



Technische Universität München

Fakultät für Medizin

**Zusammenhang zwischen Kalzifikationsneigung (T50) und kognitiver
Beeinträchtigung (MoCA) bei Hämodialysepatienten im Querschnitt und
Längsschnitt**

Zenonas Konstantin Berthold Block

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Wolfgang Weber

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Schmaderer

2. apl. Prof. Dr. Timo Grimmer

Die Dissertation wurde am 01.12.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.06.2021 angenommen.

|

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Relevanz des Themas	1
1.2	Risikofaktoren für die Entwicklung kognitiver Beeinträchtigung bei Hämodialysebehandlung 2	
1.2.1	Gemeinsame Risikofaktoren	2
1.2.2	Nephrogene Risikofaktoren	3
1.2.3	Dialyseassoziierte Risikofaktoren	3
1.2.4	Bedeutung der Veränderungen des Gefäßsystems für die Entwicklung kognitiver Beeinträchtigung	5
1.3	Kalzifikation bei Hämodialysepatienten und Einflussfaktoren auf die T50-Zeit im T50- Kalzifizierungs-Inhibitions-Test.....	7
1.4	Aktuelle Studienlage	9
1.5	Fragestellung	10
2	Methodik.....	11
2.1	Rekrutierung sowie Ein- und Ausschlusskriterien	11
2.2	Datenerhebung.....	13
2.2.1	Allgemeine Patientendaten, Risikofaktoren für kognitive Beeinträchtigung und Untersuchungszeitpunkte	13
2.2.2	Dialysespezifische Daten	13
2.2.3	T50-Kalzifizierungs-Inhibitionstest.....	14
2.2.4	Kognitive Testung	14
2.3	Statistik	15
3	Ergebnisse	17
3.1	Patientenkollektiv	17
3.2	Ergebnisse des T50-Tests.....	19
3.3	Ergebnisse des MoCa.....	20
3.4	Zusammenhang zwischen T50-Zeit und MoCa-Rohwert	22
3.5	Zusammenhänge zwischen MoCa-Rohwert und T50-Zeit bei Erst- und Zweituntersuchung ohne und mit Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren	23
3.5.1	Zusammenhang zwischen MoCa-Rohwert und T50-Zeit bei Erstuntersuchung.....	23

3.5.2	Zusammenhang zwischen der Differenz des MoCa-Rohwerts und Differenz der T50-Zeit	24
3.6	Zusammenhang des MoCa-Rohwertes bei Erstuntersuchung mit der Änderung der T50-Zeit und Zusammenhang der T50-Zeit bei Erstuntersuchung mit der Änderung des MoCa-Rohwertes	.25
4	Diskussion.....	27
4.1	Ergebnisse des MoCa.....	27
4.2	Ergebnisse des T50-Tests.....	29
4.3	Zusammenhang zwischen Kalzifikationsneigung und kognitiver Beeinträchtigung31
4.4	Limitationen34
4.5	Zusammenfassung.....	35
5	Quellenverzeichnis36
6	Abbildungsverzeichnis40
7	Tabellenverzeichnis41

Abkürzungen

MMST	Minimal Mental Status Test
T50-Test	T50-Kalzifizierungs-Inhibitions-Test
MoCa	Montreal Cognitive Assessment
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
ISAR-Studie	Risk stratification in end-stage renal disease-Studie
CPP	Calciproteinartikel
DiZ	Dialyse im Zentrum
KfH	Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation
3MS	Modified Mini-Mental State
PTH	Parathormon
VSE	Visuospatial/Exekutivfunktionen
SD	Standardabweichung
MW	Mittelwert

1 Einleitung

1.1 Relevanz des Themas

Kognitive Beeinträchtigung und Demenz kommen bei Hämodialysepatienten deutlich häufiger vor als in der Normalbevölkerung (Kurella Tamura & Yaffe, 2011). Diese Beobachtung konnte auch gemacht werden, wenn bei dem Vergleich für Alter und Bildungsniveau korrigiert wurde (Fukunishi et al., 2002; Kurella et al., 2004; Kurella Tamura & Yaffe, 2011). Mehrere Studien untersuchten bereits die Prävalenz kognitiver Beeinträchtigung bei Hämodialysepatienten, diese lag je nach Studie zwischen 16% und 38% (Cho et al., 2019; Cook & Jassal, 2008; Kurella et al., 2004; Kurella Tamura et al., 2010; Leinau et al., 2009), im Vergleich hierzu zeigte eine australische Metaanalyse aus dem Jahr 2015, dass bei 12% der Normalbevölkerung eine kognitive Beeinträchtigung, gemessen mit dem Mini Mental Status Test, einem Screeninginstrument für kognitive Beeinträchtigung und Demenz, vorliegt (Sachdev et al., 2015). Allerdings ist zu beachten, dass in den meisten in der Metaanalyse untersuchten Studien das Durchschnittsalter deutlich höher war als das Durchschnittsalter von Dialysepatienten (Bundesausschuss, 2017). Die Beeinträchtigung kann verschiedene Bereiche der Kognition betreffen, häufig untersucht wurden das Erinnerungsvermögen, das Sprachvermögen, die Orientierungsfähigkeit und die Exekutivfunktionen. Bei Hämodialysepatienten schienen besonders häufig die Exekutivfunktionen betroffen zu sein (Kurella et al., 2004; Kurella Tamura et al., 2010; Yaffe et al., 2010). So lag zum Beispiel in zwei Studien von Kurella et al. der Anteil an Patienten mit einer Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen bei 29% bzw. bei 38% (Kurella et al., 2004; Kurella Tamura et al., 2010), während der Anteil an Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung bei 16% bzw. 27% lag.

Das Vorkommen kognitiver Beeinträchtigung bei Hämodialysepatienten hat erhebliche Folgen für die Betroffenen und für den weiteren Krankheitsverlauf. So besteht im Vergleich zu Hämodialysepatienten ohne kognitive Beeinträchtigung eine erhöhte Mortalität (Cohen et al., 2010; Griva et al., 2010). Cohen et al. konnten zum Beispiel bei einem Kollektiv von 512 Hämodialysepatienten die Demenz als einen von fünf unabhängigen Faktoren für eine erhöhte Mortalität bestimmen (Cohen et al., 2010). Auch Griva et al. konnten die kognitive Beeinträchtigung als einen unabhängigen Prädiktor für eine erhöhte Mortalität beobachten, es bestand eine 2,5 mal höhere 7-Jahresmortalität im Vergleich zu Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung (Griva et al., 2010). Das Vorkommen kognitiver Beeinträchtigung wirkt sich bei Hämodialysepatienten ebenfalls auf die Morbidität und den Umgang mit der Dialysebehandlung aus (Kurella Tamura & Yaffe, 2011; Murray & Knopman, 2010; Sehgal et al., 1997). Zum Beispiel sind die Entscheidungsfähigkeit und eine adäquate Medikamenteneinnahme

beeinträchtigt, und das Risiko, die Dialysebehandlung abzubrechen, ist deutlich erhöht (Kurella Tamura & Yaffe, 2011; Murray & Knopman, 2010). Ferner nimmt die Dauer von Krankenhausaufenthalten zu, so konnten Sehgal et al. einen direkten Zusammenhang zwischen einer geringeren Punktezahl im MMST und einer längeren Dauer der Krankenhausaufenthalte beobachten (Sehgal et al., 1997).

1.2 Risikofaktoren für die Entwicklung kognitiver Beeinträchtigung bei Hämodialysebehandlung

Die Pathogenese von Demenz und kognitiver Beeinträchtigung bei Hämodialysepatienten ist nicht abschließend geklärt. Es wird eine multifaktorielle Pathogenese angenommen, Kurella et al. teilten diese Risikofaktoren in drei Gruppen ein: Gemeinsame bzw. allgemeine Risikofaktoren, also Risikofaktoren für kognitive Beeinträchtigung, die sowohl die Allgemeinbevölkerung als auch Hämodialysepatienten betreffen, Risikofaktoren, die sich aus der chronischen Niereninsuffizienz selbst ergeben, und Risikofaktoren, die Folge der Hämodialysebehandlung sind (Kurella Tamura & Yaffe, 2011).

1.2.1 Gemeinsame Risikofaktoren

Zu den gemeinsamen Risikofaktoren für kognitive Beeinträchtigung bzw. Demenz zählen hohes Alter, niedriges Bildungsniveau und kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie (Giang et al., 2011; Gorelick et al., 2011; Kurella et al., 2004; Murray et al., 2006). Einige dieser Risikofaktoren kommen bei Hämodialysepatienten häufiger bzw. in stärkerer Ausprägung vor. Dazu gehören zum Beispiel das hohe Durchschnittsalter von 66,6 Jahren bei Männern und 68,5 Jahren bei Frauen (Stand in Deutschland 2016) (Bundesausschuss, 2017), sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren wie die arterielle Hypertonie, die bei über 80% aller dialysierten Patienten vorkommt, und der Diabetes mellitus, der bei über 30% vorkommt (MD, 2016; "U.S. Renal Data System (USRDS)). Auch Schlaganfälle, welche ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung kognitiver Beeinträchtigung sind, kommen im Vergleich zur Normalbevölkerung vermehrt vor (Ivan et al., 2004; Seliger et al., 2003).

1.2.2 Nephrogene Risikofaktoren

Das vermehrte Vorkommen der oben genannten allgemeinen bzw. gemeinsamen Risikofaktoren erklärt allerdings nur teilweise die vermehrte Prävalenz kognitiver Beeinträchtigung bei Hämodialysepatienten im Vergleich zur gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung. In der Literatur lassen sich Hinweise dafür finden, dass die chronische Niereninsuffizienz selbst bzw. ihre Sekundärkomplikationen eigene Risikofaktoren darstellen (Kurella Tamura & Yaffe, 2011). So konnten Studien einen direkten Zusammenhang zwischen der Einschränkung der eGFR und dem Vorkommen kognitiver Beeinträchtigung beschreiben (Kurella et al., 2005; Yaffe et al., 2010). Dieser Zusammenhang blieb auch nach der Korrektur für Alter, Geschlecht, Bildungsniveau, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, Blutdruck, Schlaganfälle und Hämatokrit bestehen (Kurella et al., 2005). Ferner konnte beobachtet werden, dass Hämodialysepatienten mit einer noch erhaltenen Restausscheidung im Vergleich zu Hämodialysepatienten ohne erhaltene Restausscheidung signifikant seltener an einer Demenz erkrankt waren (Kurella et al., 2006). Auch die bei chronischer Niereninsuffizienz verbreitete Anämie scheint ein Risikofaktor für die kognitive Beeinträchtigung zu sein (Grimm et al., 1990; Kurella Tamura et al., 2010). Weitere Risikofaktoren scheinen ein niedriges Serumalbumin (Kurella et al., 2006) bzw. eine Albuminurie (Barzilay et al., 2008) und erhöhte Entzündungsmarker wie das C-reaktive Protein zu sein (Kurella Tamura & Yaffe, 2011; Schmidt et al., 2002). Es wird auch vermutet, dass der sekundäre Hyperparathyreoidismus einen Einfluss auf die extraossäre Kalzifikation bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz hat (Chertow et al., 2012) und in diesem Zusammenhang einen Risikofaktor für Demenz darstellt (Flicker & Ames, 2005).

1.2.3 Dialyseassoziierte Risikofaktoren

Weitere Risikofaktoren für das Vorkommen kognitiver Beeinträchtigung scheinen durch die Hämodialyse selbst bedingt zu sein, da die Prävalenz der kognitiven Beeinträchtigung bei Hämodialysepatienten deutlich höher liegt, als bei chronisch Nierenkranken, die nicht dialysiert werden (Kurella et al., 2004). Außerdem liegen Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen kognitiver Beeinträchtigung und der Dauer der Dialysebehandlung vor. So war bei Dasgupta et al. (Dasgupta et al., 2018), welche die kognitive Leistung vor und nach der Dialysebehandlung bewerteten, eine längere Dauer der Dialysebehandlung unabhängig von Risikofaktoren wie Alter und Komorbiditäten, assoziiert mit einer größeren Abnahme in der kognitiven Leistung. Auch bei Jung et al. (Jung et al., 2013) bestanden Hinweise auf die Relevanz der Dauer der Dialysebehandlung, diese korrelierte negativ mit

Ergebnissen des MMST. Als ein möglicher Risikofaktor für kognitive Beeinträchtigung werden auch starke Blutdruckschwankungen, die im Rahmen der Hämodialysebehandlung auftreten können, diskutiert (Madero & Sarnak, 2011). Bei Hämodialysepatienten scheint die Autoregulation, die normalerweise für einen konstanten cerebralen Blutfluss verantwortlich ist, aufgrund des häufig geringen mittleren arteriellen Druckes beeinträchtigt zu sein und diese sind so besonders durch Blutdruckschwankungen gefährdet (Madero & Sarnak, 2011). In der Literatur wird bei Hämodialysepatienten häufig ein Zusammenhang zwischen diesen Blutdruckschwankungen und pathologischen Veränderungen in der Bildgebung im Sinne von Marklagerischämien beschrieben, die bereits Monate nach Beginn der Hämodialysebehandlung auftreten können (Davenport, 2014), und vermutet, dass diese Veränderungen eine kognitive Beeinträchtigung bedingen (Kurella Tamura & Yaffe, 2011). Allerdings ist die Studienlage bezüglich der tatsächlichen Auswirkungen der intradialytischen Blutdruckschwankungen auf die kognitive Beeinträchtigung uneindeutig (Costa et al., 2014; Davenport, 2014; Kurella Tamura & Yaffe, 2011; Wolfgram et al., 2016). Einen Hinweis auf die Relevanz dieser intradialytischen Blutdruckschwankungen geben Costa et al. (Costa et al., 2014). Sie konnten in einer Querschnittsstudie einen direkten Zusammenhang zwischen intradialytischer Hypotonie und kognitiver Beeinträchtigung, insbesondere mit den Exekutivfunktionen, beobachten. Hingegen konnte in einer Longitudinalstudie von Wolfgram et al. kein solcher Zusammenhang beschrieben werden (Wolfgram et al., 2016).

Des Weiteren werden auch dialysebedingte cerebrale Schäden durch Mikroblutungen und Mikroembolien als Einflussfaktoren auf die kognitive Leistung diskutiert, allerdings konnte bislang kein eindeutiger Zusammenhang festgestellt werden (Madero & Sarnak, 2011). In MRT-Aufnahmen konnten Yokoyama et al. zeigen, dass es bei Hämodialysepatienten vermehrt zu Mikroblutungen kommt (Yokoyama et al., 2005). Die Mikroblutungen könnten durch die im Rahmen der Dialysebehandlung häufig notwendige Antikoagulation begünstigt werden. Als Mechanismus für die Ausbildung der Mikroembolien wird vermutet, dass sie sich unbemerkt aus Luft bilden, die über das Dialysegerät in das Blutgefäß eindringen, so konnten mittels Ultraschall vermehrt mikroembolische Signale sowohl im venösen, als auch im arteriellen System beobachtet werden (Forsberg et al., 2010).

