Dialysetherapie. HD: Hämodialysepatienten; PD: Peritonealdialyse

Nachgewiesene Risikofaktoren für die Entstehung einer kardiovaskulären Erkrankung bei Dialysepatienten sind zum einen vaskuläre Risikofaktoren wie erhöhtes Alter, männliches Geschlecht, Nikotinabusus, arterielle Hypertension und Diabetes mellitus und Urämie-spezifische Risikofaktoren wie erhöhte Entzündungsaktivität, oxidativer Stress, Anämie, vaskuläre Verkalkung und Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebung (Jablonski, 2014; Stenvinkel, 2008).

Mehrere Faktoren konnten als Prädiktoren der Mortalität bei Dialysepatienten identifiziert werden: ein erhöhtes Alter sowie ein niedriger BMI gehen mit einer erhöhten Mortalität bei Dialysepatienten einher (Cohen, 2010; Couchoud, 2009; Floege, 2015; Wagner, 2011). Epidemiologische Studien zeigen einen U-förmigen Zusammenhang zwischen Mortalität und Blutdruck auf, wobei sowohl zu niedriger als auch zu hoher Blutdruck mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert sind (Ok). Patienten mit Diabetes mellitus haben eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes Mellitus (Couchoud, 2009; Rodríguez, 1997; Wagner, 2011). Das Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung und kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Nikotinabusus sind ebenfalls prädiktiv hinsichtlich des Überlebens (Floege, 2015; Wagner, 2011). Ein erhöhter CRP- und ein verminderter Albumin-Spiegel als Zeichen einer gesteigerten Entzündungsaktivität und eines Protein-Energy-Wasting-Syndromes (Carrero, 2013) sind mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert (Floege, 2015; Herselman, 2010; Ortiz, 2011). Eine bei Dialysepatienten sehr häufig auftretende Anämie geht ebenfalls mit vermehrter Sterblichkeit und Morbidität einher (Floege, 2015; Locatelli, 2004; Wagner, 2011). Erhöhte Calcium-, Phosphat- und Parathormon-Werte, die mit einer verstärkten vaskulären Verkalkung in Verbindung gebracht werden (Qunibi, 2002), führen auch zu einem höheren Mortalitätsrisiko (Floege, 2015; Tentori, 2008; Wagner, 2011).

Daneben haben auch Dialyse-assoziierte Faktoren einen Einfluss auf das Überleben: eine wichtige Rolle spielt die angewendete Dialysedosis und damit die Dialyseeffektivität, die meist mithilfe des Kt/V (K = Harnstoffclearance des Dialysators [ml/min], t = effektive Dialysezeit [min], V = Harnstoffverteilungsvolumen im Körper [ml]) bestimmt wird (Gotch, 1985). Eine zu geringe Kt/V ist mit einer höheren Mortalität verbunden, eine sehr hohe Dialysedosis ergibt jedoch keinen Überlebensvorteil (Eknoyan, 2002; Held, 1996). Verschiedene Studien konnten zeigen, dass eine längere effektive Dialysezeit (Dauer der einzelnen Dialysetherapie) mit einer verminderten Mortalität assoziiert ist, wenn auch der Zusammenhang noch nicht abschließend geklärt ist (Chertow, 2006). Eine längere Dialysedauer (Zeit seit erstmaligen Beginn der Dialysetherapie) erhöht das Mortalitätsrisiko, wobei jedes zusätzliche Jahr mit einem 6% höherem Risiko zu versterben einhergeht (Chertow, 2000).

Zusammenfassend haben Dialysepatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine stark erhöhte, vor allem kardiovaskulär bedingte Mortalität sowie eine höhere Krankenhausaufenthaltsdauer.

1.7. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde in einer Kohorte von 242 hämodialysepflichtigen Patienten untersucht, ob eine Beeinträchtigung der globalen kognitiven Funktion prädiktiv ist hinsichtlich:

1. der Gesamtmortalität
2. der kardiovaskulären Mortalität und
3. der Hospitalisierung

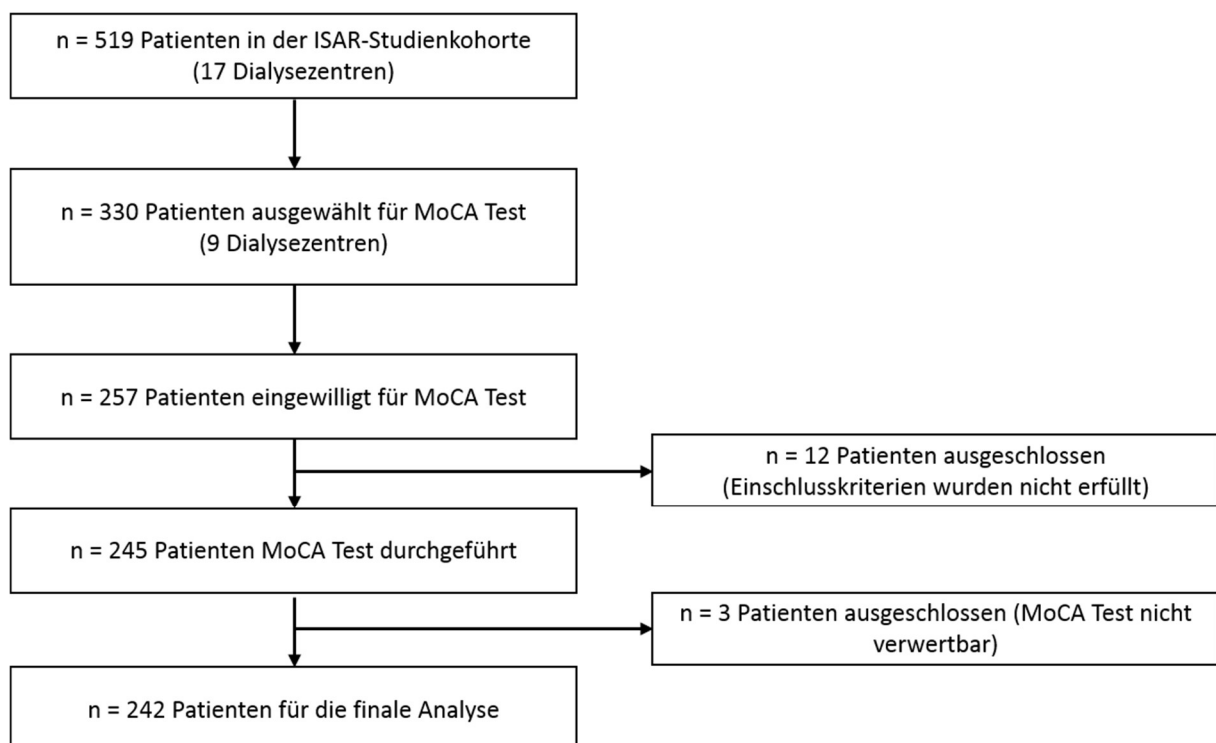
Als Testinstrument der globalen kognitiven Funktion wurde ein kurzer Screening Test, der Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-Test, verwendet.

2. Material und Methodik

2.1. Patientenkollektiv

In einem Zeitraum von Juni 2011 bis Juli 2013 wurden 242 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz aus neun verschiedenen Dialysezentren in München und Umgebung in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterien waren Alter über 18 Jahre und eine durchgehend bestehende Dialysepflichtigkeit für ≥ 90 Tage. Ausschlusskriterien waren eine zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bestehende anhaltende Infektion, Schwangerschaft, maligne Erkrankung mit einer Lebenserwartung von weniger als 24 Monaten sowie Peritonealdialyse und eine fehlende Einverständniserklärung. Um eine mögliche Beeinflussung der kognitiven Testung zu verhindern, wurden Patienten mit einer motorischen Störung der dominanten Hand, einer bekannten Amaurose oder Aphasie und nicht-deutsche Muttersprachler ebenfalls ausgeschlossen. Abbildung 4 stellt den Ablauf der Patientenrekrutierung dar.

Abbildung 4: Patientenrekrutierung



Legende Abbildung 4: Dargestellt ist das Flussdiagramm des Patientenrekrutierungsprozesses. n: Anzahl der Patienten

Das Studienkollektiv ist Teil der „rISk strAtification in end-stage renal disease (ISAR) study“, deren ausführliches Studienprotokoll kürzlich in BMC Nephrology veröffentlicht wurde (Schmaderer, 2016). Ziel der ISAR-Studie ist die Vorhersage von Mortalität und kardiovaskulären Endpunkten bei hämodialysepflichtigen Patienten sowie ein vertieftes Verständnis der zugrundeliegenden Pathophysiologie (Schmaderer, 2016). Die kognitive Analyse wurde als Teilstudie innerhalb der ISAR-Studie durchgeführt. Patienten konnten bei Studieneinschluss entscheiden, ob sie an der kognitiven Testung oder an einer anderen nicht-invasiven Messmethode im Rahmen der ISAR-Studie teilnehmen wollten. Das Studienprotokoll wurde durch das Ethikkomitee des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München sowie durch das Ethikkomitee der bayrischen Landesärztekammer genehmigt. Alle teilnehmenden Patienten haben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie erteilt.

2.2. Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde als multizentrische Beobachtungsstudie durchgeführt. Primärer Endpunkt mit einer Nachbeobachtung bis September 2016 war Gesamtmortalität und Mortalität aufgrund einer kardiovaskulären Ursache. Sekundärer Endpunkt war Hospitalisierung, wobei die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung und die Gesamtdauer in Tagen aller stationären Krankenhausaufenthalte bis 24 Monate nach Studienbeginn erhoben wurden.

2.3. Demographische und klinische Daten

Demographische und klinische Daten der Patienten wurden zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mithilfe von Patientenakten, Dialyseprotokollen sowie persönlicher Befragung erhoben. Die Laboruntersuchungen wurden zu Studienbeginn in ISO-zertifizierten Laboratorien durchgeführt. Die Nachbeobachtung der Mortalität erfolgte bis September 2016 anhand ärztlicher Versterbebriefe, elektronischer Verwaltungssoftware der jeweiligen Dialysezentren oder durch Befragung des behandelnden Arztes oder der nächsten Verwandtschaft. Zeitpunkt, Länge und Ursache stationärer Krankenhausaufenthalte wurden in einem Zeitraum bis 24 Monate nach Studieneinschluss anhand ärztlicher Entlassungsbriefe und elektronischer Verwaltungssoftware der Dialysezentren ermittelt. Die Definition der Todesursache und der stationären Aufnahmediagnose erfolgte in Übereinstimmung mit den Kriterien des ISAR-Studienboards (Schmaderer, 2016). Kardiovaskuläre Erkrankung wurde

definiert als das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und/oder einer koronaren Herzerkrankung. Der Body Mass Index (BMI) wurde berechnet als Körpergewicht (kg) geteilt durch die Körpergröße im Quadrat (m^2). Arterielle Hypertension wurde definiert als die reguläre Einnahme antihypertensiver Medikation und Hypercholesterinämie durch einen Gesamtcholesterin-Wert > 200 mg/dl und/oder durch die reguläre Einnahme eines Statins. Nikotinabusus wurde definiert als der tägliche Konsum von Tabakprodukten oder Rauchstopp innerhalb der letzten 5 Jahre vor Studieneinschluss. Der Blutdruck wurde kurz vor Beginn einer Dialysebehandlung außerhalb des langen Dialyseintervalls zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses gemessen. Eine Hospitalisierung wurde definiert als eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus mit einer Verweildauer von mindestens einem Tag. Ambulante Behandlungen in einem Krankenhaus oder Aufenthalte im Rahmen einer Anschlussheilbehandlung wurden nicht gewertet.

2.4. Kognitive Testung

Als Messinstrument der globalen kognitiven Funktion zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurde der MoCA-Test verwendet. Hierbei handelt es sich um einen kurzen Screening Test, der mithilfe eines Untersuchers innerhalb von 10 Minuten gemeinsam mit dem Patienten durchgeführt wird. Der MoCA-Test evaluiert unter Verwendung eines Punktesystems verschiedene neurokognitive Domänen wobei die maximal zu erreichende Punktzahl 30 beträgt (Nasreddine, 2005). Eine genaue Darstellung der Unterkategorien sowie der Punktevergabe ist in Tabelle 3 dargestellt. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass der MoCA-Test im Vergleich zum älteren und bekannteren Mini-Mental Status Test (MMST) (Folstein, 1975) besser geeignet ist, vor allem leichtere Formen der kognitiven Beeinträchtigung zu erfassen (Freitas, 2013; Nasreddine, 2005; Roalf, 2013). Dies gilt auch bei einer kognitiven Beeinträchtigung aufgrund einer vaskulären Erkrankung (Dong, 2010; Ihara, 2013; Koski, 2013), die als maßgebliche Ursache der kognitiven Dysfunktion bei dialysepflichtigen Patienten postuliert wird (vergleiche Kapitel 1.4.). Des Weiteren evaluiert der MoCA-Test im Gegensatz zum MMST die Exekutivfunktion, die bei Dialysepatienten und bei der vaskulären Demenz vorrangig betroffen ist (Kurella Tamura, 2010; O'Brien, 2003; Pereira, 2007; Roman, 2004).

