

Technische Universität München
Klinik und Poliklinik für
Nephrologie
Klinikum rechts der Isar
der Technischen Universität München
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Uwe Heemann)

Kognitive Beeinträchtigung bei Dialysepatienten

Moritz Bastian Lukas

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

Vorsitzende(r): Prof. Dr. Ernst. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Marcus Baumann
2. Prof. Dr. Dr. h.c. Uwe Heemann

Die Dissertation wurde am 10.02.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 19.10.2016 angenommen

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	5
1.1 Relevanz des Themas.....	5
1.2 Begriffsklärung.....	5
1.3 Testverfahren zur Evaluierung des kognitiven Status.....	7
1.4 Prävalenzangaben in der Literatur.....	8
1.5 Risikofaktoren für die Entstehung kognitiver Beeinträchtigung bei Dialysepatienten..	9
1.6 Die Pulswellengeschwindigkeit als Marker der Arteriellen Gefäßsteifigkeit	12
1.7 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	14
2. Patienten und Methoden	14
2.1 Patienten, Ein- und Ausschlusskriterien	14
2.2 Datenerhebung.....	15
2.2.1 Kognitive Testung	16
2.2.2 Untersuchungen im Rahmen der Isar-Studie.....	17
2.3 Statistische Analyse	18
2.3.1 Korrelationen der Test-Punktzahl mit verschiedenen Parametern	19
2.3.2 Analyse der Ergebnisse anhand zweifacher Stratifizierung	19
2.3.3 Regressionsanalysen.....	20
3. Ergebnisse.....	22

3.1 Basisdemographie.....	22
3.2 Ergebnisse der MoCA-Testung.....	25
3.3 Korrelationen der Test-Punktzahl mit verschiedenen Parametern	29
3.4 Analyse der Ergebnisse anhand zweifacher Stratifizierung	32
3.4.1 Stratifizierung der Stichprobe nach pathologischem und nicht-pathologischem Ergebnis im MoCA-Test.....	32
3.4.2 Stratifizierung der Stichprobe nach Pulswellengeschwindigkeit in zwei Gruppen	35
3.5 Regressionsanalysen	37
3.5.1 Zusammenhang zwischen Pulswellengeschwindigkeit und MoCA-Punktzahl	37
3.5.2 Zusammenhang zwischen Pulswellengeschwindigkeit und Unterkategorien im MoCA-Test	39
4. Diskussion	41
4.1 Ergebnisse der MoCA-Testung.....	41
4.2 Risikofaktoren für kognitive Beeinträchtigung bei Dialysepatienten	43
4.3 Limitationen	46
5. Zusammenfassung	47
6. Literaturverzeichnis	48

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AiX	Augmentationsindex (=AP/PP)
ANOVA	analysis of variance / Varianzanalyse
AP	augmented pressure / Erhöhung des zentralen systolischen Blutdrucks
CDR	Clinical dementia rating
cDBP	central diastolic blood pressure / zentraler diastolischer Blutdruck
DBP	diastolic blood pressure / peripherer diastolischer Blutdruck
(e)GFR	(estimated) glomerular filtration rate / (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate
HD	Hämodialyse
HDF	Hämodiafiltration
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Vol.10
KHK	Koronare Herzkrankheit
Kt/V	Kreatinin*Zeit/Volumen pro Dialyse
MAP	mean arterial pressure / mittlerer arterieller Blutdruck
MCI	Mild cognitive impairment
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MW	Mittelwert
OR	Odds Ratio
PP	pulse pressure (Pulsdruck)
PWV	pulse wave velocity / Pulswellengeschwindigkeit
RR	Relatives Risiko
cSBP	central systolic blood pressure / zentraler systolischer Blutdruck
SBP	systolic blood pressure/ peripherer systolischer Blutdruck
SD	standard deviation /Standardabweichung
UFR	Ultrafiltrationsrate

1. EINLEITUNG

1.1 RELEVANZ DES THEMAS

In den letzten Jahren konnten mehrere Arbeiten zeigen, dass bei Dialysepatienten eine bis zu dreifach höhere Prävalenz an kognitiver Beeinträchtigung im Vergleich zur Normalbevölkerung besteht (1-4). Kognitive Beeinträchtigung führt dazu, dass die Patienten von der Dialysebehandlung nicht mehr ausreichend profitieren können: Betroffene Patienten halten sich unzuverlässiger an vereinbarte Therapiestrategien bis hin zur völligen Verweigerung eines kontinuierlichen Dialyseregimes (5). Auch eine regelmäßige Medikamenteneinnahme und Beachtung wichtiger Maßnahmen etwa im Bereich Ernährung und Flüssigkeitsrestriktion sind nicht gewährleistet (6-8). In einer Studie mit 149 Dialysepatienten (Durchschnittsalter ca. 50 Jahre) mit und ohne kognitiver Einschränkung stellten Griva et. al Überlebenskurven auf und bestimmten die Überlebensrate nach 7 Jahren: Das Ergebnis zeigte eine Überlebensrate von 49% bei kognitiv beeinträchtigten Patienten im Vergleich zu 83,2% bei Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung: Kognitive Beeinträchtigung ist folglich direkter Risikofaktor für Hospitalisierung und höhere Sterblichkeit, auch beim Vorliegen einer nur leichten kognitiven Beeinträchtigung (9).

1.2 BEGRIFFSKLÄRUNG

In der Literatur zum Thema *Kognitive Beeinträchtigung bei Dialysepatienten* werden verschiedene Termini zur Beschreibung eines kognitiven Defizits verwendet. Deren Gebrauch ist leider uneinheitlich und eine genaue Übersetzung aus dem Englischen ins

Deutsche zu finden daher oft nicht leicht, weshalb vorab einige Begriffe erklärt werden sollen:

Cognitive impairment ist in Kapitel 5 der ICD-10 beschrieben als eine kognitive Beeinträchtigung, die sich durch den Abfall höherer kortikaler Funktionen wie Gedächtnis, Orientierung, Abstraktion, Sprache, Urteilsfähigkeit, Exekutivfunktion und weiteren bemerkbar macht (10). Als Ursache kommen alle Erkrankungen in Frage, die einen solchen Zustand hervorrufen können: Chronische Erkrankungen mit organischer Ursache (z.B. Demenzen jeglicher Art), akute kognitiv beeinträchtigende Zustände (z.B. Delir unterschiedlicher Genese), kognitiver Abfall im Zusammenhang mit einer anderen Grunderkrankung (z.B. zerebrale Raumforderung, Schlaganfall, Depression) oder hervorgerufen durch die Einnahme psychoaktiver Substanzen. Bei denen in der hier vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Patienten ist die genaue Ursache der kognitiven Beeinträchtigung letztendlich unbekannt. Man kann jedoch davon ausgehen, dass in den meisten Fällen eine Demenz vom Alzheimer Typ, vom vaskulären Typ oder ein Mischtyp der beiden Formen vorliegt, da dies die häufigsten Ursachen einer Demenz sind (siehe auch Kap. 1.5) (11, 12).

Die Beeinträchtigung bei einer Demenz betrifft vor allem das Gedächtnis und dazu obligat eine oder mehrere andere kognitive Domänen; für die Diagnose einer Demenz muss die Beeinträchtigung zudem so stark ausgeprägt sein, dass der Patient seinen Alltag nicht ohne Hilfe allein bewältigen kann (13).

In der Literatur findet sich oft der Begriff *mild cognitive impairment (MCI)*, zu Deutsch „leichte kognitive Störung“ (LKS): Er beschreibt eine Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit, insbesondere der Gedächtnisfunktion, die signifikant größer ist als bei der gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung selben Bildungsstandes: Ein Abfall über die sogenannte „normale Altersvergesslichkeit“ hinaus (5). Ein *MCI* beeinträchtigt Betroffene nicht zwangsläufig im Alltag (14, 15), schreitet allerdings jährlich bei 5-20% der Betroffenen zum Vollbild einer Demenz fort (16).

1.3 TESTVERFAHREN ZUR EVALUIERUNG DES KOGNITIVEN STATUS

Für die Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit stehen verschiedene Testverfahren zur Verfügung. Nach der Begriffsklärung sollen daher kurz die am häufigsten verwendeten Modelle vorgestellt werden:

Im klinischen Alltag wird besonders häufig der *Mini-Mental-Status-Test (MMST)* verwendet, der wie eine Reihe anderer Tests zu den kurzen Screening-Verfahren einer kognitiven Beeinträchtigung zählt (Durchführungsdauer ca. 10 Minuten). Tests dieser Art prüfen verschiedene kognitive Funktionen und bewerten anhand der insgesamt erreichten Punktzahl im Vergleich zur maximal möglichen Punktzahl (siehe auch Kap. 2.2.1). Die jeweiligen Grenzwerte, die das Vorliegen einer kognitiven Beeinträchtigung wahrscheinlich machen, berücksichtigen zumeist auch das Alter und den Bildungsstand der Patienten. Mittlerweile ist der *MMST* in seiner Zuverlässigkeit nicht unumstritten: Kritikpunkte sind unzureichende Sensitivität und Reliabilität sowie der sogenannte Deckeneffekt, d.h. dass oberhalb einer bestimmten Schwelle keine Leistungsdifferenzierung mehr möglich ist (17). Es gibt daher Weiterentwicklungen wie den *Modified MMST (3MS)*, *Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA)* und den *St Louis University Mental Test (SLUMS)*. Diese neueren Testverfahren wurden strukturell modifiziert und prüfen weitere Domänen wie Exekutivfunktion oder Abstraktionsfähigkeit. Alle Testverfahren verfügen über eine gute Sensitivität, variieren aber in der Spezifität. Bisher wurden alle Testverfahren auch in Studien zur Erfassung kognitiver Defizite bei Dialysepatienten verwendet; der *MoCA-Test* wird dabei als standardisiertes Testverfahren für diese Patientengruppe empfohlen (18, 19). Es konnte im Hinblick auf den Testzeitpunkt gezeigt werden, dass die beste kognitive Leistungsfähigkeit bei Dialysepatienten einen Tag nach Dialysebehandlung oder unmittelbar vor der nächsten Therapieeinheit besteht, bei laufender Dialysebehandlung dagegen besteht bei den Patienten die schlechteste und unbeständigste Leistungsfähigkeit (20, 21).

1.4 PRÄVALENZANGABEN IN DER LITERATUR

Einige Studien, die insbesondere die Prävalenz kognitiver Beeinträchtigung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersuchten, sollen hier kurz vorgestellt werden:

In einer 1997 veröffentlichten Studie von Sehgal et al. wurden 336 Dialysepatienten zwischen 23 und 93 Jahren anhand des *MMST* untersucht: Ein Drittel der untersuchten Patienten war dabei von leichter kognitiven Beeinträchtigung betroffen (3). Auch in einer kleineren Studie von Kutlay et al. (n=84) war primär eine leichte kognitive Beeinträchtigung bei den Patienten feststellbar. Das Patientendurchschnittsalter lag allerdings bei nur 42 Jahren (22).

Aktuellere Studien beschreiben eine hohe Prävalenz kognitiver Beeinträchtigung bei Dialysepatienten: Kurella et al. veröffentlichten 2004 eine Studie mit 80 Patienten im Durchschnittsalter von 61,2 Jahren. Die Untersuchung erfolgte anhand des *modifizierten MMST (3MS)*, zur Beurteilung der Exekutivfunktion wurde der *Trailmaking Test B (Trails B)* verwendet. 27% zeigten dabei eine generelle kognitive Einschränkung, 38% hatten Defizite in der Exekutivfunktion (23). 2010 machten sie bei einer erneuten Untersuchung von 383 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 51,6 Jahren bei gleichen Testverfahren einen Patientenanteil von 16% mit kognitiver Beeinträchtigung aus. Die Exekutivfunktion war bei 29% aller Patienten eingeschränkt (1).

Anne M. Murray et. al ermittelten 2006 in einer Studie den kognitiven Status von 338 Dialysepatienten (Durchschnittsalter = 71,2 Jahre) mittels einer neuropsychologischen Testbatterie, die unter anderem den *3MS* enthielt. Die Einstufung des kognitiven Defizits erfolgte nach einem festgesetzten Algorithmus: Das Ergebnis waren 13.9% Patienten mit leichter, 36.1% mit moderater und 37.3% mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung. Nur 12.7% der Patienten zeigten in dieser Studie keine kognitiven Defizite. (2)

1.5 RISIKOFAKTOREN FÜR DIE ENTSTEHUNG KOGNITIVER BEEINTRÄCHTIGUNG BEI DIALYSEPATIENTEN

Die allgemeinen Risikofaktoren für eine dementielle Erkrankung gelten natürlich auch bei Dialysepatienten. Dazu zählen ein höheres Alter (fast jeder zweite der über 75-jährigen Dialysepatienten ist betroffen) (2, 14), die ethnische Herkunft, ein niedrigerer sozioökonomischer Status und ein geringeres Bildungsniveau (24-26). Dazu kommen traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Rauchen (26-29) und möglicherweise nicht-traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren wie ein erhöhter Homocysteinspiegel (30), oxidativer Stress (31) und Entzündungsfaktoren (32). Auch eine genetische Prädisposition durch APO E4 und andere Faktoren sind beschrieben (26, 33).