Schließlich gibt es Hinweise darauf, dass die Dialyседosis in einem Zusammenhang mit dem Vorkommen kognitiver Beeinträchtigung steht. So beschrieben Murray et al. und Kurella et al. in Querschnittsstudien ein höheres Risiko für das Vorkommen kognitiver Beeinträchtigung bei einem $Kt/V > 1.2$ (Kurella Tamura et al., 2010; Murray et al., 2006), einem Parameter, der die Dialyseeffektivität beschreibt (Murray, 2008).

1.2.4 Bedeutung der Veränderungen des Gefäßsystems für die Entwicklung kognitiver Beeinträchtigung

Eine besondere Bedeutung scheint der Schädigung des vaskulären Systems zuzukommen. Cerebrovaskuläre Erkrankungen und Schlaganfälle sind bei Hämodialysepatienten unabhängig von anderen Faktoren assoziiert mit kognitiver Beeinträchtigung und Demenz (Kurella et al., 2006; Murray et al., 2006). Die Alzheimerdemenz ist die häufigste Form der Demenz in der Normalbevölkerung, im Gegensatz dazu ist bei chronisch Nierenkranken von einer höheren Prävalenz der vaskulären Demenz auszugehen (Bronas et al., 2017). Es konnte gezeigt werden, dass bei Hämodialysepatienten mit einer jährlichen Demenzzinzidenzrate von insgesamt 4,2% der Anteil an „Multiinfarktdemenz“ 3,7% betrug, während der Anteil an Alzheimerdemenz bei lediglich 0,5% lag (Fukunishi et al., 2002). Eine klare Trennung zwischen reiner Alzheimerdemenz und vaskulärer Demenz ist allerdings nicht immer sinnvoll, da sich diese beiden Formen gegenseitig bedingen können (Fotuhi et al., 2009). Für eine vaskuläre Komponente spricht möglicherweise auch das bei Hämodialysepatienten erhöhte Risiko, einen Hirninfarkt zu erleiden. So liegt in den USA die jährliche Hirninfarktinzidenz bei Hämodialysepatienten bei 15%, im Vergleich dazu bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ohne Dialyse bei 9% und in der Normalbevölkerung lediglich bei 2,4% (Murray, 2008).

Als Mechanismen, die durch Gefäßschädigungen entstehen und zur kognitiven Beeinträchtigung beitragen, werden neben Mikroblutungen stille und klinisch relevante Infarkte diskutiert (Naganuma et al., 2005). Gerade gut perfundierte Organe wie Niere und Gehirn scheinen durch die mit zunehmender vaskulärer Kalzifikation und Gefäßsteifigkeit einhergehenden erhöhten Blutdruckamplituden stark von diesen Gefäßveränderungen betroffen zu sein (Mitchell, 2008; O'Rourke & Safar, 2005). Die vaskuläre Kalzifikation wiederum ist bei Hämodialysepatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht (London et al., 2013). Die Ursachen hierfür werden ausführlich im folgenden Kapitel beschrieben. Ferner wird angenommen, dass die erhöhte vaskuläre Kalzifikation wiederum eine erhöhte Gefäßsteifigkeit bedingt (Smith et al., 2014). Als ein Surrogatparameter für die Gefäßsteifigkeit im Bereich der Makrozirkulation gilt die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) (Baulmann et al., 2010; Van Bortel et al., 2012). Entsprechend ist die PWV bei Hämodialysepatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht (London et al., 1990). Darüber hinaus konnte bei Hämodialysepatienten ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten PWV und dem Auftreten kognitiver Beeinträchtigung beobachtet werden, welches ein weiterer Hinweis auf eine vaskuläre Beteiligung an dem vermehrten Aufkommen kognitiver Beeinträchtigung in diesem Kollektiv gesehen werden kann (Angermann, Baumann, Wassertheurer, et al., 2017; Tasmoc et al., 2016).

Abbildung 1 zeigt eine Übersicht der verschiedenen Risikofaktoren für die Entwicklung von Demenz bei Hämodialysepatienten.

Abbildung 1 Risikofaktoren für Demenz bei Hämodialysepatienten

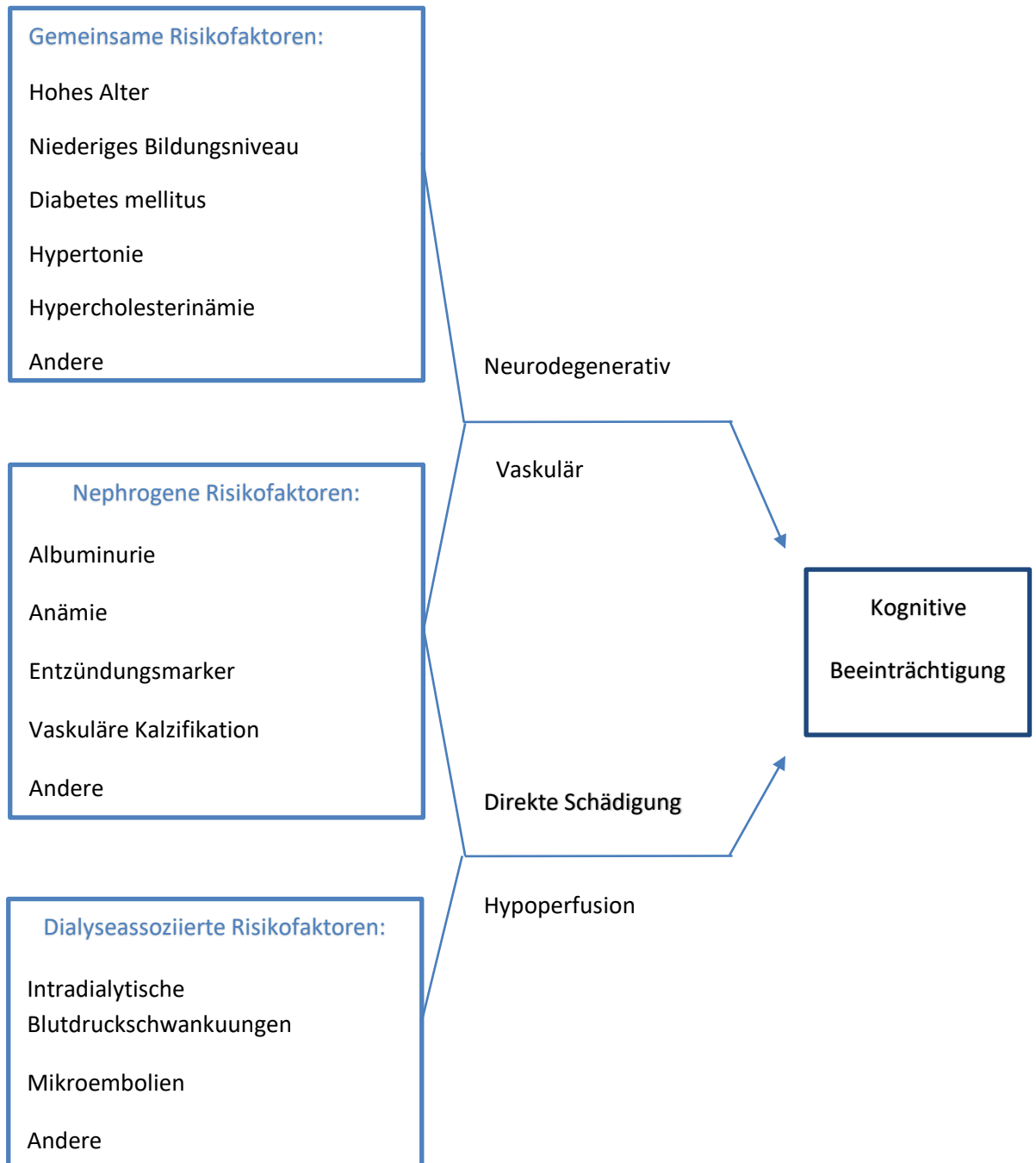


Abbildung 1: Übernommen und modifiziert aus Kurella et al. 2011 (Kurella Tamura & Yaffe, 2011)

1.3 Kalzifikation bei Hämodialysepatienten und Einflussfaktoren auf die T50-Zeit im T50-Kalzifizierungs-Inhibitions-Test

Die Kalzifikation, das Ausfallen von Kalziumsalzen aus Calcium und Phosphat, ist ein streng regulierter Vorgang. Unter physiologischen Bedingungen kommt dieser Prozess nur kontrolliert an bestimmten Stellen im Körper zustande, z.B. im Knochen, und wird an anderen Stellen gezielt blockiert, z.B. in Blutgefäßen (Jahnen-Dechent et al., 2011). Unter veränderten Bedingungen, wie etwa bei der Dialysebehandlung, können diese Regulierungsprozesse gestört sein und zu inadäquater Kalkbildung in der Intima und Media der Blutgefäße führen (Amann, 2008; Jahnen-Dechent et al., 2011).

Als einer der Hauptfaktoren für eine vermehrte Kalzifikation werden die Hyperphosphatämie diskutiert, welche durch mangelnde Phosphatelimination in der Dialyse zustande kommt (Davenport et al., 2010; Dekker et al., 2016), sowie ein erhöhtes Calcium-Phosphat-Produkt (Goodman et al., 2000; Raggi et al., 2002). Entsprechend konnte eine verminderte intrinsische Kalzifikationshemmung im Serum von Hämodialysepatienten nachgewiesen werden (Pasch et al., 2012). Die Prävalenz und die Progression von Gefäßverkalkung sind bei chronischer Nierenerkrankung im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht und nehmen bei einer Dialysebehandlung noch einmal deutlich zu (Guerin et al., 2008; London et al., 2013; Shroff et al., 2008). So konnten Goodman et al. bereits bei 14 von 16 jungen Hämodialysepatienten zwischen 20 und 30 Jahren eine Kalzifikation der Koronargefäße mittels CT-Aufnahmen nachweisen, hingegen in der gleichaltrigen Kontrollgruppe lediglich bei 3 von 60 (Goodman et al., 2000). Auch schien die Prävalenz der Kalzifikation der Koronargefäße mit Dauer der Dialysebehandlung und höherem Alter zu steigen (Goodman et al., 2000).

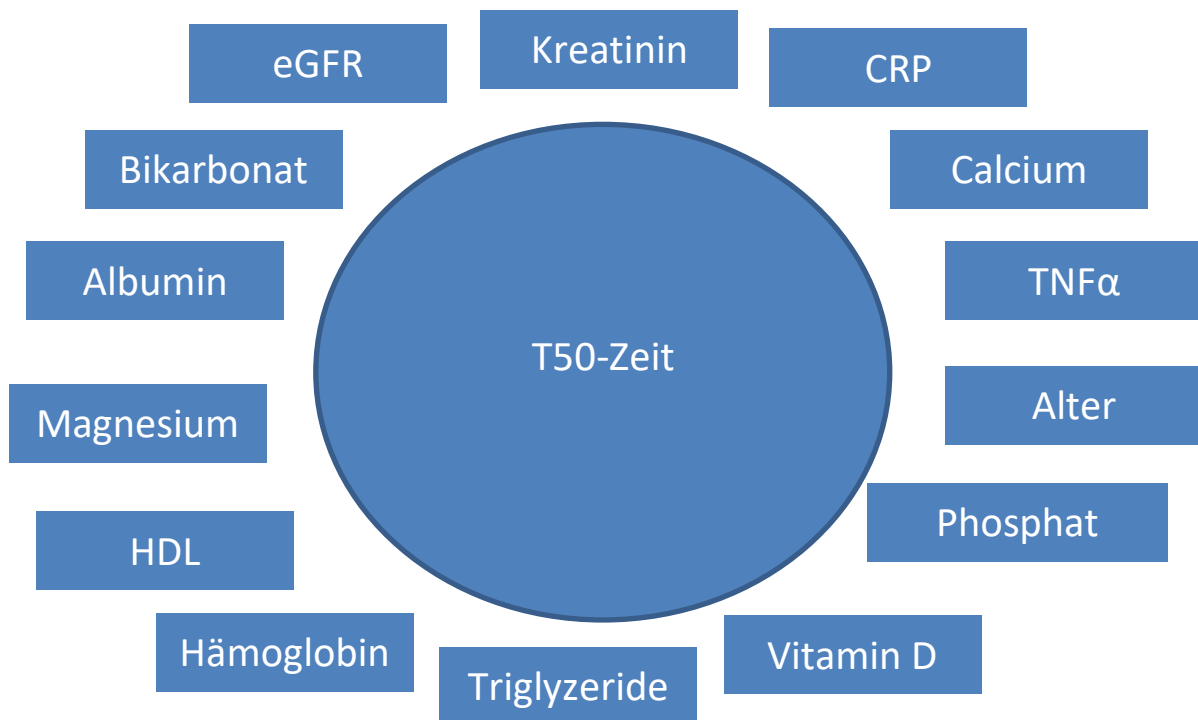
Eine Methode, die Kalzifikationsneigung bei Patienten zu beschreiben, ist der T50-Kalzifizierungs-Inhibitions-Test (T50-Test) (Pasch et al., 2012). Er beschreibt die Kalzifikationsneigung des Blutes, in dem die Zeit bis zur Bildung von Calciproteinpartikeln gemessen wird. Eine kürzere Zeit geht mit einer höheren Kalzifikationsneigung einher (Pasch et al., 2012).

Korrelationen mit einer längeren T50-Zeit und damit einer geringeren Kalzifikationsneigung konnten bei chronisch Nierenkranken und Hämodialysepatienten bei höheren Werten von Albumin, Magnesium, Bikarbonat, HDL Cholesterin, Triglyzeriden, Vitamin D, Kreatinin, eGFR, Hämoglobin und Pyrophosphat beobachtet werden (Dekker et al., 2016; Pasch et al., 2017; Smith et al., 2014). Hingegen korrelierten mit einer kürzeren T50-Zeit und damit einer höheren Kalzifikationsneigung erhöhte Entzündungsmarker wie CRP und TNF- α , hohes Alter, Calcium und Phosphat (Dekker et al., 2016; Pasch et al., 2017; Smith et al., 2014). Innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 24 Monaten konnte bei Dialysepatienten beobachtet werden, dass eine gleich bleibende oder steigende T50-Zeit mit im

Verlauf gesunkenen Phosphatwerten assoziiert war, umgekehrt eine kürzere T50-Zeit mit im Verlauf gestiegenen Phosphatwerten (Angermann, Baumann, Wassertheurer, et al., 2017). Phosphat wiederum konnte als ein wesentlicher Auslöser für die Verkalkung glatter Muskelzellen in den Gefäßwänden herausgearbeitet werden, ein Mechanismus der maßgeblich an der Kalzifikation im Rahmen der Hämodialysebehandlung beteiligt ist (Shroff et al., 2008). Auch andere Faktoren, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen, scheinen einen Einfluss auf die T50-Zeit zu haben. Pasch et al. teilten bei Hämodialysepatienten gemessene T50-Zeiten in Quintile ein und beobachteten eine Assoziation zwischen steigender Quintile und niedrigerem PTH, sowie höherer alkalischen Phosphatase und Vitamin D (Pasch et al., 2017). Insgesamt scheint auch die Hämodialyse selbst einen unmittelbaren Einfluss auf die Kalzifikationsneigung zu haben. So nahm die postdialytisch gemessene T50-Zeit im Vergleich zur prädialytisch gemessenen T50-Zeit durchschnittlich um 26,3% zu (Dekker et al., 2016). Bemerkenswerterweise konnte in multivariaten Analysen keine Assoziation der T50-Zeit mit traditionellen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse wie Rauchen, arterieller Hypertonie, erhöhtem LDL, Diabetes mellitus und einem erhöhten BMI beobachtet werden (Pasch et al., 2017). Welchen Einfluss das biologische Geschlecht auf die T50-Zeit hat, ist nicht eindeutig geklärt, so konnten in unterschiedlichen Studien signifikant kürzere T50-Zeiten einerseits bei Männern, andererseits bei Frauen beobachtet werden (Pasch et al., 2017; Smith et al., 2014).