Als Grenzwert zwischen normaler und beeinträchtigter kognitiver Funktion wurde ≤ 24 Punkte anstelle des ursprünglichen Wertes von ≤ 26 Punkten (Nasreddine, 2005) gewählt, da in einer Kohorte mit kardiovaskulärer Erkrankung (McLennan, 2011) sowie in zwei Dialysekohorten

(Angermann, Baumann, Wassertheurer, , 2017; Tiffin-Richards, 2014) gezeigt werden konnte, dass dieser Grenzwert besser geeignet ist, um eine kognitive Dysfunktion zu erfassen. Dies bedeutet, dass ein Testergebnis von ≤ 24 Punkte für die Analysen im Rahmen der Doktorarbeit als kognitiv beeinträchtigt definiert wurde, wohingegen ein Testergebnis von 25 – 30 Punkten als normale kognitive Funktion definiert wurde. Die Durchführung des Testes erfolgte unter standardisierten Bedingungen 30 Minuten vor Beginn einer Dialysebehandlung außerhalb des langen Dialyseintervalls in einem separaten Raum, da unter diesen Bedingungen die besten Testergebnisse in Relation zur Dialysebehandlung erzielt werden können (Tholen, 2014). Verwendet wurde die deutsche Übersetzung in der Version vom 7. November 2004 (www.mocatest.org). Der MoCA-Test ist im Anhang dargestellt.

Tabelle 3: Übersicht über die Unterkategorien und Punktevergabe des MoCA-Tests; nach [www.mocatest.org, deutsche Übersetzung vom 7.11.2014]

Unterkategorie	Maximal erreichbare Punktzahl
Visuospatial/Exekutivfunktion (VSE)	5
Benennen	3
Aufmerksamkeit	6
Sprache	3
Abstraktion	2
Gedächtnis/Erinnerung	5
Orientierung	6
Gesamt	30

2.5. Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse wurde die Software SPSS Statistics (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) verwendet. Die im MoCA-Test vorgesehene Adjustierung für ein niedrigeres Bildungsniveau (bei einer Ausbildungsdauer von ≤ 12 Jahren wird ein Zusatzpunkt vergeben (Nasreddine, 2005)) wurde nicht verwendet, stattdessen wurde durchgängig der nichtadjustierte MoCA-Gesamtwert für die statistischen Berechnungen eingesetzt. Dies erfolgte aufgrund der Annahme, dass die Addition von einem Extrapunkt nicht ausreichend ist, um für diesen wichtigen Faktor zur adjustieren (Angermann, Baumann, Steubl, , 2017; Angermann, Baumann, Wassertheurer, , 2017). Die Analysen der Studie wurden auf Basis von a priori formulierten Hypothesen durchgeführt (Schmaderer, 2016). Aus diesem Grund wurden etablierte Prädiktoren der Mortalität bei Hämodialysepatienten wie Alter, BMI, arterielle Hypertension, Diabetes mellitus,

Nikotinabusus, kardiovaskuläre Erkrankung, Dialysedauer (Zeitraum seit Beginn der ersten regulären Hämodialysetherapie in Monaten), effektive Dialysezeit (Zeit pro Dialysetherapie-sitzung in Stunden), Kt/V, renale Grunderkrankung, Albumin, hsCRP, Hämoglobin, Kalzium, Phosphat und PTH aus einschlägigen Publikationen (Chertow, 2000; Chertow, 2006; Couchoud, 2009; Floege, 2015; Held, 1996; Ok; Tentori, 2008; Wagner, 2011) als mögliche Störfaktoren ausgewählt und in die Analysen aufgenommen. Das Studienkollektiv wurde anhand des MoCA Gesamtwertes in zwei Gruppen unterteilt, wobei ein Ergebnis von ≤ 24 Punkte als „kognitiv beeinträchtigt“ und > 24 Punkte als „normale kognitive Funktion“ definiert wurde. Für die Analyse der Überlebenszeit und der Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wurde das Kaplan-Meier-Verfahren, stratifiziert nach der kognitiven Funktion, angewandt. Zum Vergleich beider Gruppen wurde der Log-Rank Test verwendet. Um den Einfluss einer globalen kognitiven Dysfunktion auf die Mortalität beziehungsweise Hospitalisierung nach Adjustierung für möglicherweise zugrundeliegende Störfaktoren zu ermitteln, wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Die maximale Anzahl an Störfaktoren, die in das multivariate Cox-Regressionsmodell aufgenommen werden kann ohne die statistische Aussagekraft der Cox-Regressionsanalyse zu beeinträchtigen, ist limitiert durch die Anzahl der beobachteten Events (Peduzzi, 1995; Vittinghoff, 2007), in diesem Falle die Anzahl der Todesfälle beziehungsweise Krankenhausaufenthalte. Dem Studienprotokoll der ISAR-Studie folgend können bei 100 beobachteten Events 10 – 15 Prädiktoren in das multivariate Cox-Regressionsmodell aufgenommen werden (Schmaderer, 2016). Um Faktoren mit einem möglichen Einfluss auf das Überleben beziehungsweise auf die Hospitalisierung in dem untersuchten Studienkollektiv zu identifizieren, wurde zu Beginn eine univariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Faktoren mit einem signifikanten Einfluss auf das Überleben (Alter, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankung, Dialysedauer, effektive Dialysezeit, peripherer systolischer Blutdruck) und Hospitalisierung (Alter, Hypercholesterinämie, kardiovaskuläre Erkrankung, Albumin, Hämoglobin) in dem untersuchten Studienkollektiv wurden als Kovariaten zur Adjustierung im finalen Überlebens- beziehungsweise Hospitalisierungsmodell der multivariaten Cox-Regressionsanalyse verwendet. Patienten, die innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes eine Nierentransplantation erhielten ($n = 20$) oder die nicht bis zum Studienende nachverfolgt werden konnten (Lost to follow-up: $n = 4$), wurden bis zur letzten bekannten regulären Dialysebehandlung beobachtet und anschließend als zensiert betrachtet. Die Angabe der Daten erfolgte bei kontinuierlichen Variablen als Median (Interquartilsbereich) oder als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) und bei kategorialen

Variablen als Anzahl (% der Gesamtzahl). Um ein Ergebnis als statistisch signifikant zu werten wurde ein p-Wert von $< 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika und kognitive Funktion bei Studieneinschluss

Insgesamt nahmen 242 hämodialysepflichtige Patienten mit einem medianen Alter von 69,0 Jahren und einem Geschlechterverhältnis von 71,5% männlichen und 28,5% weiblichen Patienten an der Studie teil. Die mediane Dauer der Hämodialysetherapie betrug 41,1 Monate, die mediane effektive Dialysezeit pro Dialysesitzung 4,33 Stunden. Die Patienten wurden adäquat mit einer medianen Kt/V von 1,48 dialysiert. Das mediane Ultrafiltrationsvolumen betrug 2,20 Liter.

Eine Übersicht über die der Dialysepflichtigkeit zugrundeliegende Nierenerkrankung, kardiovaskuläre Risikofaktoren und weitere klinische Charakteristika der Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

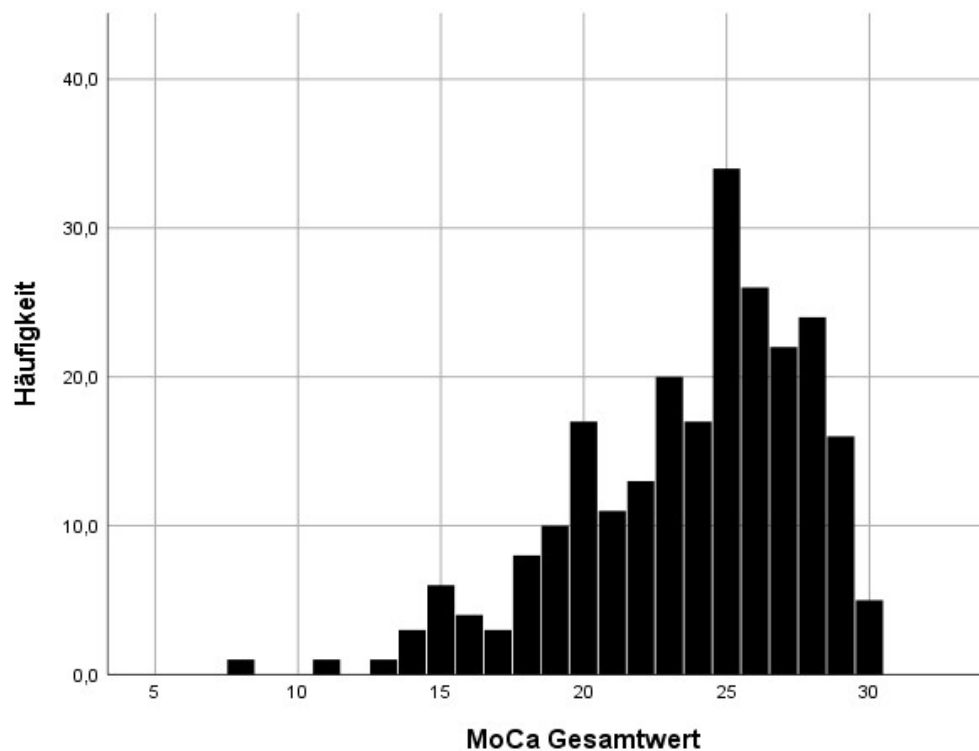
	n	
Gesamtanzahl	242	
Demographie		
Alter (Jahre)	242	69,0 (55,0 – 77,0)
Geschlecht (männlich)	242	173 (71,5%)
BMI (kg/m ²)	242	25,1 (22,5 – 28,7)
Komorbiditäten		
Arterielle Hypertonie	242	229 (94,6%)
Diabetes Mellitus	242	93 (38,4%)
Hypercholesterinämie	242	159 (65,7%)
Nikotinabusus	242	51 (21,1%)
Kardiovaskuläre Erkrankung	242	106 (43,8%)
Hämodynamik		
pSBD (mmHg)	242	133,0 (121,0 – 146,0)
pDBD (mmHg)	242	73,0 (63,0 – 83,0)
Dialysetherapie		
Dialysedauer (Monate)	242	41,1 (22,5 – 78,4)
Effektive Dialysezeit (Stunden)	242	4,33 (4,08 – 4,55)
Ultrafiltrationsvolumen (Liter)	242	2,20 (1,40 – 2,94)
Kt/V	242	1,48 (1,30 – 1,67)
Renale Grunderkrankung		
Glomerulonephritis	242	55 (22,7%)
Diabetische Nephropathie	242	39 (16,1%)
Hypertensive Nephropathie	242	38 (15,7%)
Andere Ursachen	242	80 (33,1%)
Unbekannt	242	30 (12,4%)
Laborwerte		

Albumin (g/dl)	242	4,10 (3,80 – 4,31)
hsCRP (mg/l)	236	0,41 (0,16 – 0,91)
Kalzium (mmol/l)	242	2,27 (2,16 – 2,39)
Phosphat (mmol/l)	242	1,60 (1,32 – 1,99)
Hämoglobin (g/dl)	242	11,7 (11,1 – 12,4)
PTH (pg/ml)	238	225,3 (113,0 – 375,3)

Legende Tabelle 4: Kontinuierliche Variablen werden als Median (Interquartilsbereich) dargestellt, kategoriale Variablen als Anzahl (% der Gesamtzahl). Abkürzungen: n: Anzahl der Werte; pSBD: peripherer systolischer Blutdruck; pDBD: peripherer diastolischer Blutdruck; hsCRP: High-sensitivity C - Reaktives Protein; PTH: Parathormon

Der mediane MoCA Gesamtwert zum Studieneinschluss betrug 25 Punkte. Die Häufigkeiten des MoCA-Testergebnis im Studienkollektiv sind in einem Histogramm dargestellt (Abbildung 5). Anhand des Grenzwertes von ≤ 24 Punkten wurden 47,5% (n = 115) der Patienten als kognitiv beeinträchtigt klassifiziert. Weitere Ergebnisse aus den Unterkategorien des MoCA-Tests sind in Tabelle 5 dargestellt.

Abbildung 5: Häufigkeiten des MoCA Gesamtwertes im Studienkollektiv



Legende Abbildung 5: Häufigkeit der Testergebnisse als Anzahl der getesteten Patienten; MoCA Gesamtwert entspricht dem individuellen Testergebnis (0-30 Punkte)

Tabelle 5: Kognitive Funktion zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

Globale kognitive Funktion	Median	Maximal erreichbare Punkte
MoCA Gesamtwert	25 (21 - 27)	30
MoCA Unterkategorien		
Visuospatial/Exekutivfunktion	4 (3 - 5)	5
Benennen	3 (3 - 3)	3
Aufmerksamkeit	6 (5 - 6)	6
Sprache	2 (1 - 2)	3
Abstraktion	2 (1 - 2)	2
Erinnerung	3 (1 - 4)	5
Orientierung	6 (6 - 6)	6

Legende Tabelle 5: Dargestellt sind die Ergebnisse des MoCA-Tests als Median (Interquartilsbereich). Abkürzung: MoCA: Montreal Cognitive Assessment

3.2. Gesamtmortalität

Innerhalb der medianen Nachbeobachtungszeit von 3,54 Jahren wurden 69 Todesfälle beobachtet, wovon 28 (40,6%) einer kardiovaskulären Ursache zuzuordnen sind. Die einzelnen Todesursachen waren: plötzlicher Herztod (n = 16), Herzinsuffizienz (n = 7), Herzinfarkt (n = 2), Schlaganfall (n = 2) und Lungenembolie (n = 1). Mehr Informationen zu den Todesursachen und Ergebnissen der Nachbeobachtung sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Gesamtmortalität

Nachbeobachtungszeitraum (Jahre)	3,54 (2,44 – 4,08)
Gesamt	242 (100%)
Lebend, alle	149 (61,6%)
Nierentransplantiert	20 (8,3%)
Lost to follow-up	4 (1,7%)
Verstorben, alle	69 (28,5%)
-Kardiovaskuläre Ursache	28 (40,6%)
-Sepsis	21 (30,4%)
-Andere Ursache	20 (29,0%)

Legende Tabelle 6: Zeitangaben sind als Median (Interquartilsbereich) dargestellt, Mengenangaben als Anzahl (% der Gesamtanzahl).

