

Aus der Klinik für Innere Medizin

Schwerpunkt Nephrologie

Direktor: Prof. Dr. med. J. Hoyer

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Gibt es einen Unterschied der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz während der Dialyse im Vergleich zum dialysefreien Tag?

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Stefanie Thiele, geborene Tammen aus Duisburg

Marburg 2017

**Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 20.06.2017**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. J. Hoyer

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. T. Kircher

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	I
SUMMARY	III
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
1 EINLEITUNG	1
1.1 DEMENZ	1
1.1.1 LEICHTE NEUROKOGNITIVE STÖRUNG	1
1.1.2 ALZHEIMER DEMENZ	3
1.1.3 VASKULÄRE NEUROKOGNITIVE STÖRUNG	4
1.1.4 GEMISCHT NEURODEGENERATIV-VASKULÄRE DEMENZ	5
1.1.5 THERAPIEN DER DEMENZFORMEN	6
1.2 DIALYSEPFLICHTIGE NIERENINSUFFIZIENZ UND KOMORBIDITÄTEN	7
1.2.1 EINTEILUNG UND URSACHE DER NIERENINSUFFIZIENZ	7
1.2.2 URÄMIE	9
1.2.3 NIERENERSATZTHERAPIE	9
1.2.4 PRÄVALENZ UND INZIDENZ DER NIERENERSATZVERFAHREN IN DEUTSCHLAND	11
1.2.5 KOMORBIDITÄTEN DIALYSEPFLICHTIGER PATIENTEN	12
1.3 KOGNITIVE DEFIZITE DIALYSEPFLICHTIGER PATIENTEN	13
1.3.1 DIAGNOSTIK KOGNITIVER DEFIZITE BEI DIALYSEPFLICHTIGEN PATIENTEN	14
1.3.2 NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTUNGEN	14
1.3.3 KOGNITIVE LEISTUNG ZU UNTERSCHIEDLICHEN ZEITPUNKTEN	16
1.4 FRAGESTELLUNG	17
2 METHODEN	19
2.1 REKRUTIERUNG DER STUDIENTEILNEHMER	19
2.2 DATENERHEBUNGSBOGEN	19
2.3 UNTERSUCHUNGSINSTRUMENTE	20
2.3.1 REPEATABLE BATTERY OF THE ASSESSMENT OF NEUROPSYCHOLOGICAL STATUS	20
2.3.2 GERIATRIC DEPRESSION SCALE	22
2.3.3 ERHEBUNG DER KONZENTRATION UND GERÄUSCHKULISSE	23
2.4 DURCHFÜHRUNG DER STUDIE	24
2.4.1 ZUTEILUNG DER RBANS VERSION ZUM TESTZEITPUNKT	24
2.4.2 RANDOMISIERUNG DER TESTREIHENFOLGE	24
2.5 RAHMENBEDINGUNGEN DER STUDIE	25
2.6 DURCHFÜHRUNG DER ERHEBUNG	26
2.7 ERHEBUNG DER DESKRIPTIVEN DATEN	26
2.8 DATENANALYSE	26
3 ERGEBNISSE	28
3.1 BESCHREIBUNG DER STICHPROBE	28
3.2 RANDOMISIERUNG	31
3.3 ERGEBNISSE DER RBANS MESSUNG	31
3.3.1 INDEXWERTE UND TOTAL SCALE	31
3.3.1.1 Perzentilen	37

3.3.2	VERGLEICH DER TESTZEITPUNKTE	38
3.3.3	DOMÄNE SPRACHE	41
3.4	LERNEFFEKT	44
3.5	STÖRGRÖßEN	47
3.6	ZUSAMMENHÄNGEMITDEM GDS	49
3.7	STÖRUNG DURCH DAS UMFELD	51
4	DISKUSSION	52
4.1	KOGNITIVE LEISTUNG ZU UNTERSCHIEDLICHEN TESTZEITPUNKTEN	52
4.1.1	KOGNITIVER LEISTUNGSABFALL DER DOMÄNE SPRACHE	57
4.2	KOGNITIVES DEFIZIT BEI DIALYSEPFLICHTIGEN PATIENTEN	58
4.3	EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE KOGNITIVE LEISTUNGSFÄHIGKEIT	62
4.3.1	LERNEFFEKT	62
4.3.2	STÖRUNG DURCH DAS UMFELD.....	64
4.3.3	BESONDERHEITEN DES STUDIENKOLLEKTIVS	65
4.3.3.1	Deskriptive Beschreibung des Studienkollektivs	65
4.3.3.2	Einschränkungen der Durchführung durch das Studienkollektiv	68
4.3.3.3	Randomisierung	70
4.3.3.4	Störgrößen	70
4.3.3.5	GDS	72
4.4	ZUSAMMENFASSENDE EINSCHÄTZUNG	74
5	LITERATURVERZEICHNIS	76
6	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	82
7	TABELLENVERZEICHNIS	83
8	STICHWORTVERZEICHNIS.....	84
9	VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER.....	85
10	DANKSAGUNG	86

Zusammenfassung

Einleitung

Kognitive Defizite bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz konnten insbesondere bei dialysepflichtigen Patienten bereits mit einer Prävalenz von bis zu 87 % festgestellt werden. Jedoch werden diese immer noch zu selten diagnostiziert. Dabei ist die Ursache für die kognitiven Defizite bisher unbekannt. Verschiedenen Studien zu Folge scheinen neben der Urämie die Dialyse selbst sowie verschiedene Komorbiditäten, wie z.B. zerebrovaskuläre Erkrankungen und der Diabetes mellitus im Zusammenhang mit kognitiven Defiziten zu stehen. Um sicherstellen zu können, dass die Patienten die notwendige pflegerische Unterstützung erhalten und weiterhin ihren Diät- und Medikationsplänen folgen können, sollte eine regelmäßige Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit durchgeführt werden. In bisherigen Studien wurden Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Dialysezyklus getestet. Um zu untersuchen, inwieweit dieser einen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat, wurden in dieser Studie dialysepflichtige Patienten zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten während der Dialyse und einmal am dialysefreien Tag untersucht.

Methoden

In der aktuellen Studie wurden 31 Patienten in drei Dialysezentren in Mittelhessen rekrutiert. 26 Patienten konnten alle drei Untersuchungen über einen Zeitraum von sechs Wochen abschließen. Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde dabei mittels der neuropsychologischen Testbatterie genannt RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status) erhoben. Neben der Untersuchung wurden verschiedene Komorbiditäten, Blutdruck- und Laborwerte erfasst. Weiterhin erfolgte ein einmaliges Screening auf das Vorliegen einer Depression. Aufgrund von Messwiederholungen erfolgte eine Randomisierung der Testreihenfolge.

Ergebnisse

Mit Durchführung dieser Studie konnte kein Unterschied der kognitiven Leistungsfähigkeit zu den drei unterschiedlichen Zeitpunkten T1 (die ersten beiden Stunden an Dialyse), T2 (die zweiten beiden Stunden an Dialyse) und T3 (dialysefreier Tag) mittels der Total Scale Werte nachgewiesen werden. Die beste

kognitive Leistung wurde in den ersten beiden Stunden während der Dialyse mit 81,1 Punkten erreicht. Daneben zeigte sich im Bereich Sprache eine signifikant bessere Leistung zu den Testzeitpunkten T1 ($p < 0.001$) und T2 ($p < 0.001$) im Vergleich zum dialysefreien Tag. Ein Lerneffekt konnte ausgeschlossen werden. Nach dem dritten Testkontakt zeigten sich Defizite im Bereich des Langzeitgedächtnisses.

Schlussfolgerung

In der aktuellen Studie konnte kein Unterschied der kognitiven Leistungsfähigkeit zu den drei unterschiedlichen Testzeitpunkten festgestellt werden. Dieses Ergebnis lässt sich, am ehesten bedingt durch verschiedene Studiendesigns, in anderen Studien nicht wiederfinden. Ein einheitliches Fazit ist demnach nur erschwert möglich. In der vorliegenden Studie wurde besonders darauf geachtet, dass die Untersuchungen randomisiert sind, ein einzelner Untersucher die Testungen durchführt, um Abweichungen zu vermeiden und ein Testinstrument für Testwiederholungen genutzt wird. Allen bisher durchgeführten Studien bezüglich unterschiedlicher Testzeitpunkte ist gemein, dass sie, wie auch die aktuelle Studie, ein kleines Studienkollektiv hatten. Deshalb erscheint es sinnvoll, die vorliegenden Studienergebnisse in einem größeren Studienkollektiv zu verifizieren. Dabei sollten das Alter und verschiedene Komorbiditäten aufgrund ihres Einflusses auf die kognitive Leistungsfähigkeit eine Berücksichtigung finden.

Die Fragestellung, inwieweit der Zeitpunkt einen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat, ist dabei von Relevanz, da bisherigen Studien nach eine neuropsychologische Testung sowie ein Arzt-Patienten Gespräch je nach Studienergebnis direkt nach Beginn der Dialyse oder am dialysefreien Tag stattfinden kann. Letzteres lässt sich jedoch häufig schwer in den Alltag integrieren. Den aktuellen Ergebnissen dieser Studie nach ist beides möglich. Dabei sind eine Testung und ein Gespräch während der Dialyse gerade bei Patienten, die in der Mobilität beeinträchtigt sind, von Vorteil. Vorteile durch eine Testung am dialysefreien Tag sind die optimierten Testbedingungen, wie z.B. ein ruhiges Umfeld und die freie Beweglichkeit des Patienten. Der Zeitpunkt einer Testung kann demnach individuell an den Patienten angepasst werden und sollte zur Erfassung des kognitiven Leistungsvermögens regelmäßig durchgeführt werden.

Summary

Introduction

Cognitive impairment in chronic kidney disease (CKD), especially in End-Stage-Renal-Disease (ESRD), has been recognized with a prevalence up to 87 %, but is still undiagnosed. The cause is still unknown but several studies have shown that haemodialysis itself, different co morbidities like cerebrovascular diseases and diabetes mellitus as well as uremia can cause cognitive impairment. Patients with cognitive impairment, especially haemodialysis patients, might not be able to follow their strong medication plans and might need special daily care. As it is still undiagnosed patients should be tested regularly. Several studies investigated cognitive impairment in patients receiving haemodialysis during different time points of the dialysis cycle. To investigate whether the point of testing in the dialysis cycle has an effect on cognitive performance we tested patients on two occasions during the dialysis cycle and once on the dialysis-free-day.

Methods

In this study 31 patients were recruited in three dialysis centers in the region of central Hessen. 26 patients completed a series of three measurements during a period of 6 weeks. Cognitive impairment was tested with a neuropsychological test battery for repeated measurements named RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status). Once they were tested if they are depressed with a screening instrument named geriatric depression scale. Furthermore several co morbidities and blood levels were gathered to analyze if they had an influence on cognitive performance. The sequence of testing was randomized.

Results

Our studies revealed that there was no significant difference in the total scale score comparing the three different points of testing with each other (first two hours (T1) vs. last two hours (T2) vs. dialysis free day, (T3)). The best cognitive performance was achieved during the first two hours on dialysis with 81.1 points. Furthermore our results showed that patients were significantly better in

language at the point of testing T1 ($p < 0.001$) and T2 ($p < 0.001$) compared with T3. Because of repeated measurements a learning effect has been excluded. At the third time of testing, regardless which time point of testing, patients showed deficits in long term memory.

Conclusion

Comparing these three different time points of testing (T1 vs. T2 vs. T3) our results showed no significant difference in cognitive performance. This result differs from earlier studies. The reason for that might be found in different study designs. In this study we randomized the sequence, had just one medical student for all testings to avoid variations and used a neuropsychological test battery for repeated measurements. As this study has a small sample size these results should be verified with a greater sample size. Furthermore should be looked at the age and co morbidities as these have an influence on cognitive performance. For diagnostic and therapy it is relevant that the physician-patient-consultation proceeds when a patient is able to follow. Some studies recommended that haemodialysis patients should be tested on the dialysis free day. As a haemodialysis patient is in a dialysis center three times a week it is difficult to include another visit in their daily life. As our results showed no difference in cognitive performance on the dialysis free day in comparison to being on dialysis it is possible to test whenever it is the best for the patient. Young and mobile patients should be tested on the dialysis free day as the occasion is more comfortable and older and immobile patients can be tested during the dialysis cycle. In general it is important to test patients regularly as cognitive impairment is still undiagnosed and of relevance for the therapy.

Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer Demenz
aMCI	anamnestisches Mild cognitive impairment
APOE	Apolipoprotein E Gen
Ca	Calcium
DSM-5	Diagnostisches und Statistisches Manual 5
DOPPS 2012	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GDS	Geriatric Depression Scale
HD	Hämodialyse
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin A
HCO ₃ ⁻	Hydrogencarbonat
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
KI	Konfidenzintervall
Kt/V	K[ml/min]: Harnstoff Clearance des Dialysators; t[min]: Behandlungszeit; V[ml]: Verteilungsvolumen von Harnstoffs
MCI	Mild cognitive impairment, <i>Leichte neurokognitive Störung</i>
MMSE	Mini Mental Status Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
naMCI	nicht- anamnestisches MCI

Abkürzungsverzeichnis

NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PD	Peritonealdialyse
Phos	Phosphat
RBANS	Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status
SD	Standardabweichung
URR	Harnstoffreduktionsrate
VAD	Vaskuläre Demenz
VCIND	Vascular Cognitive Impairment No Dementia <i>Vaskuläre kognitive Störung ohne Demenz</i>

1 Einleitung

1.1 Demenz

Weltweit lebten im Jahr 2015 nach dem Alzheimer Report 46,8 Millionen Menschen mit einer Demenz (Alzheimer`s Disease International, 2015). Im Vergleich zu 2013 mit 44,4 Millionen Betroffenen, wovon 1,5 Millionen in Deutschland lebten, zeigt sich demnach ein kontinuierlicher Anstieg an Demenzerkrankten (Bickel, 2014). Dabei ist das Alter ein wesentlicher Risikofaktor um an einer Demenz zu erkranken. Das bestätigen die von Bickel über die Deutsche Alzheimer Gesellschaft veröffentlichten Prävalenzdaten der EuroCoDe, einer Dachorganisation von 37 Vereinen aus 32 Ländern mit Sitz in Luxemburg (Alzheimer Europe). Danach liegt die mittlere Prävalenzrate in der Altersgruppe der 65-69-Jährigen bei 1,6%, steigt in der Gruppe der 70-74-Jährigen auf 3,5% und liegt bei den 75-79-Jährigen bereits bei 7,31%. Durch einen stetigen Anstieg liegt die mittlere Prävalenzrate bei den über 90-Jährigen bei fast 41% (Bickel, 2014).

Mit mindestens 60-80% der Fälle ist die Alzheimer Demenz (AD) die am häufigsten auftretende Demenzform (Imtiaz et al., 2014), gefolgt von der vaskulären neurokognitiven Störung, die durch Schädigungen der Blutgefäße auftritt (Bickel, 2014). Nach der Klassifikation des Diagnostischen und Statistischen Manuals-5 (DSM-5) wird die AD zu den neurokognitiven Störungen gezählt. Darunter werden ebenfalls die vaskuläre sowie die frontotemporale neurokognitive Störung, das Delir und die Lewy-Körperchen Demenz sowie neurokognitive Störungen aufgrund von Medikamenten oder anderen Erkrankungen, wie z.B. dem Schädel-Hirn-Trauma, der Parkinson Erkrankung oder einer HIV Infektion aufgeführt (Falkai und Wittchen, 2015).

1.1.1 Leichte neurokognitive Störung

Neben den beschriebenen neurokognitiven Störungen hat sich in den letzten Jahrzehnten der Begriff der leichten neurokognitiven Störung, auch „mild cognitive impairment“ (MCI) genannt, entwickelt. Die auffallenden alters-assozierten kognitiven Defizite wurden in den 60er Jahren

als gutartige Gedächtnisbeeinträchtigungen beschrieben (Kral, 1962). Über verschiedene weitere Begriffe setzte sich im Bereich der Forschung und der Klinik der Begriff MCI durch (Petersen, 2004; Petersen et al., 2014). Laut Madero und Mitarbeitern sind bei Eintreten der kognitiven Defizite zwei der folgenden Bereiche betroffen. Das Nachlassen der Erinnerung, im Wesentlichen bezogen auf das Kurzzeitgedächtnis, die exekutiven Funktionen, die Aufmerksamkeit, die motorischen Fähigkeiten oder die Sprache (Madero et al., 2008). Wesentlich dabei ist, dass die Patienten trotz Nachlassen der kognitiven Funktion in ihrem Alltag noch nicht beeinträchtigt sind (McKhann et al., 2011; Petersen, 2011).

Durch eine Beeinträchtigung unterschiedlicher Bereiche erfolgte nach einer Beschreibung von Petersen und Mitarbeitern eine weitere Unterteilung, nach der zwischen dem „amnestischen“ (aMCI) und „nicht-amnestischen MCI“ (naMCI) unterschieden wird. Beim aMCI ist die Gedächtnisfunktion und beim naMCI die Exekutive sowie weitere oben aufgeführte Bereiche beeinträchtigt. Die Erinnerung ist bei letzterer intakt (Petersen et al., 2014; Petersen, 2011).

Bisherige Prävalenzschätzungen für MCI sind aufgrund häufig unklarer Angaben und unterschiedlich gehandhabter diagnostischer Kriterien noch sehr ungenau und liegen verschiedenen Studien nach zwischen 6-12% (Sachdev et al., 2015) und 18,9% (Petersen et al., 2014). Dabei ergab eine Unterteilung bei Patienten zwischen 70-89 Jahren beim aMCI eine Schätzung von 11,1% und beim naMCI von 4,9% (Petersen et al., 2010). Sachdev und Mitarbeiter fassten verschiedene Studien zusammen und ermittelten beim aMCI eine Häufigkeit von 2% und beim naMCI von 3,9% (Sachdev et al., 2015).

Die Verläufe der Erkrankung zeigten sich nach den bisherigen Beobachtungen sehr unterschiedlich. Patienten mit kognitiven Einschränkungen und einem progressiven Verlauf entwickelten eine Demenz, andere haben ihre kognitiven Leistungen wieder auf ein altersentsprechendes Niveau gebracht (Petersen, 2011).

1.1.2 Alzheimer Demenz

Die AD wurde erstmalig 1907 durch die Entdeckung von Plaques und Fibrillen von Alois Alzheimer beschrieben (Amemori et al., 2015). Nach dem heutigen Stand wird sie dem Alter nach in eine „early-onset“ und „late-onset“ Alzheimer Demenz unterteilt, wovon die „early-onset“ Alzheimer Demenz in 1-6% der Fälle auftritt und Patienten zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr betrifft (Anand et al., 2014). Sie wird zum Teil autosomal dominant vererbt, wobei die betroffenen Gene das Amyloid Precursor Protein sowie Presenilin 1 und 2 sind (Amemori et al., 2015).

Die sporadisch auftretende „late-onset“ Alzheimer Demenz findet sich in 90% der Fälle und betrifft Patienten nach dem 60. Lebensjahr (Anand et al., 2014). Als Risikofaktoren für das Auftreten dieser Form ist das Apolipoprotein E (APOE) Gen (Amemori et al., 2015) sowie das steigende Alter, wie zu Beginn beschrieben, zu nennen.

Klinisch tritt die AD mit einer Abnahme der Gedächtnisleistung in Erscheinung, wobei vor allem das Kurzzeitgedächtnis betroffen ist (Amemori et al., 2015). Neben den klinischen Auffälligkeiten sind wesentliche pathologische Veränderungen der Nachweis von senilen Plaques, die durch extrazellulär verklumpendes Amloid β entstehen und sogenannte Neurofibrillen, die durch hyperphosphorylierte Tau Proteine zu intrazellulären Aggregaten werden (Amemori et al., 2015).

Wie von Bhat und Mitarbeitern beschrieben, erfolgt zur Diagnosestellung bei festgestellten kognitiven Defiziten zunächst ein Ausschluss anderer Ursachen. Bedingt durch den progressiven Verlauf der Erkrankung zeigen sich mit Zunahme eines Nervenzellverlustes weitere Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen. Betroffen sind der Bereich der Erinnerung in Form von Gedächtnisverlusten, der Sprache mit einer Aphasie (erworbene Störung der Sprache), das visuell-konstruktive Gedächtnis mit einer Agnosie (Störung des Erkennens) sowie motorische Leistungen in Form einer Apraxie (gestörte Ausführung einer zielgerichteten Bewegung). Im Verlauf wird die AD von einer leichten bis zu einer schweren Demenz in drei Schweregrade eingeteilt. Bei der leichten AD stehen Lern- und Gedächtnisleistungen im Fokus, bei der mittelschweren kommt es zu weiteren Beeinträchtigungen der Kognition und bei der schweren Demenz ist

der Patient nicht mehr in der Lage, sich selbstständig zu versorgen (Bhat et al., 2015). Die dabei über Jahre abnehmende Gedächtnis- und Lernleistung sollte mittels einer wiederholten standardisierten neuropsychologischen Testung oder einer detaillierten Anamnese dokumentiert sein (Falkai und Wittchen, 2015).

1.1.3 Vaskuläre neurokognitive Störung

Der Begriff der vaskulären neurokognitiven Störung hat sich aus dem Begriff vaskuläre Demenz (VAD) entwickelt. Unter einer VAD wurde ursprünglich die Diagnose Demenz mit einer einhergehenden zerebrovaskulären Erkrankung verstanden (Rockwood, 2002). Um kognitive Defizite ohne eine bereits eingetretene Demenz bei zusätzlich bestehenden zerebrovaskulären Erkrankungen mit zu erfassen, entstand der Überbegriff vaskuläre kognitive Störung (Rockwood, 2002). Darunter werden die vaskulären kognitiven Störungen ohne Demenz (VCIND=Vascular Cognitive Impairment No Dementia), die VAD und die gemischte Demenz einer Alzheimer Erkrankung und einer vaskulären Demenz (Mixed-Disease-Alzheimer-Erkrankung mit vaskulärer Demenz) erfasst (Hamann und Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2012). Das phänotypische Bild in Form von kognitiven Defiziten oder eventuell auftretenden körperlichen Begleiterscheinungen tritt dabei unabhängig von der Ursache je nach Ausmaß und Ort der Läsion im Gehirn in Erscheinung (Korczyński et al., 2012; Hamann und Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2012). Die Läsionen selbst sind von unterschiedlicher Morphologie und werden von verschiedenen Studien unterschiedlich eingeteilt. Einheitlich eingeteilt sind die singulären Infarkte, die auch als strategische Infarkte bezeichnet werden, sowie das Multiinfarktsyndrom, bei dem es gleichzeitig oder zeitlich versetzt zu auftretenden Hirninfarkten kommt (Hamann und Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2012; Korczyk et al., 2012). Lakunäre Infarkte, die zu subkortikalen Schäden und dadurch bedingt zu kognitiven Veränderungen führen können, werden teilweise dem Infarkt (Rockwood, 2002; Korczyk et al., 2012) oder auch den mikroangiopathischen Veränderungen (Hamann und Kommission Leitlinien der Deut-

schen Gesellschaft für Neurologie, 2012) zugeteilt. Weitere Läsionen, die durch Einblutungen, Gefäßveränderungen sowie Gefäßverschlüsse entstehen, werden den makro- und mikroangiopathischen Gefäßveränderungen (Korczyn et al., 2012) zugeordnet. Seltene Schädigungsformen, die sich nicht zuordnen lassen, werden zum Teil aufgelistet (Hamann und Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2012).

Die durch die Läsionen auftretenden Beeinträchtigungen zeigen dabei zum Teil reversible, teils progressive oder auch in ihrer Entwicklung still stehende Verläufe (Hamann und Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2012). Neben weiteren Symptomen zeigt sich bei kortikalen Läsionen häufig eine Aphasie und Apraxie (Korczyn et al., 2012) und bei subkortikalen Läsionen eine Verlangsamung sowie eine Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörung (Hamann und Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2012). Weiterhin sind Wesensänderungen möglich (Hamann und Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2012).

Die Diagnosestellung erfolgt durch die Erhebung der kognitiven Beeinträchtigung, einer bildlichen Darstellung der Hirngefäßerkrankung oder dem anamnestischen Nachweis eines Schlaganfalls in der Vorgeschichte sowie dem Ausschluss anderer Ursachen (Hamann und Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2012).

1.1.4 Gemischt neurodegenerativ-vaskuläre Demenz

Da sich die beschriebene VAD nicht immer klar von der AD unterscheiden lässt, gehen die Leitlinien der VAD, im Folgenden beschrieben, zusätzlich auf die sogenannte „mixed dementia“, eine gemischt neurodegenerativ-vaskuläre Demenz, ein. Die Trennung der beiden genannten Demenzformen ist teilweise erschwert, da Alzheimer typische Plaques und Neurofibrillen häufig bei älteren Patienten und vaskuläre Veränderungen zum Teil zusätzlich bei der AD zu finden sind. Treten die neuropathologischen Veränderungen gleichzeitig auf, wird die gemischt neurodegenerativ-vaskuläre Demenz diagnostiziert. Betroffen sind vor allem ältere Patienten, da die beschriebenen Veränderungen häufig mit dem

höheren Alter assoziiert sind. Die Symptome der Patienten treten in der Regel wie bei einer AD mit zusätzlich vaskulären Erkrankungen in Erscheinung (Hamann und Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2012). Mit Bezug auf verschiedene Autoren schließen Jellinger und Mitarbeiter sowie die Leitlinie der VAD, bedingt durch die beschriebenen Zusammenhänge der beiden Demenzformen, nicht aus, dass die AD ihren Ursprung in zerebrovaskulären Veränderungen hat (Hamann und Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2012; Jellinger und Attems, 2007).

1.1.5 Therapien der Demenzformen

Eine Heilung der bisher aufgeführten Demenzformen ist bis heute nicht möglich, wodurch die Schwerpunkte auf einer begleitend symptomatischen Therapie, einer Sekundärprävention und einem medikamentösen Ansatz, mit dem Ziel die Progression der Erkrankung aufzuhalten, liegen. Insbesondere beim MCI kann aufgrund der aktuellen Studienlage keine Empfehlung für eine medikamentöse oder nicht-pharmakologische Therapie ausgesprochen werden (Deuschl et al., 2016). Neben den oben bereits aufgeführten Therapien kann die medikamentöse Therapie der AD bei einer leichten bis mittelschweren Demenz mit einem Acetylcholinesterase-Hemmer (Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin) und bei einer moderaten bis schweren Demenz mit Memantin, einem nichtkompetitiven NMDA-Antagonisten (NMDA = N-Methyl-D-Aspartat) (Deuschl et al., 2016), also einem Gegenspieler am Glutamatrezeptor, erfolgen.

Bei der Therapie der VAD liegt der Schwerpunkt auf der Behandlung vaskulärer Risikofaktoren und der zu vaskulären Schädigungen führenden Grunderkrankung (Deuschl et al., 2016). Wesentlich ist dabei eine Optimierung des Blutdrucks mittels Antihypertensiva und eine medikamentöse Behandlung einer eventuell vorhandenen Emboliequelle (Hamann und Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2012). Bezüglich der Demenz kann medikamentös mit den bei der AD eingesetzten Acetylcholinesterase-Hemmern und dem Memantin ein Therapieversuch im Rahmen einer Off-label-Behandlung erwogen werden (Deuschl et al., 2016). Nicht medikamentös sind symptomorientiert

eine Neurorehabilitation zur Wiedererlangung von Funktionen und Eigenständigkeit sowie psychoedukative und soziotherapeutische Maßnahmen im Rahmen einer Betreuung in Erwägung zu ziehen (Hamann und Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2012).

