



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

(Direktor: Prof. Dr. Johann Förstl)

Risikofaktoren und Prädiktion der Demenz bei Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung

Maximilian Pfann

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

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Johann Förstl
2. apl. Prof. Dr. Janine S. J. Diehl-Schmid

Die Dissertation wurde am 17.10.2016 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.06.17 angenommen.

Dekan: Univ.-Prof. Dr. P. Henningsen

Referent: Prof. Dr. J. Förstl

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Hintergrund	1
1.2 Fragestellung	5
2. Material und Methoden	7
2.1 Stichprobe und Studienverlauf	7
2.2 Untersuchungsinstrumente	9
2.2.1 Anamnese	9
2.2.2 Diagnosen bei Entlassung aus dem Krankenhaus	10
2.2.3 Neuropsychologische Testung	11
2.2.4 Abschließende Beurteilung	12
2.3 Datenanalyse	12
2.3.1 Einteilung der Variablen	12
2.3.2 Statistische Methoden	14
2.3.3 Anwendung der statistischen Methoden	16
2.3.3.1 Analyse der Risikofaktoren	16
2.3.3.2 Analyse der Prädiktoren	17
3. Ergebnisse	19
3.1 Stichprobenbeschreibung	19
3.2 Dementielle Neuerkrankungen	20
3.3 Risikofaktoren für die Progression zur Demenz	21
3.3.1 Gruppenvergleich Progressors vs. Non-Progressors (Risikofaktoren)	21
3.3.2 Risikofaktoren und relatives Demenzrisiko	28
3.4 Prädiktoren der Progression zur Demenz	29
3.4.1 Gruppenvergleich Progressors vs. Non-Progressors (Testleistungen)	30
3.4.2 Testleistungen und Demenzwahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier-Schätzer)	31
3.4.3 Testleistungen und relatives Demenzrisiko	32
3.4.4 Vergleich der neuropsychologischen Tests	33

3.4.5	Beste Vorhersage der Demenz	34
3.4.5.1	Finales Vorhersagemodell	34
3.4.5.2	Zusammenhang zwischen Vorhersagescore und Progression zur Demenz	35
4.	Diskussion	37
4.1	Risikofaktoren für die Progression zur Demenz	37
4.1.1	Nicht-modifizierbare Risikofaktoren	37
4.1.2	Modifizierbare Risikofaktoren	39
4.2	Prädiktoren der Demenz und ihre Vorhersagekraft	46
4.3	Limitationen	48
5.	Zusammenfassung	49
6.	Literaturverzeichnis	51
7.	Anhang	57

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Ablauf der Studie
- Abb. 2: Progression zur Demenz im Untersuchungsverlauf (Kaplan-Meier-Schätzer)
- Abb. 3: Progression zur Demenz in Abhängigkeit vom initialen SKT-Gesamtscore (Kaplan-Meier-Schätzer)
- Abb. 4: Progression zur Demenz in Abhängigkeit vom initialen MMST-Punktwert (Kaplan-Meier-Schätzer)

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Studien zu Risikofaktoren für die Progression zur Demenz
- Tabelle 2: Soziodemographische Variablen
- Tabelle 3: Subjektive Angaben zu Gedächtnisschwierigkeiten
- Tabelle 4: Subjektive Angaben zu Gesundheit, Stimmung, Aktivität und Anspannung
- Tabelle 5: Diagnosen bei Entlassung aus dem Krankenhaus
- Tabelle 6: Selbstberichtete Vorerkrankungen
- Tabelle 7: Medizinische Testscores
- Tabelle 8: Familiäre Belastung
- Tabelle 9: Genussmittelgebrauch
- Tabelle 10: Einfluss von Risikofaktoren auf das Demenzrisiko
- Tabelle 11: Leistungen in den neuropsychologischen Tests
- Tabelle 12: Beziehung zwischen Testleistung und Demenzrisiko
- Tabelle 13: Vergleich der neuropsychologischen Tests
- Tabelle 14: Inzidenz und relatives Risiko nach Quintilen des Demenz-Risikoscores

Abkürzungsverzeichnis

Ø:	Durchschnittswert
Abb.:	Abbildung
ADL:	Activities of Daily Living
CAMDEX:	Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination
CERAD:	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CDR:	Clinical Dementia Rating
DSM:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
dt.:	deutsch
GDS:	Geriatric Depression Scale
HR:	Hazard Ratio
IADL:	Instrumental Activities of Daily Living
ICD:	International Classification of Diseases
KI:	Konfidenzintervall
KUSTA:	Kurz-Skala Stimmung/Aktivierung
MCI:	Mild cognitive impairment
MMST:	Mini-Mental-Status-Test
n:	Anzahl
SD:	Standardabweichung
SKT:	Syndrom-Kurztest

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Demenzen entwickeln sich in der Regel schleichend. Meist geht eine Phase leichterer Störungen voraus, bevor die kognitiven Defizite voranschreiten und sich das Vollbild der Erkrankung ausbildet (Weyerer & Bickel, 2007). Mit Konzepten wie „Age-Associated Memory Impairment (AAMI)“ (Crook et al., 1986), „Aging-Associated Cognitive Decline (AACD)“ (Levy, 1994) und „Cognitive Impairment No Dementia (CIND)“ (Graham et al., 1997) wurde versucht, den Übergangsbereich zwischen normaler kognitiver Funktion und beginnender Demenz zu definieren. Das von Petersen et al. erstmals 1997 vorgeschlagene und seither immer wieder mit unterschiedlichen Definitionen versehene Konzept einer leichten kognitiven Beeinträchtigung, „Mild Cognitive Impairment (MCI)“ genannt, beschreibt einen Verlust kognitiver Fähigkeiten, der über den normalen Alterungsprozess hinausgeht, jedoch noch keine relevante Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens nach sich zieht (Petersen et al., 1997; Petersen et al., 1999; Winblad et al., 2004). Das bedeutet, dass die Patienten mit dieser leichten kognitiven Störung kognitiv zwar nicht vollkommen leistungsfähig sind, jedoch auch keine Demenz aufweisen. Durch diese Definition sollte eine Gruppe erfasst werden, die unter einem stark erhöhten Risiko steht, in naher Zukunft eine Demenz zu entwickeln.

Seit der Einführung des Begriffs MCI nahm das Interesse der Forschung gemessen an der Anzahl der Veröffentlichungen exponentiell zu (Geda & Nedelska, 2012). Die Prävalenz von MCI wird in der Bevölkerung industrialisierter Länder unter Personen über 65 Jahren auf 10-25% geschätzt (Panza et al., 2005; Luck et al., 2007). Personen mit MCI haben in den Jahren nach der Diagnose ein gegenüber gesunden Gleichaltrigen stark erhöhtes Risiko eine Demenz zu entwickeln (Petersen et al., 1999). Die jährlichen Demenz-Inzidenzraten belaufen sich je nach Ausgangspopulation und MCI-Definition auf etwa 10-15% (Busse et al., 2003; Bruscoli & Lovestone, 2004; Panza et al., 2005). Der Verlauf der Störung gestaltet sich allerdings uneinheitlich. Es ist bekannt, dass Personen mit einer MCI-Diagnose bei weitem nicht alle dement werden (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009). Ein Teil der Betroffenen präsentiert sich stabil und verbleibt im Stadium MCI, bei anderen Patienten sind die kognitiven Einschränkungen sogar rückläufig (Busse et al., 2006). Bei einer kurzen Follow-up-Zeit kann die Remission der Symptome sogar den häufigsten Ausgang der Störung darstellen (Kaduszkiewicz et al., 2014).

Um besser beurteilen zu können, bei welchen Personen die leichte kognitive Beeinträchtigung in einer Demenz mündet, wäre es von besonderer Bedeutung, Faktoren zu identifizieren, die mit einer gehäuften Progression einhergehen. Durch die Kenntnis spezifischer Risikofaktoren könnten möglicherweise präventive Ansätze entwickelt werden, um eine weitere Progression der Erkrankung zu verhindern. Auch von einer Abschätzung des Demenzrisikos könnten die Betroffenen profitieren. Durch eine frühe Unterscheidung, welcher Patient in den folgenden Jahren eine Demenz entwickelt und welcher nicht, könnten die Personen, bei denen das Fortschreiten des kognitiven Verfalls unwahrscheinlich ist, weitestgehend beruhigt werden. Zudem könnten die Patienten, die ein sehr hohes Progressionsrisiko aufweisen, zusammen mit ihren Angehörigen Vorkehrungen treffen, um sich so gut wie möglich auf den bevorstehenden Demenzeintritt vorzubereiten.

Bis heute wurden zahlreiche Untersuchungen zu Risikofaktoren durchgeführt, die Studienlage ist allerdings uneinheitlich. Bislang konnte kaum ein Faktor identifiziert werden, der eindeutig mit einer Erhöhung des Progressionsrisikos assoziiert ist (Tabelle 1).

Tabelle 1: Studien zu Risikofaktoren für die Progression zur Demenz

Risikofaktor	Einfluss beobachtet	kein Einfluss beobachtet
Alter	Meguro et al. 2007 Artero et al. 2008 Devine et al. 2013 Prins et al. 2013	Fleisher et al. 2007
Geschlecht		Amieva et al. 2004 Solfrizzi et al. 2004 Fleisher et al. 2007
niedriger Bildungsstand	Artero et al. 2008 Olazaran et al. 2011	Amieva et al. 2004 Solfrizzi et al. 2004 Fleisher et al. 2007
Schlaganfall	Gamaldo et al. 2006 Artero et al. 2008 (nur bei Männern risikoerhöhend)	DeCarli et al. 2004 Ravaglia et al. 2006

Fortsetzung Tabelle 1: Studien zu Risikofaktoren für die Progression zur Demenz

Risikofaktor	Einfluss beobachtet	kein Einfluss beobachtet
Diabetes mellitus	Xu et al. 2010 Li et al. 2011 Li et al. 2012	Solfrizzi et al. 2004 Meguro et al. 2007 Bombois et al. 2008 Prins et al. 2013
Hypertonie	Li et al. 2011	Meguro et al. 2007 Bombois et al. 2008 Prins et al. 2013
Hyperlipidämie	Li et al. 2011	Meguro et al. 2007 Bombois et al. 2008 Prins et al. 2013
Vorhofflimmern	Ravaglia et al. 2006	Meguro et al. 2007
metabolisches Syndrom	Solfrizzi et al. 2011	
Depression	Modrego & Ferrandez 2004 Gabryelewicz et al. 2007 Artero et al. 2008 (nur bei Frauen risikoerhöhend) Richard et al. 2013	Rozzini et al. 2005 Panza et al. 2008
Ängstlichkeit	Palmer et al. 2007	
Apathie	Teng et al. 2007 Palmer et al. 2010 Richard et al. 2012	
Neuropsychiatrische Symptome	Peters et al. 2013 Rosenberg et al. 2013	
starker Alkoholkonsum	Xu et al. 2009	Solfrizzi et al. 2007
Rauchen		Solfrizzi et al. 2004 Ravaglia et al. 2006 Li et al. 2011

Zu den Faktoren, die nicht veränderbar sind, jedoch einen Beitrag zu einer möglichst genauen Vorhersage einer Demenz leisten könnten, zählt das Alter der Betroffenen. Ein höheres Alter ist ein mehrfach bestätigter Risikofaktor für ein gesteigertes Progressionsrisiko (Meguro et al., 2007; Artero et al., 2008; Devine et al., 2013; Prins et al., 2013), jedoch wurde diese Assoziation nicht in

allen Studien beobachtet (Fleisher et al., 2007). In manchen Studien stellte sich ein niedriger Bildungsstand als risikoerhöhend heraus (Artero et al., 2008; Olazaran et al., 2011). Die meisten Autoren gehen allerdings davon aus, dass sowohl die Bildung als auch das Geschlecht keinen Einfluss auf die Progressionswahrscheinlichkeit haben (Amieva et al., 2004; Solfrizzi et al., 2004; Fleisher et al., 2007).

Bisher wurde bei MCI-Patienten auch eine Reihe von Risikofaktoren für die Progression beschrieben, durch deren Modifikation oder Prävention eine Demenzentwicklung verhindert werden könnte. Viele Studien untersuchten den Einfluss bestimmter vaskulärer Risikokonstellationen. Es wurde berichtet, dass ein Schlaganfall in der Vorgeschichte des Patienten das Progressionsrisiko erhöht (Gamaldo et al., 2006), andere Autoren konnten diese Assoziation jedoch nicht bestätigen (DeCarli et al., 2004; Ravaglia et al., 2006). In einer weiteren Studie wurde ein Zusammenhang zwischen einem Schlaganfall und einem erhöhten Demenzrisiko ausschließlich bei Männern beobachtet (Artero et al., 2008). Vaskuläre Risikofaktoren, die bereits als Risikofaktoren für die Progression zur Demenz beschrieben wurden, sind das Vorhofflimmern (Ravaglia et al., 2006), Diabetes mellitus (Xu et al., 2010; Li et al., 2011; Li et al., 2012) sowie Hypertonie und Hyperlipidämie (Li et al., 2011). Andere Studien konnten den Einfluss dieser Faktoren allerdings nicht belegen (Solfrizzi et al., 2004; Meguro et al., 2007; Bombois et al., 2008; Prins et al., 2013). In einer weiteren Untersuchung konnte aufgezeigt werden, dass MCI-Patienten mit einem metabolischen Syndrom unter einem stark erhöhten Demenzrisiko stehen (Solfrizzi et al., 2011). Es herrscht jedoch Unklarheit darüber, ob eine Medikation mit Antihypertensiva, Antidiabetika oder Statinen das Progressionsrisiko minimieren kann (Li et al., 2011; Bettermann et al., 2012; Li et al., 2012).

Darüber hinaus wird intensiv diskutiert, inwieweit psychiatrische Auffälligkeiten eine Progression begünstigen. Die am ausführlichsten als Risikofaktor für die Progression von MCI zur Demenz untersuchte psychiatrische Erkrankung ist die Depression. Während viele Autoren davon ausgehen, dass sie mit der Demenzentwicklung assoziiert ist (Modrego & Ferrandez, 2004; Gabryelewicz et al., 2007; Richard et al., 2013), berichten andere Autoren eine Risikoerhöhung ausschließlich bei Frauen (Artero et al., 2008) oder konnten gar keinen Zusammenhang feststellen (Rozzini et al., 2005; Panza et al., 2008). Das Auftreten neuropsychiatrischer Symptome wie Ängstlichkeit (Palmer et al., 2007) oder Apathie (Teng et al., 2007; Palmer et al., 2010; Richard et al., 2012) wurde als signifikant risikoerhöhend beschrieben.

Zwei weitere Studien berichteten zudem von einem erhöhten Progressionsrisiko beim Vorliegen von neuropsychiatrischen Symptomen allgemein (Peters et al., 2013; Rosenberg et al., 2013). Ob eine Behandlung dieser Symptome das Progressionsrisiko vermindern kann, ist allerdings nicht bekannt. Einige Studien beschäftigten sich unter anderem damit, ob Lebensstilfaktoren wie Alkohol- oder Tabakkonsum das Risiko einer Progression beeinflussen. Es gibt durchaus gewisse Hinweise darauf, dass moderater Alkoholkonsum mit einem verringertem Progressionsrisiko assoziiert ist. Es ist allerdings unklar, ob starker Alkoholkonsum die Wahrscheinlichkeit einer Demenz erhöht (Solfrizzi et al., 2007; Xu et al., 2009). Zudem wurde bisher nicht geklärt, ob auch eine Veränderung bestehender Trinkgewohnheiten mit einer Verbesserung der Prognose einhergeht. Ob Rauchen bei kognitiv unbeeinträchtigten Personen einen Risikofaktor für die Demenz darstellt, wurde in der Vergangenheit intensiv diskutiert. Neuere Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass Rauchen die Demenzentwicklung begünstigt (Almeida et al., 2002; Anstey et al., 2007). Bislang konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, dass Zigarettenkonsum auch bei MCI-Patienten mit einem größeren Demenzrisiko einhergeht (Solfrizzi et al., 2004; Ravaglia et al., 2006; Li et al., 2011). Bisher wurden also kaum Faktoren identifiziert, durch deren Modifikation das Risiko einer Progression zur Demenz gesenkt werden könnte.

Eine Möglichkeit eine zukünftige Demenz vorherzusagen, ist die neuropsychologische Testung der Patienten. Die Tests dienen bei kognitiven Störungen nicht nur der Verlaufskontrolle, sondern können auch einen entscheidenden Beitrag für die Prognose liefern (Tabert et al., 2006; Rozzini et al., 2007; Landau et al., 2010; Chapman et al., 2011; Pozueta et al., 2011).

MCI-Patienten, die im Verlauf von Studien dement werden, weisen initial oft schlechtere Testresultate auf. Zu den Tests, die sich als signifikante Prädiktoren einer Progression erwiesen, gehören beispielsweise der Test der Wortflüssigkeit und der Mini-Mental-Status-Test (Tabert et al., 2006; Chapman et al., 2011).

1.2 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll an einer Kohorte von Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung die Progression zur Demenz untersucht werden. Die Probanden wurden zu Beginn der Untersuchung ausführlich anamnestiziert und neuropsychologisch getestet.

Dazu verwendete man eine Testbatterie, die aus dem „Syndrom-Kurztest (SKT)“ (Lehfeld & Erzigkeit, 1997), dem „Mini-Mental-Status-Test (MMST)“ (Folstein et al., 1975), einem Test der Wortflüssigkeit (aus CERAD, 1997) und dem „Uhren-Test“ (Manos & Wu, 1994) bestand. Im Rahmen von drei Follow-up-Untersuchungen wurde überprüft, ob die Patienten eine Demenz entwickelt hatten.

Ziel der Arbeit ist zu ermitteln, ob sich aus den zu Beginn der Untersuchung erhobenen Daten Risikofaktoren für eine Progression zur Demenz isolieren lassen. Es wird untersucht, ob soziodemographische Faktoren der Patienten, ihr subjektives Befinden und ihr objektiver Gesundheitszustand, ihre medizinische Vorgeschichte sowie ihr Alkohol- und Tabakkonsum eine Rolle bei der Entwicklung einer Demenz spielen.

Im zweiten Teil der Arbeit soll überprüft werden, ob die eingesetzten neuropsychologischen Tests Prädiktoren einer Demenz darstellen und ob durch eine Kombination von Prädiktoren eine gute Vorhersage des Krankheitsverlaufs ermöglicht wird.

2. Material und Methoden

2.1 Stichprobe und Studienverlauf

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einer Gruppe von 138 Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung, deren gesamte Daten einer Prospektivstudie entstammen, die die Prävalenz und Persistenz von Mild Cognitive Impairment unter älteren Patienten in Allgemeinkrankenhäusern untersuchte (Bickel et al., 2006).

Die ursprüngliche Stichprobe vereinte ältere Personen von 65 bis 85 Jahren. Diese waren zu Beginn der Studie in einem von drei Münchner Allgemeinkrankenhäusern aufgrund einer internistischen Erkrankung stationär versorgt worden und wohnten in einem Privathaushalt im Großraum München. Die obere Altersgrenze von 85 Jahren wurde aufgrund des prospektiven Designs der Studie, die über mehrere Jahre laufen sollte, und der ansonsten zu erwartenden hohen Schwundquote durch Mortalität gewählt.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit schwerster körperlicher Erkrankung (infauste Prognose oder gesundheitliche Gefährdung durch Teilnahme an der Untersuchung nach Urteil des behandelnden Arztes), schweren sensorischen Behinderungen oder Sprachstörungen und ungenügender Beherrschung der deutschen Sprache. Pflegebedürftige (definiert über Leistungsbezug aus der Pflegeversicherung), Alten- und Pflegeheimbewohner sowie Patienten, deren Entlassung innerhalb von 48 Stunden stattfand, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Schließlich wurden auch Patienten mit vorbestehender Demenz, Patienten, die aufgrund kognitiver Beeinträchtigungen nicht einwilligungsfähig waren und Patienten, bei denen im Rahmen der Screening-Untersuchung eine Demenz diagnostiziert worden war, ausgeschlossen. Die nach den vorgegebenen Kriterien ausgewählten Probanden wurden schriftlich und mündlich über die Inhalte und Ziele der Studie informiert und unterzeichneten daraufhin eine Einverständniserklärung. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München begutachtet und vorbehaltlos genehmigt. Die Untersuchungen der Patienten führten Ärzte und Psychologen durch (Bickel et al., 2007).