3.3. Prädiktoren der Gesamtmortalität in der univariaten Cox-Regressionsanalyse

Folgende Faktoren konnten als signifikante Prädiktoren der Gesamtmortalität zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in unserer Studienkohorte ermittelt werden: ein höheres Alter (HR:

1,063; $p < 0,001$) war mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert, während ein höherer peripherer systolischer Blutdruck (HR: 0,987; $p = 0,023$), längere Dialysedauer und effektive Dialysezeit (HR: 0,994; $p = 0,023$ und HR: 0,645; $p = 0,049$) sowie ein höherer Albuminwert (HR: 0,293; $p < 0,001$) das Risiko des Versterbens verringerten. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus (HR: 2,428; $p < 0,001$) und einer kardiovaskulären Erkrankung (HR: 3,277; $p < 0,001$) waren dagegen signifikant mit einer höheren Mortalität assoziiert.

Betrachtet man die Ergebnisse der kognitiven Testung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, so war ein um jeweils ein Punkt besseres Ergebnis im MoCA-Test mit einer 10,4% niedrigeren Hazard zu versterben assoziiert (HR: 0,896; $p < 0,001$). Die ausführlichen Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse sind in Tabelle 7 wiedergegeben.

Tabelle 7: Unadjustierte Prädiktoren der Gesamtmortalität zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

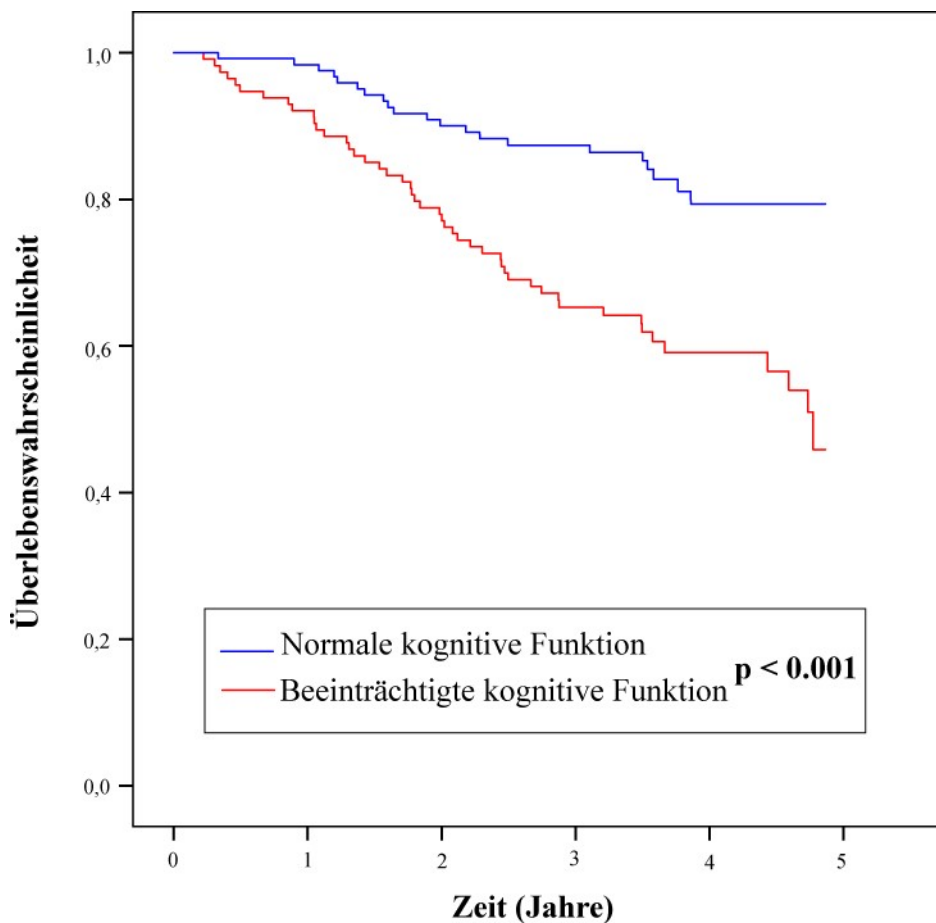
	n	HR (95%-KI)	p-Wert
Gesamtanzahl	242		
Demographie			
Alter (Jahre)	242	1,063 (1,040 - 1,087)	<0,001
Geschlecht (männlich)	242	1,515 (0,855 - 2,685)	0,155
BMI (kg/m ²)	242	0,987 (0,944 - 1,031)	0,548
Komorbiditäten			
Arterielle Hypertonie	242	1,172 (0,368 - 3,728)	0,788
Diabetes Mellitus	242	2,428 (1,504 - 3,920)	<0,001
Hypercholesterinämie	242	1,168 (0,699 - 1,951)	0,554
Nikotinabusus	242	0,848 (0,455 - 1,582)	0,605
Kardiovaskuläre Erkrankung	242	3,277 (1,969 - 5,454)	<0,001
Hämodynamik			
pSBD (mmHg)	242	0,987 (0,975 - 0,998)	0,023
pDBD (mmHg)	242	0,989 (0,973 - 1,005)	0,182
Dialysetherapie			
Dialysedauer (Monate)	242	0,994 (0,989 - 0,999)	0,023
Effektive Dialysezeit (Stunden)	242	0,645 (0,418 - 0,998)	0,049
Ultrafiltrationsvolumen (Liter)	242	1,000 (1,000 - 1,000)	0,211
Kt/V	242	0,963 (0,506 - 1,833)	0,909
Renale Grunderkrankung			
Glomerulonephritis	242	0,630 (0,338 - 1,174)	0,146
Diabetische Nephropathie	242	1,187 (0,649 - 2,170)	0,579
Hypertensive Nephropathie	242	1,061 (0,557 - 2,022)	0,857
Andere Ursachen	242	1,010 (0,609 - 1,676)	0,969
Unbekannt	242	1,424 (0,747 - 2,714)	0,283
Laborwerte			
Albumin (g/dl)	242	0,293 (0,172 - 0,500)	<0,001
hsCRP (mg/l)	236	1,022 (0,851 - 1,228)	0,814
Kalzium (mmol/l)	242	2,935 (0,746 - 11,545)	0,123
Phosphat (mmol/l)	242	0,870 (0,518 - 1,459)	0,597
Hämoglobin (g/dl)	242	1,071 (0,873 - 1,314)	0,510
PTH (pg/ml)	238	1,000 (0,999 - 1,001)	0,659
Globale kognitive Funktion			
MoCA Gesamtwert (0-30 Punkte)	242	0,896 (0,854 - 0,940)	<0,001

Legende Tabelle 7: Signifikante p-Werte (Signifikanzniveau $p < 0,05$) sind Fett dargestellt. Abkürzungen: n: Anzahl der Werte; pSBD: peripherer systolischer Blutdruck; pDBD: peripherer diastolischer Blutdruck; HR: Hazard Ratio; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; hsCRP: High-sensitivity C - Reaktives Protein; PTH: Parathormon

3.4. Der Einfluss einer kognitiven Beeinträchtigung auf die Gesamtmortalität

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses erzielten 47,5% der Patienten (n = 115) ein MoCA Gesamtergebnis ≤ 24 Punkte und wurden somit als „kognitiv beeinträchtigt“ klassifiziert. Die restlichen Patienten (52,5%; n = 127) mit einem Ergebnis > 24 Punkte wurden als „normale kognitive Funktion“ klassifiziert. Eine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse wurde durchgeführt, um einen möglichen Unterschied hinsichtlich des Überlebens bei Vorliegen einer kognitiven Dysfunktion im Vergleich zu einer normalen kognitiven Funktion zu untersuchen. Patienten mit einer beeinträchtigten kognitiven Funktion hatten ein durchschnittliches Überleben von 3,62 Jahren (95%-KI: 3,33 - 3,92), während Patienten mit einer normalen kognitiven Funktion ein durchschnittliches Überleben von 4,35 Jahren (95%-KI: 4,14 - 4,56) aufwiesen. Ein durchgeführter Log-Rank Test konnte einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen zeigen ($p < 0,001$). Die Überlebenskurven sind in Abbildung 6 dargestellt.

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Gesamtmortalität stratifiziert nach globaler kognitiver Funktion



	Patienten unter Risiko					
— Normale kognitive Funktion	127	119	107	93	44	0
— Beeinträchtigte kognitive Funktion	115	105	87	68	30	0

Legende Abbildung 6: Beeinträchtigte kognitive Funktion war definiert als ein MoCA Gesamtergebnis ≤ 24 Punkte. Patienten, die innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes eine Nierentransplantation erhielten ($n = 20$) oder die nicht bis zum Studienende nachverfolgt werden konnten (Lost to follow-up: $n = 4$), wurden bis zur letzten bekannten regulären Dialysetherapie beobachtet und anschließend als zensiert betrachtet

Im unadjustierten multivariaten Cox-Regressionsmodell zeigte sich, dass Patienten mit einer kognitiven Beeinträchtigung bei Studienbeginn eine fast 3-mal höhere Hazard zu versterben im Vergleich zu Patienten mit einer normalen kognitiven Funktion hatten (unadjustierte HR: 2,812 mit 95%-KI: 1,683 - 4,698; $p < 0,001$). Nach Adjustierung für die signifikanten Kovariaten (Alter, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankung, Dialysedauer, effektive Dialysezeit, Albumin und peripherer systolischer Blutdruck) wurde der Einfluss einer kognitiven Dysfunktion auf das Überleben etwas abgeschwächt, blieb jedoch signifikant, wobei

Patienten mit einer kognitiven Beeinträchtigung bei Studieneinschluss eine ca. 1,75-mal höhere Hazard zu versterben aufwiesen als Patienten mit einer normalen kognitiven Funktion (adjustierte HR: 1,749 mit 95%-KI: 1,007 - 3,038; $p = 0,047$). Weitere signifikante Einflussfaktoren nach Adjustierung waren Alter (adjustierte HR: 1,037 mit 95%-KI: 1,010 – 1,065; $p = 0,007$), kardiovaskuläre Erkrankung (adjustierte HR: 2,099 mit 95%-KI: 1,213 – 3,634; $p = 0,008$), Albumin (adjustierte HR: 0,399 mit 95%-KI: 0,218 – 0,731; $p = 0,003$) und peripherer systolischer Blutdruck (adjustierte HR: 0,988 mit 95%-KI: 0,976 – 0,999; $p = 0,039$). Die genauen Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse sind in Tabelle 8 abgebildet.

Tabelle 8: Einfluss einer kognitiven Beeinträchtigung auf die Gesamtmortalität

	Unadjustiert		Adjustiert	
	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Kognitive Beeinträchtigung	2,812 (1,683-4,698)	<0,001	1,749 (1,007-3,038)	0,047
Alter	1,063 (1,040-1,087)	<0,001	1,037 (1,010-1,065)	0,007
Diabetes Mellitus	2,428 (1,504-3,920)	<0,001	1,105 (0,638-1,916)	0,721
Kardiovaskuläre Erkrankung	3,277 (1,969-5,454)	<0,001	2,099 (1,213-3,634)	0,008
Dialysedauer	0,994 (0,989-0,999)	0,023	0,996 (0,990-1,001)	0,120
Effektive Dialysezeit	0,645 (0,418-0,998)	0,049	1,185 (0,700-2,006)	0,527
Albumin	0,293 (0,172-0,500)	<0,001	0,399 (0,218-0,731)	0,003
pSBD	0,987 (0,975-0,998)	0,023	0,988 (0,976-0,999)	0,039

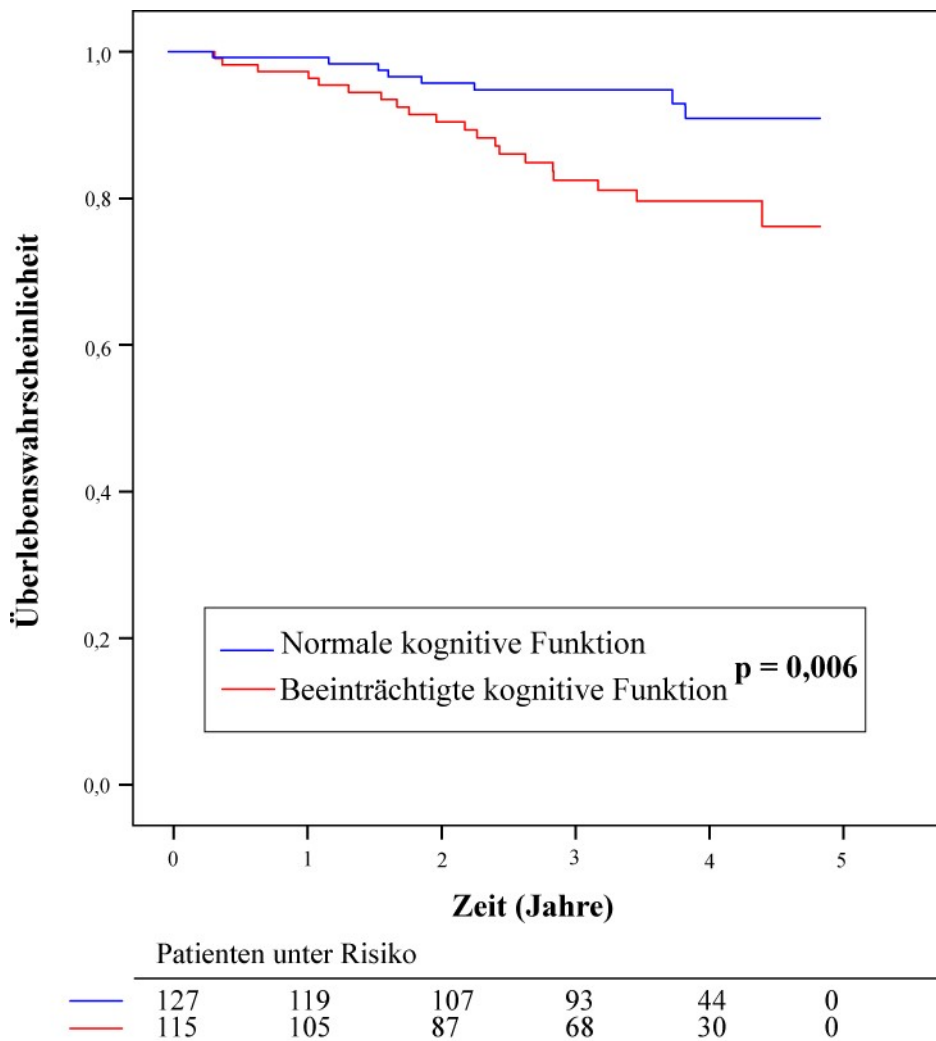
Legende Tabelle 8: Abkürzung: HR: Hazard Ratio; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; pSBD: peripherer systolischer Blutdruck; Kognitive Beeinträchtigung (Ja/Nein) wurde definiert als ein MoCA Gesamtwert ≤ 24 Punkte