Die Therapie der gemischt neurodegenerativ-vaskulären Demenz beruht zur Zeit noch auf Ansätzen und kann zunächst ebenfalls mit den bei der AD verwendeten Antidementiva (Acetylcholinesterase-Hemmer, Memantin) behandelt werden (Deuschl et al., 2016).

1.2 Dialysepflichtige Niereninsuffizienz und Komorbiditäten

Ein Alters- und Prävalenzanstieg wie bei der AD zeigt sich auch bei der chronischen Niereninsuffizienz. Die Prävalenz liegt dabei weltweit ab einem Alter von 64 Jahren zwischen 23,4%-35,8% (Zhang und Rothenbacher, 2008).

1.2.1 Einteilung und Ursache der Niereninsuffizienz

Die Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO), eine Initiative zur Verbesserung der Behandlung von Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz (Eknoyan et al., 2004), definiert die Niereninsuffizienz wie im Folgenden beschrieben: Eine chronische Niereninsuffizienz liegt vor, wenn es zu Einschränkungen in der Nierenfunktion oder strukturellen Schädigungen der Niere kommt. Diese müssen länger als drei Monate bestehen und Auswirkungen auf die Gesundheit haben. Für den Nachweis einer Niereninsuffizienz muss entweder ein Zeichen der Nierenschädigung bestehen oder die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) muss $<60\text{ml/min/1.73 m}^2$ liegen. Hinweise auf eine Nierenschädigung sind eine Albuminurie (Albuminexkretion $>30\text{mg/24h}$; Albumin-Kreatinin Quotient von $>30\text{mg/g}$ ($>3\text{mg/mmol}$)), Auffälligkeiten im Urinsediment, Elektrolytverschiebungen, die auf tubuläre Schäden zurückzuführen sind, histologisch gesicherte Schäden, Nachweis von Schäden durch ein bildgebendes Verfahren und/oder der Zustand nach einer Nierentransplantation. Weiterhin empfiehlt die KDIGO, die chronische Niereninsuffizienz nach Ursache, Minderung der GFR und der Stärke der Albuminurie einzuteilen (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work

Einleitung

Group, 2013). Die Einteilung nach der GFR wird in Tabelle 1 und die Stärke der Albuminurie in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 1: Einteilung der Schweregrade der Niereninsuffizienz nach GFR

Quelle: (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group, 2013)

*abhängig vom Erwachsenenalter; G1 und G2 erfüllen diese Kriterien nicht, solange kein Hinweis auf eine Nierenschädigung besteht

Gradeinteilung	GFR (ml/min/1.73 m ²)	Beschreibung der Nierenfunktion
G1	>90	Normal oder hoch
G2	60-89	Leichte Niereninsuffizienz*
G3a	45-59	Leicht bis moderate Niereninsuffizienz
G3b	30-44	Moderat bis schwere Niereninsuffizienz
G4	15-29	Schwere Niereninsuffizienz
G5	<15	Nierenversagen

Tabelle 2: Albuminurie Kategorien bei chronischer Niereninsuffizienz

Quelle: (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group, 2013)

AER: Albuminausscheidungsrate; ACR: Albumin-Kreatinin Quotient;

*Je nach Alter; ** Beinhaltet das nephrotische Syndrom (AER: >2200mg/24h; ACR: >2220 mg/g; >220mg/mmol)

Kategorie	AER	ACR (mg/mmol)	ACR (mg/g)	Beschreibung
A1	<30	<3	<30	Normal bis leicht angestiegen
A2	30-300	3-30	30-300	Moderater Anstieg*
A3	>300	>30	>300	Schwerer Anstieg**

Die Einteilung der Ursache beruht hauptsächlich darauf, ob es sich um eine systemische Erkrankung mit Nierenbeteiligung handelt und welche pathologisch– anatomischen Schäden an der Niere vermutet oder histologisch gesichert wurden (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group, 2013). Um die Häufigkeit der Ursachen zu erfassen, wurden Daten von 63.794 Patienten (Stichtag 31.12.2006) für die Betrachtung der Diagnoseverteilung ausgewertet und im Jahresbericht der Geschäftsstelle QuaSi–Niere gGmbH (Frei und Schober-Halstenberg, 2008), einer gemeinnützigen Gesellschaft, die 1994 als Projekt zur Qualitätssicherung begann (Bundesverband Niere e.V., 2014), veröffentlicht. Dem Bericht nach ist der Diabetes mellitus mit 28%, aufgeteilt in Diabetes mellitus Typ 1 mit 4% und Diabetes mellitus Typ 2 mit 24%, die häufigste Ursache für eine Niereninsuffizienz. Es folgt die Glomerulonephritis mit 19%, die interstielle Nephritis mit 12% und die vaskuläre Nephropathie mit 17%. Eine unbekannte Genese liegt bei 10%

vor. Zystennieren sind zu 7%, eine Systemerkrankung zu 3%, verschiedene Ursachen zu 4% und hereditär/kongenitale Erkrankungen zu 1% die Ursache (Frei und Schober-Halstenberg, 2008).

1.2.2 Urämie

Bei der in Kapitel 1.2.1 beschriebenen Niereninsuffizienz kommt es bei einer Zunahme des Funktionsverlustes zu einer Anhäufung von Stoffwechselprodukten im Körper. Meyer und Mitarbeiter fassen verschiedene Studien zusammen, in denen Patienten bereits bei einer Niereninsuffizienz Grad 3a von Symptomen berichten (Meyer und Hostetter, 2007). Geberth und Nowack beschreiben das urämische Syndrom wie folgt: Durch den Verlust der exkretorischen und endokrinen Funktion der Niere kommt es zu einer Anhäufung harnpflichtiger toxischer Stoffwechselprodukte, Entgleisungen des Elektrolyt-, Wasser- und Säure-Basen-Haushaltes und zu einer verminderten Synthese von Erythropoetin und 1,25-(OH)₂- Vitamin D₃, was wiederum zu einer renalen Anämie und renalen Osteopathie führen kann. Die von Geberth und Nowack aufgeführten Symptome sind Appetitlosigkeit, Konzentrationsschwäche, Juckreiz, gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen, ein erhöhter Blutdruck, ein schmutzig-braunes Hautkolorit sowie Lid- und Unterschenkelödeme. Weitere aufgeführte Symptome sind unter anderem Müdigkeit und das Nachlassen der geistigen Leistungsfähigkeit sowie eine Thrombozytendysfunktion (Geberth und Nowack, 2014).

1.2.3 Nierenersatztherapie

Bei einer Niereninsuffizienz Grad 5, wie in Kapitel 1.2.1 beschrieben, ist eine konservative Therapie ohne Nierenersatztherapie (Dialyse oder Transplantation) nicht mehr möglich und wird demnach nicht empfohlen. Die in dem Stadium eingesetzte Nierenersatztherapie dient, wie von Meyer und Mitarbeitern beschrieben, dem Überleben der Patienten und schafft eine Linderung der in Kapitel 1.2.2 beschriebenen Symptome. Der Funktionsverlust der Nieren selbst kann am besten durch eine Transplantation wiederhergestellt werden (Meyer und Hostetter, 2007). Ist diese nicht möglich, kann eine Peritoneal- (PD) oder Hämodialyse

(HD) durchgeführt werden. Im Folgenden soll das Verfahren der HD genauer erläutert werden.

Das Nierenersatzverfahren der HD wird, wie von Nowack und Mitarbeitern beschrieben, 3-mal pro Woche für 4-5 Stunden in einem Dialysezentrum oder wenn möglich und gewünscht zu Hause durchgeführt. Dabei handelt es sich um einen extrakorporalen Prozess, bei dem das Blut des Patienten über einen Gefäßzugang entnommen, mittels einer Pumpe über die Dialysemaschine zum Dialysator und nach der Reinigung wieder zum Patienten zurückgeführt wird. Der extrakorporale Prozess macht dabei eine Antikoagulation erforderlich, damit das Blut im System nicht gerinnt (Nowack et al., 2009).

Als Gefäßzugang dient in der Regel eine native arterio-venöse Fistel, auch Brescia-Cimono-Fistel (Brescia et al., 1966) genannt. Diese, in der Regel am Unterarm hergestellte Verbindung zwischen Arterie und Vene, ermöglicht einen großen Blutfluss und eine hohe Belastbarkeit (Nowack et al., 2009).

Für die HD wird ein Kapillar- oder Hohlfaserdialysator genutzt, bei dem das Blut durch parallel angeordnete Hohlfasern, sogenannte Kapillaren strömt. Der die Kapillaren umgebende Raum dient als Raum für das Dialysat, eine wässrige Lösung die mit Elektrolyten, Puffern und Glukose versetzt ist (Nowack et al., 2009). Die beiden Räume werden durch eine semipermeable Membran getrennt. Der Dialysatfluss sollte dabei 2-3-mal so hoch wie der Blutfluss sein (Nowack et al., 2009).

Die toxischen Stoffwechselprodukte passieren im Dialysator eine semipermeable Membran und werden über das Dialysat abtransportiert. Der Übertritt über die Membran erfolgt bei der klassischen HD mittels Diffusion, d.h. die gelösten Stoffe wandern anhand eines Konzentrationsgefälles vom Ort der höheren zum Ort der niedrigeren Konzentration. Eine weitere Möglichkeit ist die Hämofiltration, bei der die gelösten Stoffe mit einem Flüssigkeitsstrom, der wiederum durch einen hydrostatischen Druck entsteht, mitgerissen werden. Die Hämodiafiltration kombiniert die Diffusion und die Konvektion (Nowack et al., 2009).

Zusätzlich zur Entfernung toxischer Stoffe erfolgt mittels Ultrafiltration ein Entzug von überschüssigem Körperwasser. Dabei strömt Wasser bedingt

durch ein zwischen Blut- und Dialysatseite bestehendes hydrostatisches Druckgefälle je nach Durchlässigkeit der Membran zur Dialysatseite (Nowack et al., 2009).

Die Qualität einer Dialysetherapie wird wie von Nowack und Mitarbeitern beschrieben unter anderem anhand von klinischen Parametern, wie z.B. einer Verbesserung von Urämiesymptomen beurteilt. Die Dosierung und Effektivität der Dialyse erfolgt über eine laborchemische Harnstoffbestimmung, wobei Harnstoff selbst kein Urämietoxin, jedoch ein guter Vergleichsparameter ist. Anhand der Harnstoffreduktionsrate (URR) wird nach einer prä- und postdialytischen Harnstoffbestimmung die Reduktion des Harnstoffes durch die Dialyse berechnet. Zur genauen Bestimmung der Qualität einer Dialyse wird die Harnstoff-Clearance des Patienten mittels des dimensionslosen Quotienten Kt/V (Harnstoff Clearance des Dialysators (K [ml/min]), Behandlungszeit (t [min]), Verteilungsvolumen von Harnstoff (V [ml])) bestimmt. Dieser sollte bei einer adäquaten Dialyse $>1,2$ liegen. Die Clearance beschreibt, in welchem Zeitraum eine bestimmte Blutmenge von einem Stoff befreit wurde und kann über den Blutfluss bis zu einer gewissen Grenze gesteigert werden. Die Effektivität einer Dialyse lässt sich demnach über den Blutfluss sowie vor allem aber die Behandlungszeit steigern (Nowack et al., 2009).

1.2.4 Prävalenz und Inzidenz der Nierenersatzverfahren in Deutschland

Die Prävalenz von Patienten in Deutschland (Stichtag 31.12.2006), die mit einem Dialyseverfahren versorgt wurden, betrug dem Bericht der QuaSi-Niere gGmbH nach 66.508 (808 Dialysepatienten pro Million Einwohner). Zusätzlich zu den 25.210 Patienten, die sich in der Nachsorge nach einer Nierentransplantation befanden, haben insgesamt 91.718 Patienten zu dem Zeitpunkt eine chronische Nierenersatztherapie erhalten (Frei und Schober-Halstenberg, 2008). Die Inzidenz, d.h. die Anzahl der Patienten, die im Jahre 2006 erstmalig ein Verfahren der chronischen Nierenersatztherapie bekommen haben, betrug dabei 17.548. Die Neuerkrankungsrate lag damit bei 213 pro Million Einwohner. Darunter sind Patienten mit einer Hämo- und Peritonealdialyse sowie Patienten, die eine präemptive Nierenersatztransplantation, d.h. eine Nierentransplan-

tation ohne vorher eine Dialysetherapie erhalten zu haben, erfasst (Frei und Schober-Halstenberg, 2008). Dem Bericht nach zeigt sich in den Jahren von 1997-2006 ein durchschnittlicher Zuwachs der Prävalenz von Patienten, die ein Nierenersatzverfahren erhalten, um jährlich 4,4% und ein Anstieg der Inzidenz von 5,1%. Der Altersmedian der Inzidenz ist in dem Zeitraum von 63 auf 70 Jahre angestiegen (Frei und Schober-Halstenberg, 2008).

Die HD ist mit 95,2% (63.307 Patienten) das am häufigsten verwendete Verfahren. Bei der Wahl des Nierenersatzverfahrens bei Erstbeginn haben 16.241 Patienten (92,6%) die HD und 1.067 Patienten (5,8%) die PD als Behandlungsmethode gewählt (Frei und Schober-Halstenberg, 2008). Dabei ist bei Behandlungsbeginn ein höheres Alter der Patienten und ein überwiegender Anteil an Männern zu verzeichnen (Frei und Schober-Halstenberg, 2008).

1.2.5 Komorbiditäten dialysepflichtiger Patienten

Neben den in Kapitel 1.2.1 beschriebenen Ursachen für eine Niereninsuffizienz werden bei dialysepflichtigen Patienten bestimmte Komorbiditäten besonders häufig beobachtet. Die Häufigkeit des Auftretens wurde auf internationaler Ebene mittels einer Querschnittstudie genannt DOPPS 2012 (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) erhoben. Betrachtet man die für Deutschland erhobenen Daten aus dem Jahre 2011, sind kardiovaskuläre Erkrankungen mit der arteriellen Hypertonie (96%) und die koronare Herzkrankheit (49%) die häufigsten Nebenerkrankungen. Ebenfalls häufig auftretend ist der Diabetes mellitus (46%) und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (33%). Weitere erfasste Nebenerkrankungen sind unter anderem die zerebrovaskulären Erkrankungen (21%), neurologische Erkrankungen (17%) und Tumorerkrankungen (16%) (2012 Annual Report of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study).

Die Diagnose Demenz liegt bei Hämodialysepatienten nach der Auswertung kassenärztlicher Daten im Jahr 2014 bei 1,09% (Potthoff et al., 2014). Im Vergleich dazu wurde die Prävalenz kognitiver Defizite von Murray und Mitarbeitern auf 73% ohne MCI und 87% mit MCI geschätzt

(Murray et al., 2006). Mit 30-60% liegt die geschätzte Prävalenz verschiedener Studien nach ebenfalls weit über der Prävalenz der erfassten Diagnose Demenz (Madero et al., 2008; Bugnicourt et al., 2013).

1.3 Kognitive Defizite dialysepflichtiger Patienten

Die Ursache der hohen Prävalenz an kognitiven Defiziten (s. Kapitel 1.2.5) bei dialysepflichtigen Patienten ist bisher noch unklar. Bereits festgestellt wurde, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion im Zusammenhang mit kognitiven Defiziten steht (Elias et al., 2013; Kurella et al., 2004; Kalaitzidis et al., 2013) und demnach als eigenständiger Risikofaktor gewertet werden kann. Weiterhin wurde eine hohe Anzahl an Komorbiditäten mit einer schlechten kognitiven Leistung in Zusammenhang gebracht (Tiffin-Richards et al., 2014). Ebenfalls konnte durch Lux und Mitarbeiter ein Einfluss der Dialyse selbst auf erinnerungsrelevante Gehirnareale festgestellt werden. Sie stellten mittels einer funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) Untersuchung eine erhöhte Aktivität der Hippocampus Region bilateral, also in beiden Gehirnhälften, nach der Dialyse fest (Lux et al., 2010).

Daneben scheinen die einzelnen Nebenerkrankungen an sich in der Diskussion ursächlich für kognitive Defizite zu sein. Die arterielle Hypertonie, die als häufigste Nebenerkrankung von dialysepflichtigen Patienten auftritt, konnte, wie von Gorelick und Mitarbeitern zusammengefasst, mit dem Auftreten von zerebrovaskulären Erkrankungen in Zusammenhang gebracht werden. Dazu gehören z.B. vaskuläre Mikroinfarkte, wie auch in Kapitel 1.1.3 beschrieben, die neben anderen zerebrovaskulären Erkrankungen zu kognitiven Defiziten führen können. Ein Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und erhöhten Blutdruckwerten konnte in einigen, jedoch nicht in allen Studien bestätigt werden. Ein erhöhtes Risiko wurde dagegen bei erniedrigten diastolischen Blutdruckwerten gesehen (Gorelick et al., 2012). Neben der arteriellen Hypertonie werden die Niereninsuffizienz sowie die Durchführung der Dialyse an sich als Risikofaktoren für das Auftreten eines Schlaganfalls gewertet (Arnold et al., 2016), welcher ursächlich für kognitive Defizite sein kann.

Ein Zusammenhang bezüglich der kognitiven Defizite bei dialysepflichtigen Patienten konnte ebenfalls beim Diabetes mellitus festgestellt werden. Dabei war der Diabetes mellitus bei dialysepflichtigen Patienten mit schlechteren kognitiven Leistungen im Bereich der exekutiven Funktion (s. Kapitel 1.3.2) assoziiert (Sarnak et al., 2013). Weitere Zusammenhänge konnten bei einem erhöhten Langzeitblutzuckerwert ($>6.5\%$), genannt HbA_{1c}, festgestellt werden. Dieser hat unabhängig vom Alter einen prädiktiven Einfluss auf die globale kognitive Leistung von Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz (Seidel et al., 2014). Zudem scheint ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Diabetes mellitus und der Diagnose einer Demenz zu bestehen (Kurella et al., 2006).

1.3.1 Diagnostik kognitiver Defizite bei dialysepflichtigen Patienten

Die in Kapitel 1.2.5 beschriebene hohe Prävalenz an kognitiven Defiziten bei dialysepflichtigen Patienten macht ein rechtzeitiges Erkennen und Erfassen der Defizite erforderlich. Aufgrund der häufigen Anwesenheit von dialysepflichtigen Patienten im Dialysezentrum, wie oben beschrieben, würden dort durchgeführte neuropsychologische Testungen zur Erfassung kognitiver Defizite zu einer Entlastung der Patienten führen. Der optimale Zeitpunkt einer neuropsychologischen Testung ist dabei in der Literatur (s. Kapitel 1.3.3) umstritten.

1.3.2 Neuropsychologische Testungen

Mittels einer neuropsychologischen Testung können kognitive Störungen ermittelt und je nach Beeinträchtigung einer Demenzform zugeordnet werden. Dabei werden im Rahmen der Testung unterschiedliche Gedächtnisformen untersucht. Zu den Gedächtnisformen gehören, wie in den Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie beschrieben, eingeteilt nach Zeitaspekten das Kurzzeit-, Arbeits-, Langzeit-, Neu-, Alt- sowie das prospektive Gedächtnis (Thöne-Otto und Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2012). Die für die Studie relevanten Gedächtnisformen sind das Kurzzeitgedächtnis, welches dem Halten von Informationen für Sekunden bis wenige Minuten dient, das Langzeitgedächtnis mit einer theoretisch unbegrenzten Kapazität, welches Informationen umfasst, die nach einem Zeitintervall weiter abrufbar

sind und das Arbeitsgedächtnis, welches Informationen mental manipulieren und gegenüber Störinformationen abschirmen kann (Thöne-Otto und Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2012). Zum Arbeitsgedächtnis wird auch die „zentrale Exekutive“ gezählt (Thöne-Otto und Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2012). Die exekutive Funktion beschreibt höhere kognitive Leistungen, die übergeordnet mehrere Prozesse steuert und bei der Zielerarbeitung sowie bei Erreichen eines Zieles mitbeteiligt ist (Müller und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2011).

Verschiedene Aufmerksamkeits-, Gedächtnis- und Exekutivfunktionsleistungen werden beim prospektiven Gedächtnis benötigt, welches dazu befähigt, Aufgaben, Termine und Erledigungen sowie bestimmte Ereignisse in der Zukunft zu erinnern und auszuführen (Thöne-Otto und Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2012). Für eine neuropsychologische Testung gibt es eine Vielzahl an verschiedenen Testinstrumenten. Ein dabei häufig verwendeter Test zum Ausschluss einer Demenz ist der Test „Mini-Mental State Examination“ (Folstein et al., 1983), auch MMSE genannt. Als Screeningmethode für die Erfassung von leichten bis mittelschweren Gedächtnisstörungen ist dieser den Leitlinien nach nicht ausreichend. Diesbezüglich wird auf den MoCA-Test (Montreal Cognitive Assessment) verwiesen (Thöne-Otto und Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2012; Nasreddine et al., 2005).

Ein Vergleich der kognitiven Leistung von dialysepflichtigen Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe wurde mittels des MoCA im direkten Vergleich mit dem MMSE und einer neuropsychologischen Testung von Tiffin-Richards und Mitarbeitern durchgeführt. Der MoCA erwies sich als gutes Screeninginstrument für leichte bis zum Teil sogar schwere Gedächtnisstörungen mit einer Sensitivität von 76,7% und Spezifität von 78,6% (Tiffin-Richards et al., 2014).

Nach Feststellung kognitiver Defizite erfolgt eine weitere Abklärung, wobei den Leitlinien nach die Bereiche Orientierung sowie das Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis als Basisdiagnostik und je nach Krankheitsbild weite-

re kognitive Defizite wie z.B. die Exekutivfunktion, Aufmerksamkeit oder Sprache untersucht werden (Thöne-Otto und Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2012). Für diese Untersuchung können aus der Vielzahl an bisher entwickelten Testinstrumenten verschiedene zusammengestellt werden. Diese Möglichkeit wurde bereits in Studien, die dialysepflichtige Patienten untersucht haben, genutzt (Schneider et al., 2015; Murray et al., 2006; Sarnak et al., 2013). Für eine Durchführung von Testwiederholungen im Rahmen einer Verlaufsbeobachtung oder für einen Vergleich kognitiver Leistungen sind mittlerweile alternative Versionen eines Testes vorhanden. Somit können Lerneffekte, wie bereits in Studien ohne alternative Versionen festgestellt (Drew et al., 2013; Schneider et al., 2015), vermieden werden. Eine vorgefertigte Zusammenstellung verschiedener Untertests findet sich in sogenannten Testbatterien. In der hier vorgestellten Studie wurde die Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) verwendet, da diese unterschiedliche Versionen für Testwiederholungen mit sich bringt und sensitiv für kognitive Defizite ist (Randolph et al., 1998).

1.3.3 Kognitive Leistung zu unterschiedlichen Zeitpunkten

Der Zeitpunkt einer neuropsychologischen Testung ist, wie bereits unter Punkt 1.3.1 beschrieben, bei dialysepflichtigen Patienten umstritten. Bisherige Studien halten unterschiedliche Zeitpunkte für geeignet, weisen jedoch häufig ein kleines Patientenkollektiv auf, vergleichen unterschiedliche Testzeitpunkte miteinander und nutzen unterschiedliche Testbatterien, wodurch ein einheitlicher Vergleich erschwert ist.

Murray und Mitarbeiter testeten Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz zu vier verschiedenen Zeitpunkten und konnten nachweisen, dass das Patientenkollektiv während der Dialyse kognitiv signifikant schlechter war als eine Stunde vor Dialyse sowie am dialysefreien Tag. Die Testung während der Dialyse wurde 45-90 Minuten nach Beginn der Dialyse durchgeführt. Laut dieser Studie sollten pflegerische und ärztliche Gespräche bezüglich der Medikation, der Diät und alltäglichen Gesundheitsproblemen nicht während der Dialyse durchgeführt werden (Murray et al., 2007). Drew und Mitarbeiter beschreiben dagegen, dass

eine neuropsychologische Testung und ein Patientengespräch durchaus direkt nach Beginn der Dialyse durchgeführt werden könnten, da ein Vergleich der Testzeitpunkte eine Stunde vor Dialyse zu der ersten Stunde während der Dialyse keinen Unterschied erbrachte (Drew et al., 2013). Griva und Mitarbeiter sowie Schneider und Mitarbeiter wählten ein ähnliches Studiendesign. Beide Studien testeten die Patienten kurz vor Beginn der Dialyse und am dialysefreien Tag mit jeweils unterschiedlichen Zeitabständen. Griva und Mitarbeiter testeten 24 Stunden, Schneider und Mitarbeiter 19 Stunden nach der Dialyse. In beiden Studien konnte eine Verbesserung der kognitiven Leistung vor allem im Bereich der Aufmerksamkeit gefunden werden (Griva et al., 2003; Schneider et al., 2015). Lux und Mitarbeiter untersuchten ein relativ gesundes und junges Patientenkollektiv mit einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz morgens vor der Dialyse sowie am dialysefreien Tag und fanden bezüglich der kognitiven Leistung eine Verbesserung, die größtenteils auf einen Lerneffekt zurückzuführen war (Lux et al., 2010). Die Betrachtung des Zeitraumes zwischen zwei Dialyseeinheiten mit einem zweitägigen Pausenintervall mit einer Testung eine Stunde, 24 Stunden und 67 Stunden nach Durchführung der HD hat dagegen gezeigt, dass die Patienten sich kognitiv verschlechtern (Williams et al., 2004).

1.4 Fragestellung

Die in Kapitel 1.3 genannten Risikofaktoren sowie die in Kapitel 1.2.5 aufgezeigte hohe Prävalenz kognitiver Defizite geben Anlass zu einer regelmäßigen Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit dialysepflichtiger Patienten. Diese ist von Relevanz, da ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Abbruchrate einer Dialysebehandlung bei an Demenz Erkrankten sowie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko festgestellt werden konnte (Kurella et al., 2006). Weiterhin hat der durch die kognitive Beeinträchtigung erhöhte Betreuungsaufwand einen therapielevanten und damit auch personellen Einfluss (Sehgal et al., 1997). Dieser beruht vor allem darauf, dass die Patienten häufig dem komplexen Diät- und Medikationsplan nicht mehr folgen können.

Bisherigen Studien nach (s. Kapitel 1.3.3) scheint eine Testung während der Dialyse zu Beginn möglich, die kognitive Leistung scheint sich überwiegend jedoch zum dialysefreien Tag hin zu verbessern. Diese Ergebnisse gaben Anlass zu weiterer Forschung, mit der Fragestellung, zu welchem Zeitpunkt während der Dialyse getestet werden kann, im Vergleich zum bisher beschriebenen Goldstandard, dem dialysefreien Tag.

2 Methoden

2.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Die Studienteilnehmer für diese Studie wurden in drei Dialysezentren in Mittelhessen rekrutiert. Die Auswahl erfolgte dabei zufällig. Vor Beginn der Rekrutierung gaben die Zentrumsleiter ihr Einverständnis zu der Durchführung der Testungen in den jeweiligen Zentren.

Es fanden sich insgesamt 31 Patienten, die zu einer Teilnahme bereit waren. Diese mussten fließend deutsch sprechen, mindestens 18 Jahre alt und bereits sechs Monate an der Dialyse sein. Patienten, die einen gesetzlichen Betreuer hatten, wurden von vornherein ausgeschlossen. Die Rekrutierung erfolgte während der Dialyse. Patienten, die sich zu einer Teilnahme bereit erklärten, erhielten ein Informationsblatt mit Informationen über die Studie und deren Ablauf.

Im Rahmen des Aufklärungsgesprächs wurden die Patienten daraufhingewiesen, dass sie am dialysefreien Tag unter eigenständiger Organisation in das Dialysezentrum kommen müssen.