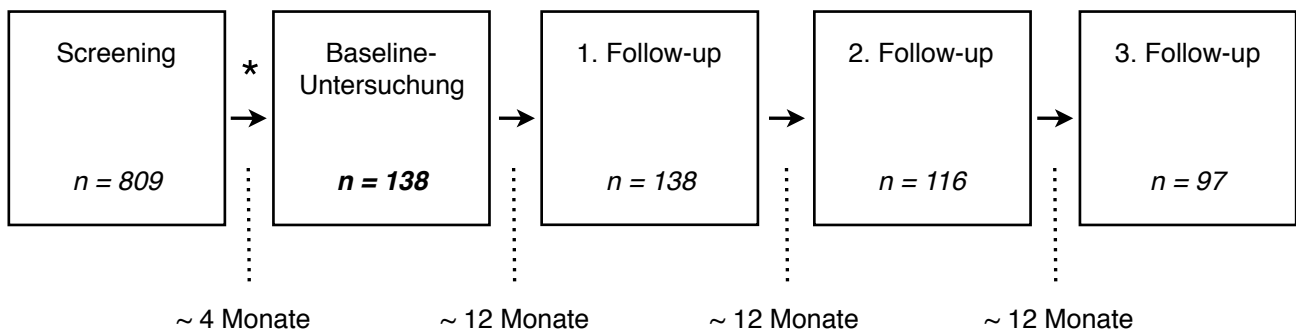


Abb. 1: Ablauf der Studie;

n = Anzahl der Probanden

* Für die Analysen der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv folgende Patienten ausgeschlossen: Clinical-Dementia-Rating (CDR) bei der Baseline-Untersuchung $\neq 0,5$; vor dem ersten Follow-up aus der Studie ausgeschieden; fehlende Angabe bezüglich des Demenzstatus im Follow-up

Auf die Screening-Phase zum Zeitpunkt des Krankenhausaufenthalts folgten vier Untersuchungen nach der Entlassung aus der stationären Behandlung (Abb. 1). Die erste Nachuntersuchung (im Folgenden als Baseline-Untersuchung bezeichnet) wurde durchschnittlich vier Monate nach der Entlassung durchgeführt. Sie stellt den Ausgangspunkt für die folgenden Analysen dar. Die drei Folgeuntersuchungen wurden in einem Abstand von jeweils etwa einem Jahr durchgeführt, so dass die Probanden im Follow-up insgesamt etwa drei Jahre beobachtet wurden. Die Baseline-Untersuchung sowie alle drei Follow-up-Untersuchungen fanden in der häuslichen Umgebung der Probanden statt.

Für die vorliegende Arbeit wurden retrospektiv nur diejenigen Patienten ausgewählt, die zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung in der „Clinical Dementia Rating Scale (CDR)“ (Hughes et al., 1982) einen Wert von 0,5 aufwiesen. Dies ist eine von vielen Operationalisierungen für die Selektion von Personen, die sich in einem Übergangsbereich zwischen normaler kognitiver Leistungsfähigkeit und der Demenz befinden. Subjektive Beeinträchtigungen oder Berichte über eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit in der Fremdanamnese, wie sie in vielen MCI-Definitionen gefordert werden (Petersen et al., 1997; Petersen et al., 1999; Winblad et al., 2004), waren keine Voraussetzung für die Aufnahme in die vorliegende Gruppe kognitiv leicht beeinträchtigter Personen. In dieser Arbeit war für die Diagnose von MCI also ausschließlich ein CDR-Wert von 0,5 entscheidend. Um in die vorliegende Stichprobe aufgenommen zu werden, mussten die Probanden nach der Baseline-Untersuchung mindestens ein Follow-up absolviert haben. Zudem durfte die Angabe, ob der Teilnehmer im Untersuchungsverlauf dement geworden war, nicht fehlen.

2.2 Untersuchungsinstrumente

Für die Analysen der vorliegenden Arbeit wurden in der Regel die Instrumente der Baseline-Untersuchung verwendet. Wenn für die folgenden Berechnungen relevante Informationen in den Daten der Baseline-Untersuchung fehlten, wurden Instrumente des Screenings miteinbezogen. Diese sind im Ergebnisteil besonders gekennzeichnet.

2.2.1 Anamnese

In Screening- und Baseline-Untersuchung wurden die Patienten ausführlich anamnestiziert. Dabei wurden das Geburtsdatum und das Geschlecht der Teilnehmer festgehalten sowie Informationen über den Schulabschluss, die Dauer der Schulausbildung und den Familienstand eingeholt. Auch die familiäre Vorbelastung für Demenzerkrankungen wurde erfragt.

Darüber hinaus gaben die Probanden Auskunft darüber, ob bei ihnen in der Vergangenheit bestimmte Krankheiten aufgetreten waren. Dazu zählten Schilddrüsenerkrankungen und Schädelhirntraumata sowie die Erkrankungen Herzinfarkt, Schlaganfall, Diabetes mellitus, Rheumatismus, Hypertonie, Angina pectoris, Morbus Parkinson, Hypercholesterinämie und Depression.

Schließlich machten die Teilnehmer noch Angaben zu ihrem Zigaretten- und Alkoholkonsum. Erfragt wurde, ob die Patienten aktuell rauchten oder in der Vergangenheit für mehr als sechs Monate geraucht hatten. Des Weiteren gaben die Teilnehmer Auskunft darüber, wie viele Jahre der Tabakkonsum andauerte und wie viele Zigarettenpackungen sie in dieser Zeit täglich konsumiert hatten. Aus diesen Informationen wurden die Pack years der Patienten berechnet. Dabei wird die Zahl der Raucherjahre mit der Anzahl der täglich konsumierten Zigarettschachteln multipliziert. Mit dieser Einheit kann die Exposition gegenüber schädlichem Zigarettenrauch abgeschätzt werden. Darüber hinaus gaben die Probanden an, wieviel Bier (auf 0,5l genau), Wein (auf 0,2l genau) und Schnaps (Anzahl der Gläser à 2cl) sie am letzten Werktag getrunken hatten. Zusätzlich wurde erfragt, an wie vielen Tagen in der Woche Alkohol konsumiert wurde und ob es in der Vergangenheit jemals eine über sechs Monate andauernde Lebensphase mit Alkoholmissbrauch gegeben hatte.

Mit einer Gruppe von vier Fragen wurde die momentane Befindlichkeit der Probanden evaluiert. Zunächst wurden diese um eine subjektive Einschätzung ihres Gesundheitszustandes gebeten, den sie als „sehr gut“, „gut“, „mäßig“, „schlecht“ oder „sehr schlecht“ bewerten konnten.

Die drei weiteren Fragen wurden der „Kurz-Skala Stimmung/Aktivierung (KUSTA)“ (Wendt et al., 1985), einem Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung der Befindlichkeit depressiver Patienten, entnommen und leicht modifiziert. Die Patienten bewerteten ihre Stimmung, ihren Aktivitätszustand und den Grad ihrer inneren Anspannung. Jede der drei Kategorien wurde bipolar verbalisiert und siebenstufig skaliert. Zur Beurteilung der Stimmung konnte zwischen den Polen „traurig/deprimiert/bedrückt“ und „froh/heiter/gut gelaunt/unbeschwert“, zur Einschätzung des Aktivitätszustands zwischen den Polen „müde/matt/energielos/träge“ und „frisch/wach/aktiv/arbeitslustig“ und zur Bewertung der inneren Anspannung zwischen den Polen „innerlich unruhig/nervös/aufgeregt/gereizt“ und „ruhig/entspannt/ausgeglichen/gelassen“ gewählt werden. Wenn eine Entscheidung zugunsten eines Pols getroffen werden konnte, musste der Proband die Intensität des Empfindens als stark, mittel oder schwach beurteilen. Tendierte der Proband zu keinem der beiden Pole, wurde die mittlere Antwort „weder/noch“ gewählt.

Antworten auf die Fragen der „Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination (CAMDEX)“ (Roth et al., 1986) gaben Auskunft über die subjektiven Gedächtnisbeschwerden der Probanden. Die Fragen bezogen sich auf subjektive Gedächtnisbeschwerden allgemein sowie gedächtnisbezogene Schwierigkeiten in spezifischen Alltagssituationen und wurden von den Studienteilnehmern mit „ja“ oder „nein“ beantwortet.

Darüber hinaus wurden mit einer 15-Item-Kurzform der „Geriatric Depression Scale (GDS)“ (Yesavage & Sheikh, 1986) depressive Symptome der Probanden erfasst. Die 15 Fragen müssen mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden. Für jede Antwort, die auf eine Depression hindeutet, wird ein Punkt addiert, so dass die Gesamtpunktzahl 0 bis 15 betragen kann.

2.2.2 Diagnosen bei Entlassung aus dem Krankenhaus

Auskunft über den Gesundheitszustand der Probanden gaben die Diagnosen zum Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung. Diese wurden Kurzarztbriefen entnommen. Konnten die Informationen nicht auf diese Weise eingeholt werden, erhielten die Untersucher Zugriff auf die Patientendaten im Stationscomputer. Alle Diagnosen wurden notiert und die zwölf Wichtigsten entsprechend dem ICD-10 Diagnoseschlüssel kodiert.

2.2.3 Neuropsychologische Testung

Die Evaluierung der kognitiven Leistung erfolgte mit dem „Syndrom-Kurztest (SKT)“ (Lehfeld & Erzigkeit, 1997), dem „Mini-Mental-Status-Test (MMST)“ (Folstein et al., 1975), einem Test der Wortflüssigkeit (aus CERAD, deutsche Fassung 1997) und dem „Uhren-Test“ (Manos & Wu, 1994).

Der SKT ist ein erstmals 1977 veröffentlichter neuropsychologischer Test, der zur schnellen und einfachen Beurteilung von kognitiven Einbußen im Bereich des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit dient (Lehfeld, 2006). Er gliedert sich in neun Subtests, von denen drei die Gedächtnis- und sechs die Aufmerksamkeitsleistung des Probanden bewerten. Jede Aufgabe muss innerhalb von 60 Sekunden abgeschlossen sein, so dass die maximale Dauer des gesamten Tests nur 10 bis 15 Minuten beträgt. Zur Bewertung des SKT müssen die erhobenen Rohwerte in Normwerte umgewandelt werden. Pro Subtest werden 0 bis 3 Normpunkte vergeben, so dass die Summe aller neun Einzeltests den SKT-Gesamtscore mit Werten von 0 bis 27 Punkten, die Summe der drei Gedächtnistests den SKT-Gedächtnisscore mit Werten von 0 bis 9 Punkten und die Summe der sechs Aufmerksamkeits-tests den SKT-Aufmerksamkeitsscore mit Werten von 0 bis 18 Punkten ergibt. Höhere Werte zeigen hierbei ein schlechteres Testresultat an. Der Syndrom-Kurztest liegt in fünf verschiedenen Parallelformen vor und kann daher nach der Verwendung in der Baseline-Untersuchung in den Follow-up-Untersuchungen wiederholt werden.

Um die Verdachtsdiagnose einer Demenz zu prüfen, wird im klinischen Alltag häufig der Mini-Mental-Status-Test eingesetzt. Bei diesem zeigt eine höhere Punktzahl ein besseres Testergebnis an. Maximal sind 30 Punkte zu erreichen. Werte von 23 Punkten und weniger werden häufig als Hinweis für eine Demenzerkrankung gewertet (Lezak, 2004; O'Bryant et al., 2008).

Für den Test der Wortflüssigkeit wurden die Probanden gebeten, innerhalb einer Minute möglichst viele Tierarten aufzuzählen. Hierbei wird jedes einmal genannte Tier als Punkt gezählt, zudem wird die Anzahl der Wiederholungen notiert. Beim Uhren-Test mussten die Patienten das Zifferblatt einer Uhr in einen vorgezeichneten Kreis eintragen und daraufhin einen großen und einen kleinen Zeiger so in die Abbildung malen, dass die Uhrzeit „10 Minuten nach 11“ angezeigt wird. Dies diente der Evaluierung visuell-räumlicher und exekutiver Fähigkeiten (Shulman, 2000).

2.2.4 Abschließende Beurteilung

Am Ende der Untersuchung wurde eine Bewertung der körperlichen Beeinträchtigung der Probanden mit dem Barthel-Index vorgenommen (Mahoney & Barthel, 1965).

Nach der Abwägung aller gesammelten Informationen wurden die Teilnehmer mit der „Clinical Dementia Rating Scale (CDR)“ nach dem Ausmaß ihrer kognitiven Beeinträchtigung eingeteilt. Nur die Teilnehmer, deren Symptomatik nicht den DSM-IV-Kriterien für Demenz entsprachen und die zudem in der Baseline-Untersuchung mit einem CDR-Wert von 0,5 versehen wurden, wurden in die Analysen der vorliegenden Arbeit aufgenommen.

Im Follow-up wurde eine Demenzerkrankung diagnostiziert, wenn sich der CDR-Wert von 0,5 auf 1, 2 oder 3 (leichte, mittelschwere oder schwere Demenz) erhöht hatte und die DSM-IV-Diagnosekriterien für Demenz erfüllt waren.

2.3 Datenanalyse

Für die Datenanalyse wurde SPSS 21.0 für Windows verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Jährliche Inzidenzraten wurden als Quotient der Anzahl der Neuerkrankungen und der Summe der demenzfreien Jahre unter Beobachtung berechnet.

2.3.1 Einteilung der Variablen

Die in der vorliegenden Arbeit analysierten Risikofaktoren wurden thematisch sortiert.

Alter, Geschlecht, Schulbildung und Familienstand wurden als soziodemographische Faktoren zusammengefasst. Die Schulbildung wurde nach dem höchsten erreichten Abschluss bewertet. Die ursprünglich fünf Antwortmöglichkeiten wurden für die vorliegende Arbeit zu den drei Kategorien „kein Schulabschluss oder Hauptschulabschluss“, „mittlere Reife“ und „Abitur oder Hochschulabschluss“ zusammengefasst.

Zur Gruppe der subjektiven Angaben zählten die Informationen zu Gesundheit, Stimmung, Aktivierung und Anspannung sowie die Antworten auf die Fragen der „Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination (CAMDEX)“ zu Gedächtnisschwierigkeiten.

Unter den medizinischen Variablen wurden die Diagnosen bei Entlassung aus dem Krankenhaus, die selbstberichteten Vorerkrankungen, der Barthel-Index, die Punktzahl in der Geriatric Depression Scale (GDS) und die Angabe, ob Vater und Mutter der Probanden dement oder verwirrt waren, zusammengefasst.

Die Entlassungsdiagnosen wurden für die Analysen folgendermaßen umkodiert: Zunächst wurde für jeden Teilnehmer jeweils die Anzahl der Diagnosen notiert, die den Überkapiteln des ICD-10 Diagnoseschlüssels (z.B. Kapitel I = A00-B99: Infektiöse und parasitäre Krankheiten) zugeordnet werden konnten. Eine daraus errechnete dichotome Variable gab schließlich Auskunft darüber, ob bei den Patienten keine (kodiert als 0) oder mindestens eine Diagnose (kodiert als 1) in der jeweiligen Diagnosegruppe bei der Entlassung aus dem Krankenhaus vorhanden war.

Zu den Risikofaktoren zählten schließlich noch die Daten zum Alkohol- und Tabakkonsum. Diese wurden unter dem Punkt „Genussmittelgebrauch“ zusammengefasst.

Anhand folgender Formel wurde abgeschätzt, wie viel Masse reinen Alkohols (m_{Alkohol}) in Gramm am letzten Werktag pro Person konsumiert worden war:

$$m_{\text{Alkohol}} = \rho_{\text{Alkohol}} \cdot \sum_{i=1}^n V_i \cdot \%Vol._i$$

Das am letzten Werktag konsumierte Volumen alkoholischer Getränke (V_i), wurde von den Probanden getrennt für Bier, Wein und Schnaps angegeben. Der Anteil von Alkohol in Volumenprozent (%Vol.) wurde für Bier auf 4,8%, für Wein auf 11% und für Schnaps auf 38% festgelegt. Für Dichte von Alkohol (ρ_{Alkohol}) wurde für die Berechnung ein Näherungswert von 0,8 g/cm³ verwendet.

Zudem wurde anhand der Angabe, an wie vielen Tagen der Woche Alkohol getrunken wurde, die Stichprobe in tägliche Trinker und Personen, die nicht täglich Alkohol zu sich nahmen, unterteilt.

Von den Risikofaktoren wurde die Gruppe der Prädiktoren unterschieden. Anhand dieser sollte eine Aussage darüber getroffen werden, wie wahrscheinlich der Eintritt einer Demenz ist. Zu den vermuteten Prädiktoren der Demenz zählten die Leistungen im SKT, im MMST, im Test der Wortflüssigkeit und im Uhren-Test.

Zudem wurde die Stichprobe in zwei Gruppen unterteilt. Diejenigen Probanden, die während des Nachuntersuchungszeitraums keine Demenz entwickelten, werden im Folgenden als „Non-Progressors“ bezeichnet. „Progressors“ werden diejenigen Teilnehmer genannt, die während des Follow-ups eine Progression zur Demenz durchliefen.

2.3.2 Statistische Methoden

Unterschiede zwischen der Gruppe der Progressors und der Non-Progressors wurden mit T- und Chi-Quadrat-Tests auf Signifikanz geprüft. Mit dem Mann-Whitney-U-Test, einem parameterfreien statistischen Test, wurde beurteilt, ob sich die zwei unabhängigen Stichproben bei nicht normalverteilten Variablen hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz signifikant unterscheiden (Bortz, 2005; Bühl, 2012).

Mit Hilfe einer Ereignisdatenanalyse wird ermittelt, mit welcher Wahrscheinlichkeit bestimmte Ereignisse innerhalb eines Zeitraums auftreten. Diese statistische Methode wurde als Erstes zur Untersuchung von Überlebenszeiten verwendet, bei der der Tod eines Patienten das entscheidende Ereignis darstellte. Heute wird die Ereignisdatenanalyse für viele verschiedene Fragestellungen, besonders in der Medizin, genutzt (Bühl, 2012).

Zur Anwendung dieser Methode benötigt man eine Status- und eine Zeitvariable. Die Statusvariable gibt an, ob innerhalb des Beobachtungszeitraums das Ereignis, in dieser Arbeit die Demenz, auftrat oder nicht. Die Zeitvariable gibt den Zeitraum der Beobachtung an. In der vorliegenden Stichprobe ist das die Zeit zwischen der MCI-Diagnose in der Baselineuntersuchung und der Diagnose einer Demenz im Follow-up, beziehungsweise die Zeit zwischen der MCI-Diagnose und dem Ende des Beobachtungszeitraums. Fälle, bei denen bis zum Ausscheiden aus der Studie keine Demenz auftritt, heißen „zensierte Fälle“. Dazu zählen Teilnehmer, die bis zum regulären Ende der Studie keine Demenz entwickeln, sowie Probanden, die noch bevor sie dement werden aus verschiedenen Gründen, zum Beispiel weil sie versterben oder eine weitere Teilnahme verweigern, vorzeitig aus der Studie ausscheiden (Zwiener et al., 2011; Bühl, 2012).

Eine Form der Ereignisdatenanalyse ist die Cox-Regression. Durch diese Methode wird untersucht, wie sich bestimmte Variablen (Kovariaten, Vorhersagevariablen oder unabhängige Variablen genannt) auf die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses auswirken. In die Berechnung werden auch zensierte Fälle miteinbezogen, außerdem wird die unterschiedlich lange Beobachtungszeit der Probanden berücksichtigt. Es kann der Einfluss eines Faktors (univariate Analyse) oder mehrerer

Faktoren gleichzeitig (multivariate Analyse) untersucht werden. Der Einfluss, den Vorhersagevariablen (x_1 bis x_n) auf den Eintritt eines Ereignisses haben, wird durch die Berechnung von Regressionskoeffizienten (b_1 bis b_n) quantifiziert. Positive Koeffizienten zeigen eine erhöhte, negative Koeffizienten eine verringerte Ereigniswahrscheinlichkeit an (Bühl, 2012).

Das Risiko, dass zum Zeitpunkt t ein Ereignis auftritt, nennt man Hazard $h(t)$. Beim Vergleich von zwei Gruppen (zum Beispiel männliche versus weibliche Probanden) wird der Quotient der beiden Hazardfunktionen $h_2(t)$ und $h_1(t)$ bestimmt, die sogenannte Hazard Ratio (HR):

$$\text{Hazard Ratio} = \frac{h_2(t)}{h_1(t)}$$

Die zentrale Annahme in einer Cox-Regression ist, dass dieser Quotient im zeitlichen Verlauf konstant bleibt (Ziegler et al., 2007), daher wird die Methode als „proportional hazards regression“ bezeichnet. Die Hazard Ratio ist ein Maß dafür, wie hoch das Risiko eines Ereignisses in einer Gruppe von Personen relativ zum Risiko in einer Referenzgruppe ausfällt. Nimmt die Hazard Ratio einen Wert von über 1 an, steht die betrachtete Gruppe unter einem höheren Risiko, nimmt sie einen Wert von unter 1 an, steht die betrachtete Gruppe unter einem geringeren Risiko ein Ereignis zu erleiden als die Referenzgruppe. Liegt der Wert bei 1, ist das Risiko in beiden Gruppen identisch. In der Cox-Regression können allerdings nicht nur binäre Variablen wie das Geschlecht untersucht werden. Bei kategorialen Variablen wie dem Schulabschluss wird eine Referenzkategorie ausgewählt und das Risiko der anderen Ausprägungen jeweils in Relation zu dieser angegeben, bei stetigen Variablen wie dem Alter drückt die Hazard Ratio das relative Risiko bei der Erhöhung um eine Einheit aus (Zwiener et al., 2011).