Unter Dialysepatienten herrscht eine hohe Prävalenz der genannten Risikofaktoren: Bis zu 80% der Dialysepatienten leiden unter einer arteriellen Hypertonie, der Diabetiker-Anteil in dieser Patientengruppe liegt bei bis zu 60% (34). Eine Studie beschreibt für Dialysepatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung ein Relatives Risiko von 4,1-10 einen Schlaganfall zu erleiden (35). Patienten mit Schlaganfall oder kardiovaskulärer Erkrankung in der Vorgeschichte haben wiederum ein besonders hohes Risiko, eine Demenz zu entwickeln (2, 36, 37). Die vaskuläre Komponente scheint also bei der Pathogenese der kognitiven Beeinträchtigung bei Dialysepatienten eine Rolle zu spielen: Vermutlich kommt es in den Gefäßen von Gehirn und Niere zu makro- und vor allem mikrovaskulären Verletzungen, die letztendlich zu den Schädigungen in den beiden Organen führen. Begünstigt wird dieser Prozess durch die ähnlichen anatomischen und dadurch hämodynamischen Eigenschaften der cerebralen und renalen Gefäße: Im Vergleich zu anderen Endstromgebieten besitzen sie nur eine geringe Widerstandsfähigkeit und werden von einem großen Anteil des Herzminutenvolumens durchströmt. Infolgedessen sind derartige Gefäße besonders anfällig für Fluktuationen des Pulsdrucks wie sie etwa durch zunehmende Gefäßsteifigkeit auftreten (38). Die Rolle der Gefäßsteifigkeit wird separat in Kapitel 1.6 erörtert. Bildgebende Untersuchungen bei Patienten mit terminaler

Niereninsuffizienz zeigten Infarkte sowohl in größeren als auch kleineren zerebralen Gefäßen und ischämische Areale der weißen Substanz (39-41); eine eindeutige Korrelation mit einem kognitiven Abfall konnte in diesen Studien allerdings nicht gezeigt werden.

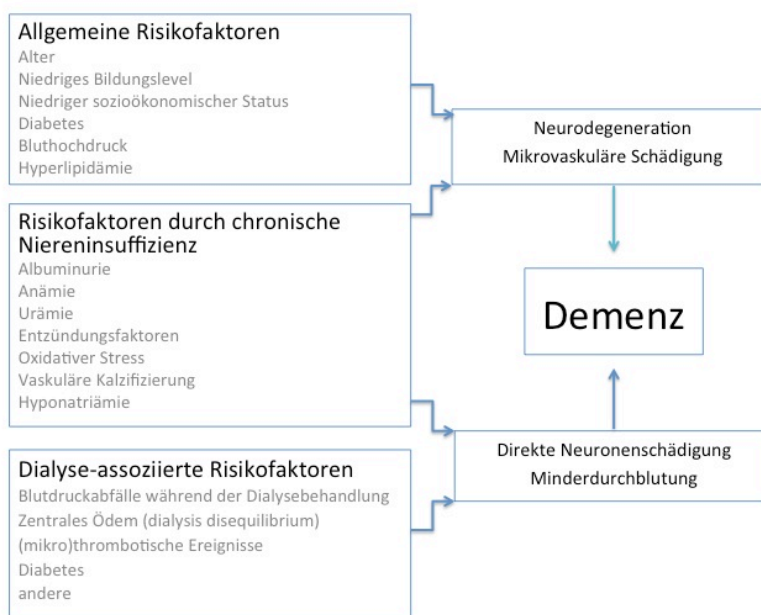
Die Prävalenz der vaskulären Demenz übersteigt bei Dialysepatienten möglicherweise die Prävalenz der Alzheimer-Demenz (42, 43), allerdings wäre eine alleinige Fokussierung auf die vaskulären Risikofaktoren als Erklärungsmodell nicht ausreichend. Es ist ferner davon auszugehen, dass die vaskulären Schädigungen wiederum den Verlauf einer Alzheimer Erkrankung modifizieren und dass in vielen Fällen beide Haupttypen der Demenz als Mischform koexistieren (44).

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass unabhängig von traditionellen vaskulären Risikofaktoren ein Zusammenhang zwischen Schwere der Nierenerkrankung, definiert durch den Abfall der *eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate)*, und einer kognitiven Dysfunktion besteht (23, 45-48). Weitere Studien konnten beispielsweise einen Zusammenhang zwischen Hyperalbuminurie und schlechterer kognitiven Leistungsfähigkeit zeigen, allerdings mit dem Vorbehalt, dass beide Folge derselben (kardiovaskulären) Grundkrankheit sein könnten (49, 50). Anämie und Hyperparathyreoidismus scheinen ebenfalls von Relevanz zu sein, ihre Funktion in der Pathogenese ist aber noch nicht verstanden (48, 51-53). Auch die besonders bei Dialysepatienten anzutreffende Gefäßkalzifizierung könnte eine Rolle spielen, da sie zu progressiver Schädigung von Gefäßintima und –media führt (54) Um den Einfluss der Gefäßkalzifizierung und weiterer Faktoren wie etwa von Urämie und der Dialysebehandlung selbst zu quantifizieren, ist die Studienlage bisher in Bezug auf kognitive Beeinträchtigung allerdings nicht ausreichend (6).

Risikofaktoren, die mit der Dialysebehandlung in Verbindung stehen, werden in dieser Arbeit als *dialyse-assoziierte* Risikofaktoren bezeichnet. Dafür gibt es bisher folgende Hypothesen: Während der Dialyse sind die Patienten erheblichen Blutdruckschwankungen ausgesetzt. Einerseits konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen akuten Blutdruckabfällen während der Dialysebehandlung und späterer frontaler Hirnatrophie besteht. Andererseits gibt es bis zu 15% an Dialysepatienten, bei denen der Blutdruck unter

Dialyse sogar ansteigt (55, 56). Des Weiteren könnten durch die Dialyseprozedur entstandene Mikroemboli (in Form von Koageln oder von den Maschinen nicht erkannte Lufteingüsse) zu den zerebrovaskulären Schädigungen beitragen (57). Auch die Anflutung von Stoffwechselendprodukten im Gehirn unter Ausbildung eines intermittierenden zerebralen Ödems, das sogenannte *dialysis disequilibrium* (58), äußerte sich in bildgebenden Untersuchungen langfristig mit einer Zunahme des Gehirnvolumens bzw. Ausbildung eines chronisch zerebralen Ödems (59, 60). Ein Zusammenhang mit der kognitiven Leistungsabnahme konnte hier aber bisher nicht gezeigt werden. Zu den reversiblen Ursachen bzw. Risikofaktoren einer kognitiven Beeinträchtigung zählen insbesondere bei Dialysepatienten: Delir, Depression, Schlafstörungen, Polymedikation, und die psychosoziale Situation der Patienten inklusive fehlender geistiger Herausforderung (7, 61). Eine Übersicht der genannten Risikofaktoren veranschaulicht Abbildung 1.

Abbildung 1: Übersicht der Risikofaktoren für eine Demenz bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz



Legende Abbildung 1: Modifiziert nach Kurella Tamura et al., 2011 (6)

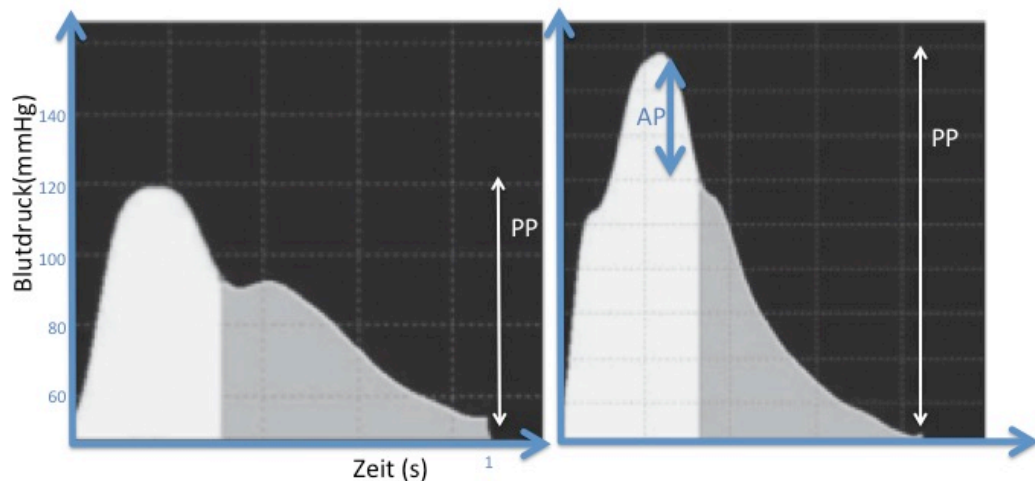
1.6 DIE PULSWELLENGESCHWINDIGKEIT ALS MARKER DER ARTERIELLEN GEFÄßSTEIFIGKEIT

Die Pulswellengeschwindigkeit (*pulse wave velocity, PWV*) dient als Maß für die Steifigkeit bzw. Elastizität der Arterien. Sie ist die Ausbreitungsgeschwindigkeit der durch den kardialen Auswurf generierten Druckwelle über den Gefäßbaum und lässt sich durch invasive wie nicht-invasive Methoden bestimmen (62, 63). Goldstandard ist die nicht-invasive, carotido-femorale Messung (= *cfPWV*) (64): Dabei wird die zeitliche Verzögerung der auftretenden Pulswelle an Arteria carotis und Arteria femoralis bestimmt und nach Abstandsmessung der beiden Punkte die Geschwindigkeit der aortalen Pulswelle (*aPWV*) berechnet. Die Aorta wandelt durch ihre *Windkesselfunktion* den von der Herzpumpe erzeugten pulsatilen Blutfluss in einen kontinuierlichen Strom um. Sie besitzt einen hohen Anteil elastischer Fasern und somit eine große Dehnungs- und Dämpfungsfunktion (65). Im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses kommt es zu einem Umbau von Elastin zu Kollagen und damit zu höherer aortaler Steifigkeit, welche wiederum mit einer Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit einhergeht. Genetische Disposition, kardiovaskuläre Risikofaktoren und -Erkrankungen beschleunigen diesen Vorgang (65). Bei Dialysepatienten sind insbesondere das Alter, systolischer Blutdruck, Diabetes und Gefäßkalzifizierung mit einer Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit assoziiert (66, 67).

Die Folgen größerer Gefäßsteifigkeit betreffen insbesondere Herz, Gehirn und Nieren (63): Die an Stellen mit Impedanzänderung (Bifurkationen der Gefäße, insbesondere am Übergang der kleinen Arterien in die Arteriolen) (68) auftretenden, retrograd wandernden Pulswellenreflexionen erreichen die Aorta ascendens nicht in der Diastole wie etwa bei gesunden jungen Personen, sondern bereits in der Systole derselben Herzaktion. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung des zentralen systolischen Blutdrucks (*cSBP*) sowie zu einer Abnahme des zentralen diastolischen Druckes (*cDBP*) und daraus resultierend zu einer Steigerung des zentralen Pulsdrucks (*cPP*) (siehe Abbildung 2). Zur Quantifizierung dieser Vorgänge wurde der Augmentationsindex (*AiX*) eingeführt, der die Zunahme des zentralen Blutdrucks (*AP*) im Verhältnis zum Pulsdruck beschreibt (*AP/PP*) (62). Diese genannten

Größen werden im statistischen Teil dieser Arbeit unter dem Begriff *kardiovaskuläre Parameter* zusammengefasst. Die Erhöhung des *cSBP* führt durch die erhöhte kardiale Nachlast zur Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie und schlechtere koronare Durchblutung mit größerem Risiko für kardiale Ischämien (69, 70). Der hohe Pulsdruck führt zu mikrovaskulären Schädigungen in Niere und Gehirn und erhöht somit das Risiko für Schlaganfall und Niereninsuffizienz (71). Auch für die Entwicklung von kognitiver Beeinträchtigung konnte in Studien an der Normalbevölkerung ein Zusammenhang mit einer Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit gezeigt werden (72, 73).

Abbildung 2: Darstellung der aortalen Druckkurven bei jungem und altem Patient*



Legende Abbildung 2: Aortale Druckkurven bei junger gesunder Person (links) und älterem Patienten mit Hypertonie und Linksherzhypertrophie (rechts). Der weiße Teil der Kurve fällt jeweils in die Systole, der graue Teil in die Diastole. Von links nach rechts ist eine Zunahme des SBP und PP sowie eine Abnahme des DBP zu erkennen.

SBP = Systolic blood pressure = systolischer Blutdruck, DBP = Diastolic blood pressure = diastolischer Blutdruck, AP = Augmented Pressure = Zunahme des SBP durch früher einfallende Pulswellenreflexionen aufgrund der erhöhten Pulswellengeschwindigkeit. PP = pulse pressure = SBP-DBP, AiX = Augmentationsindex = AP/PP

*übernommen und modifiziert nach Weber et al. 2008 (62)

1.7 ZIELSETZUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT

Bisherige Studien zeigten, dass eine hohe Prävalenz an kognitiver Beeinträchtigung bei Dialysepatienten besteht; mögliche Risikofaktoren speziell für Dialysepatienten wurden zudem bereits beschrieben.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, die bisherigen Studien zu validieren und zusätzlich durch die Verwendung des *MoCA*-Tests als Untersuchungsmethode eine größere Aussagekraft im Hinblick auf die Exekutivfunktion der Patienten treffen zu können. Des Weiteren sollen mögliche Risikofaktoren untersucht werden, die bei der Pathogenese des kognitiven Abfalls bei Dialysepatienten eine Rolle spielen könnten.

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1 PATIENTEN, EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Im Zeitraum von Juni 2011 bis März 2013 wurde in vorliegender Querschnittsstudie die kognitive Leistungsfähigkeit dialysepflichtiger Patienten aus verschiedenen Dialysezentren im Großraum München erfasst. Die Untersuchung fand im Rahmen der ISAR-Studie der nephrologischen Abteilung des Universitätsklinikums München rechts der Isar statt.