Abbildung 2 zeigt eine Übersicht verschiedener Faktoren, die den T50-Wert beeinflussen können.

Abbildung 2 : Faktoren, die Einfluss auf die T50-Zeit haben



Modifiziert nach „T50-Test, Neuer Bluttest für Nierenpatienten“ (Calcison AG)

1.4 Aktuelle Studienlage

Bisher liegt noch keine Studie vor, die bei Hämodialysepatienten den Zusammenhang zwischen T50-Zeit und Ergebnissen im MoCa untersucht. Hinweise auf den Zusammenhang zwischen vaskulären Veränderungen und kognitiver Beeinträchtigung wurden hingegen sowohl in der Normalbevölkerung als auch bei Hämodialysepatienten mehrfach beschrieben (Angermann, Baumann, Wassertheurer, et al., 2017; Kim et al., 2017; Kurella et al., 2006; Murray et al., 2006; Naganuma et al., 2005; Tasmoc et al., 2016).

In großen Querschnittsstudien wurde bereits mit bildgebenden Verfahren die vaskuläre Kalzifikation untersucht und in einen Zusammenhang mit dem Vorkommen kognitiver Beeinträchtigung gebracht (Bos et al., 2012; Cho et al., 2019). In einer von Bos et al. durchgeführten Studie stand das in der älteren Normalbevölkerung mit CT-Aufnahmen gemessene Kalzifikationsvolumen bei 2414 Studienteilnehmern nach Korrektur für Alter, Geschlecht und Bildungsniveau in einem signifikanten Zusammenhang mit der kognitiven Leistungsfähigkeit (Bos et al., 2012). Cho et al. untersuchten 2019 bei einem Kollektiv von 69 Hämodialysepatienten den Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und kognitiver Beeinträchtigung (Cho et al., 2019). Auch hier konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Kalzifikation, gemessen mit CT-Aufnahmen in der intrakraniellen Arteria carotis interna und kognitiver Beeinträchtigung, bestimmt durch den MoCa, beobachtet werden. Allerdings blieb dieser Zusammenhang nach einer Korrektur für das Alter nicht bestehen.

Ebenfalls wurden bereits mehrfach die vaskulären Veränderungen bei Hämodialysepatienten mit der PWV beschrieben und ein Zusammenhang mit dem Vorkommen kognitiver Beeinträchtigung hergestellt (Angermann, Baumann, Wassertheurer, et al., 2017; Tasmoc et al., 2016).

Bisherige Studien untersuchten also die vaskuläre Kalzifikation bzw. oder vaskuläre Veränderungen bei Hämodialysepatienten, welche mit der Kalzifikation in Zusammenhang stehen. Bisher wurde allerdings noch in keiner Studie untersucht, inwiefern die Kalzifikationsneigung Auswirkungen auf das Vorkommen kognitiver Beeinträchtigung bei Hämodialysepatienten hat. Entsprechend wurde in diesem Kollektiv auch noch nicht der Zusammenhang zwischen Kalzifikationsneigung und kognitiver Beeinträchtigung im Langzeitverlauf untersucht.

1.5 Fragestellung

In dieser Arbeit wird auf einen möglichen Zusammenhang zwischen T50-Zeit und MoCa-Ergebnissen bei Hämodialysepatienten in einem ambulanten Setting untersucht mit der Zielsetzung, neue Erkenntnisse darüber zu gewinnen, inwiefern ein Zusammenhang zwischen Kalzifikationsneigung und dem Vorkommen kognitiver Beeinträchtigung besteht. Diese Untersuchung geschieht retrospektiv anhand von Daten aus einer Querschnittkohorte und einer Längsschnittkohorte mit einem Beobachtungszeitraum bzw. Untersuchungsintervall von zwei Jahren. In der Untersuchung werden allgemeine und spezifische Faktoren, die mit der Entwicklung kognitiver Beeinträchtigung und der Kalzifikationsneigung zusammenhängen können, wie etwa Laborparameter, Dialysezeit und demographischen Daten, berücksichtigt. Die Auswahl dieser Parameter erfolgt anhand der Ergebnisse der genannten vorangegangenen Studien zu diesem Thema. Neben der Betrachtung des Verhältnisses zwischen Kalzifikationsneigung und kognitiver Beeinträchtigung im Querschnitt und deren Änderung über die Zeit, wird auch untersucht, inwiefern sich in Abhängigkeit von dem einen Parameter bei der Erstuntersuchung der andere Parameter bis zu der Zweituntersuchung verändert. Daraus sollen nähere Erkenntnisse darüber gewonnen werden, ob eine mögliche Vorhersage des Vorkommens kognitiver Beeinträchtigung für die Kalzifikationsneigung bzw. umgekehrt, eine Vorhersage der Kalzifikationsneigung für kognitive Beeinträchtigung getroffen werden kann.

2 Methodik

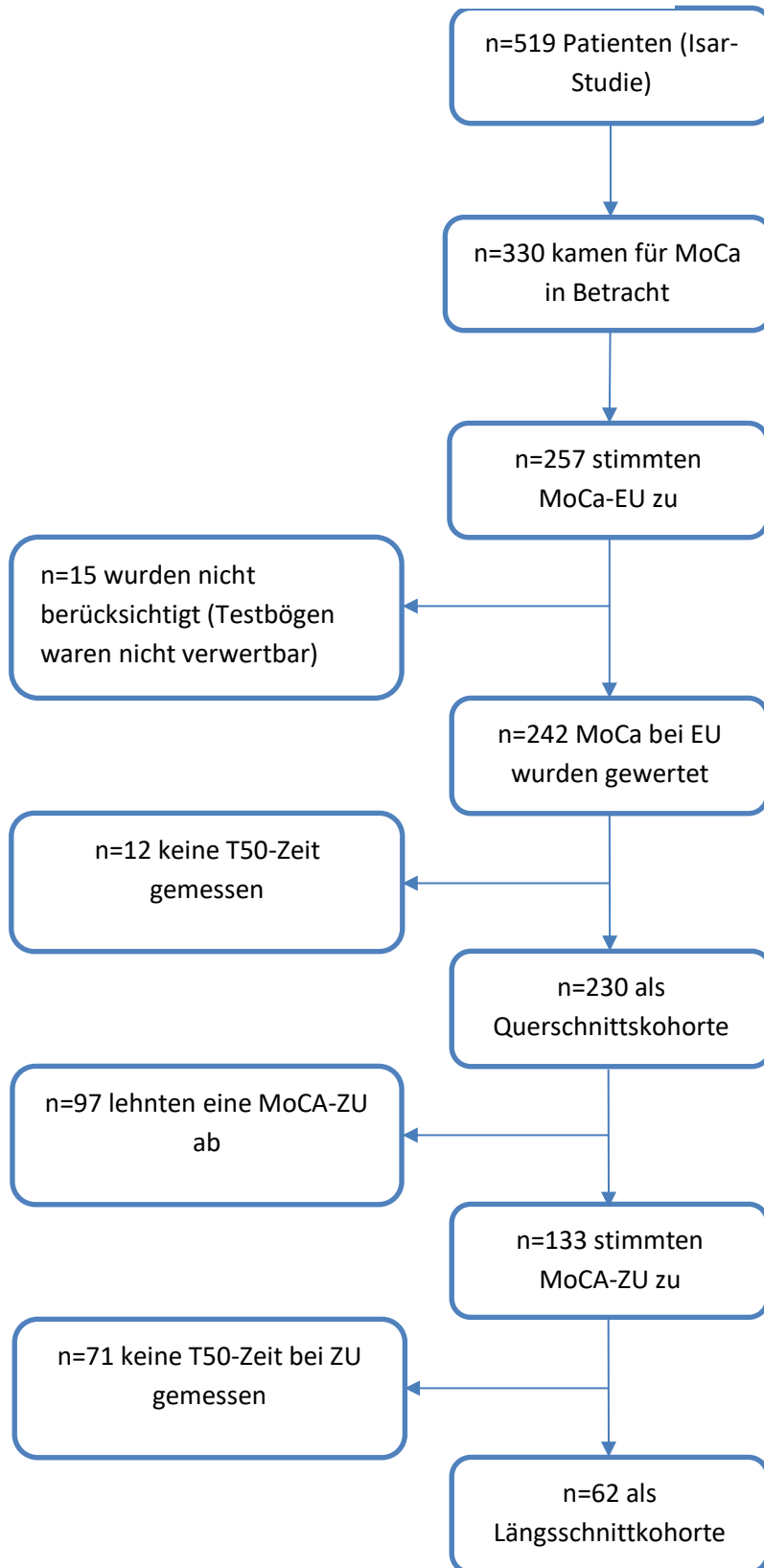
2.1 Rekrutierung sowie Ein- und Ausschlusskriterien

Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten wurden aus dem im Rahmen der „Risk stratification in end-stage renal disease“ (ISAR) -Studie der nephrologischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar in München rekrutierten Patientenkollektivs ausgewählt, einer Beobachtungsstudie, welche durch Untersuchungen des Gefäßsystems (Makro- und Mikrozirkulation) und der kardialen Funktion das Ziel einer verbesserten kardiovaskulären Risikostratifizierung und Mortalitätsprädiktion bei Dialysepatienten verfolgt. Für diese Studie liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München (Nr. 1667/06 und 2470/09 mit letzter Änderung Oktober 2014) sowie der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer (Nr. Bayuni 1011 und 1012) und wurde im Studienregister registriert (<http://www.clinicaltrials.gov>; NCT01152892).

Nicht alle Patienten der ISAR-Studie wurden in dieser Arbeit untersucht. Die Patienten konnten sich für die Teilnahme am MoCa entscheiden und stammen aus den Dialysezentren Dialyse im Zentrum (DiZ) Sendlinger Tor, DiZ Solln, Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. (KfH) Harlaching, KfH Elsenheimer, KfH Neuried, KfH Oberschleißheim, KfH Unterhaching, KfH Dillingen, KfH München Schwabing und den Dialysezentren Dr. Braun in Dingolfing. Die verwendeten Ergebnisse wurden von Juni 2011 bis Juli 2016 erhoben. Die Einschlusskriterien der Isar-Studie waren ein Alter von mindestens 18 Jahren und eine terminale Niereninsuffizienz mit einer Hämodialysebehandlung drei Mal pro Woche über mindestens vier Stunden über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten, sowie eine schriftliche Einverständniserklärung für die Studie. Ausgeschlossen wurden Patienten mit systemischen Infektionen, Schwangerschaft, Elektrolytstörungen und malignen Erkrankungen mit einer Lebenserwartung von weniger als 24 Monaten. Ferner wurden Patienten ausgeschlossen, deren Muttersprache nicht Deutsch war, die keine schriftliche Einwilligung geben konnten und die Kriterien erfüllten, die das Absolvieren des MoCa beeinträchtigen, also Patienten, die eine motorische Störungen der dominanten Hand, eine Amaurosis, Aphasie oder Sehstörung aufwiesen.

Die Rekrutierung der in dieser Arbeit untersuchten Patienten aus der ISAR-Studie wird in Abbildung 3 beschrieben. Die Patienten, bei denen Ergebnisse des MoCa und des T50-Tests bei der Erstuntersuchung vorliegen, werden als Querschnittkohorte bezeichnet. Die Patienten, bei denen zusätzlich Zweituntersuchungen vorliegen, bilden die Längsschnittkohorte. Patienten, bei denen keine Ergebnisse bei der Zweituntersuchung erhoben werden konnten, lehnten diese entweder ab, waren zu dem Zeitpunkt verstorben oder hatten im Verlauf die Ausschlusskriterien erfüllt.

Abbildung 3: Rekrutierungs-Flowchart



Legende Abbildung 3: MoCa= Montreal Cognitive Assessment, EU= Erstuntersuchung, ZU= Zweituntersuchung, ISAR= Risk stratification in end-stage renal disease

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Allgemeine Patientendaten, Risikofaktoren für kognitive Beeinträchtigung und Untersuchungszeitpunkte

Die allgemeinen Patientendaten und Risikofaktoren für die kognitive Beeinträchtigung wurden den Patientenakten entnommen beziehungsweise im direkten Patientengespräch erhoben. Dazu gehörten Angaben zu Alter, Geschlecht, Bildungsniveau, kardiovaskulären Risikofaktoren -bzw. Erkrankungen, Grunderkrankung der terminalen Niereninsuffizienz, Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme und Beginn der Dialysebehandlung. Hypercholesterinämie wurde definiert als die Diagnose einer Hypercholesterinämie in der Patientenakte, Gesamtcholesterinwerte über 200 mg/dl in dem der Untersuchung am nächsten liegenden Laborbefund oder durch die regelmäßige Einnahme eines Statins. Ebenso wurde die arterielle Hypertonie über die Diagnose in den Patientenakten oder über die regelmäßige Einnahme von Antihypertensiva definiert. Die Laborparameter, dazu zählen Elektrolyte, Hämoglobin, Albumin, PTH, hsCRP und das Kt/V wurden den letzten Quartalsabnahmen der Dialysezentren entnommen, welche dementsprechend maximal drei Monate vor der Erstuntersuchung bestimmt worden waren.

Der Zeitpunkt der Erstuntersuchung in dieser Arbeit wurde durch die erste Untersuchung im Rahmen der ISAR-Studie definiert, der Zeitpunkt der Zweituntersuchung wurde durch die zweite MoCa-Untersuchung definiert.

2.2.2 Dialysespezifische Daten

Die Dauer der Dialysebehandlung in Monaten wurde aus dem Beginn der Dialysepflichtigkeit und dem Datum der ersten Untersuchung im Rahmen der ISAR-Studie ermittelt, die Dauer der Dialysebehandlung pro Sitzung in Minuten wurde dem Dialyseprotokoll des Tages der ersten Untersuchung entnommen, ebenso wie die Ultrafiltrationsrate.

2.2.3 T50-Kalzifizierungs-Inhibitionstest

Die T50-Zeit wurde aus Blutentnahmen, die im Rahmen der ISAR-Studie vor der Dialysebehandlung zum Zeitpunkt des Einschlusses und bei der Zweituntersuchung abgenommen wurden, mittels des von Pasch et al. eingeführten T50-Kalzifizierungs-Inhibitions-Test (T50-Test) bestimmt (Pasch et al., 2012). Der T50-Test bestimmt in-vitro die Kalzifikationsneigung des Blutserums. Dem abgenommenen Serum werden hohe Mengen an Kalzium und Phosphat zugegeben. Dadurch bilden sich primäre Calciproteinpartikel (CPP). Diese wiederum wandeln sich in sekundäre CPP um. Die Zeit bis zu dieser Umwandlung wird bestimmt und als T50-Zeit angegeben. Dieser Wert ist individuell von der Beschaffenheit des Patientenserums abhängig und gibt Aufschluss über die Fähigkeit des Serums, den Kalzifikationsprozess aus Calcium und Phosphat zu inhibieren (Calciscon AG; Pasch et al., 2012). Eine niedrigere T50-Zeit spricht für eine höhere Kalzifikationsneigung (Pasch et al., 2012). Das für den Test verwendete Serum wurde 30 Minuten nach Abnahme bei Raumtemperatur zentrifugiert und bei -80°C eingefroren, auf Trockeneis nach Bern geschickt, dort wurde anschließend die T50-Zeit ermittelt (Angermann, Baumann, Wassertheurer, et al., 2017; Pasch et al., 2012).