Zudem ist es möglich, eine Adjustierung des Ergebnisses für sogenannte konfundierende Variablen vorzunehmen. Dies sind Faktoren, die sich sowohl auf den vermeintlichen Risikofaktor, als auch auf das Eintreten des Ereignisses auswirken und so eine entscheidende Fehlerquelle in Regressionsanalysen darstellen. Im ungünstigsten Fall werden vermeintliche Zusammenhänge zwischen Risikofaktor und Ereignis entdeckt, wo kein wirklicher Effekt existiert, oder eine bestehende Assoziation übersehen (McNamee, 2005).

Durch die Adjustierung für konfundierende Variablen kann also quantifiziert werden, wie hoch der Einfluss des Risikofaktors unter Berücksichtigung anderer entscheidender Einflussfaktoren ausfällt.

In einer *schrittweisen* Regression kann eine Selektion von unabhängigen Variablen getroffen werden, die das Eintreten eines Ereignisses am Besten vorhersagen. Bei der Einstellung „Vorwärtsauswahl“ wird im ersten Schritt aus einer vorher festgelegten Gruppe von möglichen Variablen diejenige mit der größten Signifikanz ausgewählt. Unter den verbliebenen Variablen werden nun schrittweise diejenigen zum Modell hinzugefügt, die den größten Beitrag zur Vorhersage des Ereignisses leisten können. Wenn das Modell durch die Aufnahme von Variablen nicht weiter verbessert werden kann, stoppt die Berechnung (Fahrmeir et al., 1996; Wiegand, 2010).

Die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Probanden innerhalb eines bestimmten Zeitraums ein Ereignis eintritt, kann mit dem Kaplan-Meier-Verfahren abgeschätzt werden. Dieses stellt eine weitere Methode der Ereignisdatenanalyse dar. Auch bei dieser Methode werden die zensierten Fälle berücksichtigt. Der Anstieg des Risikos über die Zeit wird graphisch mit der Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Dabei wird auf der x-Achse die Beobachtungsdauer und auf der y-Achse die berechnete Ereigniswahrscheinlichkeit aufgetragen. Auf der Kaplan-Meier-Kurve zeigen Sprünge nach oben beobachtete Ereignisse an, senkrechte Striche stellen die zensierten Fälle dar. Die Kurven können auch getrennt für verschiedene Gruppen einer Gesamtstichprobe dargestellt werden. Zum Beispiel kann man die kumulative Ereigniswahrscheinlichkeit getrennt für Männer und Frauen untersuchen (Zwiener et al., 2011).

2.3.3 Anwendung der statistischen Methoden

2.3.3.1 Analyse der Risikofaktoren

Für die statistischen Analysen wurden nur solche Risikofaktoren berücksichtigt, die bei über 5% der Probanden vorlagen. Um zu überprüfen, ob einzelne Faktoren mit der Progression in Verbindung standen, wurden Unterschiede zwischen den Gruppen der Progressors und der Non-Progressors mit T- und Chi-Quadrat-Tests analysiert. Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurde überprüft, ob die subjektiven Angaben zu Gesundheit, Stimmung, Aktivitätszustand und innerer Anspannung innerhalb der beiden Gruppen unterschiedlich verteilt waren.

Des Weiteren wurden die vermeintlichen Risikofaktoren in univariate „proportional hazards regressions“ nach Cox eingeschlossen, um zu beurteilen, inwieweit sie sich auf den Eintritt einer Demenz auswirkten. Die Faktoren, die sich in der univariaten Analyse als signifikant oder

grenzwertig signifikant erwiesen, wurden in zwei Schritten für mögliche konfundierende Variablen adjustiert. Modell 1 sah eine Adjustierung für das Alter, das Geschlecht und die Bildung (dreistufig gegliedert nach Schulabschluss) vor. Im Modell 2 wurde zusätzlich der SKT-Gesamtscore als konfundierende Variable mit aufgenommen und dadurch für die kognitive Leistung adjustiert.

Schließlich wurde durch die Berechnung einer schrittweisen Cox-Regression der Versuch unternommen, eine ideale Selektion von Risikofaktoren für die Demenz zu treffen.

2.3.3.2 Analyse der Prädiktoren

Mit T-Tests wurde überprüft, ob Progressors und Non-Progressors signifikant unterschiedliche Resultate in den neuropsychologischen Tests aufwiesen.

Zur Beurteilung, ob schlechte Testleistungen auf ein erhöhtes Risiko einer Progression im Untersuchungsverlauf hindeuten, wurden die Variablen in univariate Regressionsanalysen nach Cox eingeschlossen und dabei für das Geschlecht, das Alter und die Bildung adjustiert. Die ermittelten Hazard Ratios entsprechen den Risikoerhöhungen für ein um einen Punkt schlechteres Abschneiden im jeweiligen kognitiven Test.

Im SKT können Punktwerte zwischen 0 und 27, in den Teilbereichen SKT-Gedächtnis und SKT-Aufmerksamkeit Werte zwischen 0 und 9 beziehungsweise zwischen 0 und 18 erreicht werden. Im MMST und im Wortflüssigkeitstest können dagegen insgesamt 30 Punkte erzielt werden und im Uhrentest liegt die maximal erreichbare Punktzahl bei 10. Durch die unterschiedlichen Skalierungen der Testscores weichen auch die jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen stark voneinander ab. Deshalb können die in der Cox-Regression ermittelten Hazard Ratios nicht für einen Vergleich der Tests hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft herangezogen werden. Um die Tests untereinander vergleichbar zu machen, erfolgte daher eine Gewichtung der relativen Risiken. Diese wurde so vorgenommen, dass die gewichtete Hazard Ratio die Erhöhung des Demenzrisikos bei der Verschlechterung der initialen Testleistung nicht um einen Punkt, sondern um eine Standardabweichung wiedergibt.

Alle Testvariablen wurden zusammen mit der Variable „Alter“ in eine schrittweise Regressionsanalyse nach Cox eingeschlossen. Dadurch sollte sich herausstellen, welche Kombination von Prädiktoren den Demenzeintritt am besten vorhersagen konnte.

In dieser Analyse wird für die Variablen, die sich innerhalb des Modells als signifikante Prädiktoren erweisen, jeweils ein Koeffizient b berechnet. Mit diesen Koeffizienten wurde anhand folgender Formel für jeden Probanden ein Risikoscore für die Demenzentwicklung berechnet:

$$\text{Risikoscore} = e^{\sum_{i=1}^n b_i \cdot \text{Testscore}_i}$$

Anhand der auf diese Weise ermittelten Werte wurde die Stichprobe in Quintile aufgeteilt, die hinsichtlich der Anzahl der Demenzentwicklungen, der Demenz-Inzidenzraten und der relativen Progressionsrisiken miteinander verglichen wurden.

Darüber hinaus wurde zur Veranschaulichung der Progressionswahrscheinlichkeit der Gesamtstichprobe der Sterbetafelschätzer nach Kaplan und Meier verwendet. Auch die Assoziation zwischen initialer Leistung im MMST beziehungsweise SKT und des Demenzrisikos wurde auf diese Weise graphisch dargestellt. Dazu wurden die Probanden je nach MMST-Resultat in drei Gruppen und je nach SKT-Resultat in 4 Gruppen aufgeteilt.

3. Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung

Von den 809 Probanden, die im Screening erfasst wurden, nahmen 562 an der Baseline-Untersuchung teil. 368 Teilnehmer wurden zu diesem Zeitpunkt als kognitiv unbeeinträchtigt (CDR-Wert: 0) und 178 Probanden als kognitiv leicht beeinträchtigt (CDR-Wert: 0,5) bewertet. Bei 16 Personen wurde eine Demenz diagnostiziert (CDR-Wert: 1, 2 oder 3). Nach dem Ausschluss derer, die nach der Baseline-Untersuchung zu keiner weiteren Untersuchung angetreten waren und einer Patientin, bei der in den Follow-up-Daten die Angabe bezüglich des Demenzstatus fehlte, belief sich der Umfang der Stichprobe auf 138 Teilnehmer.

Diese stellen eine vermeintlich homogene Gruppe kognitiv leicht beeinträchtigter Personen dar. Ihr Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung belief sich auf 76,9 Jahre (SD: 5,4). 78 Frauen (56,5%) standen 60 Männern (43,5%) gegenüber, wobei das Durchschnittsalter der Frauen (77,8; SD: 5,3) signifikant ($p = 0,03$) höher war als das der Männer (75,8; SD: 5,5).

Die durchschnittliche Dauer der Schulausbildung betrug 9,3 Jahre (SD: 2,8). Die Mehrheit der Probanden (64,5%) verfügte nach eigenen Angaben über einen Hauptschulabschluss, 21,7% besaßen einen Realschulabschluss und 10,9% Abitur. Elf der 15 Abiturienten schlossen ein Hochschulstudium ab. Nur vier Teilnehmer (2,9%) hatten keinen Schulabschluss.

Zum Zeitpunkt des Screenings waren 50,7% der Teilnehmer verheiratet, 31,9% verwitwet, 8,7% ledig und weitere 8,7% geschieden.

Etwa die Hälfte der Probanden (52,9%) wohnte in Zwei- oder Mehrpersonenhaushalten, 44,2% waren alleinlebend und 2,2% befanden sich in Einrichtungen für betreutes Wohnen. Lediglich ein Teilnehmer (0,7%) bewohnte zur Baseline-Untersuchung ein Altenheim. Dieser war dort erst nach Entlassung aus dem Krankenhaus aufgenommen worden, so dass zum Zeitpunkt des Screenings kein Ausschlusskriterium erfüllt war.

Fast alle Probanden verfügten über die deutsche Staatsbürgerschaft, nur ein Teilnehmer war von anderer Nationalität.

28,3% der Probanden wiesen mit einem Ergebnis von über fünf Punkten in der Geriatric Depression Scale einen erhöhten Depressionswert auf. Nach dem Barthel-Index waren 45,7% unbehindert (100 Punkte), 39,1% zeigten mit 90 bis 95 Punkten geringfügige und 15,2% mit 70 bis 85 Punkten schwerwiegendere Beeinträchtigungen. Knapp ein Viertel der Teilnehmer bewertete die eigene Gesundheit als gut (23,2%), circa die Hälfte als mäßig (51,4%) und etwa ein weiteres Viertel als schlecht (25,4%).

Durchschnittlich wurde ein SKT-Gesamtscore von 6,1 Punkten (SD: 3,9), ein SKT-Gedächtnisscore von 2,1 Punkten (SD: 1,8) und ein SKT-Aufmerksamkeitsscore von 4,0 Punkten (SD: 3,3) erreicht. Die im Mittel erzielte Punktzahl im Mini-Mental-Status-Test belief sich auf 25,0 (SD: 2,6). Im Wortflüssigkeitstest erlangten die Patienten im Mittel 13,7 (SD: 4,5) und im Uhren-Test 6,9 (SD: 3,0) Punkte.

3.2 Dementielle Neuerkrankungen

Alle der 138 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten absolvierten das erste Follow-up, 116 Probanden (84,1%) nahmen an zwei der drei Follow-up-Untersuchungen teil und 97 Probanden (70,3%) standen für alle Untersuchungen zur Verfügung. Von den 41 Studienteilnehmern, die nicht alle Untersuchungen absolvierten, waren 31 Personen verstorben, zehn verweigerten die Untersuchung.

Insgesamt wurden während des Follow-ups, das sich durchschnittlich über 2,8 Jahre (SD: 0,9) erstreckte, 60 Personen (43,5%) dement. Dies entspricht einer jährlichen Progressionsrate von 15,6%. Insgesamt wurden 48,3% der Männer und 39,7% der Frauen dement. Die jährliche Inzidenzrate der Demenz betrug bei den Männern 16,8%, bei den Frauen 14,6%. Die durchschnittliche Zeit bis zur Progression zur Demenz belief sich auf 1,8 Jahre (SD: 0,8).

Abbildung 2 stellt die Progression zur Demenz im Untersuchungsverlauf mittels eines Sterbetafelschätzers nach Kaplan-Meier dar. Das kumulative Risiko in der Zeit zwischen Baseline-Untersuchung und ersten Follow-up eine Demenz zu entwickeln belief sich auf etwa 25%. Die Wahrscheinlichkeit einer Progression bis zur zweiten Follow-up-Untersuchung wurde auf circa 40%, das Risiko bis zum Ende der Beobachtungszeit dement zu werden auf etwa 50% geschätzt.

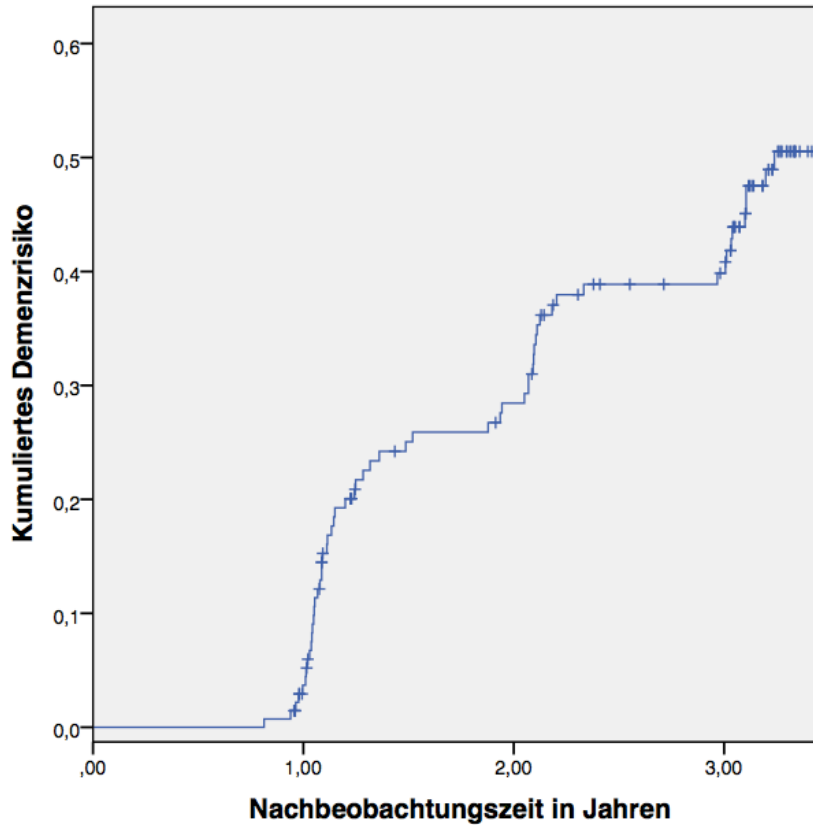


Abb. 2: Progression zur Demenz im Untersuchungsverlauf (Kaplan-Meier-Schätzer)

3.3 Risikofaktoren für die Progression zur Demenz

3.3.1 Gruppenvergleich Progressors vs. Non-Progressors (Risikofaktoren)

Für die folgenden Analysen wurde die Stichprobe in „Progressors“ und „Non-Progressors“ aufgeteilt. Die Variablen, anhand derer die beiden Gruppen miteinander verglichen werden sollten, wurden thematisch sortiert und dann hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen den Gruppen geprüft.

Tabelle 2: Soziodemographische Variablen

Variable	Non-Progressors	Progressors	Signifikanz
Frauen, <i>n</i> (%)	47 (60,3 %)	31 (51,7 %)	$\chi^2 = 1,02$; <i>df</i> = 1 <i>p</i> = 0,31
Alter, $\bar{X} \pm SD$	76,3 \pm 5,8	77,7 \pm 4,9	<i>t</i> = 1,47 <i>p</i> = 0,14
Schulbildung in Jahren, $\bar{X} \pm SD$	9,0 \pm 2,2	9,8 \pm 3,3	<i>t</i> = 1,73 <i>p</i> = 0,09
Schulabschluss			
kein Abschluss oder Haupt- schulabschluss, <i>n</i> (%)	54 (69,2 %)	39 (65 %)	$\chi^2 = 3,94$; <i>df</i> = 2 <i>p</i> = 0,14
mittlere Reife, <i>n</i> (%)	19 (24,4 %)	11 (18,3 %)	
Abitur oder Hochschul- abschluss, <i>n</i> (%)	5 (6,4 %)	10 (16,7 %)	
Familienstand ¹			
ledig, <i>n</i> (%)	6 (7,7 %)	6 (10,0 %)	$\chi^2 = 6,43$; <i>df</i> = 3 <i>p</i> = 0,09
verheiratet, <i>n</i> (%)	34 (43,6 %)	36 (60,0 %)	
verwitwet, <i>n</i> (%)	28 (35,9 %)	16 (26,7 %)	
geschieden, <i>n</i> (%)	10 (12,8 %)	2 (3,3 %)	

¹ Angaben zum Zeitpunkt des Screenings im Krankenhaus

Hinsichtlich soziodemographischer Faktoren (Tabelle 2) ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen: Das Durchschnittsalter und die Dauer der Schulbildung der Progressors war nicht signifikant höher als bei den Non-Progressors. Ebenso wenig signifikant waren die Unterschiede bezüglich des Schulabschlusses und des Familienstands. Auch der Anteil der Frauen fiel in beiden Gruppen etwa gleich groß aus.

Tabelle 3: Subjektive Angaben zu Gedächtnisschwierigkeiten

Angaben zu Gedächtnisschwierigkeiten ^{1,2}	Non-Progressors	Progressors	Signifikanz
Gedächtnisstörungen <i>n</i> (%)	46 (59,0 %)	38 (63,3 %)	$\chi^2 = 0,27$; <i>df</i> = 1 <i>p</i> = 0,60
Verlegen von Gegenständen <i>n</i> (%)	50 (64,1 %)	38 (63,3 %)	$\chi^2 = 0,01$; <i>df</i> = 1 <i>p</i> = 0,93
Entfallen von Namen <i>n</i> (%)	21 (26,9 %)	21 (35,0 %)	$\chi^2 = 1,05$; <i>df</i> = 1 <i>p</i> = 0,31
Wortfindungsstörungen <i>n</i> (%)	45 (57,7 %)	33 (55,0 %)	$\chi^2 = 0,10$; <i>df</i> = 1 <i>p</i> = 0,75

¹ Fragen der Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly (abgefragt zum Zeitpunkt des Screenings im Krankenhaus)

² dichotome Variablen, Zahlenwerte geben die absolute Anzahl und den Anteil der Befragten an, die die Fragen nach Gedächtnisschwierigkeiten mit „ja“ beantworteten

Tabelle 4: Subjektive Angaben zu Gesundheit, Stimmung, Aktivität und Anspannung

Variable	Non-Progressors	Progressors	Signifikanz ⁵
Gesundheitseinschätzung ¹ , $\bar{X} \pm SD$	3,0 ± 0,8	3,1 ± 1,0	<i>p</i> = 0,85
Stimmung ² , $\bar{X} \pm SD$	4,8 ± 1,7	4,4 ± 1,8	<i>p</i> = 0,14
Aktivitätszustand ³ , $\bar{X} \pm SD$	3,7 ± 2,2	3,6 ± 1,8	<i>p</i> = 0,77
Grad der Anspannung ⁴ , $\bar{X} \pm SD$	4,5 ± 1,9	4,8 ± 1,7	<i>p</i> = 0,54

¹ Angaben von 1 (sehr gut) bis 5 (sehr schlecht)

² Angaben von 1 (stark deprimiert) bis 7 (sehr gut gelaunt)

³ Angaben von 1 (sehr matt) bis 7 (sehr aktiv)

⁴ Angaben von 1 (sehr nervös) bis 7 (sehr entspannt)

⁵ geprüft mit dem Mann-Whitney-U-Test

Bezüglich der subjektiven Beurteilung allgemeiner Gedächtnisstörungen und spezifischer Gedächtnisprobleme in Alltagssituationen bestanden ebenfalls nahezu keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 3).

Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, schätzten die Progressors und die Non-Progressors ihre Gesundheit nicht signifikant unterschiedlich ein. Auch bei der subjektiven Beurteilung der Stimmung, des Aktivitätszustands und des Grads der Anspannung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 5: Diagnosen bei Entlassung aus dem Krankenhaus¹

Diagnostische Gruppe (ICD-10-Code)	Non- Progressors	Progressors	Signifikanz
Neubildungen (C00-D48)	12 (15,4%)	10 (16,7 %)	$\chi^2 = 0,04$; df = 1 p = 0,84
Bluterkrankungen (D50-D90)	10 (12,8 %)	3 (5,0 %)	$\chi^2 = 2,43$; df = 1 p = 0,12
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten (E00-E90)	36 (46,2 %)	39 (65,0 %)	$\chi^2 = 4,86$; df = 1 p = 0,03
Psychische Störungen (F00-F99)	19 (24,4 %)	29 (48,3 %)	$\chi^2 = 8,59$; df = 1 p < 0,01
Erkrankungen des Nervensystems (G00-G99)	18 (23,1 %)	24 (40,0 %)	$\chi^2 = 4,59$; df = 1 p = 0,03
Augen-/Ohrenerkrankungen (H00-H95)	13 (16,7 %)	20 (33,3 %)	$\chi^2 = 5,18$; df = 1 p = 0,02
Kreislaufkrankungen (I00-I99 ohne I60-I69)	67 (85,9 %)	53 (88,3 %)	$\chi^2 = 0,18$; df = 1 p = 0,67
Zerebrovaskuläre Erkrankungen (I60-I69)	13 (16,7 %)	23 (38,3 %)	$\chi^2 = 8,26$; df = 1 p < 0,01
Erkrankungen des Atmungssystems (J00-J99)	10 (12,8 %)	9 (15,0 %)	$\chi^2 = 0,14$; df = 1 p = 0,71
Erkrankungen des Verdauungssystems (K00-K93)	29 (37,2 %)	18 (30,0 %)	$\chi^2 = 0,78$; df = 1 p = 0,38
Erkrankungen des Muskel-Skelett- Systems (M00-M99)	30 (38,5 %)	29 (48,3 %)	$\chi^2 = 1,35$; df = 1 p = 0,25
Erkrankungen des Urogenitalsystems (N00-N99)	20 (25,6 %)	19 (31,7 %)	$\chi^2 = 0,61$; df = 1 p = 0,44
Verletzungen und Vergiftungen (S00-T98)	12 (15,4%)	10 (16,7 %)	$\chi^2 = 0,04$; df = 1 p = 0,84

¹ Werte geben die absolute Anzahl und den Anteil derjenigen an, bei denen bei Entlassung aus dem Krankenhaus mindestens eine Diagnose innerhalb der jeweiligen diagnostischen Gruppe vorhanden war

Tabelle 6: Selbstberichtete Vorerkrankungen

Variable	Non-Progressors	Progressors	Signifikanz
Herzinfarkt, <i>n</i> (%)	21 (27,3 %)	12 (20,3 %)	$\chi^2 = 0,87$; df = 1 p = 0,35
Schlaganfall, <i>n</i> (%)	12 (15,8 %)	24 (40,0 %)	$\chi^2 = 10,10$; df = 1 p < 0,01
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	27 (34,6 %)	15 (25,0 %)	$\chi^2 = 1,48$; df = 1 p = 0,22
Schädelhirntrauma, <i>n</i> (%)	14 (17,9 %)	12 (20,3 %)	$\chi^2 = 0,13$; df = 1 p = 0,72
Rheumatismus, <i>n</i> (%)	29 (38,7 %)	18 (30,0 %)	$\chi^2 = 1,10$; df = 1 p = 0,29
jemals Hypertonie, <i>n</i> (%)	43 (56,6 %)	36 (60,0 %)	$\chi^2 = 0,16$; df = 1 p = 0,69
aktuell Hypertonie, <i>n</i> (%)	19 (33,3 %)	19 (35,2 %)	$\chi^2 = 0,04$; df = 1 p = 0,84
Angina Pectoris, <i>n</i> (%)	24 (31,6 %)	15 (25,4 %)	$\chi^2 = 0,61$; df = 1 p = 0,43
Schilddrüsenerkrankung, <i>n</i> (%)	21 (27,6 %)	18 (30,0 %)	$\chi^2 = 0,09$; df = 1 p = 0,76
Morbus Parkinson, <i>n</i> (%)	6 (7,7 %)	4 (6,7 %)	$\chi^2 = 0,05$; df = 1 p = 0,82
jemals Hypercholesterinämie, <i>n</i> (%)	36 (46,2 %)	28 (47,5 %)	$\chi^2 = 0,02$; df = 1 p = 0,88
aktuell Hypercholesterinämie, <i>n</i> (%)	13 (31,7 %)	7 (17,1 %)	$\chi^2 = 2,38$; df = 1 p = 0,12
Depression, <i>n</i> (%)	13 (16,7 %)	12 (20,0 %)	$\chi^2 = 0,25$; df = 1 p = 0,61

Im nächsten Abschnitt werden die beiden Gruppen hinsichtlich unterschiedlicher medizinischer Variablen verglichen. Tabelle 5 gibt einen Überblick darüber, welche Diagnosen vorhanden waren, als die Patienten aus der stationären Behandlung entlassen wurden. Signifikante Unterschiede

ergaben sich für endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten ($p = 0,03$), psychische Störungen ($p < 0,01$), Erkrankungen des Nervensystems ($p = 0,03$), Augen- und Ohrenerkrankungen ($p = 0,02$) und für zerebrovaskuläre Erkrankungen ($p < 0,01$), die jeweils unter denen, die dement wurden, häufiger diagnostiziert wurden. Bei den selbstberichteten Vorerkrankungen (Tabelle 6) gab es dagegen außer für den Schlaganfall, der in der Gruppe der Progressors deutlich häufiger aufgetreten war ($p < 0,01$), keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 7: Medizinische Testscores

Variable	Non-Progressors	Progressors	Signifikanz
Geriatric Depression Scale (GDS), $\bar{X} \pm SD$	4,6 \pm 2,9	3,7 \pm 2,2	t = -1,96 p = 0,05
Barthel-Index ¹ , $\bar{X} \pm SD$	94,4 \pm 6,6	95,0 \pm 6,3	t = 0,52 p = 0,61
Barthel-Index-Resultate			$\chi^2 = 0,29$; df = 2 p = 0,86
100 Punkte, n (%)	35 (44,9 %)	28 (46,7 %)	
90/95 Punkte ² , n (%)	30 (38,5 %)	24 (40,0 %)	
70-85 Punkte ³ , n (%)	13 (16,7 %)	8 (13,3 %)	

¹ nach Mahoney und Barthel (1965), Beurteilung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)

² eine oder zwei Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigt

³ zwei oder mehr Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigt

Tabelle 8: Familiäre Belastung

Variable	Non-Progressors	Progressors	Signifikanz
Mutter dement/verwirrt ¹ , n (%)	7 (9,2 %)	7 (12,3 %)	$\chi^2 = 0,33$; df = 1 p = 0,57
Vater dement/verwirrt ¹ , n (%)	6 (8,2 %)	4 (7,3 %)	$\chi^2 = 0,04$; df = 1 p = 0,84

¹ eigene Angaben der Patienten

Wie aus Tabelle 7 hervorgeht, wurden die Probanden der beiden Gruppen nach dem Barthel-Index annähernd gleich bewertet. Sowohl die durchschnittlich erreichte Punktzahl, als auch die Aufteilung in 3 Untergruppen, gestaffelt nach Punktzahlen, war nahezu identisch. Probanden, die im

Untersuchungsverlauf dement wurden, wiesen einen geringeren GDS-Wert auf als die Probanden, die im Untersuchungsverlauf keine Demenz entwickelten ($p = 0,05$). Bezüglich der familiären Vorbelastung für dementielle Symptome unterschieden sich Progressors und Non-Progressors nicht (Tabelle 8).

Tabelle 9: Genussmittelgebrauch¹

Variable	Non-Progressors	Progressors	Signifikanz
jemals > 6 Monate Zigarettenkonsum, n (%)	38 (48,7 %)	28 (46,7 %)	$\chi^2 = 0,06$; $df = 1$ $p = 0,81$
aktuell Zigarettenkonsum, n (%)	4 (6,9 %)	6 (11,5 %)	$\chi^2 = 0,72$; $df = 1$ $p = 0,40$
Zigarettenkonsum in Jahren, $\bar{X} \pm SD$	23,7 \pm 20,2	20,3 \pm 22,0	$t = 0,83$ $p = 0,41$
Pack years, $\bar{X} \pm SD$	26,4 \pm 31,1	18,5 \pm 27,9	$t = 1,39$ $p = 0,17$
taglich Alkoholkonsum, n (%)	21 (27,3 %)	17 (28,3 %)	$\chi^2 = 0,02$; $df = 1$ $p = 0,89$
jemals > 6 Monate Alkoholmissbrauch, n (%)	10 (13,3 %)	11 (18,3 %)	$\chi^2 = 0,63$; $df = 1$ $p = 0,43$
Bierkonsum ² , $\bar{X} \pm SD$	0,21 \pm 0,38	0,17 \pm 0,39	$t = 0,64$ $p = 0,52$
Alkoholkonsum ³ , $\bar{X} \pm SD$	11,29 \pm 16,88	11,03 \pm 19,26	$t = 0,09$ $p = 0,93$

¹ eigene Angaben der Patienten

² am letzten Werktag in Litern

³ am letzten Werktag in Gramm

In Tabelle 9 wurden Vergleiche bezuglich des Genussmittelgebrauchs zusammengefasst. Im Zigarettenkonsum waren die beiden Gruppen nahezu identisch. Insgesamt fanden sich nur wenige aktuelle Raucher, jedoch hatte beinahe jeder zweite Proband in seinem Leben mehr als 6 Monate lang geraucht. Auch bezuglich des Alkoholkonsums konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Progressors und Non-Progressors festgestellt werden.

3.3.2 Risikofaktoren und relatives Demenzrisiko

In einem nächsten Schritt wurden die Variablen in „proportional hazard regressions“ nach Cox eingeschlossen. Dadurch sollte sich herausstellen, welche Faktoren die Wahrscheinlichkeit einer Progression im Follow-up signifikant erhöhten. Variablen, die sich in univariater Analyse oder nach der Adjustierung für konfundierende Variablen als signifikant oder annähernd signifikant erwiesen, wurden in Tabelle 10 zusammengefasst. Die univariaten Analysen der Variablen, die keine signifikanten Ergebnisse lieferten, sind im Anhang aufgeführt.

Tabelle 10: Einfluss von Risikofaktoren auf das Demenzrisiko

Risikofaktor	univariat: Hazard Ratio (95% KI)	Modell 1 ³ : Hazard Ratio (95% KI)	Modell 2 ⁴ : Hazard Ratio (95% KI)
Schlaganfall ¹ (selbstberichtet)	1,73 (1,03 - 2,91)	1,66 (0,97 - 2,84)	1,42 (0,82 - 2,45)
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten ² (ICD-10: E00-E90)	1,76 (1,04 - 3,00)	1,76 (1,03 - 3,01)	1,47 (0,85 - 2,52)
Psychische Störungen ² (ICD-10: F00-F90)	2,06 (1,24 - 3,44)	2,17 (1,30 - 3,64)	1,65 (0,97 - 2,83)
Zerebrovaskuläre Erkrankungen ² (ICD-10: I60-I69)	1,80 (1,07 - 3,04)	1,77 (1,04 - 3,01)	1,58 (0,93 - 2,68)
Augen- und Ohrenerkrankungen ² (ICD-10: H00-H95)	1,69 (0,98 - 2,91)	1,55 (0,90 - 2,69)	1,66 (0,95 - 2,90)
Neubildungen ² (ICD-10: C00-D48)	1,73 (0,87 - 3,43)	2,03 (1,01 - 4,10)	2,83 (1,37 - 5,88)

¹ Referenzgruppe: *Personen, die keinen Schlaganfall als Vorerkrankung angaben*

² Referenzgruppen: *Personen, die keine Diagnose innerhalb der jeweiligen diagnostischen Gruppe aufwiesen*

³ Adjustierung für: *Geschlecht, Alter, Bildung (dreistufig gegliedert nach Schulabschluss)*

⁴ Adjustierung für: *Geschlecht, Alter, Bildung (dreistufig gegliedert nach Schulabschluss), kognitive Leistung (SKT-Gesamtscore)*

Unter den selbstberichteten Vorerkrankungen zeigte sich einzig für die Angabe eines Schlaganfalls eine signifikante Risikoerhöhung ($HR_{\text{univariat}} = 1,73$). Die Signifikanz verlor sich allerdings nach der Adjustierung für konfundierende Variablen in Modell 1 und 2.

Als weitere mögliche Risikofaktoren erwiesen sich mehrere Diagnosen zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus. In Tabelle 10 wird stets das relative Risiko im Vergleich zu denjenigen Probanden angegeben, die keine Diagnose innerhalb der jeweiligen diagnostischen Gruppe aufwiesen. Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten, psychische Störungen und zerebrovaskuläre Erkrankungen erwiesen sich in univariater Analyse sowie nach der Adjustierung für Alter, Geschlecht und Bildung (Modell 1) als signifikant risikoerhöhend. Nahm man den SKT-Gesamtscore als Kovariate mit hinzu, um für die kognitive Leistung zu adjustieren (Modell 2), verschwanden die Signifikanzen, wenn auch für psychische Störungen (KI: 0,97 - 2,83) und zerebrovaskuläre Erkrankungen (KI: 0,93 - 2,68) nur knapp. Dennoch blieb der Trend der Risikoerhöhung bestehen.

Personen, bei denen Augen- oder Ohrenerkrankungen diagnostiziert worden waren, zeigten in allen drei Berechnungen ein erhöhtes relatives Risiko, das sich stets an der Grenze zur Signifikanz bewegte.

Die deutlichste Risikoerhöhung ergab sich in der vorliegenden Stichprobe für Diagnosen aus dem Bereich der Neubildungen. Zwischen diesen und der Progression zur Demenz zeigten sich erst nach der Adjustierung in den Modellen 1 und 2 signifikante Zusammenhänge. Für die Adjustierung in Modell 2 ergab sich dabei das größte relative Risiko (HR = 2,83).

Schloss man alle in Tabelle 10 aufgeführten Variablen zusammen mit den konfundierenden Variablen des Modells 2 in eine gemeinsame schrittweise Regressionsanalyse nach Cox ein, um ein finales Modell zu erhalten, qualifizierten sich ausschließlich die Entlassdiagnosen „Neubildungen“ (HR = 3,08; KI: 1,47 - 6,43) und „Psychische Störungen“ (HR = 1,78; KI: 1,04 - 3,07) als unabhängige Risikofaktoren.

3.4 Prädiktoren der Progression zur Demenz

In den folgenden Analysen wurde überprüft, ob die vermeintlichen Prädiktoren tatsächlich mit der Demenzentwicklung assoziiert waren. Dazu wurden die durchschnittlich von den Non-Progressors erreichten Punktzahlen in den neuropsychologischen Tests mit denen der Progressors verglichen. Mit dem Sterbetafelschätzer nach Kaplan-Meier wurde der Zusammenhang zwischen initialen Testscores und der Demenzwahrscheinlichkeit dargestellt. Darüber hinaus wurde mit der Regressionsanalyse nach Cox berechnet, ob schlechte Testleistungen mit einem gesteigerten Progressionsrisiko assoziiert waren. Gewichtete Hazard Ratios gestatteten schließlich einen Vergleich der einzelnen neuropsychologischen Tests hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft.

In einer schrittweisen Regressionsanalyse nach Cox wurde eine Kombination der Prädiktoren ermittelt, die den Demenzeintritt am besten vorhersagen konnte. Jedem Probanden wurde anhand dieses Modells ein bestimmter Risikoscore zugeteilt. Mittels dieses Scores wurde die Stichprobe in Quintile aufgeteilt, die anschließend hinsichtlich der Anzahl der eingetretenen Demenzen, der jährlichen Demenz-Inzidenzrate und des relativen Progressionsrisikos miteinander verglichen wurden.

3.4.1 Gruppenvergleich Progressors vs. Non-Progressors (Testleistungen)

Tabelle 11: Leistungen in den neuropsychologischen Tests

Variable	Non-Progressors	Progressors	Signifikanz
SKT ¹ -Gesamtscore, Ø ± SD	4,7 ± 3,4	7,9 ± 3,8	t = 5,23 p < 0,01
SKT ¹ -Gedächtnisscore, Ø ± SD	1,5 ± 1,4	2,9 ± 1,9	t = 4,64 p < 0,01
SKT ¹ -Aufmerksamkeitsscore, Ø ± SD	3,2 ± 3,0	5,0 ± 3,3	t = 3,41 p < 0,01
Mini-Mental-Status-Test ² , Ø ± SD	25,6 ± 2,5	24,2 ± 2,6	t = -3,29 p < 0,01
Wortflüssigkeitstest ³ , Ø ± SD	14,6 ± 4,5	12,6 ± 4,3	t = -2,68 p < 0,01
Uhren-Test ⁴ , Ø ± SD	7,1 ± 3,0	6,7 ± 2,9	t = -0,72 p = 0,47

¹ Syndrom-Kurztest nach Erzigkeit (2001)

² nach Folstein et al. (1975)

³ aus CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease), dt. Fassung (1997)

⁴ nach Manos und Wu (1994)

In beinahe allen eingesetzten neuropsychologischen Tests schnitten die Progressors schlechter ab als die Non-Progressors (Tabelle 11). Signifikante Unterschiede ergaben sich für den SKT-Gesamtscore, den SKT-Gedächtnisscore und den SKT-Aufmerksamkeitsscore sowie für die Punktzahl im MMST und im Wortflüssigkeitstest (p jeweils < 0,01). Für die Leistung im Uhrentest konnte hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (p = 0,47).

3.4.2 Testleistungen und Demenzwahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier-Schätzer)

Um den Einfluss der initialen Testleistungen auf die Wahrscheinlichkeit einer Demenz im Untersuchungsverlauf zu illustrieren, wurden Analysen mit dem Sterbetafelschätzer nach Kaplan-Meier durchgeführt.

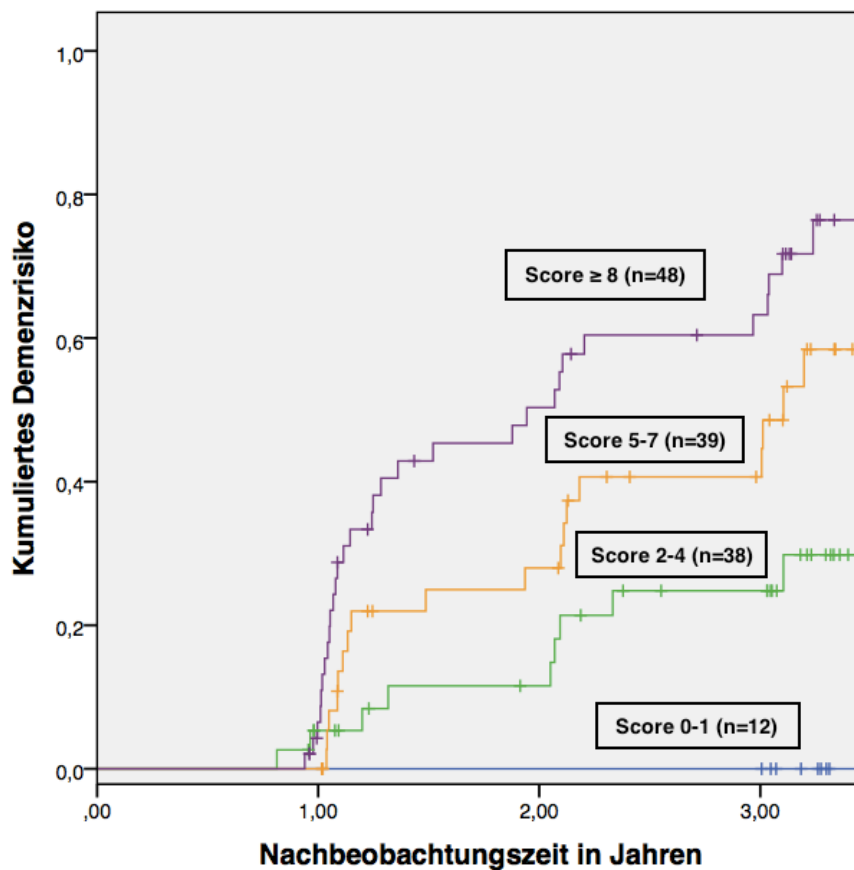


Abb. 3: Progression zur Demenz in Abhängigkeit vom initialen SKT-Gesamtscore (Kaplan-Meier-Schätzer)

Je schlechter das Ergebnis im SKT ausfiel, desto höher war das geschätzte kumulierte Demenzrisiko der jeweiligen Patientengruppe (Abb. 3). Unter den 12 Teilnehmern mit sehr guten Resultaten im SKT (0-1 Punkte) wurde innerhalb des Nachuntersuchungszeitraums kein einziger Demenzfall beobachtet. Für die Probanden mit etwas schwächerer Testleistung belief sich das Risiko bis zum Ende der Studie dement zu werden auf etwa 30% (Score 2-4) beziehungsweise fast 60% (Score 5-7). Die Progressionswahrscheinlichkeit der Testschlechtesten (Score ≥ 8) wurde auf fast 80% geschätzt.