Vor Durchführung der neuropsychologischen Testung erfolgte unter Rücksprache mit den Dialysezentren und den Patienten die Festlegung der Termine für die jeweilige Testung. Dabei wurde vor allem der Termin für die Testung am dialysefreien Tag bezüglich Uhrzeit und Treffpunkt genauestens besprochen.

2.2 Datenerhebungsbogen

Im Rahmen der Studie wurde die kognitive Leistungsfähigkeit mittels einer neuropsychologischen Testbatterie erhoben. Für eine klinische Einschätzung der Patienten wurden mittels eines Datenerhebungsbogens zusätzlich verschiedene Parameter erfasst. Dazu zählten das Geschlecht, das Alter, die Schul- und Berufsausbildung, das Konsumverhalten, die Grunderkrankung, die ursächlich für die Dialysepflichtigkeit ist, und Standarddialyseparameter. Zu den Standarddialyseparametern zählen Kt/V, die Dauer der Dialyse pro Tag sowie der Dialyserhythmus. Weiterhin wurden Laborparameter wie Hämoglobin (Hb), Calcium (Ca),

Phosphat (Phos), Hydrogencarbonat (Bicarbonat = HCO_3^-) und Albumin sowie Blutdruckwerte, die aktuelle Medikation und kardiovaskuläre Vorerkrankungen erfasst.

2.3 Untersuchungsinstrumente

2.3.1 Repeatable Battery of the Assessment of Neuropsychological Status

Für eine vergleichbare Erhebung der kognitiven Leistungsfähigkeit zu drei unterschiedlichen Testzeitpunkten wurde die Repeatable Battery of the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) genutzt. Es sollte ein neuropsychologisches Messinstrument genutzt werden, das gesunde Probanden ohne kognitive Beeinträchtigung ausreichend fordert, kognitiv beeinträchtigte Probanden jedoch nicht überfordert und diese ausreichend klassifiziert (Randolph et al., 1998; Duff et al., 2008).

Das entspricht dem Hauptziel von Randolph und Mitarbeitern, die bei der Entwicklung der RBANS ein Messinstrument entwickeln wollten, mit dem eine Demenz bei Älteren erkannt und charakterisiert werden kann. Daneben wurde erreicht, dass die Testung nicht länger als 30 min andauert und der Schwierigkeitsgrad für gesunde und an Demenz erkrankte Personen angemessen ist. Weiterhin deckt er typisch beeinträchtigte kognitive Funktionen ab und liefert alternative Formen für eine Testwiederholung um einen Lerneffekt zu vermeiden (Randolph et al., 1998). Einen Überblick über den Test zeigt Tabelle 3:

Tabelle 3: Fünf Indices des Messinstruments RBANS mit den jeweiligen Untertests

Index	Untertest
Kurzzeitgedächtnis	Liste lernen
	Wiedergeben einer Geschichte aus der Erinnerung
Visuell-räumliches Gedächtnis	Nachzeichnen von Figuren
	Anordnen von Linien
Sprache	Bilder benennen
	Semantische Flüssigkeit
Aufmerksamkeit	Zahlengedächtnis
	Kodieren
Langzeitgedächtnis	Liste erinnern
	Liste wiedererkennen
	Geschichte erinnern
	Figur erinnern

Die Entwicklung und der Testablauf werden von Randolph und Mitarbeitern im Rahmen einer vorläufigen klinischen Studie wie folgt beschrieben: Die RBANS besteht aus insgesamt fünf Indices. Der erste Index beschreibt das „Kurzzeitgedächtnis“ gebildet aus „Listen lernen“ und „Wiedergeben einer Geschichte aus der Erinnerung“. Zunächst müssen die Patienten zehn Wörter wiedergeben, die ihnen vorgelesen werden. Dieser Ablauf wird insgesamt vier Mal durchgeführt. Bei dem zweiten Untertest wird eine Geschichte mit insgesamt zwölf inhaltlichen Punkten vorgelesen, welche direkt wiedergegeben werden soll. Dieser Test wird einmal wiederholt.

Der zweite Index gibt das „visuell räumliche Gedächtnis“ wieder und wird aus den Untertests „Nachzeichnen von Figuren“ und „Anordnen von Linien“ gebildet. Zunächst müssen die Patienten eine ihnen präsentierte Figur nachzeichnen, die nach Genauigkeit und der Platzierung einzelner Elemente bewertet wird. Bei dem zweiten Untertest sind auf zehn verschiedenen Blättern jeweils zwei Abbildungen untereinander zu sehen. Bei der oberen Abbildung handelt es sich um insgesamt 13 einzelne nummerierte Linien, die strahlenförmig auf 180° angeordnet sind. Die Abbildung darunter wechselt und besteht jeweils aus zwei der oberen Linien. Diese sind nicht beschriftet und müssen den jeweils passenden oberen Linien zugeordnet werden.

Der dritte Index „Sprache“ setzt sich aus „Bilder benennen“ und „semantische Flüssigkeit“ zusammen. Die Patienten bekommen bei „Bilder benennen“ zehn Bilder gezeigt und müssen diese richtig benennen. Bei der „semantischen Flüssigkeit“ wird eine Kategorie vorgegeben und der Patient muss innerhalb von 60 Sekunden alle ihm dazu einfallenden Begriffe nennen.

Der vierte Index „Aufmerksamkeit“ wird aus den Untertests „Zahlengedächtnis“ und „Kodieren“ gebildet. Beim „Zahlengedächtnis“ müssen die Patienten Zahlenreihen wiederholen, die von zwei bis zu neun Zahlen hintereinander immer länger werden. Beim „Kodieren“ sind neun verschiedenen Figuren jeweils Nummern zugeordnet. Darunter befindet sich eine ungeordnete Aufreihung der Figuren, die von den Patienten innerhalb von 90 Sekunden mit der passenden Zahl versehen werden müs-

sen. Die Anzahl an Figuren, die zugeordnet werden konnte, ergibt die Punktzahl.

Der letzte der fünf Indices beschreibt das „Langzeitgedächtnis“ zusammengesetzt aus „Liste erinnern“, „Liste wiedererkennen“, „Geschichte erinnern“ und „Figur erinnern“. Bei drei der vier Untertests müssen die Liste, die Geschichte und die Figur aus den jeweiligen ersten Indices frei wiedergegeben werden. Bei dem Untertest „Liste wiedererkennen“ beantworten die Patienten die Frage mit „ja“ oder „nein“, ob der ihnen vortragene Begriff in der Liste „Listen lernen“ vorkam oder nicht (Randolph et al., 1998).

Jeder Untertest ergibt eine Punktzahl, auch als Rohwert bezeichnet. Dieser wird in einen altersadjustierten Indexwert umgewandelt. Das erfolgt mittels einer Tabelle. Die Tabellen sind den verschiedenen Altersklassen angepasst. Sie erstrecken sich von 20 bis 89 Jahre und sind auf jeweils ein Jahrzehnt aufgeteilt. Bsp.: 20-29, 30-39, etc. Die erfassten Indexwerte werden summiert und ergeben einen sogenannten Total Scale.

Für den deutschsprachigen Raum gibt es von der RBANS vier verschiedene Versionen (A, B, C und D). Für die drei unterschiedlichen Testzeitpunkte, die in diesem Fall miteinander verglichen werden sollten, war es von Bedeutung, dass ein Lerneffekt vermieden wird. Die RBANS war, bedingt durch ihre standardisierten Vorgaben, ihre Kürze und die Option der Testwiederholung, ein gutes Testinstrument. In vorherigen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Durchführung ohne Lerneffekt bei unterschiedlichen Testabständen möglich ist (Gold et al., 1999; Wilk et al., 2002; Duff et al., 2005).

2.3.2 Geriatric Depression Scale

Ein Symptom einer Depression ist das Nachlassen der Konzentrationsfähigkeit (Falkai und Wittchen, 2015). Darüberhinaus konnte gezeigt werden, *„daß neuropsychologische Beeinträchtigungen bei depressiven Störungen nicht auf Gedächtnisdefizite beschränkt sind.“* (Beblo und Herrmann, 2000, S. 3).

Aus diesem Grund war es erforderlich, eine Depression als möglichen Einflussfaktor zu erfassen und im Falle eines Einflusses statistisch nach-

zuweisen. Die Erhebung erfolgte mittels eines Screeningtests, genannt Geriatric Depression Scale (GDS), welcher im Rahmen der Studie einmalig im Anschluss an eine der jeweiligen Testungen durchgeführt wurde.

Die GDS wurde speziell für ein älteres Patientenkontinuum entwickelt, mit weniger somatischen und mehr psychologischen Schwerpunkten einer Depression sowie einfach zu beantwortenden Fragen (Yesavage et al., 1982). Die GDS wurde auf 15 Fragen reduziert. Die kürzere Version erwies sich in Bezug auf Reliabilität und Validität gleichwertig gegenüber der längeren Version. Darüberhinaus ist er bei Patienten mit einer leichten und moderaten Demenz anwendbar (Yesavage und Sheikh, 1986). Die 15 Fragen werden mit „ja“ oder „nein“ beantwortet. Je nach Antwort wird ein Punkt vergeben. Die Summe der Punktzahl gibt an, ob der Patient keine, eine leichte bis mäßige oder eine schwere Depression haben könnte. Die GDS wurde bereits in anderen Studien bei Dialysepatienten getestet und erwies sich mit einem Punktwert von 5 als cutoff mit einer Sensitivität von 63% und Spezifität von 82% als mögliches Screeninginstrument um eine Depression zu erkennen (Balogun et al., 2011).

2.3.3 Erhebung der Konzentration und Geräuschkulisse

Die an der Studie teilnehmenden Patienten wurden häufig in größeren Räumen mit störenden Geräuschen dialysiert. Darüberhinaus befanden sich manche der Studienteilnehmer im gleichen Raum. Um auszuschließen, dass das Umfeld als störend empfunden wird, wurde im Anschluss an jede der drei Testungen ein Fragebogen mit jeweils vier Fragen benutzt. Dieser Fragebogen wurde von der nephrologischen Abteilung der Universität Marburg selbstständig erstellt.

Die erste Frage: „Gefühl der Beeinträchtigung“ sollte mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden. Die zweite Frage: „Angabe der subjektiv empfundenen Konzentrationsstärke“ wurde auf einer Skala von 1-10 eingeschätzt, wobei 1 „ich kann mich gar nicht konzentrieren“ und 10 „volle Konzentration“ bedeuteten. Die dritte Frage: „Einschätzung der Lautstärke“ wurde vom Untersucher auf einer Skala von 1-6 beurteilt. 1 bedeutet gering und 6 hohe Lautstärke. Da es nur einen Untersucher gab, kann man hier von

vergleichbaren Werten ausgehen. Die vierte Frage wurde ebenfalls vom Untersucher beantwortet. Hier wurde vermerkt, ob der Patient die Möglichkeit hatte, beim Nachbarpatienten oder dem Untersucher abzugucken.

2.4 Durchführung der Studie

2.4.1 Zuteilung der RBANS Version zum Testzeitpunkt

Um die Testzeitpunkte miteinander vergleichen zu können, wurden die Versionen des RBANS, wie in Tabelle 4 beschrieben, den Testzeitpunkten zugeteilt.

Tabelle 4: Zuteilung der jeweiligen Testversion A,B oder C zum Testzeitpunkt T1-T3

Testzeitpunkt	Version
1 (1-2h Dialyse)	Version A
2 (3-4h Dialyse)	Version B
3 (dialysefreier Tag)	Version C

2.4.2 Randomisierung der Testreihenfolge

Im Rahmen von klinischen Untersuchungsreihen, in denen eine bestimmte Testung zu verschiedenen Zeitpunkten oder klinischen Bedingungen durchgeführt wurde, besteht das Risiko eines Lerneffektes. Damit ein Übungs- und Lerneffekt ausgeschlossen werden kann, wurde die Reihenfolge der Testkontakte randomisiert. Dies erfolgte mittels eines standardisierten Würfels (Suresh, 2011). Jeder Zahl wurde, wie in Tabelle 5 dargestellt, eine Reihenfolge zugeteilt. Die Tabelle ist folgendermaßen zu lesen: Reihenfolge ABC bedeutet z.B., dass die Patienten zunächst in der ersten Hälfte, zwei Wochen später in der zweiten Hälfte der Dialysezeit und erneut zwei Wochen später am dialysefreien Tag getestet wurden. BCA bedeutet, dass die Patienten zunächst in der zweiten Hälfte der Dialysezeit, zwei Wochen später am dialysefreien Tag und wiederum zwei Wochen später in der ersten Hälfte der Dialysezeit getestet wurden.

Tabelle 5: Zuweisung der Würfelzahl zu einer Testreihenfolge

A=T1 (1-2 Stunde an Dialyse), B=T2 (3-4 Stunde an Dialyse),
C=T3 (dialysefreier Tag)

Würfelzahl	Reihenfolge
1	ABC
2	ACB
3	BAC
4	BCA
5	CAB
6	CBA

Die jeweilige Reihenfolge wurde in einen nicht beschrifteten Briefumschlag kuvertiert, verschlossen und im Anschluss an die Rekrutierung den Probanden zugeteilt. Der Zeitraum zwischen den einzelnen Testzeitpunkten wurde vorher auf einen Zeitabstand von 14 Tagen festgelegt. Grundlage für die Festlegung war, dass ein Zeitabstand von ein bis sieben Tagen bei Gesunden ausreichte, um einen Lern- und Übungseffekt zu verhindern (Wilk et al., 2002). Die Wahl des Zeitabstandes sowie die verschiedenen Versionen des RBANS dienen dem Ausschluss eines Lerneffekts.

2.5 Rahmenbedingungen der Studie

Die Durchführung der Studie sowie das Aufklärungs- und Informationsblatt für die Patienten wurde vom Ethikkomitee geprüft und freigegeben. Am 19.04.2012 erfolgte die Aufnahme des Amendments in das positive Ethikkommissionsvotum vom 20.10.2009.

Alle Testungen wurden zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse von derselben Medizinstudentin durchgeführt. Diese erhielt vor Beginn der Durchführung eine Unterweisung in neuropsychologischer Testung. Darüberhinaus konnte Sie im Rahmen einer weiteren Studie Erfahrung in neuropsychologischer Testung sammeln. Die RBANS als Testinstrument ist standardisiert, wodurch eine Anwendung von Personal mit unterschiedlicher Erfahrung möglich ist (Wilk et al., 2002).

Am Ende der drei durchgeführten Testungen erhielt jeder Patient eine Aufwandsentschädigung von 30 Euro.

2.6 Durchführung der Erhebung

Die Testung während der Dialyse erfolgte jeweils am Patientenbett unter den jeweiligen Dialysebedingungen. Für die Testbereiche, in denen die Patienten Zeichnen oder Schreiben mussten, erhielten sie eine feste Unterlage. Für die Zeitmessung wurde eine Stoppuhr genutzt. Bei Ablauf der Zeit ertönte ein lauter Ton. Die Testung am dialysefreien Tag wurde in einem der Arztzimmer der jeweiligen Dialysezentren durchgeführt.

2.7 Erhebung der deskriptiven Daten

Die Erhebung der deskriptiven Daten erfolgte in zwei der drei Dialysezentren mit dem dort zur Verfügung gestellten Computerprogramm „Nephro 7“ (AG). Im dritten Zentrum erfolgte die Erhebung aus der Patientenakte. Dabei wurden Erkrankungen, Medikamente, Laborparameter sowie Standarddialyseparameter erfasst. Bezüglich der biographischen Daten wurden die Patienten befragt. Bei offenen Fragen oder Schwierigkeiten wurde das Dialysepersonal hinzugezogen.

2.8 Datenanalyse

Alle Daten wurden zunächst in Microsoft Excel for Mac 2011 Version 14.3.9 eingegeben und auf Richtigkeit ein zweites Mal geprüft. Daraufhin wurden die Daten in SPSS Statistic 21.0 eingelesen.

Für die statistische Auswertung wurde zur Berechnung und Erstellung der Graphiken das Programm „R Program for statistical computing“ (Version 3.1.1) verwendet (R Core Team, 2013). Es erfolgte eine Kontrolle, ob alle Daten korrekt eingelesen worden sind.

Wie in Kapitel 2.3.1 beschrieben, geben die Indexwerte die kognitive Leistung einzelner Untertests und der Total Scale den Summenwert der gesamten kognitiven Leistung wieder. Es erfolgte eine Betrachtung der Lage- und Streuungsmaße der Indexwerte und des Total Scale. Diese wurden nach dem Zeitpunkt stratifiziert. Für die Lagemaße wurde der geschätzte Mittelwert (\bar{x}), der Median und der Minimal- und Maximalwert errechnet. Für Streuungsmaße wurde die Standardabweichung (SD) genutzt.

Zur weiteren analytischen Auswertung der Daten wurde ein einfaches lineares Mixed Model genutzt. Diese Methode dient der Auswertung von Longitudinaldaten. Das bedeutet, dass wiederholte Beobachtungen an einem Patienten durchgeführt werden. In dieser Studie handelt es sich dabei um wiederholte Messungen der kognitiven Leistung zu verschiedenen Zeitpunkten. Die mittels der Indexwerte und dem Total Scale wiedergegebene kognitive Leistung wurde in Bezug auf die unterschiedlichen Testzeitpunkte miteinander verglichen. Für die Festlegung, ob es einen Unterschied der kognitiven Leistung gibt, wurde das Signifikanzniveau als p-Wert mit $p < 0,05$ festgelegt. Weiterhin wurden die erhobenen Messwerte für einen besseren Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung in Perzentilen umgewandelt. Der Bereich der Perzentilen geht beim RBANS von $<0,1$ bis $>99,9$. Geht man von einer Normalverteilung mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 15 (Pauen et al., 2007) aus, ist eine Einteilung der kognitiven Leistung in einen unterdurchschnittlichen Bereich bis Perzentile 15, durchschnittlichen Bereich von 16 bis 84 und überdurchschnittlichen Bereich ab Perzentile 85 möglich.

Neben der kognitiven Leistung wurden im Rahmen der Erhebung eventuelle Störgrößen mittels eines Datenerhebungsbogens, wie in Kapitel 2.2 beschrieben, erfasst und ein Screening auf eine Depression, wie in Kapitel 2.3.2 beschrieben, durchgeführt. Die Daten wurden ebenfalls mit einem einfachen linearen Mixed Modell ausgewertet.

Die Ergebnisse der Fragebögen (s. Kapitel 2.3.3) inwieweit die Geräuschkulisse und die Konzentration einen Einfluss hatten, wurden rein deskriptiv ausgewertet. Mittels SPSS erfolgten eine Häufigkeitsverteilung und eine graphische Darstellung.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Stichprobe

Für die Studie wurden 31 Probanden aus drei verschiedenen Dialysezentren rekrutiert. Während der Testungen konnten fünf der Patienten die Studie nicht beenden. Eine Patientin wollte bei der zweiten Testung nicht mehr teilnehmen und zog ihr Einverständnis zurück. Bei einem weiteren Patienten stellte sich erst im Rahmen der zweiten Testung heraus, dass dieser betreut war. Drei der Patienten mussten aufgrund von operativen Eingriffen für einen längeren Zeitraum zur stationären Aufnahme ins Krankenhaus. Aus diesem Grund standen sie zu den jeweilig vorgegebenen Testzeitpunkten nicht zur Verfügung. Vor dem Ausscheiden aus der Studie hatten zwei dieser Patienten zwei Testungen und ein Patient eine Testung absolviert. Das Ausscheiden der jeweiligen Teilnehmer sowie die Gründe dafür sind in Abbildung 1 dargestellt:

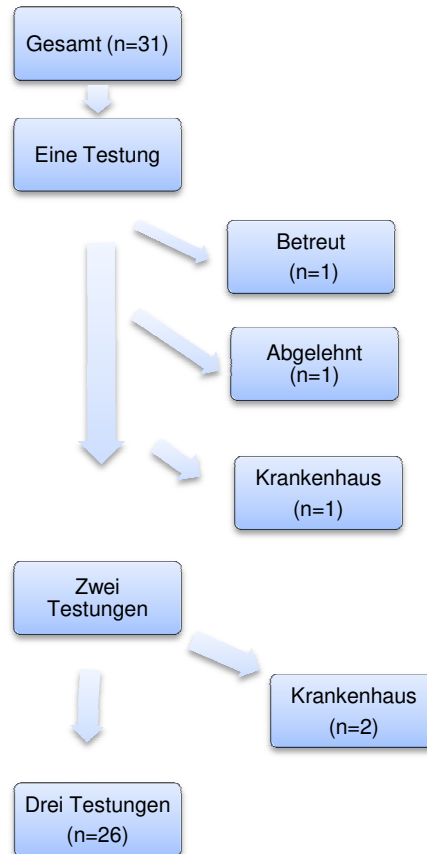


Abbildung 1: Beschreibung der Stichprobe mit den jeweiligen Ausscheidungskriterien

Ergebnisse

Von den 31 Patienten haben 26 alle drei Testungen absolviert. Die Statistik der biographischen und krankheitsbezogenen Grunddaten ist von Tabelle 6 bis Tabelle 8 aufgeführt. Das durchschnittliche Alter der Patienten beträgt 64,8 Jahre.

Tabelle 6: Biographische Daten der Patienten

	Absolut (prozentual) n=26
<u>Alter:</u>	
<50	5
50-59	2
60-69	8
70-79	7
>80	4
<u>Geschlecht:</u>	
Männlich	19 (73,10%)
Weiblich	7 (26,90%)
<u>Nikotin:</u>	
Raucher	3 (11,50%)
Nichtraucher	23 (88,50%)
<u>Alkoholmissbrauch</u>	
Nein	26 (100%)
<u>Schulabschluss:</u>	
Hauptschule	15 (57,70%)
Realschule	7 (26,90%)
Gymnasium	4 (15,40%)
<u>Berufsausbildung:</u>	
Lehre	20 (76,90%)
Studium	4 (15,40%)
Keine	2 (7,69%)

Ergebnisse

Tabelle 7: Dialysebezogene Daten der Patienten

Absolut (prozentual)	
n=26	
<u>Grunderkrankung:</u>	
Glomerulonephritis	11 (42,30%)
Diabetische Nephropathie	4 (15,40%)
Vaskuläre Nephropathie	3 (11,50%)
Zystennieren	1 (3,85%)
Verschiedene (Interstitielle Nephritis, Hereditäre Nephropathie, Systemerkrankungen u.a.)	6 (23,10%)
Unbekannte Genese	1 (3,85%)
<u>Dialyserhythmus:</u>	
Mo/Mi/Fr Schicht	21 (80,80%)
Di/Do/Sa Schicht	5 (19,20%)
<u>Dialyseschicht:</u>	
Frühschicht	20 (76,90%)
Mittagsschicht	4 (15,40%)
Spätschicht	2 (7,69%)
<u>Durchschnittliche Jahre an Dialyse</u>	5,65 (4,39%)

Tabelle 8: Nebendiagnosen der Patienten

Absolut (prozentual)	
n=26	
<u>Nebendiagnosen:</u>	
Arterielle Hypertonie	19 (73,10%)
Diabetes mellitus Typ II	9 (34,60%)
Hyperlipoproteinämie	8 (30,80%)
KHK	8 (30,80%)
Myokardinfarkt	3 (11,50%)
Koronarer Bypass	3 (11,50%)
Koronarer Stent	4 (15,40%)
Absolute Arrhythmie	3 (11,50%)
Transitorisch ischämische Attacke	2 (7,70%)
Depression	1 (3,80%)
Schlafapnoe	3 (11,50%)
Demenz	1 (3,80%)

3.2 Randomisierung

Die Testreihenfolge wurde wie in Kapitel 2.4.2 beschrieben randomisiert. Das Würfeln ergab die in Tabelle 9 dargestellte Zuteilung:

Tabelle 9: Häufigkeit der jeweiligen Testreihenfolge nach Drop out

A=T1 (1-2 Stunde an Dialyse), B=T2 (3-4 Stunde an Dialyse), C=T3 (dialysefreier Tag)

Reihenfolge	Anzahl
ABC	4
ACB	8
BAC	3
BCA	3
CAB	2
CBA	6

3.3 Ergebnisse der RBANS Messung

3.3.1 Indexwerte und Total Scale

Die mittels der RBANS erhobenen Werte der kognitiven Leistung (s. Kapitel 2.3.1) sind in Tabelle 10 aufgelistet. Die Indexwerte spiegeln dabei jeweils eine kognitive Domäne, nachfolgend Domäne genannt, wieder. Zu den Domänen gehören das Kurzzeitgedächtnis, das visuell konstruktive Gedächtnis, die Sprache, die Aufmerksamkeit und das Langzeitgedächtnis. Bei insgesamt 26 (n=26) getesteten Patienten konnte ein Patient im Bereich Aufmerksamkeit aufgrund einer starken Sehbeeinträchtigung nicht teilnehmen, so dass hier nur 25 Werte in die Analyse mit eingehen (n=25). Unterhalb der Domänen ist der Total Score als Summationswert der Indexwerte aufgeführt.

Die in Tabelle 10 aufgeführten Total Scale Werte zeigen bereits, wie analytisch in Tabelle 11 bestätigt, dass es zu keinem signifikanten Unterschied ($p > 0,05$) der kognitiven Leistung zu den drei Testzeitpunkten gekommen ist. Abgesehen von den Bereichen Sprache und Langzeitgedächtnis weichen die Ergebnisse der weiteren Domänen kaum voneinander ab. Im Bereich Sprache ist ein Abfall des Indexwertes am dialysefreien Tag auf einen Minimalwert von 40 Punkten und einen Median von

Ergebnisse

79 Punkten im Vergleich zu den sonst erreichten 90 Punkten zu sehen (s. Tabelle 10). Die Ergebnisse der Testung des Langzeitgedächtnisses zeigen einen Punktabfall am dialysefreien Tag auf einen Minimalwert von 40 Punkten. Der Median bewegt sich jedoch mit 81 Punkten wieder im Mittelmaß zwischen den sonst erreichten 78 und 84 Punkten.

Tabelle 10: Ergebnisse der Testung der fünf Domänen und des Total Scale Wertes zu den drei Testzeitpunkten

x: Mittelwert; Minimum: kleinster Wert; Maximum: größter Wert; n= Anzahl an Patienten mit Ergebnis; SD: Standardabweichung

		N=Anzahl	Min	Max	Mittelwert	Median	SD
Kurzzeitgedächtnis	1-2 h an Dialyse	26	53	126	91,6	87	17,8
	3-4 h an Dialyse	26	57	117	88,9	86	17,5
	dialysefreier Tag	26	49	114	89,7	90	17,2
visuell konstruktives Gedächtnis	1-2 h an Dialyse	26	60	116	84,9	87	16,3
	3-4 h an Dialyse	26	56	112	81,7	81	17,0
	dialysefreier Tag	26	50	116	84,2	85,5	16,4
Sprache	1-2 h an Dialyse	26	71	103	89,1	90	8,2
	3-4 h an Dialyse	26	57	114	90,8	90	12,1
	dialysefreier Tag	26	40	100	76,5	79	14,2
Aufmerksamkeit	1-2 h an Dialyse	25	53	118	77,7	72	18,5
	3-4 h an Dialyse	25	53	118	78,8	75	18,9
	dialysefreier Tag	25	53	118	79,8	75	19,2
Langzeitgedächtnis	1-2 h an Dialyse	26	48	118	81,9	84	16,3
	3-4 h an Dialyse	26	48	122	78,4	78	18,0
	dialysefreier Tag	26	40	118	81,7	81	19,2
Total Scale	1-2 h an Dialyse	25	51	111	81,1	79	14,9
	3-4 h an Dialyse	25	52	115	79,6	80	16,1
	dialysefreier Tag	25	44	118	78,6	79	15,6

Ergebnisse

Tabelle 11: Vergleich der Testzeitpunkte untereinander mittels der Total Scale Werte

(Differenz: Geschätzte Differenz für die Zeitpunkte; $p < 0.05$ signifikant; KI=Konfidenzintervall) T1: 1 und 2 Stunde an Dialyse; T2: 3 und 4 Stunde an Dialyse; T3: dialysefreier Tag

	Differenz	p-Wert	Unteres KI	Oberes KI
T1 / T2	-1,48	0,338	-4,555	1,595
T1/ T3	-2,44	0,117	-5,515	0,635
T2/T3	-0,96	0,533	-4,035	2,115

Der Vergleich der Testzeitpunkte T1-T3 untereinander erfolgte mittels des Total Scale und ist in Tabelle 11 dargestellt. Der Vergleich des Testzeitpunktes T1 mit T2 und T3 ergab, dass die Patienten im Durchschnitt an T2 mit 1,48 Punkten ($p = 0,338$) und an T3 mit 2,44 Punkten ($p = 0,117$) schlechter abgeschnitten haben. Am Testzeitpunkt T2 im Vergleich zu T3 haben die Patienten an T3 im Durchschnitt mit 0,96 Punkten ($p = 0,533$) schlechter abgeschnitten. Die jeweiligen Punktunterschiede sind dabei nicht signifikant ($p > 0,05$).