3.5. Der Einfluss einer kognitiven Beeinträchtigung auf die kardiovaskuläre Mortalität

Angesichts der hohen kardiovaskulären Morbidität und der wahrscheinlich zerebrovaskulären Genese der kognitiven Leistungsminderung bei Hämodialysepatienten war auch Ziel unserer Studie, einen möglichen Zusammenhang zwischen einer kognitiven Dysfunktion und der Mortalität aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses zu analysieren. Eine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ergab diesbezüglich einen signifikanten Unterschied, wobei Patienten mit einer normalen kognitiven Funktion eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit aufwiesen (Log-Rank Test $p = 0,006$). Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve ist in Abbildung 7 dargestellt. Obwohl eine durchgeführte univariate Cox-Regression einen signifikanten Effekt zeigen konnte (unadjustierte HR: 3,077 mit 95%-KI: 1,355 - 6,989; $p = 0,007$) wurde angesichts der

geringen Anzahl an kardiovaskulären Todesfällen in unserer Studienkohorte (n = 28) und der damit verbundenen Einschränkung bei der Verwendung der Cox-Regressionsanalyse (siehe Kapitel 2.5. Statistische Analyse) keine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt.

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der kardiovaskulären Mortalität stratifiziert nach globaler kognitiver Funktion



Legende Abbildung 7: Beeinträchtigte kognitive Funktion wurde definiert als ein MoCA Gesamtergebnis ≤ 24 Punkte

3.6. Hospitalisierung

Die Anzahl der Krankenhausaufenthalte wurde während eines medianen Nachbeobachtungszeitraumes von 20,86 Monaten erfasst. Innerhalb dieses Zeitraumes wurden 70,2% der Patienten (n = 170) mindestens einmal stationär in ein Krankenhaus aufgenommen. Die mediane Aufenthaltsdauer aller Hospitalisierungen betrug 9 Tage (durchschnittlicher

Krankenhausaufenthalt: 20,95 Tage). Dies entspricht einem durchschnittlichen Krankenhausaufenthalt von 12,05 Tagen pro Jahr. Der mediane Zeitraum von Studieneinschluss bis zum ersten Krankenhausaufenthalt betrug 9,76 Monate. Tabelle 9 stellt die Ergebnisse der Hospitalisierung dar.

Tabelle 9: Ergebnisse Hospitalisierung

Mediane Nachbeobachtungszeit (Monate)	20,86 (16,47 – 24,33)
Mediane Zeit bis zur ersten Hospitalisierung (Monate)	9,76 (3,78 – 17,26)
Medianer Krankenhausaufenthalt (Tage)	9 (0 – 29)
Durchschnittlicher Krankenaufenthalt (Tage)	20,95 ± 29,46
Anzahl Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung innerhalb der Nachbeobachtungszeit	170 (70,2%)
Anzahl Patienten ohne einer Hospitalisierung innerhalb der Nachbeobachtungszeit	72 (29,8%)

Legende Tabelle 9: Angaben der Werte als Median (Interquartilsbereich), Mittelwert ± SD oder als Anzahl (% der Gesamtanzahl).

3.7. Prädiktoren einer Hospitalisierung in der univariaten Cox-Regressionsanalyse

Identisch zu dem Vorgehen bei der Mortalitätsanalyse wurden zunächst die Einflussfaktoren auf die Hospitalisierung bestimmt. Ein erhöhtes Alter (HR: 1,019; $p < 0,001$) und ein erhöhtes Hämoglobin (HR: 1,148; $p = 0,043$) steigern die Hazard für einen Krankenhausaufenthalt, ebenso das Vorliegen einer Hypercholesterinämie (HR: 1,490; $p = 0,019$) und einer kardiovaskulären Erkrankung (HR: 1,674; $p = 0,001$). Ein höherer Albuminwert zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses verringert die Hazard für einen Krankenhausaufenthalt (HR: 0,561; $p = 0,002$).

Ein um ein Punkt besseres Gesamtergebnis im MoCA Test zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses verringert die Hazard für eine Hospitalisierung um 7,4 % (HR: 0,926; $p < 0,001$). Die Assoziation zwischen den einzelnen Ergebnissen in den Unterkategorien des MoCA-Tests und der Hospitalisierung ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Unadjustierte Prädiktoren der Hospitalisierung zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

	n	HR (95%-KI)	p-Wert
Gesamtanzahl	242		
Demographie			
Alter (Jahre)	242	1,019 (1,009 - 1,030)	<0,001
Geschlecht (männlich)	242	1,037 (0,743 - 1,446)	0,833
BMI (kg/m ²)	242	1,009 (0,983 - 1,036)	0,517
Komorbiditäten			
Arterielle Hypertonie	242	0,803 (0,424 - 1,523)	0,502
Diabetes Mellitus	242	1,280 (0,945 - 1,734)	0,111
Hypercholesterinämie	242	1,490 (1,068 - 2,077)	0,019
Nikotinabusus	242	1,001 (0,690 - 1,452)	0,995
Kardiovaskuläre Erkrankung	242	1,674 (1,238 - 2,263)	0,001
Hämodynamik			
pSBD (mmHg)	242	0,997 (0,990 - 1,005)	0,492
pDBD (mmHg)	242	0,991 (0,981 - 1,001)	0,066
Dialysetherapie			
Dialysedauer (Monate)	242	1,001 (0,999 - 1,003)	0,455
Effektive Dialysezeit (Stunden)	242	0,880 (0,708 - 1,093)	0,246
Ultrafiltrationsvolumen (Liter)	242	1,000 (1,000 - 1,000)	0,521
Kt/V	242	0,834 (0,536 - 1,297)	0,420
Renale Grunderkrankung			
Glomerulonephritis	242	0,902 (0,628 - 1,296)	0,578
Diabetische Nephropathie	242	1,363 (0,931 - 1,996)	0,111
Hypertensive Nephropathie	242	1,247 (0,840 - 1,850)	0,274
Andere Ursachen	242	0,957 (0,692 - 1,324)	0,792
Unbekannt	242	0,637 (0,381 - 1,067)	0,087
Laborwerte			
Albumin (g/dl)	242	0,561 (0,387 - 0,814)	0,002
hsCRP (mg/l)	236	0,986 (0,870 - 1,117)	0,826
Kalzium (mmol/l)	242	1,090 (0,480 - 2,474)	0,837
Phosphat (mmol/l)	242	1,123 (0,836 - 1,508)	0,443
Hämoglobin (g/dl)	242	1,148 (1,004 - 1,312)	0,043
PTH (pg/ml)	238	1,000 (1,000 - 1,001)	0,498
Globale kognitive Funktion			
MoCA Gesamtwert (0–30 Punkte)	242	0,926 (0,893 - 0,960)	<0,001
Visuospatial/Exekutivfunktion	242	0,810 (0,722 - 0,909)	<0,001
Benennen	242	0,835 (0,551 - 1,265)	0,394
Aufmerksamkeit	242	0,729 (0,638 - 0,834)	<0,001
Sprache	242	0,772 (0,648 - 0,919)	0,004
Abstraktion	242	0,892 (0,695 - 1,146)	0,373
Erinnerung	242	0,883 (0,807 - 0,965)	0,006
Orientierung	242	0,997 (0,706 - 1,408)	0,987

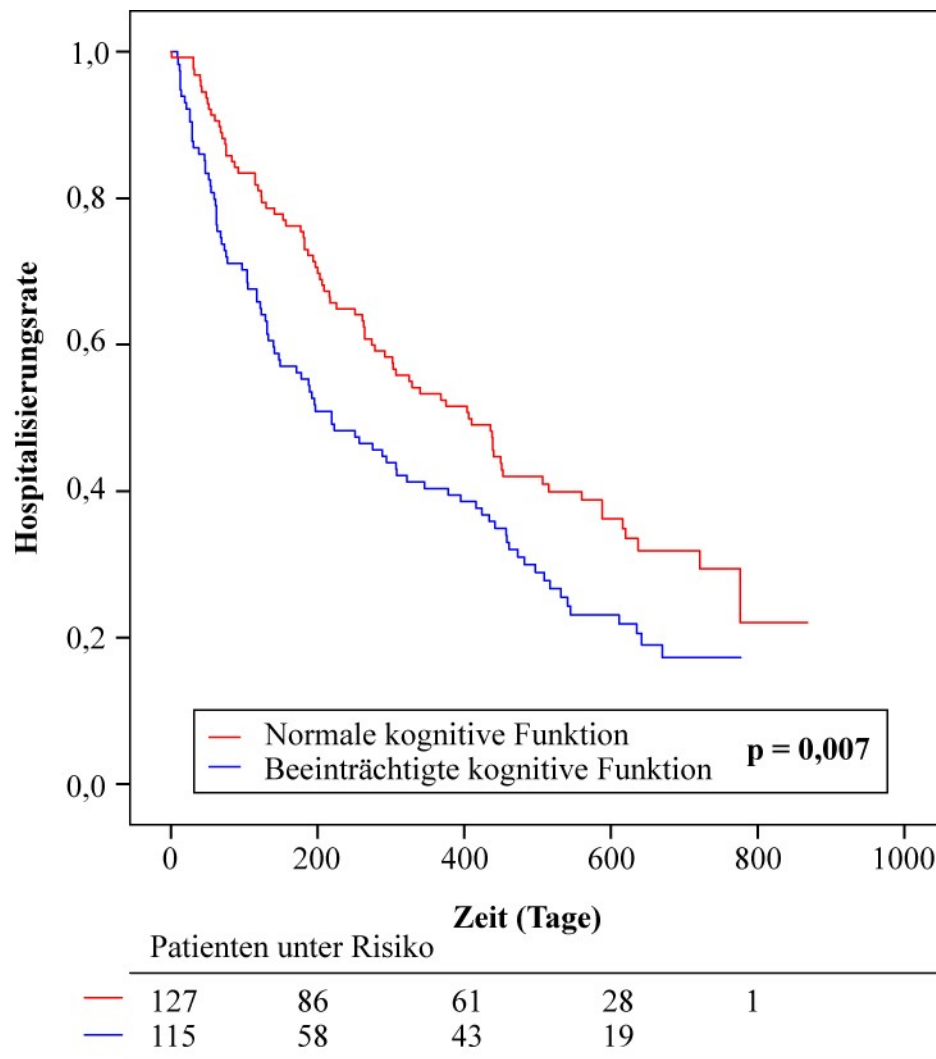
Legende Tabelle 10: Signifikante p-Werte (Signifikanzniveau $p < 0,05$) sind Fett dargestellt. Abkürzungen: n: Anzahl der Werte; pSBD: peripherer systolischer Blutdruck; pDBD: peripherer diastolischer Blutdruck; HR: Hazard Ratio; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall;

hsCRP: High-sensitivity C - Reaktives Protein; PTH: Parathormon; MoCA: Montreal Cognitive Assessment

3.8. Der Einfluss einer kognitiven Beeinträchtigung auf die Hospitalisierung

Der mediane Zeitraum bis zur ersten Hospitalisierung betrug bei kognitiv beeinträchtigten Patienten 7,20 Monate mit 95%-KI: 4,05 - 10,35 Monate und bei Patienten mit einer normalen kognitiven Funktion 13,35 Monate mit 95%-KI: 9,87 - 16,83 Monate. Mithilfe des Log-Rank Tests konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden ($p = 0,007$). Abbildung 8 stellt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten stationären Krankenhausaufenthalt stratifiziert nach der kognitiven Funktion dar.

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Zeitraum bis zur ersten Hospitalisierung stratifiziert nach der globalen kognitiven Funktion



Legende Abbildung 8: Kognitive Beeinträchtigung ist definiert als ein MoCA Gesamtergebnis ≤ 24 Punkte. Patienten, die vor Eintreten einer Hospitalisierung innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes von 24 Monaten verstorben, nierentransplantiert oder Lost to follow-up waren, wurden zensiert.