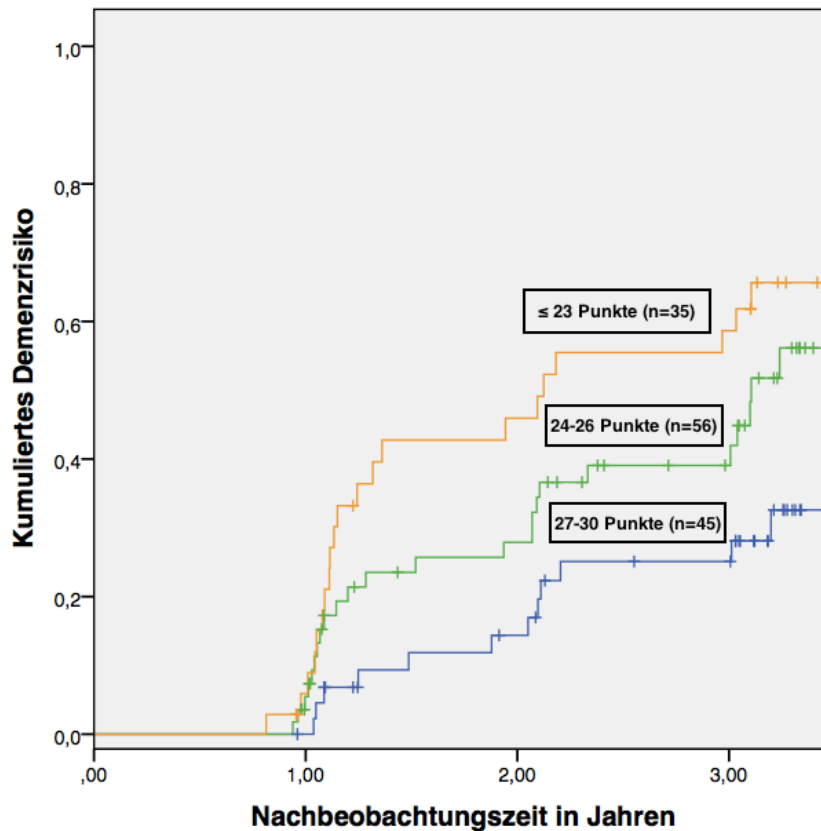


Abb. 4: Progression zur Demenz in Abhängigkeit vom initialen MMST-Punktwert (Kaplan-Meier-Schätzer)

Auch für den Mini-Mental-Status-Test ergaben sich je nach Testleistung unterschiedliche kumulierte Progressionsrisiken (Abb. 4). Für die Probanden, die 23 oder weniger Punkte erreichten, wurde die Wahrscheinlichkeit einer Demenzdiagnose im ersten Follow-up auf circa 40%, das Risiko im gesamten Untersuchungsverlauf dement zu werden auf etwa 60% geschätzt. Auch die Teilnehmer mit grenzwertiger Testleistung (24-26 Punkte) hatten mit einer Wahrscheinlichkeit von fast 60% bis zum Ende der Beobachtungszeit eine Demenz entwickelt. Bei Personen mit guter Testleistung (27-30 Punkte) belief sich das geschätzte kumulierte Demenzrisiko auf etwa 30%.

3.4.3 Testleistungen und relatives Demenzrisiko

Um den Zusammenhang zwischen der Leistung in den neuropsychologischen Test und dem Progressionsrisiko darzustellen, wurden die kognitiven Variablen jeweils in Regressionsanalysen nach Cox eingeschlossen und für das Geschlecht, das Alter und die Bildung adjustiert (Tabelle 12).

Tabelle 12: Beziehung zwischen Testleistung und Demenzrisiko

Variable ¹	Mittelwert	Standard- abweichung	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
SKT-Gesamt ²	6,1	3,9	1,20 (1,12 - 1,28)	< 0,01
SKT-Gedächtnis ²	2,1	1,8	1,46 (1,26 - 1,69)	< 0,01
SKT-Aufmerksamkeit ²	4	3,3	1,16 (1,07 - 1,25)	< 0,01
Mini-Mental-Status-Test ³	25	2,6	1,19 (1,08 - 1,31)	< 0,01
Wortflüssigkeitstest ³	13,7	4,5	1,14 (1,07 - 1,21)	< 0,01
Uhren-Test ³	6,9	3	1,04 (0,95 - 1,14)	0,39

¹ alle Variablen adjustiert für Geschlecht, Alter und Bildung (dreistufig gegliedert nach Schulabschluss)

² Hazard Ratios geben Risikoerhöhungen pro mehr erreichtem Punkt an

³ Hazard Ratios geben Risikoerhöhungen pro weniger erreichtem Punkt an

Die neuropsychologischen Tests der Baseline-Untersuchung stellten sich größtenteils als starke Prädiktoren für ein Fortschreiten zur Demenz heraus. Pro Punkt mehr im SKT-Gesamtscore ergab sich ein um 20% erhöhtes Risiko während des Follow-ups eine Demenz zu entwickeln. Eine Erhöhung des SKT-Gedächtnisscores um einen Punkt bewirkte ein um 46%, eine Erhöhung des SKT-Aufmerksamkeitsscores um einen Punkt ein um 16% erhöhtes relatives Risiko. Im Gegensatz zum SKT zeigen hohe Werte im Mini-Mental-Status-Test und im Wortflüssigkeitstest gute kognitive Leistungen an. Wurde in diesen Tests jeweils ein Punkt weniger erzielt, resultierten Risikoerhöhungen von 19% und 14%. Allein der Uhren-Test vermochte eine zukünftige Progression zur Demenz nicht gut vorherzusagen ($p = 0,39$).

3.4.4 Vergleich der neuropsychologischen Tests

Um die neuropsychologischen Tests untereinander vergleichbar zu machen, wurden gewichtete Hazard Ratios berechnet. Für einen Vergleich ist eine Gewichtung deshalb unerlässlich, da die Testscores unterschiedlich skaliert sind und somit auch die Mittelwerte und Standardabweichungen stark voneinander abweichen. Die hier angegebene Hazard Ratio entspricht dem relativen Risiko einer Demenzentwicklung im Untersuchungsverlauf bei der Verschlechterung der initialen Testleistung um eine Standardabweichung (Tabelle 13).

Ein um eine Standardabweichung verminderter SKT-Gesamtscore verdoppelte das relative Risiko eines Demenzeintritts (HR = 2,01). Schnitten die Probanden in den anderen Tests um eine Standardabweichung schlechter ab, ergaben sich geringere Risikoerhöhungen. Sie betragen 89% für den SKT-Gedächtnistest, 71% für den Wortflüssigkeitstest, 63% für den SKT-Aufmerksamkeitstest und 54% für den Mini-Mental-Status-Test. Die Vorhersagekraft des Uhrentests verfehlte hingegen die Signifikanz (KI: 0,93 - 1,52).

Tabelle 13: Vergleich der neuropsychologischen Tests

Test	gewichtete Hazard Ratio (95% KI)
SKT-Gesamt ¹	2,01 (1,56 - 2,58)
SKT-Gedächtnis ¹	1,89 (1,48 - 2,41)
SKT-Aufmerksamkeit ¹	1,63 (1,27 - 2,09)
Mini-Mental-Status-Test ²	1,54 (1,21 - 1,95)
Wortflüssigkeitstest ²	1,71 (1,29 - 2,26)
Uhren-Test ²	1,19 (0,93 - 1,52)

¹ Hazard Ratio angegeben für die Erhöhung des Punktwerts um eine Standardabweichung

² Hazard Ratio angegeben für die Verminderung des Punktwerts um eine Standardabweichung

3.4.5 Beste Vorhersage der Demenz

3.4.5.1 Finales Vorhersagemodell

Um ein Modell für die möglichst genaue Vorhersage der zukünftigen Progression zur Demenz zu entwickeln, wurden alle neuropsychologischen Testscores und die Variable „Alter“ in eine gemeinsame schrittweise Regressionsanalyse nach Cox eingeschlossen. Statt des SKT-Gesamtscores wurden dabei der SKT-Gedächtnisscore und der SKT-Aufmerksamkeitsscore berücksichtigt. Diese beiden qualifizierten sich als die einzigen signifikanten Prädiktoren der Demenz für das finale Vorhersagemodell. Auch das Alter konnte die Vorhersage nicht weiter verbessern und wurde dementsprechend nicht in das Modell mit aufgenommen.

3.4.5.2 Zusammenhang zwischen Vorhersagescore und Progression zur Demenz

Anhand der im finalen Vorhersagemodell berechneten Koeffizienten b war es nun möglich, jedem Probanden einen Score zuzuteilen, der die Wahrscheinlichkeit einer Progression zur Demenz quantifizierte. Der Risikoscore wurde gemäß folgender Formel bestimmt:

$$\text{Risikoscore} = e^{(0,323 \cdot \text{Gedächtnisscore} + 0,140 \cdot \text{Aufmerksamkeitsscore})}$$

Zu dem berechneten Wert leistete der SKT-Gedächtnisscore ($b_1 = 0,323$) einen größeren Beitrag als der SKT-Aufmerksamkeitsscore ($b_2 = 0,140$). Das bedeutet, dass das Resultat im SKT-Gedächtnisscore einen größeren Einfluss auf den Risikoscore des jeweiligen Probanden hatte.

Um seine Vorhersagekraft zu illustrieren, wurde die Stichprobe anhand des Risikoscores in Quintile eingeteilt (Tabelle 14). Daraufhin wurde geprüft, wie stark sich diese Gruppen hinsichtlich des relativen Risikos einer Progression voneinander unterschieden.

Tabelle 14: Inzidenz und relatives Risiko nach Quintilen des Demenz-Risikoscores

Risikoscore ¹	Anzahl der Neuerkrankungen	Jährliche Demenz-Inzidenzrate	Hazard Ratio (95% KI)
1. Quintil (n = 27)	1	1,26 %	1,00 (Referenz)
2. Quintil (n = 29)	11	13,1 %	13,10 (1,68 - 102,41)
3. Quintil (n = 26)	12	17,38 %	19,84 (2,55 - 154,31)
4. Quintil (n = 26)	13	17,89 %	19,78 (2,58 - 151,51)
5. Quintil (n = 28)	22	28,57 %	49,19 (6,54 - 369,90)

¹ Fehlende Daten für 2 von 138 Fällen, davon einer mit Demenz im Untersuchungsverlauf

Innerhalb des ersten Quintils, das die Teilnehmer mit den niedrigsten Risikowerten versammelt, fand sich die geringste Anzahl an Neuerkrankungen (1) sowie die kleinste jährliche Inzidenzrate der Demenz (1,26%). Probanden, die dem zweiten Quintil zugeordnet wurden, zeigten im Vergleich zum ersten Quintil ein circa 13-fach erhöhtes Risiko im Verlauf der Studie an einer Demenz zu erkranken. Für das dritte und vierte Quintil ergaben sich jeweils etwa 20-fach erhöhte Risikowerte. Innerhalb des fünften Quintils durchliefen knapp 80% der Teilnehmer eine Progression, die jährliche Inzidenzrate lag bei fast 30%. Mit einem beinahe 50-fach erhöhtem Demenzrisiko stellten diese Probanden die gefährdetste Gruppe dar.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollte erschlossen werden, ob das Auftreten bestimmter Faktoren bei Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung mit einem erhöhten Risiko für die Progression zur Demenz einhergeht. Dabei wurden sowohl modifizierbare als auch nicht-modifizierbare Risikofaktoren in der Analyse berücksichtigt.

Des Weiteren wurde geprüft, ob mittels verschiedener neuropsychologischer Tests eine zukünftige Demenzentwicklung vorhergesagt werden kann und ob anhand der Testergebnisse eine Graduierung des Demenzrisikos gelingt.

4.1 Risikofaktoren für die Progression zur Demenz

Bis heute ist nicht klar, ob bei Personen aus der Hochrisikogruppe MCI überhaupt noch spezifische Risikofaktoren für die Demenz existieren. Möglicherweise ist der pathologische Prozess im Gehirn zu diesem Zeitpunkt bereits so weit fortgeschritten, dass einzelne Faktoren für den Verlauf der Erkrankung schon gar keine Rolle mehr spielen.

4.1.1 Nicht-modifizierbare Risikofaktoren

Zwischen den beiden Gruppen der Progressors und der Non-Progressors konnten hinsichtlich soziodemographischer Faktoren keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Auch in der univariaten Regressionsanalyse nach Cox fanden sich unter den soziodemographischen Variablen keine signifikanten Risikofaktoren für eine Progression zur Demenz.

Wie in anderen Studien hatten das Geschlecht und die Schulbildung keinen Einfluss auf das Demenzrisiko (Amieva et al., 2004; Solfrizzi et al., 2004; Fleisher et al., 2007). Üblicherweise wird berichtet, dass bei kognitiv Unbeeinträchtigten ein inverser Zusammenhang zwischen der Höhe des Bildungsstands und dem Risiko einer Demenzentwicklung besteht (Qiu et al., 2001; Karp et al., 2004). Aber auch in einzelnen Studien an Personen mit MCI wurde beschrieben, dass ein niedriger Schulabschluss die Progression zur Demenz begünstigt (Artero et al., 2008; Olazaran et al., 2011). Möglicherweise war die vorliegende Stichprobe hinsichtlich des Bildungsstands nicht ausgeglichen genug (67,4% kein Abschluss oder Hauptschulabschluss) oder insgesamt zu klein, um signifikante Zusammenhänge herzustellen.

Das Alter ist der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung von Demenzen (Weyerer & Bickel, 2007). Unklar ist, ob ein hohes Alter auch bei kognitiv leicht Beeinträchtigten eine Progression zur Demenz begünstigt. In der vorliegenden Arbeit war die Gruppe derjenigen, die einen Übergang zur Demenz durchliefen, durchschnittlich nicht wesentlich älter als ihre Vergleichsgruppe. Für jedes Jahr, das die Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung älter waren, ergab sich jedoch eine Risikoerhöhung von 4% (KI: 0,99 - 1,09) im Verlauf der Studie dement zu werden. Das enge 95%-Konfidenzintervall und seine nahe an der Signifikanz liegende untere Grenze sprechen dafür, dass der beobachtete Zusammenhang nicht zufällig auftrat, sondern die vorliegende Stichprobe nur zu klein war, um eine statistisch signifikante Risikoerhöhung bei höherem Alter nachzuweisen. Eine weitere mögliche Ursache für den fehlenden signifikanten Zusammenhang ist die Tatsache, dass nur Personen bis zu 85 Jahren in die Auswertung einbezogen wurden. Unter dem Einschluss höherer Lebensalter wäre eine Signifikanz eventuell erreichbar gewesen. Zwar wurde auch schon vermutet, dass das Alter keinen Effekt auf eine Progression haben könnte (Fleisher et al., 2007), die meisten Autoren gehen jedoch davon aus, dass fortgeschrittenes Alter bei MCI-Patienten den weiteren Verlust kognitiver Fähigkeiten beschleunigt und den Übergang zur Demenz begünstigt (Meguro et al., 2007; Artero et al., 2008; Devine et al., 2013; Prins et al., 2013).

Für Probanden, bei denen nach eigenen Angaben ein Elternteil dement oder verwirrt gewesen war, konnte kein erhöhtes Risiko einer Progression festgestellt werden. Auch wenn für Personen mit spezifischen Mutationen wie dem ApoE4-Allel in der Literatur ein erhöhtes genetisches Risiko für die Progression von MCI zur Demenz beschrieben wurde (Elias-Sonnenschein et al., 2011), ist davon auszugehen, dass die familiäre Belastung in der vorliegenden Stichprobe nicht Ausdruck einer vererbaren genetischen Disposition ist, sondern wahrscheinlich eine Funktion des Alters darstellt. Das heißt, je höher das von der Mutter oder dem Vater des Patienten erreichte Lebensalter war, desto wahrscheinlicher trat bei ihnen auch eine Demenz auf. Deshalb konnte wie erwartet kein Zusammenhang zwischen der familiären Vorbelastung und dem Progressionsrisiko festgestellt werden.

Auch der Punktwert im Barthel-Index stand in keiner Beziehung zur Demenzentwicklung. Körperliche Beeinträchtigungen und damit verbundene Einschränkungen der grundlegenden Alltagsfunktionen scheinen also in der vorliegenden Stichprobe keine Rolle bei der Progression zur Demenz zu spielen, allerdings muss bedacht werden, dass Pflegebedürftige nicht in die Studie mit aufgenommen wurden und deswegen die Unterschiede im Barthel-Index insgesamt nicht allzu groß ausfielen. Bisher wurde eine Risikoerhöhung nur bei Schwierigkeiten in den instrumentellen

Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL), also Beeinträchtigungen höherer Alltagsfunktionen wie Einkaufen oder das Abwickeln von Geldgeschäften, berichtet (Peres et al., 2006; Artero et al., 2008).

4.1.2 Modifizierbare Risikofaktoren

Für die gegenwärtige Forschung sind vor allem Faktoren interessant, durch deren Modifikation eine Verminderung des Progressionsrisikos erzielt werden könnte. Dies könnte zum Beispiel durch die Prävention oder die Behandlung solcher Krankheiten gelingen, die einen raschen Übergang zur Demenz begünstigen. Auch eine Änderung des Lebensstils, wie zum Beispiel im Tabak- oder Alkoholkonsum, stellt eventuell eine Möglichkeit dar, die Progressionswahrscheinlichkeit zu senken.

In der Gruppe der dement Gewordenen berichteten die Probanden signifikant häufiger davon, in der Vergangenheit einen Schlaganfall erlitten zu haben. Außerdem fanden sich unter ihnen signifikant mehr Personen, bei denen zum Zeitpunkt des Indexaufenthalts im Krankenhaus eine zerebrovaskuläre Erkrankung diagnostiziert worden war, als in der Vergleichsgruppe. In der univariaten Regressionsanalyse nach Cox ergaben sich Risikoerhöhungen von 73% (KI: 1,03 - 2,91) für den Fall, dass der Patient selbst von einem Schlaganfall berichtete und von 80% (KI: 1,07 - 3,04) für den Fall, dass bei ihm bei der Entlassung aus dem Krankenhaus eine zerebrovaskuläre Erkrankung (I60-I69) dokumentiert worden war. Allerdings verloren sich die Signifikanzen nach der Adjustierung für konfundierende Variablen und beide Variablen waren nicht im finalen Modell enthalten. Dennoch blieb zumindest der Trend einer Risikoerhöhung bestehen, der aufgrund der kleinen Teilnehmeranzahl der Studie nicht vernachlässigt werden sollte. In der Literatur wird der Einfluss zerebrovaskulärer Erkrankungen intensiv diskutiert.

Es gibt Hinweise darauf, dass das Auftreten eines Schlaganfalls einen Risikofaktor für eine Progression darstellen könnte (Gamaldo et al., 2006). In einer weiteren Studie wurde eine Risikoerhöhung ausschließlich bei Männern beobachtet (Artero et al., 2008). Andere Autoren konnten dagegen gar keinen Zusammenhang feststellen (DeCarli et al., 2004; Ravaglia et al., 2006).

Selbstberichtete vaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes, Hypertonie oder Hypercholesterinämie hatten in der vorliegenden Stichprobe keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Demenzentwicklung. In der Literatur wurde mehrfach beschrieben, dass vaskuläre Risikofaktoren die Progression von MCI zur Demenz begünstigen, jedoch sind die Ergebnisse inkonsistent. Während manche Autoren von Risikoerhöhungen bei Patienten mit Diabetes mellitus, Hypertonie oder Hyperlipidämie berichten (Xu et al., 2010; Li et al., 2011; Li et al., 2012), konnte in anderen Studien keine Assoziation zwischen diesen Faktoren und der Progression zur Demenz gefunden werden (Solfrizzi et al., 2004; Meguro et al., 2007; Bombois et al., 2008; Prins et al., 2013). In einer Studie wurde beobachtet, dass MCI-Patienten mit einem metabolischen Syndrom ein erhöhtes Demenzrisiko aufweisen (Solfrizzi et al., 2011). Das in einer Arbeit als Risikofaktor identifizierte Vorhofflimmern (Ravaglia et al., 2006), erhöhte in einer anderen Untersuchung das Risiko einer Demenz nicht (Meguro et al., 2007).

Unklar bleibt, ob durch die Behandlung vaskulärer Risikofaktoren das Progressionsrisiko gesenkt werden könnte. Li et al. beobachteten, dass Patienten mit Hypertonie, Diabetes, zerebrovaskulären Erkrankungen oder Hypercholesterinämie nicht nur ein erhöhtes Demenzrisiko aufwiesen, sondern auch von der Behandlung dieser Faktoren profitierten (Li et al., 2011). In anderen Studien wiederum konnte der präventive Effekt einer Medikation mit Antihypertensiva, Antidiabetika oder Statinen nicht nachgewiesen werden (Bettermann et al., 2012; Li et al., 2012).