Graphisch sind die Indexwerte der Tabelle 10 und das Ergebnis der Analyse mittels eines Boxplots in Abbildung 2 dargestellt. Dabei ist der Punktabfall im Bereich Sprache am dialysefreien Tag deutlich zu erkennen.

Ergebnisse

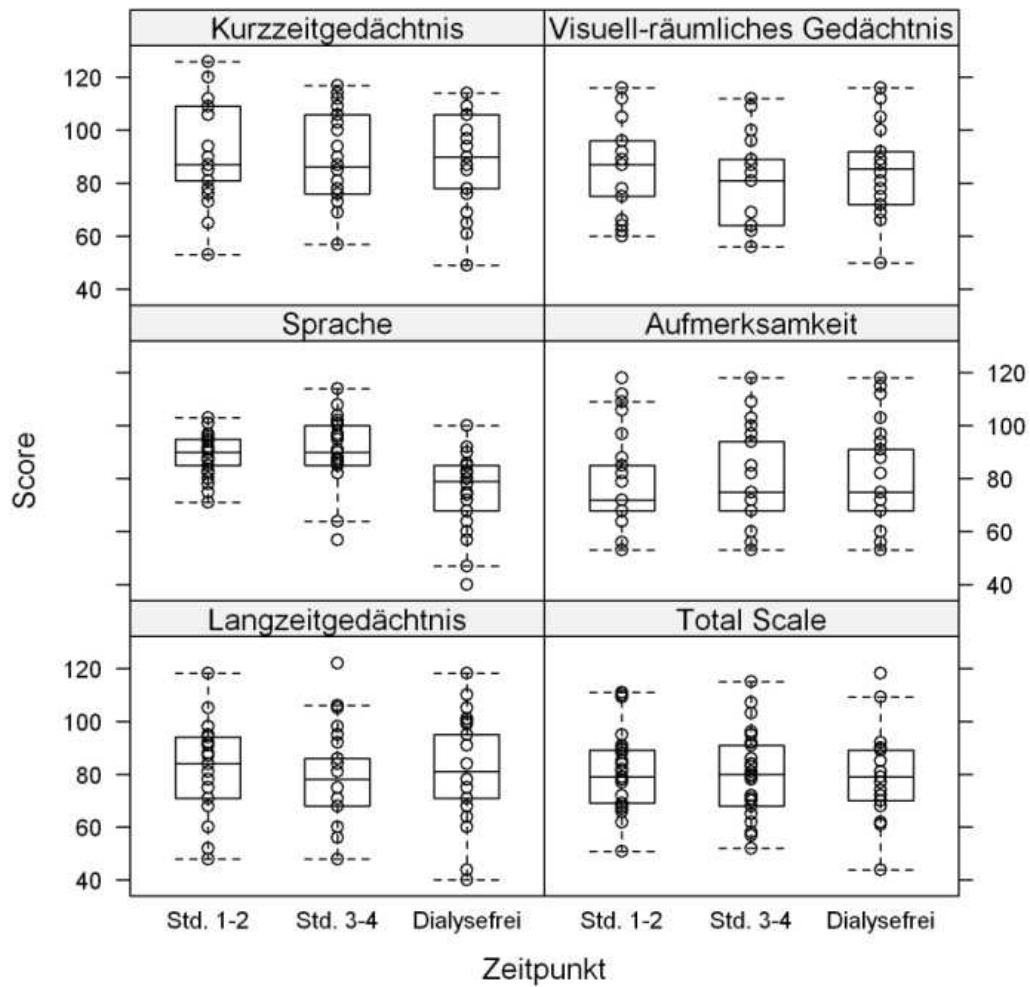


Abbildung 2: Darstellung der erreichten Punkte in den fünf Domänen und dem Total Scale Wert im Boxplot

Zur Verdeutlichung, dass kein Unterschied der kognitiven Leistung an den drei Testzeitpunkten festgestellt werden konnte, sind die Total Scale Werte aus Abbildung 2 in Abbildung 3 vergrößert dargestellt.

Ergebnisse

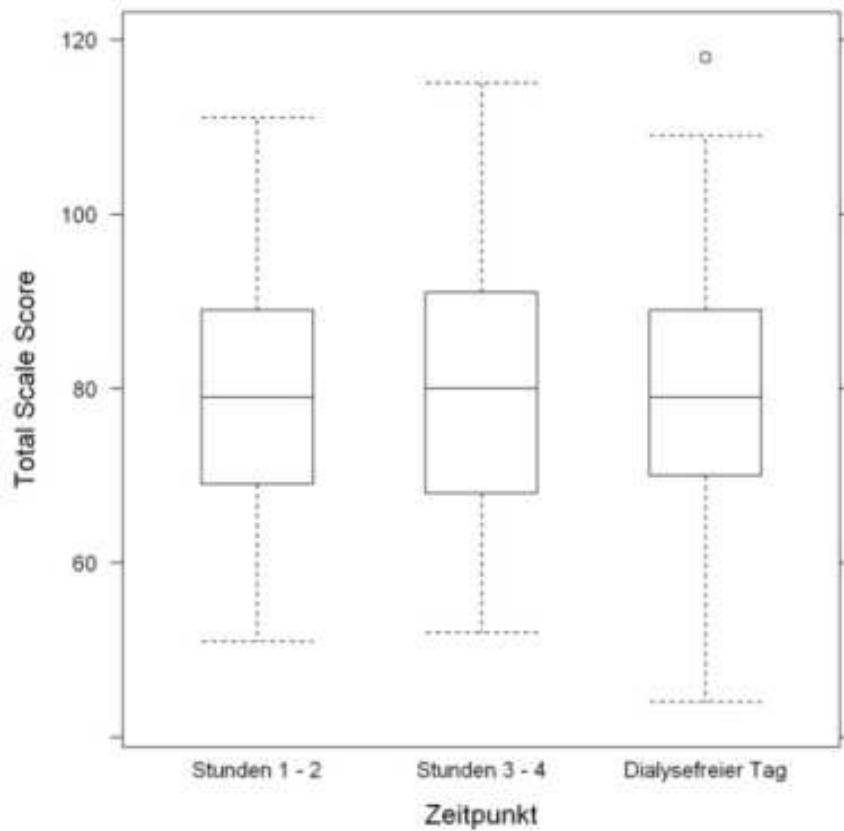


Abbildung 3: Ergebnisse der Total ScaleWerte im Boxplot

Für eine Verlaufsbeobachtung der einzelnen Patienten sind in Abbildung 4 die einzelnen Patientenergebnisse durch eine Verbindung mit Linien herausgestellt.

Ergebnisse

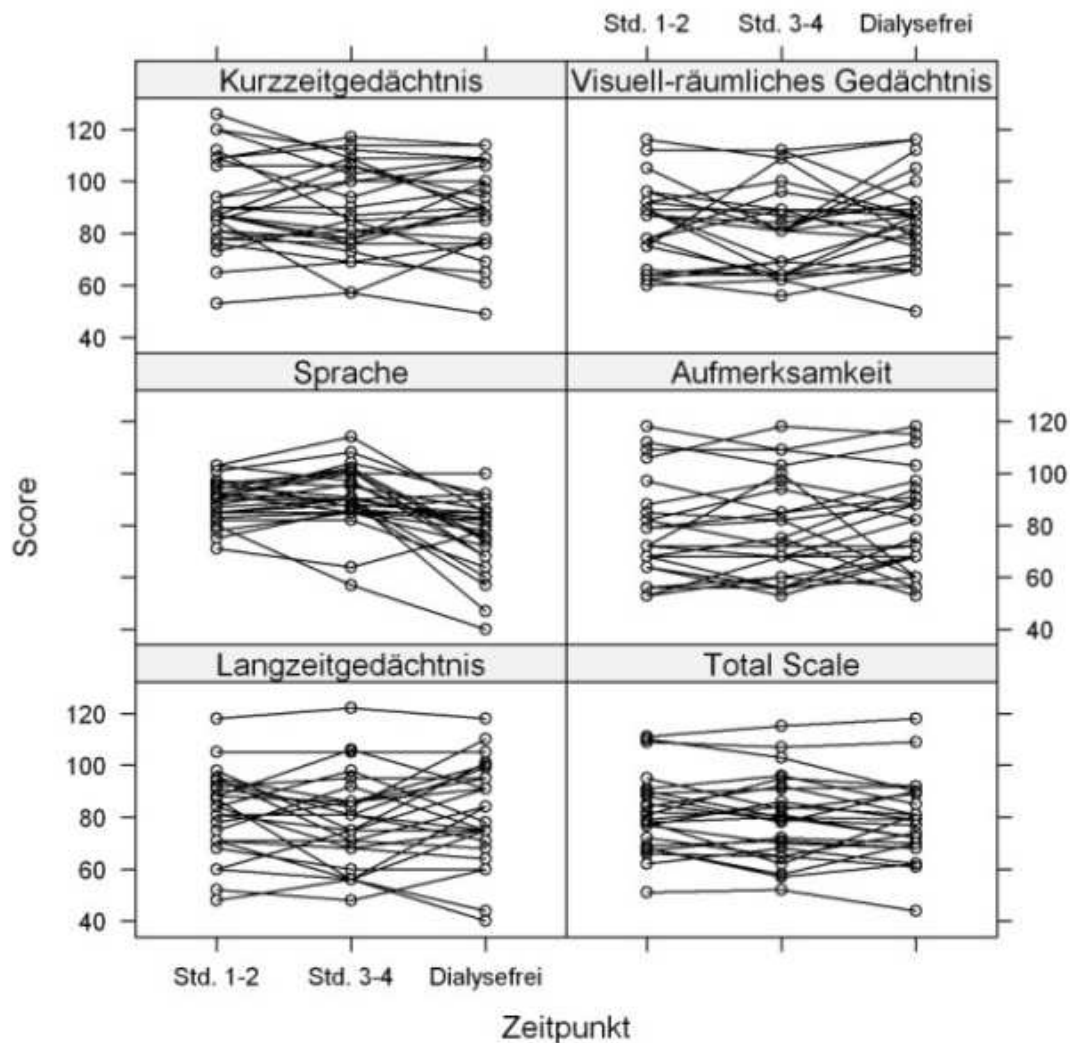


Abbildung 4: Index Werte und Total Score der einzelnen Patientenergebnisse im Verlauf über die drei Testzeitpunkte

Generell zeigt sich, dass die meisten Patienten ein konstantes Leistungsniveau über die drei Testzeitpunkte hatten. Das bedeutet, dass ein Patient mit einer relativ hohen Testleistung diese in der Regel ebenfalls zu den anderen Testzeitpunkten erzielte. Insgesamt starten die Patienten alle auf unterschiedlichen Leistungsniveaus. Das bedeutet, dass kognitiv schwache Patienten niedrige Scores und kognitiv starke Patienten hohe Scores erzielten. Die Streuung zwischen den Scores der jeweiligen Patienten kann auf den Patienteneffekt zurückgeführt werden, was bedeutet, dass die Streuung zwischen den Werten von der unterschiedlichen kognitiven Leistung der Patienten abhängt. Bereits in der Beschreibung, deutlicher aber noch in der graphischen Darstellung in Abbildung 4 zeigt sich, dass praktisch alle Patienten im Bereich Sprache am dialysefreien

Tag in ihrer Leistung entweder gleich bleiben oder sich verschlechtern. In den anderen Domänen ist kein Muster zu erkennen.

3.3.1.1 Perzentilen

Für einen Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung wurden die Messwerte in Perzentilen umgewandelt und sind in Tabelle 12 zu den jeweiligen Zeitpunkten aufgelistet. Es ist zu sehen, dass der Minimalwert aller Domänen (Perzentile 0,1- 3) sowie der Total Scale (Perzentile 0,1) im unterdurchschnittlichen Bereich, also unter der 15. Perzentile liegen. Der Maximalwert zeigt, dass bis auf den Bereich Sprache (Perzentile 50 und 58) überwiegend überdurchschnittliche Ergebnisse (Perzentile >85) erzielt werden konnten. Betrachtet man den Median, finden sich die Perzentilen im Bereich des Kurzzeitgedächtnisses im unteren Drittel (Perzentile 17,5- 25) des normalen Durchschnitts. Der Bereich visuell konstruktives Gedächtnis, Sprache und Langzeitgedächtnis ist, bis auf die jeweils einmalig im unterdurchschnittlichen Bereich befindlichen Punktzahlen von jeweils einem Testzeitpunkt, ebenfalls im unteren durchschnittlichen Bereich. Im Bereich Aufmerksamkeit (Perzentile 3 und 5) sowie bei der Gesamtbetrachtung mittels des Total Scale (Perzentile 8 und 9) haben die Patienten unterdurchschnittlich abgeschnitten.

Ergebnisse

Tabelle 12: Ergebnisse der erreichten Perzentilen Werte zu den drei Testzeitpunkten

Min= Minimum: kleinster Wert, Max= Maximum: größter Wert, n= Anzahl an Patienten mit Ergebnis, SD: Standardabweichung

		N=Anzahl	Min	Max	Mittelwert	Median	SD
Kurzzeitgedächtnis	1-2 h an Dialyse	26	0,1	96	35,1	19,0	32,4
	3-4 h an Dialyse	26	0,2	87	32,6	17,5	30,8
	dialysefreier Tag	26	0,1	82	33,8	25,0	28,9
Visuell konstruktives Gedächtnis	1-2 h an Dialyse	26	0,4	86	24,9	19,0	26,1
	3-4 h an Dialyse	26	0,2	79	21,4	10,0	26,7
	dialysefreier Tag	26	0,1	86	23,2	16,5	26,9
Sprache	1-2 h an Dialyse	26	3,0	58	26,3	25,0	15,7
	3-4 h an Dialyse	26	0,2	82	31,7	25,0	20,9
	dialysefreier Tag	26	0,1	50	11,9	8,0	12,2
Aufmerksamkeit	1-2 h an Dialyse	25	0,1	88	17,9	3,0	27,8
	3-4 h an Dialyse	25	0,1	88	20,0	5,0	27,5
	dialysefreier Tag	25	0,1	88	20,8	5,0	28,1
Langzeitgedächtnis	1-2 h an Dialyse	26	0,1	88	20,3	14,0	21,6
	3-4 h an Dialyse	26	0,1	93	17,6	7,5	24,3
	dialysefreier Tag	26	0,1	88	23,0	10,5	25,8
Total Scale	1-2 h an Dialyse	25	0,1	77	18,2	8,0	23,5
	3-4 h an Dialyse	25	0,1	84	17,8	9,0	23,0
	dialysefreier Tag	25	0,1	88	15,3	8,0	22,0

3.3.2 Vergleich der Testzeitpunkte

Neben dem in Kapitel 3.3.1 aufgeführten Vergleich der Total Scale Werte erfolgte mittels eines linearen Mixed Model eine Analyse der einzelnen Domänen. Zusammengefasst zeigen Tabelle 13 bis Tabelle 17 die analytischen Ergebnisse mit den jeweiligen Differenzen der Messergebnisse, der jeweiligen Signifikanz (Signifikanzniveau $p = <0,05$) sowie dem Konfidenzintervall. Die Darstellung der Messergebnisse wird anhand der Punktunterschiede zwischen den erreichten Indexwerten dargestellt. Im Folgenden steht Domäne 1 für das Kurzzeitgedächtnis, Domäne 2 für das visuell räumliche Gedächtnis, Domäne 3 für die Sprache, Domäne 4 für die Aufmerksamkeit und Domäne 5 für das Langzeitgedächtnis.

Ergebnisse

Zunächst wurde bei den jeweiligen Domänen Testzeitpunkt 1 (T1: erste und zweite Stunde an Dialyse) als sogenannte Baseline gesetzt, d.h. als Ausgangswert. Die anderen Testzeitpunkte (T2: dritte und vierte Stunde während der Dialyse und T3: dialysefreier Tag) wurden dagegen gerechnet. Die Differenz der Ergebnisse zu den unterschiedlichen Testzeitpunkten wird wie oben beschrieben in Tabelle 13 bis Tabelle 17 aufgelistet. In der dritten Zeile ist zu sehen, dass T2 als Baseline gesetzt wurde, um T3 mit T2 vergleichen zu können. Die Tabelle wurde mit dem Differenzwert ergänzt.

Tabelle 13: Vergleich der Testzeitpunkte in der Domäne 1: Kurzzeitgedächtnis

(Differenz: Geschätzte Differenz für die Zeitpunkte; p= <0,05 signifikant; KI=Konfidenzintervall) T1: 1 und 2 Stunde an Dialyse; T2: 3 und 4 Stunde an Dialyse; T3: dialysefreier Tag

Domäne 1	Differenz	p-Wert	Unteres KI	Oberes KI
T1/T2	-2,692	0,260	-7,437	2,053
T1/T3	-1,923	0,419	-6,668	2,822
T2/T3	0,770	0,746	-3,976	5,514

Tabelle 14: Vergleich der Testzeitpunkte in der Domäne 2: visuell-räumliches Gedächtnis

(Differenz: Geschätzte Differenz für die Zeitpunkte; p= <0,05 signifikant; KI=Konfidenzintervall) T1: 1 und 2 Stunde an Dialyse; T2: 3 und 4 Stunde an Dialyse; T3: dialysefreier Tag

Domäne 2	Differenz	p-Wert	Unteres KI	Oberes KI
T1/T2	-3,192	0,199	-8,116	1,731
T1/T3	-0,692	0,779	-5,616	4,231
T2/T3	2,500	0,313	-2,424	7,424

Tabelle 15: Vergleich der Testzeitpunkte in der Domäne 3: Sprache

(Differenz: Geschätzte Differenz für die Zeitpunkte; p= <0,05 signifikant; KI=Konfidenzintervall) T1: 1 und 2 Stunde an Dialyse; T2: 3 und 4 Stunde an Dialyse; T3: dialysefreier Tag

Domäne 3	Differenz	p-Wert	Unteres KI	Oberes KI
T1/T2	1,692	0,495	-3,256	6,641
T1/T3	-12,654	< 0,001	-17,602	-7,706
T2/T3	-14,346	< 0,001	-19,294	-9,398

Ergebnisse

Tabelle 16: Vergleich der Testzeitpunkte in der Domäne 4: Aufmerksamkeit

(Differenz: Geschätzte Differenz für die Zeitpunkte; $p = < 0.05$ signifikant; KI=Konfidenzintervall) T1: 1 und 2 Stunde an Dialyse; T2: 3 und 4 Stunde an Dialyse; T3: dialysefreier Tag

Domäne 4	Differenz	p-Wert	Unteres KI	Oberes KI
T1/T2	1,120	0,632	-3,558	5,798
T1/T3	2,040	0,385	-2,638	6,718
T2/T3	0,920	0,694	-3,758	5,600

Tabelle 17: Vergleich der Testzeitpunkte in der Domäne 5: Langzeitgedächtnis

(Differenz: Geschätzte Differenz für die Zeitpunkte; $p = < 0.05$ signifikant; KI=Konfidenzintervall) T1: 1 und 2 Stunde an Dialyse; T2: 3 und 4 Stunde an Dialyse; T3: dialysefreier Tag

Domäne 5	Differenz	p-Wert	Unteres KI	Oberes KI
T1/T2	-3,500	0,206	-8,991	1,991
T1/T3	-0,192	0,944	-5,683	5,299
T2/T3	3,308	0,232	-2,183	8,799

Die Tabellen zeigen, dass es im Bereich Sprache (Tabelle 15) zu einem signifikanten Abfall der Leistung am dialysefreien Tag um jeweils -12,654 Punkten ($p < 0,001$) und -14,364 Punkten ($p < 0,001$) im Vergleich zu den Testungen während der Dialyse kam. Die anderen Domänen zeigten keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$) in der kognitiven Leistung zu den unterschiedlichen Testzeitpunkten.

Der Leistungsabfall in der Domäne Sprache am dialysefreien Tag ist zur Verdeutlichung in Abbildung 5 graphisch dargestellt:

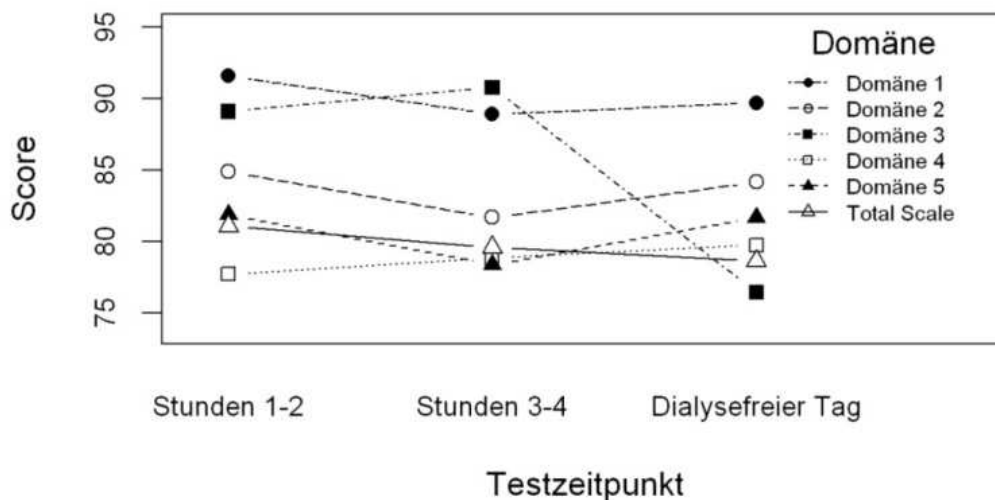


Abbildung 5: Verlauf der Index Werte und des Total Scale im Verhältnis zum Testzeitpunkt;

Domäne 1: Kurzzeitgedächtnis, Domäne 2: visuell räumliches Gedächtnis, Domäne 3: Sprache, Domäne 4: Aufmerksamkeit, Domäne 5: Langzeitgedächtnis

3.3.3 Domäne Sprache

Der Abfall der kognitiven Leistung im Bereich Sprache wurde analytisch und graphisch in Kapitel 3.3.2 gezeigt. In Abbildung 6 werden die einzelnen Patientenverläufe dargestellt, wodurch der Leistungsabfall im Bereich Sprache am dialysefreien Tag bei überwiegend allen Patienten zu erkennen ist.

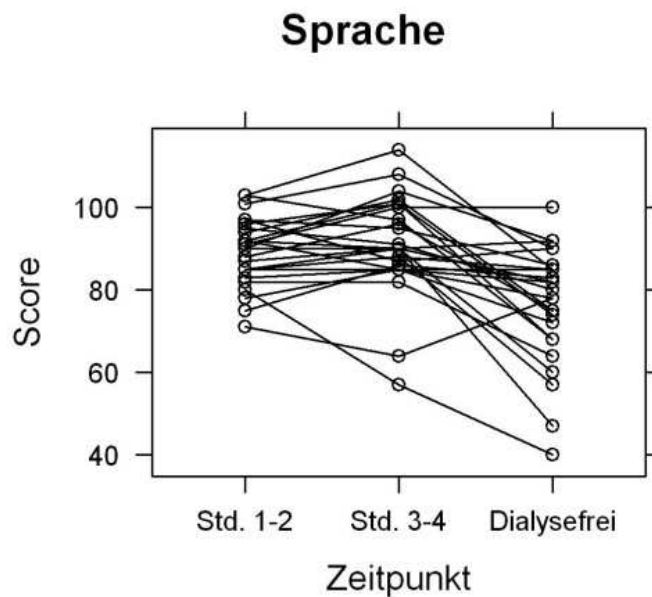


Abbildung 6: Patientenverläufe zu den drei Testzeitpunkten in der Domäne Sprache

Die Domäne Sprache setzt sich aus den Untertests „Bilder benennen“ und „semantische Flüssigkeit“ zusammen. Um zu differenzieren, ob sich die Patienten in beiden oder nur in einem der beiden Bereiche verschlechtern, wurden die Rohwerte betrachtet. Das bedeutet, die nicht altersadjustierten Messergebnisse wurden miteinander verglichen. Bei Betrachtung der Lage- und Streuungsmaße fällt auf, dass die erreichten Punktwerte am dialysefreien Tag niedriger als zu den Testzeitpunkten während der Dialyse sind.

Ergebnisse

Tabelle 18: Rohwerte der Untertest Sprache zu den drei Testzeitpunkten

(SD: Standardabweichung; Min: minimal erreichte Punktzahl; Max: maximal erreichte Punktzahl)

		N=Anzahl	Min	Max	Mittelwert	Median	SD
Bilder benennen	1-2 h an Dialyse	26	8	10	9,8	10	0,6
	3-4 h an Dialyse	26	7	10	9,6	10	0,8
	dialysefreier Tag	26	3	10	8,7	9	1,5
Semantische Flüssigkeit	1-2 h an Dialyse	26	6	24	14,7	15	4,4
	3-4 h an Dialyse	26	6	28	15,8	14,5	5,4
	dialysefreier Tag	26	4	21	10,7	10	4,4

Neben der tabellarischen Darstellung der Werte lässt sich die Verschlechterung der kognitiven Leistung graphisch mit Abbildung 7 und Abbildung 8 verdeutlichen. Die Patientenverläufe zeigen, dass es am dialysefreien Tag zu einer deutlichen Verschlechterung der Ergebnisse kommt. Insbesondere wird deutlich, dass nicht einzelne Patienten den Abfall der Leistung im Gesamtergebnis hervorrufen, sondern dass es zu einer allgemeinen Verschlechterung aller Patienten gekommen ist.