Es wurden insgesamt 208 Patienten im Alter von 21 bis 91 Jahren aus folgenden Dialysezentren eingeschlossen:

Tabelle 1: An der Studie beteiligte Dialysezentren

KfH Schwabing	KfH Neuried
DiZ Lindwurmstraße	KfH Elsenheimerstraße
DiZ Solln	KfH Oberschleißheim
KfH Harlaching	KfH Unterhaching

Legende Tabelle 1: KfH = Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V., DiZ = Dialyse im Zentrum

Zu den Einschlusskriterien zählten: Volljährigkeit, terminale Niereninsuffizienz, Dialysebehandlung 3x/Woche und mindestens seit 6 Monaten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Peritonealdialyse als Behandlungsverfahren, Elektrolytstörungen, Schwangerschaft, malignen Erkrankungen und systemischer Infektion. Des Weiteren wurden nachträglich Patienten ausgeschlossen mit unsicheren Deutschkenntnissen sowie Patienten mit Sehbehinderung oder motorischen Störungen der Schreibhand, die aufgrund dessen den Test nicht unter gleichen Voraussetzungen absolvieren konnten.

2.2 DATENERHEBUNG

Das standardisierte diagnostische Vorgehen umfasste zunächst die Aufklärung des Patienten und Anamnese mit Erhebung von Gewicht, Körpergröße und kardiovaskulären Risikofaktoren (Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Diabetes, Hypercholesterinämie, positive Familienanamnese). Des Weiteren wurden aus den Patientenakten der verschiedenen Dialysezentren Angaben über Grunderkrankung, Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme und Dialysebehandlung (Behandlung mittels Hämodialyse (HD) oder Hämodiafiltration (HDF), Art des Dialysats, Kt/V-Wert, Beginn der Dialysepflichtigkeit,

Dauer einer Behandlung) erhoben. Aus Dialyseprotokoll und Maschineneinstellungen wurden zudem Ultrafiltrationsrate (UFR) und der Wasserentzug festgehalten. Nach unterschriebener Einverständniserklärung und Terminvereinbarung kamen die Patienten 30-60 Minuten vor Dialysebehandlung zur Durchführung der kognitiven Testung.

Außerdem wurden eine 24h-Blutdruckmessung und eine Pulswellenanalyse durchgeführt (Kap. 2.2.2). Unmittelbar vor der Dialyse erfolgte eine Blutentnahme aus Shunt/Katheter.

2.2.1 KOGNITIVE TESTUNG

MoCA steht für *Montreal Cognitive Assessment* und ist ein Screening-Test zur Erfassung kognitiver Defizite. Erstmals wurde er 2003 von Dr. Ziad S. Nasreddine und Kollegen in Kanada veröffentlicht (62).

Ähnlich dem bekannten *Mini-Mental-Status-Test (MMST)* wird der *MoCA-Test* durch einen Untersucher in ca. 10 Minuten mit dem Patienten durchgeführt. Dabei werden verschiedene kognitive Funktionen anhand von Aufgabenkomplexen überprüft, für die bei richtiger Lösung durch den Patienten jeweils Punkte vergeben werden. Es können maximal 30 Punkte erreicht werden. Zu Beginn des Tests werden räumliches Vorstellungsvermögen und Exekutivfunktionen getestet: Inhalt dieses Teilbereichs sind der *Trails B-Test*, das Nachzeichnen eines Würfels und der *Uhrentest*. Im Anschluss benennt der Patient drei auf dem Testblatt abgebildete Tiere. Es folgen die Prüfung der Aufmerksamkeit, der Sprache (durch Nachsprechen vorgelesener Sätze) und der Abstraktion: Hier muss der Patient die Gemeinsamkeit zweier genannter Begriffe erkennen. Abschließend wird die Erinnerungsfähigkeit durch Abfragen vorher erlernter Begriffe geprüft sowie zuletzt die Orientierung hinsichtlich Zeit, Ort und Situation abgefragt.

Tabelle 2 sind alle Teilbereiche des Tests mit jeweils maximal erreichbarer Punktezahl zu entnehmen.

Tabelle 2: Übersicht der Kategorien und Punkteverteilung im MoCA-Test (74)

Kategorie	mögliche Punkte
Visospatial/Exekutiv-Funktion(VSE)	5
Benennen	3
Aufmerksamkeit	6
Sprache	3
Abstraktion	2
Gedächtnis	5
Orientierung	6
mögliche Gesamtpunktzahl	30

Legende Tabelle 2: MoCA = Montreal Cognitive Assessment, VSE = Visospatial-Exekutiv-Funktion

Bei Patienten mit einer Ausbildungszeit unter 12 Jahren wird ein Extra-Punkt vergeben. Ein normales Testergebnis liegt bei 26 oder mehr erreichten Punkten vor, Punktzahlen darunter weisen auf eine kognitive Beeinträchtigung hin. Der Test eignet sich besonders um leichtere kognitive Beeinträchtigungen festzustellen (75). Auch zur Beurteilung des zeitlichen Verlaufs einer kognitiven Beeinträchtigung hat sich der *MoCA-Test* als geeignet erwiesen (76).

2.2.2 UNTERSUCHUNGEN IM RAHMEN DER ISAR-STUDIE

Die 24h-Blutdruckmessung wurde mit dem Gerät *Mobil-O-Graph® 24h PWA Monitor* der Firma IEM Healthcare durchgeführt. Durch die vom Gerät aufgezeichnete Pulsconturenanalyse wurden auch Werte zur Beurteilung der zentralen Hämodynamik und

der Gefäßsteifigkeit berechnet. Die Auswertung der Messung erfolgte mit Hilfe der Software *Hypertonie Management Software – HMS CS Client-Server*. Es wurden die mittleren peripheren und zentralen Blutdruckwerte, die Blutdruck-Nacht-Tag-Ratio und der Dipping-Status berechnet. Als Parameter für die Beurteilung der Gefäßfunktion wurden der periphere und zentrale Pulsdruck (*cPP*) die Pulswellengeschwindigkeit (*PWV*) und der Augmentationsindex (*AiX*) bestimmt.

Aus den vorliegenden Laborbefunden der Dialysezentren wurden folgende Serumparameter bestimmt: Elektrolyte, Nierenwerte, Leberwerte, Entzündungsparameter, Blutfettwerte, Blutzucker, sowie Parathormon. Aus dem Shunt bzw. Katheter der Patienten wurde zudem vor der Dialysebehandlung arterielles Blut abgenommen und eine Blutgasanalyse durchgeführt.

2.3 STATISTISCHE ANALYSE

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte mit der Software *SPSS® Statistics Version 20* der Firma IBM.

Bei allen statistischen Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von 5% verwendet; ein Testergebnis wurde als signifikant gewertet, falls $p < 0,05$ war. Für Konfidenzintervalle wurde eine Wahrscheinlichkeitsangabe von 95% gewählt. Bei deskriptiven Statistiken wurden für quantitative Variablen bei symmetrischer Verteilung Mittelwert und Standardabweichung, bei schiefer Verteilung Median, Minimum und Maximum berechnet. Für qualitative Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet.

2.3.1 KORRELATIONEN DER TEST-PUNKTZAHL MIT VERSCHIEDENEN PARAMETERN

Zunächst wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt, um einen ersten Eindruck zu erhalten, welche der erhobenen Parameter mit dem Abschneiden in der kognitiven Testung zusammenhängen könnten. Dabei wurde rein hypothetisch vorgegangen und mögliche Störgrößen wie z.B. das Alter der Patienten zunächst nicht berücksichtigt. Die MoCA-Punktzahl wurde korreliert mit den Variablen Alter, Dialysedauer in Monaten, Zeit pro Dialysebehandlung, Koronare Herzerkrankung (*KHK*), Pulswellengeschwindigkeit (*PWV*), zentraler Pulsdruck (*cPP*), zentrale Herzfrequenz (*cHF*) und systolischen peripheren Blutdruck (*SBP*). Es wurde dabei der *Korrelationskoeffizient nach Pearson (r)* für intervallskalierte Variablen verwendet. Für ordinalskalierte Variablen kam der Wert *Spearman's Rho* zum Einsatz. Zusätzlich wurde für alle Korrelationen ein 2-seitiger Signifikanztest durchgeführt.

2.3.2 ANALYSE DER ERGEBNISSE ANHAND ZWEIFACHER STRATIFIZIERUNG

Es erfolgten zwei Stratifizierungen der Stichprobe nach verschiedenen Gesichtspunkten, um die Ergebnisse der *MoCA*-Testung genauer untersuchen zu können. Für die Gruppen jeder Stratifizierung wurden zunächst allgemeine deskriptive Angaben gemacht und die Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren beschrieben. Beim Vergleich kategorialer Variablen wurde dabei der Chi-Quadrat-Test verwendet. Anschließend wurden anhand statistischer Tests (s.u.) *dialyse-assoziierte* Parameter (Angaben zur Dialyse, *Kt/V*), signifikante Laborwerte aus der Korrelationsanalyse (*Phosphat*, *Calcium-Phosphat-Produkt*, *Triglyzeride*) und kardiovaskuläre Parameter (*PWV*, *cPP*, *AIX*) sowie der mittlere arterielle Blutdruck (*MAP*) in den einzelnen Gruppen verglichen.

In der ersten Aufteilung lag der Fokus auf der klinisch relevanten Unterscheidung zwischen „pathologischem“ oder „normalem“ Testergebnis und wie sich diese beiden Gruppen unterscheiden. In Gruppe 1 fielen damit alle Patienten mit pathologischem Ergebnis (<26P.) in Gruppe 2 alle Patienten mit normalem Ergebnis (≥ 26 P.). Zum Mittelwertvergleich der beiden Gruppen wurde der *Mann-Whitney-U-Test* für zwei unabhängige Stichproben verwendet, da für die abhängige Variable *MoCA-Punktzahl* keine Normalverteilung vorlag.

Außerdem erfolgte anschließend eine zweite Stratifizierung der Patientengruppe anhand der Pulswellengeschwindigkeit. Diese hatte sich sowohl in der Korrelationsanalyse als auch in der ersten Stratifizierung als wichtiger Einflussfaktor auf das Testergebnis gezeigt. Gruppe 1 umfasste alle Patienten mit einer *PWV* ≥ 10 m/s, Gruppe 2 alle Patienten mit einer *PWV* < 10 m/s. Die Deutsche Gesellschaft für arterielle Gefäßsteifigkeit (DeGag) postuliert eine *PWV* von 10 m/s als Grenzwert für manifeste Endorganschäden. Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse steigt ab diesem Wert stark an (63). Bei 30 Patienten lagen hierfür keine Daten vor, diese gingen nicht in die Statistik ein. Auch hier wurde der *Mann-Whitney-U-Test* für zwei unabhängige Stichproben verwendet, da für die Pulswellengeschwindigkeit als abhängige Variable ebenfalls keine Normalverteilung vorlag.

2.3.3 REGRESSIONSANALYSEN

Wie in der Korrelationsanalyse und durch Betrachtung der verschiedenen Stratifizierungen ersichtlich wurde, gab es für einige erhobene Parameter einen Zusammenhang mit dem Abschneiden in der kognitiven Testung. Um diese Zusammenhänge auf gegenseitige Beeinflussung zu untersuchen und mögliche unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von kognitiver Beeinträchtigung ausfindig zu machen, wurden abschließend verschiedene multivariate Regressionsanalysen durchgeführt. Dabei wurden auch die Einzelkategorien des *MoCA-Tests* betrachtet. Für jede durchgeführte Regressionsanalyse wurde eine ANOVA (analysis of variance) berechnet, um die Signifikanz des Modells zu beschreiben. Außerdem wurde das Bestimmtheitsmaß R^2 und zum besseren Vergleich der Analysen untereinander

das korrigierte R^2 berechnet. Die Funktionsgleichung $y = a + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + b_n \cdot x_n$ wurde aufgestellt mit *Konstante a*, *Regressionskoeffizient b*, *abhängige Variable y* und *unabhängige Variablen $x_1 \dots x_n$* . Im Ergebnisteil sind die einzelnen unabhängigen Variablen mit *Regressionskoeffizient b* und dazugehöriger Signifikanz angegeben.

Pulswellengeschwindigkeit und Alter zeigten sich als größte Einflussfaktoren in Hinblick auf das *MoCA*-Testergebnis. Eine gegenseitige Beeinflussung lag aber nahe. Daher wurde als erstes eine Regressionsanalyse berechnet mit diesen beiden als unabhängige Variablen und der *MoCA-Punktzahl* als abhängige Variable. In einer zweiten Regressionsanalyse wurden neben *PWV* und dem Patientenalter zusätzlich der mittlere arterielle Blutdruck und der zentrale Pulsdruck als unabhängige Variablen betrachtet, um auch diese beiden Einflussfaktoren zu berücksichtigen. Abschließend wurden drei weitere Regressionsanalysen nach demselben Modell durchgeführt: Patientenalter, *PWV*, arterieller Mitteldruck und zentraler Pulsdruck waren dabei wiederum unabhängige Variablen, dazu wurden die *MoCA*-Unterkategorien *Exekutivfunktion*, *Sprache* und *Erinnerung* jeweils als abhängige Variablen verwendet. Die Auswahl dieser drei Unterkategorien erfolgte aufgrund des schlechten Abschneidens und der großen Unterschiede bei den Patienten in diesen kognitiven Bereichen.