Im Gegensatz zu der selbstberichteten Vorerkrankung Diabetes, für die kein Einfluss auf die Progressionswahrscheinlichkeit nachgewiesen werden konnte, waren Entlassdiagnosen nach stationärer Behandlung im Bereich der endokrinen, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten (E00-E90) nicht nur häufiger unter den Progressors vertreten, sondern auch mit einer Risikoerhöhung in der univariaten Regressionsanalyse verbunden (HR = 1,76; KI: 1,04 - 3,00). Allerdings verlor sich der signifikante Effekt nach der Adjustierung für konfundierende Variablen, außerdem wurde die Variable nicht in das finale Modell mit aufgenommen. Es bleibt offen, ob der aufgetretene Trend größtenteils auf die zu dieser Gruppe gehörige Diagnose Diabetes mellitus zurückzuführen ist.

Andere Erkrankungen aus diesem Bereich, die bisher mit kognitiven Einbußen in Zusammenhang gebracht wurden und somit auch eine Rolle als Risikofaktoren für die Progression spielen könnten, sind zum Beispiel Testosteronmangel bei älteren Männern (Warren et al., 2008), Schilddrüsenerkrankungen (Hogervorst et al., 2008), Vitamin-B12- (Clarke et al., 2007; Troen et al.,

2008) oder Vitamin-D-Mangel (Annweiler et al., 2010). Ob endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten tatsächlich einen Einfluss auf das Progressionsrisiko haben, kann anhand der vorliegenden Ergebnisse nur schwer beurteilt werden.

Auch für Augen- und Ohrenerkrankungen (H00-H95) ergab sich nur der Trend einer Risikoerhöhung. Zwar waren sie bei den Progressors signifikant häufiger diagnostiziert worden, jedoch scheiterten sie bei der Regressionsanalyse nach Cox in allen Modellen knapp an der Signifikanzgrenze. Auch wenn Patienten mit schweren sensorischen Defiziten nicht in die Studie mit aufgenommen wurden, könnten trotzdem leichtere sensorische Defizite, die unter anderem als Folge von Augen- oder Ohrenerkrankungen auftreten, diesen Trend hervorgerufen haben. Möglicherweise beschleunigt sich durch diese Krankheiten der kognitive Verfall, wenn sich Personen durch ihre sensorische Beeinträchtigung zurückziehen und weniger rege am alltäglichen Leben teilnehmen. Mehrere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Defiziten in den Bereichen Hören und Sehen und dem Nachlassen kognitiver Fähigkeiten feststellen (Uhlmann et al., 1986; Peters et al., 1988; Lin et al., 2004), sodass Erkrankungen der Augen und Ohren auch als Risikofaktoren für eine Progression von MCI zur Demenz in Frage kommen könnten.

Krankheiten des Nervensystems (G00-G99) fanden sich signifikant häufiger unter denjenigen, die im Untersuchungsverlauf dement wurden ($p = 0,03$). Berücksichtigte man allerdings die unterschiedliche Nachbeobachtungszeit der Probanden durch die Verwendung einer univariaten Cox-Regression, konnte diese Diagnosegruppe nicht als Risikofaktor bestätigt werden (KI: 0,85 - 2,39). Es ist bekannt, dass einige neurologische Erkrankungen mit Demenz assoziiert sind. Zum Beispiel weisen Parkinson-Patienten verglichen mit gesunden Gleichaltrigen ein fünf- bis sechsfach erhöhtes Demenzrisiko auf (Aarsland et al., 2001; Hobson & Meara, 2004). Außerdem wurde berichtet, dass eine MCI-Diagnose innerhalb des ersten Jahres der Parkinsonerkrankung das Risiko einer früh auftretenden Demenz stark erhöht (Pedersen et al., 2013). Darüber hinaus sind auch Krankheiten wie Chorea Huntington und Multiple Sklerose mit kognitiven Einbußen vergesellschaftet (Tost et al., 2004; Chiaravalloti & DeLuca, 2008).

Doch selbst wenn diese neurodegenerativen Störungen in der vorliegenden Population tatsächlich einen Einfluss auf das Demenzrisiko gehabt hätten, wäre die Assoziation wohl nicht präzise genug darstellbar, da sich in der Diagnosegruppe G00-G99 sehr viele andere Erkrankungen des Nervensystems befinden. Vermutlich kann deswegen die Diagnosegruppe in ihrer Gesamtheit keinen eigenständigen Risikofaktor für die Progression darstellen.

In der Vergangenheit wurde vermutet, dass die Unterdrückung inflammatorischer Prozesse im Rahmen der medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis vor einer Demenzentwicklung schützen könnte (McGeer et al., 1996). Daher kam auch in der vorliegenden Studie die Rheumaerkrankung als protektiver Faktor einer Progression von MCI zur Demenz in Frage. In der Stichprobe konnte allerdings kein vermindertes Risiko festgestellt werden. Zuletzt wurde aufgezeigt, dass rheumatoide Arthritiden im mittleren Alter sogar ein erhöhtes Risiko für spätere kognitive Beeinträchtigungen zur Folge haben (Wallin et al., 2012). Eine weitere Studie konnte keinen Nutzen einer antirheumatischen Therapie mit Naproxen oder Celecoxib bei kognitiv unbeeinträchtigten Patienten mit Fällen von Alzheimererkrankungen in der Familienanamnese feststellen (ADAPT Research Group, 2013). Zudem konnten mit antiinflammatorischen Substanzen in der Therapie bereits manifester Alzheimererkrankungen keine Erfolge erzielt werden (Jaturapatporn et al., 2012).

Psychische Störungen (F00-F99) wurden signifikant häufiger bei den Probanden diagnostiziert, die später eine Demenz entwickelten ($p < 0,01$). In der univariaten Regressionsanalyse nach Cox ergab sich ein verdoppeltes Progressionsrisiko ($HR = 2,06$), wenn bei einem Patienten eine oder mehrere psychische Störungen diagnostiziert worden waren. Auch nach der Adjustierung für das Geschlecht, das Alter und die Bildung blieb eine signifikante Risikoerhöhung bestehen ($KI: 1,30 - 3,64$). Erst wenn zusätzlich für die kognitive Leistung adjustiert wurde, war das relative Risiko zwar weiterhin erhöht, jedoch lag das Ergebnis knapp unter der Signifikanzgrenze ($KI: 0,97 - 2,83$). Allerdings qualifizierten sich die F-Diagnosen in der schrittweisen Regressionsanalyse nach Cox neben den Entlassdiagnosen aus dem Bereich der Neubildungen (C00-D48) als einzige unabhängige Risikofaktoren einer Progression.

Die in der Literatur am ausführlichsten als Risikofaktor diskutierte psychiatrische Erkrankung ist die Depression. Meist wird davon ausgegangen, dass eine Depression mit einem erhöhten Risiko einer Progression bei MCI-Patienten einhergeht (Modrego & Ferrandez, 2004; Gabryelewicz et al., 2007; Richard et al., 2013). Andere Autoren berichteten jedoch einen Zusammenhang zwischen Depression und Progression nur bei Frauen (Artero et al., 2008), wieder andere konnten gar keinen Zusammenhang feststellen (Rozzini et al., 2005; Panza et al., 2008). Ein direkter Vergleich dieser Studien gestaltet sich allerdings schwierig, da nicht immer die gleichen Untersuchungsinstrumente und häufig unterschiedliche cut-offs für eine gesteigerte Depressivität verwendet wurden. In der vorliegenden Stichprobe konnte kein Zusammenhang zwischen der selbstberichteten Vorerkrankung Depression und einem erhöhtem Progressionsrisiko festgestellt werden.

Ob der risikoerhöhende Einfluss der Diagnosegruppe „Psychische Störungen“ zu einem Teil auf die Diagnose Depression zurückzuführen ist, lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht aufklären, muss jedoch in Betracht gezogen werden.

Weitere psychiatrische Auffälligkeiten, die bisher mit einer gesteigerten Progression von MCI zur Demenz in Verbindung gebracht wurden, sind Symptome der Ängstlichkeit (Palmer et al., 2007) und Apathie (Teng et al., 2007; Palmer et al., 2010; Richard et al., 2012). In zwei weiteren Studien wurde berichtet, dass neuropsychiatrische Symptome allgemein das Progressionsrisiko erhöhen (Peters et al., 2013; Rosenberg et al., 2013). Ob sich solche Symptome in der vorliegenden Stichprobe auch in ärztlichen Diagnosen psychischer Erkrankungen niederschlugen und somit eine Rolle als Risikofaktor für die Progression spielten, muss allerdings offen bleiben.

Diagnosen aus dem Bereich der Neubildungen (C00-D48) waren zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus bei den dement Gewordenen in etwa gleich häufig wie bei den Probanden, die im Untersuchungsverlauf keine Demenz entwickelten. Auch in der univariaten Regressionsanalyse konnte keine signifikante Risikoerhöhung für die Neubildungen beobachtet werden. Erst wenn man für das Geschlecht, das Alter und die Bildung adjustierte, stellte sich die Diagnosegruppe als signifikanter Risikofaktor einer Demenz heraus (HR = 2,03; KI: 1,01 - 4,10). Adjustierte man zusätzlich für die kognitive Leistung, erhielt man ein beinahe verdreifachtes Risiko (HR = 2,83; KI: 1,37 - 5,88). Zusammen mit den psychischen Störungen (F00-F99) qualifizierten sich die Neubildungen in der schrittweisen Regressionsanalyse nach Cox als unabhängige Risikofaktoren einer Progression.

Diese Ergebnisse müssen mit Vorsicht interpretiert werden. Zur Assoziation zwischen Neubildungen und Demenz wurden bisher lediglich Studien veröffentlicht, bei denen sich die Ausgangspopulation nicht im Hochrisikostadium MCI befand.

In der Literatur finden sich beinahe ausschließlich Hinweise darauf, dass Krebserkrankungen, die einen großen Anteil in der Diagnosegruppe Neubildungen einnehmen, mit der Demenz invers assoziiert sind. In einer Studie wird davon berichtet, dass Krebserkrankungen in der Krankheitsgeschichte älterer Personen weißer Hautfarbe mit einem reduzierten Risiko für die Alzheimer-Demenz assoziiert sind. Für die vaskuläre Demenz konnte hingegen keine Risikoreduktion festgestellt werden (Roe et al., 2010). In anderen Studien wurde der Trend beschrieben, dass Krebserkrankungen allgemein einen inversen Zusammenhang zur Alzheimer-Demenz aufweisen (Roe et al., 2005; Realmuto et al., 2012). Auch von einer signifikanten Reduktion des Alzheimerrisikos um 35% wurde bereits berichtet (Musicco et al., 2013).

Neben bestimmten Krankheiten könnte auch der Lebensstil Einfluss auf die Progression der leichten kognitiven Beeinträchtigung haben. Faktoren, die mit einem erhöhten Demenzrisiko einhergehen könnten, sind zum Beispiel der Tabak- und der Alkoholkonsum. Änderungen im Genussmittelgebrauch könnten somit eine therapeutische Strategie darstellen, mit der die weitere Abnahme kognitiver Fähigkeiten verzögert oder aufgehalten werden könnte.

Inwiefern sich Rauchen bei kognitiv Unbeeinträchtigten auf die Entwicklung einer Demenz auswirkt, ist bis heute nicht abschließend geklärt. Während in der Vergangenheit in Metaanalysen von Fall-Kontroll-Studien festgestellt wurde, dass Personen, die jemals in ihrem Leben geraucht hatten, ein geringeres Risiko für die Alzheimer-Demenz aufwiesen (Graves et al., 1991; Lee, 1994), zeigen neuere Ergebnisse in eine andere Richtung. In einem Review mehrerer Kohortenstudien konnte bei Probanden, die jemals in ihrem Leben geraucht hatten, kein reduziertes Risiko für die Alzheimer-Krankheit festgestellt werden. Wurden die Studien zusammengefasst, die Auskunft über den momentanen Zigarettenkonsum der Probanden gaben, wurde bei aktuellen Rauchern sogar ein erhöhtes Risiko beobachtet (Almeida et al., 2002). In einer weiteren Metaanalyse prospektiver Studien konnte aufgezeigt werden, dass aktuelle Raucher verglichen mit Personen, die nie in ihrem Leben geraucht hatten, ein erhöhtes Risiko für Demenzen allgemein, die Alzheimererkrankung und die vaskuläre Demenz aufwiesen.

Darüber hinaus zeigten momentane und frühere Raucher größere jährliche Verschlechterungen im Mini-Mental-Status-Test als Nicht-Raucher (Anstey et al., 2007). Eine stärkere Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Rauchern wurde auch in anderen Studien beobachtet (Nooyens et al., 2008; Collins et al., 2009).

Bisher gibt es jedoch keine Hinweise darauf, dass Rauchen auch einen eigenständigen Risikofaktor für die Progression von MCI zur Demenz darstellt. In den bisher durchgeführten Studien konnte weder bei Personen, die jemals in ihrem Leben geraucht hatten (Solfrizzi et al., 2004; Ravaglia et al., 2006), noch bei aktuellen Rauchern (Li et al., 2011) ein signifikant erhöhtes Progressionsrisiko nachgewiesen werden. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und einer vermehrten Progression hergestellt werden.

Auch der Alkoholkonsum der Probanden hatte keinen Einfluss auf die Demenzentwicklung. Progressors und Non-Progressors unterschieden sich in ihren Trinkgewohnheiten nur unwesentlich voneinander. Täglicher Alkoholkonsum und Alkoholmissbrauch in der Vorgeschichte hatten genauso wie ein höherer Bier- oder ein höherer Alkoholkonsum insgesamt am letzten Werktag kein erhöhtes Demenzrisiko zur Folge.

Ergebnisse anderer Studien deuten darauf hin, dass Alkohol durchaus Auswirkungen auf die Progression von MCI zur Demenz haben könnte. Es wurde berichtet, dass Probanden, die komplett auf Alkohol verzichteten, eine signifikant höhere Progressionsrate aufwiesen als Personen, die gemäßigt Alkohol konsumierten. Starker Alkoholkonsum hatte jedoch keine Auswirkung auf das Demenzrisiko (Solfrizzi et al., 2007). In einer weiteren Studie wurde festgestellt, dass das Progressionsrisiko starker Trinker im Vergleich zu dem von Personen, die wenig oder gar keinen Alkohol konsumierten, signifikant erhöht ist. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass MCI-Patienten mit leichtem bis moderatem Alkoholkonsum im Untersuchungsverlauf weniger von ihren kognitiven Fähigkeiten einbüßten als Probanden, die vollkommen auf Alkohol verzichteten oder starke Trinker waren (Xu et al., 2009). Aufgrund dieser Erkenntnisse nimmt man an, dass sich der Einfluss von Alkohol auf die Progression zur Demenz als J-förmig darstellt. Dies bedeutet, dass aus moderatem Alkoholkonsum ein vermindertes, aus Alkoholabstinenz ein erhöhtes und aus starkem Alkoholkonsum ein stark erhöhtes Progressionsrisiko resultieren könnte. Möglicherweise schützt geringer Alkoholkonsum über eine Reduktion vaskulärer Risikofaktoren vor der Entwicklung einer Demenz (Ruitenbergh et al., 2002). Darüber hinaus wurde vermutet, dass sich bestimmte Inhaltsstoffe wie Flavonoide und andere Antioxidantien in Wein günstig auswirken könnten (Truelsen et al., 2002). Ob eine Veränderung bestehender Trinkgewohnheiten die Prognose bei MCI-Patienten verbessern kann, bleibt jedoch unklar.

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass bisher keine überzeugenden Risikofaktoren identifiziert werden konnten, deren Modifikation oder Prävention eine Progression zur Demenz verhindern kann.

In einem Artikel von Solomon et al. wird darauf eingegangen, warum sich die Durchführung von Studien bezüglich der Prävention von kognitiven Störungen allgemein und der Alzheimer-Krankheit im Besonderen schwierig gestaltet. Es ist zum Beispiel davon auszugehen, dass zwischen vermeintlichen Risikofaktoren und der Demenzentwicklung kein monokausaler Zusammenhang existiert, sondern viele verschiedene Faktoren zum Auftreten der Erkrankung führen können. Möglicherweise reicht es also nicht aus im Rahmen von Interventionsstudien nur einzelne Risikofaktoren zu betrachten (Solomon et al., 2014).

Damit ein Risikofaktor mit einer Krankheit in Verbindung gebracht werden kann, ist eine Exposition vor dem Beginn der Erkrankung notwendig (Solomon et al., 2014). Prinzipiell muss die Frage gestellt werden, ob eine Demenz wirklich erst ab höhergradigen kognitiven Einschränkungen beginnt oder auch leichtere kognitive Störungen schon Abbild des bereits ablaufenden identischen Krankheitsprozesses sind. Damit wäre fraglich, ob sich Risikofaktoren im Stadium MCI überhaupt noch auf den weiteren Krankheitsverlauf auswirken oder ob der entscheidende Krankheitsprozess

nicht bereits viel früher angestoßen wurde und nun nicht mehr aufgehalten werden kann. Solomon et al. mutmaßen, dass eine Prävention der Demenz vielleicht nur bei jüngeren, kognitiv noch nicht beeinträchtigten Personen erfolgreich sein kann.

Insgesamt verwundert es also nicht, dass sich die Identifikation von Risikofaktoren für die Progression von MCI zur Demenz so schwierig gestaltet. Diese spielen eben vielleicht schon keine Rolle mehr.

4.2 Prädiktoren der Demenz und ihre Vorhersagekraft

Personen mit Mild Cognitive Impairment stehen unter einem hohen Risiko eine vollwertige Demenz zu entwickeln (Petersen et al., 1999). Jedoch werden bei weitem nicht alle Patienten mit einer MCI-Diagnose in der Folgezeit dement (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009). Ein Teil der Patienten verbleibt im Stadium MCI, bei anderen können sich die kognitiven Einschränkungen sogar wieder zurückbilden (Busse et al., 2006; Kaduszkiewicz et al., 2014). Eine genaue Vorhersage, welche Personen einen Demenzeintritt erleiden werden, würde klinische Studien an einer isolierten Hochrisikogruppe ermöglichen. In diesen könnte untersucht werden, ob bestimmte Medikamente oder andere Therapien, wie zum Beispiel Gedächtnistraining, die Demenzentwicklung verlangsamen oder sogar aufhalten können. Betroffene und deren Angehörige könnten zudem von einer guten Vorhersage des Demenzeintritts profitieren, indem sie sich bis dahin so gut wie möglich auf die kommenden Aufgaben und Probleme vorbereiten könnten.

Mit Ausnahme des Uhren-Tests schnitten die Personen, die im Untersuchungsverlauf dement wurden, in jedem neuropsychologischen Test signifikant schlechter ab als diejenigen, die keine Demenz entwickelten (p jeweils $< 0,01$). Ein schlechteres Resultat im Syndrom-Kurztest, in den Teilbereichen SKT-Gedächtnis und SKT-Aufmerksamkeit, im Mini-Mental-Status-Test oder im Wortflüssigkeitstest erhöhte für die Probanden auch das relative Demenzrisiko signifikant (p jeweils $< 0,01$). Für ein um einen Punkt schlechteres Abschneiden erhöhte sich das Risiko je nach Test um 14 - 46%, innerhalb von 36 Monaten dement zu werden. Diese Assoziation wurde für den SKT und den MMST auch anschaulich in den Kaplan-Meier-Kurven aufgezeigt (Abb. 3 und 4). Einzig der Uhren-Test war kein guter Prädiktor für eine Progression zur Demenz (HR = 1,04; KI: 0,95 - 1,14). Zahlreiche Studien zeigten, dass Personen, die von MCI zu einer Demenz vom Alzheimertyp voranschritten, initial signifikant schlechtere Ergebnisse im MMST aufwiesen als diejenigen, die

nicht dement wurden (Tabert et al., 2006; Rozzini et al., 2007; Landau et al., 2010). Darüber hinaus wurde berichtet, dass Punktwerte unter 26 das Demenzrisiko bei MCI-Patienten um mehr als das 2,5-fache erhöhen (Ravaglia et al., 2006). In einer weiteren Studie stellte sich der Mini-Mental-Status-Test als unabhängiger Prädiktor einer Progression zur Alzheimerdemenz heraus (Pozueta et al., 2011). Wie in der vorliegenden Stichprobe konnten auch dement gewordene MCI-Patienten einer anderen Studie im Wortflüssigkeitstest innerhalb einer Minute signifikant weniger Tierarten nennen als diejenigen, die keine Demenz entwickelten. Des Weiteren wurde berichtet, dass ein schlechteres Abschneiden im Wortflüssigkeitstest eine schnellere Progression zur Folge hat (Tabert et al., 2006).

Der Uhren-Test scheint für die Unterscheidung, welcher MCI-Patient in der Folgezeit eine Demenz entwickelt und welcher nicht, nicht gut geeignet zu sein. Es wurde berichtet, dass vor allem 10-Punkt-Systeme, wie die hier verwendete Variante nach Manos & Wu, in der Vorhersage einer zukünftigen Progression wenig sensitiv sind (Babins et al., 2008). Die Autoren vermuteten, dass ein von ihnen vorgeschlagenes 18-Punkt-System, in dem die Stellung und Größe der Zeiger genauer bewertet wird, Demenzentwicklungen womöglich zuverlässiger vorhersagen könnte.