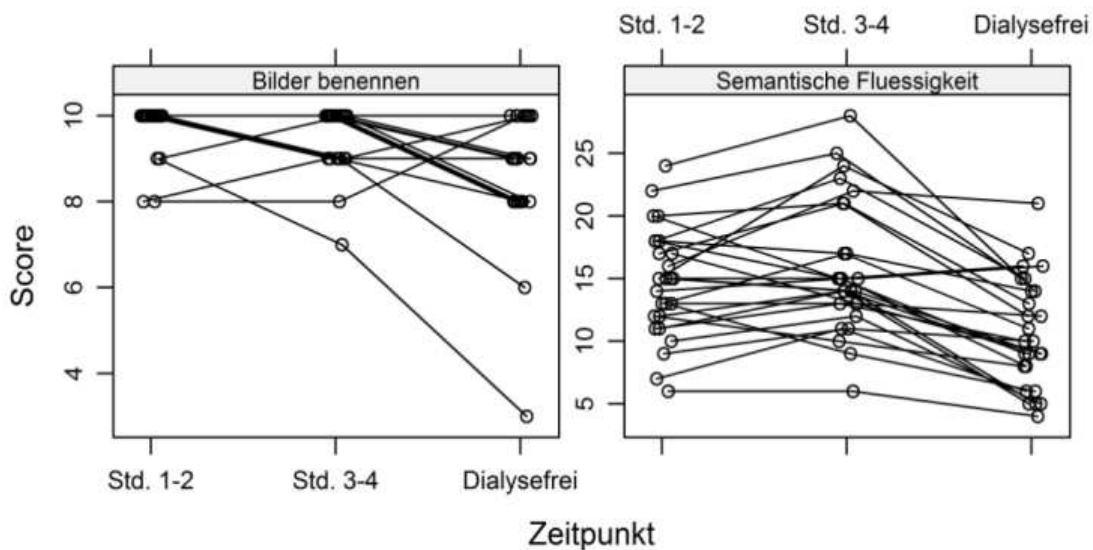


Abbildung 7: Lineare Darstellung der Patientenwerte (Rohwerte) im Bereich Bilder benennen und semantische Flüssigkeit zu den drei Testzeitpunkten

Ergebnisse

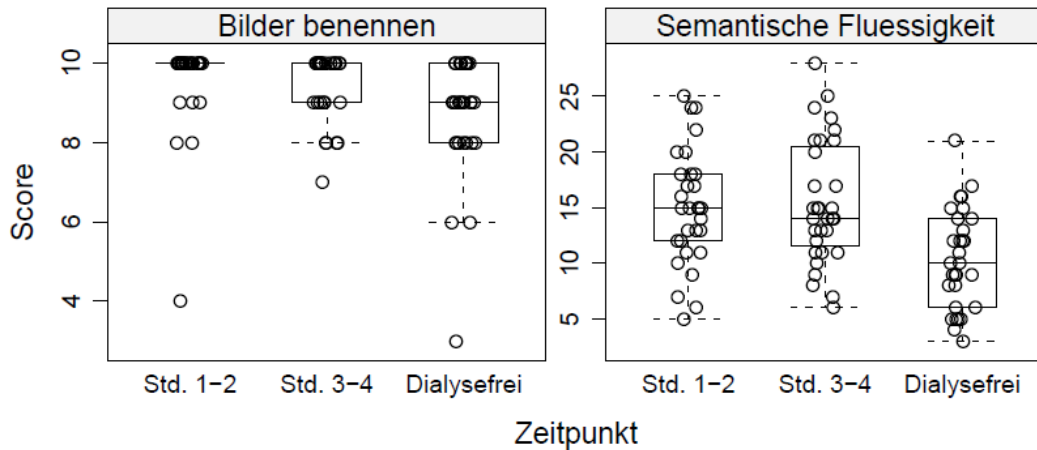


Abbildung 8: Boxplot der Patientenwerte (Rohwerte) im Bereich Bilder benennen und semantische Flüssigkeit zu den drei Testzeitpunkten

Der in den Abbildungen ersichtliche kognitive Leistungsabfall am dialysefreien Tag konnte statistisch im Mixed Modell, wie im Folgenden beschrieben, bestätigt werden. Im Bereich Rohwerte „Bilder benennen“ und „semantische Flüssigkeit“ fand sich ein signifikanter Abfall der Leistung im Vergleich Testung an Dialyse zum dialysefreien Tag. Der Untertest „Bilder benennen“ (s. Tabelle 19) zeigt bei der Testung während der ersten Hälfte der Dialyse im Vergleich zum dialysefreien Tag einen Punktabfall von -1,077 ($p < 0,001$). Die Testung während der zweiten Hälfte der Dialyse zum dialysefreien Tag ergibt einen signifikanten Punktabfall von -0,885 ($p = 0,001$).

Wie oben beschrieben, ist auch im Bereich der semantischen Flüssigkeit (s. Tabelle 20) ein signifikanter Punktabfall zu sehen. Der Vergleich der Testung während der ersten Hälfte der Dialyse zum dialysefreien Tag ergibt einen Punktabfall von -3,923 ($p < 0,001$). Vergleicht man die kognitive Leistung während der zweiten Hälfte der Dialysezeit mit dem dialysefreien Tag ist ein Punktabfall von -5,115 ($p < 0,001$) zu sehen.

Tabelle 19: Vergleich der Testzeitpunkte der Rohwerte aus dem Untertest Bilder benennen;

(Differenz: Geschätzte Differenz für die Zeitpunkte; $p = < 0,05$ signifikant; KI=Konfidenzintervall) T1: 1 und 2 Stunde an Dialyse; T2: 3 und 4 Stunde an Dialyse; T3: dialysefreier Tag

Bilder benennen	Differenz	p-Wert	Unteres KI	Oberes KI
T1/T2	-0,192	0,423	-0,671	0,286
T1/T3	-1,077	< 0,001	-1,555	-0,599
T2/T3	-0,885	0,001	-1,363	-0,406

Ergebnisse

Tabelle 20: Vergleich der Testzeitpunkte der Rohwerte aus dem Untertest semantische Flüssigkeit

(Differenz: Geschätzte Differenz für die Zeitpunkte; $p = < 0,05$ signifikant; KI=Konfidenzintervall)
T1: 1 und 2 Stunde an Dialyse; T2: 3 und 4 Stunde an Dialyse; T3: dialysefreier Tag

Semantische Flüssigkeit	Differenz	p-Wert	Unteres KI	Oberes KI
T1/T2	1,192	0,105	-0,258	2,643
T1/T3	-3,923	< 0,001	-5,373	-2,473
T2/T3	-5,115	< 0,001	-6,566	-3,665

3.4 Lerneffekt

Um einen möglichen Einfluss nachweisen zu können, erfolgte analytisch und graphisch ein Ausschluss eines Lerneffektes. Dieser erfolgte, indem untersucht wurde, ob es nach jedem Testkontakt unabhängig vom Zeitpunkt der Dialyse zu einer Verbesserung des Patientenergebnisses gekommen ist. Ein Testkontakt erfolgte unabhängig von der jeweiligen Version A, B oder C bei jeder Testung. Das bedeutet, die erste Testung eines Patienten unabhängig von der Version ist der erste Testkontakt. Die zweite Testung und die dritte Testung ebenfalls unabhängig von der Testversion stellen den jeweils zweiten und dritten Testkontakt dar.

Eine graphische Darstellung der Total Score Werte ist in Abbildung 9 zu sehen. Die Patientenergebnisse werden im Verlauf der Testkontakte abgebildet. Es ist kein eindeutig aufsteigender Trend der Ergebnisse im Verlauf zu sehen.

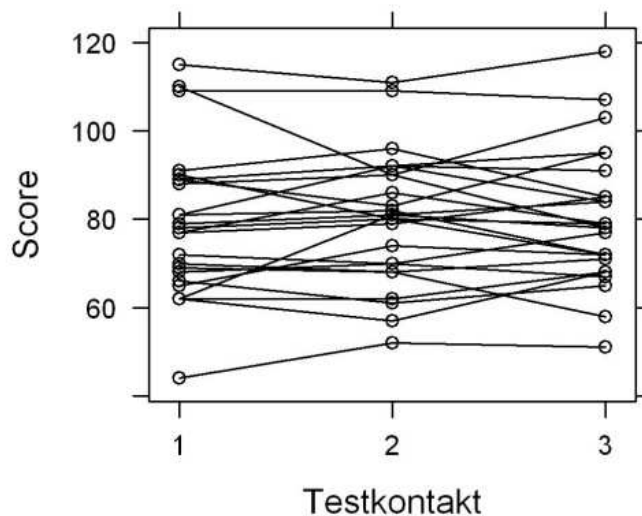


Abbildung 9: Lineare Darstellung der Testergebnisse nach Testkontakt

Ergebnisse

Die analytische Bestätigung erfolgte mit dem Mixed Modell. Diese bestätigt, dass im Bereich des Total Scale kein Lerneffekt ($p= 0,488$) aufgetreten ist.

Tabelle 21: Testkontakt im Verhältnis zum Total Scale

(Differenz: Geschätzte Differenz für die Zeitpunkte;
 $p= <0,05$ signifikant)

Total Scale	Differenz	p-Wert
Testkontakt	0,540	0,488

In Abbildung 10 werden mittels eines Boxplot die Indexwerte der einzelnen Domänen im Verlauf der Testkontakte dargestellt. Die Indexwerte werden wie auch der Total Scale ins Verhältnis zu dem jeweiligen Testkontakt gestellt.

Hier ist im Bereich des Langzeitgedächtnisses statt eines steigenden Verlaufes, wie er bei einem Lerneffekt zu erwarten wäre, ein gegenläufiger Trend zu beobachten. Graphisch zeigt sich ein fallender Median nach jedem Testkontakt:

Ergebnisse

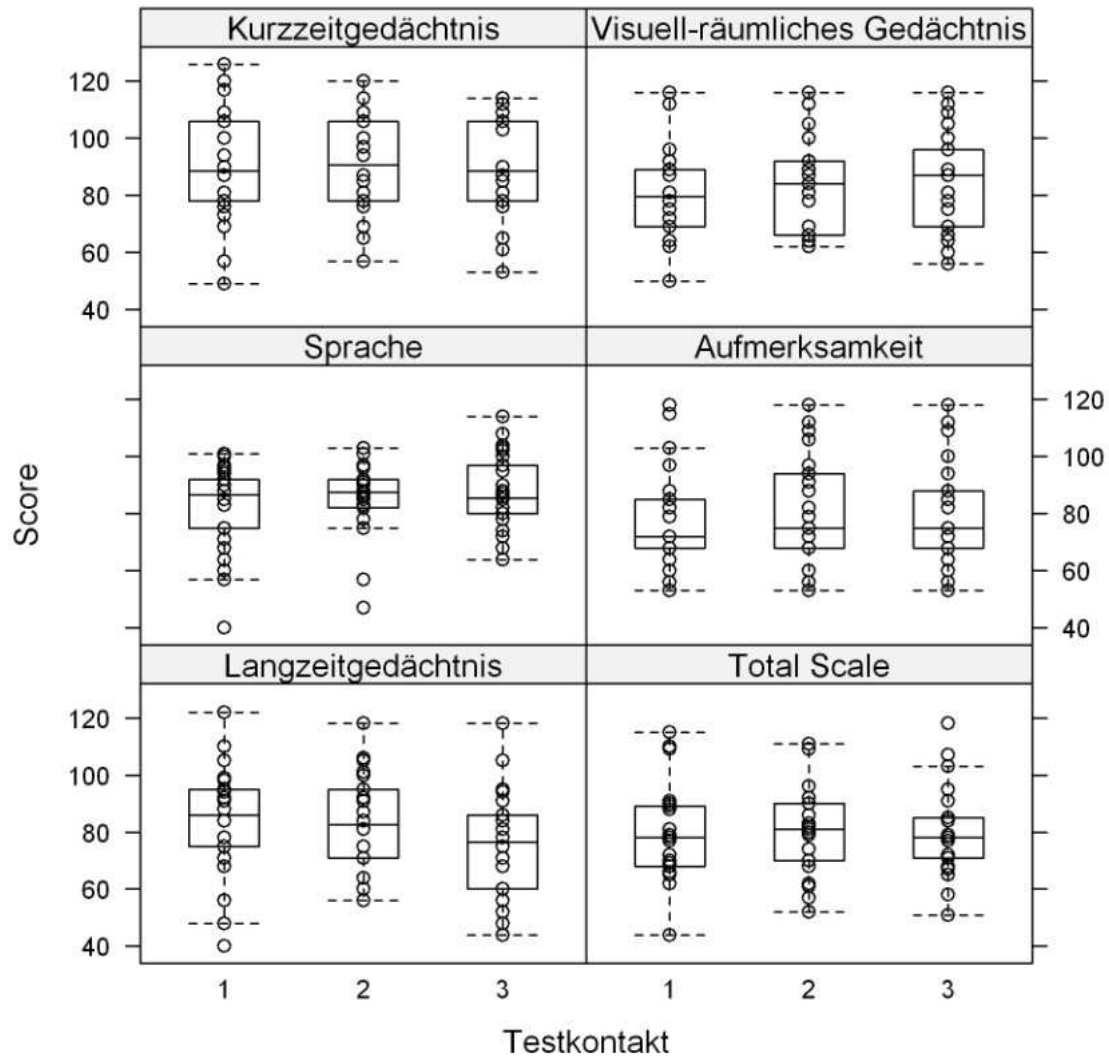


Abbildung 10: Darstellung der einzelnen Domänen nach Testkontakt im Verhältnis zu den erreichten Total Scale Werten im Boxplot

Der im Bereich Langzeitgedächtnis fallende Trend lässt sich durch die Analyse im Mixed Model bestätigen. Der Punktwert fällt signifikant ($p= 0,004$) durchschnittlich um -3,808 Punkte nach jeder Testung wie in Tabelle 22 dargestellt:

Tabelle 22: Ergebnis der Analyse der einzelnen Domänen im Verhältnis zum Testkontakt

(Differenz: Geschätzte Differenz für die Zeitpunkte; $p= <0,05$ signifikant)

	Differenz nach Testkontakt	p-Wert
Domäne 1	0,365	0,759
Domäne 2	1,923	0,117
Domäne 3	2,615	0,108
Domäne 4	1,06	0,361
Domäne 5	-3,808	0,004

3.5 Störgrößen

Bezüglich der in Tabelle 23 aufgelisteten Laborparameter und Blutdruckwerte wurde im Rahmen der statistischen Auswertung analysiert, inwieweit Calcium, Phosphat, Bikarbonat, Hämoglobin, Kt/V, Albumin und der Blutdruck einen Einfluss auf die Total Scale Werte haben. Erneut wurde eine Betrachtung der Lage- und Streuungsmaße durchgeführt. Wie bisher wurde für die Lagemaße der geschätzte Mittelwert (\bar{x}), der Median sowie der Minimal- und Maximalwert errechnet. Für Streuungsmaße betrachteten wir die Standardabweichung (SD).

Tabelle 23: Ergebnisse der Störgrößen

(Min: minimaler Wert; Max: maximaler Wert; SD: Standardabweichung)

Störgrößen	Anzahl = n	Min	Max	Mittelwert	Median	SD
Calcium	26	1,6	2,5	2,1	2,2	0,2
Phosphat	26	0,7	3,9	2,1	2,0	0,6
HCO ₃ ⁻	26	16,2	28,4	23,2	23,2	3,3
Hb	26	9,5	13,7	11,5	11,3	1,1
Kt/V	26	1,3	2,7	1,7	1,6	0,3
Albumin	26	25,8	53,7	38,2	37,8	4,9
RR _{systolisch}	26	90,0	150,0	127,8	131,0	17,2
RR _{diastolisch}	26	46,0	93,0	68,1	68,5	11,0
Pulsdruck	26	39,0	80,0	59,7	63,0	13,8

Graphisch erfolgte eine Darstellung in Streudiagrammen, in denen aufgrund fehlender klarer, monotoner sowie nicht linearer Zusammenhänge rein graphisch kein Zusammenhang zu erkennen war:

Ergebnisse

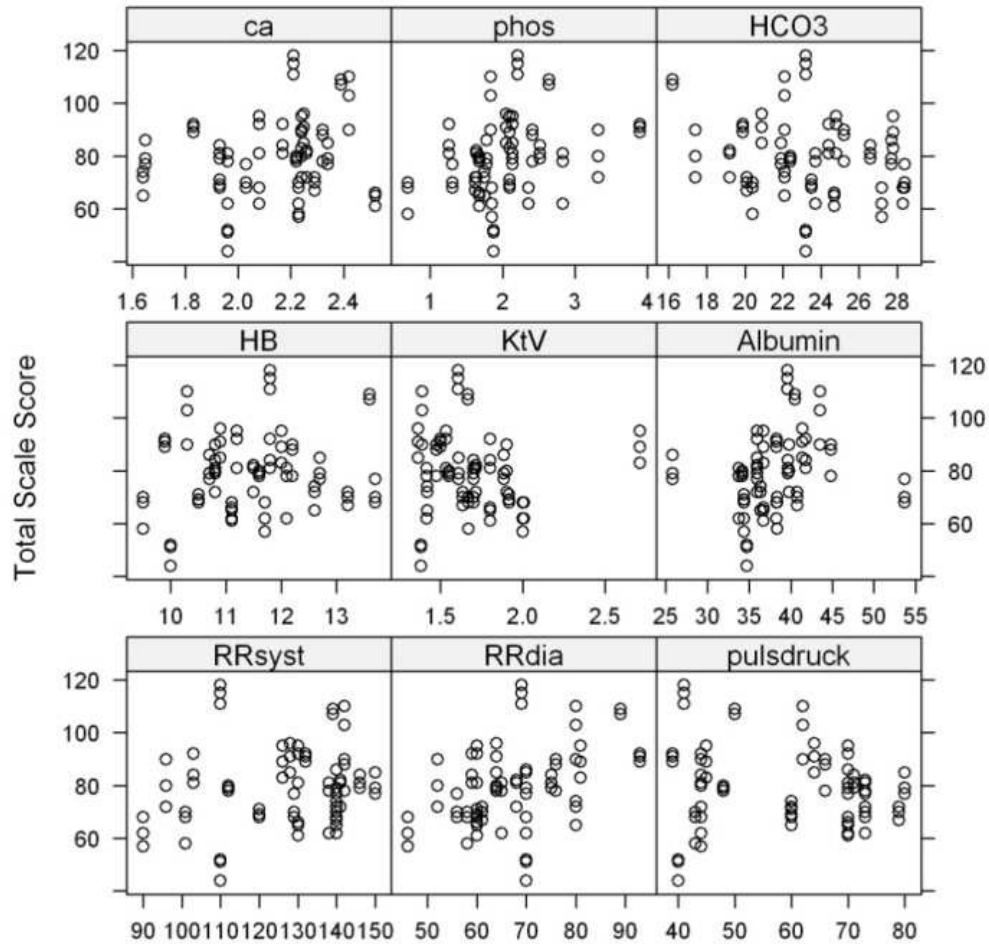


Abbildung 11: Streudiagramm der Störgrößen im Verhältnis zu den Total Scale Werten

(Ca: Calcium; Phos: Phosphat; HCO_3^- : Bicarbonat; HB: Hämoglobin; RRsys.: systolischer Blutdruck und RRdia: diastolischer Blutdruck)

In der Tabelle 24 sind die einzelnen Parameter im Vergleich zur kognitiven Leistung aufgelistet. In der Zeile Differenz ist die Änderung der kognitiven Leistungsfähigkeit aufgelistet. Das bedeutet, wenn z.B. der Calciumwert um eine Einheit ansteigt, würde der Total Scale wie in Tabelle 24 gezeigt, um 15,73 Punkte ansteigen. Das würde bedeuten, dass ein erhöhter Calciumwert eine höhere kognitive Leistung erbringen würde. Der Unterschied zeigte sich jedoch statistisch als nicht signifikant. Die in der Studie erfassten Laborparameter hatten keinen Einfluss auf die kognitive Leistung. Ein statistisch signifikanter Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit (p -Wert= 0,018) konnte jedoch beim diastolischen Blutdruckwert festgestellt werden.

Ergebnisse

Tabelle 24: Punkunterschiede der Total Scale Werte im Verhältnis zu den Störgrößen

(Differenz: Geschätzte Differenz für die Zeitpunkte; p= <0,05 signifikant)

Störgrößen	Differenz	p-Wert
Calcium	15,729	0,253
Phosphat	7,359	0,113
HCO ₃ ⁻	-1,256	0,171
Hb	2,424	0,386
Kt/V	-3,965	0,716
Albumin	0,674	0,275
RR systolisch	0,164	0,370
RR diastolisch	0,625	0,018
Pulsdruck	-0,161	0,478

3.6 Zusammenhänge mit dem GDS

Mittels der GDS wurde das Vorliegen einer Depression erhoben. Dabei zeigte sich, dass 10 von 26 Patienten eine leichte bis mäßige Depression hatten (s. Tabelle 25). Das Vorliegen einer schweren Depression konnte ausgeschlossen werden.

Tabelle 25: Auswertung des Screenings in Bezug auf das Vorliegen einer Depression

Beschreibung	Punkte	Anzahl
Keine Depression	0-4	16
Leichte bis mäßige Depression	5-10	10
Schwere Depression	11-15	--

Es erfolgte eine Häufigkeitsverteilung. Dabei wurde der geschätzte Mittelwert (x), die Standardabweichung (SD), der Median sowie der Minimal- und Maximalwert errechnet. Der Mittelwert und Median liegen an der oberen Grenze, bei der noch keine Depression vorliegt. Demnach hatte der überwiegende Teil der Patienten keine Depression.

Tabelle 26: Häufigkeitsverteilung der Punkte aus dem Screening mit der Geriatric Depression Scale

(Min: minimaler Wert; Max: maximaler Wert; SD: Standardabweichung)

	Anzahl = n	Min	Max	Mittelwert	Median	Standardabweichung
GDS	26	0	10	4,3	4	2,6

Ergebnisse

Ein Zusammenhang zwischen einer vorliegenden Depression und der darauf beruhenden schlechten kognitiven Leistung konnte graphisch mittels eines Streudiagrammes (s. Abbildung 12) und analytisch mittels eines Mixed Models (s. Tabelle 27) ausgeschlossen werden ($p= 0,988$).

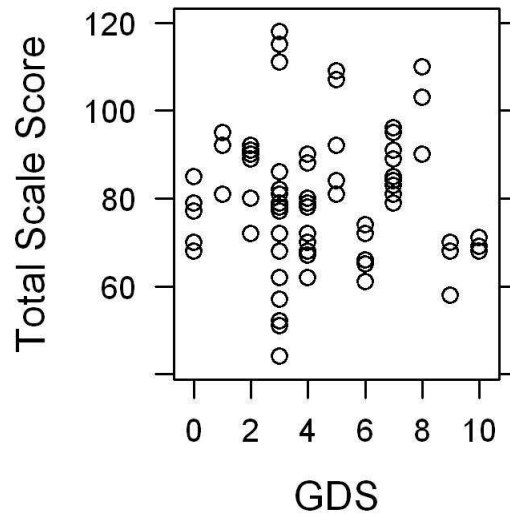


Abbildung 12: Streudiagramm der Punktzahl aus dem Screening mit der GDS im Verhältnis zu den Total Scale Werten

Tabelle 27: Zusammenhang der Punktzahl aus der GDS mit den Total Scale Werten

(Differenz: Geschätzte Differenz für die Zeitpunkte;
 $p < 0,05$ signifikant)

GDS/Total Scale	Differenz	p-Wert
GDS	-0,018	0,988

3.7 Störung durch das Umfeld

Die Antworten des Fragebogens sind in Tabelle 28 und Tabelle 29 aufgelistet. Eine Darstellung der empfundenen Lautstärke ist in Abbildung 13 zu sehen.

Tabelle 28: Auswertung des Fragebogens: Störung durch das Umfeld

	Ja		Nein		Fehlend	
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent
Fühlten Sie sich während der Testung durch die Umgebung beeinträchtigt?	9	11,5%	68	87,2%	1	1,3%
Hatte der Patient die Möglichkeit, die Testaufgaben zu beobachten/abzugucken?	0	0%	77	98,7%	1	1,3%

Tabelle 29: Auswertung des Fragebogens: Störung durch das Umfeld;
1: geringe Konzentration oder Lautstärke; 10: hohe Konzentration und Lautstärke

	Median	Minimum	Maximum
Einschätzung der Umgebungslautstärke durch den Untersucher	2	1	8
Subjektive Einschätzung der Konzentrationsfähigkeit des Patienten	6	2	10

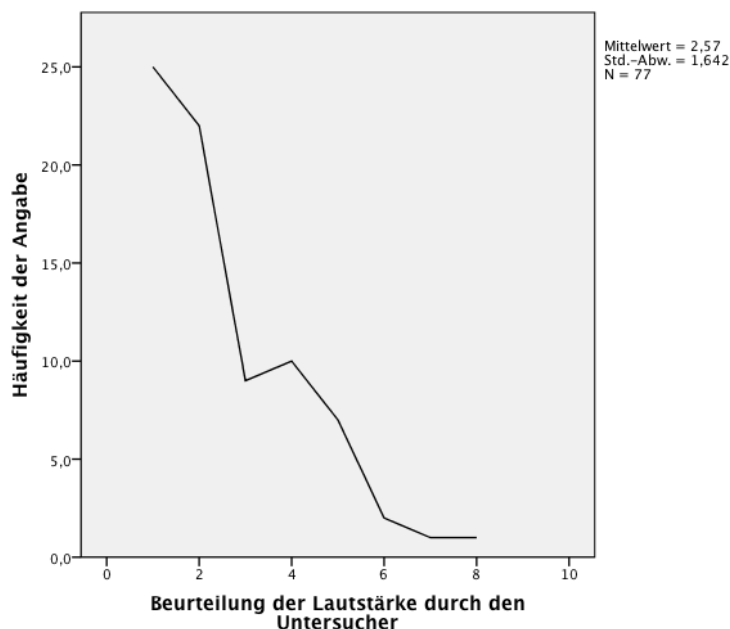


Abbildung 13: Beurteilung der Umgebungslautstärke durch den Untersucher im Verhältnis zur Häufigkeit der Angabe

Die Erhebung diente im Wesentlichen einem deskriptiven Effekt. Die subjektiv empfundene Lautstärke zeigte sich eher gering. Der überwiegende Teil der Patienten fühlte sich nicht gestört (68 (87,2%)) und kein Patient hatte die Option, die Testung bei anderen Patienten vorher zu verfolgen.

4 Diskussion

Die beschriebene hohe Prävalenz von kognitiven Defiziten bei dialysepflichtigen Patienten (s. Kapitel 1.2.5) führte zur Durchführung dieser Studie um herauszufinden, inwieweit der Zeitpunkt einer neuropsychologischen Testung, während der Dialyse oder am dialysefreien Tag, einen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit dialysepflichtiger Patienten hat. Studien mit einer ähnlichen Fragestellung wurden bisher primär im englischsprachigen Raum durchgeführt, woraufhin die aktuelle Studie als Pilotprojekt mit einem dadurch bedingt eher kleinen Studienkollektiv durchgeführt wurde.

4.1 Kognitive Leistung zu unterschiedlichen Testzeitpunkten

Die in dieser Studie durchgeführte Untersuchung konnte die Frage, inwieweit der Testzeitpunkt einer neuropsychologischen Testung einen Einfluss auf die kognitive Leistung dialysepflichtiger Patienten hat, beantworten. Die mittels der RBANS erhobenen Testergebnisse sind tabellarisch und graphisch in Kapitel 3.3.1 dargestellt. Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass die kognitive Leistung der Patienten zu den drei unterschiedlichen Testzeitpunkten (T 1-3) gleich stark war (s. Tabelle 10 bis Tabelle 12). Die geringen Unterschiede in den erreichten Punkten der jeweiligen Testzeitpunkte ergaben keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$).

Studien, die diese Fragestellung ebenfalls beantworten wollten, nutzten zum Teil Screeninginstrumente statt neuropsychologischer Testbatterien (Murray et al., 2007), testeten vor, während und/oder nach der Dialyse (Murray et al., 2007; Drew et al., 2013) oder an dialysefreien Tagen (Williams et al., 2004) und wählten zum Teil kürzere Zeitabstände zwischen den Testungen (Lux et al., 2010; Schneider et al., 2015). Am ehesten bedingt durch die verschiedenen Studiendesigns sowie die unterschiedlichen Studienkollektive kam es zu unterschiedlichen Ergebnissen.