3. ERGEBNISSE

3.1 BASISDEMOGRAPHIE

Es wurden insgesamt 208 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 65,3 Jahren untersucht. Der Anteil männlicher Teilnehmer betrug 70,7%, der Frauenanteil 29,3%; fast zwei Drittel der Patienten hatten eine Ausbildungszeit von unter 12 Jahren. Alle Einzelheiten sowie die Verteilung der Risikofaktoren sind Tabelle 3 zu entnehmen:

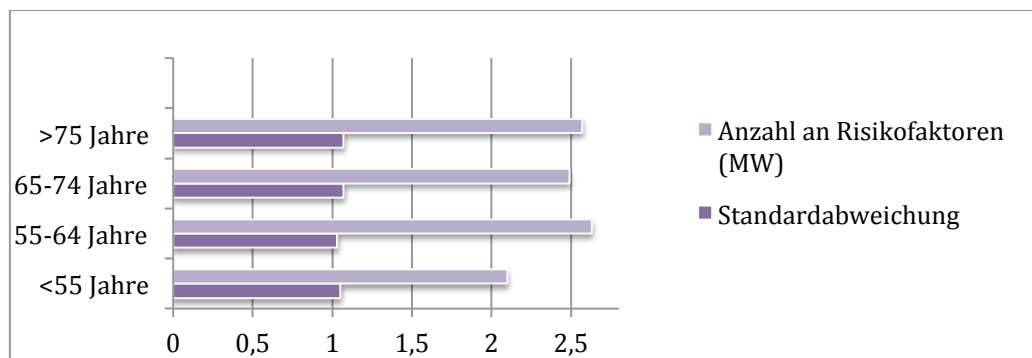
Tabelle 3: Beschreibung des Patientenkollektivs

Patientenanzahl	208
Geschlechterverteilung	M: 147 (70,7 %) W: 61 (29,3 %)
Alter (MW+SD)	65,3 ± 14,6 Jahre (Max: 91,3 - Min: 21,3) M: 66,4 ± 16,2 Jahre F: 62,5 ± 15,6 Jahre
Ausbildungszeit	> 12 Jahre: 36,7 % ≤ 12 Jahre 63,3 %
Diabetes mellitus	71 (34,1 %)
Arterielle Hypertonie	188 (90,4 %)
Raucheranteil	39 (18,8 %)
Hypercholesterinämie	119 (57,2 %)

Legende Tabelle 3: M: Männlich , W: Weiblich, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, KHK: koronare Herzkrankheit

Pro Patient betrug die Anzahl der Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse durchschnittlich 2,4 ($\pm 1,1$). Abbildung 3 zeigt, dass diese Anzahl ab einem Alter von 55 Jahren ihren Höhepunkt erreichte und mit fortschreitendem Alter nicht weiter zunahm. Im Patientenkollektiv war also auch in mittlerem Alter ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse festzustellen.

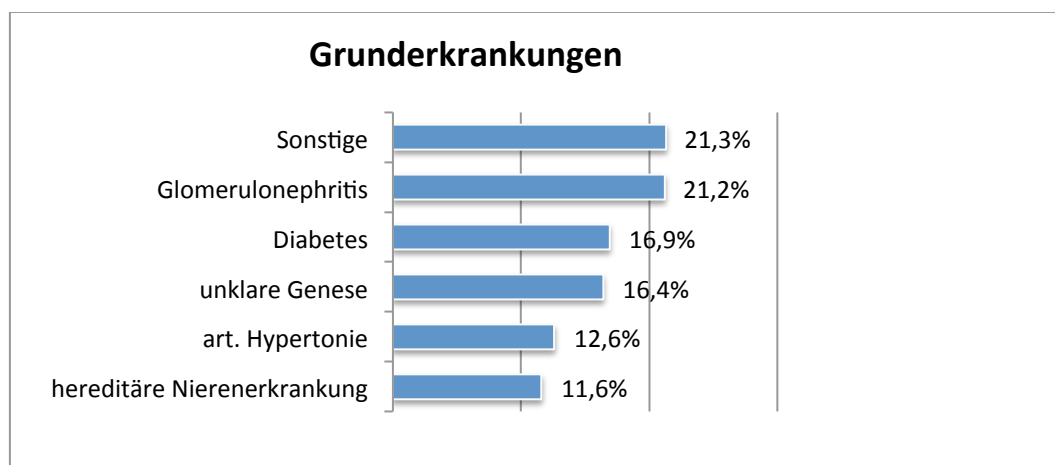
Abbildung 3: Altersabhängige Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren



Legende Abbildung 3: Abszisse: Anzahl der Risikofaktoren, Ordinate: Altersgruppen der Patienten, MW: Mittelwert

Die wichtigsten zur terminalen Niereninsuffizienz führenden Grunderkrankungen der vorliegenden Stichprobe zeigt Abbildung 4.

Abbildung 4: Verteilung der zur terminalen Niereninsuffizienz führenden Grunderkrankungen im Patientenkollektiv



Der Großteil der Patienten wurde hämodialysiert, lediglich 21,5% der Patienten wurden mittels Hämodiafiltration (HDF) behandelt. Weitere Angaben zur Dialysetherapie der Patienten sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Angaben zur Dialysetherapie

Verwendete Dialyseart	HD: 78,5 % HDF: 21,5 %
Dauer pro Dialyse (MW+SD) [Std.]	4,4 ± 0,7
Dialysetherapie [Monate]	43 (Median) Min-Max: 2-477
Durchschnittlicher Kt/V-Wert	1,6 ± 0,4

Legende Tabelle 4: HD: Hämodialyse, HDF: Hämodiafiltration, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Kt/V: Kreatinin*Zeit/Volumen pro Dialyse

3.2 ERGEBNISSE DER MoCA-TESTUNG

Bei der Auswertung der erreichten Gesamtpunktzahl in der *MoCA*-Testung zeigte sich, dass das mittlere Ergebnis aller Patienten mit 24,4 unter dem cut off-Wert von 26 Punkten lag. 53,4% der Patienten erreichten weniger als 26 Punkte und hatten somit ein pathologisches Testergebnis. Nach Durchführung eines t-Tests des berechneten Mittelwerts gegen den Punkte-Grenzwert ergab sich eine mittlere Differenz von -1,59 ($p < 0,001$).

Tabelle 5: Testung der durchschnittlichen MoCA-Punktzahl gegen den cut-off-Wert von 26 Punkten

Testwert = 26	Signifikan z	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
MoCA-Punktzahl (MW)	<0,001	-1,59	-2,13 (Max)	-1,05 (Min)

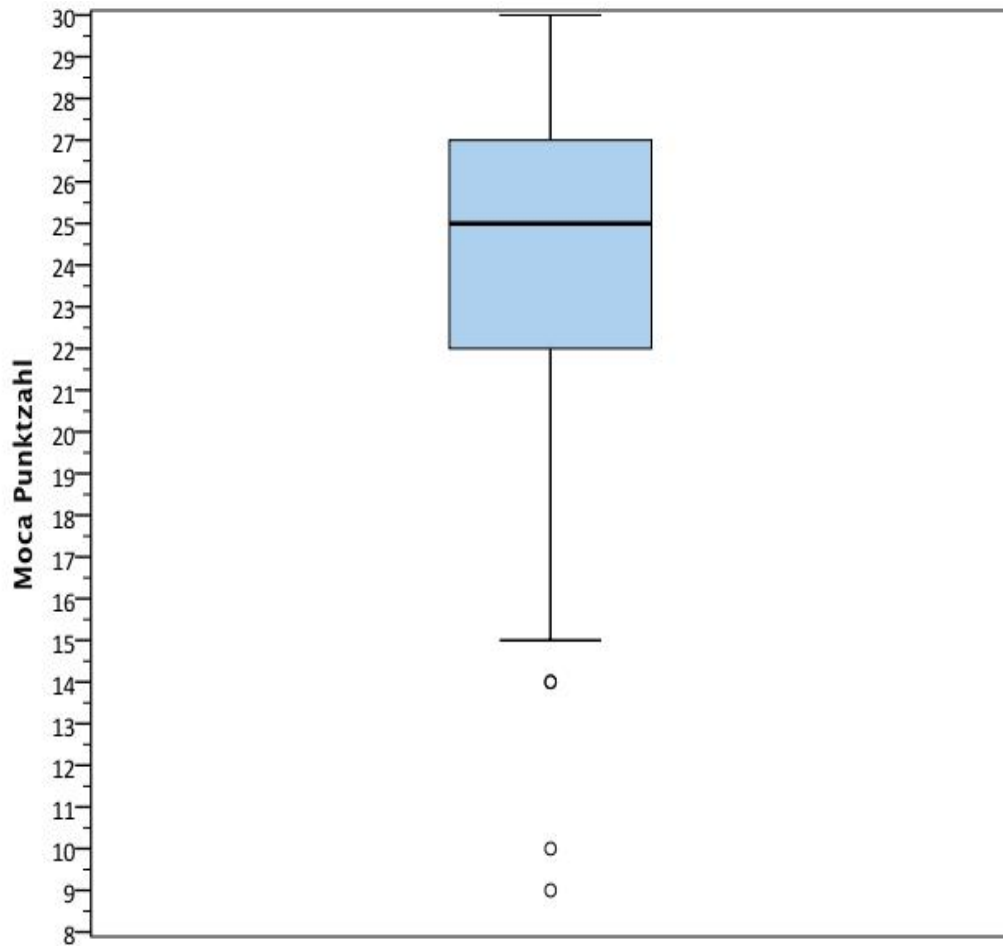
Legende Tabelle 5: MoCA: Montreal Cognitive Assessment, MW: Mittelwert, Max: Maximaler Wert, Min: Minimaler Wert

Tabelle 6: Ergebnisse der MoCA-Testung

MoCA Ergebnis (Durchschnittspunktzahl aller Patienten)	24,4 ± 4,0 [95%KI: 23,9-24,9]
Ergebnisse < 26 P. (=pathologischer MoCA)	53,4 % (n=111)

Legende Tabelle 6: MoCA: Montreal Cognitive Assessment, P.: Punkte im MoCA-Test, 95%KI: 95%-Konfidenzintervall

Abbildung 5: Graphische Darstellung der Ergebnisse in der MoCA-Testung



Legende Abbildung 5: Boxplot-Darstellung der erreichten Punktzahlen in der MoCA-Testung Kreise: Ausreißer, MoCA: Montreal Cognitive Assessment

Bei Betrachtung der Ergebnisse in verschiedenen Altersgruppen schnitten die Patienten umso schlechter ab, je älter sie waren. Auch in den jüngeren Altersgruppen erreichten über 30 Prozent der Patienten nicht die Grenzpunktzahl von 26 Punkten.

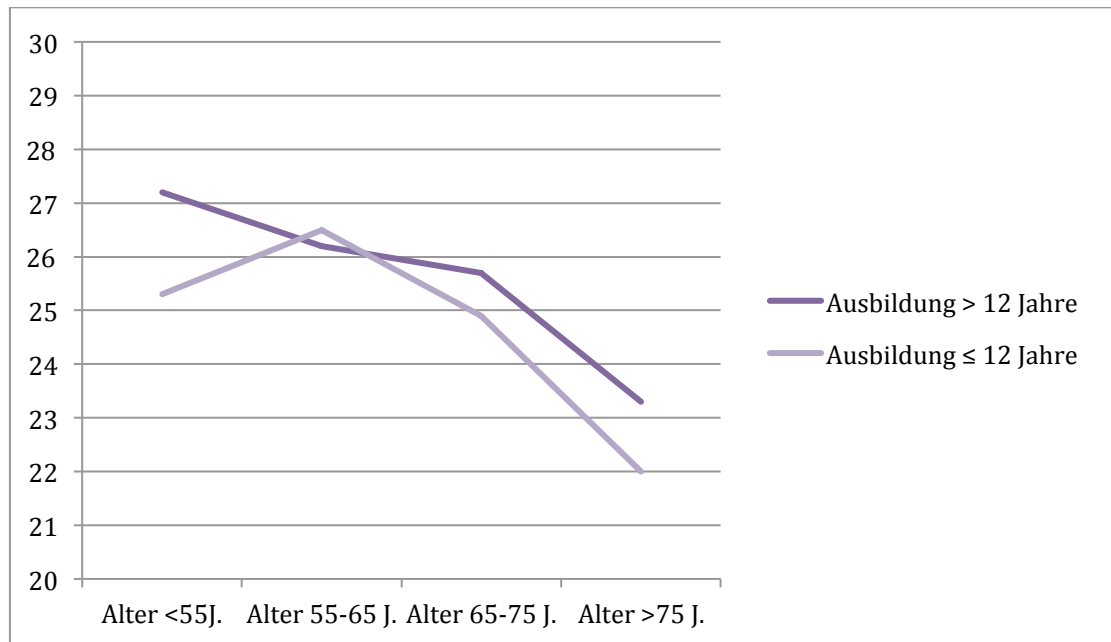
Tabelle 7: MoCA Ergebnis nach Altersgruppe

Altersgruppe	MoCA Punktzahl +SD	Pathologische Ergebnisse in %
< 55 Jahre n=53	26,4 ± 3,0	32,7
55-64 Jahre n=39	25,4 ± 4,3	36,4
65-74 Jahre n=58	24,4 ± 3,1	54,9
>75 Jahre n=65	22,3 ± 4,0	80,0

Legende Tabelle 7: MoCA: Montreal Cognitive Assessment, SD: Standardabweichung

Patienten mit höherem Bildungslevel schnitten mit durchschnittlich 25,3 Punkten um 1,4 Punkte besser ab als Patienten mit niedrigerem Bildungslevel, den vergebenen Extrapunkt bereits mit eingerechnet (MW = 23,9 Punkte, $p=0,001$). Abbildung 6 zeigt die Kurvenverläufe für beide Bildungsgruppen in den verschiedenen Altersbereichen. Dabei schnitten die Patienten mit niedrigerem Bildungsstand nur in der Altersgruppe der 55- bis 65-jährigen besser ab als die Patienten mit höherem Bildungsstand.