In der Literatur fand sich keine Studie, in der untersucht wurde, ob der Syndrom-Kurztest einen Prädiktor für die Progression von MCI zur Demenz darstellt. In der vorliegenden Arbeit konnte aufgezeigt werden, dass Personen mit schlechtem SKT-Resultat zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung tatsächlich ein erhöhtes Progressionsrisiko aufwiesen. Um die Risikoerhöhungen der einzelnen neuropsychologischen Tests miteinander vergleichen zu können, wurden gewichtete Hazard Ratios berechnet. Schnitt man im SKT um eine Standardabweichung schlechter ab, verdoppelte sich das Risiko einer Demenzentwicklung. Für keinen der anderen eingesetzten Tests ergab sich eine größere Risikoerhöhung.

In der multivariaten Regressionsanalyse qualifizierten sich einzig der SKT-Gedächtnisscore und SKT-Aufmerksamkeitsscore als unabhängige Prädiktoren einer Progression. Kein anderer Test konnte die Vorhersage weiter verbessern und auch das Alter der Probanden spielte innerhalb dieses Modells keine Rolle.

Anhand des aus diesem Modell entwickelten Risikoscores wurde die Stichprobe in Quintile eingeteilt. Dadurch konnte aufgezeigt werden, dass innerhalb der vermeintlich homogenen Hochrisikogruppe kognitiv leicht beeinträchtigter Personen durchaus noch sehr unterschiedliche Testergebnisse erzielt werden und sich daran stark differierende individuelle Demenzrisiken ableiten lassen. Im Stadium MCI besteht also noch ein Kontinuum der kognitiven Leistung. Probanden mit sehr guten Testleistungen (1. Quintil) sind offenbar weitgehend vor einer

Progression zur Demenz geschützt (Progression nur bei einer von 27 Personen), während sich bei schlechter werdenden Testresultaten höhere Risiken ergeben (13- bis 50-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zum ersten Quintil). Die Hazard Ratios fielen nicht zuletzt deshalb so hoch aus, da die Anzahl der beobachteten Demenzen in der Referenzgruppe so gering war.

Es ist bekannt, dass ältere Personen in Allgemeinkrankenhäusern eine Hochrisikogruppe für MCI darstellen (Bickel et al., 2006). In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Personen, die auch vier Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus kognitiv leicht beeinträchtigt waren, auch ein hohes Risiko für die Progression zur Demenz aufwiesen. Die jährliche Progressionsrate belief sich auf 15,6%, in anderen Studien werden meist Raten zwischen 10 und 15% berichtet (Busse et al., 2003; Bruscoli & Lovestone, 2004; Panza et al., 2005).

Die jährliche Demenz-Inzidenzrate des 1. Quintils fiel mit 1,26% im Vergleich dazu um ein Vielfaches geringer aus und lag damit in der Größenordnung der für gewöhnlich in der älteren Allgemeinbevölkerung beobachteten Inzidenz von jährlich 1,5-2% (Weyerer & Bickel, 2007). Der anhand der Resultate in den beiden SKT-Teilbereichen Gedächtnis und Aufmerksamkeit erstellte Risikoscore war also dazu in der Lage, aus der vermeintlich homogenen Hochrisikogruppe von MCI-Patienten eine Subgruppe mit offenbar verschwindend geringem Risiko einer Progression zu isolieren.

Diese Ergebnisse geben einen Anstoß zur Diskussion, ob Personen, die noch sehr gute Leistungen in neuropsychologischen Tests wie dem SKT aufweisen, überhaupt zu einer Hochrisikogruppe für die Demenz gezählt werden sollten. Womöglich tragen diese Personen lediglich ein Risiko, das dem von gesunden Gleichaltrigen entspricht.

4.3 Limitationen

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass sich die Identifikation von Risikofaktoren für die Progression von MCI zur Demenz schwierig gestaltet, die Vorhersage einer Demenz jedoch mit Hilfe von neuropsychologischen Tests gelingen kann. Dennoch bestehen für die Arbeit diverse Limitationen. Zum einen wurde eine relativ kleine Stichprobe untersucht, zum anderen war die Nachbeobachtungszeit im Follow-up begrenzt. Zudem muss bei der Interpretation der Ergebnisse grundsätzlich in Betracht gezogen werden, dass die eigenen Angaben der Patienten möglicherweise nicht immer korrekt waren, da diese zum Zeitpunkt der Anamnese bereits kognitiv beeinträchtigt waren.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war zu untersuchen, welche Faktoren eine Progression von leichter kognitiver Beeinträchtigung zur Demenz begünstigen. Zusätzlich wurde evaluiert, welchen Beitrag verschiedene neuropsychologische Tests bei der Vorhersage einer Demenz leisten können.

Dazu wurde eine Gruppe 138 kognitiv leicht beeinträchtigter Personen im Alter von 65 bis 85 Jahren untersucht, die ursprünglich in einem von drei Münchner Allgemeinkrankenhäusern behandelt worden waren. Die Probanden wiesen zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung einen CDR-Wert von 0,5 auf und befanden sich somit in einem Übergangsbereich zwischen einer normalen kognitiven Leistungsfähigkeit und einer Demenz. Eine Demenz wurde diagnostiziert, wenn sich im Rahmen der drei Follow-up-Untersuchungen, die sich über einen Zeitraum von etwa 3 Jahren erstreckten, der CDR-Wert auf 1, 2 oder 3 (leichte, mittelschwere oder schwere Demenz) erhöht hatte.

Soziodemographische Faktoren, subjektive Angaben der Patienten zu Gesundheit und Gedächtnis, ihre medizinische Vorgeschichte inklusive selbstberichteter Vorerkrankungen und ärztlicher Diagnosen bei Entlassung aus der stationären Behandlung, sowie Angaben zum Alkohol- und Tabakkonsum wurden in der vorliegenden Arbeit als mögliche Risikofaktoren für eine Progression untersucht. Unter den soziodemographischen Faktoren und den subjektiven Angaben zu Gesundheit und Gedächtnis fand sich kein unabhängiger Risikofaktor für die Progression, auch der Alkohol- und Zigarettenkonsum der Probanden hatte keinen Einfluss auf das Demenzrisiko.

In der univariaten Regressionsanalyse nach Cox stellten sich ein selbstberichteter Schlaganfall, Diagnosen aus dem Bereich der endokrinen, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten sowie Diagnosen zerebrovaskulärer Erkrankungen als signifikante Risikofaktoren einer Progression heraus. Die Signifikanzen verloren sich allerdings nach der Adjustierung für mögliche konfundierende Variablen.

Die einzigen Diagnosegruppen, die sich in einer schrittweisen Regressionsanalyse als unabhängige Risikofaktoren qualifizierten, waren psychische Störungen und Neubildungen. Während es in der Literatur bisher vor allem Hinweise darauf gibt, dass bösartige Neubildungen vor der Entwicklung einer Demenz schützen, könnten bestimmte psychische Störungen wie Depressionen tatsächlich einen unabhängigen Risikofaktor für die Progression zur Demenz darstellen. Eine Assoziation zwischen Depression und Progression wurde hier allerdings nicht beobachtet.

In der vorliegenden Arbeit konnten anhand einer relativ kleinen Stichprobe mit einer begrenzten Follow-up-Zeit keine überzeugenden Risikofaktoren gefunden werden, die durch Präventionsmaßnahmen modifiziert werden könnten. Dies verwundert allerdings nicht, da sich auch in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse dazu finden, ob im Stadium MCI weitere kognitive Einbußen überhaupt noch aufzuhalten sind, oder ob vielmehr Risikofaktoren zu diesem Zeitpunkt schon keine Rolle mehr spielen.

Die bezüglich der Vorhersage von Demenzerkrankungen analysierten Tests waren der Syndrom-Kurztest (SKT), der Mini-Mental-Status-Test (MMST), der Uhren-Test und ein Test der Wortflüssigkeit. Aus der Literatur ist bekannt, dass neuropsychologische Tests einen hohen Stellenwert in der Prädiktion von Demenzerkrankungen besitzen.

In jedem der eingesetzten Tests außer dem Uhren-Test schnitten die Probanden, die im Follow-up dement wurden, signifikant schlechter ab. Je schlechter das Abschneiden der Probanden in diesen Tests war, umso häufiger entwickelten sie auch eine Demenz.

Der Test, in dem ein schlechtes Resultat die größte Risikoerhöhung nach sich zog, war der SKT. Pro Verschlechterung um eine Standardabweichung verdoppelte sich dabei das Risiko einer Demenzentwicklung. Bei allen anderen eingesetzten Tests resultierten geringere Risikoerhöhungen.

Der anhand der Resultate in den SKT-Teilbereichen Gedächtnis und Aufmerksamkeit entwickelte Risikoscore ermöglichte eine Unterteilung in 5 Subgruppen. Diese unterschieden sich noch erheblich in ihrem Demenzrisiko. Während das Risiko einer Demenzentwicklung für das erste Quintil sehr gering ausfiel, wiesen die Probanden der anderen Quintile graduell höhere Risiken auf. Dadurch konnte aufgezeigt werden, dass unter dem Begriff „Leichte kognitive Beeinträchtigung“ keineswegs nur Personen mit einem stark erhöhten Demenzrisiko zusammengefasst werden, sondern sich unter ihnen eine Subgruppe befindet, die möglicherweise kein erhöhtes Demenzrisiko trägt. Vielmehr besteht in der heterogenen Gesamtgruppe noch ein Kontinuum der kognitiven Leistungsfähigkeit und der damit verbundenen Wahrscheinlichkeit einer Demenzentwicklung.

6. Literaturverzeichnis

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., Nielsen, H. & Kragh-Sorensen, P., Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*, 56 (2001) 730-736.
- ADAPT Research Group, Results of a follow-up study to the randomized Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *Alzheimers Dement*, 9 (2013) 714-723.
- Almeida, O. P., Hulse, G. K., Lawrence, D. & Flicker, L., Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction*, 97 (2002) 15-28.
- Amieva, H., Letenneur, L., Dartigues, J. F., Rouch-Leroyer, I., Sourgen, C., D'Alchee-Biree, F., Dib, M., Barberger-Gateau, P., Orgogozo, J. M. & Fabrigoule, C., Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 18 (2004) 87-93.
- Annweiler, C., Schott, A. M., Allali, G., Bridenbaugh, S. A., Kressig, R. W., Allain, P., Herrmann, F. R. & Beauchet, O., Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: cross-sectional study. *Neurology*, 74 (2010) 27-32.
- Anstey, K. J., von Sanden, C., Salim, A. & O'Kearney, R., Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*, 166 (2007) 367-378.
- Artero, S., Ancelin, M. L., Portet, F., Dupuy, A., Berr, C., Dartigues, J. F., Tzourio, C., Rouaud, O., Poncet, M., Pasquier, F., Auriacombe, S., Touchon, J. & Ritchie, K., Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79 (2008) 979-984.
- Babins, L., Slater, M. E., Whitehead, V. & Chertkow, H., Can an 18-point clock-drawing scoring system predict dementia in elderly individuals with mild cognitive impairment? *J Clin Exp Neuropsychol*, 30 (2008) 173-186.
- Bettermann, K., Arnold, A. M., Williamson, J., Rapp, S., Sink, K., Toole, J. F., Carlson, M. C., Yasar, S., Dekosky, S. & Burke, G. L., Statins, risk of dementia, and cognitive function: secondary analysis of the ginkgo evaluation of memory study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 21 (2012) 436-444.
- Bickel, H., Mösch, E. & Förstl, H., Vorhersage von Demenzerkrankungen mit dem Syndrom-Kurztest (SKT). *Z Gerontopsychol -psychiatr*, 20 (2007) 7-16.
- Bickel, H., Mösch, E., Seigerschmidt, E., Siemen, M. & Förstl, H., Prevalence and persistence of mild cognitive impairment among elderly patients in general hospitals. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 21 (2006) 242-250.
- Bombois, S., Debette, S., Bruandet, A., Delbeuck, X., Delmaire, C., Leys, D. & Pasquier, F., Vascular subcortical hyperintensities predict conversion to vascular and mixed dementia in MCI patients. *Stroke*, 39 (2008) 2046-2051.
- Bortz, J., "Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler", Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2005
- Bruscoli, M. & Lovestone, S., Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr*, 16 (2004) 129-140.
- Bühl, A., "SPSS 20: Einführung in die moderne Datenanalyse", Pearson, München, 2012
- Busse, A., Bischof, J., Riedel-Heller, S. G. & Angermeyer, M. C., Mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity according to current approaches. *Acta Neurol Scand*, 108 (2003) 71-81.
- Busse, A., Hensel, A., Guhne, U., Angermeyer, M. C. & Riedel-Heller, S. G., Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*, 67 (2006) 2176-2185.
- Chapman, R. M., Mapstone, M., McCrary, J. W., Gardner, M. N., Porsteinsson, A., Sandoval, T. C., Guillily, M. D., Degrush, E. & Reilly, L. A., Predicting conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease using neuropsychological tests and multivariate methods. *J Clin Exp Neuropsychol*, 33 (2011) 187-199.
- Chiaravalloti, N. D. & DeLuca, J., Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 7 (2008) 1139-1151.
- Clarke, R., Birks, J., Nexo, E., Ueland, P. M., Schneede, J., Scott, J., Molloy, A. & Evans, J. G., Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. *Am J Clin Nutr*, 86 (2007) 1384-1391.

- Collins, N., Sachs-Ericsson, N., Preacher, K. J., Sheffield, K. M. & Markides, K., Smoking increases risk for cognitive decline among community-dwelling older Mexican Americans. *Am J Geriatr Psychiatry*, 17 (2009) 934-942.
- Crook, T., Bartus, R. T., Ferris, S. H., Whitehouse, P., Cohen, G. D. & Gershon, S., Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change — report of a national institute of mental health work group. *Dev Neuropsychol*, 2 (1986) 261-276.
- DeCarli, C., Mungas, D., Harvey, D., Reed, B., Weiner, M., Chui, H. & Jagust, W., Memory impairment, but not cerebrovascular disease, predicts progression of MCI to dementia. *Neurology*, 63 (2004) 220-227.
- Devine, M. E., Fonseca, J. A. & Walker, Z., Do cerebral white matter lesions influence the rate of progression from mild cognitive impairment to dementia? *Int Psychogeriatr*, 25 (2013) 120-127.
- Elias-Sonnenschein, L. S., Viechtbauer, W., Ramakers, I. H., Verhey, F. R. & Visser, P. J., Predictive value of APOE-epsilon4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82 (2011) 1149-1156.
- Fahrmeir, L., Brachinger, W., Hamerle, A. & Tutz, G., "Multivariate statistische Verfahren", de Gruyter, Berlin, 1996
- Fleisher, A. S., Sowell, B. B., Taylor, C., Gamst, A. C., Petersen, R. C. & Thal, L. J., Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*, 68 (2007) 1588-1595.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R., "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12 (1975) 189-198.
- Gabryelewicz, T., Styczynska, M., Luczywek, E., Barczak, A., Pfeffer, A., Androsiuk, W., Chodakowska-Zebrowska, M., Wasiak, B., Peplonska, B. & Barcikowska, M., The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. *Int J Geriatr Psychiatry*, 22 (2007) 563-567.
- Gamaldo, A., Moghekar, A., Kilada, S., Resnick, S. M., Zonderman, A. B. & O'Brien, R., Effect of a clinical stroke on the risk of dementia in a prospective cohort. *Neurology*, 67 (2006) 1363-1369.
- Geda, Y. E. & Nedelska, Z., Mild cognitive impairment: a subset of minor neurocognitive disorder? *Am J Geriatr Psychiatry*, 20 (2012) 821-826.
- Graham, J. E., Rockwood, K., Beattie, B. L., Eastwood, R., Gauthier, S., Tuokko, H. & McDowell, I., Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*, 349 (1997) 1793-1796.
- Graves, A. B., van Duijn, C. M., Chandra, V., Fratiglioni, L., Heyman, A., Jorm, A. F., Kokmen, E., Kondo, K., Mortimer, J. A., Rocca, W. A. & et al., Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol*, 20 Suppl 2 (1991) S48-57.
- Hobson, P. & Meara, J., Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord*, 19 (2004) 1043-1049.
- Hogervorst, E., Huppert, F., Matthews, F. E. & Brayne, C., Thyroid function and cognitive decline in the MRC Cognitive Function and Ageing Study. *Psychoneuroendocrinology*, 33 (2008) 1013-1022.
- Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A. & Martin, R. L., A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*, 140 (1982) 566-572.
- Jaturapatporn, D., Isaac, M. G., McCleery, J. & Tabet, N., Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2 (2012) CD006378.
- Kaduszkiewicz, H., Eisele, M., Wiese, B., Prokein, J., Luppa, M., Luck, T., Jessen, F., Bickel, H., Mosch, E., Pentzek, M., Fuchs, A., Eifflaender-Gorfer, S., Weyerer, S., König, H. H., Brettschneider, C., van den Bussche, H., Maier, W., Scherer, M. & Riedel-Heller, S. G., Prognosis of mild cognitive impairment in general practice: results of the German AgeCoDe study. *Ann Fam Med*, 12 (2014) 158-165.
- Karp, A., Kareholt, I., Qiu, C., Bellander, T., Winblad, B. & Fratiglioni, L., Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol*, 159 (2004) 175-183.
- Landau, S. M., Harvey, D., Madison, C. M., Reiman, E. M., Foster, N. L., Aisen, P. S., Petersen, R. C., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Jack, C. R., Jr., Weiner, M. W. & Jagust, W. J., Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*, 75 (2010) 230-238.

- Lee, P. N., Smoking and Alzheimer's disease: a review of the epidemiological evidence. *Neuroepidemiology*, 13 (1994) 131-144.
- Lehfeld, H., Die Störungsgradsensitivität des SKT: Ein Literaturüberblick. *Z Gerontopsychol -psychiatr*, 18 (2006) 131.
- Lehfeld, H. & Erzigkeit, H., The SKT - a short cognitive performance test for assessing deficits of memory and attention. *Int Psychogeriatr*, 9 Suppl 1 (1997) 115-121.
- Levy, R., Aging-Associated Cognitive Decline. *Int Psychogeriatr*, 6 (1994) 63-68.
- Lezak, M. D., "Neuropsychological Assessment", Oxford University Press, Oxford, 2004
- Li, J., Wang, Y. J., Zhang, M., Xu, Z. Q., Gao, C. Y., Fang, C. Q., Yan, J. C. & Zhou, H. D., Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 76 (2011) 1485-1491.
- Li, L., Wang, Y., Yan, J., Chen, Y., Zhou, R., Yi, X., Shi, Q. & Zhou, H., Clinical predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment: the Chongqing aging study. *J Neurol*, 259 (2012) 1303-1311.
- Lin, M. Y., Gutierrez, P. R., Stone, K. L., Yaffe, K., Ensrud, K. E., Fink, H. A., Sarkisian, C. A., Coleman, A. L. & Mangione, C. M., Vision impairment and combined vision and hearing impairment predict cognitive and functional decline in older women. *J Am Geriatr Soc*, 52 (2004) 1996-2002.
- Luck, T., Riedel-Heller, S. G., Kaduszkiewicz, H., Bickel, H., Jessen, F., Pentzek, M., Wiese, B., Koelsch, H., van den Bussche, H., Abholz, H. H., Moesch, E., Gorfer, S., Angermeyer, M. C., Maier, W. & Weyerer, S., Mild cognitive impairment in general practice: age-specific prevalence and correlate results from the German study on ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe). *Dement Geriatr Cogn Disord*, 24 (2007) 307-316.
- Mahoney, F. I. & Barthel, D. W., Functional evaluation: The Barthel index. *Md State Med J*, 14 (1965) 61-65.
- Manos, P. J. & Wu, R., The ten point clock test: a quick screen and grading method for cognitive impairment in medical and surgical patients. *Int J Psychiatry Med*, 24 (1994) 229-244.
- McGeer, P. L., Schulzer, M. & McGeer, E. G., Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology*, 47 (1996) 425-432.
- McNamee, R., Regression modelling and other methods to control confounding. *Occup Environ Med*, 62 (2005) 500-506, 472.
- Meguro, K., Ishii, H., Kasuya, M., Akanuma, K., Meguro, M., Kasai, M., Lee, E., Hashimoto, R., Yamaguchi, S. & Asada, T., Incidence of dementia and associated risk factors in Japan: The Osaka-Tajiri Project. *J Neurol Sci*, 260 (2007) 175-182.
- Mitchell, A. J. & Shiri-Feshki, M., Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*, 119 (2009) 252-265.
- Modrego, P. J. & Ferrandez, J., Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Arch Neurol*, 61 (2004) 1290-1293.
- Musicco, M., Adorni, F., Di Santo, S., Prinelli, F., Pettenati, C., Caltagirone, C., Palmer, K. & Russo, A., Inverse occurrence of cancer and Alzheimer disease: a population-based incidence study. *Neurology*, 81 (2013) 322-328.
- Nooyens, A. C., van Gelder, B. M. & Verschuren, W. M., Smoking and cognitive decline among middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Am J Public Health*, 98 (2008) 2244-2250.
- O'Bryant, S. E., Humphreys, J. D., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Graff-Radford, N. R., Petersen, R. C. & Lucas, J. A., Detecting dementia with the mini-mental state examination in highly educated individuals. *Arch Neurol*, 65 (2008) 963-967.
- Olazaran, J., Torrero, P., Cruz, I., Aparicio, E., Sanz, A., Mula, N., Marzana, G., Cabezon, D. & Begue, C., Mild cognitive impairment and dementia in primary care: the value of medical history. *Fam Pract*, 28 (2011) 385-392.
- Palmer, K., Berger, A. K., Monastero, R., Winblad, B., Backman, L. & Fratiglioni, L., Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 68 (2007) 1596-1602.
- Palmer, K., Di Iulio, F., Varsi, A. E., Gianni, W., Sancesario, G., Caltagirone, C. & Spalletta, G., Neuropsychiatric predictors of progression from amnesic-mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: the role of depression and apathy. *J Alzheimers Dis*, 20 (2010) 175-183.
- Panza, F., Capurso, C., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Zenzola, A., Menga, R., Pistoia, G., Santamato, A., Scafato, E., Gandin, C., Capurso, A. & Solfrizzi, V., Impact of depressive symptoms on the rate of