In der aktuell durchgeführten Studie wurden zwei Testungen während der Dialyse und eine Testung am dialysefreien Tag mit einem jeweiligen Zeitabstand von zwei Wochen durchgeführt. Einen deutlich kürzen Test-

abstand sowie eine Testung vor Dialyse im Vergleich zu einer Testung am dialysefreien Tag wählten Griva und Mitarbeiter. Sie untersuchten dialysepflichtige Patienten zwei Stunden vor und 24 Stunden nach der HD mittels einer neuropsychologischen Testbatterie. Zudem wählten sie Patienten, die eine PD als Nierenersatzverfahren bekommen, als Vergleichsgruppe (Griva et al., 2003). Sie stellten fest, dass die Patienten 24 Stunden nach der HD bessere Ergebnisse erzielten. Je besser die Dialysequalität war, desto eher kam es zu Verbesserungen im Bereich Aufmerksamkeit und Konzentration (Griva et al., 2003).

Ein sehr ähnliches Studiendesign wählten Schneider und Mitarbeiter. Sie untersuchten die Patienten ebenfalls innerhalb von 24 Stunden jeweils zweimal, wählten jedoch gesunde Patienten als Kontrollgruppe. Die Testungen fanden eine Stunde vor Dialyse und 19 Stunden nach Dialyse statt (Schneider et al., 2015). Sie stellten ebenfalls eine Verbesserung der kognitiven Leistung fest. Diese fanden sich in Teilbereichen der Aufmerksamkeit sowie im logischen und visuellen Bereich des Langzeitgedächtnisses. Keine Verbesserung zeigte sich bei der Reaktionszeit, die in den Bereich der Aufmerksamkeit fällt, sowie des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses (Schneider et al., 2015). Die in beiden Studien beschriebene Verbesserung der kognitiven Leistung insbesondere im Bereich Aufmerksamkeit wurde in der aktuell durchgeführten Studie nicht gesehen (s. Tabelle 16). Ein Erklärungsansatz für die unterschiedlichen Ergebnisse kann im Alter der Patienten gesehen werden. Seidel und Mitarbeiter stellten fest, dass das Alter als ein prädiktiver Einflussfaktor für kognitive Defizite gewertet werden kann (Seidel et al., 2014). Die Patienten in den zuvor beschriebenen Studien waren mit einem durchschnittlichen Alter von 55 (Schneider et al., 2015) und 48 Jahren (Griva et al., 2003) deutlich jünger als die Patienten in der aktuellen Studie mit durchschnittlich 65 Jahren. Somit scheint bei jüngeren Patienten eher ein Effekt einer kognitiven Leistungssteigerung möglich zu sein. In beiden Studien zeigt sich die Verbesserung der kognitiven Leistung im Vergleich eine Stunde vor Dialyse zum dialysefreien Tag und innerhalb von 24 Stunden. Somit kann ein Effekt durch die Dialyse bei einer jüngeren Patienten Klientel vermutet werden.

Einen ebenfalls kurzen Testabstand zwischen zwei Testungen mit einer Testung vor Dialyse und am dialysefreien Tag wählten Lux und Mitarbeiter. Zum Vergleich untersuchten sie eine gesunde Kontrollgruppe und fanden in beiden Gruppen eine Verbesserung der kognitiven Leistung im Bereich Aufmerksamkeit, Sprache, Wahrnehmung und Schlussfolgern. Da diese in beiden Gruppen zu sehen war, wird hier am ehesten von einem Lerneffekt ausgegangen (Lux et al., 2010). Unterschiede in den Gruppen zeigten sich dagegen im Test Figuren erinnern, in dem die Kontrollgruppe einen Lerneffekt erzielte, der bei den Dialysepatienten ausblieb (Lux et al., 2010) sowie bei der fMRT Untersuchung, die bei allen Patienten durchgeführt wurde. Dabei konnte bei den dialysepflichtigen Patienten bei der zweiten Testung am dialysefreien Tag eine ansteigende Aktivität im Hippocampus beidseits beobachtet werden (Lux et al., 2010). Diese könnte mit den in den oben aufgeführten Studien beschriebenen Verbesserungen der kognitiven Leistungen im Bereich Arbeits- und Langzeitgedächtnis in Zusammenhang stehen. Auffallend ist, dass auch Lux und Mitarbeiter deutlich jüngere Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 45 Jahren untersuchten (Lux et al., 2010).

Williams und Mitarbeiter, die sich mit der kognitiven Leistung zwischen zwei Dialyseeinheiten beschäftigt haben, testeten die Patienten eine Stunde, 24 Stunden und 67 Stunden nach der Dialyse (Williams et al., 2004). Dabei kam es bei dialysepflichtigen Patienten im Bereich des Kurz- sowie Langzeitgedächtnisses kontinuierlich zu einer Verschlechterung der kognitiven Leistung (Williams et al., 2004). Die in den zuvor beschriebenen Studien gesehene Verbesserung der Aufmerksamkeit zeigte sich, jedoch ohne Signifikanz, in der Studie von Williams und Mitarbeitern 24 Stunden nach Dialyse im Vergleich zu einer Stunde nach Dialyse. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich 67 Stunden nach der Dialyse mit einer Verschlechterung der Aufmerksamkeit im Vergleich zu 24 Stunden nach Dialyse (Williams et al., 2004).

Die unterschiedlichen Testzeitpunkte erschweren einen Vergleich der Studien untereinander. Fraglich bleibt, ob eine Verbesserung der Aufmerksamkeit durch die Testungen innerhalb von 24 Stunden auftritt oder

ob es generell im Vergleich vor Dialyse zum dialysefreien Tag zu einer anhaltenden Verbesserung der kognitiven Leistung kommt. Einen längeren Zeitabstand, wie auch in der aktuell durchgeführten Studie, legten Drew und Mitarbeiter zu Grunde. Sie wählten einen Testabstand von einem Monat und testeten Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 59 Jahren eine Stunde vor der Dialyse und während der ersten Stunde der Dialyse (Drew et al., 2013). Wie auch in der aktuell durchgeführten Studie stellten sie keinen Unterschied in der kognitiven Leistung der dialysepflichtigen Patienten zu den beiden Zeitpunkten fest (Drew et al., 2013). Demnach scheint eine Verbesserung der kognitiven Leistung im Bereich Aufmerksamkeit möglicherweise nur innerhalb von 24 Stunden einzutreten.

Die für einen Vergleich der kognitiven Leistungsfähigkeit höchste Anzahl an Testzeitpunkten wurde von Murray und Mitarbeitern gewählt. Sie testeten eine Stunde vor Dialyse, 45-90 Minuten nach Beginn der Dialyse, eine Stunde nach Dialyse und 24-30 Stunden nach Dialyse. Dabei führten sie mehrere Testungen an einem Tag durch und ergänzten die fehlenden Messungen in den darauf folgenden Tagen (Murray et al., 2007, 2007). Sie stellten einen signifikanten Unterschied bei der kognitiven Leistung im Vergleich der Testung an Dialyse zum dialysefreien Tag fest. Dabei haben die Patienten am dialysefreien Tag eine bessere kognitive Leistungen erzielt, als während der Dialyse (Murray et al., 2007). Weiterhin zeigte sich, dass die Patienten während der Dialyse im Bereich der Exekutivfunktion und des Kurz- und Langzeitgedächtnisses sowie eine Stunde nach Dialyse im Bereich semantische Flüssigkeit am stärksten beeinträchtigt waren (Murray et al., 2007). Das Ergebnis der Studie ließ Drew und Mitarbeiter bei einem Vergleich mit ihren Ergebnissen schlussfolgern, dass der direkte Beginn der Dialyse keinen Einfluss auf die Kognition hat, es jedoch im Verlauf der Dialyse zu kognitiven Einbußen komme. Sie stützen ihre Theorie darauf, dass sie direkt nach Beginn der Dialysebehandlung die Testung durchgeführt und Murray und Mitarbeiter die Testung 45-90 Minuten nach Dialysebeginn durchgeführt haben (Drew et al., 2013). Diese Schlussfolgerung kann anhand der aktuell gewonnen Ergebnisse nicht bestätigt werden, da hier in den ersten beiden

und zweiten beiden Stunden an Dialyse kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen der kognitiven Leistung (s. Tabelle 11) zu beobachten war. Auch hier zeigt sich, dass es bei Betrachtung der Testabstände in Studien mit kurzen Testabständen zu unterschiedlichen kognitiven Leistungen kam (Griva et al., 2003; Schneider et al., 2015; Murray et al., 2007). Bei einem Zeitabstand von mindestens zwei Wochen, wie in der aktuell durchgeführten Studie oder bei Drew und Mitarbeitern, können Veränderungen der kognitiven Leistung nicht bestätigt werden (Drew et al., 2013).

Gerade ein Vergleich der Studien mit den Ergebnissen von Murray und Mitarbeitern zeigt die Komplexität des Themas, da die Ergebnisse der Studie anhand von einzelnen getesteten Zeitpunkten nicht bestätigt werden konnte. In der aktuellen Studie konnte im Vergleich zu Murray und Mitarbeitern kein Unterschied der kognitiven Leistung im Vergleich der Testung an Dialyse zum dialysefreien Tag nachgewiesen werden. Auch Williams und Mitarbeiter konnten die Ergebnisse nicht bestätigen, da im Vergleich eine Stunde nach Dialyse zu 24 Stunden nach Dialyse eine anhaltende Verschlechterung im Bereich des Kurz- und Langzeitgedächtnisses zu sehen war, wogegen Murray und Mitarbeiter eine Verbesserung der kognitiven Leistung in mehreren Domänen, wie auch dem Kurz- und Langzeitgedächtnis feststellten (Williams et al., 2004; Murray et al., 2007).

Selbst in Studien mit kurzen Testabständen zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse. Die oben beschriebenen Studien von Griva und Mitarbeitern sowie von Schneider und Mitarbeitern zeigten, dass es zu einer Verbesserung der kognitiven Leistung im Vergleich einer Testung vor Dialyse zum dialysefreien Tag kommt (Griva et al., 2003; Schneider et al., 2015). Der Vergleich ergab bei Murray und Mitarbeitern keinen signifikanten Unterschied (Murray et al., 2007). Eine mögliche Erklärung könnte die bei Murray und Mitarbeitern gewählte hohe Testfrequenz pro Tag sein. Der überwiegende Teil der Probanden nahm an zwei, manche jedoch an drei Testungen pro Tag teil. Die weiteren Testungen erfolgten zum nächstmöglichen Zeitpunkt (Murray et al., 2007).

4.1.1 Kognitiver Leistungsabfall der Domäne Sprache

Bei Betrachtung der Total Scale Werte im Verhältnis zu den drei Testzeitpunkten T1-T3 zeigte sich, wie oben beschrieben, kein signifikanter Unterschied der kognitiven Leistung. Die Analyse der einzelnen Domänen ergab, wie in Kapitel 3.3.3 graphisch und analytisch dargestellt, dass es im Bereich Sprache zu einem signifikanten Abfall ($p < 0,05$) der kognitiven Leistung am dialysefreien Tag (s. Tabelle 19 und Tabelle 20) in den Bereichen „Bilder benennen“ und „semantische Flüssigkeit“ kam.

Kognitive Defizite im Bereich Sprache wurden bereits in vorangegangenen Studien beschrieben. Dabei konnten diese bereits in höheren Stadien der Niereninsuffizienz festgestellt werden (Seidel et al., 2014). In einer auf die verbale Flüssigkeit konzentrierten Studie mit dialysepflichtigen Patienten beziehen sich Harciarek und Mitarbeiter (Harciarek et al., 2012) auf Lux und Mitarbeiter (Lux et al., 2010) sowie Murray und Mitarbeiter (Murray et al., 2006), die bereits Defizite im sprachlichen Bereich feststellen konnten. Während Harciarek und Mitarbeiter selbst in einer zuvor durchgeführten Studie keinen signifikanten Unterschied der kognitiven Leistung im Bereich phonematischer und semantischer Flüssigkeit feststellen konnten (Harciarek et al., 2011), führten sie auf den Ergebnissen aufbauend eine Untersuchung mit einer auf die verbale Flüssigkeit konzentrierten Studie durch. Im Vergleich dialysepflichtiger Patienten mit einer Kontrollgruppe stellten sie bei kognitiv nicht eingeschränkten Probanden Defizite im Bereich der phonematischen bei einer stabilen Leistung der semantischen Flüssigkeit fest (Harciarek et al., 2012). Die Ergebnisse werden durch Drew und Mitarbeiter bestätigt, die bei Testung der Zeitpunkte vor Dialyse und zu Beginn der Dialysebehandlung ebenfalls die semantische Flüssigkeit untersuchten und keinen Unterschied der kognitiven Leistung feststellen konnten (Drew et al., 2013). Auch bei Murray und Mitarbeitern fand sich im sprachlichen Bereich eine relativ konstante Leistung, während weitere kognitive Bereiche über die vier Testzeitpunkte vor, während und nach der Dialyse sowie am dialysefreien Tag deutliche Leistungsänderungen aufzeigten (Murray et al., 2007). In den weiteren bisher aufgeführten Studien, wie z.B. bei Lux und Mitarbeitern (Lux et al., 2010) sowie auch in der aktuell durchgeführten Studie

wurde überwiegend die semantische Flüssigkeit getestet. Auch Schneider und Mitarbeiter, die im Bereich Aufmerksamkeit und Langzeitgedächtnis eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich vor Dialyse zum dialysefreien Tag feststellen konnten, fanden keine Verbesserung im Bereich semantische Flüssigkeit (Schneider et al., 2015). Die zuvor beschriebene stabile Leistung der semantischen Flüssigkeit kann mit dem aktuellen Ergebnis nicht bestätigt werden. Dagegen scheint sich die Verschlechterung der kognitiven Leistung im Bereich Sprache mit den Ergebnissen von Schneider und Mitarbeitern zu decken. Die hier entdeckten Defizite könnten sich mit einer fehlenden Verbesserung im Bereich Sprache wiederfinden.

Neben der semantischen Flüssigkeit wurde der Bereich „Bilder benennen“ getestet. Auch hier zeigte sich ein Leistungsabfall am dialysefreien Tag. Die bisher aufgeführten Studien, die dialysepflichtige Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten testeten, verzichteten auf eine ähnliche Testung. Aus diesem Grund ist ein direkter Vergleich nicht möglich.

4.2 Kognitives Defizit bei dialysepflichtigen Patienten

Die erhöhte Prävalenz kognitiver Defizite von dialysepflichtigen Patienten im Vergleich zu nicht-dialysepflichtigen Patienten wurde häufig nachgewiesen (Seidel et al., 2014; Sehgal et al., 1997; Tiffin-Richards et al., 2014), wie auch die Tatsache, dass diese zu selten diagnostiziert werden (Kurella et al., 2006; Murray, 2008; Murray et al., 2006). Durch den bereits erbrachten Nachweis wurde in der aktuellen Studie auf ein gesundes Patientenkontinuum zum Vergleich verzichtet. Aufgrund der hohen Prävalenz soll in diesem Kapitel kurz auf die kognitive Leistung des Studienkollektivs eingegangen werden. Dabei lassen die in Kapitel 3.3.1.1 beschriebenen und in Tabelle 12 aufgeführten Perzentilen Rückschlüsse auf einen Vergleich mit der Normalbevölkerung zu. Die Ergebnisse bestätigen die bereits beschriebenen kognitiven Defizite, da die Patienten insgesamt eher im unteren Durchschnitt der kognitiven Leistung liegen und im Bereich Aufmerksamkeit und Langzeitgedächtnis sogar unterdurchschnittlich abgeschnitten haben.

Die Maximal- und Minimalwerte sowie die in Kapitel 3.3.1 geschilderten und in Abbildung 4 dargestellten Patientenverläufe weisen dabei auf große kognitive Leistungsunterschiede unter den Patienten an sich hin. Bei Betrachtung der Patientenverläufe zeigt sich, dass die Patienten auf unterschiedlichen kognitiven Leistungsniveaus starteten und diese halten konnten. Demnach kam es bei Patienten nicht zu wechselnden über- oder unterdurchschnittlichen Leistungen sondern blieb jeweils auf einem starken oder schlechten Leistungsniveau. Die beschriebenen Leistungsunterschiede im Studienkollektiv wurden bereits von Griva und Mitarbeitern dargestellt (Griva et al., 2003).

Neben der unterschiedlichen Leistung einzelner Patienten fällt bei der Betrachtung der Domänen auf, dass die leistungsstarken Patienten keine überdurchschnittlichen Ergebnisse im Bereich Sprache, Kurzzeitgedächtnis und dem visuell-konstruktiven Gedächtnis erreicht haben. Bei dem visuell-konstruktiven Gedächtnis ist ein Schwachpunkt bei der Nutzung des RBANS für die kognitive Testung der Patienten zu berücksichtigen. Dieser hat im Bereich der Zeichnungen sehr strikte Bewertungskriterien. Wie auch von Duff und Mitarbeitern beschrieben, werden die Patienten dadurch kognitiv schlechter im Bereich des visuell-konstruktiven Gedächtnisses und des Langzeitgedächtnisses eingeschätzt, als sie tatsächlich sind (Duff et al., 2003). Für die Durchführung der aktuellen Studie waren die standardisierten Vorgaben der Bewertung ein gutes Vergleichskriterium. Da es sich in dieser Studie um einen standardisierten Vergleich und nicht um eine klinische Einschätzung mit anschließender Therapie handelt, wurden die von Duff und Mitarbeitern modifizierten Bewertungskriterien nicht angewendet (Duff et al., 2003).

Bei einer weiteren Betrachtung der in Tabelle 12 aufgeführten Ergebnisse der Domänen ist zu sehen, dass der Mittelwert aus dem Bereich Sprache im unteren Durchschnitt liegt und am dialysefreien Tag sogar unterdurchschnittlich ist. Der Median dagegen zeigt, dass der überwiegende Teil an Teilnehmern gerade im Bereich der Aufmerksamkeit und des Langzeitgedächtnisses zu allen drei Testzeitpunkten im unterdurchschnittlichen Bereich lag. Eine Beeinträchtigung, insbesondere der beschriebenen Bereiche, konnte auch in weiteren Studien gesehen werden.

Dabei haben dialysepflichtige Patienten bei Schneider und Mitarbeitern im Bereich Aufmerksamkeit, Langzeitgedächtnis und Arbeitsgedächtnis schlechter als eine gesunde Kontrollgruppe abgeschnitten (Schneider et al., 2015). Auch Lux und Mitarbeiter zeigten, dass dialysepflichtige Teilnehmer schlechter in den Bereichen Sprache und räumlicher Wahrnehmung abgeschnitten haben (Lux et al., 2010). Neben den aufgeführten Studien sind auch in weiteren Studien kognitive Defizite im Bereich der Exekutiven, der Sprache und dem Kurzzeitgedächtnis zu finden (Tiffin-Richards et al., 2014).

Die aufgeführten kognitiven Beeinträchtigungen lassen bezüglich ihrer Ursache unterschiedliche Erklärungsansätze zu. In Kapitel 1.3 und 4.1 wurde bereits auf Einfluss- und Risikofaktoren wie das Alter und Komorbiditäten eingegangen. Daneben steht die fehlende Nierenfunktion an sich als ein ursächlicher Faktor, da es bereits mit einer Verschlechterung der Niereninsuffizienz und einem damit einhergehendem Abfall der GFR noch vor einer terminalen Niereninsuffizienz zu kognitiven Beeinträchtigungen gekommen ist (Madero et al., 2008; Murray, 2008). Dabei geht die Schwere der Niereninsuffizienz mit der Schwere der kognitiven Beeinträchtigung einher, wobei sich die Bereiche der Exekutiven und des Langzeitgedächtnisses beeinträchtigt zeigten (Kurella et al., 2004; Murray, 2008). Eine Beeinträchtigung weiterer Domänen zeigte sich in einer Studie von Elias und Mitarbeitern, in der es ab einem Stadium G3a der Niereninsuffizienz zu kognitiven Beeinträchtigungen vor allem im Bereich Aufmerksamkeit und Konzentration, der visuell-räumlichen Organisation und der Erinnerung kam (Elias et al., 2009). Eine Beeinträchtigung der betroffenen kognitiven Bereiche kann demnach auch bei den Patienten in der aktuell durchgeführten Studie bereits vor Eintreten der terminalen Niereninsuffizienz vorhanden gewesen sein. Dabei ist nicht nur die Niereninsuffizienz in einem fortgeschrittenen Stadium, sondern auch die Schwere der terminalen Niereninsuffizienz sowie eine schlechtere Qualität der Dialyse ein prädiktiver Einflussfaktor auf die kognitive Leistung der dialysepflichtigen Patienten. Dieser Einfluss machte sich insbesondere im Bereich Aufmerksamkeit und Konzentration bemerkbar (Griva et al., 2003).

Tryc und Mitarbeiter haben unter Ausschluss von einigen Komorbiditäten, wie z.B. den Diabetes mellitus, zerebrale metabolische Veränderungen untersucht. Dabei stellten Sie bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz kognitive Defizite im Bereich Erinnerung, Lernen und Aufmerksamkeit fest. Bei dialysepflichtigen Patienten waren zusätzlich Defizite des Langzeitgedächtnisses zu verzeichnen. Die Defizite im Bereich Aufmerksamkeit konnten bei dialysepflichtigen Patienten mit einer verminderten Konzentration zerebraler metabolischer Stoffe in Zusammenhang gebracht werden (Tryc et al., 2011). Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse zu den verschiedenen Testzeitpunkten gehen Weiner und Mitarbeiter mit Bezug auf Murray und Mitarbeiter jedoch davon aus, dass die Urämie nicht als alleiniger Faktor für kognitive Defizite gewertet werden kann (Weiner et al., 2011; Murray et al., 2007).

In Kapitel 1.1.3 wird auf die VAD eingegangen, bei der die Symptome je nach Läsionsort einer zerebralen Schädigung in Erscheinung treten. Die unterschiedlich kognitiv beeinträchtigten Bereiche dialysepflichtiger Patienten sprechen demnach am ehesten für kognitive Beeinträchtigungen, die zu einer VAD passen könnten. Das bestätigt die Langzeitbeobachtung, in der Patienten ohne Demenz mit einer eingeschränkten Nierenfunktion im Verlauf mit dem Anstieg des Kreatinins ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz, v.a. vom vaskulären Typ, hatten (Seliger et al., 2004). Die VAD hat, wie beschrieben, verschiedene Ursachen, wie z.B. auch den Schlaganfall. Diesem Risiko sind insbesondere dialysepflichtige Patienten ausgesetzt, da der Abfall der GFR $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ einer Meta-Analyse nach zusätzlich das Risiko für einen Schlaganfall erhöht (Lee et al., 2010). Insbesondere dialysepflichtige Patienten haben im Vergleich zur Normalbevölkerung nach Seliger und Mitarbeitern ein 5- bis 10- fach erhöhtes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden (Seliger et al., 2003). An der aktuellen Studie haben keine Patienten mit einem Schlaganfall in der Anamnese teilgenommen. Aufgrund von bisherigen Studien kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die Patienten bereits zerebrale Läsionen zum Zeitpunkt der Testung hatten, da bei Dialysepatienten nach Bugnicourt und Murray sowie jeweiligen Mitarbeitern auch die stillen zerebralen Infarkte und die „white mat-

ter lesions“, d.h. Läsionen der weißen Substanz, mit einer erhöhten Prävalenz in Erscheinung getreten sind (Bugnicourt et al., 2013; Murray, 2008). Dabei können stille zerebrale Infarkte das Risiko für das Auftreten einer Demenz, insbesondere bei multiplen still aufgetretenen Infarkten, verdoppeln (Vermeer et al., 2003). Neben den bereits genannten sind weitere subklinische zerebrovaskuläre Erkrankungen in den Focus der Forschung getreten. Bugnicourt und Mitarbeiter fassen mehrere Studien zusammen und beschreiben, dass bereits früh von Passer und Mitarbeitern über eine hohe Prävalenz von zerebralen Atrophien bei dialysepflichtigen Patienten berichtet wurde (Bugnicourt et al., 2013; Passer, 1977). Mittels MRT Studien konnten im Vergleich mit gesunden Probanden bei dialysepflichtigen Patienten vermehrt signifikante zerebrale Atrophien mit Erweiterung der Ventrikel sowie vaskuläre Läsionen festgestellt werden (Fazekas et al., 1995). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere der Läsionen und der Stärke der kognitiven Beeinträchtigung konnte nicht nachgewiesen werden (Fazekas et al., 1995). Ein MRT stand für die aktuelle Studie nicht zur Verfügung, weswegen auf eine bildgebende Untersuchung verzichtet werden musste.

4.3 Einflussfaktoren auf die kognitive Leistungsfähigkeit

4.3.1 Lerneffekt

Ein Lerneffekt konnte anhand der Total Scale Werte (s. Abbildung 9) sowie der Indexwerte (s. Abbildung 10 und Tabelle 21) analytisch ($p > 0,05$) ausgeschlossen werden. Festzustellen ist jedoch, dass es zu einem signifikanten Leistungsabfall beim dritten Testkontakt im Bereich des Langzeitgedächtnisses gekommen ist ($p=0,004$).

Der Ausschluss eines Lerneffektes wurde als erforderlich angesehen, da es bei verschiedenen Studien mit kürzeren Testabständen und der Nutzung von Testinstrumenten, die keine Alternativversion anzubieten hatten, bereits zu Lerneffekten gekommen ist (Schneider et al., 2015; Lux et al., 2010).

Neben einer allgemeinen Einschätzung der Ergebnisse, inwieweit die kognitive Leistung durch Lerneffekte beeinflusst wurde, ist gerade bei dieser Patientenklientel eine Analyse bezüglich eines Lerneffektes inter-

essant. In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass dialysepflichtige Patienten im Vergleich zu nicht-dialysepflichtigen Patienten in verschiedenen kognitiven Bereichen nicht von einem Lerneffekt profitieren konnten. Z.B. konnten sich dialysepflichtige Patienten bei Lux und Mitarbeitern im Bereich Figuren erinnern (Lux et al., 2010) und bei Williams und Mitarbeitern im Bereich selektiver Aufmerksamkeit (Williams et al., 2004) nicht durch einen Lerneffekt verbessern, während die jeweiligen Kontrollgruppen durch einen Lerneffekt profitierten. Unterschiedliche Ergebnisse zeigten sich dagegen im Bereich Aufmerksamkeit. Während bei Williams und Mitarbeitern, die in der Zeit nach Dialyse testeten, die Patienten nicht von einem Lerneffekt im Bereich Aufmerksamkeit profitierten (Williams et al., 2004), konnte bei Lux und Mitarbeitern eine Verbesserung der Reaktionszeit in Verbindung mit einer gesteigerten Aktivität im Hippocampus nach der Dialyse im Vergleich zu einer Testung vor Dialyse festgestellt werden (Lux et al., 2010). Die Tatsache, dass in der aktuellen Studie kein Lerneffekt eingetreten ist, wird jedoch eher mit der Auswahl des Testinstrumentes und dem ausreichenden Zeitabstand zwischen den Testungen in Zusammenhang gebracht.