Im unadjustiertem multivariatem Cox-Regressionsmodell war die Hazard für einen Krankenhausaufenthalt ca. 1,5-mal höher bei Hämodialysepatienten mit einer Beeinträchtigung der kognitiven Funktion zu Studienbeginn als für Hämodialysepatienten mit einer normalen kognitiven Leistungsfähigkeit (unadjustierte HR: 1,506 mit 95%-KI: 1,114 - 2,036; $p = 0,008$). Nach Adjustierung für die signifikanten Kovariaten (Alter, Hypercholesterinämie, kardiovaskuläre Erkrankungen, Albumin und Hämoglobin) war die Assoziation zwischen kognitiver Beeinträchtigung und Hospitalisierung nicht mehr signifikant (adjustierte HR: 1,130 mit 95%-KI: 0,800 - 1,595; $p = 0,488$). Lediglich Albumin (adjustierte HR: 0,617 mit 95%-KI:

0,414 – 0,919; $p = 0,018$) war ein signifikanter Einflussfaktor auf die Hospitalisierung. Die Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse sind in Tabelle 11 abgebildet.

Tabelle 11: Einfluss einer kognitiven Beeinträchtigung auf die Hospitalisierung

	Unadjustiert		Adjustiert	
	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	p-Wert
Kognitive Beeinträchtigung	1,506 (1,114-2,036)	0,008	1,130 (0,800-1,595)	0,488
Alter	1,019 (1,009-1,030)	<0,001	1,009 (0,996-1,022)	0,175
Hypercholesterinämie	1,490 (1,068-2,077)	0,019	1,302 (0,907-1,870)	0,152
Kardiovaskuläre Erkrankung	1,674 (1,238-2,263)	0,001	1,311 (0,930-1,850)	0,123
Albumin	0,561 (0,387-0,814)	0,002	0,617 (0,414-0,919)	0,018
Hämoglobin	1,148 (1,004-1,312)	0,043	1,142 (0,998-1,307)	0,053

Legende Tabelle 11: Berechnungen mithilfe univariater und multivariater Cox-Regressionsanalyse. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; Kognitive Beeinträchtigung (Ja/Nein) wurde definiert als ein MoCA Gesamtwert ≤ 24 Punkte

4. Diskussion

4.1. Kognitive Beeinträchtigung als Prädiktor der Mortalität bei Hämodialysepatienten

Ein Ziel der vorliegenden Studie mit 242 Hämodialysepatienten war die Untersuchung, ob eine beeinträchtigte globale kognitive Funktion, gemessen mithilfe eines kurzen Screening Tests, die Mortalität vorhersagt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,54 Jahren waren fast ein Drittel (28,5 %) der Studienteilnehmer verstorben, davon 40,6 % aufgrund einer kardiovaskulären Ursache. Dieses Ergebnis bestätigt die hohe Mortalität und insbesondere das hohe kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. Studienpatienten mit einer beeinträchtigten globalen kognitiven Funktion zum Studienbeginn wiesen eine ca. 2,8-fach höhere Hazard auf zu versterben im Vergleich zu Patienten mit einer normalen kognitiven Funktion. Nach Adjustierung für etablierte Prädiktoren der Mortalität war die Assoziation schwächer, blieb jedoch signifikant (adjustierte HR: 1,749 mit 95%-KI: 1,007 - 3,038; $p = 0,047$). Damit konnte in der vorliegenden Arbeit erstmals gezeigt werden, dass die mit einem Screening Test gemessene globale kognitive Funktion prädiktiv für die Gesamtmortalität bei Patienten an der Hämodialyse ist.

In der Allgemeinbevölkerung konnte der Zusammenhang zwischen einer beeinträchtigten Kognition und dem Überleben in früheren Studien bereits gezeigt werden (Gale, 1996; Smits, 1999). Bei Hämodialysepatienten konnten mehrere Studien zeigen, dass Patienten mit einer diagnostizierten Demenz ein höheres Risiko zu versterben aufweisen im Vergleich zu nicht-dementen Patienten (Cohen, 2010; Jung, 2017; Kurella, 2006; Rakowski, 2006). Diese Studien führten jedoch keine eigenständige neurokognitive Testung durch, sondern es wurde lediglich die Diagnose einer Demenz aus der Krankenakte übernommen. Dadurch wurden weniger fortgeschrittene Stadien oder bisher noch nicht diagnostizierte Fälle einer kognitiven Beeinträchtigung nicht berücksichtigt. Dies stellt eine wichtige Limitation dar aufgrund der Tatsache, dass in epidemiologischen Studien bis zu 70 % der Dialysepatienten eine verminderte kognitive Funktion aufweisen (Kurella Tamura, 2010; Murray, 2006). Desweiteren ist eine kognitive Beeinträchtigung bei Hämodialysepatienten oftmals unterdiagnostiziert (Kurella Tamura, 2011; Murray, 2008).

Lediglich zwei Studien führten bisher eine kognitive Testung bei Dialysepatienten durch, um den Einfluss einer kognitiven Störung auf das Überleben zu untersuchen: In einer Kohortenstudie mit 145 Dialysepatienten (davon 68 Peritonealdialysepatienten, 25

Heimhämodialysepatienten und 52 ambulante Hämodialysepatienten mit einem Durchschnittsalter von 50,1 Jahren) in Großbritannien konnten Griva et al. (Griva, 2010) zeigen, dass eine kognitive Beeinträchtigung signifikant mit der Mortalität assoziiert ist (adjustierte HR 2,53 mit 95%-KI: 1,03 – 6,22). Dieses Ergebnis ist grundlegend übereinstimmend zu dem Resultat der vorliegenden Doktorarbeit. Jedoch wurden, um die kognitive Funktion zu testen, insgesamt sechs verschiedene neuropsychologische Tests (Trail Making Test Part A, Trail Making Test Part B, Symbol Digit Modalities, Rey Auditory Verbal Learning Memory Test, Benton Visual Retention Test und Grooved Pegboard) verwendet, die jeweils unterschiedliche neurokognitive Domänen abdecken. Eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktion wurde definiert als das Vorliegen eines um mehr als eine Standardabweichung niedriger liegendes Ergebnis in Bezug auf den normativen Wert in zwei oder mehr neuropsychologischen Tests. Diese Definition erfolgte zwar in Anlehnung an das DSM-IV (First, 1994), der Grenzwert für das Vorliegen einer kognitiven Störung wurde allerdings letztendlich durch die Studienautoren willkürlich festgelegt. Ein etablierter Screening Test oder eine neuropsychologische Testbatterie zur Erfassung der globalen kognitiven Funktion wurde nicht verwendet. Eine zusätzliche Limitierung stellt das Außerachtlassen wichtiger Risikofaktoren der Mortalität bei Dialysepatienten - wie beispielsweise des Albumins als Surrogat-Parameter eines Protein-Energy-Wasting-Syndroms (Carrero, 2013) - bei der multivariaten Analyse in der Studie von Griva et al. dar. Ein weiterer wichtiger Unterschied bei Griva et al. ist das jüngere Durchschnittsalter (50,1 Jahre) sowie der Einschluss von Patienten mit Peritonealdialyse. Zum einen ist bei einem jüngeren Kollektiv eine niedrigere Prävalenz von kognitiver Beeinträchtigung zu erwarten (Kurella Tamura, 2011).

Zum anderen kommt es bei kontinuierlichen Verfahren wie der Peritonealdialyse nicht zu einem Dialyse-Disäquilibriumssyndrom oder zu einer intradialytischen Hypotension (Merino, 2002; Tattersall, 2007), beides postulierte Hämodialyse-assoziierte Risikofaktoren für eine kognitive Beeinträchtigung (Arieff, 1994; Urena, 2001). Dies lässt vermuten, dass bei Griva et al. der Effekt einer beeinträchtigten Kognition auf das Überleben sogar unterschätzt wird.

Eine kürzlich erschienene Studie von Drew et al. (Drew, 2015) mit einer Studienkohorte, die in Bezug auf demographische Charakteristika und Stichprobengröße vergleichbar zu der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kohorte ist, wählten eine ähnliche Herangehensweise: eine Testbatterie bestehend aus verschiedenen neurokognitiven Tests wurde verwendet, um die Funktion von zwei neurokognitiven Domänen - Exekutivfunktion und Gedächtnisfunktion – abzuleiten. Lediglich die Exekutivfunktion, gemessen longitudinal im jährlichen Intervall, war signifikant mit einer niedrigeren Sterblichkeit assoziiert, nachdem

für demographische, dialyse-assoziierte und kardiovaskuläre Faktoren sowie für Herzinsuffizienz und Schlaganfall adjustiert wurde (adjustierte HR: 0,79 mit 95%-KI: 0,66 – 0,94). Interessanterweise war das individuelle Testergebnis im MMST (Folstein, 1975), der als Screening Test verwendet wurde um Patienten mit einer schweren kognitiven Beeinträchtigung auszuschließen, bei Drew et al. nicht signifikant mit der Mortalität assoziiert (Drew, 2015), während in der vorliegenden Arbeit das MoCA-Testergebnis signifikant mit dem Überleben assoziiert war. Beide Tests, sowohl der MoCA-Test als auch der MMST, wurden als kurzer Screening Test der globalen kognitiven Funktion konzipiert. Eine mögliche Erklärung für das diskrepante Ergebnis ist, dass der MoCA-Test im Vergleich zum MMST besser geeignet ist um leichtere Formen der kognitiven Beeinträchtigung zu erkennen (Freitas, 2013; Ihara, 2013; Koski, 2013; Nasreddine, 2005; Roalf, 2013) und im Gegensatz zum MMST auch die Exekutivfunktion (Folstein, 1975; Kurella Tamura, 2011) evaluiert, die bei Dialysepatienten vorrangig beeinträchtigt ist (Kurella Tamura, 2010; Pereira, 2007) und einen Hinweis auf eine vaskuläre Genese der kognitiven Dysfunktion liefert (O'Brien, 2003; Roman, 2004).

Angesichts der Gemeinsamkeiten in der wahrscheinlich zugrundeliegenden Pathogenese von kognitiver Dysfunktion und kardiovaskulärer Erkrankung bei Dialysepatienten, war ein ursprüngliches Ziel unserer Studie, eine mögliche Assoziation zwischen kognitiver Beeinträchtigung und Mortalität aufgrund einer kardiovaskulären Ursache zu untersuchen. In Anbetracht der niedrigen Eventrate von 28 kardiovaskulären Todesfällen in der Studienkohorte und der damit verbundenen limitierten Anzahl an Störfaktoren für die man hätte adjustieren können, erschien die Durchführung einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse nicht sinnvoll. Die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse und Kaplan-Meier-Überlebensanalyse weisen jedoch darauf hin, dass es in unserem Studienkollektiv einen solchen Zusammenhang zu geben scheint. Eine im Jahr 2012 publizierte Studie mit 30,959 nicht dialysepflichtigen Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil (definiert als Alter \geq 55 Jahre plus Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung oder Diabetes Mellitus mit Endorganschaden) konnte eine signifikante Assoziation zwischen kognitiver Beeinträchtigung, bestimmt mithilfe des MMSE Tests, und kardiovaskulärer Mortalität sowie Gesamtmortalität nachweisen (O'Donnell, 2012). Jung et al. zeigten kürzlich in einer Kohorte von 10 171 Hämodialysepatienten, dass Demenz ein unabhängiger Prädiktor von kardialen und zerebrovaskulären Ereignissen ist (Jung, 2017). Zukünftige Studien mit größeren Studienkohorten und/oder längeren Nachbeobachtungszeiträumen sind erforderlich, um den Zusammenhang zwischen globaler kognitiver Funktion und kardiovaskulärer Mortalität bei Hämodialysepatienten näher zu untersuchen.

4.2. Kognitive Beeinträchtigung als Prädiktor der Hospitalisierung bei Hämodialysepatienten

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit war, einen möglichen Zusammenhang zwischen der globalen kognitiven Funktion und der stationären Krankenhausaufenthalte als Indikator der Morbidität zu evaluieren. Die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer in der Studienkohorte betrug 12,05 Tage pro Jahr, was leicht über dem publizierten Durchschnitt liegt (10,9 Tage pro Jahr bei den US-amerikanischen Hämodialysepatienten im Jahr 2014 ("United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States," 2016)). Unadjustiert hatten Patienten mit einer beeinträchtigten kognitiven Funktion eine ca. 1,5-mal höhere Hazard für einen Krankenhausaufenthalt als Patienten mit einer normalen kognitiven Funktion (unadjustierte HR: 1,506 mit $p = 0,008$). Nach Adjustierung für mögliche Störfaktoren war diese Assoziation abgeschwächt (adjustierte HR: 1,130) und nicht mehr signifikant ($p = 0,488$).

In der Allgemeinbevölkerung konnte ein Zusammenhang zwischen kognitiver Dysfunktion und höherer Hospitalisierungsrate nachgewiesen werden (Phelan, 2012; Wilson, 2014). Sehgal et al. konnten bei 336 Hämodialysepatienten nachweisen, dass niedrigere Ergebnisse im MMST mit einer erhöhten Anzahl an Krankenhaustagen assoziiert sind (Sehgal, 1997). Es gibt mehrere mögliche Gründe, warum in der vorliegenden Arbeit eine Beeinträchtigung der globalen kognitiven Funktion zum Studienbeginn nicht als unabhängiger Prädiktor für die Hospitalisierung identifiziert werden konnte, obwohl diese Assoziation aufgrund bisher publizierter Ergebnisse naheliegt: Der Zeitpunkt des Eintretens eines stationären Krankenhausaufenthaltes ist abhängig von unterschiedlichen Einflussfaktoren, die im Rahmen einer multizentrischen Studie schwer objektivierbar sind. So beeinflussen lokale Versorgungspraxis, sozioökonomische Umstände wie beispielsweise die häusliche Versorgung eines Patienten und nicht zuletzt auch persönliche Wünsche des Patienten oder der Angehörigen die Entscheidungsfindung. Es ist durchaus vorstellbar, dass Patienten mit einer Beeinträchtigung der kognitiven Funktion eine stationäre Behandlung aufgrund möglicherweise mangelnder Krankheitseinsicht häufiger ablehnen und somit ein womöglich bestehender Effekt abgeschwächt wird. Eine kleine Stichprobengröße und ein kurzer Nachbeobachtungszeitraum wie in der vorliegenden Studie erhöhen zusätzlich das Risiko, dass das statistische Analyseergebnis nicht aussagekräftig ist.