- progression to dementia in patients affected by mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Int J Geriatr Psychiatry*, 23 (2008) 726-734.
- Panza, F., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Capurso, C., Del Parigi, A., Caselli, R. J., Pilotto, A., Argentieri, G., Scapicchio, P. L., Scafato, E., Capurso, A. & Solfrizzi, V., Current epidemiology of mild cognitive impairment and other predementia syndromes. *Am J Geriatr Psychiatry*, 13 (2005) 633-644.
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O. B. & Alves, G., Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol*, 70 (2013) 580-586.
- Peres, K., Chrysostome, V., Fabrigoule, C., Orgogozo, J. M., Dartigues, J. F. & Barberger-Gateau, P., Restriction in complex activities of daily living in MCI: impact on outcome. *Neurology*, 67 (2006) 461-466.
- Peters, C. A., Potter, J. F. & Scholer, S. G., Hearing impairment as a predictor of cognitive decline in dementia. *J Am Geriatr Soc*, 36 (1988) 981-986.
- Peters, M. E., Rosenberg, P. B., Steinberg, M., Norton, M. C., Welsh-Bohmer, K. A., Hayden, K. M., Breitner, J., Tschanz, J. T. & Lyketsos, C. G., Neuropsychiatric Symptoms as Risk Factors for Progression From CIND to Dementia: The Cache County Study. *Am J Geriatr Psychiatry*, 21 (2013) 1116-1124.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E. & Tangelos, E. G., Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, 9 Suppl 1 (1997) 65-69.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G. & Kokmen, E., Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56 (1999) 303-308.
- Pozueta, A., Rodriguez-Rodriguez, E., Vazquez-Higuera, J. L., Mateo, I., Sanchez-Juan, P., Gonzalez-Perez, S., Berciano, J. & Combarros, O., Detection of early Alzheimer's disease in MCI patients by the combination of MMSE and an episodic memory test. *BMC Neurol*, 11 (2011) 78.
- Prins, N. D., van der Flier, W. M., Brashear, H. R., Knol, D. L., van de Pol, L. A., Barkhof, F. & Scheltens, P., Predictors of progression from mild cognitive impairment to dementia in the placebo-arm of a clinical trial population. *J Alzheimers Dis*, 36 (2013) 79-85.
- Qiu, C., Backman, L., Winblad, B., Aguero-Torres, H. & Fratiglioni, L., The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen Project. *Arch Neurol*, 58 (2001) 2034-2039.
- Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Martelli, M., Servadei, L., Brunetti, N., Pantieri, G. & Mariani, E., Conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 21 (2006) 51-58.
- Realmuto, S., Cinturino, A., Arnao, V., Mazzola, M. A., Cupidi, C., Aridon, P., Ragonese, P., Savettieri, G. & D'Amelio, M., Tumor diagnosis preceding Alzheimer's disease onset: is there a link between cancer and Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis*, 31 (2012) 177-182.
- Richard, E., Reitz, C., Honig, L. H., Schupf, N., Tang, M. X., Manly, J. J., Mayeux, R., Devanand, D. & Luchsinger, J. A., Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia. *JAMA Neurol*, 70 (2013) 374-382.
- Richard, E., Schmand, B., Eikelenboom, P., Yang, S. C., Ligthart, S. A., Moll van Charante, E. P. & van Gool, W. A., Symptoms of apathy are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in non-depressed subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 33 (2012) 204-209.
- Roe, C. M., Behrens, M. I., Xiong, C., Miller, J. P. & Morris, J. C., Alzheimer disease and cancer. *Neurology*, 64 (2005) 895-898.
- Roe, C. M., Fitzpatrick, A. L., Xiong, C., Sieh, W., Kuller, L., Miller, J. P., Williams, M. M., Kopan, R., Behrens, M. I. & Morris, J. C., Cancer linked to Alzheimer disease but not vascular dementia. *Neurology*, 74 (2010) 106-112.
- Rosenberg, P. B., Mielke, M. M., Appleby, B. S., Oh, E. S., Geda, Y. E. & Lyketsos, C. G., The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 21 (2013) 685-695.
- Roth, M., Tym, E., Mountjoy, C. Q., Huppert, F. A., Hendrie, H., Verma, S. & Goddard, R., CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry*, 149 (1986) 698-709.

- Rozzini, L., Chilovi, B. V., Conti, M., Bertolotti, E., Delrio, I., Trabucchi, M. & Padovani, A., Conversion of amnesic Mild Cognitive Impairment to dementia of Alzheimer type is independent to memory deterioration. *Int J Geriatr Psychiatry*, 22 (2007) 1217-1222.
- Rozzini, L., Chilovi, B. V., Trabucchi, M. & Padovani, A., Depression is unrelated to conversion to dementia in patients with mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 62 (2005) 505; author reply 505-506.
- Ruitenbergh, A., van Swieten, J. C., Wittteman, J. C., Mehta, K. M., van Duijn, C. M., Hofman, A. & Breteler, M. M., Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet*, 359 (2002) 281-286.
- Shulman, K. I., Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*, 15 (2000) 548-561.
- Solfrizzi, V., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Capurso, C., Del Parigi, A., Baldassarre, G., Scapicchio, P., Scafato, E., Amodio, M., Capurso, A. & Panza, F., Alcohol consumption, mild cognitive impairment, and progression to dementia. *Neurology*, 68 (2007) 1790-1799.
- Solfrizzi, V., Panza, F., Colacicco, A. M., D'Introno, A., Capurso, C., Torres, F., Grigoletto, F., Maggi, S., Del Parigi, A., Reiman, E. M., Caselli, R. J., Scafato, E., Farchi, G. & Capurso, A., Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*, 63 (2004) 1882-1891.
- Solfrizzi, V., Scafato, E., Capurso, C., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Frisardi, V., Vendemiale, G., Baldereschi, M., Crepaldi, G., Di Carlo, A., Galluzzo, L., Gandin, C., Inzitari, D., Maggi, S., Capurso, A. & Panza, F., Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and progression to dementia. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurobiol Aging*, 32 (2011) 1932-1941.
- Solomon, A., Mangialasche, F., Richard, E., Andrieu, S., Bennett, D. A., Breteler, M., Fratiglioni, L., Hooshmand, B., Khachaturian, A. S., Schneider, L. S., Skoog, I. & Kivipelto, M., Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J Intern Med*, 275 (2014) 229-250.
- Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., Zamora, D., Goodkind, M., Bell, K., Stern, Y. & Devanand, D. P., Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*, 63 (2006) 916-924.
- Teng, E., Lu, P. H. & Cummings, J. L., Neuropsychiatric symptoms are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 24 (2007) 253-259.
- Tost, H., Schmitt, A., Brassen, S., Wendt, C. S. & Braus, D. F., Neuropsychiatrische Aspekte der Chorea Huntington. *Nervenarzt*, 75 (2004) 258-266.
- Troen, A. M., Shea-Budgell, M., Shukitt-Hale, B., Smith, D. E., Selhub, J. & Rosenberg, I. H., B-vitamin deficiency causes hyperhomocysteinemia and vascular cognitive impairment in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105 (2008) 12474-12479.
- Truelsen, T., Thudium, D. & Gronbaek, M., Amount and type of alcohol and risk of dementia: the Copenhagen City Heart Study. *Neurology*, 59 (2002) 1313-1319.
- Uhlmann, R. F., Larson, E. B. & Koepsell, T. D., Hearing impairment and cognitive decline in senile dementia of the Alzheimer's type. *J Am Geriatr Soc*, 34 (1986) 207-210.
- Wallin, K., Solomon, A., Kareholt, I., Tuomilehto, J., Soininen, H. & Kivipelto, M., Midlife rheumatoid arthritis increases the risk of cognitive impairment two decades later: a population-based study. *J Alzheimers Dis*, 31 (2012) 669-676.
- Warren, M. F., Serby, M. J. & Roane, D. M., The effects of testosterone on cognition in elderly men: a review. *CNS Spectr*, 13 (2008) 887-897.
- Wendt, G., Binz, U. & Müller, A. A., KUSTA (Kurz-Skala Stimmung/Aktivierung): a daily self-rating scale for depressive patients. *Pharmacopsychiatry*, 18 (1985) 118-122.
- Weyerer, S. & Bickel, H., "Epidemiologie psychischer Erkrankungen im höheren Lebensalter", W. Kohlhammer Verlag, Stuttgart, 2007
- Wiegand, R. E., Performance of using multiple stepwise algorithms for variable selection. *Statistics in Medicine*, 29 (2010) 1647-1659.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., Nordberg, A., Backman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., de Leon, M., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., Jack, C., Jorm, A., Ritchie, K., van Duijn, C., Visser, P. & Petersen, R. C., Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*, 256 (2004) 240-246.
- Xu, G., Liu, X., Yin, Q., Zhu, W., Zhang, R. & Fan, X., Alcohol consumption and transition of mild cognitive impairment to dementia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 63 (2009) 43-49.

- Xu, W., Caracciolo, B., Wang, H. X., Winblad, B., Backman, L., Qiu, C. & Fratiglioni, L., Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes. *Diabetes*, 59 (2010) 2928-2935.
- Yesavage, J. A. & Sheikh, J. I., A Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol*, 5 (1986) 165-173.
- Ziegler, A., Lange, S. & Bender, R., Survival analysis: Cox regression. *Dtsch Med Wochenschr*, 132 Suppl 1 (2007) e42-44.
- Zwiener, I., Blettner, M. & Hommel, G., Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*, 108 (2011) 163-169.

7. Anhang

Soziodemographische Variablen (Cox-Regression)

Variable	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
männliches Geschlecht	1,14 (0,68 - 1,89)	0,62
Alter	1,04 (0,99 - 1,09)	0,11
Schuljahre	1,07 (0,99 - 1,15)	0,11
Familienstand ¹		
verheiratet	1,00 (Referenz)	-
ledig	0,95 (0,40 - 2,25)	0,9
verwitwet oder geschieden	0,61 (0,35 - 1,08)	0,09
Schulabschluss		
kein Abschluss oder Hauptschulabschluss	1,00 (Referenz)	-
Realschulabschluss	0,81 (0,41 - 1,58)	0,53
Abitur oder höherer Abschluss	1,49 (0,74 - 2,99)	0,27

¹ Angabe zum Zeitpunkt des Screenings im Krankenhaus

Subjektive Angaben (Cox-Regression)

Variable	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
Einschätzung der Gesundheit ¹		
gut	1,00 (Referenz)	-
mäßig	0,99 (0,52 - 1,87)	0,97
schlecht	1,08 (0,52 - 2,22)	0,84
Stimmung ²		
heiter	1,00 (Referenz)	-
weder heiter noch traurig	1,47 (0,84 - 2,55)	0,17
traurig	1,76 (0,77 - 4,04)	0,18
Aktivitätszustand ²		
aktiv	1,00 (Referenz)	-
weder aktiv noch matt	1,15 (0,68 - 1,96)	0,6
matt	1,04 (0,24 - 4,41)	0,96
Grad der Anspannung ²		
entspannt	1,00 (Referenz)	-
weder entspannt noch nervös	0,77 (0,44 - 1,38)	0,38
nervös	0,76 (0,18 - 3,15)	0,71
Gedächtnisstörungen ^{3,4}	1,14 (0,68 - 1,93)	0,62
Verlegen von Gegenständen ^{3,4}	0,84 (0,50 - 1,43)	0,52
Entfallen von Namen ^{3,4}	1,51 (0,88 - 2,58)	0,14
Wortfindungsstörungen ^{3,4}	0,96 (0,57 - 1,61)	0,87

¹ Für die Analyse wurden die fünf Antwortmöglichkeiten zu drei Ausprägungen zusammengefasst

² Für die Analyse wurden die sieben Antwortmöglichkeiten zu drei Ausprägungen zusammengefasst

³ Fragen der Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly (abgefragt zum Zeitpunkt des Screenings im Krankenhaus)

⁴ Referenzgruppen: Antwort auf die Frage nach Gedächtnisstörungen, dem Verlegen von Gegenständen, dem Entfallen von Namen und Wortfindungsstörungen = „nein“; p-Wert und Hazard Ratio beziehen sich auf die Antwort „ja“

Medizinische Variablen (Cox-Regression)

Variable	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
Bluterkrankungen ¹ (D50-D90)	0,52 (0,16 - 1,68)	0,27
Erkrankungen des Nervensystems ¹ (G00-G99)	1,42 (0,85 - 2,39)	0,19
Kreislaufkrankungen ¹ (I00-I99 ohne I60-I69)	1,28 (0,58 - 2,82)	0,55
Erkrankungen des Atmungssystems ¹ (J00-J99)	1,37 (0,67 - 2,80)	0,38
Erkrankungen des Verdauungssystems ¹ (K00-K93)	0,72 (0,41 - 1,25)	0,25
Erkrankungen des Muskel-Skelett- Systems ¹ (M00-M99)	1,53 (0,92 - 2,57)	0,1
Erkrankungen des Urogenitalsystems ¹ (N00-N99)	1,43 (0,82 - 2,48)	0,2
Verletzungen und Vergiftungen ¹ (S00-T98)	1,14 (0,57 - 2,24)	0,72
Herzinfarkt ²	0,77 (0,41 - 1,45)	0,42
Diabetes mellitus ²	0,63 (0,35 - 1,13)	0,12
Schädelhirntrauma ²	0,98 (0,52 - 1,85)	0,95
Rheumatismus ²	0,76 (0,44 - 1,33)	0,34
jemals Hypertonus ²	1,06 (0,63 - 1,79)	0,82
aktuell Hypertonus ²	0,95 (0,54 - 1,66)	0,86
Angina Pectoris ²	0,77 (0,43 - 1,38)	0,38
Schilddrüsenerkrankung ²	1,10 (0,63 - 1,91)	0,75
Morbus Parkinson ²	0,87 (0,32 - 2,42)	0,8
jemals Hypercholesterinämie ²	1,09 (0,65 - 1,82)	0,74
aktuell Hypercholesterinämie ²	0,60 (0,26 - 1,35)	0,21
Depression ²	1,43 (0,76 - 2,70)	0,27
Geriatric Depression Scale ³	0,95 (0,86 - 1,05)	0,3

Fortsetzung: Medizinische Variablen (Cox-Regression)

Variable	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
Barthel-Index ⁴	1,00 (0,96 - 1,04)	0,97
Mutter dement/verwirrt ⁵	1,22 (0,55 - 2,69)	0,63
Vater dement/verwirrt ⁵	1,02 (0,37 - 2,84)	0,97

¹ Diagnose bei Entlassung aus dem Krankenhaus; Referenzgruppen: keine Diagnose innerhalb der jeweiligen diagnostischen Gruppe; p-Wert und Hazard Ratio beziehen sich darauf, dass mindestens eine Diagnose innerhalb der jeweiligen diagnostischen Gruppe bei Entlassung aus dem Krankenhaus vorhanden war

² selbstberichtete Vorerkrankung; Referenzgruppen: jeweilige Vorerkrankung wurde nicht angegeben

³ nach Sheikh und Yesavage (1986)

⁴ nach Mahoney und Barthel (1965); Beurteilung der Aktivitäten des täglichen Lebens

⁵ eigene Angaben der Patienten; Referenzgruppe: „Mutter/Vater nicht dement oder verwirrt“

Genussmittelgebrauch¹ (Cox-Regression)

Variable	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
jemals > 6 Monate Zigarettenkonsum ²	0,95 (0,57 - 1,57)	0,83
aktuell Zigarettenkonsum ³	1,59 (0,67 - 3,75)	0,29
Zigarettenkonsum in Jahren	0,99 (0,98 - 1,00)	0,18
Pack years		
0	1,00 (Referenz)	-
1 - 20	0,70 (0,33 - 1,52)	0,37
≥ 20	0,63 (0,34 - 1,16)	0,13
täglich Alkoholkonsum ⁴	1,11 (0,63 - 1,95)	0,71
jemals > 6 Monate Alkoholmissbrauch ⁵	1,49 (0,77 - 2,88)	0,24
Bierkonsum ⁶	0,76 (0,38 - 1,52)	0,44
Alkoholkonsum ⁷	1,00 (0,99 - 1,01)	0,93

¹ eigene Angaben der Patienten

² Referenzgruppe: „niemals > 6 Monate Zigarettenkonsum“

³ Referenzgruppe: „aktuell kein Zigarettenkonsum“

⁴ Referenzgruppe: „0 - 6 Tage pro Woche Alkoholkonsum“

⁵ Referenzgruppe: „niemals > 6 Monate Alkoholmissbrauch“

⁶ in Litern am letzten Werktag

⁷ in Gramm am letzten Werktag

Curriculum vitae

Maximilian Pfann

Baaderstr. 79
80469 München

Geburtsdatum: 20.06.1990
Geburtsort: München
Konfession: römisch-katholisch

Ausbildung

2000 - 2009	Maristen-Gymnasium Furth Leistungskurse: Mathematik, Latein Abschluss: Abitur (Note: 1,5)
2009 - 2016 08/2011 04/2015 06/2016	Studium der Humanmedizin an der LMU und TU München Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: „gut“) Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: „gut“) Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: „gut“) Gesamtnote der Ärztlichen Prüfung: „gut“

Pflegepraktika

2009	Chirurgie, Klinikum Landshut
2010	Onkologie, Klinikum Landshut
2010	Intensivmedizin, Klinikum Landshut

Famulaturen

2012	Chirurgie, Klinikum Landshut
2013	Gynäkologie, Frauenklinik Landshut-Achdorf
2013	Allgemeinarztpraxis Dr. Pfann, Landshut
2014	Allgemeinarztpraxis Dr. Ausmann, Furth

Praktisches Jahr

05 - 07/2015	Klinik für Pneumologie, Klinikum Bogenhausen
07 - 09/2015	Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie, Klinikum Bogenhausen
09 - 12/2015	Frauenklinik, Klinikum Rechts der Isar
12/2015 - 04/2016	Chirurgie, Klinikum Bogenhausen

Promotion

seit 2013	Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum Rechts der Isar, „Risikofaktoren und Prädiktion der Demenz bei Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung“ Betreuung durch Prof. Dr. Hans Förstl
-----------	---

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Hans Förstl dafür, dass er sich persönlich dafür eingesetzt hat, ein geeignetes Dissertationsthema für mich zu finden und mich an meinen Betreuer Herrn Dr. Horst Bickel vermittelt hat.

Herr Dr. Bickel, ich hätte mir keinen besseren Betreuer für meine Arbeit wünschen können als Sie. Sie standen mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite, ich konnte mich immer bei Ihnen melden, wenn Probleme auftraten. Für Ihr Engagement und die äußerst angenehme Zusammenarbeit möchte ich Ihnen recht herzlich danken.

Des Weiteren danke ich meinen Eltern Gabriele und Matthias Pfann. Eure Unterstützung während meines gesamten Studiums war unendlich groß und ist kaum in Worte zu fassen. Vielen Dank für stundenlanges Abfragen, unendliches Korrekturlesen und euer stets offenes Ohr für meine Sorgen. Nur durch eure Unterstützung habe ich mein Studium so problemlos absolvieren können.

Außerdem danke ich meiner Freundin Kathrin Freivogel. Danke, dass du immer so viel Verständnis für mich aufbringst und mich während des Schreibens der Doktorarbeit unermüdlich unterstützt hast.

Zudem möchte ich meinen Freunden Tobias Tober, Patrick Gebhard und Maximilian Lanzinger danken, die mir bei Problemen mit SPSS und dem Layout der Arbeit so sehr geholfen haben.