Wie zu Beginn beschrieben, zeigte sich unerwartet ein signifikanter Leistungsabfall im Bereich des Langzeitgedächtnisses. Die Testung des Langzeitgedächtnisses beinhaltet in dieser Studie die meisten Untertests und fand am Ende einer jeden Testung statt. Der Leistungsabfall zeigt sich demnach am Ende der letzten von drei Testungen. Aus diesem Grund kann von einer Testmüdigkeit ausgegangen werden. Ein weiterer Erklärungsansatz könnte eine von Williams und Mitarbeitern beschriebene proaktive Interferenz bei dialysepflichtigen Patienten sein. Sie führten ebenfalls drei Testungen hintereinander durch, wobei sich eine Verschlechterung des Kurzzeit- und Langzeitgedächtnisses zeigte (Williams et al., 2004). Bei der Interpretation der Ergebnisse vermuten sie neben einer Verschlechterung der Erinnerung von Patienten an HD 67 Stunden nach der Dialyse, dass es zu der bereits erwähnten proaktiven Interferenz gekommen ist (Williams et al., 2004). Das bedeutet, dass das Erlernen von neuen Sachen in einer kurzen Zeit das Erlernen neuer Inhalte erschwert, wodurch das bereits Erlernte miteinander verwechselt wird.

Williams und Mitarbeiter gehen davon aus, dass Patienten, die eine HD als Nierenersatztherapie erhalten, anfälliger dafür sind (Williams et al., 2004). Diese Theorie könnte den Leistungsabfall im Bereich des Langzeitgedächtnisses in unserem Kollektiv erklären. Auch wenn in der aktuellen Studie durch den gewählten Abstand von zwei Wochen kein Nachlassen der Erinnerung im Bereich des Kurzzeitgedächtnisses zu sehen ist, scheint das Langzeitgedächtnis noch anfällig für eine mögliche proaktive Interferenz zu sein.

4.3.2 Störung durch das Umfeld

Neben einem Lerneffekt können Störungen durch das Umfeld einen Einfluss auf die kognitive Leistung haben. In Kapitel 3.7 sind die Ergebnisse eines für Studien in Dialysezentren entwickelten Fragebogens gezeigt. Da in der aktuell durchgeführten Studie die Testungen während der laufenden Dialyse durchgeführt worden sind, war das Abschirmen der Patienten nicht möglich. Dennoch fühlten sich nur 11,5% durch die Umgebungslautstärke beeinträchtigt. Die Einschätzung der Lautstärke durch den Untersucher zeigt, dass der überwiegende Teil der Testungen demnach in einer ruhigen Atmosphäre stattgefunden hat. Neben der Lautstärke wurde nach der subjektiven Einschätzung der Konzentrationsfähigkeit gefragt. Diese wurde von den Patienten häufig als mittelmäßig, Median 6, angegeben.

Tholen und Mitarbeiter haben dialysepflichtige Patienten in einem separaten Raum sowie in einem Gruppenraum vor und nach der Dialyse getestet. Der Vergleich zeigte keinen Unterschied der kognitiven Leistung. Bei Betrachtung der Ergebnisse im Zeitraum vor der Dialyse stellten sie fest, dass die Patienten in einem separaten Raum eine bessere kognitive Leistung erzielten (Tholen et al., 2014). In den zuvor beschriebenen Studien wurden, wie auch in der aktuellen Studie, die Patienten zum Teil während der Dialyse getestet. Die gesehenen kognitiven Defizite wären mit den Ergebnissen von Tholen und Mitarbeitern zu erklären. In der aktuellen Studie zeigte sich jedoch ein Leistungsabfall im Bereich Sprache am dialysefreien Tag im Vergleich zu den beiden Testzeitpunkten während der Dialyse. Da die Testung am dialysefreien Tag in einem ruhigen

separaten Raum stattgefunden hat, können die kognitiven Defizite nicht alleinig mit einer Testung während der Dialyse in Zusammenhang gebracht werden.

4.3.3 Besonderheiten des Studienkollektivs

4.3.3.1 Deskriptive Beschreibung des Studienkollektivs

Das untersuchte Studienkollektiv entspricht in seinen biographischen und krankheitsbezogenen Grunddaten im Wesentlichen dem Dialysekollektiv in der Bundesrepublik Deutschland und ist in Kapitel 3.1 von Tabelle 6 bis Tabelle 8 aufgelistet. Der Altersdurchschnitt der Studienteilnehmer lag mit 64,8 Jahren etwas unter dem von QuaSi-Niere im Jahre 2006 zuletzt erhobenen Altersdurchschnitt von 66 Jahren. Dabei spiegelt neben dem Altersmedian auch der Anteil männlicher Teilnehmer von 73,1% an dieser Studie die Dialysepopulation wieder (Frei und Schober-Halstenberg, 2008). Demnach ist es in der aktuellen Studie wie auch schon Murray und Mitarbeitern (Murray et al., 2007) gelungen, ein für das Dialysekollektiv repräsentatives Studienkollektiv zu testen.

Neben dem Alter sind bestimmte Grund- und Nebenerkrankungen dialysepflichtiger Patienten, wie in Kapitel 1.3 beschrieben, als Risikofaktoren für kognitive Defizite und verschiedene Demenzformen zu bewerten. Bei den krankheitsbezogenen Daten der in dieser Studie getesteten Patienten fällt ein hoher Anteil an ungeklärten renalen Diagnosen auf, die in dem Terminus Verschiedene erfasst sind. Dies kann möglicherweise auf die regionalen oder zentrumsspezifischen Besonderheiten der nephrologischen Diagnostik zurückzuführen sein. Dieser für die allgemeine Dialysekollektiv weniger repräsentativen Aufteilung der Grunderkrankungen wird in Bezug auf die aktuelle Studie kein großer Einfluss beigemessen. Von größerer Relevanz werden die für kognitive Leistungsdefizite betrachteten Nebenerkrankungen gesehen. Dabei sind vor allem die arterielle Hypertonie, die mit 73,1%, und der Diabetes mellitus, der mit 34,6% bei den Studienteilnehmern erhoben wurde, repräsentativ. Weitere für kognitive Defizite relevante und hier erhobene Nebenerkrankungen waren die Hyperlipoproteinämie (HLP) als kardiovaskulärer Risikofaktor mit 30,8% und die kardio- sowie zerebrovaskulären Erkrankungen. Unter

den kardiovaskulären Erkrankungen fanden sich 30,8% der Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit und 11,5% mit einem Myokardinfarkt. Als zerebrovaskuläre Erkrankung wurde die transitorisch ischämische Attacke gewertet, welche zu 7,7% bei den Patienten auftrat.

Die erfassten Nebendiagnosen wurden zum Teil in anderen Studien, in denen die kognitive Leistungsfähigkeit zu unterschiedlichen Zeitpunkten getestet wurde, als Ausschlusskriterium für die Teilnahme geführt. Während Murray und Mitarbeiter sowie Drew und Mitarbeiter ein mit dieser Studie vergleichbares Patientenkontinuum in Bezug auf das Alter und die Häufigkeit der Nebenerkrankungen getestet haben (Murray et al., 2007; Drew et al., 2013), wurde in weiteren Studien z.T. ein sehr junges Patientenkontinuum, z.B. bei Lux und Mitarbeitern, mit einem durchschnittlichen Alter von 45 Jahren getestet und neurologische und psychiatrische Erkrankungen sowie Diabetes mellitus in der Vorgeschichte ausgeschlossen (Lux et al., 2010). Ein Ausschluss von Patienten mit neurologischen Erkrankungen erfolgte von Griva und Mitarbeitern sowie von Schneider und Mitarbeitern (Schneider et al., 2015; Griva et al., 2003). Ebenfalls unterschiedlich gehandhabt wurde das Aufführen der Nebenerkrankungen. Neben einem Verzicht von Schneider und Mitarbeitern, die Nebenerkrankungen aufzuführen und statt dessen die Medikation aufzulisten (Schneider et al., 2015), veröffentlichten Williams und Mitarbeiter anstatt der Nebenerkrankungen die Ursache für die terminale Niereninsuffizienz, worunter die arterielle Hypertonie mit 20% und der Diabetes mellitus mit 30% fiel (Williams et al., 2004).

Vergleiche der Patientenkontinuum von Drew et al., Griva et al. und Murray et al. mit dieser Studie zeigen, dass die arterielle Hypertonie die häufigste Nebenerkrankung mit 70-95% ist. Dies entspricht der in Kapitel 1.2.5 aufgeführten Prävalenz. Große Unterschiede fanden sich beim Diabetes mellitus. Während dieser bei Drew und Mitarbeitern sowie in dieser Studie mit einer Häufigkeit von 30-40% (Drew et al., 2013) auftrat, war bei Murray und Mitarbeitern ein fast doppelt so häufiges Auftreten von 67% (Murray et al., 2007) und bei Griva und Mitarbeitern ein sehr geringes Vorkommen mit 7,8% (Griva et al., 2003) zu verzeichnen. Die Hyperlipoproteinämie wurde in keiner der Studien als Diagnose erfasst, in de-

nen es um den Vergleich der kognitiven Leistung zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Dialyse ging.

Die aufgeführten unterschiedlichen Prävalenzen des Alters, der Grund- und Nebenerkrankungen sowie die verschiedenen Ein- und Ausschlusskriterien in den verschiedenen Studien zeigen, dass bedingt durch die bisher fehlende Ursache für kognitive Defizite bei dialysepflichtigen Patienten einheitliche und damit vergleichbare Kriterien fehlen. In der aktuellen Studie konnte eine für die allgemeine Dialysepatienten repräsentative und vergleichbare Studienpatienten gefunden werden. Die unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Studien könnten durch den Ein- und Ausschluss verschiedener Nebenerkrankungen erklärt werden, da z.B. dialysepflichtige Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen kognitiv schlechter als dialysepflichtige Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen abgeschnitten haben (Weiner et al., 2011). Auch wenn dieser Einfluss von Seidel und Mitarbeitern nur bedingt bestätigt werden konnte, da kardiale Erkrankungen singular betrachtet einen prädiktiven Einfluss auf die kognitive Leistung hatten, bei Adjustierung der Werte und Hinzunahme weiterer Einflussfaktoren dieser jedoch trotz der hohen Prävalenz an kardiovaskulären Erkrankungen nicht mehr nachgewiesen werden konnte, sollten die Grund- und Nebenerkrankungen eine Berücksichtigung finden. Insbesondere da unabhängig von den kardiovaskulären Erkrankungen erhöhte HbA1c Werte, die für anhaltend erhöhte Blutzuckerwerte bei Diabetikern stehen, ein erhöhter Entzündungsparameter, genannt Fibrinogen und das Alter einen Einfluss auf kognitive Defizite gezeigt haben (Seidel et al., 2014). Der prädiktive Einfluss eines erhöhten Alters sowie die Tatsache, dass Patienten mit einem Diabetes mellitus schlechtere kognitive Leistungen erbracht haben, konnte auch von Griva und Mitarbeitern festgestellt werden (Griva et al., 2003).

Die nachgewiesenen Zusammenhänge zeigen, dass eine einheitliche Erfassung der biographischen und krankheitsbezogenen Patientendaten sowie gleiche Ein- und Ausschlusskriterien für eine repräsentative Studie und einen adäquaten Vergleich der Ergebnisse von Relevanz sind.

4.3.3.2 Einschränkungen der Durchführung durch das Studienkollektiv

Für die Durchführung der Testung wurden zwei Testzeitpunkte während der Dialyse und ein Zeitpunkt am dialysefreien Tag gewählt. Der Transport zu den Testungen an Dialyse war durch eine alltägliche Routine gesichert. Die für die Testung am dialysefreien Tag erforderliche Anwesenheit der Patienten im Dialysezentrum führte zu einer automatisch eingegrenzten Auswahl der Patienten. Dabei lehnten die in ihrer Mobilität eingeschränkten Patienten eine Teilnahme an der Studie in der Regel ab. Der überwiegende Teil der Patienten war selbstständig in der Lage das Dialysezentrum zu erreichen oder wurde von Angehörigen zum Zentrum gebracht. Bei auftretenden Transportproblemen wurde dennoch bewusst auf eine Testung im häuslichen Umfeld, wie von Murray und Mitarbeitern (Murray et al., 2007) beschrieben, verzichtet, da eine möglichst vergleichbare Testsituation geschaffen werden sollte. Auf eine eingeschränkte Teilnahme von Patienten bedingt durch eine erschwerte Erreichbarkeit des Zentrums, wird von weiteren Autoren nicht eingegangen (Fazekas et al., 1995; Griva et al., 2003). Schneider und Mitarbeiter erwähnen jedoch, dass das Aufsuchen des Dialysezentrums am dialysefreien Tag eine schwer in den Alltag zu integrierende Aufgabe sei (Schneider et al., 2015).

Die Transportproblematik und das Gefühl, schlecht bei einer Testung abgeschnitten zu haben, führten bei einer Patientin zu einer Ablehnung der weiteren Teilnahme. In einer weiteren Studie konnte ebenfalls beobachtet werden, dass Patienten aufgrund des Gefühls schlecht abzuschneiden, eine Teilnahme ablehnten (Schneider et al., 2015). Bezüglich der Selbsteinschätzung kognitiver Leistungsfähigkeit konnte ein Zusammenhang mit der Nierenfunktion festgestellt werden. Je schlechter die Nierenfunktion, desto schlechter haben sich Patienten bei einer Selbsteinschätzung in Bezug auf die kognitive Leistungsfähigkeit eingeschätzt (Kurella et al., 2004).

Ein weiterer zu berücksichtigender Aspekt bei Testungen von dialysepflichtigen Patienten sind die durch die chronische Niereninsuffizienz sowie die Nebenerkrankungen auftretenden Symptome (s. Kapitel 1.2.2.). Murray und Mitarbeiter haben bei Unwohlsein der Patienten oder bei

Krankenhausaufenthalt die Testung auf den nächstmöglichen Zeitpunkt einer Testdurchführung verschoben, wodurch die Patienten jeweils unregelmäßige Zeitabstände zwischen den einzelnen Testungen hatten (Murray et al., 2007). Im Rahmen der aktuell durchgeführten Studie konnten fast alle Patienten zum Testzeitpunkt getestet werden. Bei Unwohlsein wurde die nächste Testung um maximal zwei Tage verschoben, damit der zwei Wochen Rhythmus nicht unterbrochen wurde. Bei einer erforderlichen stationären Aufnahme der Patienten wurden diese als Drop Out gewertet, da der für diese Studie erforderliche Zeitrahmen nicht eingehalten werden konnte. Die Festlegung eines Zeitabstandes von zwei Wochen zwischen zwei Testungen und demnach auf einen Gesamtzeitraum von sechs Wochen diente der Anpassung der Studienbedingungen für eine adäquate Durchführung bei einer durch Grund- und Nebenerkrankungen beeinträchtigten Patientenklientel. Auf diesen Aspekt sind auch Drew und Mitarbeiter eingegangen. Sie haben dialysepflichtige Patienten mit verschiedenen neuropsychologischen Testinstrumenten getestet und wählten einen Monat als Testabstand. Der Monat sollte geringe medizinische Veränderungen beinhalten, einen Lerneffekt verhindern und eine geringe Drop Out Zahl schaffen (Drew et al., 2013). In der aktuellen Studie wurde die, wie auch von Wilk und Mitarbeitern, RBANS genutzt. Sie testeten an Schizophrenie erkrankte Patienten und wählten einen Abstand von ein bis sieben Tagen, um einen Lerneffekt zu verringern (Wilk et al., 2002). In der aktuellen Studie kam es trotz des kurzen Testzeitraumes zu vier Drop Outs aufgrund von Krankenhausaufenthalt. Für weitere Studien könnte eine Verkürzung der Testabstände auf sieben Tage in Erwägung gezogen werden, um die Anzahl der Drop Outs zu minimieren.

Durch das gewählte Studiendesign mit dem bewussten Verzicht auf eine Testung unmittelbar vor der Dialyse, konnten alle Testungen vollständig abgeschlossen werden. Demnach war ein Abbruch einer Testung bedingt durch einen Dialysetermin, wie bei Lux und Mitarbeitern, nicht erforderlich (Lux et al., 2010).

4.3.3.3 Randomisierung

Bedingt durch ein Studiendesign mit Testwiederholungen wurde die Reihenfolge der jeweilig stattfindenden Testung wie in Kapitel 2.4.2 beschrieben mittels eines Würfels randomisiert. Am häufigsten wurden dabei die Testreihenfolgen „ACB“ mit acht- und „CBA“ mit sechsmal gewürfelt. Die anderen waren mit jeweils zwei- bis viermal pro Reihenfolge relativ gleich verteilt.

Das Ziel, durch eine Randomisierung sowie durch die Auswahl des Testinstrumentes einen Lerneffekt zu vermeiden, konnte in dieser Studie wie in Kapitel 4.3.1 beschrieben, erreicht werden. Bedingt durch die Randomisierung war die Festlegung der Termine deutlich eingeschränkt, da eine Terminfindung in Bezug auf den dialysefreien Tag nicht immer leicht war. Bei der Festlegung der drei Termine wurde wie auch von Murray und Mitarbeitern nicht darauf geachtet, ob die letzte Dialyse ein oder zwei Tage vorher stattgefunden hat (Murray et al., 2007). Durch die Feststellung, dass die kognitive Leistung im Bereich des Kurzzeit- und Langzeitgedächtnisses im Verlauf nach der Dialyse zunehmend schlechter werden kann (Williams et al., 2004), ist die fehlende Berücksichtigung sicherlich als ein Schwachpunkt des Studiendesigns zu werten. Eine Berücksichtigung erfolgte in Studien, in denen die Zeitabstände zwischen den Testungen deutlich kürzer waren und auf eine Randomisierung verzichtet wurde (Lux et al., 2010).

4.3.3.4 Störgrößen

Veränderte Labor- und Kreislaufparameter können einen Einfluss auf die kognitive Leistung haben. In der aktuellen Studie zeigte die Analyse, dass es, mit Ausnahme des diastolischen Blutdrucks (s. Tabelle 24), zu keinem signifikanten Einfluss durch die hier als Störgrößen bezeichneten Faktoren auf die kognitive Leistung der Patienten gekommen ist.

Der durchschnittliche Hb- Wert der Patienten in der aktuellen Studie lag bei ca. 11 g/dl, wodurch ein Einfluss auf die kognitive Leistung durch eine Anämie möglich gewesen wäre. Der Definition der WHO-Klassifikation nach, liegt eine Anämie bei Männern ab einem Hb-Wert von ≤ 13 g/dl und bei einer Frau ≤ 12 g/dl vor (WHO Scientific Group on Nutritional Anemias und World Health Organization, 1968). Ein Einfluss dieser auf die

kognitive Leistung konnte bei dialysepflichtigen Patienten bereits beobachtet werden (Murray et al., 2006; Kurella Tamura et al., 2011; Kalaitzidis et al., 2013). Zudem zeigte sich ebenfalls bei dieser Patientenklientel eine verbesserte kognitive Leistung nach einem Anstieg des Hämatokrits (Stivelman, 2000). Der Zusammenhang zwischen einer Anämie und einer schlechten kognitiven Leistung konnte jedoch wie auch in der aktuellen Studie nicht immer bestätigt werden. Durch die gesehenen Zusammenhänge haben Kurella Tamura und Mitarbeiter den direkten Einfluss einer Anämie auf die kognitive Leistung dialysepflichtiger Patienten untersucht. Dabei wurde im Rahmen einer eigenständigen Betrachtung der Anämie bei Patienten über 55 Jahren kein Zusammenhang mit einer schlechten kognitiven Leistung gesehen (Kurella Tamura et al., 2016). Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse lässt sich in den unterschiedlichen Untersuchungsmethoden und Studiendesigns finden. Während in vorangegangenen Studien die kognitive Leistung überwiegend mittels neurophysiologischer Untersuchungsmethoden erfasst wurde (Stivelman, 2000), nutzen aktuellere Studien neuropsychologische Testinstrumente (Kurella Tamura et al., 2016). Ein weiterer Unterschied liegt in der Länge der Beobachtungszeit der Patienten. Während in einem kurzen Beobachtungszeitraum ein Einfluss festgestellt werden konnte (Kurella Tamura et al., 2011), ist dieser nach einer längeren Beobachtungszeit nicht nachweisbar (Kurella Tamura et al., 2016). Bedingt durch die Tatsache, dass die Laborparameter der aktuell getesteten Patienten aus den bereits im Dialysezentrum erhobenen Laborwerten des jeweiligen Quartals erfasst wurden, ist ein Vergleich nur bedingt aussagekräftig. Für eine Einschätzung, die den direkten Einfluss einzelner Parameter auf die kognitive Leistung erfassen soll, wäre eine an den Zeitpunkt der Testung angeschlossene Blutentnahme sicherlich aussagekräftiger.

Weitere in dieser Studie erfasste Störgrößen werden in der Literatur weniger diskutiert. Im Rahmen einer Studie konnte unter einem Abfall von Harnstoff eine Verbesserung der Erinnerung und bei einem Anstieg von Calcium eine Verbesserung der Aufmerksamkeit nachgewiesen werden (Griva et al., 2003). Dieses Ergebnis konnte in der aktuell durchgeführten

Studie nicht bestätigt werden. Es zeigte sich zwar, wie in Kapitel 3.5 in Tabelle 23 aufgeführt, dass ein Anstieg des Calciums eine Verbesserung der kognitiven Leistung bringen würde, das Ergebnis ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Neben den entnommenen Laborwerten wurden die entsprechenden Kt/V Werte miterfasst, da bereits ein Zusammenhang zwischen erhöhten Kt/V-Werten ($>1,2$) und einer schlechteren kognitiven Leistung gesehen wurde (Murray et al., 2006). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei Kalaitzidis und Mitarbeitern. Im Rahmen ihrer Testung zeigte sich ein Zusammenhang mit der Exekutiven, nicht aber mit der globalen kognitiven Leistung (Kalaitzidis et al., 2013). Der beschriebene Zusammenhang konnte mit den aktuell gewonnen Ergebnissen nicht bestätigt werden.

Ein Zusammenhang konnte, wie oben beschrieben, zwischen dem diastolischen Blutdruckwert und der kognitiven Leistung beobachtet werden. Da die Messgenauigkeit von Blutdruckwerten sehr gering ist und eine zirkadiane Rhythmik beachtet werden muss, ist eine Signifikanz in diesem Fall in Frage zu stellen. Dem direkten Einfluss wird demnach keine große Bedeutung zu teil. Die Annahme würde sich auch mit einer weiteren Studie von Tholen und Mitarbeitern decken, in der kein Zusammenhang zwischen veränderten Blutdruckwerten und der kognitiven Leistung festgestellt werden konnte (Tholen et al., 2014). Generell ist bei einem langfristig erniedrigten diastolischen Blutdruck dieser jedoch bei älteren Patienten als Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz zu sehen (Verghese et al., 2003).

4.3.3.5 GDS

Eine Depression kann ein möglicher Einflussfaktor auf die kognitive Leistung sein. Die Auswertung der GDS in dieser Studie ergab, dass bei 10 Patienten eine leichte bis mäßige Depression vorlag, welche der Analyse nach jedoch keinen Einfluss auf die kognitive Leistung gezeigt hat (s. Kapitel 3.6). Das Vorliegen einer Depression war bei der getesteten Patientenklientel zu erwarten, da eine erhöhte Prävalenz insbesondere bei dialysepflichtigen Patienten vorbeschrieben ist. Soysal und Mitarbeiter untersuchten mittels der GDS ältere Gesunde, an AD erkrankte und dia-

lysepflichtige Patienten und stellten fest, dass dialysepflichtige Patienten signifikant höhere Punktwerte erzielten als die Vergleichsgruppen. Damit bestätigten sie die von ihnen aufgeführten Quellen und fassen zusammen, dass die Prävalenz einer Depression bei dialysepflichtigen Patienten höher ist, als bei älteren oder an AD erkrankten Personen (Soysal et al., 2014). Auch im Rahmen weiterer Studien haben dialysepflichtige Patienten im Vergleich zu Gesunden eher depressive Symptome gezeigt (Lux et al., 2010; Andrade und Sesso, 2012). Bezüglich der Prävalenz finden sich die Ergebnisse der aktuellen Studie demnach in weiteren Studien wieder. Dagegen konnte, anders als vorbeschrieben, kein Einfluss der Depression auf die kognitive Leistung nachgewiesen werden. Seidel und Mitarbeiter, die speziell Einflussfaktoren auf die kognitive Leistung bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz untersuchten, stellten fest, dass sich in der univariaten Regression ein Einfluss einer Depression auf die kognitive Leistung zeigte, der in der multivariaten Regression nicht bestätigt werden konnte (Seidel et al., 2014). Weiterhin stellten Sarnak und Mitarbeiter einen Zusammenhang zwischen vermehrt auftretenden Symptomen einer Depression und Defiziten in der Erinnerung und der Exekutiven fest (Sarnak et al., 2013). Ebenfalls konnte unter Nutzung der GDS bei Kurella und Mitarbeitern ein Zusammenhang zwischen Symptomen einer Depression und der globalen kognitiven Funktion festgestellt werden (Kurella et al., 2004). Eine mögliche Erklärung, dass trotz der nachgewiesenen Depression kein Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit nachgewiesen werden konnte, könnte mittels der Studie von Andrade und Mitarbeitern erklärt werden. Sie stellen in Frage, inwieweit die hohe Prävalenz an depressiven Symptomen bei dialysepflichtigen Patienten mit der wahren Prävalenz übereinstimmt, da urämische und somatische Symptome depressiven Symptomen z.T. sehr ähnlich sind (Andrade und Sesso, 2012). Durch die Nutzung der GDS in der aktuellen Studie konnte auch hier beobachtet werden, dass durch die Beantwortung einer Frage mit „ja“ oder „nein“ manche Antworten als depressives Symptom gewertet wurden, die kein Symptom, sondern eine Beeinträchtigung durch die somatische Erkrankung waren. Insbesondere die Fragen, inwieweit Patienten ihre Tätigkeiten und Interessen einges-

tellt haben, sich lieber zu Hause aufhalten und ob sie sich energiegeladener fühlen, wurden häufig durch den Dialysealltag anders empfunden. Auf eine weitere Diagnostik, wie sie im klinischen Alltag durchgeführt werden würde, wurde im Rahmen dieser Studie verzichtet. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass es sich bei der angegebenen Prävalenz nicht um die tatsächliche Prävalenz handelt. Demnach sind vermutlich weniger Patienten depressiv als angenommen, wodurch kein Einfluss auf die kognitive Leistung festgestellt werden konnte.

4.4 Zusammenfassende Einschätzung

Bezüglich der Fragestellung, ob es einen Unterschied der kognitiven Leistungsfähigkeit zu unterschiedlichen Testzeitpunkten gibt, kommt die aktuelle Studie zu dem Schluss, dass es keinen Unterschied gibt. Ein einheitliches Fazit ist jedoch nur erschwert möglich, da sich das Ergebnis in anderen Studien nicht wiederfinden lässt. Die Ursache ist sicherlich in den unterschiedlichen Studiendesigns zu suchen. In der vorliegenden Studie wurde besonders darauf geachtet, dass die Untersuchungen randomisiert sind, ein einzelner Untersucher die Testungen durchführt, um Abweichungen zu vermeiden und ein Testinstrument für Testwiederholungen genutzt wird. Allen aufgeführten Studien bezüglich unterschiedlicher Testzeitpunkte ist gemein, dass sie ein kleines Studienkollektiv hatten. Auch die aktuelle Studie weist als Pilotprojekt ein kleines Studienkollektiv auf. Deshalb erscheint es sinnvoll, die vorliegenden Studienergebnisse in einem größeren Studienkollektiv zu verifizieren. Dabei sollte bei der Auswahl des Studienkollektivs und Wahl des Studiendesigns neben einem Vergleich der kognitiven Leistung zu unterschiedlichen Zeitpunkten ebenfalls ein Vergleich verschiedener Altersgruppen und Nebenerkrankungen berücksichtigt werden.