Abbildung 6: MoCA Ergebnis nach Alter und Bildungsstandard



Legende Abbildung 6: Abszisse: Altersgruppen der Patienten, Ordinate: erreichte Punktzahl im MOCA-Test

In den einzelnen Unterkategorien des *MoCA*-Tests zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse: Die Aufgabengebiete *Orientierung*, *Benennen* und *Aufmerksamkeit* wurden von den Patienten mit 88-98 % der erreichbaren Punktzahlen sehr gut gelöst. In den Kategorien *Exekutivfunktion* und *Abstraktion* erreichte das Patientenkollektiv nur noch 70-80 % der maximal möglichen Punkte. Ein deutlicher Abfall zeigte sich in den Kategorien *Sprache* und *Erinnerung*, in denen durchschnittlich nicht einmal 60 % der möglichen Punkte erreicht wurden. Einzelheiten sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8: Ergebnisse in den MoCA-Unterkategorien

MoCA-Unterkategorie	Punktzahl (MW±SD)	mögliche Punkte	Erreichte %
Exekutivfunktion	3,6 ± 1,3	5	72 %
Benennen	2,9 ± 0,4	3	97 %
Sprache	1,7 ± 0,9	3	57 %
Aufmerksamkeit	5,3 ± 1,0	6	88 %
Abstraktion	1,6 ± 0,6	2	80 %
Erinnerung	2,6 ± 1,7	5	54 %
Orientierung	5,9 ± 0,4	6	98 %

Legende Tabelle 8: MoCA: Montreal Cognitive Assessment, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

3.3 KORRELATIONEN DER TEST-PUNKTZAHL MIT VERSCHIEDENEN PARAMETERN

In der Korrelationsanalyse zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen *MoCA*-Ergebnis und Alter ($r = -0,375$) sowie *MoCA*-Ergebnis und Pulswellengeschwindigkeit ($r = -0,432$, Abbildung 7). Geringere positive, aber dennoch signifikante Korrelationen ergaben sich für die *MoCA*-Punktzahl und die Dauer der Dialysebehandlung sowie die Stundenzahl pro Einzeldialyse. Zudem zeigte die Korrelationsanalyse einen Zusammenhang zwischen schlechterem Abschneiden im *MoCA* mit höherem Pulsdruck, niedrigerer Herzfrequenz und dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung an. Eine leicht positive Korrelation ergab sich für physische Aktivität und besserem Abschneiden im Test.

Tabelle 9: Korrelationen MoCA-Punktzahl mit kardiovaskulären und dialyse-assoziierten Parametern

		Alter	Dialyse -zeit gesamt	Zeit/ Dialyse	KHK	PWV	cPP	cHF	cSBP	phys. Aktiv.
MoCA- Punkte	r	-0,38**	0,14*	0,21*	0,25**	-0,43**	0,20**	0,25**	-0,16*	0,15*
	p	<0,001	0,042	0,016	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,043	0,041

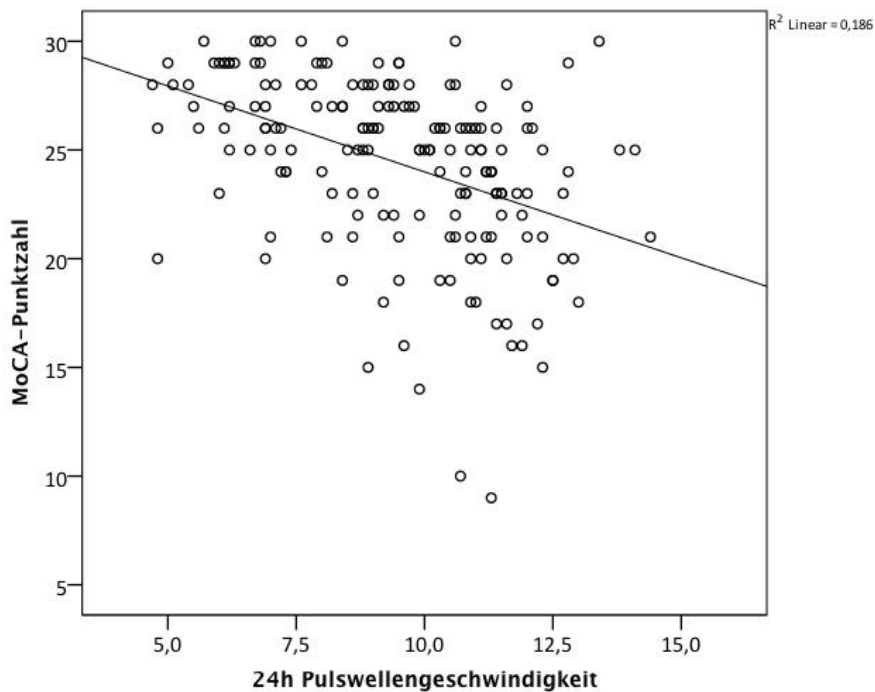
Legende Tabelle 9: PWV: pulse wave velocity, cPP: zentraler Pulsdruck, cHF: zentrale Herzfrequenz, cSBP: zentraler systolischer Blutdruck, KHK: koronare Herzkrankheit, phys. Aktiv: physische Aktivität, MoCA: Montreal Cognitive Assessment

r** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

r* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

p = probability of error/Signifikanz (2-seitig)

Abbildung 7: Zusammenhang der Pulswellengeschwindigkeit mit dem MoCA-Testergebnis



Legende Abb. 7: Streudiagramm der Messwerte zur Pulswellengeschwindigkeit in m/s (Abszisse) gegen die MoCA-Punktzahl (Ordinate). MoCA: Montreal Cognitive Assessment

In einem zweiten Schritt wurden das *MoCA*-Ergebnis, das Patientenalter und die Pulswellengeschwindigkeit jeweils korreliert mit den Laborparametern *Kt/V*, *Calcium*, *Phosphat*, *Calcium-Phosphat-Produkt*, *CRP*, *Hämoglobin*, *HbA1c*, *Triglyzeriden* und *LDL-Cholesterin*. In Tabelle 10 ist zu sehen, dass die *MoCA*-Punktzahl positiv mit Phosphat, Calcium-Phosphat-Produkt und Triglyzeriden korreliert, während die Pulswellengeschwindigkeit negativ mit Phosphat und Triglyzeriden korreliert. Das Alter korreliert lediglich leicht negativ mit den Triglyzeriden.

Tabelle 10 Korrelationen zwischen MoCA-Punktzahl, Alter und PWV mit verschiedenen Laborparametern

		Kt/V	Ca ²⁺	PO ₄ ³⁻	Ca ²⁺ x PO ₄ ³⁻	CRP	Hb	HbA1c	TAGs	LDL
MoCA-Punkte	r	0,03	-0,07	0,20**	0,17*	-0,16	0,05	0,02	0,19*	0,05
	p	0,623	0,330	0,004	0,014	0,109	0,478	0,878	0,018	0,457
Alter	r	-0,12	0,10	-0,13	-0,08	0,18	-0,07	0,036	-0,23**	0,08
	p	0,083	0,161	0,074	0,249	0,067	0,315	0,718	0,004	0,273
PWV	r	-0,09	0,06	-0,16*	-0,14	0,14	-0,05	0,05	-0,21*	0,13
	p	0,238	0,434	0,035	0,068	0,179	0,498	0,644	0,015	0,087

Legende Tabelle 10: MoCA: Montreal Cognitive Assessment, PWV: Pulswellengeschwindigkeit, Ca²⁺: Calcium, PO₄³⁻: Phosphat, Ca²⁺ x PO₄³⁻: Calcium-Phosphat-Produkt, CRP: C-Reaktives-Protein, Hb: Hämoglobin, TAGs: Triglyzeride, LDL: LDL-Cholesterin

r** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

r* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

3.4 ANALYSE DER ERGEBNISSE ANHAND ZWEIFACHER STRATIFIZIERUNG

3.4.1 STRATIFIZIERUNG DER STICHPROBE NACH PATHOLOGISCHEM UND NICHT-PATHOLOGISCHEM ERGEBNIS IM MOCA-TEST

Das Durchschnittsalter der Patienten mit pathologischem Testergebnis (Gruppe 1) war um mehr als 10 Jahre größer als das der Patienten mit normalem Testergebnis (Gruppe 2). Auch der Anteil der Patienten mit KHK und Diabetes war in Gruppe 1 signifikant höher. Die Leistung der verschiedenen Geschlechter sowie der Einfluss des Rauchens lassen sich aufgrund der hohen p-Werte nicht beurteilen.

Tabelle 11: Beschreibung der Gruppen in der Stratifizierung nach MoCA-Status in 2 Gruppen

	p	Gruppe 1 (MoCA pathologisch)	Gruppe 2 (MoCA normal)
Patientenanzahl		111 (53,4%)	97 (46,6%)
Alter (MW+SD)	<0,001	70,2 ± 12,7	59,7 ± 14,9
Geschlechteranteil (%)	0,635	M: 72,1 F: 27,9	M: 69,1 F: 30,9
Diabetes (%)	0,020	41,4	26,0
Art. Hypertonie (%)	0,083	93,7	86,6
Rauchen (%)	0,947	18,9	18,6
bekannte KHK (%)	<0,001	48,6	19,6
Hypercholesterinämie (%)	0,123	62,6	51,5

Legende Tabelle 11: M: Männlich , W: Weiblich, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, KHK: koronare Herzkrankheit, MoCA: Montreal Cognitive Assessment, p: probability of error/Signifikanz

Patienten mit normalem *MoCA*-Testergebnis wurden gegenüber Patienten mit pathologischem Ergebnis pro Einzeldialyse im Mittel 12 Minuten länger dialysiert ($p=0,039$). Auch waren sie im Median insgesamt länger unter Dialysebehandlung, dies jedoch ohne Signifikanz ($p=0,126$). *KtV-Wert*, *Phosphat*, *Calcium-Phosphat-Produkt* waren bei Patienten der Gruppe 2 höher als bei Patienten in Gruppe 1, Signifikanz lag hier lediglich bei *Phosphat* vor ($p=0,048$)

Tabelle 12: Vergleich dialyse-assoziiertes Parameter in der Stratifizierung nach MoCA-Status

	p	Gruppe 1 (MoCA pathologisch)	Gruppe 2 (MoCA normal)
Dauer/Dialyse [Std.] (MW+SD)	0,039	4,3 ± 0,4	4,5 ± 0,9
Dialysetherapie [Mon.] (Median)	0,126	39 (Min-Max: 4-435)	54 (Min-Max: 4-477)
Kt/V (MW+SD)	0,377	1,58 ± 0,37	1,63 ± 0,38
Phosphat [mg/dl] (MW+SD)	0,048	4,9 ± 1,3	5,5 ± 1,7
$\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4^{3-}$ (MW+SD)	$p=0,061$	11,0 ± 3,0	12,2 ± 3,7

Legende Tabelle 12: MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Std.: Stunden, Mon.: Monate, Kt/V : Kreatinin*Zeit/Volumen pro Dialyse, $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4^{3-}$: Calcium-Phosphat-Produkt, p: probability of error/Signifikanz

Die Patienten mit pathologischem Testergebnis hatten signifikant höhere Messwerte der Pulswellengeschwindigkeit als Patienten mit normalem Ergebnis ($p < 0,001$). Auch zentraler Pulsdruck und Augmentationsindex waren bei ihnen größer, der mittlere Blutdruck wiederum etwas niedriger; letztere jedoch alle nicht-signifikant.

Tabelle 13: Vergleich kardiovaskulärer Parameter in der Stratifizierung nach MoCA-Status

	p	Gruppe 1 (MoCA pathologisch)	Gruppe 2 (MoCA normal)
PWV [m/s] (MW+SD)	<0,001	10,3 ± 1,9	8,5 ± 2,0
AiX	0,150	28,8 ± 7,1	26,0 ± 7,2
cPP [mmHG] (MW+SD)	0,087	41,1 ± 10,3	33,9 ± 7,4
MAP [mmHG] (MW+SD)	0,414	95,1 ± 13,0	96,2 ± 12,1

Legende Tabelle 13: MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, PWV: Pulswellengeschwindigkeit, cPP: zentraler Pulsdruck, cHF: zentrale Herzfrequenz, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, AiX: Augmentationsindex, p: probability of error/Signifikanz

3.4.2 STRATIFIZIERUNG DER STICHPROBE NACH PULSWELLENGESCHWINDIGKEIT IN ZWEI GRUPPEN

Beim Vergleich der Patienten mit höherer Pulswellengeschwindigkeit (Gruppe 1: $PWV \geq 10$ m/s) und Patienten mit niedrigerer Pulswellengeschwindigkeit (Gruppe 2: $PWV < 10$ m/s) lag für Gruppe 1 das Durchschnittsalter um 22,4 Jahre höher als in Gruppe 2. Auch waren in Gruppe 1 die relativen Häufigkeiten der Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (nicht signifikant) höher. Eine Übersicht der Charakteristika für beide Gruppen zeigt Tabelle 14.