2.2.4 Kognitive Testung

Für die Bestimmung der kognitiven Beeinträchtigung wurde in dieser Arbeit die deutsche Version des Montreal Cognitive Assessment verwendet. Für die klinische Beurteilung kognitiver Beeinträchtigung stehen mehrere Screening-Tests zur Verfügung. Die bekanntesten sind der Minimal Mental Status Test, der Modified Mini Mental State (3MS), Trail Making B Test und der MoCa (Folstein et al., 1975; Nasreddine et al., 2005; Teng & Chui, 1987). All diese Tests dauern durchschnittlich 10 Minuten, eignen sich damit für die Durchführung im Klinikalltag und lassen sich einfach und unter standardisierten Bedingungen durchführen. Der MoCa wird von einigen Autoren als Standard bei Dialysepatienten empfohlen (Tholen et al., 2014) und besitzt gegenüber anderen etablierten Tests Vorteile, da der MoCa insbesondere die Exekutivfunktionen evaluiert, welche besonders bei Hämodialysepatienten beeinträchtigt zu sein scheint (Kurella et al., 2004; Kurella Tamura et al., 2010). Außerdem zeichnet er sich z.B. gegenüber dem MMST durch eine hohe Spezifität insbesondere bei leichter kognitiven Beeinträchtigung und einem geringerem Deckeneffekt aus und bewährte sich als Test insbesondere bei Hämodialysepatienten (Nasreddine et al., 2005; Tiffin-Richards et al., 2014).

Die Ergebnisse einer Studie zur Standardisierung der Evaluation des kognitiven Status bei Dialysepatienten berücksichtigend wurde der Test allein mit den Patienten in einem separaten Raum

unmittelbar vor der Dialyse durchgeführt (Tholen et al., 2014). Es wurde jeweils bei Patienten, die Montag, Mittwoch und Freitag dialysiert wurden, nur mittwochs und freitags getestet, bzw. bei Patienten, die Dienstag, Donnerstag und Samstag dialysiert wurden, nur donnerstags oder samstags. Nach längeren dialysefreien Intervallen wurde nicht getestet. Die im MoCa erfassten kognitiven Domänen sind: Räumlich-visuelle Fähigkeiten/Exekutivfunktionen, Benennen, Aufmerksamkeit, Sprache, Abstraktion, Erinnerung und Orientierung. In dieser Arbeit wurde ein Cut-Off von ≤ 24 und nicht der vorgeschlagene von <26 für ein pathologisches Ergebnis verwendet. Dieser Cut Off scheint bei Hämodialysepatienten am besten geeignet zu sein, zwischen kognitiver Beeinträchtigung und keiner kognitiven Beeinträchtigung zu unterscheiden, was in zwei unabhängigen Studien bestätigt wurde (Angermann, Baumann, Steubl, et al., 2017; Tiffin-Richards et al., 2014). So verglichen Tiffin-Richards et al. zum Beispiel die Spezifität und Sensitivität von mehreren MoCa Cut-Offs und arbeiteten einen optimalen MoCa Cut-Off ≤ 24 bei Dialysepatienten heraus, als Maßstab diente dabei eine ausführliche neurologische Testserie (Tiffin-Richards et al., 2014). Die in den einzelnen Kategorien erreichte Punktzahl wird zusammengezählt. Insgesamt können 30 Punkte erreicht werden. Der vorgeschlagene Ausgleich des Bildungsniveaus durch einen Zusatzpunkt, wenn ≤ 12 Jahre Ausbildungszeit vorliegen, wurde nicht berücksichtigt, da davon ausgegangen wurde, dass ein Punkt nicht ausreichend ist, um den Unterschied im Bildungsniveau auszugleichen. Stattdessen wurde das Bildungsniveau ≤ 12 Jahren als unabhängige Variable in den entsprechenden Analysen berücksichtigt. Im Folgenden wird dieser Wert ohne Berücksichtigung des Bildungsniveaus als MoCa-Rohwert bezeichnet.

2.3 Statistik

Für die statistischen Berechnungen wurde SPSS Statistics 25 von IBM verwendet. Bei sämtlichen Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt und für Konfidenzintervalle eine Wahrscheinlichkeit von 95%.

Bei der deskriptiven Statistik wurden für metrische Variablen Mittelwert und Standardabweichung angegeben, kategoriale Variablen wurden durch absolute und relative Häufigkeiten beschrieben.

Für einen ersten Überblick über den Zusammenhang zwischen MoCa-Rohwert und T50-Zeit wurde für die bei der Erstuntersuchung ermittelten Werte bei nicht-normaler Verteilung der Variablen eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt.

Um den weiteren Zusammenhang zwischen MoCa-Rohwert und T50-Zeit zu untersuchen, wurde eine lineare Regressionsanalyse mit MoCa-Rohwert als abhängiger Variable und T50-Zeit als unabhängiger Variable durchgeführt. Dieses Modell wurde anschließend um die möglichen Einflussfaktoren Alter, Geschlecht, Bildungsniveau, pAVK, Calcium, Phosphat und Albumin erweitert, um den Einfluss einzelner Faktoren und unabhängiger Risikofaktoren herauszuarbeiten. Die Auswahl der einberechneten Einflussfaktoren erfolgte unter Berücksichtigung der in der Einleitung erwähnten möglichen Risikofaktoren für eine kognitive Beeinträchtigung und Einflussfaktoren auf die T50-Zeit und war durch die Größe des Patientenkollektivs limitiert. In gleicher Weise wurde mit der Differenz der MoCa-Rohwerte zwischen Erst- und Zweituntersuchung und der Differenz der T50-Zeiten zwischen Erst- und Zweituntersuchung verfahren. Die Signifikanz der Modelle wurde mit einer ANOVA beschrieben.

Für die Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges zwischen der T50-Zeit bei der Erstuntersuchung und einer Veränderung der Differenz MoCa-Rohwertes zwischen Erst- und Zweituntersuchung wurde ebenfalls eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt mit der Differenz des MoCa-Rohwertes als abhängiger Variable und der T50-Zeit bei der Erstuntersuchung als unabhängiger Variable. Der Zusammenhang wurde mit der Formel: Differenz = Konstante + Regressionskoeffizient B x T50-Zeit bei Erstuntersuchung beschrieben. In gleicher Weise wurde für ein möglicher Zusammenhang zwischen dem MoCa-Rohwert bei der Erstuntersuchung und der Veränderung der Differenz der T50-Zeit zwischen Erst- und Zweituntersuchung verfahren. Auch hier wurde für die Beurteilung der Signifikanz des Modelles eine ANOVA durchgeführt. Als Bestimmtheitsmaß wurde das R-Quadrat angegeben.

Um die individuelle Varianz des MoCa-Rohwertes und der T50-Zeit über die Zeit darzustellen, wurden diese in einem Boxplot bei der Erst- und Zweituntersuchung beschrieben und gegenübergestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Die untersuchten Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 65,8 Jahren, 70,9% waren männlich. 63% besaßen ein Bildungsniveau von ≤ 12 Jahren. Fast jeder Patient hatte eine diagnostizierte arterielle Hypertonie (94,3%), zweithäufigste Komorbidität war die Hypercholesterinämie (67,4%). Die Ursache der chronischen Niereninsuffizienz war bei 21,3% die Glomerulonephritis und damit die häufigste Ursache. In 33,5% der Fälle allerdings konnte die Grunderkrankung keiner der aufgeführten Kategorien zugeordnet werden und fiel somit in die Kategorie Andere (siehe Tabellenlegende). Die Patienten erhielten im Schnitt seit mehr als 5 Jahren eine Hämodialysetherapie und wurden pro Sitzung im Schnitt 4,5 Stunden dialysiert. Das Kt/V betrug 1,5 und das Ultrafiltrationsvolumen lag im Durchschnitt bei 2,2 Litern. Nähere Angaben sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1 Demographische Daten, Komorbiditäten, Grunderkrankung, Laborparameter und dialysespezifische Daten

Demographische Daten	
Alter in Jahren MW \pm SD	65,754 \pm 14,871
Geschlecht m n (%)	163 (70,9%)
Bildungsniveau in Jahren ≤ 12 , n (%)	145 (63%)
Komorbiditäten	
Arterielle Hypertonie , n (%)	217 (94,3)
Diabetes mellitus, n (%)	91 (39,6)
Hypercholesterinämie, n (%)	155 (67,4)
Aktiver Nikotinabusus, n (%)	45 (19,6)
pAVK n (%)	49 (21,3)
KHK n (%)	89 (38,7)
Vaskuläre Krankheit n (%)	131 (57%)

Grunderkrankung	
Diabetische Nephropathie n (%)	37 (16,1)
Arterielle Hypertonie n (%)	38 (16,5)
Glomerulonephritis n (%)	49 (21,3)
Unklar n (%)	29 (12,6)
Andere Ursache n (%)	77 (33,5)
Dialyседaten	
Dauer der Dialysebehandlung (Monate) MW ± SD	62,959 ± 65,934
Dauer der Dialysebehandlung pro Sitzung (Stunden) MW ± SD	4,503 ± 0,7588
Ultrafiltrationsvolumen in Millilitern MW ± SD	2189,14 ± 1085,812
Laborparameter	
hsCRP (mg/l) MW ± SD	0,732 ± 1,1
Kalzium gesamt (mmol/l) MW ± SD	2,272 ± 0,181
Phosphat (mmol/l) MW ± SD	1,665 ± 0,484
Ca-Pho-Produkt mmol ² /l ² MW ± SD	3,7796 ± 1,115
Albumin (g/dl) MW ± SD	4,056 ± 0,43248
Hämoglobin (g/dl) MW ± SD	11,830 ± 1,165
PTH pg/ml MW ± SD	279,885 ± 250,801
Kt/V MW ± SD	1,529 ± 3,632

Legende Tabelle 1: MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, n= Anzahl, Geschlecht m= männlich, pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK= koronare Herzkrankheit, vaskuläre Krankheit= sonstige Erkrankung der Gefäße, Andere Ursachen= Systemerkrankung, Nierentumor, lymphoproliferative Erkrankungen, infektiöse Ursache, hereditäre Ursache, Refluxnephropathie, toxisch, Kontrastmittelnephropathie, CRP= C-reaktives Protein, PTH= Parathormon, Ca-Pho-Produkt= Calcium-Phosphat-Produkt

3.2 Ergebnisse des T50-Tests

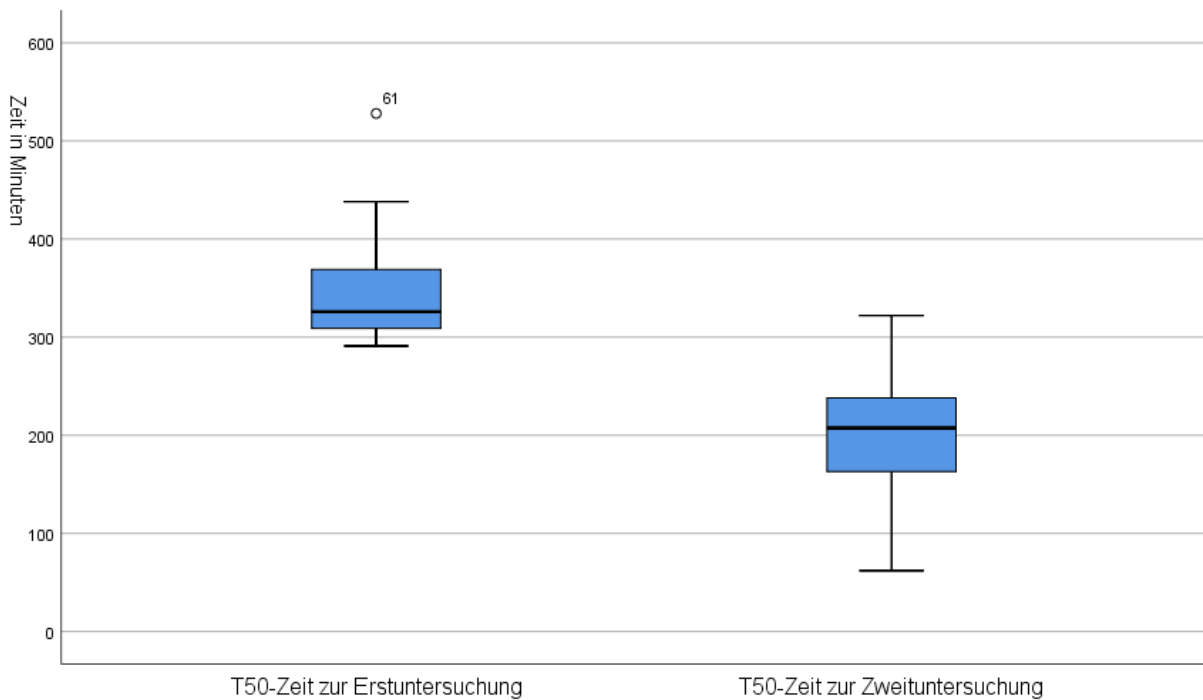
Die T50-Zeit wurde zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bei 230 Patienten gemessen und betrug im Durchschnitt 247,6 Minuten, zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung wurde bei 62 Patienten gemessen und die T50-Zeit betrug im Durchschnitt 204,7 Minuten. Die durchschnittliche Differenz, gemessen bei den 62 Patienten, die an beiden Untersuchungen teilnahmen, betrug 44,8 Minuten. Zum Vergleich: In einer Studie von Pasch et al., in der die meisten Daten über T50-Zeit bei Hämodialysepatienten gesammelt wurden, lag die durchschnittliche T50-Zeit bei 215 Minuten (Pasch et al., 2017). Zu diesem relativ neuen Test existieren allerdings keine etablierten Referenzwerte. Abbildung 4 gibt Auskunft über die Streuung der T50-Zeit bei Erst- und Zweituntersuchung.

Tabelle 2 T50-Zeiten

T50-Zeit Erstuntersuchung (Minuten) MW \pm SD;n	247,61 \pm 75 ;230
T50-Zeit Zweituntersuchung (Minuten) MW \pm SD;n	204,74 \pm 58,43 ;62
Differenz der T50-Zeit (Minuten) MW \pm SD;n	44,82 \pm 66,01 ;62

Legende Tabelle 2: MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, n= Anzahl, Differenz der T50-Zeit= Differenz zwischen Erst- und Zweituntersuchung

Abbildung 4 T50-Zeit bei Erst- und Zweituntersuchung



3.3 Ergebnisse des MoCa

Der durchschnittliche MoCa-Rohwert bei der Erstuntersuchung betrug 23,6. 48,7% erreichten ein pathologisches Ergebnis von ≤ 24 Punkten. Die besten Ergebnisse wurden in den Unterkategorien „Benennen“ und „Orientierung“ erzielt, die schlechtesten hingegen in „Sprache“ und „Erinnerung“. Die Ergebnisse der Prüfung der Exekutivfunktionen lagen im Vergleich zu den anderen Kategorien im mittleren Bereich.