4.3. Limitationen

Verschiedene Einschränkungen müssen bei der Interpretation der vorliegenden Arbeit berücksichtigt werden.

Zum einen kann bei der Rekrutierung der Studienteilnehmer ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden. Möglicherweise sind Patienten im fortgeschrittenen Stadium einer kognitiven Beeinträchtigung weniger bereit, an einer aufwendigen Studie wie der ISAR-Studie teilzunehmen und sind deswegen eventuell in der untersuchten Studienkohorte unterrepräsentiert. Auch die erschwerten Bedingungen bei der Aufklärung und Einholung der Einwilligung bei betreuten Patienten könnten hierzu beitragen. Obwohl Patienten mit einer schweren kognitiven Beeinträchtigung nicht a priori aus der Studie ausgeschlossen wurden, könnte der Effekt einer beeinträchtigten globalen Funktion auf die Mortalität beziehungsweise Hospitalisierung in einer repräsentativen Hämodialysekohorte sogar noch stärker ausgeprägt sein.

Des Weiteren ist der MoCA-Test nicht vergleichbar mit einer ausführlichen neurokognitiven Untersuchung. Bei einem wie in der vorliegenden Arbeit verwendeten Grenzwert von ≤ 24 Punkten identifiziert der MoCA-Test kognitiv beeinträchtigte Hämodialysepatienten laut Tiffin-Richards et al. mit einer Sensitivität von 76,7% und einer Spezifität von 78,6% (Tiffin-Richards, 2014). Dieser Grenzwert konnte auch in einer Subpopulation der ISAR-Studie als der sensitivste und spezifischste Grenzwert ermittelt werden (Angermann, 2017). Als kurzer Screening Test der globalen kognitiven Funktion ist der MoCA-Test jedoch sehr viel leichter im klinischen Alltag durchführbar als eine zeit- und personalintensive ausführliche neuropsychologische Untersuchung, die eine höhere Sensitivität und Spezifität aufweist. In der aktuellen S3-Leitlinie „Demenzen“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2016 wird unter anderem der MoCA-Test als initiales Instrument zur Quantifizierung der kognitiven Leistungseinbuße in der ärztlichen Praxis empfohlen (Deuschl G, 2016). Auch in Rahmen klinischer Studien ist der MoCA-Test deutlich praktikabler, da er innerhalb weniger Minuten vor einer Dialyse durchgeführt werden kann. Ein hoher Zeitaufwand, der bei einer ausführlichen neuropsychologischer Testbatterie vonnöten ist, könnte auf Patienten, die ohnehin viel Zeit in medizinischen Einrichtungen verbringen müssen, abschreckend wirken und somit zu einer niedrigeren Rekrutierungsrate führen. Darüber hinaus ist durch die Verwendung eines standardisierten Tests, wie dem MoCA-Test, eine bessere

Vergleichbarkeit der Forschungsergebnisse unterschiedlicher Studien gewährleistet. Screening-Tests, wie der MoCA-Test oder der MMST, werden vielfach in Studien zu Demenz und kognitiver Beeinträchtigung bei Dialysepatienten verwendet (Kurella, 2005; Kurella, 2004; Kurella Tamura, 2010; Sehgal, 1997).

Zuletzt stellt die geringe Stichprobengröße eine Limitierung dar. Aufgrund der relativ geringen Anzahl an Events, vor allem der kardiovaskulären Events, erfolgte bei der multivariaten Cox-Regressionsanalyse eine Selektion der möglichen Störfaktoren, was möglicherweise zu einer Verzerrung der Analyseergebnisse beigetragen hat. Zukünftige Studien mit größeren Studienkohorten und längeren Nachbeobachtungszeiträumen müssten durchgeführt werden, um den Effekt weiterer möglicher Störfaktoren evaluieren zu können.

5. Zusammenfassung

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben Dialysepatienten ein signifikant höheres Mortalitäts- und Hospitalisierungsrisiko und weisen häufiger eine Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit auf. In der vorliegenden Arbeit konnte zum ersten Mal in einer Kohorte von Hämodialysepatienten gezeigt werden, dass eine Beeinträchtigung der globalen kognitiven Funktion, die mit einem kurzen Screening Test gemessen wurde, ein unabhängiger Prädiktor der Gesamtmortalität ist. Eine signifikante Assoziation zwischen kognitiver Funktion und Hospitalisierung konnte in der vorliegenden Arbeit nicht gezeigt werden, jedoch weisen die Ergebnisse auf einen möglichen Zusammenhang hin. Ein kurzer Screening Test der globalen kognitiven Funktion wie der MoCA-Test könnte somit dazu beitragen, Hämodialysepatienten mit erhöhtem Mortalitätsrisiko frühzeitig zu identifizieren und durch gezielte Maßnahmen wie zum Beispiel einer engmaschigeren Überwachung und Kontrolle von beeinflussbaren Risikofaktoren besser medizinisch zu behandeln. In diesem Zusammenhang sind jedoch weitere Studien vonnöten, um die Genese und die nachteiligen Effekte einer kognitiven Beeinträchtigung bei Hämodialysepatienten weiter zu erforschen und mögliche präventive Maßnahmen finden zu können.

6. Literaturverzeichnis

- Almdal, T., Scharling, H., Jensen, J. S., & Vestergaard, H. (2004). The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*, 164(13), 1422-1426. doi:10.1001/archinte.164.13.1422
- Angermann, S., Baumann, M., Steubl, D., Lorenz, G., Hauser, C., Suttman, Y., Reichelt, A. L., Satanovskij, R., Sonntag, F., Heemann, U., Grimmer, T., & Schmaderer, C. (2017). Cognitive impairment in hemodialysis patients: Implementation of cut-off values for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-test for feasible screening. *PLoS One*, 12(10), e0184589. doi:10.1371/journal.pone.0184589
- Angermann, S., Baumann, M., Wassertheurer, S., Mayer, C. C., Steubl, D., Hauser, C., Suttman, Y., Reichelt, A. L., Satanovskij, R., Lorenz, G., Lukas, M., Haller, B., Heemann, U., Grimmer, T., & Schmaderer, C. (2017). Pulse wave velocity is associated with cognitive impairment in hemodialysis patients. *Clin Sci (Lond)*, 131(13), 1483-1493. doi:10.1042/cs20170087
- Anstey, K. J., Lipnicki, D. M., & Low, L. F. (2008). Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*, 16(5), 343-354. doi:10.1097/JGP.0b013e31816b72d4
- Arieff, A. I. (1994). DIALYSIS DISEQUILIBRIUM SYNDROME - CURRENT CONCEPTS ON PATHOGENESIS AND PREVENTION. *Kidney International*, 45(3), 629-635. doi:10.1038/ki.1994.84
- Barzilay, J. I., Fitzpatrick, A. L., Luchsinger, J., Yasar, S., Bernick, C., Jenny, N. S., & Kuller, L. H. (2008). Albuminuria and dementia in the elderly: a community study. *Am J Kidney Dis*, 52(2), 216-226. doi:10.1053/j.ajkd.2007.12.044
- Biessels, G. J., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C., & Scheltens, P. (2006). Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*, 5(1), 64-74. doi:10.1016/s1474-4422(05)70284-2
- Brady, C. B., Gaziano, J. M., Cxypoliski, R. A., Guarino, P. D., Kaufman, J. S., Warren, S. R., Hartigan, P., Goldfarb, D. S., & Jamison, R. L. (2009). Homocysteine lowering and cognition in CKD: the Veterans Affairs homocysteine study. *Am J Kidney Dis*, 54(3), 440-449. doi:10.1053/j.ajkd.2009.05.013
- Campbell, N. L., Boustani, M. A., Skopelja, E. N., Gao, S., Unverzagt, F. W., & Murray, M. D. (2012). Medication Adherence in Older Adults With Cognitive Impairment: A

- Systematic Evidence-Based Review. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 10(3), 165-177.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjopharm.2012.04.004>
- Carrasco, F. R., Moreno, A., Ridaio, N., Calvo, N., Perez-Flores, I., Rodriguez, A., Sanchez, A., Marques, M., & Barrientos. (2009). Kidney transplantation complications related to psychiatric or neurological disorders. *Transplant Proc*, 41(6), 2430-2432.
doi:10.1016/j.transproceed.2009.06.166
- Carrero, J. J., Stenvinkel, P., Cuppari, L., Ikizler, T. A., Kalantar-Zadeh, K., Kaysen, G., Mitch, W. E., Price, S. R., Wanner, C., Wang, A. Y., ter Wee, P., & Franch, H. A. (2013). Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr*, 23(2), 77-90. doi:10.1053/j.jrn.2013.01.001
- Chertow, G. M., Johansen, K. L., Lew, N., Lazarus, J. M., & Lowrie, E. G. (2000). Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 57(3), 1176-1181.
doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00945.x
- Chertow, G. M., Kurella, M., & Lowrie, E. G. (2006). The tortoise and hare on hemodialysis: does slow and steady win the race? *Kidney Int*, 70(1), 24-25.
doi:10.1038/sj.ki.5001544
- Cohen, L. M., Ruthazer, R., Moss, A. H., & Germain, M. J. (2010). Predicting six-month mortality for patients who are on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5(1), 72-79. doi:10.2215/cjn.03860609
- Comer, R. J., & Sartory, G. (2008). *Klinische Psychologie*. Heidelberg: Spektrum, Akad. Verl.
- Couchoud, C., Labeeuw, M., Moranne, O., Allot, V., Esnault, V., Frimat, L., & Stengel, B. (2009). A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 24(5), 1553-1561.
doi:10.1093/ndt/gfn698
- de Jager, D. J., Vervloet, M. G., & Dekker, F. W. (2014). Noncardiovascular mortality in CKD: an epidemiological perspective. *Nat Rev Nephrol*, 10(4), 208-214.
doi:10.1038/nrneph.2014.8
- DeCarli, C. (2003). The role of cerebrovascular disease in dementia. *Neurologist*, 9(3), 123-136.
- Deuschl G, M. W. e. a. (2016). S3-Leitlinie Demenzen. Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien abgerufen am 12.10.2018.

- Dilling, H., Mombour, W., & Schmidt, M. H. W. (2015). Internationale Klassifikation psychischer Störungen. Bern: Hogrefe Verlag.
- Dong, Y., Sharma, V. K., Chan, B. P., Venketasubramanian, N., Teoh, H. L., Seet, R. C., Tanicala, S., Chan, Y. H., & Chen, C. (2010). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *J Neurol Sci*, 299(1-2), 15-18. doi:10.1016/j.jns.2010.08.051
- Drew, D. A., Bhadelia, R., Tighiouart, H., Novak, V., Scott, T. M., Lou, K. V., Shaffi, K., Weiner, D. E., & Sarnak, M. J. (2013). Anatomic Brain Disease in Hemodialysis Patients: A Cross-sectional Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 61(2), 271-278. doi:10.1053/j.ajkd.2012.08.035
- Drew, D. A., Weiner, D. E., Tighiouart, H., Scott, T., Lou, K., Kantor, A., Fan, L., Strom, J. A., Singh, A. K., & Sarnak, M. J. (2015). Cognitive function and all-cause mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 65(2), 303-311. doi:10.1053/j.ajkd.2014.07.009
- Droste, D. W., Kuhne, K., Schaefer, R. M., & Ringelstein, E. B. (2002). Detection of microemboli in the subclavian vein of patients undergoing haemodialysis and haemodiafiltration using pulsed Doppler ultrasound. *Nephrol Dial Transplant*, 17(3), 462-466.
- Eknoyan, G., Beck, G. J., Cheung, A. K., Daugirdas, J. T., Greene, T., Kusek, J. W., Allon, M., Bailey, J., Delmez, J. A., Depner, T. A., Dwyer, J. T., Levey, A. S., Levin, N. W., Milford, E., Ornt, D. B., Rocco, M. V., Schulman, G., Schwab, S. J., Teehan, B. P., & Toto, R. (2002). Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*, 347(25), 2010-2019. doi:10.1056/NEJMoa021583
- Falkai, P., & Wittchen, H.-U. A. P. A. (2015). Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5. Göttingen ; Bern ; Wien ; Paris ; Oxford ; Prag ; Toronto ; Boston ; Amsterdam ; Kopenhagen ; Stockholm ; Florenz ; Helsinki: Hogrefe.
- Fassbender, K., Mielke, O., Bertsch, T., Nafe, B., Froschen, S., & Hennerici, M. (1999). Homocysteine in cerebral macroangiography and microangiopathy. *Lancet*, 353(9164), 1586-1587. doi:10.1016/s0140-6736(99)00309-8
- Fazekas, G., Fazekas, F., Schmidt, R., Kapeller, P., Offenbacher, H., & Krejs, G. J. (1995). Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *J Neurol Sci*, 134(1-2), 83-88.