Tabelle 14: Beschreibung der Gruppen in der Stratifizierung nach PWV in 2 Gruppen

	p	Gruppe 1 (PWV ≥ 10 m/s)	Gruppe 2 (PWV < 10 m/s)
Patientenanzahl		80 (44,9%)	98 (55,1%)
Alter (MW+SD)	<0,001	77,8 \pm 5,7	55,4 \pm 12,1
Geschlecht (n)	0,953	M: 56 F: 24	M: 69 F: 29
Diabetes (%)	0,118	43,0	31,6
Art. Hypertonie (%)	0,400	92,5	88,8
bekannte KHK (%)	<0,001	51,2	22,4
Hypercholesterinämie (%)	0,088	63,7	51,0

Legende Tabelle 14: M: Männlich, W: Weiblich, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, KHK: koronare Herzkrankheit, MoCA: Montreal Cognitive Assessment, p: probability of error/Signifikanz

Bei Betrachtung *dialyse-assoziiertes* Parameter im Gruppenvergleich ergab sich ein signifikantes Ergebnis für die durchschnittliche Dauer pro Dialysebehandlung ($p=0,007$):

Patienten mit niedrigerer *PWV* verbrachten durchschnittlich 0,34 Stunden länger an der Dialyse pro einzelner Behandlung. Auch waren die Patienten der Gruppe 2 insgesamt seit mehr Monaten unter Dialysebehandlung, hier allerdings ohne signifikantes Ergebnis ($p=0,165$). Der *Kt/V-Wert* zeigte keinen Unterschied in den beiden Gruppen an. *Phosphat*, *Calcium-Phosphat-Produkt* waren in Gruppe 2 etwas höher, dieser Unterschied war jedoch ebenfalls nicht signifikant.

Tabelle 15: Vergleich dialyse-assoziiertes Parameter in der Stratifizierung nach *PWV*

	p	Gruppe 1 (<i>PWV</i> ≥ 10 m/s)	Gruppe 2 (<i>PWV</i> < 10 m/s)
Dauer/Dialyse [Std.] (MW+SD)	0,007	4,2 ± 0,2	4,5 ± 1,0
Dialysetherapie [Mon.] (Median)	0,165	33 (Min-Max: 6-153)	43 (Min-Max: 2-477)
Kt/V (MW+SD)	0,707	1,60 ± 0,41	1,61 ± 0,38
Phosphat [mg/dl] (MW SD)	0,132	4,9 ± 1,4	5,3 ± 1,5
Ca ²⁺ x PO ₄ ³⁻ (MW+SD)	0,190	11,0 ± 3,3	11,8 ± 3,6

Legende Tabelle 15: MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Std.: Stunden, Mon.: Monate, Kt/V : Kreatinin*Zeit/Volumen pro Dialyse, Ca²⁺ x PO₄³⁻: Calcium-Phosphat-Produkt, p: probability of error/Signifikanz

Die Mittelwerte von *cPP* und *AiX* unterschieden sich signifikant in beiden Gruppen. Patienten mit höherer *PWV* hatten auch einen höheren Pulsdruck und einen höheren Augmentationsindex. Der mittlere Blutdruck unterschied sich auch hier kaum in beiden Gruppen und war zudem auch nicht signifikant unterschiedlich.

Tabelle 16: Vergleich kardiovaskulärer Parameter in der Stratifizierung nach PWV

	p	Gruppe 1 (PWV ≥ 10 m/s)	Gruppe 2 (PWV < 10 m/s)
AiX	0,021	28,8 ± 7,1	26,0 ± 7,2
cPP [mmHG] (MW+SD)	0,001	41,1 ± 10,3	33,9 ± 7,4
MAP [mmHG] (MW+SD)	0,358	95,7 ± 13,3	96,3 ± 12,0

Legende Tabelle 16: MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, PWV: Pulswellengeschwindigkeit, cPP: zentraler Pulsdruck, CHF: zentrale Herzfrequenz, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, AIX: Augmentationsindex, KHK: koronare Herzkrankheit, p: probability of error/Signifikanz

3.5 REGRESSIONSANALYSEN

3.5.1 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN PULSWELLENGESCHWINDIGKEIT UND MoCA-PUNKTZAHL

Die Regressionsanalyse mit Pulswellengeschwindigkeit und Alter als unabhängige Variablen und MoCA-Punktzahl als abhängiger Variable war mit $p < 0,001$ signifikant, zeigte jedoch nur ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,187$ bzw. $\text{korr. } R^2 = 0,178$. Allerdings ergab sich bei Betrachtung der beiden erklärenden Variablen ein signifikantes Ergebnis für die Pulswellengeschwindigkeit ($p=0,025$) während sich für das Alter kein signifikanter Einfluss nachweisen ließ. Diese erste Analyse zeigte, dass die Pulswellengeschwindigkeit unabhängig vom Alter der Patienten einen Einfluss auf das Abschneiden in der kognitiven Testung hatte.

Tabelle 17: Zusammenhang zwischen Alter, Pulswellengeschwindigkeit und MoCA-Punktzahl

	x	Regressionskoeffizient b	p-Wert
korr.R ² = 0,178	Alter	0,021	0,728
ANOVA	PWV	-0,926	0,025
Sig. <0,001			

Legende Tabelle 17: Sig.: Signifikanz, x: unabhängige Variable; korr.R²: korrigiertes R²; ANOVA: analysis of variance; PWV: Pulswellengeschwindigkeit, p: probability of error/Signifikanz

In einer zweiten Regressionsanalyse wurden neben PWV und dem Patientenalter zusätzlich der mittlere arterielle Blutdruck und der zentrale Pulsdruck als unabhängige Variablen betrachtet. Auch hier ergab sich ein signifikantes Ergebnis für die Pulswellengeschwindigkeit als erklärende Variabel (p=0,049).

Tabelle 18: Zusammenhang zwischen Alter, PWV, mittlerem arteriellen Blutdruck, zentralem Pulsdruck und MoCA-Punktzahl

	x	Regressionskoeffizient b	p-Wert
korr.R ² = 0,171	Alter	0,075	0,420
ANOVA	PWV	-1,310	0,049
Sig. <0,001	cPP	0,016	0,679
	MAP	0,020	0,493

Legende Tabelle 18: Sig.: Signifikanz, x: unabhängige Variable; korr.R²: korrigiertes R²; ANOVA: analysis of variance; PWV: Pulswellengeschwindigkeit, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, cPP: zentraler Pulsdruck, p: probability of error/Signifikanz

Die Pulswellengeschwindigkeit scheint daher ein von Alter, Blut- und Pulsdruck unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von kognitiver Beeinträchtigung bei Dialysepatienten zu sein.

3.5.2 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN PULSWELLENGESCHWINDIGKEIT UND UNTERKATEGORIEN IM MoCA-TEST

Alle drei Regressionsanalysen mit Unterkategorien des *MoCA* als abhängige Variablen waren signifikant bei relativ niedrigem Bestimmtheitsmaß. Bei spezieller Betrachtung der Pulswellengeschwindigkeit zeigte sich, dass diese aufgrund fehlender Signifikanz für *Sprachfunktion* ($p=0,308$) und *Erinnerung* ($p=0,589$) nicht als unabhängiger Einflussfaktor vermutet werden kann. In der *Exekutivfunktion* lag dagegen für die Pulswellengeschwindigkeit ein signifikantes Ergebnis als unabhängiger Risikofaktor vor ($p=0,023$).

Tabelle 19: Zusammenhang zwischen Alter, PWV , mittlerem arteriellen Blutdruck, zentralem Pulsdruck und Exekutivfunktion

	x	Regressionskoeffizient b	p-Wert
korr.R ² = 0,108 ANOVA Sig. <0,001	Alter	0,044	0,183
	PWV	-0,531	0,023
	cPP	0,017	0,224
	MAP	0,007	0,498

Legende Tabelle 19: x: unabhängige Variable; korr.R²: korrigiertes R²; ANOVA: analysis of variance; PWV: Pulswellengeschwindigkeit, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, cPP: zentraler Pulsdruck, , p: probability of error/Signifikanz

Tabelle 20: Zusammenhang zwischen Alter, PWV , mittlerem arteriellen Blutdruck, zentralem Pulsdruck und Sprachfunktion

	x	Regressionskoeffizient b	p-Wert
korr.R ² = 0,067 ANOVA Sig. =0 ,003	Alter	0,006	0,805
	PWV	-0,165	0,308
	cPP	0,002	0,830
	MAP	-0,002	0,747

Legende Tabelle 20: x: unabhängige Variable; korr.R²: korrigiertes R²; ANOVA: analysis of variance; PWV: Pulswellengeschwindigkeit, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, cPP: zentraler Pulsdruck, , p: probability of error/Signifikanz

Tabelle 21: Zusammenhang zwischen Alter, PWV , mittlerem arteriellen Blutdruck, zentralem Pulsdruck und Gedächtnis

	x	Regressionskoeffizient b	p-Wert
korr.R ² = 0,118 ANOVA Sig. <0 ,001	Alter	-0,014	0,743
	PWV	-0,164	0,589
	cPP	-0,017	0,340
	MAP	0,009	0,482

Legende Tabelle 21: x: unabhängige Variable; korr.R²: korrigiertes R²; ANOVA: analysis of variance; PWV: Pulswellengeschwindigkeit, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, cPP: zentraler Pulsdruck, , p: probability of error/Signifikanz

4. DISKUSSION

4.1 ERGEBNISSE DER MoCA-TESTUNG

In dieser Studie wurde der kognitive Status von 208 Patienten mittels *MoCA*-Testung erfasst: Über die Hälfte (53,4%) der untersuchten Patienten zeigte dabei ein pathologisches Testergebnis.

Die ersten Veröffentlichungen zu diesem Thema konnten keine (77) oder nur eine sehr geringe Prävalenz (78, 79) kognitiver Beeinträchtigung bei Dialysepatienten gegenüber der Normalbevölkerung zeigen. Die Anzahl der Studienteilnehmer lag jedoch bei diesen Studien meistens unter 30 Patienten und ältere und/oder multimorbide Patienten wurden häufig ausgeschlossen.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen auf jeden Fall, dass eine hohe Prävalenz kognitiver Beeinträchtigung bei Dialysepatienten existiert, was bereits von Sehgal et al. (3), Kurella et al. (1, 23) und Murray et al. (2) beschrieben worden ist. Vergleicht man die Zahlen mit ähnlichen Studien an Nicht-Dialysepatienten (80), so zeigt sich eine zwei- bis dreifach höherer Prävalenz bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz.

Eine Einschränkung der von Kurella et al. 2004 veröffentlichten Studie (23)(s. Kap. 1.4) stellt die Untersuchung der Patienten teilweise während laufender Dialyse dar (vgl. Kap. 1.3.). In einer neueren Studie von 2010 (1), bei der die Untersuchungen vor der Dialysebehandlung stattfanden, wurde ein Patientenanteil von 16% als schwer kognitiv beeinträchtigt eingestuft. Interessanterweise betrug das Durchschnittsalter dieser Patienten dabei nur 51,6 Jahre. Auch in unserer Studie wiesen über 30 % der Patienten unter 55 Jahre ein pathologisches Testergebnis auf. Dies gibt einen Hinweis darauf, dass auch bei vielen jüngeren Patienten eine kognitive Beeinträchtigung vorhanden ist.

Viele Studien zur Thematik nehmen eine Abstufung des Schweregrades der vorliegenden kognitiven Beeinträchtigung vor und beschreiben überwiegend eine leichte kognitive Störung bei betroffenen Patienten (3, 22, 81, 82), während Murray et al. hohe Anteile an Patienten mit fortgeschrittener oder schwerer Einschränkung ausmachen (83) (vgl. Kap. 1.3). Aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Testverfahren in den verschiedenen Studien (Murray verwendet beispielsweise eine neuropsychologische Testbatterie) und der fehlenden Validierung für allgemeine cut-off-Werte in den Testverfahren zur genauen Abstufung eines kognitiven Defizits halten wir es derzeit für nicht sinnvoll hier einen Vergleich anzustellen. Es sei auch erwähnt, dass schwer demente Patienten gar nicht in der Lage gewesen wären, an der Studie teilzunehmen (Kap. 4.3).

Tiffin-Richards et al., die *MoCA* und *MMST* unter Verwendung einer ausführlichen neuropsychologischen Testbatterie miteinander verglichen haben, würden bei Dialysepatienten den cut-off Wert optimalerweise anstatt der offiziellen 26 Punkten eher bei 24 Punkten als sensitivere Grenze für die Detektion einer kognitiven Beeinträchtigung ansetzen (19). Viele der Patienten in unserer Studie wären bei Verwendung dieses cut-offs nicht mehr von kognitiver Beeinträchtigung betroffen. Es bleibt abzuwarten, ob dieser Vorschlag in weiteren Studien bestätigt werden kann.

Die Analyse der kognitiven Teilbereiche zeigte, dass die Patienten im Durchschnitt sehr gute Ergebnisse in den Kategorien *Orientierung* und *Benennen* (>97% der erreichbaren Punkte im Durchschnitt), sowie gute Ergebnisse in den Bereichen *Aufmerksamkeit* und *Abstraktion* erreichten (>80% der max. Punktzahl). Ein erster Leistungsabfall war im Bereich *Exekutivfunktion* erkennbar (72% der max. Punktzahl). Auch Kurella et al. zeigten, dass speziell die *Exekutivfunktion* bei 29 % ihrer Patienten eingeschränkt war, teilweise sogar isoliert bei normaler globaler kognitiver Leistungsfähigkeit (1). Sie benutzten dabei als Testverfahren den *Trail Making Test B*, der auch Teil des Aufgabenkomplexes *Visospatial/Exekutivfunktion* im *MoCA-Test* ist (vgl. Kap. 2.2.1). Auf die Rolle der exekutiven Leistungsfähigkeit als Indiz für eine vaskuläre Genese der kognitiven Beeinträchtigung wurde bereits hingewiesen (80-82). Des Weiteren waren die größten Defizite der Patienten

in den Bereichen *Erinnerung* und *Sprache* feststellbar. Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Studie von Tiffin-Richards et al., so ist dort eine ähnliche Tendenz feststellbar (19).