Tabelle 3 MoCa-Ergebnisse Erstuntersuchung

MoCa-Ergebnisse Erstuntersuchung	
MoCa pathologisch n (%)	112 (48,7)
MoCa-Rohwert MW \pm SD	23,64 \pm 4,106
Exekutivfunktionen MW \pm SD (%)	3,65 \pm 1,234 (73%)
Benennen MW \pm SD (%)	2,89 \pm 0,375 (96%)
Aufmerksamkeit MW \pm SD (%)	5,31 \pm 1,018 (88,5%)
Sprache MW \pm SD (%)	1,72 \pm 0,892 (57,3%)

Abstraktion MW ± SD (%)	1,58 ± 0,583 (79%)
Erinnerung MW ± SD (%)	2,58 ± 1,728 (51,6%)
Orientierung MW ± SD (%)	5,86 ± 0,459 (97,6%)

Legende Tabelle 3: MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, n= Anzahl, MoCa pathologisch= Ab einem MoCa-Rohwert ≤ 24, MoCa-Rohwert= MoCa-Score ohne Ausgleich durch Bildungsniveau, Prozentwert bei den Unterkategorien= Prozent der durchschnittlich erreichten Punktezahl von der maximal erreichbaren Punktezahl

Bei der Zweituntersuchung lagen Daten von 62 Patienten vor. Der durchschnittlich erreichte MoCa-Rohwert betrug 22,5, ein pathologisches Ergebnis erzielten hier 62,9%, somit schnitten die Patienten durchschnittlich schlechter ab als bei Erstuntersuchung. Im Durchschnitt nahm die erreichte Punktezahl zwischen Erst- und Zweituntersuchung um 1,6 Punkte ab. In der Zweituntersuchung wurden ebenfalls in „Benennen“ und „Orientierung“ die besten und in „Sprache“ und „Erinnerung“ die schlechtesten Ergebnisse erzielt. Auch hier lagen die Ergebnisse der Prüfung der Exekutivfunktionen wieder im mittleren Bereich. Die durchschnittliche Zeit zwischen Erstuntersuchung und Zweituntersuchung betrug 746 Tage. Die Verteilung der MoCa-Ergebnisse wird in Abbildung 5 gezeigt.

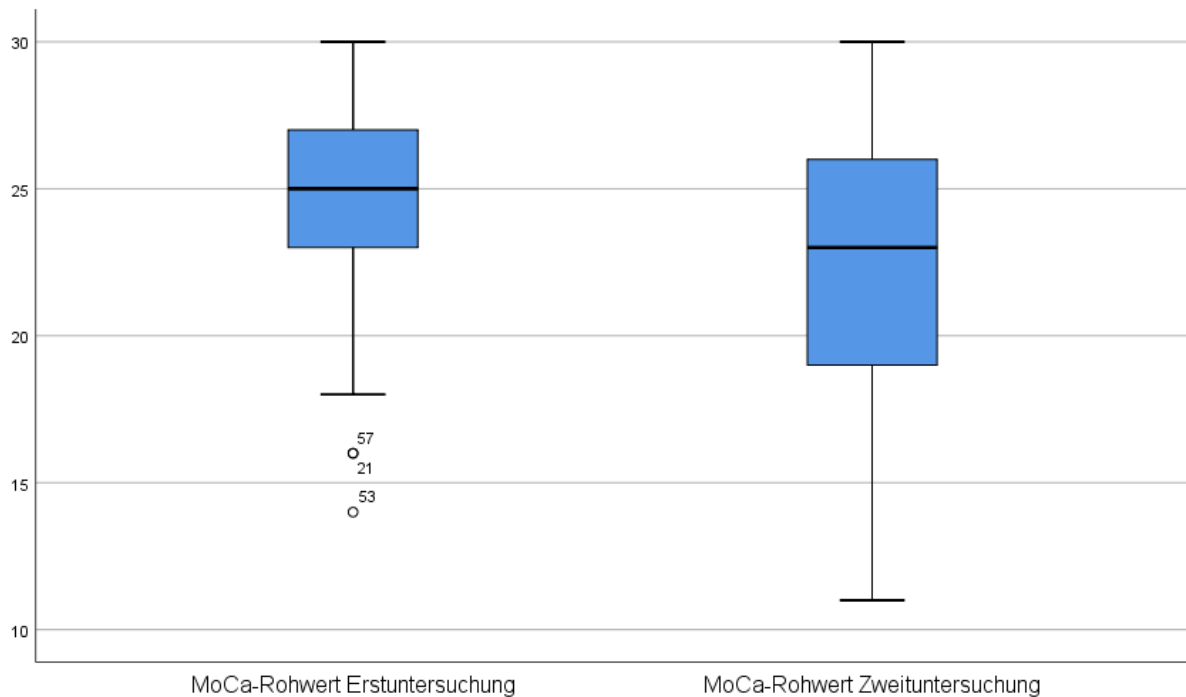
Tabelle 4 MoCa-Ergebnisse Zweituntersuchung

MoCa Zweituntersuchung	
Differenz des MoCa-Rohwerts MW ± SD	1,581 ± 2,671
MoCa pathologisch n (%)	39 (62,9)
MoCa-Rohwert MW ± SD	22,5 ± 4,48
Exekutivfunktionen MW ± SD (%)	3,39 ± 1,53 (67,8%)
Benennen MW ± (SD)	2,94 ± 0,25 (98%)
Aufmerksamkeit MW± (SD)	5,05 ± 1,2 (84,2%)
Sprache Follow-Up Mittel ± (SD)	1,63 ± 0,98 (54,3%)
Abstraktion Follow-Up Mittel ± (SD)	1,27 ± 0,73 (63,5%)
Erinnerung Follow-Up Mittel ± (SD)	2,68 ± 1,78 (53,6%)

Orientierung Follow-Up Mittel ± (SD)	5,68 ± 0,57 (94,6%)
--------------------------------------	---------------------

Legende Tabelle 4: MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, n= Anzahl, MoCa-Test pathologisch= ab einem MoCa-Rohwert ≤ 24 , MoCa-Rohwert= MoCa-Score ohne Ausgleich durch Bildungsniveau, Differenz des MoCa-Rohwertes= Differenz zwischen Erst- und Zweituntersuchung, Prozentwert bei den Unterkategorien= Prozent der durchschnittlich erreichten Punktezahl von der maximal erreichbaren Punktezahl

Abbildung 5 MoCa-Rohwerte bei Erst- und Zweituntersuchung



Legende Abbildung 5: MoCa-Rohwert= MoCa-Score ohne Ausgleich durch das Bildungsniveau

3.4 Zusammenhang zwischen T50-Zeit und MoCa-Rohwert

Die T50-Zeit und der MoCa-Rohwert der Erstuntersuchung korrelierten nicht signifikant miteinander. Eine schwache, wenn auch signifikant positive Korrelation konnte zwischen der T50-Zeit und der erreichten Punktezahl in der Kategorie „Orientierung“ beobachtet werden (Korrelationskoeffizient 0,130, p-Wert 0,05). In den anderen Unterkategorien des MoCa konnten hingegen keine signifikanten oder deutlichen Zusammenhänge mit der T50-Zeit beobachtet werden.

Tabelle 5 Korrelationen des MoCa-Rohwerts und der Unterkategorien mit T-50 Baseline nach Spearman

Kategorie	Korrelationskoeffizient	p-Wert
MoCa-Rohwert	0,061	0,360
Exekutivfunktionen	0,059	0,370
Benennen	0,083	0,209
Aufmerksamkeit	-0,037	0,576
Sprache	0,010	0,877
Abstraktion	0,063	0,341
Erinnerung	0,057	0,386
Orientierung	0,130*	0,050

Legende Tabelle 5: MoCa-Rohwert= MoCa-Test Ergebnis ohne Ausgleich durch Bildungsniveau

3.5 Zusammenhänge zwischen MoCa-Rohwert und T50-Zeit bei Erst- und Zweituntersuchung ohne und mit Berücksichtigung verschiedener Einflussfaktoren

3.5.1 Zusammenhang zwischen MoCa-Rohwert und T50-Zeit bei Erstuntersuchung

In der linearen Regressionsanalyse mit dem MoCa-Rohwert als abhängiger Variable und der T50-Zeit als unabhängiger Variable konnte kein signifikanter Zusammenhang beobachtet werden, das Modell war ebenfalls nicht signifikant ($p=0,283$). Ein analoges Modell mit den einbezogenen Einflussfaktoren war hingegen signifikant ($p<0,005$), jedoch konnten lediglich das Vorkommen von pAVK (Regressionskoeffizient 1,390), das Alter (Regressionskoeffizient -0,096) und das Bildungsniveau (Regressionskoeffizient -2,139) als signifikante Einflussfaktoren beobachtet werden.

Tabelle 6 Lineare Regressionsanalyse MoCa-Rohwert ohne Einflussfaktoren

Korrigiertes $R^2=0,001$; ANOVA p-Wert= 0,283
--

unabhängige Variable	Regressionskoeffizient B	p-Wert
T50 Erstuntersuchung	-0,004	0,283

Tabelle 7 Lineare Regressionsanalyse MoCa-Rohwert mit Einflussfaktoren

Korrigiertes R ² =0,259; ANOVA p-Wert <0,005		
unabhängige Variable	Regressionskoeffizient B	p-Wert
T50 Erstuntersuchung	0,000	0,915
pAVK	-1,390	0,021
Alter	-0,096	0,000
Geschlecht (m)	0,088	0,869
Bildungsniveau in Jahren ≤ 12	-2,139	0,000
Calcium	-1,257	0,343
Phosphat	0,679	0,208
Albumin	-0,073	0,901

Legende Tabelle 7: pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit, Geschlecht (m)=männlich

3.5.2 Zusammenhang zwischen der Differenz des MoCa-Rohwerts und Differenz der T50-Zeit

Die lineare Regressionsanalyse mit der Differenz des MoCa-Rohwertes als abhängiger Variable und der Differenz der T50-Zeit als unabhängiger Variable war nicht signifikant (p-Wert= 0,46). In dem um die Einflussfaktoren erweiterten Modell ließen sich jeweils zwischen Calcium (Regressionskoeffizient= - 2,19), dem Bildungsniveau (Regressionskoeffizient= 1,496) und dem Bestehen einer pAVK (Regressionskoeffizient= 1,303) und dem MoCa-Rohwert tendenziell Zusammenhänge erkennen, welche allerdings nicht signifikant waren.

Tabelle 8 Lineare Regressionsanalyse Differenz MoCa-Rohwert ohne Einflussfaktoren

Korrigiertes R ² =-0,007; ANOVA p-Wert= 0,46		
Unabhängige Variable	Regressionskoeffizient B	p-Wert
Differenz T50-Zeit	0,004	0,46

Tabelle 9 Lineare Regressionsanalyse Differenz MoCa-Rohwert mit Einflussfaktoren

Korrigiertes R ² =-0,001; ANOVA p-Wert= 0,454		
unabhängige Variable	Regressionskoeffizient B	p-Wert
Differenz der T50-Zeit	0,002	0,685
pAVK	1,303	0,139
Alter	-0,030	0,332
Geschlecht	-0,356	0,663
Bildungsniveau ≤ 12	1,496	0,052
Calcium	2,190	0,332
Phosphat	-0,824	0,343
Albumin	-0,225	0,792

Legende Tabelle 9: pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit

3.6 Zusammenhang des MoCa-Rohwertes bei Erstuntersuchung mit der Änderung der T50-Zeit und Zusammenhang der T50-Zeit bei Erstuntersuchung mit der Änderung des MoCa-Rohwertes

In der Analyse, inwiefern die T50-Zeit bei Erstuntersuchung im Zusammenhang mit der Veränderung des MoCa-Rohwertes über die Zeit steht, konnte kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Hingegen konnte im umgekehrten Ansatz eine Änderung der T50-Zeit im Zusammenhang mit dem

MoCA-Rohwert bei der Erstuntersuchung beschrieben werden. Ein Punkt mehr in der MoCa-Erstuntersuchung, also ein besseres Ergebnis in der kognitiven Testung, führte dazu, dass die Differenz der T50-Zeit zwischen der Erst- und der Zweituntersuchung um 4,6 Minuten geringer ausfiel. Das heißt, dass die T50-Zeit bei der Zweituntersuchung bei einem Punkt mehr in der MoCa-Erstuntersuchung verhältnismäßig länger ist, was einer geringeren Kalzifikationsneigung entspricht.

Tabelle 10 Zusammenhang der T50-Zeit bei Erstuntersuchung mit der Differenz des MoCA-Rohwertes

			95,0% Konfidenzintervalle	
	Regressionskoeffizient B	p-Wert.	Untergrenze	Obergrenze
T50-Zeit Erstuntersuchung	0,002	0,770	-0,009	0,012

Tabelle 11 Zusammenhang des MoCa-Rohwertes bei Erstuntersuchung mit der Differenz der T50-Zeit

			95,0% Konfidenzintervalle	
	Regressionskoeffizient B	p-Wert	Untergrenze	Obergrenze
MoCa-Rohwert bei Erstuntersuchung	-4,555	0,038	-8,859	-0,252

Legende Tabelle 11: MoCa-Rohwert= MoCa-Ergebnis ohne Ausgleich durch Bildungsniveau

4 Diskussion

4.1 Ergebnisse des MoCa

48,7% der untersuchten Patienten wiesen bei der Erstuntersuchung ein pathologisches Ergebnis im MoCa auf, bei der Zweituntersuchung bereits 62,9%. Die hohe Prävalenz kognitiver Beeinträchtigung bei Hämodialysepatienten und auch die Zunahme der kognitiven Beeinträchtigung über die Zeit konnten in dieser Studie demnach bestätigt werden (Kurella Tamura et al., 2010; Leinau et al., 2009; McAdams-DeMarco et al., 2015; Murray et al., 2006). Die in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren Alter und Bildungsniveau (Kurella Tamura & Yaffe, 2011) konnten im betrachteten Patientenkollektiv in der linearen Regressionsanalyse ebenfalls als Risikofaktoren beschrieben werden.