Die Fragestellung an sich ist von klinischer Relevanz, da ein idealer Zeitpunkt für eine neuropsychologische Testung sowie ein Arzt-Patienten Gespräch für eine adäquate Diagnostik und Therapie feststehen sollte. Während Drew und Mitarbeiter angeben, dass beides direkt zu Beginn der Dialyse stattfinden kann (Drew et al., 2013), sind Schneider und Mitarbeiter der Auffassung, dass Untersuchungen auf den dialysefreien Tag

verschoben werden sollten (Schneider et al., 2015). Letzteres lässt sich jedoch häufig schwer in den Alltag integrieren. Den aktuellen Ergebnissen dieser Studie nach ist beides möglich. Eine Testung und ein Gespräch während der Dialyse sind für ein aussagekräftiges Ergebnis möglich und gerade bei Patienten, die in der Mobilität beeinträchtigt sind, von Vorteil. Vorteile durch eine Testung am dialysefreien Tag sind die optimierten Testbedingungen, wie z.B. ein ruhiges Umfeld und die freie Beweglichkeit des Patienten. Der Zeitpunkt einer Testung kann demnach individuell an den Patienten angepasst werden und sollte durchgeführt werden, da die Erfassung des kognitiven Leistungsvermögens für die weitere Therapieführung sehr wichtig ist.

5 Literaturverzeichnis

2012 Annual Report of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study: Hemodialysis Data 1997-2011. Hg. v. Arbor Research Collaborative for Health, Ann Arbor, MI. Online verfügbar unter <http://www.dopps.org/annualreport/> (abgerufen am 25.01.2016).

AG, MedVision: NEPHRO 7. Online verfügbar unter http://www.medvision.de/prod_nephro/index.html (abgerufen am 01.11.2016).

Alzheimer Europe: Who we are. Online verfügbar unter <http://www.alzheimer-europe.org/Alzheimer-Europe/Who-we-are> (abgerufen am: 06.01.2016).

Alzheimer's Disease International (2015): World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. Hg. v. London: Alzheimer's Disease International (ADI). Online verfügbar unter <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2015> (abgerufen am: 17.11.2015).

Amemori, T.; Jendelova, P.; Ruzicka, J.; Urdzikova, L. M. et al. (2015): Alzheimer's Disease: Mechanism and Approach to Cell Therapy. In: International journal of molecular sciences; 16 (11), S. 26417–26451.

Anand, R.; Gill, K. D.; Mahdi, A. A. (2014): Therapeutics of Alzheimer's disease: Past, present and future. In: Neuropharmacology; 76 Pt A, S. 27–50.

Andrade, C. P.; Sesso, R. C. (2012): Depression in Chronic Kidney Disease and Hemodialysis Patients. In: Psychology; 3 (11), S. 974–978.

Arnold, J.; Sims, D.; Ferro, C. J. (2016): Modulation of stroke risk in chronic kidney disease. In: Clinical kidney journal; 9 (1), S. 29–38.

Balogun, R. A.; Turgut, F.; Balogun, S. A.; Holroyd, S. et al. (2011): Screening for depression in elderly hemodialysis patients. In: Nephron Clinical practice; 118 (2), S. c72-c77.

Beblo, T.; Herrmann, M. (2000): Neuropsychologische Defizite bei depressiven Störungen. In: Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie; 68 (1), S. 1–11.

Bhat, S.; Acharya, U. R.; Dadmehr, N.; Adeli, H. (2015): Clinical Neurophysiological and Automated EEG-Based Diagnosis of the Alzheimer's Disease. In: European neurology; 74 (3-4), S. 202–210.

Bickel, H. (2014): Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. Infoblatt 1. Hg. v. Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. Selbsthilfe Demenz. Online verfügbar unter <https://www.deutsche-alzheimer.de/unser-service/informationsblaetter-downloads.html> (abgerufen am 17.11.2015).

Brescia, M. J.; Cimino, J. E.; Appel, K.; Hurwich, B. J. (1966): Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. In: The New England journal of medicine; 275 (20), S. 1089–1092.

Bugnicourt, J.-M.; Godefroy, O.; Chillon, J.-M.; Choukroun, G. et al. (2013): Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. In: Journal of the American Society of Nephrology; 24 (3), S. 353–363.

Bundesverband Niere e.V. (2014): QuaSi-Niere. Jahresberichte der QuaSi-Niere gGmbH IL. Online verfügbar unter <http://www.bundesverband-niere.de/bundesverband/quasi-niere/jahresberichte.html> (abgerufen am: 17.02.2016).

- Deuschl, G.; Maier, W.; et al. (2016): S3-Leitlinie Demenzen. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Hg. v. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online verfügbar unter www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 24.06.2016).
- Drew, D. A.; Tighiouart, H.; Scott, T. M.; Lou, K. V. et al. (2013): Cognitive performance before and during hemodialysis: a randomized cross-over trial. In: *Nephron Clinical practice*; 124 (3-4), S. 151–158.
- Duff, K.; Beglinger, L. J.; Schoenberg, M. R.; Patton, D. E. et al. (2005): Test-retest stability and practice effects of the RBANS in a community dwelling elderly sample. In: *Journal of clinical and experimental neuropsychology*; 27 (5), S. 565–575.
- Duff, K.; Humphreys Clark, J. D.; O'Bryant, S. E.; Mold, J. W. et al. (2008): Utility of the RBANS in detecting cognitive impairment associated with Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and positive and negative predictive powers. In: *Archives of clinical neuropsychology*; 23 (5), S. 603–612.
- Duff, K.; Patton, D.; Schoenberg, M. R.; Mold, J. et al. (2003): Age- and education-corrected independent normative data for the RBANS in a community dwelling elderly sample. In: *The Clinical neuropsychologist*; 17 (3), S. 351–366.
- Eknoyan, G.; Lameire, N.; Barsoum, R.; Eckardt, K.-U. et al. (2004): The burden of kidney disease: improving global outcomes. In: *Kidney international*; 66 (4), S. 1310–1314.
- Elias, M. F.; Dore, G. A.; Davey, A. (2013): Kidney disease and cognitive function. In: *Contributions to nephrology*; 179, S. 42–57.
- Elias, M. F.; Elias, P. K.; Seliger, S. L.; Narsipur, S. S. et al. (2009): Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. In: *Nephrology Dialysis Transplantation*; 24 (8), S. 2446–2452.
- Falkai, Peter; Wittchen, Hans-Ulrich (Hg.) (2015): Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen. DSM-5. Göttingen [u.a.]: Hogrefe. S. 217-838.
- Fazekas, G.; Fazekas, F.; Schmidt, R.; Kapeller, P. et al. (1995): Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. In: *Journal of the Neurological Sciences*; 134 (1-2), S. 83–88.
- Folstein, M. F.; Robins, L. N.; Helzer, J. E. (1983): The Mini-Mental State Examination. In: *Archives of General Psychiatry*; 40 (7), S. 812.
- Frei, U.; Schober-Halstenberg, H.-J. (2008): Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007. Hg. v. QuaSi-Niere gGmbH.
- Geberth, S.; Nowack, R. (2014): Praxis der Dialyse. 2. Auflage. Berlin, Germany: Springer. S. 13-14.
- Gold, J. M.; Queern, C.; Iannone, V. N.; Buchanan, R. W. (1999): Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status as a screening test in schizophrenia I: sensitivity, reliability, and validity. In: *The American journal of psychiatry*; 156 (12), S. 1944–1950.
- Gorelick, P. B.; Nyenhuis, D.; American Society of Hypertension Writing Group (2012): Blood pressure and treatment of persons with hypertension as it relates to cognitive outcomes including executive function. In: *Journal of the American Society of Hypertension*; 6 (5), S. 309–315.

- Griva, K.; Newman, S. P.; Harrison, M. J.; Hankins, M. et al. (2003): Acute neuropsychological changes in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. In: *Health psychology*; 22 (6), S. 570–578.
- Hamann, G. F.; Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2012): S1 Leitlinie. Vaskuläre Demenzen. Hg. v. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online verfügbar unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-038.html>, (abgerufen am 12.01.2016).
- Harciaerek, M.; Biedunkiewicz, B.; Lichodziejewska-Niemierko, M.; Dębska-Ślizień, A. et al. (2011): Continuous cognitive improvement 1 year following successful kidney transplant. In: *Kidney international*; 79 (12), S. 1353–1360.
- Harciaerek, M.; Williamson, J. B.; Biedunkiewicz, B.; Lichodziejewska-Niemierko, M. et al. (2012): Risk factors for selective cognitive decline in dialyzed patients with end-stage renal disease: evidence from verbal fluency analysis. In: *Journal of the International Neuropsychological Society*; 18 (1), S. 162–167.
- Imtiaz, B.; Tolppanen, A.-M.; Kivipelto, M.; Soininen, H. (2014): Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. In: *Biochemical pharmacology*; 88 (4), S. 661–670.
- Jellinger, K. A.; Attems, J. (2007): Neuropathological evaluation of mixed dementia. In: *Journal of the Neurological Sciences*; 257 (1-2), S. 80–87.
- Kalaitzidis, R. G.; Karasavvidou, D.; Tatsioni, A.; Balafa, O. et al. (2013): Risk factors for cognitive dysfunction in CKD and hypertensive subjects. In: *International urology and nephrology*; 45 (6), S. 1637–1646.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2013): KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. In: *Kidney international, Suppl.* 2013; 3, S. 1–150.
- Korczyn, A. D.; Vakhapova, V.; Grinberg, L. T. (2012): Vascular dementia. In: *Journal of the Neurological Sciences*; 322 (1-2), S. 2–10.
- Kral, V. A. (1962): Senescent forgetfulness: benign and malignant. In: *Canadian Medical Association journal*; 86, S. 257–260.
- 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. In: *Nephrology Dialysis Transplantation*; 21 (9), S. 2543–2548.
- Kurella, Manjula; Chertow, Glenn M.; Luan, Jennifer; Yaffe, Kristine (2004): Cognitive impairment in chronic kidney disease. In: *Journal of the American Geriatrics Society*; 52 (11), S. 1863–1869.
- Kurella Tamura, M.; Vittinghoff, E.; Yang, J.; Go, A. S. et al. (2016): Anemia and risk for cognitive decline in chronic kidney disease. In: *BMC nephrology*; 17:13.
- Kurella Tamura, M.; Xie, D.; Yaffe, K.; Cohen, D. L. et al. (2011): Vascular Risk Factors and Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease. The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. In: *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*; 6 (2), S. 248–256.
- Lee, M.; Saver, J. L.; Chang, K.-H.; Liao, H.-W. et al. (2010): Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. In: *BMJ*; 34:c4249.
- Lux, S.; Mirzazade, S.; Kuzmanovic, B.; Plewan, T. et al. (2010): Differential activation of memory-relevant brain regions during a dialysis cycle. In: *Kidney international*; 78 (8), S. 794–802.

- Madero, M.; Gul, A.; Sarnak, M. J. (2008): Cognitive function in chronic kidney disease. In: *Seminars in dialysis*; 21 (1), S. 29–37.
- McKhann, G. M.; Knopman, D. S.; Chertkow, H.; Hyman, B. T. et al. (2011): The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. In: *Alzheimer's & dementia*; 7 (3), S. 263–269.
- Meyer, T. W.; Hostetter, T. H. (2007): Uremia. In: *The New England journal of medicine*; 357 (13), S. 1316–1325.
- Müller, S. V.; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2011): S2e-Leitlinie: Diagnostik und Therapie von exekutiven Dysfunktionen bei neurologischen Erkrankungen. Hg. v. AWMF online, zuletzt aktualisiert am 09.07.2015. Online verfügbar unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-125.html> (abgerufen am: 28.12.2015).
- Murray, A. M.; Pederson, S. L.; Tupper, D. E.; Hochhalter, A. K. et al. (2007): Acute variation in cognitive function in hemodialysis patients: a cohort study with repeated measures. In: *American Journal of Kidney Diseases*; 50 (2), S. 270–278.
- Murray, A. M.; Tupper, D. E.; Knopman, D. S.; Gilbertson, D. T. et al. (2006): Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. In: *Neurology*; 67 (2), S. 216–223.
- Murray, Anne M. (2008): Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. In: *Advances in chronic kidney disease*; 15 (2), S. 123–132.
- Nasreddine, Z. S.; Phillips, N. A.; Bédirian, V.; Charbonneau, S. et al. (2005): The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. In: *Journal of the American Geriatrics Society*; 53 (4), S. 695–699.
- Nowack, R.; Birck, R.; Weinreich, T. (2009): *Dialyse und Nephrologie für Fachpersonal*. 3. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag. S. 21-206.
- Passer, J. A. (1977): Cerebral atrophy in end-stage uremia. In: *Proceedings of the Clinical Dialysis and Transplant Forum*; 7, S. 91–94.
- Pauen, S.; Pahnke, J.; Valentiner, I. (2007): Erfassung kognitiver Kompetenzen im Vorschul- bis Jugendalter: Intelligenz, Sprache und schulische Fertigkeiten. Hg. v. Deutsches Institut für Wirtschaftsforschung Berlin. Online verfügbar unter http://www.diw.de/de/diw_01.c.100408.de/publikationen_veranstaltungen/publikationen/eingestellte_publicationen/research_notes/research_notes.html (abgerufen am 17.12.2015).
- Petersen, R. C. (2004): Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. In: *Journal of internal medicine*; 256 (3), S. 183–194.
- Petersen, R. C. (2011): Clinical practice. Mild cognitive impairment. In: *The New England journal of medicine*; 364 (23), S. 2227–2234.
- Petersen, R. C.; Caracciolo, B.; Brayne, C.; Gauthier, S. et al. (2014): Mild cognitive impairment: a concept in evolution. In: *Journal of internal medicine*; 275 (3), S. 214–228.
- Petersen, R. C.; Roberts, R. O.; Knopman, D. S.; Geda, Y. E. et al. (2010): Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. The Mayo Clinic Study of Aging. In: *Neurology*; 75 (10), S. 889–897.

- Potthoff, F.; Berendes, A.; Weber, W.; Münscher, C. (2014): Zusammenfassender Jahresbericht der Berichtersteller. Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse. Hg. v. Medical Netcare GmbH. Online verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/45/> (abgerufen am 25.01.2016).
- R Core Team (2013): A language and environment for statistical computing. Version 3.1.1.R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Online verfügbar unter <http://www.R-project.org/> (abgerufen am 13.04.2015).
- Randolph, C.; Tierney, M. C.; Mohr, E.; Chase, T. N. (1998): The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. In: *Journal of clinical and experimental neuropsychology*; 20 (3), S. 310–319.
- Rockwood, K. (2002): Vascular cognitive impairment and vascular dementia. In: *Journal of the Neurological Sciences*; 203-204, S. 23–27.
- Sachdev, P. S.; Lipnicki, D. M.; Kochan, N. A.; Crawford, J. D. et al. (2015): The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration. In: *PloS one*; 10 (11): e0142388.
- Sarnak, M. J.; Tighiouart, H.; Scott, T. M.; Lou, K. V. et al. (2013): Frequency of and risk factors for poor cognitive performance in hemodialysis patients. In: *Neurology*; 80 (5), S. 471–480.
- Schneider, S. M.; Malecki, A. K.; Müller, K.; Schönfeld, R. et al. (2015): Effect of a single dialysis session on cognitive function in CKD5D patients: a prospective clinical study. In: *Nephrology Dialysis Transplantation*; 30 (9), S. 1551–1559.
- Sehgal, A. R.; Grey, S. F.; DeOreo, P. B.; Whitehouse, P. J. (1997): Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. In: *American Journal of Kidney Diseases*; 30 (1), S. 41–49.
- Seidel, U. K.; Gronewold, J.; Volsek, M.; Todica, O. et al. (2014): The prevalence, severity, and association with HbA1c and fibrinogen of cognitive impairment in chronic kidney disease. In: *Kidney international*; 85 (3), S. 693–702.
- Seliger, S. L.; Siscovick, D. S.; Stehman-Breen, C. O.; Gillen, D. L. et al. (2004): Moderate Renal Impairment and Risk of Dementia among Older Adults: The Cardiovascular Health Cognition Study. In: *Journal of the American Society of Nephrology*; 15 (7), S. 1904–1911.
- Seliger, Stephen L.; Gillen, Daniel L.; Longstreth, W. T.; Kestenbaum, Bryan et al. (2003): Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. In: *Kidney international*; 64 (2), S. 603–609.
- Soysal, P.; Isik, A. T.; Buyukaydin, B.; Kazancioglu, R. (2014): A comparison of end-stage renal disease and Alzheimer's disease in the elderly through a comprehensive geriatric assessment. In: *International urology and nephrology*; 46 (8), S. 1627–1632.
- Stivelman, J. C. (2000): Benefits of anaemia treatment on cognitive function. In: *Nephrology Dialysis Transplantation*; 15 (suppl 3), S. 29–35.
- Suresh, Kp (2011): An overview of randomization techniques: An unbiased assessment of outcome in clinical research. In: *Journal of human reproductive sciences*; 4 (1), S. 8–11.
- Tholen, S.; Schmaderer, C.; Kusmenkov, E.; Chmielewski, S. et al. (2014): Variability of cognitive performance during hemodialysis: standardization of cognitive assessment. In: *Dementia and geriatric cognitive disorders*; 38 (1-2), S. 31–38.

- Thöne-Otto, A.; Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2012): S2e Leitlinie für Diagnostik und Therapie von Gedächtnisstörungen. Hg. v. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, zuletzt aktualisiert am 05.02.2015. Online verfügbar unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-124.html> (abgerufen am 28.12.2015).
- Tiffin-Richards, F. E.; Costa, A. S.; Holschbach, B.; Frank, R. D. et al. (2014): The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients. In: *PLoS one*; 9 (10): e106700.
- Tryc, A. B.; Alwan, G.; Bokemeyer, M.; Goldbecker, A. et al. (2011): Cerebral metabolic alterations and cognitive dysfunction in chronic kidney disease. In: *Nephrology Dialysis Transplantation*; 26 (8), S. 2635–2641.
- Verghese, J.; Lipton, R. B.; Hall, C. B.; Kuslansky, G. et al. (2003): Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. In: *Neurology*; 61 (12), S. 1667–1672.
- Vermeer, S. E.; Prins, N. D.; den Heijer, T.; Hofman, A. et al. (2003): Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. In: *The New England journal of medicine*; 348 (13), S. 1215–1222.
- Weiner, D. E.; Scott, T. M.; Giang, L. M.; Agganis, B. T. et al. (2011): Cardiovascular disease and cognitive function in maintenance hemodialysis patients. In: *American Journal of Kidney Diseases*; 58 (5), S. 773–781.
- WHO Scientific Group on Nutritional Anaemias; World Health Organization (1968): Nutritional anaemias : report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 13 to 17 March 1967]. Hg. v. Geneva : World Health Organization (World Health Organization technical report series, no. 405). Online verfügbar unter <http://www.who.int/iris/handle/10665/40707> (abgerufen am: 02.02.2016).
- Wilk, C. M.; Gold, J. M.; Bartko J. J.; Dickerson, F. et al. (2002): Test-retest stability of the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status in schizophrenia. In: *The American journal of psychiatry*; 159 (5), S. 838–844.
- Williams, M. A.; Sklar, A. H.; Burright, R. G.; Donovan, P. J. (2004): Temporal effects of dialysis on cognitive functioning in patients with ESRD. In: *American Journal of Kidney Diseases*; 43 (4), S. 705–711.
- Yesavage, J. A.; Brink, T. L.; Rose, T. L.; Lum, O. et al. (1982): Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. In: *Journal of psychiatric research*; 17 (1), S. 37–49.
- Yesavage, J. A.; Sheikh, J. I. (1986): 9/Geriatric Depression Scale (GDS). In: *Clinical Gerontologist*; 5 (1-2), S. 165–173.
- Zhang, Q.-L.; Rothenbacher, D. (2008): Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. In: *BMC public health*; 8:117.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beschreibung der Stichprobe mit den jeweiligen Ausscheidungskriterien	28
Abbildung 2: Darstellung der erreichten Punkte in den fünf Domänen und dem Total Scale Wert im Boxplot	34
Abbildung 3: Ergebnisse der Total Scale Werte im Boxplot	35
Abbildung 4: Index Werte und Total Score der einzelnen Patientenergebnisse im Verlauf über die drei Testzeitpunkte	36
Abbildung 5: Verlauf der Index Werte und des Total Scale im Verhältnis zum Testzeitpunkt	40
Abbildung 6: Patientenverläufe zu den drei Testzeitpunkten in der Domäne Sprache	41
Abbildung 7: Lineare Darstellung der Patientenwerte (Rohwerte) im Bereich Bilder benennen und semantische Flüssigkeit zu den drei Testzeitpunkten	42
Abbildung 8: Boxplot der Patientenwerte (Rohwerte) im Bereich Bilder benennen und semantische Flüssigkeit zu den drei Testzeitpunkten	43
Abbildung 9: Lineare Darstellung der Testergebnisse nach Testkontakt	44
Abbildung 10: Darstellung der einzelnen Domänen nach Testkontakt im Verhältnis zu den erreichten Total Scale Werten im Boxplot	46
Abbildung 11: Streudiagramm der Störgrößen im Verhältnis zu den Total Scale Werten	48
Abbildung 12: Streudiagramm der Punktzahl aus dem Screening mit der GDS im Verhältnis zu den Total Scale Werten	50
Abbildung 13: Beurteilung der Umgebungslautstärke durch den Untersucher im Verhältnis zur Häufigkeit der Angabe	51

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Schweregrade der Niereninsuffizienz nach GFR.....	8
Tabelle 2: Albuminurie Kategorien bei chronischer Niereninsuffizienz...	8
Tabelle 3: Fünf Indices des Messinstruments RBANS mit den jeweiligen Untertests	20
Tabelle 4: Zuteilung der jeweiligen Testversion A, B oder C zum Testzeitpunkt T1-T3	24
Tabelle 5: Zuweisung der Würfelzahl zu einer Testreihenfolge.....	25
Tabelle 6: Biographische Daten der Patienten.....	29
Tabelle 7: Dialysebezogene Daten der Patienten	30
Tabelle 8: Nebendiagnosen der Patienten.....	30
Tabelle 9: Häufigkeit der jeweiligen Testreihenfolge nach Drop out	31
Tabelle 10: Ergebnisse der Testung der fünf Domänen und des Total Scale Wertes zu den drei Testzeitpunkten	32
Tabelle 11: Vergleich der Testzeitpunkte untereinander mittels der Total Scale Werte.....	33
Tabelle 12: Ergebnisse der erreichten Perzentilen Werte zu den drei Testzeitpunkten	38
Tabelle 13: Vergleich der Testzeitpunkte in der Domäne 1: Kurzzeitgedächtnis	39
Tabelle 14: Vergleich der Testzeitpunkte in der Domäne 2: visuell-räumliches Gedächtnis.....	39
Tabelle 15: Vergleich der Testzeitpunkte in der Domäne 3: Sprache	39
Tabelle 16: Vergleich der Testzeitpunkte in der Domäne 4: Aufmerksamkeit.....	40
Tabelle 17: Vergleich der Testzeitpunkte in der Domäne 5: Langzeitgedächtnis	40
Tabelle 18: Rohwerte der Untertest Sprache zu den drei Testzeitpunkten	42
Tabelle 19: Vergleich der Testzeitpunkte der Rohwerte aus dem Untertest Bilder benennen;.....	43
Tabelle 20: Vergleich der Testzeitpunkte der Rohwerte aus dem Untertest semantische Flüssigkeit.....	44
Tabelle 21: Testkontakt im Verhältnis zum Total Scale	45
Tabelle 22: Ergebnis der Analyse der einzelnen Domänen im Verhältnis zum Testkontakt.....	46
Tabelle 23: Ergebnisse der Störgrößen	47
Tabelle 24: Punktunterschiede der Total Scale Werte im Verhältnis zu den Störgrößen	49
Tabelle 25: Auswertung des Screenings in Bezug auf das Vorliegen einer Depression	49
Tabelle 26: Häufigkeitsverteilung der Punkte aus dem Screening mit der Geriatric Depression Scale.....	49
Tabelle 27: Zusammenhang der Punktzahl aus der GDS mit den Total Scale Werten.....	50
Tabelle 28: Auswertung des Fragebogens: Störung durch das Umfeld.	51
Tabelle 29: Auswertung des Fragebogens: Störung durch das Umfeld;	51

8 Stichwortverzeichnis

Agnosie	S. 3
Alzheimer Demenz	S. 3
Aphasie	S. 3
Apraxie	S. 3
Domäne	S. 31
Exekutive Funktion	S. 15
Hämodialyse	S. 9
Indexwert	S. 22
Kt/V	S. 11
Leichte neurokognitive Störung	S. 1
Mild cognitive impairment	S. 1
Neuropsychologische Testung	S. 14
Niereninsuffizienz	S. 7
Total Scale	S. 22
Vaskuläre neurokognitive Störung	S. 4

9 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die folgenden Damen und Herren in Marburg:

Adamkiewicz, Bahr, Bartsch, Baum, Baumann, Becker, Bender, Böhm, Bösner, Bohlander, Borträger, Brehm, Cetin, Czubayko, Dannlowski, Daut, Del Rey, Dodel, Ellenrieder, Eming, Fauth, Fendrich, Feuser, Franz, Fuchs-Winkelmann, Geks, Göke, Görg, Gratz, Gress, Grimm, Grundmann, Hegele, Heidtmann, Hertl, Hesterberg, Heverhagen, Hilt, Hofmann, Holst, Hoyer, Jaspersen, Jerrentrup, Jonas, Kamp-Becker, Kann, Kill, Kinscherf, Kircher, Kirn, Klose, Köhler, König, Kolb-Niemann, Koolmann, Kühne, Kühnert, Lauer, Lill, Lohoff, Lüers, Mahnken, Maier, Meißner, Meyer, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Oertel, Oliver, Pagenstecher, Peterlein, Plant, Preisig-Müller, Renz, Richter, Ritter, Röhm, Ruchholtz, Schäfer, Schieffer, Schu, Schueffel, Schulze, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sommer, Steiniger, Stiewe, Strutz, Suske, Swaid, Tackenberg, Teymoortash, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wiesmann, Wilhelm, Wrocklage, Wulf, Zemlin, Zovko, Zugmaier

10 Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. J. Hoyer, dessen Tür immer offen stand und der mir beratend bei der Durchführung und beim Schreiben dieser Arbeit zur Seite stand. Er hatte immer ein offenes Ohr und stets einen Rat für meinen weiteren beruflichen Werdegang.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Dr. med. H. Karakizlis bedanken. Ich konnte ihn, egal an welchem Wochentag oder zu welcher Uhrzeit, über jegliche Kommunikationsmittel um Rat fragen. Mit viel Geduld korrigierte er anhaltend meine ersten Schreibversuche.

Ein großer Dank gilt auch den Mitarbeitern der Dialysezentren sowie den Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben. Während der Datenerhebung bin ich wie zu einer Art Familienmitglied geworden.

Besonders möchte ich bei meinen Eltern bedanken, die mir meinen Werdegang ermöglicht und mich immer emotional sowie finanziell unterstützt haben. Auch danke ich meiner Schwester, die mich stets motiviert und in vielerlei Hinsicht unterstützt hat.

Ein großer Dank gilt meinem Ehemann, der mich zum Schreiben angehalten hat. Er hat mir immer den Rücken frei gehalten und selbst nachts keine Miene verzogen, wenn ich den einen oder anderen Gedanken mit ihm besprechen musste.

Zum Schluss gilt mein Dank auch meiner Schwiegermutter, die sich mehrmals wöchentlich mit meinem Sohn beschäftigt hat, damit diese Arbeit einen Abschluss finden konnte.