4.2 RISIKOFAKTOREN FÜR KOGNITIVE BEEINTRÄCHTIGUNG BEI DIALYSEPATIENTEN

Viele der unter Kapitel 1.5 aufgezählten allgemeinen Risikofaktoren für kognitive Beeinträchtigung konnten ebenfalls bei den von uns untersuchten Dialysepatienten beobachtet werden: Der wichtigste Faktor ist hier auch bei Dialysepatienten das Alter. Patienten mit pathologischem Testergebnis im *MoCA* waren im Schnitt um 10 Jahre älter als Patienten, bei denen ein normales Testergebnis vorlag. Allerdings hatten Patienten im Bereich der Grenzpunktzahl des *MoCA*s (24-26 Punkte) ein niedrigeres Durchschnittsalter als Patienten mit Punktzahlen über 27 Punkte, so dass zumindest in unserer Stichprobe nicht von einem linearen Verlauf des Alters als Risikofaktor ausgegangen werden kann. Patienten mit niedrigerem Bildungslevel erreichten selbst nach Korrektur der Ergebnisse durch Vergabe eines Extra-Punktes durchschnittlich 1,8 Punkte weniger als Patienten mit einer Ausbildungszeit von mehr als 12 Jahren. Eine Ausnahme bildete dabei die Gruppe der 55-65-Jährigen: Hier schnitten die Patienten mit niedrigerem Bildungslevel besser ab.

Bei Betrachtung der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren der Demenz muss vorab festgestellt werden, dass die diabetische Nephropathie als Ursache für die terminale Niereninsuffizienz bei denen in unserer Studie eingeschlossenen Patienten etwas unterrepräsentiert war (17% vs. 27% im bundesweiten Vergleich) (84). Erwartungsgemäß waren Patienten mit *KHK*, Diabetes, Hypertonie und Hypercholesterinämie, in den Gruppen mit schlechterem *MoCA*-Ergebnis häufiger vertreten. Ein wesentlicher, signifikanter Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern war im untersuchten Patientenkollektiv nicht feststellbar.

In zwei älteren Studien wurde von den Autoren vermutet, dass eine geringere Dialyseeffizienz (gemessen durch den Kt/V-Wert) mit einem größeren Risiko für kognitive

Beeinträchtigung verbunden ist (85, 86). Giang et al. konnten in einer aktuelleren Studie jedoch keinen Zusammenhang zwischen niedrigerem Kt/V-Wert und schlechterer kognitiver Leistungsfähigkeit feststellen (87). Dies kann durch unsere Ergebnisse bestätigt werden: Für den Kt/V-Wert waren keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich (Kap. 3.4) feststellbar. Auch für Hämoglobin und CRP ergaben sich in der Korrelationsanalyse mit dem MoCA Ergebnis keine signifikanten Ergebnisse, sodass vermutete Risikofaktoren wie Entzündungsprozesse oder Anämie (7, 52, 53) durch unsere Studie nicht bekräftigt werden können.

Ein interessantes Ergebnis beim Vergleich der Patienten mit besserer und schlechterer kognitiver Leistungsfähigkeit lieferte der Phosphatspiegel im Serum: Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung hatten eine signifikant höhere Phosphatkonzentration im Blut 5,5mg/dl vs. 4,9 mg/dl, Kapitel 3.4.2). Aufgrund des kardiovaskulären Risikoprofils der Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung wäre dies aber genau andersherum zu erwarten gewesen, da gerade höhere Phosphatspiegel einen Risikofaktor für arterielle Gefäßverkalkung darstellen (88).

Bei der Analyse der Parameter zur Gefäßsteifigkeit konnte die Pulswellengeschwindigkeit als ein von Alter, Blutdruck und Pulsdruck unabhängiger Risikofaktor für kognitive Beeinträchtigung bei Dialysepatienten aufgefunden gemacht werden: Studien an der Normalbevölkerung konnten bisher zeigen, dass eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre (89, 90) Ereignisse einerseits und kognitive Beeinträchtigung (72, 73) andererseits darstellt. Auch bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist die PWV als unabhängiger Risikofaktor für höhere Mortalität (hauptsächlich kardiovaskulärer Genese) beschrieben (91).

Die Messung der Pulswellengeschwindigkeit erfolgte in unserer Studie nicht durch carotido-femorale Messung (*cfPWV*), welche den Goldstandard der nicht-invasiven Messmethoden für die Steifigkeit der Arterien darstellt (64), sondern mittels Berechnung aus einer oszillometrisch bestimmten Pulskonturenanalyse am Oberarm. Diese durch neuere Geräte möglich gewordene Messmethode zeigte bisher eine gute Reliabilität (92) sowie

vergleichbare Ergebnisse zu den etwas aufwendigeren Verfahren wie radialer tonometrischer Messung (93, 94) und oben genannter carotido-femorale-Messung (95).

Interessanterweise zeigte sich die *PWV* bei den durchgeführten Regressionsanalysen mit den Unterkategorien des *MoCA* ausschließlich im Bereich *Exekutivfunktion* als unabhängiger Risikofaktor. Dies bekräftigt die Annahme, dass die vaskuläre Komponente bei der Pathogenese der kognitiven Beeinträchtigung bei Dialysepatienten sicherlich eine erhebliche Rolle spielt: Weiner et al. konnten zeigen, dass Dialysepatienten mit kardiovaskulärer Erkrankung besonders in *Exekutivfunktion* und *Schnelligkeit der Denkprozesse* Einschränkungen gegenüber Dialysepatienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen. Im Bereich *Gedächtnis* gab es jedoch keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen (37). Auch eine Studie von Pereira et al. zeigte, dass bei Dialysepatienten vor allem in den subkortikalen Fähigkeiten Defizite bestehen, die bekanntlich eher vaskuläre Ursachen haben (81).

Andererseits ergab sich bei einer Untersuchung von Fazekas et al., in der neben neurokognitiver Testung mittels *MMST* auch eine MRT-Bildgebung des Gehirns bei Dialysepatienten erfolgte, kein Zusammenhang zwischen kognitiver Beeinträchtigung und Zeichen der vaskulären Schädigung im MRT (96). Zudem zeigten die Patienten der vorliegenden Studie im *MoCA* die größten Defizite in der Subkategorie *Gedächtnis*. In einer Arbeit von Snowden et al. wurde bei Nicht-Dialyse-Patienten eine kognitive Testung vorgenommen und nach deren Tod eine neuropathologische Untersuchung des Gehirns durchgeführt. Bei der Autopsie wurden Infarkte erfasst und Patienten identifiziert, bei denen anhand neuropathologischer Kriterien die Diagnose *Alzheimer* gestellt werden konnte. Das Ergebnis zeigte, dass Patienten mit *Alzheimer* bei gleichzeitigem Vorliegen eines Infarkts (hauptsächlich in subkortikalen Bereichen) eine größere kognitive Beeinträchtigung hatten als Patienten ohne Infarkt (OR=20,7, 95% KI: 1.5-288.0). Gleichzeitig war aber bei den Patienten ohne *Alzheimer* nur ein sehr geringer Zusammenhang zwischen Vorliegen eines Infarkts und schlechterer kognitiver Leistungsfähigkeit auszumachen (97). Als kleines Fazit dieses Abschnitts kann man also

festhalten, dass ein schlechterer kardiovaskulärer Status das Risiko für kognitive Beeinträchtigung erhöht unabhängig davon, welche Demenzform zugrunde liegt.

Es findet sich derzeit wenig Literatur über den Zusammenhang der *PWV* und kognitiver Beeinträchtigung speziell bei Dialysepatienten, die Thematik stellt aber sicher einen interessanten Aspekt für zukünftige Studien dar.

4.3 LIMITATIONEN

Je nach Dialyseschicht ergaben sich unterschiedliche Uhrzeiten für die Testung, die von 5.30 Uhr bis 21.00 Uhr reichten, ein möglicher Einfluss des Testzeitpunktes kann nicht ausgeschlossen werden.

Schwerpunktmäßig waren die Patienten unserer Studie nur von leichter bis mittelgradiger kognitiver Beeinträchtigung betroffen, Patienten mit schwerer Demenz konnten aufgrund ihrer Erkrankung nicht eingeschlossen werden: Allein die Einwilligungsfähigkeit, notwendig für das Unterschreiben der Einverständniserklärung, war bei diesen Patienten nicht gegeben.

Eine wesentliche Limitation ist die fehlende Durchführung eines Screenings auf depressive Symptome. Die *Geriatric Depression Scale (GDS)* konnte bei Patienten aus Zeitgründen nicht durchgeführt werden, so dass eine Depression hinter der kognitiven Einschränkung bei betroffenen Patienten nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Auf die hohe Depressionsrate unter Dialysepatienten wurde hingewiesen (98).

5. ZUSAMMENFASSUNG

In vorliegender Studie wurde die kognitive Leistungsfähigkeit von 208 Dialysepatienten mittels *MoCA*-Test untersucht. Über die Hälfte der Patienten wiesen eine kognitive Beeinträchtigung auf. Die größten Defizite zeigten die Patienten in den Teilbereichen *Gedächtnis* und *Sprachfunktion*. Diese Studie kann die von anderen Autoren bereits beschriebene hohe Prävalenz an kognitiver Beeinträchtigung bei Dialysepatienten bestätigen. Im Gruppenvergleich waren bei betroffenen gegenüber nicht betroffenen Patienten ein höheres Alter und eine größere Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen zu beobachten.

Nach Adjustierung für Alter, Pulsdruck und mittleren arteriellen Blutdruck zeigte sich die Pulswellengeschwindigkeit als unabhängiger Risikofaktor für kognitive Beeinträchtigung insbesondere im Bereich der Exekutivfunktion.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Kurella Tamura M, Larive B, Unruh ML, Stokes JB, Nissenson A, Mehta RL and Chertow GM: Prevalence and correlates of cognitive impairment in hemodialysis patients: the Frequent Hemodialysis Network trials. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 5: 1429-1438, 2010
2. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, Gilbertson DT, Pederson SL, Li S, Smith GE, Hochhalter AK, Collins AJ and Kane RL: Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology* 67: 216-223, 2006
3. Sehgal AR, Grey SF, DeOreo PB and Whitehouse PJ: Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 30: 41-49, 1997
4. Etgen T, Chonchol M, Forstl H and Sander D: Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *American journal of nephrology* 35: 474-482, 2012
5. Petersen RC: Clinical practice. Mild cognitive impairment. *The New England journal of medicine* 364: 2227-2234, 2011
6. Kurella Tamura M and Yaffe K: Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney international* 79: 14-22, 2011
7. Pereira AA, Weiner DE, Scott T and Sarnak MJ: Cognitive function in dialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 45: 448-462, 2005
8. Murray AM and Knopman DS: Cognitive impairment in CKD: no longer an occult burden. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 56: 615-618, 2010
9. Griva K, Stygall J, Hankins M, Davenport A, Harrison M and Newman SP: Cognitive impairment and 7-year mortality in dialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 56: 693-703, 2010
10. Buck CJ and ebrary Inc: 2013 ICD-10-CM draft. St. Louis, MO, Saunders Elsevier, 2013
11. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, Luchsinger JA, Ogunniyi A, Perry EK, Potocnik F, Prince M, Stewart R, Wimo A, Zhang ZX and Antuono P: Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet neurology* 7: 812-826, 2008

12. Forstl H: Uncommon causes of dementia: an historical account. *International psychogeriatrics / IPA 17 Suppl 1*: S3-15, 2005
13. Association AP: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., Text Revision): DSM-IV TR, American Psychiatric Association, Washington, 2008, p 157 ff.
14. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, Belleville S, Brodaty H, Bennett D, Chertkow H, Cummings JL, de Leon M, Feldman H, Ganguli M, Hampel H, Scheltens P, Tierney MC, Whitehouse P and Winblad B: Mild cognitive impairment. *Lancet* 367: 1262-1270, 2006
15. Knopman DS, Boeve BF and Petersen RC: Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic* 78: 1290-1308, 2003
16. Petersen RC: Mild cognitive impairment : aging to Alzheimer's disease. Oxford [u.a.], Oxford Univ. Press, 2003
17. Spencer RJ, Wendell CR, Giggey PP, Katzell LI, Lefkowitz DM, Siegel EL and Waldstein SR: Psychometric limitations of the mini-mental state examination among nondemented older adults: an evaluation of neurocognitive and magnetic resonance imaging correlates. *Experimental aging research* 39: 382-397, 2013
18. Tholen S, Schmaderer C, Kusmenkov E, Chmielewski S, Forstl H, Kehl V, Heemann U, Baumann M and Grimmer T: Variability of Cognitive Performance during Hemodialysis: Standardization of Cognitive Assessment. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 38: 31-38, 2014
19. Tiffin-Richards FE, Costa AS, Holschbach B, Frank RD, Vassiliadou A, Kruger T, Kuckuck K, Gross T, Eitner F, Floege J, Schulz JB and Reetz K: The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients. *PloS one* 9: e106700, 2014
20. Murray AM, Pederson SL, Tupper DE, Hochhalter AK, Miller WA, Li Q, Zaun D, Collins AJ, Kane R and Foley RN: Acute variation in cognitive function in hemodialysis patients: a cohort study with repeated measures. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 50: 270-278, 2007
21. Williams MA, Sklar AH, Burright RG and Donovick PJ: Temporal effects of dialysis on cognitive functioning in patients with ESRD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 43: 705-711, 2004
22. Kutlay S, Nergizoglu G, Duman N, Atli T, Keven K, Erturk S, Ates K and Karatan O: Recognition of neurocognitive dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Renal failure* 23: 781-787, 2001