Im Vergleich zu den meisten vorangegangenen Studien liegt der in dieser Studie gemessene Anteil an Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung allerdings höher (Kurella et al., 2004; Kurella Tamura et al., 2010; Leinau et al., 2009). Gründe hierfür könnten sein, dass beschriebene Risikofaktoren des Patientenkollektivs häufiger bzw. in stärkerer Ausprägung vorhanden waren. So war im Vergleich zu den meisten anderen Studien das Durchschnittsalter in diesem Patientenkollektiv mit 65,8 Jahren eher hoch, jedoch dem Durchschnittsalter der Hämodialysepatienten in Deutschland hingegen sehr ähnlich, welches bei 66,6 Jahren für Männer und 68,5 Jahren für Frauen liegt (Bundesausschuss, 2017). Auch war der Anteil von Patienten mit einem Bildungsniveau > 12 Jahren mit 37 % im Vergleich zu den meisten Studien sehr gering. Beides, ein höheres Alter und ein niedrigeres Bildungsniveau, gelten in der Literatur als unabhängige Risikofaktoren für das Vorkommen kognitiver Beeinträchtigung (Kurella Tamura et al., 2010; Kurella Tamura & Yaffe, 2011). Außerdem betrug die durchschnittliche Hämodialysedauer 62 Monate und war damit beinahe doppelt so lang. Bisherige Studien lieferten Hinweise darauf, dass mit einer längeren Dauer der Hämodialysebehandlung das Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung steigt (Dasgupta et al., 2018; Jung et al., 2013). Ein weiterer Grund, weshalb der Anteil an Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung in dieser Studie vergleichsweise sehr hoch war, könnte die Verwendung des MoCa als Screening-Test sein, da dieser die bei Hämodialysepatienten besonders oft beeinträchtigte Exekutivfunktionen evaluiert. Der 3MS und der MMST tun dies nicht. Wurden diese entsprechend gesondert evaluiert, lag zum Beispiel in zwei Studien von Kurella et al. der Anteil an Patienten mit beeinträchtigten Exekutivfunktionen mit 29% und 38% deutlich höher als der mit dem 3MS gemessene Anteil an Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung von 16% und 27% (Kurella et al., 2004; Kurella Tamura et al., 2010). Auch wird angenommen, dass der

MoCa bei Hämodialysepatienten besser zwischen leichter kognitiver Beeinträchtigung und keiner kognitiven Beeinträchtigung differenziert als andere Screening-Tests (Tiffin-Richards et al., 2014). Vermutlich wurde so bei einigen Patienten ein pathologisches Ergebnis gemessen, die bei der Verwendung eines der anderen Tests ein unauffälliges Ergebnis erreicht hätten.

Entsprechend zeigte sich bei beispielsweise bei Kurella et al. mit 16% vs. 48,7% ein geringerer Anteil an Hämodialysepatienten mit kognitiver Beeinträchtigung als in dieser Studie (Kurella Tamura et al., 2010). Das Durchschnittsalter von 51 Jahren war vergleichsweise jünger und der Anteil an Patienten mit einem Bildungsniveau >12 Jahren von 81% wesentlich höher als in dieser Studie. In einer weiteren Studie von Kurella et al. von 2004 mit 80 Hämodialysepatienten mit einem Durchschnittsalter von 61 Jahren, welches dem Durchschnittsalter in der vorliegenden Studie wesentlich näher ist, lag der Anteil an kognitiver Beeinträchtigung mit 27% entsprechend etwas höher (Kurella et al., 2004). Auch Cho et al. konnten einen vergleichsweise geringen Anteil der Hämodialysepatienten mit kognitiver Beeinträchtigung von 31,9% beschreiben (Cho et al., 2019). Das Ergebnis der Studie ist insofern besonders interessant, als dass ebenfalls der MoCa als Screening-Test verwendet wurde, die durchschnittliche Dauer der Hämodialysebehandlung mit 73 Monaten ähnlich hoch war und das Ziel der Studie ebenfalls war, den Zusammenhang zwischen kognitiver Beeinträchtigung und vaskulärer Kalzifikation zu messen, jedoch wurden hierfür bildgebende Verfahren verwendet. Der verwendete Cut-Off für ein pathologisches Ergebnis betrug ≤ 22 , weshalb ein eher höherer Anteil an Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung hätte vermutet werden können. Allerdings erhielten die Patienten im Gegensatz zu der vorliegenden Studie einen Zusatzpunkt, wenn das Bildungsniveau ≤ 12 Jahre betrug. Das Durchschnittsalter mit 55 Jahren war im Vergleich zu dieser Studie niedriger. Des Weiteren wurden Demenzkranke von der Studie ausgeschlossen. Besonders die letzten beiden Unterschiede mögen dazu beigetragen haben, dass trotz eines geringeren Cut-Offs und Zusatzpunkten als Ausgleich für das Bildungsniveau, der beobachtete Anteil an Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung geringer war, als in dieser Studie.

In einer von Murray et al. 2006 bei Hämodialysepatienten durchgeführten Studie konnte hingegen bei mehr als 80% eine kognitive Beeinträchtigung festgestellt werden (Murray et al., 2006). Dieser Anteil liegt deutlich höher als in allen anderen erwähnten Studien und war auch höher als in der in der vorliegenden. Das Durchschnittsalter war allerdings im Vergleich zu den anderen erwähnten Studien mit 71 Jahren sehr hoch, der Anteil von 45% an Patienten mit einem Bildungsniveau >12 Jahren relativ gering und so könnten diese Umstände zu der hohen Prävalenz von kognitiver Beeinträchtigung geführt haben. Eine weitere mögliche Erklärung für den hohen Anteil an Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung könnte sein, dass die kognitive Funktion teilweise nach der Hämodialysebehandlung durchgeführt wurde, die besten Testergebnisse aber bei einer kognitiven Testung vor Beginn der

Hämodialyse erzielt werden können (Tholen et al., 2014). Ein weiterer wesentlicher Umstand und Unterschied zu den erwähnten Studien ist, dass statt Screening-Tests eine ausführliche neuropsychologische Testreihe verwendet wurde und so vermutlich eine genauere Evaluation der kognitiven Leistung möglich war.

Die in dieser Studie beobachtete Zunahme an Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung über die Zeit deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie von McAdams-DeMarco et al., in der die kognitive Beeinträchtigung und Gebrechlichkeit bei Hämodialysepatienten untersucht wurde (McAdams-DeMarco et al., 2015). Nach einem Jahr konnte eine Zunahme des Anteils an Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung bei den Tests Trailmaking A und B beobachtet werden, bei dem Trailmaking A von 7,5% auf 10,7% und bei dem Trailmaking B von 15% auf 16,8%. Beide Tests evaluieren die Exekutivfunktionen. Die Zunahme fällt jedoch geringer aus als in dieser Studie. Auch in diesem Fall könnte das in dieser Studie deutlich höhere Durchschnittsalter eine Erklärung für die Zunahme kognitiver Beeinträchtigung über die Zeit sein. Ebenso war das Follow-Up der vorliegenden Arbeit zwei Jahre, was einem doppelt so langem Nachbeobachtungsintervall entspricht und somit die Zunahme sicherlich ebenfalls erklärt. Grundsätzlich erschwert die Verwendung unterschiedlicher Screening-Tests einen Vergleich der jeweiligen Ergebnisse, allerdings ist darauf hinzuweisen, dass der Trailmaking B in einer veränderten Form auch Teil des MoCa ist (Nasreddine et al., 2005).

4.2 Ergebnisse des T50-Tests

Der Vergleich und die Interpretation der gemessenen T50-Zeiten ist schwierig, da nur sehr wenige Daten für Hämodialysepatienten vorhanden sind. Die bei der Erstuntersuchung gemessene T50-Zeit von 249 Minuten ist länger als die in anderen Studien bei Hämodialysepatienten gemessene T50-Zeit, die nach zwei Jahren bei der Zweituntersuchung gemessene T50-Zeit von 204 Minuten hingegen kürzer (Bressendorff et al., 2018; Smith et al., 2014). Neben Dauer der Hämodialysebehandlung und Alter der Patienten müssen weitere Einflussfaktoren auf die Kalzifikationsneigung und auf die T50-Zeit in einem Vergleich berücksichtigt werden, so z.B. Calcium, Phosphat und das Calcium-Phosphat-Produkt (Pasch et al., 2012).

Pasch et al. untersuchten bei 2785 Hämodialysepatienten den Zusammenhang zwischen Kalzifikationsneigung und kardiovaskulären Ereignissen sowie Überlebenszeit. Dies ist mit Abstand das größte Kollektiv an Hämodialysepatienten bei dem die Untersuchung der T50-Zeit erfolgte. Diese betrug durchschnittlich 215 Minuten bei einem vergleichsweise geringeren Durchschnittsalter von 54

Jahren und einer geringeren durchschnittlichen Dauer der Hämodialysebehandlung von 47 Monaten (Pasch et al., 2017). Bei einem höheren Durchschnittsalter (65 Jahre) und längerer durchschnittlicher Hämodialysebehandlung (62 Monate) bei der Erstuntersuchung in der vorliegenden Arbeit, wäre eigentlich eine vergleichsweise kürzere T50-Zeit erwartbar gewesen. Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass bei dem Patientenkollektiv in der Studie von Pasch et al. die Calcium- und Phosphatwerte höher waren als in dieser Studie und somit eine erhöhte Kalzifikationsneigung begünstigt haben könnten (Calcium 2,45 mmol/L; Phosphat 2,03 mmol/L vs. Calcium 2,27 mmol/L; Phosphat 1,66 mmol/L).

Bressendorff et al. führten eine Studie bei Hämodialysepatienten mit der Fragestellung durch, inwiefern sich ein höherer Magnesiumanteil im Dialysat auf die Kalzifikationsneigung auswirken würde (Bressendorff et al., 2018). Auch im Vergleich zur Studie von Bressendorf et al. lag die T50-Zeit höher. Bei der Erstuntersuchung wurde bei 29 Patienten mit einem relativ hohen Durchschnittsalter von 73 Jahren eine durchschnittliche T50-Zeit von 233 Minuten gemessen. Die durchschnittliche Dauer der Hämodialysebehandlung betrug 30 Monate. Die in der vorliegenden Arbeit gemessene, längere T50-Zeit trotz der beinahe doppelt so langen durchschnittlichen Hämodialysedauer, lässt sich also am ehesten damit begründen, dass das Patientenkollektiv im Durchschnitt deutlich jünger war. Die bei der Zweituntersuchung gemessene, deutlich kürzere T50-Zeit könnte entsprechend durch das gestiegene Durchschnittsalter und die nunmehr längere Dauer der Hämodialysebehandlung erklärt werden. Bezüglich der Calcium- und Phosphatwerte liegen leider keine Daten zum Vergleich vor.

Verglichen mit den Ergebnissen einer Langzeitstudie von Smith et al. (Smith et al., 2014), welche die Mortalität bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ohne Dialysepflichtigkeit (Stadium G3a, G3b, G4) in Abhängigkeit von der Kalzifikationsneigung untersuchte, war die T50-Zeit in der vorliegenden Arbeit deutlich kürzer. In einem Kollektiv von 184 Patienten wurde eine durchschnittliche T50-Zeit von 329 Minuten gemessen. Das Durchschnittsalter von 69 Jahren lag hingegen etwas höher als in der vorliegenden Arbeit, allerdings wurden ausschließlich nicht dialysierte Patienten untersucht. In der Literatur wird im Vergleich zu Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ohne Dialysepflichtigkeit bei Hämodialysepatienten ein deutlich höherer Grad an vaskulärer Kalzifikation beschrieben (Goodman et al., 2000; Guerin et al., 2008; Shroff et al., 2008), was die von Smith et al. beobachtete, vergleichsweise längere T50-Zeit trotz durchschnittlich älterer Patienten erklären könnte. Diese Vermutung wird auch durch die in anderen Studien bei Hämodialysepatienten gemessene geringere T50-Zeit bekräftigt (Bressendorff et al., 2018; Pasch et al., 2017).

4.3 Zusammenhang zwischen Kalzifikationsneigung und kognitiver Beeinträchtigung

In der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen T50-Zeit und kognitiver Beeinträchtigung im Querschnitt beobachtet werden. Weder in einem direkten Vergleich zwischen MoCa-Ergebnissen und T50-Zeit noch in einem Vergleich unter Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen Werten bei der Erstuntersuchung beobachtet werden. Auch konnte in der Betrachtung der Differenzen von MoCa-Ergebnissen und T50-Zeit zwischen Erst- und Zweituntersuchung kein Zusammenhang beobachtet werden.

Die Vermutung eines Zusammenhanges zwischen Kalzifikationsneigung und Vorkommen kognitiver Beeinträchtigung basiert auf den Ergebnissen vorangegangener Studien, welche einen Zusammenhang zwischen vaskulären Veränderungen und Vorkommen kognitiver Beeinträchtigung beobachten konnten (Angermann, Baumann, Wassertheurer, et al., 2017; Bos et al., 2012; Cho et al., 2019; Tasmoc et al., 2016). So zum Beispiel wurde gezeigt, dass eine erhöhte PWV unabhängig von Risikofaktoren wie zum Beispiel Alter, mit einer schlechteren kognitiven Leistung einhergeht (Angermann, Baumann, Wassertheurer, et al., 2017). Eine vermehrte vaskuläre Kalzifikation wird wiederum als eine der Ursachen für eine erhöhte PWV bei Hämodialysepatienten betrachtet (Smith et al., 2014), darüber hinaus korreliert die PWV, zumindest bei chronisch Nierenkranken, mit der in der vorliegenden Studie untersuchten T50-Zeit (Smith et al., 2014). Ferner untersuchten Studien direkt den Zusammenhang vaskulärer Kalzifikation in der Bildgebung und kognitiver Leistung bzw. dem Vorkommen kognitiver Beeinträchtigung (Bos et al., 2012; Cho et al., 2019).

Bos et al. untersuchten zum Beispiel diesen Zusammenhang in der Normalbevölkerung in einer 2012 veröffentlichten Querschnittsstudie (Bos et al., 2012). Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs war dem der vorliegenden Studie mit 69,5 Jahren sehr ähnlich, evaluiert wurden vor allem das Erinnerungsvermögen, die Sprachfunktion und die Exekutivfunktionen. In allen Domänen war eine schlechtere Leistung assoziiert mit größerem Kalzifikationsvolumen im Aortenbogen und, mit Ausnahme des Erinnerungsvermögens, auch mit einem größeren Kalzifikationsvolumen in der Arteria carotis interna. Der beobachtete Zusammenhang blieb auch nach einer Korrektur für Alter, Geschlecht und Bildungsniveau bestehen. Bei der Einordnung dieser Ergebnisse ist allerdings zu berücksichtigen, dass es sich um Untersuchungen in der Normalbevölkerung handelt. Der beobachtete Zusammenhang lässt sich nicht direkt auf Hämodialysepatienten übertragen, da viele der in diesem Kollektiv häufig vorkommende Veränderungen einen begünstigenden Einfluss auf die Kalzifikation haben, so zum

Beispiel eine Hyperphosphatämie (Davenport et al., 2010; Dekker et al., 2016) und ein erhöhtes Calcium-Phosphatprodukt (Goodman et al., 2000; Raggi et al., 2002) und sie sich so deutlich im Sinne einer vermehrten vaskulären Kalzifikation von der Normalbevölkerung unterscheiden (Goodman et al., 2000).

Cho et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Vorkommen kognitiver Beeinträchtigung und vaskulärer Kalzifikation in der Bildgebung bei Hämodialysepatienten (Cho et al., 2019). Es konnte ein signifikanter Zusammenhang beobachtet werden. Wurde bei der Betrachtung allerdings für das Alter korrigiert, so bestand kein signifikanter Zusammenhang mehr. Das Alter ist ein wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten vaskulärer Kalzifikation, sowohl in der Normalbevölkerung, als auch bei Hämodialysepatienten (Goodman et al., 2000). Der Umstand, dass kein beobachteter Zusammenhang zwischen Vorkommen kognitiver Beeinträchtigung und vaskulärer Kalzifikation nach einer Korrektur für das Alter bestand, könnte darauf hinweisen, dass die vaskuläre Kalzifikation selbst ein Ausdruck des Einflusses des Alters ist und kein unabhängiger Risikofaktor. Dies könnte erklären, weshalb der vermutete Zusammenhang in der vorliegenden Studie nicht beobachtet werden konnte. Ein höheres Alter war sowohl in der vorliegenden Studie, als auch bei Cho et al. signifikant assoziiert mit dem vermehrten Vorkommen kognitiver Beeinträchtigung bzw. einem geringeren MoCa-Ergebnis (Cho et al., 2019). Bei dem Vergleich beider Studien zeigte sich keine eindeutige Tendenz in der Ausprägung wichtiger Einflussfaktoren auf die Kalzifikation. Der durchschnittliche Calciumwert entsprach mit 2,27mmol/L dem in der vorliegenden Studie, der durchschnittliche Phosphatwert war mit 1,32mmol/L geringfügig geringer, das Durchschnittsalter betrug 55 Jahre und die durchschnittliche Dauer der Dialysebehandlung betrug 73 Monate.