- First, M. B. A. P. A., Task Force on DSM-IV. (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, DC: American Psychiatric Assoc.
- Floege, J., Gillespie, I. A., Kronenberg, F., Anker, S. D., Gioni, I., Richards, S., Pisoni, R. L., Robinson, B. M., Marcelli, D., Froissart, M., & Eckardt, K. U. (2015). Development and validation of a predictive mortality risk score from a European hemodialysis cohort. *Kidney Int*, 87(5), 996-1008. doi:10.1038/ki.2014.419
- Foley, R. N., Parfrey, P. S., & Sarnak, M. J. (1998). Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 32(5), S112-S119. doi:10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. doi:http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Fotuhi, M., Hachinski, V., & Whitehouse, P. J. (2009). Changing perspectives regarding late-life dementia. *Nat Rev Neurol*, 5(12), 649-658. doi:10.1038/nrneuro.2009.175
- Freitas, S., Simoes, M. R., Alves, L., & Santana, I. (2013). Montreal cognitive assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 27(1), 37-43. doi:10.1097/WAD.0b013e3182420bfe
- Fukunishi, I., Kitaoka, T., Shirai, T., Kino, K., Kanematsu, E., & Sato, Y. (2002). Psychiatric disorders among patients undergoing hemodialysis therapy. *Nephron*, 91(2), 344-347. doi:58418
- Gale, C. R., Martyn, C. N., & Cooper, C. (1996). Cognitive impairment and mortality in a cohort of elderly people. *Bmj*, 312(7031), 608-611.
- Gotch, F. A., & Sargent, J. A. (1985). A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney International*, 28(3), 526-534. doi:http://dx.doi.org/10.1038/ki.1985.160
- Griva, K., Stygall, J., Hankins, M., Davenport, A., Harrison, M., & Newman, S. P. (2010). Cognitive Impairment and 7-Year Mortality in Dialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 56(4), 693-703. doi:http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.07.003
- Heinz, J., Kropf, S., Luley, C., & Dierkes, J. (2009). Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease in patients treated by dialysis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 54(3), 478-489. doi:10.1053/j.ajkd.2009.01.266

- Held, P. J., Port, F. K., Wolfe, R. A., Stannard, D. C., Carroll, C. E., Daugirdas, J. T., Bloembergen, W. E., Greer, J. W., & Hakim, R. M. (1996). The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney International*, 50(2), 550-556. doi:10.1038/ki.1996.348
- Herselman, M., Esau, N., Kruger, J. M., Labadarios, D., & Moosa, M. R. (2010). Relationship between serum protein and mortality in adults on long-term hemodialysis: exhaustive review and meta-analysis. *Nutrition*, 26(1), 10-32. doi:10.1016/j.nut.2009.07.009
- Himmelfarb, J., Stenvinkel, P., Ikizler, T. A., & Hakim, R. M. (2002). The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney International*, 62(5), 1524-1538. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00600.x
- Ihara, M., Okamoto, Y., & Takahashi, R. (2013). Suitability of the Montreal cognitive assessment versus the mini-mental state examination in detecting vascular cognitive impairment. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 22(6), 737-741. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.01.001
- Iseki, K., & Fukiyama, K. (2000). Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic haemodialysis. The Okinawa Dialysis Study (OKIDS) Group. *Nephrol Dial Transplant*, 15(11), 1808-1813.
- Iso, H., Jacobs, D. R., Jr., Wentworth, D., Neaton, J. D., & Cohen, J. D. (1989). Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med*, 320(14), 904-910. doi:10.1056/nejm198904063201405
- Iuliano, L. (2001). The oxidant stress hypothesis of atherogenesis. *Lipids*, 36 Suppl, S41-44.
- Jablonski, K. L., & Chonchol, M. (2014). Recent advances in the management of hemodialysis patients: a focus on cardiovascular disease. *F1000Prime Rep*, 6, 72. doi:10.12703/p6-72
- Jung, S. M., Kim, C. T., Kang, E. W., Kim, K. H., Lee, S., Oh, H. J., Kim, S.-J., Kang, D.-H., Choi, K. B., Ryu, D.-R., & Kim, H. (2017). Dementia is a risk factor for major adverse cardiac and cerebrovascular events in elderly Korean patients initiating hemodialysis: a Korean national population-based study. *BMC Nephrology*, 18(1), 128. doi:10.1186/s12882-017-0547-0
- Kandel, E. R. (2013). *Principles of neural science*. New York, NY [u.a.]: McGraw-Hill.
- Karnath, H.-O. (2012). *Kognitive Neurowissenschaften*. Berlin [u.a.]: Springer.
- Khatri, M., Nickolas, T., Moon, Y. P., Paik, M. C., Rundek, T., Elkind, M. S., Sacco, R. L., & Wright, C. B. (2009). CKD associates with cognitive decline. *J Am Soc Nephrol*, 20(11), 2427-2432. doi:10.1681/asn.2008101090

- Knopman, D. S., Boeve, B. F., & Petersen, R. C. (2003). Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia. *Mayo Clin Proc*, 78(10), 1290-1308. doi:10.4065/78.10.1290
- Koski, L. (2013). Validity and applications of the Montreal cognitive assessment for the assessment of vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis*, 36(1), 6-18. doi:10.1159/000352051
- Kurella, M., Chertow, G. M., Fried, L. F., Cummings, S. R., Harris, T., Simonsick, E., Satterfield, S., Ayonayon, H., & Yaffe, K. (2005). Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol*, 16(7), 2127-2133. doi:10.1681/asn.2005010005
- Kurella, M., Chertow, G. M., Luan, J., & Yaffe, K. (2004). Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc*, 52(11), 1863-1869. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52508.x
- Kurella, M., Mapes, D. L., Port, F. K., & Chertow, G. M. (2006). Correlates and outcomes of dementia among dialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant*, 21(9), 2543-2548. doi:10.1093/ndt/gfl275
- Kurella Tamura, M., Larive, B., Unruh, M. L., Stokes, J. B., Nissenson, A., Mehta, R. L., & Chertow, G. M. (2010). Prevalence and correlates of cognitive impairment in hemodialysis patients: the Frequent Hemodialysis Network trials. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5(8), 1429-1438. doi:10.2215/cjn.01090210
- Kurella Tamura, M., Vittinghoff, E., Hsu, C. Y., Tam, K., Seliger, S. L., Sozio, S., Fischer, M., Chen, J., Lustigova, E., Strauss, L., Deo, R., Go, A. S., & Yaffe, K. (2017). Loss of executive function after dialysis initiation in adults with chronic kidney disease. *Kidney Int*, 91(4), 948-953. doi:10.1016/j.kint.2016.11.015
- Kurella Tamura, M., Wadley, V., Yaffe, K., McClure, L. A., Howard, G., Go, R., Allman, R. M., Warnock, D. G., & 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), 227-234. doi:10.1053/j.ajkd.2008.05.004
- Kurella Tamura, M., & Yaffe, K. (2011). Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney Int*, 79(1), 14-22. doi:10.1038/ki.2010.336

- Lawes, C. M., Bennett, D. A., Feigin, V. L., & Rodgers, A. (2004). Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke*, 35(3), 776-785.
doi:10.1161/01.str.0000116869.64771.5a
- Leinau, L., Murphy, T. E., Bradley, E., & Fried, T. (2009). Relationship between conditions addressed by hemodialysis guidelines and non-ESRD-specific conditions affecting quality of life. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4(3), 572-578. doi:10.2215/cjn.03370708
- Libby, P. (2002). Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420(6917), 868-874.
doi:10.1038/nature01323
- Locatelli, F., Canaud, B., Eckardt, K. U., Stenvinkel, P., Wanner, C., & Zoccali, C. (2003). Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant*, 18(7), 1272-1280.
- Locatelli, F., Pisoni, R. L., Combe, C., Bommer, J., Andreucci, V. E., Piera, L., Greenwood, R., Feldman, H. I., Port, F. K., & Held, P. J. (2004). Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*, 19(1), 121-132.
- Maier, W., & Barnikol, U. B. (2014). Neurokognitive Störungen im DSM-5. *Der Nervenarzt*, 85(5), 564-570. doi:10.1007/s00115-013-3984-4
- Manly, J. J., Tang, M. X., Schupf, N., Stern, Y., Vonsattel, J. P., & Mayeux, R. (2008). Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol*, 63(4), 494-506. doi:10.1002/ana.21326
- McLennan, S. N., Mathias, J. L., Brennan, L. C., & Stewart, S. (2011). Validity of the montreal cognitive assessment (MoCA) as a screening test for mild cognitive impairment (MCI) in a cardiovascular population. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 24(1), 33-38. doi:10.1177/0891988710390813
- Merino, J. L., Rivera, M., Teruel, J. L., Marcen, R., & Ortuno, J. (2002). CAPD as treatment of chronic debilitating hemodialysis hypotension. *Perit Dial Int*, 22(3), 429.
- 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. doi:10.1159/000077592
- Moroney, J. T., Tang, M. X., Berglund, L., Small, S., Merchant, C., Bell, K., Stern, Y., & Mayeux, R. (1999). Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of dementia with stroke. *Jama*, 282(3), 254-260.

- Murray, A. M. (2008). Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Adv Chronic Kidney Dis*, 15(2), 123-132.
doi:10.1053/j.ackd.2008.01.010
- Murray, A. M., Tupper, D. E., Knopman, D. S., Gilbertson, D. T., Pederson, S. L., Li, S., Smith, G. E., Hochhalter, A. K., Collins, A. J., & Kane, R. L. (2006). Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology*, 67(2), 216-223.
doi:10.1212/01.wnl.0000225182.15532.40
- Naganuma, T., Uchida, J., Tsuchida, K., Takemoto, Y., Tatsumi, S., Sugimura, K., & Nakatani, T. (2005). Silent cerebral infarction predicts vascular events in hemodialysis patients. *Kidney International*, 67(6), 2434-2439. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00351.x
- Nakatani, T., Naganuma, T., Uchida, J., Masuda, C., Wada, S., Sugimura, T., & Sugimura, K. (2003). Silent cerebral infarction in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 23(2), 86-90. doi:68034
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53(4), 695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- National Center for Health Statistics. *Health: United States, 2015: With Special Feature on Racial and Ethnic Health Disparities*. (2016). Hyattsville, MD.
- Nguyen, H. T., Kirk, J. K., Arcury, T. A., Ip, E. H., Grzywacz, J. G., Saldana, S. J., Bell, R. A., & Quandt, S. A. (2013). Cognitive function is a risk for health literacy in older adults with diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 101(2), 141-147.
doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.05.012
- O'Brien, J. T., Erkinjuntti, T., Reisberg, B., Roman, G., Sawada, T., Pantoni, L., Bowler, J. V., Ballard, C., DeCarli, C., Gorelick, P. B., Rockwood, K., Burns, A., Gauthier, S., & DeKosky, S. T. (2003). Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*, 2(2), 89-98.
- O'Donnell, M., Teo, K., Gao, P., Anderson, C., Sleight, P., Dans, A., Marzona, I., Bosch, J., Probstfield, J., & Yusuf, S. (2012). Cognitive impairment and risk of cardiovascular events and mortality. *Eur Heart J*, 33(14), 1777-1786. doi:10.1093/eurheartj/ehs053
- O'Lone, E., Connors, M., Masson, P., Wu, S., Kelly, P. J., Gillespie, D., Parker, D., Whiteley, W., Strippoli, G. F., Palmer, S. C., Craig, J. C., & Webster, A. C. (2016). Cognition in People With End-Stage Kidney Disease Treated With Hemodialysis: A Systematic

- Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 67(6), 925-935.
doi:10.1053/j.ajkd.2015.12.028
- Ok, E., Asci, G., Chazot, C., Ozkahya, M., & Mees, E. J. D. Controversies and problems of volume control and hypertension in haemodialysis. *The Lancet*, 388(10041), 285-293.
doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30389-0
- Ortiz, A., Massy, Z. A., Fliser, D., Lindholm, B., Wiecek, A., Martinez-Castelao, A., Covic, A., Goldsmith, D., Suleymanlar, G., London, G. M., & Zoccali, C. (2011). Clinical usefulness of novel prognostic biomarkers in patients on hemodialysis. *Nat Rev Nephrol*, 8(3), 141-150. doi:10.1038/nrneph.2011.170
- Peduzzi, P., Concato, J., Feinstein, A. R., & Holford, T. R. (1995). Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol*, 48(12), 1503-1510.
- Pereira, A. A., Weiner, D. E., Scott, T., Chandra, P., Bluestein, R., Griffith, J., & Sarnak, M. J. (2007). Subcortical cognitive impairment in dialysis patients. *Hemodial Int*, 11(3), 309-314. doi:10.1111/j.1542-4758.2007.00185.x
- Pereira, A. A., Weiner, D. E., Scott, T., & Sarnak, M. J. (2005). Cognitive function in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 45(3), 448-462. doi:10.1053/j.ajkd.2004.10.024
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L., & Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 58(12), 1985-1992.
- Phelan, E. A., Borson, S., Grothaus, L., Balch, S., & Larson, E. B. (2012). Association of incident dementia with hospitalizations. *Jama*, 307(2), 165-172.
doi:10.1001/jama.2011.1964
- Plassman, B. L., Langa, K. M., Fisher, G. G., Heeringa, S. G., Weir, D. R., Ofstedal, M. B., Burke, J. R., Hurd, M. D., Potter, G. G., Rodgers, W. L., Steffens, D. C., McArdle, J. J., Willis, R. J., & Wallace, R. B. (2008). Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med*, 148(6), 427-434.
- Pratico, D., Clark, C. M., Liun, F., Rokach, J., Lee, V. Y., & Trojanowski, J. Q. (2002). Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 59(6), 972-976.
- Querfurth, H. W., & LaFerla, F. M. (2010). Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 362(4), 329-344. doi:10.1056/NEJMra0909142