23. Kurella M, Chertow GM, Luan J and Yaffe K: Cognitive impairment in chronic kidney disease. *Journal of the American Geriatrics Society* 52: 1863-1869, 2004
24. Hendrie HC, Murrell J, Gao S, Unverzagt FW, Ogunniyi A and Hall KS: International studies in dementia with particular emphasis on populations of African origin. *Alzheimer disease and associated disorders* 20: S42-46, 2006
25. Dartigues JF, Foubert-Samier A and Helmer C: [Relationship between educational level and dementia: social factor and age-related chronic disease]. *Revue d'epidemiologie et de sante publique* 61 Suppl 3: S195-198, 2013
26. Qiu C, De Ronchi D and Fratiglioni L: The epidemiology of the dementias: an update. *Current opinion in psychiatry* 20: 380-385, 2007
27. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA and Bennett DA: Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Archives of neurology* 61: 661-666, 2004
28. Posner HB, Tang MX, Luchsinger J, Lantigua R, Stern Y and Mayeux R: The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology* 58: 1175-1181, 2002
29. Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, McGovern P and Folsom AR: Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology* 56: 42-48, 2001
30. Parnetti L, Bottiglieri T and Lowenthal D: Role of homocysteine in age-related vascular and non-vascular diseases. *Aging (Milano)* 9: 241-257, 1997
31. Pratico D, V MYL, Trojanowski JQ, Rokach J and Fitzgerald GA: Increased F2-isoprostanes in Alzheimer's disease: evidence for enhanced lipid peroxidation in vivo. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 12: 1777-1783, 1998
32. Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, Masaki K, White LR and Launer LJ: Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Annals of neurology* 52: 168-174, 2002
33. Gorelick PB: Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 35: 2620-2622, 2004
34. United States Renal Data System: USRDS. Bethesda M: Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States., in National Institutes of Health NIDaDaKD (ed), 2013
35. Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WT, Jr., Kestenbaum B and Stehman-Breen CO: Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney international* 64: 603-609, 2003
36. Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, Au R, Kase CS, Kelly-Hayes M and Wolf PA: Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 35: 1264-1268, 2004
37. Weiner DE, Scott TM, Giang LM, Agganis BT, Sorensen EP, Tighiouart H and Sarnak MJ: Cardiovascular disease and cognitive function in maintenance

hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 58: 773-781, 2011

38. O'Rourke MF and Safar ME: Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 46: 200-204, 2005

39. Ikram MA, Vernooij MW, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A and Breteler MM: Kidney function is related to cerebral small vessel disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 39: 55-61, 2008

40. Nakatani T, Naganuma T, Uchida J, Masuda C, Wada S, Sugimura T and Sugimura K: Silent cerebral infarction in hemodialysis patients. *American journal of nephrology* 23: 86-90, 2003

41. Martinez-Vea A, Salvado E, Bardaji A, Gutierrez C, Ramos A, Garcia C, Compte T, Peralta C, Broch M, Pastor R, Angelet P, Marcas L, Sauri A and Oliver JA: Silent cerebral white matter lesions and their relationship with vascular risk factors in middle-aged predialysis patients with CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 47: 241-250, 2006

42. Fukunishi I, Kitaoka T, Shirai T, Kino K, Kanematsu E and Sato Y: Psychiatric disorders among patients undergoing hemodialysis therapy. *Nephron* 91: 344-347, 2002

43. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO, Gillen DL, Fitzpatrick A, Bleyer A and Kuller LH: Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 15: 1904-1911, 2004

44. Fotuhi M, Hachinski V and Whitehouse PJ: Changing perspectives regarding late-life dementia. *Nature reviews Neurology* 5: 649-658, 2009

45. Kurella M, Chertow GM, Fried LF, Cummings SR, Harris T, Simonsick E, Satterfield S, Ayonayon H and Yaffe K: Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 16: 2127-2133, 2005

46. Yaffe K, Ackerson L, Kurella Tamura M, Le Blanc P, Kusek JW, Sehgal AR, Cohen D, Anderson C, Appel L, Desalvo K, Ojo A, Seliger S, Robinson N, Makos G and Go AS: Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *Journal of the American Geriatrics Society* 58: 338-345, 2010

47. Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe K, McClure LA, Howard G, Go R, Allman RM, Warnock DG and McClellan W: Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 52: 227-234, 2008

48. Kurella Tamura M, Xie D, Yaffe K, Cohen DL, Teal V, Kasner SE, Messe SR, Sehgal AR, Kusek J, DeSalvo KB, Cornish-Zirker D, Cohan J, Seliger SL, Chertow

- GM and Go AS: Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 6: 248-256, 2011
49. Barzilay JI, Gao P, O'Donnell M, Mann JF, Anderson C, Fagard R, Probstfield J, Dagenais GR, Teo K and Yusuf S: Albuminuria and decline in cognitive function: The ONTARGET/TRANSCEND studies. *Archives of internal medicine* 171: 142-150, 2011
50. Barzilay JI, Fitzpatrick AL, Luchsinger J, Yasar S, Bernick C, Jenny NS and Kuller LH: Albuminuria and dementia in the elderly: a community study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 52: 216-226, 2008
51. Flicker L and Ames D: Metabolic and endocrinological causes of dementia. *International psychogeriatrics / IPA* 17 Suppl 1: S79-92, 2005
52. Stivelman JC: Benefits of anaemia treatment on cognitive function. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 15 Suppl 3: 29-35, 2000
53. Eisenstaedt R, Penninx BW and Woodman RC: Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood reviews* 20: 213-226, 2006
54. Amann K: Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 3: 1599-1605, 2008
55. Inrig JK: Intradialytic hypertension: a less-recognized cardiovascular complication of hemodialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 55: 580-589, 2010
56. Mizumasa T, Hirakata H, Yoshimitsu T, Hirakata E, Kubo M, Kashiwagi M, Tanaka H, Kanai H, Fujimi S and Iida M: Dialysis-related hypotension as a cause of progressive frontal lobe atrophy in chronic hemodialysis patients: a 3-year prospective study. *Nephron Clinical practice* 97: c23-30, 2004
57. Madero M and Sarnak MJ: Does hemodialysis hurt the brain? *Seminars in dialysis* 24: 266-268, 2011
58. Zepeda-Orozco D and Quigley R: Dialysis disequilibrium syndrome. *Pediatr Nephrol* 27: 2205-2211, 2012
59. Kretschmar K, Nix W, Zschiedrich H and Philipp T: Morphologic cerebral changes in patients undergoing dialysis for renal failure. *AJNR American journal of neuroradiology* 4: 439-441, 1983
60. Walters RJ, Fox NC, Crum WR, Taube D and Thomas DJ: Haemodialysis and cerebral oedema. *Nephron* 87: 143-147, 2001
61. Madero M, Gul A and Sarnak MJ: Cognitive function in chronic kidney disease. *Seminars in dialysis* 21: 29-37, 2008

62. Weber T, Eber B, Zweiker R, Horn S, Sock S, Grüner P, Pichler M, Mayer G, Eisserer G, Magometchnigg D, Illyes M: Pulswellengeschwindigkeit, zentraler Blutdruck und Augmentationsindex - "neue Parameter zur Beschreibung eines Enorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie. Pathophysiologie, Methodik, prognostische Bedeutung, Empfehlungen. Journal für Hypertonie 12: 7-13, 2008
63. Baulmann J: Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse: Positionspapier zu Grundlagen, Methodik, Beeinflussbarkeit und Ergebnisinterpretation. Dtsch Med Wochenschr 135: 4-14, 2010
64. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I and Struijker-Boudier H: Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. European heart journal 27: 2588-2605, 2006
65. Belz GG: Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy 9: 73-83, 1995
66. Guerin AP, Pannier B, Metivier F, Marchais SJ and London GM: Assessment and significance of arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. Current opinion in nephrology and hypertension 17: 635-641, 2008
67. Tholen S, Klofat K, Pan CR, Schmaderer C, Lutz J, Heemann U and Baumann M: Progression of Aortic Pulse Wave Velocity in Patients With Chronic Kidney Disease. J Clin Hypertens (Greenwich), 2013
68. Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, Rubal BJ, Reuderink P and Murgu JP: Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. Circulation 72: 1257-1269, 1985
69. Safar ME and Lacolley P: Disturbance of macro- and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage. American journal of physiology Heart and circulatory physiology 293: H1-7, 2007
70. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R and Eber B: Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. Circulation 109: 184-189, 2004
71. O'Rourke MF and Hashimoto J: Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. Journal of the American College of Cardiology 50: 1-13, 2007
72. Triantafyllidi H, Arvaniti C, Lekakis J, Ikonomidis I, Siafakas N, Tzortzis S, Trivilou P, Zerva L, Stamboulis E and Kremastinos DT: Cognitive impairment is related to increased arterial stiffness and microvascular damage in patients with never-treated essential hypertension. American journal of hypertension 22: 525-530, 2009
73. Pase MP, Herbert A, Grima NA, Pipingas A and O'Rourke MF: Arterial stiffness as a cause of cognitive decline and dementia: a systematic review and meta-analysis. Internal medicine journal 42: 808-815, 2012

74. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL and Chertkow H: The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 53: 695-699, 2005
75. Koski L: Validity and applications of the montreal cognitive assessment for the assessment of vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis* 36: 6-18, 2013
76. Costa AS, Reich A, Fimm B, Ketteler ST, Schulz JB and Reetz K: Evidence of the Sensitivity of the MoCA Alternate Forms in Monitoring Cognitive Change in Early Alzheimer's Disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 37: 95-103, 2013
77. Pliskin NH, Yurk HM, Ho LT and Umans JG: Neurocognitive function in chronic hemodialysis patients. *Kidney international* 49: 1435-1440, 1996
78. Gilli P and De Bastiani P: Cognitive function and regular dialysis treatment. *Clinical nephrology* 19: 188-192, 1983
79. Ratner DP, Adams KM, Levin NW and Rourke BP: Effects of hemodialysis on the cognitive and sensory-motor functioning of the adult chronic hemodialysis patient. *Journal of behavioral medicine* 6: 291-311, 1983
80. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R, Gauthier S, Tuokko H and McDowell I: Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 349: 1793-1796, 1997
81. Pereira AA, Weiner DE, Scott T, Chandra P, Bluestein R, Griffith J and Sarnak MJ: Subcortical cognitive impairment in dialysis patients. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis* 11: 309-314, 2007
82. Post JB, Jegede AB, Morin K, Spungen AM, Langhoff E and Sano M: Cognitive profile of chronic kidney disease and hemodialysis patients without dementia. *Nephron Clinical practice* 116: c247-255, 2010
83. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL and DeKosky ST: Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 56: 1133-1142, 2001
84. Potthoff F BA, Münsche C, Weber W: MNC Jahresbericht Datenanalyse Dialyse für den Gemeinsamen Bundesausschuss 2012, in Bundesausschuss G (ed): Jahresbericht Datenanalyse Dialyse, 2013
85. Umans JG and Pliskin NH: Attention and mental processing speed in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 32: 749-751, 1998
86. Hart RP, Pederson JA, Czerwinski AW and Adams RL: Chronic renal failure, dialysis, and neuropsychological function. *Journal of clinical neuropsychology* 5: 301-312, 1983

87. Giang LM, Weiner DE, Agganis BT, Scott T, Sorensen EP, Tighiouart H and Sarnak MJ: Cognitive function and dialysis adequacy: no clear relationship. *American journal of nephrology* 33: 33-38, 2011
88. Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P and Pratt R: Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney international* 74: 148-157, 2008
89. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM and Witteman JC: Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 113: 657-663, 2006
90. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H and Jeppesen J: Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 113: 664-670, 2006
91. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME and London GM: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99: 2434-2439, 1999
92. Papaioannou TG, Argyris A, Protogerou AD, Vrachatis D, Nasothimiou EG, Sfikakis PP, Stergiou GS and Stefanadis CI: Non-invasive 24hour ambulatory monitoring of aortic wave reflection and arterial stiffness by a novel oscillometric device: The first feasibility and reproducibility study. *International journal of cardiology* 169: 57-61, 2013
93. Luzardo L, Lujambio I, Sottolano M, da Rosa A, Thijs L, Noboa O, Staessen JA and Boggia J: 24-h ambulatory recording of aortic pulse wave velocity and central systolic augmentation: a feasibility study. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 35: 980-987, 2012
94. Arieff AI: Dialysis disequilibrium syndrome: current concepts on pathogenesis and prevention. *Kidney international* 45: 629-635, 1994
95. Komine H, Asai Y, Yokoi T and Yoshizawa M: Non-invasive assessment of arterial stiffness using oscillometric blood pressure measurement. *Biomedical engineering online* 11: 6, 2012
96. Fazekas G, Fazekas F, Schmidt R, Kapeller P, Offenbacher H and Krejs GJ: Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *Journal of the neurological sciences* 134: 83-88, 1995
97. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA and Markesbery WR: Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 277: 813-817, 1997
98. Halen NV, Cukor D, Constantiner M and Kimmel PL: Depression and mortality in end-stage renal disease. *Current psychiatry reports* 14: 36-44, 2012