In der vorliegenden Studie konnten keine signifikanten Zusammenhänge in der Einzelbetrachtung zwischen den MoCa-Ergebnissen mit Calcium- und Phosphat beobachtet werden, welche in vorangegangenen Studien als wesentliche Einflussfaktoren der T50-Zeit und der Kalzifikation herausgearbeitet wurden. Bei einem erhöhten Calciumwert ließ sich allerdings eine Tendenz als Einflussfaktor auf ein geringeres MoCa-Ergebnis erkennen (Regressionskoeffizient -1,257, p-Wert 0,343). Eine ähnliche Tendenz ließ sich für den Phosphatwert nicht beschreiben. Bei Cho et al. hingegen bestand ein signifikanter, wenn auch schwacher Zusammenhang zwischen dem Phosphatwert und dem Vorkommen kognitiver Beeinträchtigung (Cho et al., 2019). Ein entsprechender Zusammenhang hinsichtlich des Calciumwertes wurde nicht untersucht.

Ein Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen T50-Zeit und dem Vorkommen kognitiver Beeinträchtigung zeigte sich in der Untersuchung der Unterkategorien des MoCa. Hier zeigte sich eine signifikante, wenn auch schwache Korrelation (Korrelationskoeffizient 0,130, p-Wert 0,05) der T50-Zeit mit der erreichten Punktzahl in der Unterkategorie „Orientierung“ des MoCa. Eine Beeinträchtigung

insbesondere der Orientierung konnte in bisherigen Studien allerdings nicht beschrieben werden. Wurden differenziert die Unterkategorien kognitiver Leistung untersucht, konnte eher eine Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen beobachtet werden (Kurella Tamura et al., 2010). Ein signifikanter Zusammenhang oder die Tendenz eines Zusammenhangs zwischen der T50-Zeit und der erreichten Punktezahl in dieser Unterkategorie konnte allerdings nicht beobachtet werden.

Ein möglicher Grund, weshalb in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen der T50-Zeit und dem Vorkommen kognitiver Beeinträchtigung beobachtet werden konnte, wie es die Ergebnisse vorangegangener Studien teilweise hätten vermuten lassen, liegt möglicherweise darin, dass der verwendete T50-Test lediglich die Kalzifizierungsinhibitionsfähigkeit des Serums *in vitro* beschreibt. Einerseits ergibt sich daraus, dass er letztlich nur eine Annäherung an die Situation *in vivo* ist, da nicht alle Faktoren, die zur Kalzifikation führen, abgebildet werden können. So werden etwa die Effekte glatter Muskelzellen und myeloider Zellen nicht berücksichtigt, welche ihrerseits entscheidend an der vaskulären Kalzifikation beteiligt sind (Pasch et al., 2012).

Andererseits muss beachtet werden, dass vorangegangene Studien nicht die Kalzifikationsneigung, sondern den Zustand einer vaskulären Kalzifikation, wie sie im Körper vorherrscht, beobachteten und diesen mit einem vermehrten Aufkommen kognitiver Beeinträchtigung in Zusammenhang brachten. Dies ist ein entscheidender Unterschied zu der vorliegenden Studie und mag eine Erklärung dafür sein, dass der erwartete Zusammenhang nicht beobachtet werden konnte. Dafür könnte auch die Tatsache sprechen, dass zwar kein Zusammenhang des Vorkommens kognitiver Beeinträchtigung mit der Kalzifikationsneigung beobachtet werden konnte, hingegen aber mit dem Vorkommen peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK). So war das Vorkommen einer pAVK assoziiert mit einem um 1,4 Punkten geringeren Ergebnis im MoCa in der Erstuntersuchung. Diese Beobachtung wäre insofern im Einklang mit den Ergebnissen vorangegangener Studien, da die pAVK pathophysiologisch mit einer vaskulären Kalzifikation im Zusammenhang stehen kann (Krishna et al., 2015).

Dass die Ergebnisse des T50-Tests bei Hämodialysepatienten dennoch geeignet sind, mögliche Zusammenhänge aufzuzeigen, wie sie schon bei einem vermehrten Kalzifikationsvolumen in der Bildgebung beschrieben worden sind, zeigen Lorenz et al (Angermann, Baumann, Wassertheurer, et al., 2017). Eine Abnahme der T50-Zeit, also die Zunahme der Kalzifikationsneigung, über einen Zeitraum von zwei Jahren nach Korrektur für Risikofaktoren wie Alter und Geschlecht konnte als ein Prädiktor für eine erhöhte Mortalität bestimmt werden. Hinsichtlich der T50-Zeit bestand kein großer Unterschied zu der vorliegenden Studie, die T50-Zeit bei der Erstuntersuchung betrug 246 Minuten, die Abnahme der T50-Zeit zwischen Erst- und Zweituntersuchung war mit 56 Minuten im Vergleich deutlich größer (Angermann, Baumann, Wassertheurer, et al., 2017).

In der vorliegenden Studie konnte mit einem ähnlichen Ansatz keine derartige Aussage hinsichtlich des Auftretens kognitiver Beeinträchtigung abgeleitet werden. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der T50-Zeit bei der Erstuntersuchung und einem vermehrten Aufkommen von kognitiver Beeinträchtigung im Verlauf beobachtet werden.

Ein Anhaltspunkt dafür, dass dennoch ein Zusammenhang zwischen kognitiver Beeinträchtigung und T50-Zeit bestehen könnte, ergab sich jedoch im genau umgekehrten Ansatz: Hierbei konnte gezeigt werden, dass ein Punkt mehr in der MoCa-Erstuntersuchung signifikant assoziiert war mit einer geringeren Abnahme der T50-Zeit und somit einer geringeren Zunahme der Kalzifikationsneigung. Es konnte also eine Änderung der Kalzifikationsneigung in Abhängigkeit von der kognitiven Leistungsfähigkeit bei der Erstuntersuchung beschrieben werden.

Sollte sich dieser Zusammenhang in zukünftigen Studien weiter erhärten, hätte dies womöglich Konsequenzen für das Outcome von Hämodialysepatienten, denn sowohl die Mortalität als auch die Morbidität hängen stark mit dem Auftreten von vaskulärer Kalzifikation, aber auch mit dem Vorhandensein einer kognitiven Beeinträchtigung zusammen (Angermann, Baumann, Wassertheurer, et al., 2017; Goodman et al., 2000).

4.4 Limitationen

Eine mögliche Limitation der vorliegenden Arbeit ergibt sich daraus, dass die Patienten selbst entscheiden konnten, ob sie am MoCa teilnehmen wollten oder nicht, wobei Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung einer Teilnahme eher zurückhaltend gegenüberstanden. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass Patienten mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung nicht in der Lage gewesen wären, an der Studie teilzunehmen, da die Einwilligungsfähigkeit nicht hätte gewährleistet werden können, sodass auch hier ein Bias nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Weitere Limitationen ergeben sich aus den Testmodalitäten. Die Durchführung des MoCa verlief zwar unter standardisierten Bedingungen, allerdings wurde zu unterschiedlichen Tageszeitpunkten getestet. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Zeitpunkt der Testdurchführung eine Auswirkung auf das Testergebnis hat. Obwohl der MoCa häufig zur Evaluierung der kognitiven Funktion bei Hämodialysepatienten verwendet wurde (Tholen et al., 2014), bleibt er lediglich ein Screening-Test und ersetzt keine ausführliche Diagnostik der kognitiven Leistungsfähigkeit. Auch der T50-Test als Serumtest kann letztlich nur als eine Annäherung an die Verhältnisse in vivo gewertet werden und ist nicht in der Lage, alle Faktoren, die zu einer erhöhten Kalzifikationsneigung führen, abzubilden (Pasch

et al., 2012). In der linearen Regressionsanalyse war ferner die Berücksichtigung der möglichen Risikofaktoren durch die Größe des Patientenkollektivs limitiert. Da sich letztlich in den Analysen einige Tendenzen abzeichneten, welche nicht signifikant waren, kann die geringe Fallzahl als vermutlich wichtigste Limitation dieser Studie gesehen werden.

4.5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Vorkommen kognitiver Beeinträchtigung und der Kalzifikationsneigung bei Hämodialysepatienten untersucht. Trotz der Vermutung eines Zusammenhanges, welche sich auf die Ergebnisse vorangegangener Studien, die den Zusammenhang zwischen vaskulärer Kalzifikation und kognitiver Beeinträchtigung untersuchten, konnte kein eindeutiger Zusammenhang beobachtet werden, weder im Querschnitt, noch in der Betrachtung der Differenzen zwischen Erst- und Zweituntersuchung. Dennoch zeigten sich Hinweise, dass womöglich ein solcher Zusammenhang bestehen könnte. So bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer geringeren Kalzifikationsneigung und einem besseren Ergebnis in der Unterkategorie „Orientierung“. Außerdem war ein erhöhter Calciumwert signifikant assoziiert mit einem niedrigeren MoCa-Ergebnis und ein besseres MoCa-Ergebnis bei der Erstuntersuchung war assoziiert mit einer geringeren Zunahme der Kalzifikationsneigung. Insgesamt konnten also einige Hinweise dafür gefunden werden, dass ein Zusammenhang zwischen der Kalzifikationsneigung und dem Vorkommen kognitiver Beeinträchtigung bestehen könnte. Um diesen Zusammenhang weiter zu untersuchen, sind weitere Studien notwendig. Genauere Erkenntnisse über diesen Zusammenhang wären für die Risikoevaluierung von Hämodialysepatienten von einem großen Wert, da sowohl das Vorkommen kognitiver Beeinträchtigung, als auch das Vorkommen vaskulärer Kalzifikation in einem engen Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität stehen. Würde sich der vermutete Zusammenhang in weiteren Studien erhärten, könnten so zum Beispiel auf der Basis des T50-Tests gezielt die Möglichkeit einer kognitiven Beeinträchtigung evaluiert werden, wodurch sich womöglich die Konsequenzen kognitiver Beeinträchtigung, wie zum Beispiel das Nichteinhalten von Dialyseterminen, verhindern lassen würden. So bestünde eine Möglichkeit, die Mortalität und Morbidität bei Hämodialysepatienten mit kognitiver Beeinträchtigung zu senken.

5 Quellenverzeichnis

- Amann, K. (2008). Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3(6), 1599-1605. <https://doi.org/10.2215/cjn.02120508>
- Angermann, S., Baumann, M., Steubl, D., Lorenz, G., Hauser, C., Suttman, Y., Reichelt, A. L., Satanovskij, R., Sonntag, F., Heemann, U., Grimmer, T., & Schmaderer, C. (2017). Cognitive impairment in hemodialysis patients: Implementation of cut-off values for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA)-test for feasible screening. *PLoS One*, 12(10), e0184589. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184589>
- Angermann, S., Baumann, M., Wassertheurer, S., Mayer, C. C., Steubl, D., Hauser, C., Suttman, Y., Reichelt, A. L., Satanovskij, R., Lorenz, G., Lukas, M., Haller, B., Heemann, U., Grimmer, T., & Schmaderer, C. (2017). Pulse wave velocity is associated with cognitive impairment in hemodialysis patients. *Clin Sci (Lond)*, 131(13), 1483-1493. <https://doi.org/10.1042/cs20170087>
- Barzilay, J. I., Fitzpatrick, A. L., Luchsinger, J., Yasar, S., Bernick, C., Jenny, N. S., & Kuller, L. H. (2008). Albuminuria and dementia in the elderly: a community study. *Am J Kidney Dis*, 52(2), 216-226. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.12.044>
- Baulmann, J., Nürnberger, J., Slany, J., Schmieder, R., Schmidt-Trucksäss, A., Baumgart, D., Cremerius, P., Hess, O., Mortensen, K., & Weber, T. (2010). *Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse* (Vol. 135). <https://doi.org/10.1055/s-0030-1249183>
- Bos, D., Vernooij, M. W., Elias-Smale, S. E., Verhaaren, B. F., Vrooman, H. A., Hofman, A., Niessen, W. J., Witteman, J. C., van der Lugt, A., & Ikram, M. A. (2012). Atherosclerotic calcification relates to cognitive function and to brain changes on magnetic resonance imaging. *Alzheimers Dement*, 8(5 Suppl), S104-111. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.01.008>
- Bressendorff, I., Hansen, D., Schou, M., Pasch, A., & Brandi, L. (2018). The Effect of Increasing Dialysate Magnesium on Serum Calcification Propensity in Subjects with End Stage Kidney Disease: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*, 13(9), 1373-1380. <https://doi.org/10.2215/cjn.13921217>
- Bronas, U. G., Puzantian, H., & Hannan, M. (2017). Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease: Vascular Milieu and the Potential Therapeutic Role of Exercise. *Biomed Res Int*, 2017, 2726369. <https://doi.org/10.1155/2017/2726369>
- Bundesausschuss, G. (2017). MNC GmbH: Jahresbericht G-BA für 2016 zur Qualität in der Dialyse. Calciscon AG, B. S. *T50 Test Neuer Bluttest für Nierenpatienten*. Retrieved 10.10. from <https://b2match-prod.storage.googleapis.com/fa/249962/733e70280bf504b3f9b20505d176a2792960d8e0.pdf>
- Chertow, G. M., Block, G. A., Correa-Rotter, R., Drueke, T. B., Floege, J., Goodman, W. G., Herzog, C. A., Kubo, Y., London, G. M., Mahaffey, K. W., Mix, T. C., Moe, S. M., Trotman, M. L., Wheeler, D. C., & Parfrey, P. S. (2012). Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*, 367(26), 2482-2494. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205624>
- Cho, N. J., Park, S., Lee, E. Y., Oh, S. W., Oh, H. G., & Gil, H. W. (2019). Association of Intracranial Artery Calcification with Cognitive Impairment in Hemodialysis Patients. *Med Sci Monit*, 25, 5036-5043. <https://doi.org/10.12659/msm.914658>
- Cohen, L. M., Ruthazer, R., Moss, A. H., & Germain, M. J. (2010). Predicting six-month mortality for patients who are on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5(1), 72-79. <https://doi.org/10.2215/cjn.03860609>
- Cook, W. L., & Jassal, S. V. (2008). Functional dependencies among the elderly on hemodialysis. *Kidney Int*, 73(11), 1289-1295. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.62>