- Qunibi, W. Y., Nolan, C. A., & Ayus, J. C. (2002). Cardiovascular calcification in patients with end-stage renal disease: a century-old phenomenon. *Kidney Int Suppl*(82), S73-80. doi:10.1046/j.1523-1755.62.s82.15.x
- Rakowski, D. A., Caillard, S., Agodoa, L. Y., & Abbott, K. C. (2006). Dementia as a predictor of mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1(5), 1000-1005. doi:10.2215/CJN.00470705
- Roalf, D. R., Moberg, P. J., Xie, S. X., Wolk, D. A., Moelter, S. T., & Arnold, S. E. (2013). Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Alzheimers Dement*, 9(5), 529-537. doi:10.1016/j.jalz.2012.10.001
- Rodríguez, J. A., Clèries, M., & Vela, E. (1997). Diabetic patients on renal replacement therapy: analysis of Catalan Registry data. Renal Registry Committee. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 12(12), 2501-2509. doi:10.1093/ndt/12.12.2501
- Roman, G. C., Sachdev, P., Royall, D. R., Bullock, R. A., Orgogozo, J. M., Lopez-Pousa, S., Arizaga, R., & Wallin, A. (2004). Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci*, 226(1-2), 81-87. doi:10.1016/j.jns.2004.09.016
- Sarnak, M. J., Tighiouart, H., Scott, T. M., Lou, K. V., Sorensen, E. P., Giang, L. M., Drew, D. A., Shaffi, K., Strom, J. A., Singh, A. K., & Weiner, D. E. (2013). Frequency of and risk factors for poor cognitive performance in hemodialysis patients. *Neurology*, 80(5), 471-480. doi:10.1212/WNL.0b013e31827f0f7f
- Schmaderer, C., Tholen, S., Hasenau, A. L., Hauser, C., Suttman, Y., Wassertheurer, S., Mayer, C. C., Bauer, A., Rizas, K. D., Kemmner, S., Kotliar, K., Haller, B., Mann, J., Renders, L., Heemann, U., & Baumann, M. (2016). Rationale and study design of the prospective, longitudinal, observational cohort study "rISk strATification in end-stage renal disease" (ISAR) study. *BMC Nephrol*, 17(1), 161. doi:10.1186/s12882-016-0374-8
- Schmidt, R., Schmidt, H., Curb, J. D., Masaki, K., White, L. R., & Launer, L. J. (2002). Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann Neurol*, 52(2), 168-174. doi:10.1002/ana.10265
- Sehgal, A. R., Grey, S. F., DeOreo, P. B., & Whitehouse, P. J. (1997). Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 30(1), 41-49.

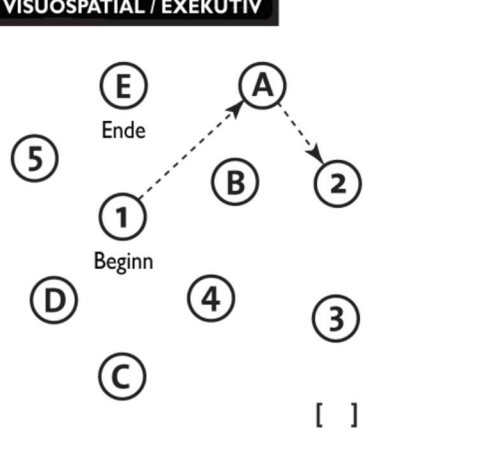
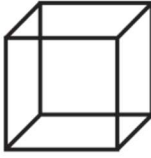
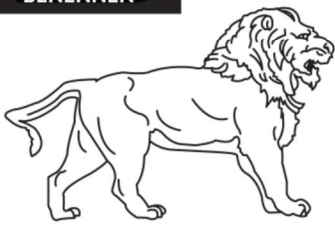
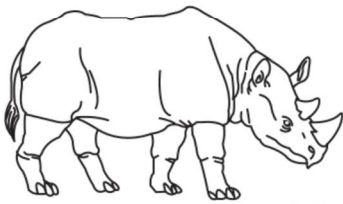
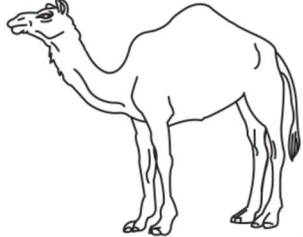
- Seliger, S. L., Gillen, D. L., Longstreth, W. T., Jr., Kestenbaum, B., & Stehman-Breen, C. O. (2003). Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*, 64(2), 603-609. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00101.x
- Seliger, S. L., Gillen, D. L., Tirschwell, D., Wasse, H., Kestenbaum, B. R., & Stehman-Breen, C. O. (2003). Risk factors for incident stroke among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 14(10), 2623-2631.
- Seshadri, S., Beiser, A., Selhub, J., Jacques, P. F., Rosenberg, I. H., D'Agostino, R. B., Wilson, P. W., & Wolf, P. A. (2002). Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 346(7), 476-483. doi:10.1056/NEJMoa011613
- Shemin, D., Bostom, A. G., & Selhub, J. (2001). Treatment of hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*, 38(4 Suppl 1), S91-94.
- Small, G. W., Rabins, P. V., Barry, P. P., Buckholtz, N. S., DeKosky, S. T., Ferris, S. H., Finkel, S. I., Gwyther, L. P., Khachaturian, Z. S., Lebowitz, B. D., McRae, T. D., Morris, J. C., Oakley, F., Schneider, L. S., Streim, J. E., Sunderland, T., Teri, L. A., & Tune, L. E. (1997). Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *Jama*, 278(16), 1363-1371.
- Smits, C. H., Deeg, D. J., Kriegsman, D. M., & Schmand, B. (1999). Cognitive functioning and health as determinants of mortality in an older population. *Am J Epidemiol*, 150(9), 978-986.
- Stenvinkel, P., Carrero, J. J., Axelsson, J., Lindholm, B., Heimbürger, O., & Massy, Z. (2008). Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol*, 3(2), 505-521. doi:10.2215/cjn.03670807
- Stenvinkel, P., Heimbürger, O., Paultre, F., Diczfalusy, U., Wang, T., Berglund, L., & Jogestrand, T. (1999). Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney International*, 55(5), 1899-1911. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00422.x
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T. K., Tang, M. X., Wilder, D., & Mayeux, R. (1994). INFLUENCE OF EDUCATION AND OCCUPATION ON THE INCIDENCE OF ALZHEIMERS-DISEASE. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 271(13), 1004-1010. doi:10.1001/jama.271.13.1004

- Stewart, R. (2002). Vascular dementia: a diagnosis running out of time. *Br J Psychiatry*, 180, 152-156.
- Sugarman, J., McCrory, D. C., & Hubal, R. C. (1998). Getting meaningful informed consent from older adults: a structured literature review of empirical research. *J Am Geriatr Soc*, 46(4), 517-524.
- Tattersall, J., Martin-Malo, A., Pedrini, L., Basci, A., Canaud, B., Fouque, D., Haage, P., Konner, K., Kooman, J., Pizzarelli, F., Tordoir, J., Vennegoor, M., Wanner, C., ter Wee, P., & Vanholder, R. (2007). EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant*, 22 Suppl 2, ii5-21. doi:10.1093/ndt/gfm022
- Tentori, F., Blayney, M. J., Albert, J. M., Gillespie, B. W., Kerr, P. G., Bommer, J., Young, E. W., Akizawa, T., Akiba, T., Pisoni, R. L., Robinson, B. M., & Port, F. K. (2008). Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*, 52(3), 519-530. doi:10.1053/j.ajkd.2008.03.020
- 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), 31-38. doi:10.1159/000357803
- Tiffin-Richards, F. E., Costa, A. S., Holschbach, B., Frank, R. D., Vassiliadou, A., Kruger, T., Kuckuck, K., Gross, T., Eitner, F., Floege, J., Schulz, J. B., & 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. doi:10.1371/journal.pone.0106700
- Tzourio, C. (2007). Hypertension, cognitive decline, and dementia: an epidemiological perspective. *Dialogues Clin Neurosci*, 9(1), 61-70.
- U.S. Renal Data System, U. (2005). Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD.
- United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. (2016). from National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease
- Urena, P. (2001). Hypotension in dialysed patients. *Nephrologie*, 22(3), 105-113.

- Vanholder, R., Massy, Z., Argiles, A., Spasovski, G., Verbeke, F., & Lameire, N. (2005). Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant*, 20(6), 1048-1056. doi:10.1093/ndt/gfh813
- Vittinghoff, E., & McCulloch, C. E. (2007). Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol*, 165(6), 710-718. doi:10.1093/aje/kwk052
- Vupputuri, S., Shoham, D. A., Hogan, S. L., & Kshirsagar, A. V. (2008). Microalbuminuria, peripheral artery disease, and cognitive function. *Kidney Int*, 73(3), 341-346. doi:10.1038/sj.ki.5002672
- Wagner, M., Ansell, D., Kent, D. M., Griffith, J. L., Naimark, D., Wanner, C., & Tangri, N. (2011). Predicting mortality in incident dialysis patients: an analysis of the United Kingdom Renal Registry. *Am J Kidney Dis*, 57(6), 894-902. doi:10.1053/j.ajkd.2010.12.023
- Walters, R. J., Fox, N. C., Crum, W. R., Taube, D., & Thomas, D. J. (2001). Haemodialysis and cerebral oedema. *Nephron*, 87(2), 143-147. doi:45903
- Wilson, R. S., Rajan, K. B., Barnes, L. L., Hebert, L. E., Mendes de Leon, C. F., & Evans, D. A. (2014). Cognitive aging and rate of hospitalization in an urban population of older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 69(4), 447-454. doi:10.1093/gerona/glt145
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., Nordberg, A., Backman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., de Leon, M., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., Jack, C., Jorm, A., Ritchie, K., van Duijn, C., Visser, P., & Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240-246. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x
- Wolf, M. S., Curtis, L. M., Wilson, E. A., Revelle, W., Waite, K. R., Smith, S. G., Weintraub, S., Borosh, B., Rapp, D. N., Park, D. C., Deary, I. C., & Baker, D. W. (2012). Literacy, cognitive function, and health: results of the LitCog study. *J Gen Intern Med*, 27(10), 1300-1307. doi:10.1007/s11606-012-2079-4

7. Anhang

MoCA-Test: Deutsche Übersetzung; Version vom 7. November 2004; nach
(www.mocatest.org)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)					NAME : Ausbildung : Geschlecht :	Geburtsdatum : DATUM :			
VISUOSPATIAL / EXEKUTIV				 Würfel nachzeichnen		Eine Uhr zeichnen (Zehn nach elf) (3 Punkte)		PUNKTE	
		[]		[]		[] [] [] Kontur Zahlen Zeiger	___/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				___/2	
				Rückwärts wiederholen [] 7 4 2					
SPRACHE		Wiederholen: „Ich weiß lediglich, dass Hans heute an der Reihe ist zu helfen.“ [] „Die Katze versteckte sich immer unter der Couch, wenn die Hunde im Zimmer waren.“ []						___/2	
		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	
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	

8. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung bzw. Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

Kognitive Dysfunktion als Prädiktor der Mortalität und Hospitalisierung bei Hämodialysepatienten

in der Abteilung für Nephrologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München unter der Anleitung und Betreuung durch Herrn PD Dr. med. Christoph Schmaderer ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 6 und 7 Satz 2 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.

Ein Teil der dargestellten Ergebnisse wurden in Journal of Alzheimer's Disease veröffentlicht. Die promotionsführende Einrichtung Fakultät für Medizin hat der Vorveröffentlichung zugestimmt.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Eidesstattliche Erklärung

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich einverstanden

Ort, Datum

Johannes Georg Schier

9. Danksagung

Mein ausgesprochener Dank gilt in erster Linie Herrn Prof. Dr. Dr. Uwe Heemann und meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Christoph Schmaderer, für das in mich gesetzte Vertrauen und die Überlassung des Themas der Doktorarbeit. Ohne die konstante Motivation und Aufmunterung durch einen engagierten Arbeitsgruppenleiter wäre ein komplexes Unterfangen wie die ISAR-Studie mit unzähligen beteiligten Doktoranden, Wissenschaftlern, Ärzten und Patienten nicht durchführbar gewesen. Auch möchte ich mich herzlich bei meinem Mentor, Herrn Prof. Dr. Axel Bauer, für die Betreuung meiner Doktorarbeit bedanken.

Besonders dankbar bin ich meiner Betreuerin, Frau Dr. Susanne Angermann, ohne deren unermüdliche Hilfe, Kritik und Korrektur die vorliegende Arbeit und die daraus entstandene Publikation nicht möglich gewesen wäre. Weiter danke ich den beteiligten Studienärzten Dr. Stephan Kemmner, Dr. Georg Lorenz, Dr. Roman Günthner, Dr. Matthias Braunisch, Dr. Julia Matschkal, Dr. Korbinian Maria Riedhammer, Dr. Anna-Lena Hasenau und den Mitdoktoranden, allen voran Isabel Zöllinger, Carolin Schaller, Peter Gundel, Maximilian Ludwig, Zenonas Block, Stephan Geilert, Moritz Lattermann und Louisa Nerl für die Unterstützung und stets gute kollegiale Zusammenarbeit.

Zuletzt bedanke ich mich bei allen Patienten, die an der Studie teilgenommen haben und dadurch die vorliegende Arbeit erst möglich gemacht haben.

10. Lebenslauf