- Costa, A. S., Tiffin-Richards, F. E., Holschbach, B., Frank, R. D., Vassiliadou, A., Kruger, T., Eitner, F., Gross, T., Shah, N. J., Schulz, J. B., Floege, J., & Reetz, K. (2014). Clinical predictors of individual cognitive fluctuations in patients undergoing hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, *64*(3), 434-442. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.02.012>
- Dasgupta, I., Patel, M., Mohammed, N., Baharani, J., Subramanian, T., Thomas, G. N., & Tadros, G. (2018). Cognitive Function Declines Significantly during Haemodialysis in a Majority of Patients: A Call for Further Research. *Blood Purif*, *45*(4), 347-355. <https://doi.org/10.1159/000485961>
- Davenport, A. (2014). What are the causes of the ill effects of chronic hemodialysis? Balancing risks: blood pressure targets, intradialytic hypotension, and ischemic brain injury. *Semin Dial*, *27*(1), 13-15. <https://doi.org/10.1111/sdi.12153>
- Davenport, A., Gardner, C., & Delaney, M. (2010). The effect of dialysis modality on phosphate control : haemodialysis compared to haemodiafiltration. The Pan Thames Renal Audit. *Nephrol Dial Transplant*, *25*(3), 897-901. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp560>
- Dekker, M., Pasch, A., van der Sande, F., Konings, C., Bachtler, M., Dionisi, M., Meier, M., Kooman, J., & Canaud, B. (2016). High-Flux Hemodialysis and High-Volume Hemodiafiltration Improve Serum Calcification Propensity. *PLoS One*, *11*(4), e0151508. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151508>
- Flicker, L., & Ames, D. (2005). Metabolic and endocrinological causes of dementia. *Int Psychogeriatr*, *17 Suppl 1*, S79-92.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, *12*(3), 189-198.
- Forsberg, U., Jonsson, P., Stegmayr, C., & Stegmayr, B. (2010). Microemboli, developed during haemodialysis, pass the lung barrier and may cause ischaemic lesions in organs such as the brain. *Nephrol Dial Transplant*, *25*(8), 2691-2695. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq116>
- Fotuhi, M., Hachinski, V., & Whitehouse, P. J. (2009). Changing perspectives regarding late-life dementia. *Nat Rev Neurol*, *5*(12), 649-658. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.175>
- Fukunishi, I., Kitaoka, T., Shirai, T., Kino, K., Kanematsu, E., & Sato, Y. (2002). Psychiatric disorders among patients undergoing hemodialysis therapy. *Nephron*, *91*(2), 344-347. <https://doi.org/10.1159/000058418>
- Giang, L. M., Weiner, D. E., Agganis, B. T., Scott, T., Sorensen, E. P., Tighiouart, H., & Sarnak, M. J. (2011). Cognitive function and dialysis adequacy: no clear relationship. *Am J Nephrol*, *33*(1), 33-38. <https://doi.org/10.1159/000322611>
- Goodman, W. G., Goldin, J., Kuizon, B. D., Yoon, C., Gales, B., Sider, D., Wang, Y., Chung, J., Emerick, A., Greaser, L., Elashoff, R. M., & Salusky, I. B. (2000). Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*, *342*(20), 1478-1483. <https://doi.org/10.1056/nejm200005183422003>
- Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., Decarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., Launer, L. J., Laurent, S., Lopez, O. L., Nyenhuis, D., Petersen, R. C., Schneider, J. A., Tzourio, C., Arnett, D. K., Bennett, D. A., Chui, H. C., Higashida, R. T., Lindquist, R., Nilsson, P. M., . . . Seshadri, S. (2011). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*, *42*(9), 2672-2713. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>
- Grimm, G., Stockenhuber, F., Schneeweiss, B., Madl, C., Zeitlhofer, J., & Schneider, B. (1990). Improvement of brain function in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Kidney Int*, *38*(3), 480-486.
- Griva, K., Stygall, J., Hankins, M., Davenport, A., Harrison, M., & Newman, S. P. (2010). Cognitive impairment and 7-year mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, *56*(4), 693-703. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.07.003>
- Guerin, A. P., Pannier, B., Marchais, S. J., & London, G. M. (2008). Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Curr Hypertens Rep*, *10*(2), 107-111.

- Ivan, C. S., Seshadri, S., Beiser, A., Au, R., Kase, C. S., Kelly-Hayes, M., & Wolf, P. A. (2004). Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 35(6), 1264-1268. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000127810.92616.78>
- Jahren-Dechent, W., Heiss, A., Schafer, C., & Ketteler, M. (2011). Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. *Circ Res*, 108(12), 1494-1509. <https://doi.org/10.1161/circresaha.110.234260>
- Jung, S., Lee, Y. K., Choi, S. R., Hwang, S. H., & Noh, J. W. (2013). Relationship between cognitive impairment and depression in dialysis patients. *Yonsei Med J*, 54(6), 1447-1453. <https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.6.1447>
- Kim, E. D., Meoni, L. A., Jaar, B. G., Shafi, T., Linda Kao, W. H., Estrella, M. M., Parekh, R., & Sozio, S. M. (2017). Association of Arterial Stiffness and Central Pressure With Cognitive Function in Incident Hemodialysis Patients: The PACE Study. *Kidney Int Rep*, 2(6), 1149-1159. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.07.013>
- Krishna, S. M., Moxon, J. V., & Golledge, J. (2015). A review of the pathophysiology and potential biomarkers for peripheral artery disease. *Int J Mol Sci*, 16(5), 11294-11322. <https://doi.org/10.3390/ijms160511294>
- Kurella, M., Chertow, G. M., Fried, L. F., Cummings, S. R., Harris, T., Simonsick, E., Satterfield, S., Ayonayon, H., & Yaffe, K. (2005). Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol*, 16(7), 2127-2133. <https://doi.org/10.1681/asn.2005010005>
- Kurella, M., Chertow, G. M., Luan, J., & Yaffe, K. (2004). Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc*, 52(11), 1863-1869. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52508.x>
- Kurella, M., Mapes, D. L., Port, F. K., & Chertow, G. M. (2006). Correlates and outcomes of dementia among dialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant*, 21(9), 2543-2548. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl275>
- Kurella Tamura, M., Larive, B., Unruh, M. L., Stokes, J. B., Nissenson, A., Mehta, R. L., & Chertow, G. M. (2010). Prevalence and correlates of cognitive impairment in hemodialysis patients: the Frequent Hemodialysis Network trials. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5(8), 1429-1438. <https://doi.org/10.2215/cjn.01090210>
- Kurella Tamura, M., & Yaffe, K. (2011). Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney Int*, 79(1), 14-22. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.336>
- Leinau, L., Murphy, T. E., Bradley, E., & Fried, T. (2009). Relationship between conditions addressed by hemodialysis guidelines and non-ESRD-specific conditions affecting quality of life. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4(3), 572-578. <https://doi.org/10.2215/cjn.03370708>
- London, G. M., Marchais, S. J., Safar, M. E., Genest, A. F., Guerin, A. P., Metivier, F., Chedid, K., & London, A. M. (1990). Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int*, 37(1), 137-142. <https://doi.org/10.1038/ki.1990.19>
- London, G. M., Pannier, B., & Marchais, S. J. (2013). Vascular calcifications, arterial aging and arterial remodeling in ESRD. *Blood Purif*, 35(1-3), 16-21. <https://doi.org/10.1159/000345172>
- Madero, M., & Sarnak, M. J. (2011). Does hemodialysis hurt the brain? *Semin Dial*, 24(3), 266-268. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2011.00857.x>
- McAdams-DeMarco, M. A., Tan, J., Salter, M. L., Gross, A., Meoni, L. A., Jaar, B. G., Kao, W. H., Parekh, R. S., Segev, D. L., & Sozio, S. M. (2015). Frailty and Cognitive Function in Incident Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10(12), 2181-2189. <https://doi.org/10.2215/cjn.01960215>
- MD, B. (2016). United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- Mitchell, G. F. (2008). Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol (1985)*, 105(5), 1652-1660. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90549.2008>

- Murray, A. M. (2008). Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Adv Chronic Kidney Dis*, 15(2), 123-132. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2008.01.010>
- Murray, A. M., & Knopman, D. S. (2010). Cognitive impairment in CKD: no longer an occult burden. *Am J Kidney Dis*, 56(4), 615-618. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.08.003>
- Murray, A. M., Tupper, D. E., Knopman, D. S., Gilbertson, D. T., Pederson, S. L., Li, S., Smith, G. E., Hochhalter, A. K., Collins, A. J., & Kane, R. L. (2006). Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology*, 67(2), 216-223. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000225182.15532.40>
- Naganuma, T., Uchida, J., Tsuchida, K., Takemoto, Y., Tatsumi, S., Sugimura, K., & Nakatani, T. (2005). Silent cerebral infarction predicts vascular events in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 67(6), 2434-2439. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00351.x>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53(4), 695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- O'Rourke, M. F., & Safar, M. E. (2005). Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension*, 46(1), 200-204. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000168052.00426.65>
- Pasch, A., Block, G. A., Bachtler, M., Smith, E. R., Jahnen-Dechent, W., Arampatzis, S., Chertow, G. M., Parfrey, P., Ma, X., & Floege, J. (2017). Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*, 12(2), 315-322. <https://doi.org/10.2215/cjn.04720416>
- Pasch, A., Faresse, S., Graber, S., Wald, J., Richtering, W., Floege, J., & Jahnen-Dechent, W. (2012). Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol*, 23(10), 1744-1752. <https://doi.org/10.1681/asn.2012030240>
- Raggi, P., Boulay, A., Chasan-Taber, S., Amin, N., Dillon, M., Burke, S. K., & Chertow, G. M. (2002). Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*, 39(4), 695-701.
- Sachdev, P. S., Lipnicki, D. M., Kochan, N. A., Crawford, J. D., Thalamuthu, A., Andrews, G., Brayne, C., Matthews, F. E., Stephan, B. C., Lipton, R. B., Katz, M. J., Ritchie, K., Carriere, I., Ancelin, M. L., Lam, L. C., Wong, C. H., Fung, A. W., Guaita, A., Vaccaro, R., . . . Santabarbara, J. (2015). The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration. *PLoS One*, 10(11), e0142388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142388>
- Schmidt, R., Schmidt, H., Curb, J. D., Masaki, K., White, L. R., & Launer, L. J. (2002). Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann Neurol*, 52(2), 168-174. <https://doi.org/10.1002/ana.10265>
- Sehgal, A. R., Grey, S. F., DeOreo, P. B., & Whitehouse, P. J. (1997). Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 30(1), 41-49.
- Seliger, S. L., Gillen, D. L., Longstreth, W. T., Jr., Kestenbaum, B., & Stehman-Breen, C. O. (2003). Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*, 64(2), 603-609. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00101.x>
- Shroff, R. C., McNair, R., Figg, N., Skepper, J. N., Schurgers, L., Gupta, A., Hiorns, M., Donald, A. E., Deanfield, J., Rees, L., & Shanahan, C. M. (2008). Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation*, 118(17), 1748-1757. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.783738>
- Smith, E. R., Ford, M. L., Tomlinson, L. A., Bodenham, E., McMahon, L. P., Faresse, S., Rajkumar, C., Holt, S. G., & Pasch, A. (2014). Serum calcification propensity predicts all-cause mortality in predialysis CKD. *J Am Soc Nephrol*, 25(2), 339-348. <https://doi.org/10.1681/asn.2013060635>

- Tasmoc, A., Donciu, M. D., Veisa, G., Nistor, I., & Covic, A. (2016). Increased arterial stiffness predicts cognitive impairment in hemodialysis patients. *Hemodial Int*, 20(3), 463-472.
<https://doi.org/10.1111/hdi.12406>
- Teng, E. L., & Chui, H. C. (1987). The Modified Mini-Mental State (3MS) examination. *J Clin Psychiatry*, 48(8), 314-318.
- Tholen, S., Schmaderer, C., Kusmenkov, E., Chmielewski, S., Forstl, H., Kehl, V., Heemann, U., Baumann, M., & Grimmer, T. (2014). Variability of cognitive performance during hemodialysis: standardization of cognitive assessment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 38(1-2), 31-38. <https://doi.org/10.1159/000357803>
- Tiffin-Richards, F. E., Costa, A. S., Holschbach, B., Frank, R. D., Vassiliadou, A., Kruger, T., Kuckuck, K., Gross, T., Eitner, F., Floege, J., Schulz, J. B., & Reetz, K. (2014). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients. *PLoS One*, 9(10), e106700.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106700>
- U.S. Renal Data System (USRDS). Chronic kidney disease in the adult NHANES population. 2009 ASRDS Annual Report Data. http://www.usrds.org/2009/pdf/V1_01_09.PDF. Accessed January 2, 2011. .
- Van Bortel, L. M., Laurent, S., Boutouyrie, P., Chowienczyk, P., Cruickshank, J. K., De Backer, T., Filipovsky, J., Huybrechts, S., Mattace-Raso, F. U., Protogerou, A. D., Schillaci, G., Segers, P., Vermeersch, S., & Weber, T. (2012). Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*, 30(3), 445-448. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0>
- Wolfgram, D., Vogt, E., Jahn, A. L., Smith, H. M., Sussman, J., Visotcky, A., Laud, P., & Whittle, J. (2016). Hemodynamics During Dialysis and Changes in Cognitive Performance. *Wmj*, 115(6), 311-316.
- Yaffe, K., Ackerson, L., Kurella Tamura, M., Le Blanc, P., Kusek, J. W., Sehgal, A. R., Cohen, D., Anderson, C., Appel, L., Desalvo, K., Ojo, A., Seliger, S., Robinson, N., Makos, G., & Go, A. S. (2010). Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc*, 58(2), 338-345.
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02670.x>
- Yokoyama, S., Hirano, H., Uomizu, K., Kajiya, Y., Tajitsu, K., & Kusumoto, K. (2005). High incidence of microbleeds in hemodialysis patients detected by T2*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 45(11), 556-560; discussion 560.
<https://doi.org/10.2176/nmc.45.556>

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Risikofaktoren für Demenz bei Hämodialysepatienten	6
Abbildung 2 Faktoren, die Einfluss auf die T50-Zeit haben	8
Abbildung 3 Rekrutierungs-Flowchart	12
Abbildung 4 T50-Zeit bei Erst- und Zweituntersuchung	20
Abbildung 5 MoCa-Rohwerte bei Erst -und Zweituntersuchung	22

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Demographische Daten, Komorbiditäten, Grunderkrankung, Laborparameter und dialysespezifische Daten	17
Tabelle 2 T50-Zeiten	19
Tabelle 3 MoCa-Ergebnisse Erstuntersuchung	20
Tabelle 4 MoCa-Ergebnisse Zweituntersuchung	21
Tabelle 5 Korrelationen des MoCa-Rohwerts und der Unterkategorien mit T-50 Baseline nach Spearman	23
Tabelle 6 Lineare Regressionsanalyse MoCa-Rohwert ohne Einflussfaktoren	23
Tabelle 7 Lineare Regressionsanalyse MoCa-Rohwert mit Einflussfaktoren	24
Tabelle 8 Lineare Regressionsanalyse Differenz MoCa-Rohwert ohne Einflussfaktoren	25
Tabelle 9 Lineare Regressionsanalyse Differenz MoCa-Rohwert mit Einflussfaktoren	25
Tabelle 10 Zusammenhang der T50-Zeit bei Erstuntersuchung mit der Differenz des MoCA-Rohwertes	26
Tabelle 11 Zusammenhang des MoCa-Rohwertes bei Erstuntersuchung mit der Differenz der T50-Zeit	26